Revista AgroTecnologia, Anápolis v.14, n.1, p. 70-80, 2023

ISSN eletrônico: 2179-5959 / ISSN impresso: 2179-5940

Universidade Estadual de Goiás

**EXPLORANDO O POTENCIAL TERAPÊUTICO DO LÁTEX DE *Calotropis procera*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

**EXPLORING THE THERAPEUTIC POTENCIAL OF *Calotropis procera*: A LITERATURE REVIEW**

Alysson César Silva VIANA Thâmara Machado e SILVA\*Eduardo Fernandes BARBOSA

**Resumo**

*Calotropis procera* (CP) é uma planta laticífera pertencente à família Apocynaceae, popularmente conhecida no Brasil como “algodão de seda”, “saco de velho” ou “queimadeira”. O presente estudo tratou-se de uma revisão narrativa de literatura com o objetivo de prospectar e agrupar as aplicações medicinais e/ou farmacológicas descritas para o látex de CP e seus possíveis mecanismos de ação. As bases de dados utilizadas foram “PubMed”, “LILACS” e “Periódicos CAPES” e, após submissão aos critérios de inclusão e exclusão, os trabalhos aptos foram selecionados para compor os resultados e discussão desta revisão. Dentre as principais atividades farmacológicas do látex de CP encontradas destacam-se as atividades anti-inflamatória (principal), imunomoduladora, citotóxica, anti-helmíntica, anti-diarreica, anti-nociceptiva, anti-fúngica e anti-diabética; a natureza bioquímica dos compostos bem como os principais mecanismos de ação destes foram discutidos. O potencial do látex de CP como fonte de compostos biologicamente ativos é inegável. Torna-se necessário que outros estudos sejam desenvolvidos para elucidar os mecanismos de ação ainda não compreendidos, eventos adversos e dosagens seguras para que se possa finalmente progredir para a realização de ensaios clínicos.

**Palavras-chave**: *Calotropis procera*, exsudato, apliações medicinais.

**Abstract**

*Calotropis procera* (CP) is a dairy plant belonging to the Apocynaceae family, popularly known in Brazil as “silk cotton”, “old man’s bag” or “quemadeira”. The present study was a narrative literature review with the objective of prospecting and grouping the medicinal and/or pharmacological applications described for CP latex and its possible mechanisms of action. The databases used were “PubMed”, “LILACS” and “Periódicos CAPES” and, after submission to the inclusion and exclusion criteria, the suitable works were selected to compose the results and discussion of this review. Among the main pharmacological activities of CP latex found, anti-inflammatory (main), immunomodulatory, cytotoxic, anthelmintic, anti-diarrheal, anti-nociceptive, anti-fungal and anti-diabetic activities stand out; the biochemical nature of the compounds as well as their main mechanisms of action were discussed. The potential of CP latex as a source of biologically active compounds is undeniable. It is necessary for other studies to be developed to elucidate mechanisms of action that are not yet understood, adverse events and safe dosages so that clinical trials can finally be progressed.

**Keywords**: *Calotropis procera, exudate, medicinal applications*.

 Thâmara Machado e Silva thamaramachado.silva@gmail.com

1 Alysson César Silva Viana

2 Thâmara Machado e Silva ORCID: 0000-0003-0597-2178

3Eduardo Fernandes Barbosa ORCID: 0000-0003-3372-6839

Universidade Federal do Oeste da Bahia, Campus Barreiras, Bahia.

Manuscrito recebido: 24/10/2023

Aceito para publicação:13/12/2023

**Introdução**

O uso de plantas com fins medicinais é tão antigo quanto a própria existência humana. A farmacopeia de Shen Nung, imperador da China por volta de 2730 a 3000 aC, já descrevia a utilização de plantas como ópio e acônito para fins curativos e terapêuticos. No Egito, a farmacopeia de Ebers Papyrus cuja escrita data de 1500 aC também dissertava sobre o uso medicinal de ópio, mamona e outros extratos vegetais. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que 80% da população mundial usa ervas medicinais e outras plantas no contexto de algum aspecto da atenção primária à saúde (OMS, 2002).

Neste cenário merece destaque a *Calotropis procera*  (CP) (Figura 1), uma planta laticífera pertencente à família Apocynaceae e a subfamília Asclepiadaceae popularmente conhecida no Brasil como: “algodão de seda”, “saco de velho” e “queimadeira” (KISMANN; GROTH, 1999) (LORENZI; MATOS, 2002), introduzida no Brasil por volta de 1900, sendo as regiões Norte e Nordeste (sobretudo em áreas de Cerrado e Caatinga) as de maior prevalência da espécie devido a grande amplitude de tolerância à precipitação (FABRICANTE et al., 2013).

**Figura 1.** *Calotropis procera.*

Fonte:https://indiabiodiversity.org/species/show/265660. Acesso em 12 de junho de 2023.

Todas as porções da planta, ao serem quebradas, liberam o látex (AZHAR et al., 2014), um dos principais componentes ativos presentes em CP. Os exsudatos vegetais são obtidos a partir de danos mecânicos (ou por meio de insetos) às diversas partes da planta um fato previsível, uma vez que estes exsudatos estão relacionados à defesa da planta contra injúrias mecânicas ou causadas por microrganismos (SHUKLA et al., 2016).

As aplicações e atividades farmacológicas dos compostos do látex de CP tem sido gradativamente reconhecidas e ganhado validação a nível global (ALENCAR et al., 2004, CAVALCANTE et al, 2020). A aplicação mais comumente retratada e testada se baseia no envolvimento do látex de CP na modulação do processo inflamatório (ALENCAR et al., 2004, SOUSA, 2020.) variando desde modelos de monoartrite induzida em ratos (KUMAR et al., 2011), de úlcera gástrica induzida (BHARTI et al., 2010) até modelos de edema, peritonite e cistites hemorrágicas (ALENCAR et al., 2004).

Diante deste cenário, o presente trabalho buscou agrupar as evidências científicas produzidas até o momento sobre as ações terapêuticas de CP, bem como dos seus constituintes responsáveis por tais ações e possíveis mecanismos de ação farmacológicos, fornecendo uma base sólida no que tange a sua caracterização.

**Material e Métodos**

O presente estudo tratou-se de uma revisão narrativa de literatura, desenvolvida a partir de uma abordagem qualitativa. Os estudos levantados sobre as aplicabilidades medicinais e/ou farmacológicas do látex de CP foram buscados junto às bases de dados: Periódicos CAPES (busca dos termos “*Calotropis procera* ”, “Medicinal plants”, “Medicine”, “Plants, Medicinal”, “Pharmacy, Therapeutics and Pharmacology” e “látex”), LILACS ( busca dos termos “*Calotropis procera* ”e “latex”) e PubMed (busca dos termos “Calotropis”, “procera” e “latex”. Os termos foram lançados em combinação, utilizando para isso o operador booleano “AND”). As referidas bases de dados foram selecionadas considerando-se a credibilidade, a gratuidade e os conceitos positivos do ponto de vista científico. O presente estudo foi conduzido sem recorte temporal.

No processo de triagem, a partir da leitura dos títulos dos artigos encontrados em todas as bases pesquisadas, foram excluídos aqueles que não se relacionavam com o tema proposto, considerando-se os descritores apresentados. Os estudos de revisões sistemáticas e de literatura, ensaios laboratoriais e/ou clínicos, atividades em mamíferos; artigos publicados em inglês, espanhol ou português foram elegíveis para leitura integral e extração de dados.

# Resultados e Discussão

# A elegibilidade dos artigos está representada na Figura 2, com total de 54 trabalhos selecionados para o estudo.

**Texto

Descrição gerada automaticamente**

**Figura 2.** Fluxograma descritivo para a busca e seleção de trabalhos científicos utilizados na revisão.

*Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.*

As atividades terapêuticas farmacológicas descritas para o látex de CP estão descritas na Tabela 1.

**Tabela 1**. Principais atividades farmacológicas descritas para o látex de *Calotropis procera* e seus respectivos números de trabalhos encontrados na literatura de acordo com a metodologia proposta.

|  |  |
| --- | --- |
| **Atividade Descrita** | **Quantidade de Artigos** |
| Anti-diabética | 3 |
| Ativação Muscular | 2 |
| Antifúngica | 2 |
| Anti-diarreica | 3 |
| Anti-helmintica | 3 |
| Antineoplásica | 5 |
| Antinociceptiva | 2 |
| Anti-inflamatória | 21 |
| Imunomoduladora | 7 |
| Outras | 6 |
| **Total** | **54** |

*Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.*

A atividade anti-inflamatória do látex de CP foi a mais recorrente, com 21 trabalhos encontrados, representando 37,9%. Kumar et al. (2019) utilizando extrato metanólico do látex seco (MeDL) de CP demonstrou efeito anti-inflamatório na colite ulcerativa induzida por ácido acético em camundongos. No estudo realizado por (KUMAR; ROY, 2009) a atividade do látex seco (DL) e do extrato de metanol (MeDL) do látex foi demonstrada em modelos de monoartrite induzida por complexo de Freund. Os animais doentes testados apresentaram, além de melhora histológica, melhora da inflamação, motilidade e analgesia. Os mesmos autores demonstraram extensa atividade anti-inflamatória de MeDL ao diminuir a infiltração de células inflamatórias, por meio da inibição da permeabilidade vascular, no tecido intra-articular, com efeito comparável ao do fármaco Rofecoxib (inibidor seletivo de COX-2 utilizado como anti-inflamatório padrão). Para além desses mecanismos de ação, Bharti et al. (2010) ainda demonstraram que DL e MeDL neutralizam diretamente a acidez gástrica por um mecanismo ainda desconhecido, dado que sugere a importância tanto do DL quanto do MeDL na prevenção de úlceras gástricas.

Também foi demonstrada a eficácia das frações aquosas (AqDL) e do MeDL do látex seco e de proteínas isoladas do látex seco (LP) em modelo de febre induzida por leveduras em ratos (efeito comparável ao fármaco padrão utilizado, o paracetamol) (KUMAR et al., 2017).

Kumar et al. (2017) identificou que a ação anti-pirética era maior nos constituintes não proteicos (AqDL e MeDL) do que no constituinte proteico do látex de CP (LP). Tal observação pode ser parcialmente explicada pelo fato de que os constituintes proteicos não penetram ativamente na barreira hematoencefálica, não contribuindo para a diminuição de TNFα e PGE2 na região hipotalâmica tal qual AqDL e MeDL fizeram.

Além disso, Alencar et al. (2004) observou que, em modelos de inflamação, todas as atividades anti-inflamatórias do látex concentraram-se na sua fração proteica, de modo que amostras de látex submetidas a processos de desnaturação proteica por meio de aquecimento durante 30 a 60 minutos tiveram seu efeito anti-inflamatório completamente abolido.

Por sua vez, em trabalho mais recente, com o mesmo objetivo de prevenir a mucosite oral induzida por anti-neoplásicos, Ramos et al. (2020) estudou individualmente a ação das principais proteínas presentes na fração LP. As proteases presentes em LP revelaram-se não benéficas no tratamento da mucosite; já a fração denominada LP PII, composta de osmotina e cisteína peptidases, inibiram os principais marcadores inflamatórios e o recrutamento celular. Ambos os peptídeos que compõem a fração LP PII compartilham semelhanças estruturais com a adiponectina humana, envolvida na regulação negativa de mediadores pró-inflamatórios, sendo esta uma via importante a ser investigada como mecanismo de ação.

A atividade farmacológica de imunomodulação foi encontrada em aproximadamente 14% dos artigos recuperados por esta revisão, representando a segunda atividade farmacológica mais relatada do látex de CP (Tabela 1).

A modulação de cascatas imunológicas envolvidas no choque séptico induzido por *Salmonella typhimurium* possibilitou, em modelos letais de choque séptico induzidos por essa bactéria, a sobrevivência dos animais que receberam a fração proteica (LP) do látex. Esses resultados foram mais expressivos quando o LP foi administrado por via intraperitonial, mas também ocorreram quando da administração oral e subcutânea (LIMA-FILHO et al., 2010).

Em um outro modelo de infecção por *Salmonella,* a febre tifoide em murinos, a LP do látex quando administrada intraperitonialmente previamente à infecção conseguiu proteção contra o desafio infeccioso em questão. O percentual de sobrevivência dos animais tratados foi de 100% em 7 dias, enquanto o grupo controle teve todos os animais mortos após 1 a 3 dias da infecção (OLIVEIRA et al., 2012).

Em ambos os estudos sobre a atividade de LP contra infecção por Salmonella, Lima-Filho et al. (2020) e Oliveira et al. (2012) identificaram que a LP não atua diretamente contra o microrganismo, mas sinaliza respostas imunomoduladoras para combatê-lo.

Além do seu papel imunomodulador em vias de resposta a infecções bacterianas, o látex de CP também se mostrou útil na modulação das vias envolvidas na cicatrização de feridas dérmicas. Em modelos suínos de feridas, a fração aquosa do látex de CP quando aplicada topicamente gerou diminuição da área da ferida, melhora na síntese de colágeno além de ausência de sinais flogísticos quando em comparação com os grupos controles (RASIK et al., 1999). Além da atividade cicatricial, o látex de CP também demonstrou ser útil como anti-queloidal (ADEROUNMU et al., 2013).

Um outro trabalho estudou a ação da fração proteica (LPPI) do látex de CP contra infecções experimentais, in vitro e in vivo, de Listeria monocytogenes. A taxa de sobrevivência in vivo dos camundongos que receberão LPPI foi de 80% contra 0% daqueles que receberam placebo (albumina) (NASCIMENTO et al., 2016).

Nascimento et al. (2016) demonstrou que a subfração LP-P1 de LP modula o estresse oxidativo. Isso foi corroborado por Chaudhary et al. (2015) que evidenciou a eliminação de radicais livres in vitro por LP-P1 bem como constatou que, dentre as frações de LP, a LP-P1 é a única desprovida de atividade proteolítica.

As atividades antineoplásicas (citotóxicas) do látex de CP foram demonstradas em pouco mais de 10% dos artigos recuperados nesta revisão (Tabela 1).

Em modelos de carcinoma hepatocelular de camundongo as subfrações de MeDL do látex foram avaliadas quanto à sua atividade citotóxica em diferentes concentrações. Apenas a fração 8 exibiu um potente efeito citotóxico nas células tumorais. (CHOEDON et al., 2006). Em um outro estudo, as quitinases isoladas de LP-P1 demonstraram atividade citotóxica contra linhagens celulares humanas de câncer de cólon, cérebro e ovário (VIANA et al., 2017).

Choedon et al. (2006) e Viana et al. (2017), apesar de estudarem diferentes subfrações do látex, evidenciaram que ela é baseada em seu mecanismo anti-inflamatório. Sabe-se que a inflamação no microambiente tumoral, envolvendo citocinas pró-inflamatórias e espécies reativas de oxigênio, ativa vias de sinalização envolvidas na carcinogênese. No trabalho de Choedon et al. (2006) as quitinases presentes em LP-P1 concentraram toda a atividade antitumoral presente nesta subfração; por sua vez, Viana et al. (2017) observou que o efeito citotóxico de DL foi acompanhado pela fragmentação intracelular do DNA da célula-alvo.

Oliveira et al. (2007) corroboraram com a propriedade de interferência no DNA da célula tumoral com consequente ação antineoplásica. Nesse estudo, outras linhagens de células neoplásicas (leucemia pró-mielocítica, cólon, mama, cérebro) foram suprimidas após tratamento com subfrações da LP do látex de CP. Pouca atividade não seletiva direcionada a células não tumorais foi detectada, sem alterações de morfologia e viabilidade celular destas. Os efeitos citotóxicos da subfração de LP foram, portanto, extremamente seletivos (OLIVEIRA et al., 2007).

Assim como evidenciado por Viana et al. (2017), Oliveira et al. (2007) também encontraram evidências de que LP inibiu a síntese de DNA de uma maneira não correlacionada à inibição da topoisomerase, mas sim interferindo diretamente na molécula de DNA e acionando o mecanismo de apoptose. Induzir apoptose, um tipo de morte celular programada e bioquimicamente controlada, em células tumorais é extremamente interessante para um anti-neoplásico.

A atividade anti-helmíntica do látex de CP foi destacada em 5,2% dos artigos recuperados por esta revisão (Tabela 1).

No trabalho de Al-Qarawi et al. (2001) a fração proteica não dialisável do látex (LP) de CP demonstrou atividade tóxica contra espécies de *Haemonchus contortus*, uma espécie de nematódeo parasita de ruminantes. In vivo, a produção de ovos do parasita foi reduzida, mas não completamente suprimida; bem como a condição clínica dos animais tratados foi melhor (menos apatia e inapetência) em relação aos animais do grupo não tratado. Já em testes in vitro, o LP demonstrou extrema atividade letal aos nematódeos (AL-QARAWI et al., 2001). A atividade do látex seco de CP contra *Schistossoma mansoni* também foi evidenciada in vivo, após infecções induzidas em camundongos (EL-DIN et al., 2014).

Um outro trabalho demonstrou a atividade vermicida do látex seco (DL) de CP em minhocas adultas (que tem sido utilizado como modelo de teste padrão para selecionar compostos anti-helmínticos). O efeito de DL sobre as minhocas foi dose dependente variando desde perda de motilidade em doses menores (5 a 10mg/dl) até perda de resposta aos estímulos externos em doses maiores (100mg/dl) que eventualmente progrediu para morte (SHIVKAR; KUMAR 2003).

Em todos esses trabalhos, o mecanismo de ação não foi esclarecido. Entretanto existe ação tóxica lesiva do látex contra os helmintos estudados. Shivkar e Kumar (2003) observou o surgimento de manchas hemorrágicas na superfície dos vermes antes de sua morte, mas o mecanismo pelo qual o látex realiza esse comprometimento funcional não foi elucidado.

A Atividade antidiarreica do látex de CP também esteve presente entre os artigos recuperados nesta revisão, representando 5,2% dos artigos recuperados (Tabela 1).

Foi demonstrada atividade do látex seco (DL) de CP na diarreia induzida por óleo de rícino em camundongos. Atraso na diarreia induzida por óleo de rícino é uma característica dos anti-inflamatórios não esteroides (AINEs), incluindo a fenilbutazona (PBZ). O efeito antidiarreico de DL foi significativo e semelhante ao de PBZ (KUMAR et al., 2001).

Após a constatação da atividade antidiarreica do DL de CP, um outro trabalho foi realizado para analisar o efeito direto de DL na função dos músculos lisos do trato gastrointestinal em camundongos. Nele, Kumar et al. (2004) corroborou as atividades antidiarreicas de DL encontradas no primeiro trabalho, postulando que o mecanismo de ação envolvido é a inibição da propulsão gastrointestinal e da secreção de fluidos. O mecanismo mais específico ainda não foi elucidado (KUMAR; SHIVKAR, 2004).

A atividade anti-nociceptiva do látex de CP esteve presente em 3,4% dos artigos recuperados por esta revisão (Tabela).

A fração proteica (LP) do látex de CP mostrou efeito antinociceptivo dose dependente em três modelos diferentes de nocicepção em camundongos. Inibições sobre as constrições abdominais induzidas por ácido acético em camundongos ficou evidente após administração intraperitonial de LP. Em outros modelos de teste de dor, o teste da formalina e da placa quente, LP também demonstrou atividade antinociceptiva quando comparado ao grupo controle (SOARES et al., 2005).

Soares et al. (2005) e Dewan et al. (2000) não determinaram um mecanismo de ação específico para a ação anti-nociceptiva do látex de CP. Entretanto, ambos observaram que a ação analgésica, tanto o látex seco (DL) quando a fração proteica (LP), não é modificada pela Naloxona (um antagonista opióide). Dessa maneira sabe-se que, independente de estar atuando na periferia ou no sistema nervoso central, tal mecanismo não envolve receptores opióides.

A atividade anti-fúngica do látex de CP esteve presente em 3,4% dos artigos recuperados por esta revisão (Tabela 1).

O látex fresco de CP demonstrou inibir o crescimento in vitro de três fungos: *Trichophyton* spp., *Microsporum spp*. e *Epidermophyton*spp, de maneira dose-dependente (ALIYU et al., 2015) Também foi demonstrada a atividade anticandidial in vitro de extratos do látex de CP; a atividade contra Candida albicans, importante causadora de infecções fúngicas nosocomiais em pacientes imunocomprometidos, foi considerada estatisticamente significante, com efeito comparável ao Clotrimazol (um dos antifúngicos padrão) (KUMAR et al., 2005).

Em ambos os estudos, Aliyu et al. (2015) e Kumar et al. (2005) colocam que os mecanismos de ação da atividade antifúngica do látex de CP ainda precisam ser elucidados. Kumar et al. (2005) propõe que tal atividade possa estar relacionada a presença de enzimas e cisteína proteases presentes no látex.

Diversas outras atividades farmacológicas do látex de CP encontram sustento na literatura que representaram 12,1% dos artigos recuperados por esta revisão.

Malabade e Taranalli (2015) e Lima et al. (2012) demonstraram efeitos do látex no sistema nervoso central. No primeiro trabalho a melhora da cognição em camundongos com amnésia tem como mecanismo de ação as possíveis inibições da acetilcolinesterase, aumento dos níveis de dopamina, além de interferência em outras vias ainda desconhecidas (MALABADE; TARANALLI, 2015). Por sua vez, Lima et al. (2012) evidenciou a ação depressora do látex no sistema nervoso cujo mecanismo de ação pode estar relacionado a um mecanismo modulador nos sistemas glutamato e GABA (importantes neurotransmissores).

O extrato alcoólico do látex de CP também foi avaliado para proteção contra infarto do miocárdio induzido por isoproterenol em camundongos. O pré-tratamento com o látex reduziu significativamente os níveis de creatina quínase fração MB (CK-MB) e de lactato desidrogenase (LDH), enzimas marcadoras de dano muscular miocárdico. Efeitos histológicos também foram significativos, destacando-se a redução da infiltração leucocítica e degeneração de miofibras no miocárdio do grupo pré-tratado (AHMED et al., 2004).

A atividade antidiabética do látex de CP foi apresentada por 5,2% dos artigos recuperados nesta revisão. Um dos estudos avaliou o papel da fração proteica (LP) do látex de CP na homeostase glicêmica in vivo. LP reduziu significativamente a glicemia, sem causar hipoglicemia, em animais alimentados; bem como mostrou idêntico potencial redutor após administração de glicose. No entanto, não houve alteração direta da secreção de insulina (DE OLIVEIRA et al., 2019).

Efeito protetor da suspensão aquosa do látex seco de CP contra estresse oxidativo e dano renal em camundongos diabéticos (modelo experimental de diabetes induzido por aloxana) também foi evidenciado. Tratamento dos camundongos diabéticos com a suspensão aquosa produziu redução dose dependente da glicemia plasmática, diminuição da glicosúria e proteinúria, bem como redução histológica significativa do dano renal induzido pela diabetes (KUMAR; PADHY, 2011).

**Conclusão**

As aplicações medicinais e/ou farmacológicas descritas do látex de CP e seus possíveis mecanismos de ação foram apresentadas, sendo que se pode destacar a ação anti-inflamatória como principal. Os mecanismos de ação de boa parte das ações descritas também foram apresentados.

A principal atividade farmacológica do látex de CP é a anti-inflamatória; outras atividades prevalentes incluem ação imunomoduladora, citotóxica, anti-helmíntica, anti-diarreica, anti-nociceptiva, anti-fúngica, anti-diabética, muscular, além de outras atividades menos prevalentes.

A prospecção, análise, categorização e discussão das principais atividades descritas do látex de CP resultou na classificação das ações farmacológicas do látex em 10 classes. A apresentação da natureza bioquímica dos compostos testados, extraídos do látex, para os quais atribui-se aplicação médica e/ou farmacológica, foi parcialmente elucidada, uma vez que uma pequena parte dos trabalhos que compõe essa revisão analisam o látex bruto, sem fracionamento prévio, dificultando, portanto, a categorização da natureza bioquímica do princípio ativo. Quanto aos mecanismos de ação, a despeito de grande parte dos trabalhos recuperados por esta revisão os apresentarem, uma pequena parte ainda os consideram desconhecidos.

**Considerações Finais**

O potencial do látex de CP como fonte de compostos biologicamente ativos é inegável. Agora, torna-se necessário que outros estudos sejam desenvolvidos para elucidar os mecanismos de ação ainda não compreendidos e os princípios ativos das ações farmacológicas do látex de CP apresentadas, com foco nas mais prevalentes (anti-inflamatória, imunomoduladora, citotóxica e antidiabética); bem como os eventos adversos e as doses seguras em tais contextos, para que se possa finalmente progredir para a realização de ensaios clínicos

**Referências**

ADEROUNMU, A.O., et al. Wound-healing and potential anti-keloidal properties of the latex of *Calotropis procera* (Aiton) Asclepiadaceae in Rabbits. **African Journal of** **Traditional**, **Complementary** **and Alternative Medicines,** v. 10, n. 3, p. 574–579, 2013.

AHMED, K. K. M., et al. Effect of *Calotropis procera* latex on isoproterenol induced myocardial infarction in albino rats. **Phytomedicine,**v. 11, n. 4, p. 327-330, 2004

ALENCAR, N.M., et al. Anti-inflammatory effect of the latex from *Calotropis procera* in three different experimental models: peritonitis, paw edema and hemorrhagic cystitis. **PlantaMed,** v. 70, n. 12, p. 1144-1149, 2004.

ALIYU R.M., et al. Efficacy and phytochemical analysis of latex of *Calotropis procera* against selected dermatophytes. **Journal of Intercultural Ethnopharmacology, v.** 4, n. 4, p.314-317, 2015.

AL-QARAWI, A. A., et al. A preliminary study on the anthelmintic activity of *Calotropis procera* latex against *Haemonchus contortus* infection in Najdi sheep. **Veterinary Research Communication,** v. 25, n. 1, p. 61-70, 2001.

AZHAR M. F., et al. Study of ethnobotany and indigenous use of *Calotropis procera* (ait.) in cholistan desert, punjab, pakistan. **Journal of Agricultural Research,** v. 52, n. 1, p.117-126, 2014.

BHARTI S., et al. Protective effect of *Calotropis procera* latex extracts on experimentally induced gastric ulcers in rat. **Journal of Ethnopharmacology,**  v. 127, n. 2, p. 440-444, 2010.

CAVALCANTE G.S., et al. Chemical constituents of *Calotropis procera* latex and ultrastructural effects on *Haemonchus contortus*. **Brazilian Journal of Veterinary Parasitology,** v. 29, n. 2, 2020.

CHAUDHARY P., et al. Antiedematogenic and antioxidant properties of high molecular weight protein sub-fraction of *Calotropis procera* latex in rat. **Journal of Basic** and **Clinical Pharmacy,** v. 6, n. 2, p. 69-73, 2015.

CHOEDON T., et al. Anticancer and cytotoxic properties of the latex of *Calotropis procera* in a transgenic mouse model of hepatocellular carcinoma. **World Journal of Gastroenterology,**  v. 12, n. 16, p. 2517-2522, 2006.

DEWAN S., et al. Preliminary studies on the analgesic activity of latex of *Calotropris procera*. **Journal Ethnopharmacology,** v. 73, n.1-2, p.307- 311, 2000.

EL-DIN SH, et al. Potential effect of the medicinal plants *Calotropis procera*, *Ficus elastica* and *Zingiber officinale* against Schistosoma mansoni in mice. **Pharmaceutical Biology,** v .52, n. 2, p. 144-150,   2014.

FABRICANTE J.R., et al. Aspectos da ecologia de *Calotropis procera (*Apocynaceae) em uma área de caatinga alterada pelas obras do projeto de integração do rio são francisco em mauriti, ce. **Rodriguésia,** v. 64, n. 3, p.647–654, 2013.

KISMANN K G; GROTH D. **Plantas infestantes e nocivas**, Segunda Edição, Basf, São Paulo. 1999.

KUMAR VL, et al. In Vivo Efficacy of Latex from *Calotropis procera* in Ameliorating Fever-Biochemical Characteristics and Plausible Mechanism.Applied **Biochemistry** and **Biotechnology,** v. 182, n. 3, p. 1229-1239, 2017.

KUMAR V. L., et al. Protection afforded by methanol extract of *Calotropis procera* latex in experimental model of colitis is mediated through inhibition of oxidative stress and pro-inflammatory signaling. **Biomedicine** & **Pharmacotherapy,** v.109, p.1602-1609, 2019.

KUMAR V. L., et al.. Protective effect of proteins derived from the latex of *Calotropis procera* against inflammatory hyperalgesia in monoarthritic rats. **Phytotherapy Research,** v. 25 n. 9, p. 1336-1341, 2011.

KUMAR V .L., PADHY B.M., Protective effect of aqueous suspension of dried latex of *Calotropis procera* against oxidative stress and renal damage in diabetic rats. **Biocell,** v. 35, n. 3, p.63-69, 2011.

KUMAR VL, ROY S., Protective effect of latex of *Calotropis procera* in Freund's Complete Adjuvant induced monoarthritis. **Phytotherapy Research,** v. 23, n. 1, p.1-5, 2009.

KUMAR V. L., SHIVKAR Y. M., In vivo and in vitro effect of latex of *Calotropis procera* on gastrointestinal smooth muscles. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 93, n. 2-3 p. 377-379, 2004.

KUMAR V. L., SHIVKAR Y. M., Involvement of prostaglandins in inflammation induced by latex of *Calotropis procera*. **Mediators  of Inflammation,**  v.13, n. 3, p. 151-155, 2004.

LIMA R.C., et al. Anticonvulsant action of *Calotropis procera* latex proteins. **Epilepsy & Behavior,** v. 23, n. 2, p.123-126, 2012.

LIMA-FILHO J.V., et al. Proteins from latex of *Calotropis procera* prevent septic shock due to lethal infection by Salmonella enterica serovar Typhimurium. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 129, n. 3, p.327-334, 2010.

LORENZI H., MATOS F. J. A., Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. I**nstituto Plantarum,** São Paulo. 2020.

MALABADE R. TARANALLI A. D., *Calotropis procera*: A potential cognition enhancer in scopolamine and electroconvulsive shock-induced amnesia in rats. **Indian Journal of Pharmacology,** v. 47, n. 4, p. 419-424, 2015.

NASCIMENTO D.C., et al. Latex protein extracts from *Calotropis procera* with immunomodulatory properties protect against experimental infections with Listeria monocytogenes. **Phytomedicine,** v. 23, n. 7, p. 745-753, 2016.

OLIVEIRA J.S., et al. In vivo growth inhibition of sarcoma 180 by latex proteins from *Calotropis procera*. **Naunyn**-**Schmiedeberg's**  **Archives of Pharmacology,** v. 382, n. 2, p. 139-149,  2010.

OLIVEIRA R.S., et al. Inflammation induced by phytomodulatory proteins from the latex of *Calotropis procera* (Asclepiadaceae) protects against Salmonella infection in a murine model of typhoid fever. **Inflammation Research,**  v. 61, n. 7, p. 689-698, 2012.

RAMOS M.V., et al. Anti-inflammatory latex proteins of the medicinal plant *Calotropis procera*: a promising alternative for oral mucositis treatment. **Inflammation Research,** v. 69, n. 9, p. 951-966,  2020.

RASIK A.M., et al. Healing potential of *Calotropis procera* on dermal wounds in Guinea pigs. **Journal of Ethnopharmacology,** v. 68, n. 1-3 , p. 261-266, 1999.

SOUSA B.F., e. Efeito modulador de proteínas do látex de *Calotropis procera* no processo inflamatório agudo em animais infectados com Salmonella. 2020. 56 f. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2020.

SHIVKAR Y. KUMAR V., Anthelmintic Activity of Latex of *Calotropis procera* . **Pharmaceutical Biology,** v. 41 p. 263-265, 2003.

SOARES P.M., et al. Antinociceptive activity of *Calotropis procera* latex in mice. **Journal of Ethnopharmacology,** v.99, n. 1, p.125-129, 2005.

VIANA C.A., et al. Cytotoxicity against tumor cell lines and anti-inflammatory properties of chitinases from *Calotropis procera* latex. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol,**v. 390, n. 10, p. 1005-1013, 2017.