

MINISTÉRIO DA SAÚDE

MONOGRAFIA DAS ESPÉCIES POLYGONUM
HYDROPIPEROIDES E POLYGONUM ACRE (ERVA-DE-
BICHO)

Organização: Ministério da saúde e Anvisa

Fonte do recurso: Ação 20K5 (DAF/ SCTIE/ MS)/ 2012

Brasília

2014

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Inflorescências de <i>P. hydropiperoides</i>	8
Figura 2. Excicata de <i>P. hydropiperoides</i>	9
Figura 3. Partes aéreas de <i>P. acre</i>	10
Figura 4. Inflorescências de <i>P. acre</i>	10
Figura 5. Fotodocumento dos caracteres macroscópicos de <i>P. hydropiperoides</i>	12
Figura 6. Desenho esquemático da anatomia foliar de <i>P. hydropiperoides</i>	13
Figura 7. Desenho esquemático das partes aéreas e o fruto de <i>P. hydropiperoides</i>	14
Figura 8. Microscopia da face adaxial (A) e abaxial (B) de células epidérmicas de <i>P. hydropiperoides</i>	15
Figura 9. Anatomia foliar de <i>P. acre</i>	15

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Tabela 1. Hierarquia taxonômica de <i>Polygonum hydropiperoides</i> . e <i>Polygonum acre</i>	7
---	---

CONSULTA PÚBLICA

ABREVIATURAS

CIM: Concentração inibitória mínima

DMSO: Dimetilsulfóxido

I.P.: Intraperitoneal

LC₅₀: Concentração letal para 50% dos indivíduos

TPA: 13-acetato-12-O-tetradecanoilforbol

CONSULTA PÚBLICA

SUMÁRIO

1 IDENTIFICAÇÃO	7
1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA	7
1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA	7
1.3 FAMÍLIA	7
1.4 FOTO DA PLANTA	8
1.5 NOMENCLATURA POPULAR	11
1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA	11
1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS	11
2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS	12
2.1 PARTE UTILIZADA/ ÓRGÃO VEGETAL	12
2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	12
2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA	14
2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES	16
3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE	17
3.1 ESPÉCIE VEGETAL/ DROGA VEGETAL	17
3.1.1 Caracteres organolépticos	17
3.1.2 Requisitos de pureza	17
3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns	17
3.1.2.2 Microbiológico	17
3.1.2.3 Teor de umidade	17
3.1.2.4 Metal pesado	18
3.1.2.5 Resíduos químicos	18
3.1.2.6 Cinzas	18
3.1.3 Granulometria	18
3.1.4 Prospecção fitoquímica	18
3.1.5 Testes físico-químicos	19
3.1.6 Testes de identificação	19
3.1.7 Testes de quantificação	19
3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não	19
3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade	19
3.2 DERIVADO VEGETAL	20

3.2.1	Descrição	20
3.2.2	Método de obtenção	20
3.2.3	Caracteres organolépticos	20
3.2.4	Requisitos de pureza	20
3.2.4.1	<i>Perfil de contaminantes comuns</i>	20
3.2.4.2	<i>Microbiológico</i>	21
3.2.4.3	<i>Teor de umidade</i>	21
3.2.4.4	<i>Metal pesado</i>	21
3.2.4.5	<i>Resíduos químicos</i>	21
3.2.5	Testes físico-químicos	21
3.2.6	Prospecção fitoquímica	21
3.2.7	Testes de identificação	21
3.2.8	Testes de quantificação	22
3.2.8.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	22
3.3	PRODUTO FINAL	22
3.3.1	Forma farmacêutica	22
3.3.2	Testes específicos por forma farmacêutica	22
3.3.3	Requisitos de pureza	22
3.3.4	Resíduos químicos	23
3.3.5	Prospecção fitoquímica	23
3.3.6	Testes de identificação	23
3.3.7	Testes de quantificação	23
3.3.7.1	<i>Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não</i>	23
4	INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA	24
4.1	USOS POPULARES/ TRADICIONAIS	24
4.2	PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS	24
4.3	ESTUDOS NÃO CLÍNICOS	24
4.3.1	Estudos toxicológicos	24
4.3.1.1	<i>Toxicidade aguda</i>	24
4.3.1.2	<i>Toxicidade subcrônica</i>	25
4.3.1.3	<i>Toxicidade crônica</i>	25
4.3.1.4	<i>Genotoxicidade</i>	25
4.3.1.5	<i>Sensibilização dérmica</i>	25
4.3.1.6	<i>Irritação cutânea</i>	25

4.3.1.7 Irritação ocular	26
4.3.2 Estudos farmacológicos	26
4.3.2.1 Ensaios <i>in vitro</i>	26
4.3.2.2 Ensaios <i>in vivo</i>	30
4.4 ESTUDOS CLÍNICOS	32
4.4.1 Fase I	32
4.4.2 Fase II	32
4.4.3 Fase III	32
4.4.4 Fase IV	32
4.4.5 Estudos observacionais	33
4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO	33
4.5.1 Vias de Administração	33
4.5.2 Dose Diária	33
4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)	33
4.5.4 Período de Utilização	33
4.5.5 Contra Indicações	33
4.5.6 Grupos de Risco	34
4.5.7 Precauções de Uso	34
4.5.8 Efeitos Adversos Relatados	34
4.5.9 Interações medicamentosas	34
4.5.9.1 <i>Descritas</i>	34
4.5.9.2 <i>Potenciais</i>	34
4.5.10 Informações de superdosagem	35
4.5.10.1 <i>Descrição do quadro clínico</i>	35
4.5.10.2 <i>Ações a serem tomadas</i>	35
5 INFORMAÇÕES GERAIS	36
5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS/ FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA	36
5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS	36
5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO	36
5.4 ROTULAGEM	36
5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS	36
5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL	36

1 IDENTIFICAÇÃO

1.1 NOMENCLATURA BOTÂNICA

As plantas descritas nesta monografia tem como nomes oficiais *Polygonum hydropiperoides* Michx. e *Polygonum acre* Lam. (1, 2).

1.2 SINONÍMIA BOTÂNICA

A espécie *P. hydropiperoides* Michx. tem como sinônimas aceitas: *Polygonum hydropiperoides* (Michx.) Small, *Polygonum punctatum* Elliott e *Persicaria hydropiperoides* (Michx.) Small, *Polygonum barbatum* Linn., *Polygonum mite* Pers (2). Para a espécie *Polygonum acre* Lam., a sinonímia ou homônimo aceito é *Polygonum acre* Kunth (1).

1.3 FAMÍLIA

Pertencentes à Família *Polygonaceae*, suas respectivas hierarquias taxonômicas estão descritas na Tabela 1 (1):

Tabela 1. Hierarquia taxonômica de *Polygonum hydropiperoides* e *Polygonum acre*.

	Hierarquia
Classe	Equisetopsida C. Agardh
Subclasse	Magnoliidae Novák ex Takht
Superordem	Caryophyllanae Takht.
Ordem	Caryophyllales Juss. ex Bercht. & J. Presl
Família	Polygonaceae Juss
Gênero	<i>Polygonum</i>

1.4 FOTO DA PLANTA

A espécie *P. hydropiperoides* pode ser visualizada na Figura 1 e sob forma de exsicata na Figura 2. As partes aéreas de *P. acre* estão representadas na Figura 3 e suas inflorescências na Figura 4.



Figura 1. Inflorescências de *P. hydropiperoides* (1).



Figura 2. Excicata de *P. hydropiperoides* (1).



Figura 3. Partes aéreas de *P. acre* (3).



Figura 4. Inflorescências de *P. acre* (3).

1.5 NOMENCLATURA POPULAR

Os nomes populares aceitos para a espécie *P. hydropiperoides* relatados são: smartweed, erva-de-bicho, capiçoba, pimenta-d'água, pimenta-do-brejo, cataia, persicaria (4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Já para a espécie *P. acre*, também é encontrado o nome erva-de-bicho, além de capiçoba, pimenta d'água, pimenta-do-brejo, cataia, potincoba, percicária-do-Brasil, petincobe, erva pulgueira, cataria, capetiçoba, acataia e catalã (4).

1.6 DISTRIBUIÇÃO GEOGRÁFICA

A espécie *P. hydropiperoides* é de ocorrência comum nas Américas, estando presente nos biomas próximos a rios e lagos. No Brasil, *P. hydropiperoides* é encontrada principalmente no sul, sudeste e centro-oeste, sendo relatada sua presença nas planícies inundadas do trecho superior do rio Paraná. Ainda ocorre no noroeste da Argentina, sendo detectada facilmente na província de Entre Ríos. Na América do Norte é encontrada no pântano do Lago Boeuf, Los Angeles, EUA (5, 6, 9, 12, 15, 16, 17, 18). Ainda é encontrada no Uruguai, Índia e Tailândia (19, 20, 21). A espécie *P. acre* é encontrada em regiões temperadas, tropicais e subtropicais. É originária da Ásia e encontra-se aclimatada no Brasil em todos os Estados, particularmente no Rio Grande do Sul, Pará, Maranhão, Bahia, Distrito Federal, Goiás, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Rio de Janeiro, Minas Gerais, São Paulo, Paraná e Santa Catarina (4).

1.7 OUTRAS ESPÉCIES CORRELATAS DO GÊNERO, NATIVAS OU EXÓTICAS ADAPTADAS

Dado não encontrado na literatura consultada.

2 INFORMAÇÕES BOTÂNICAS

2.1 PARTE UTILIZADA/ ÓRGÃO VEGETAL

A literatura relata a utilização das folhas, raízes, sementes, bem como das partes aéreas e da planta inteira de *P. hydropiperoides* (4, 5, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31). É reportado o uso das folhas e caule de *P. acre* (3).

2.2 DESCRIÇÃO MACROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

É encontrada na literatura a caracterização macroscópica da anatomia foliar de *P. hydropiperoides*, a qual pode ser visualizada em forma de documento fotográfico na Figura 5 ou na forma de desenho esquemático na Figura 6. Ainda, é apresentado o desenho esquemático de partes aéreas da planta, incluindo o fruto, na Figura 7.



Figura 5. Fotodocumento dos caracteres macroscópicos de *P. hydropiperoides* (5).

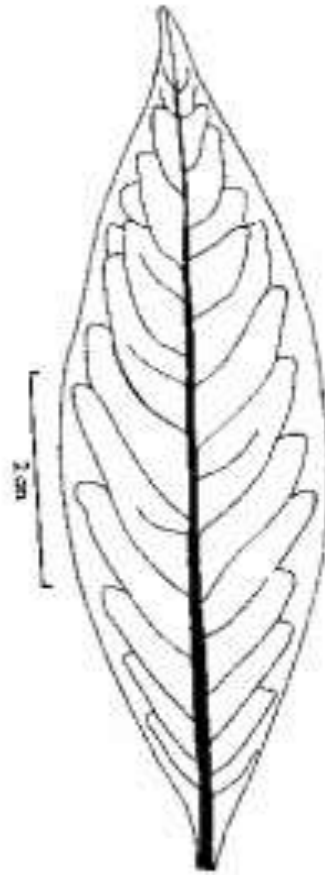


Figura 6. Desenho esquemático da anatomia foliar de *P. hydropiperoides* (5).

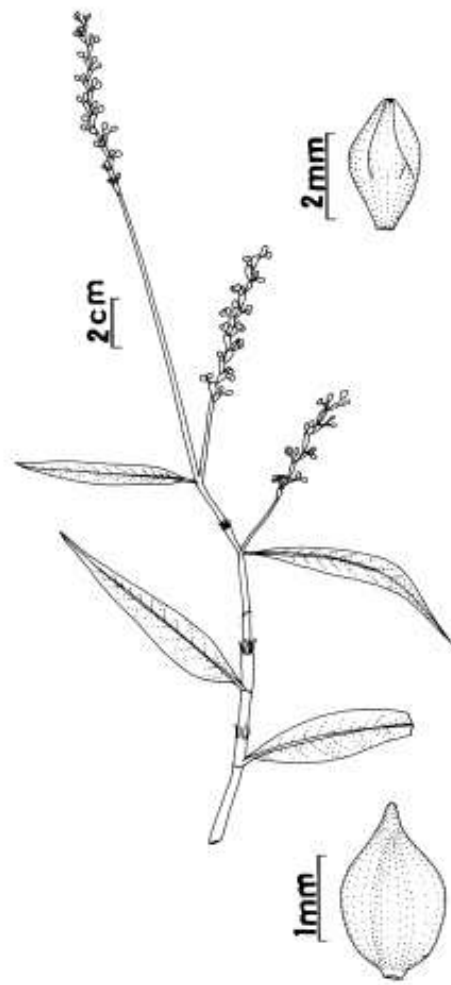


Figura 7. Desenho esquemático das partes aéreas e o fruto de *P. hydropiperoides* (20)

2.3 DESCRIÇÃO MICROSCÓPICA DA PARTE DA PLANTA UTILIZADA

As folhas de *P. hydropiperoides* encontram-se descritas quanto a sua anatomia microscópica como sendo detentoras de células epidérmicas com paredes anticlinais retas na face adaxial (Figura 7 A) e sinuosas na face abaxial (Figura 7 B). Ainda é relatada a presença de pelos tectores e glandulares com quatro células apicais em ambas as faces. Detecta-se drusas de oxalato de cálcio entre as duas camadas do mesofilo eidioblastos epidérmicos são observados na face adaxial. O bordo da folha é percorrido por uma nervura fimbrial de terceira ordem e a nervação é do tipo campitódroma broquidódroma (5).

A microscopia da anatomia foliar de *P. acre* está representada na Figura 8. Esta espécie apresenta ausência de endoderme bem definida com estrias de Caspary, ócrea com numerosos tricomas pluricelulares, cavidades secretoras localizadas apenas na face abaxial da epiderme, fibras presentes internamente ao xilema do caule, feixe invertido na nervura principal, e presença de pêlos lignificados no bordo da folha (32). Ainda, é relatada a presença de drusas intrafoliares em uma concentração de 39.6 ± 7 drusas/ mm^2 de área foliar. O diâmetro das drusas foi calculado, estando em torno de 58 ± 10.3 μm . Elas se distribuem aleatoriamente na superfície foliar sendo encontradas entre os parênquimas paliçádico e esponjoso e podem ser visualizadas na Figura 9.

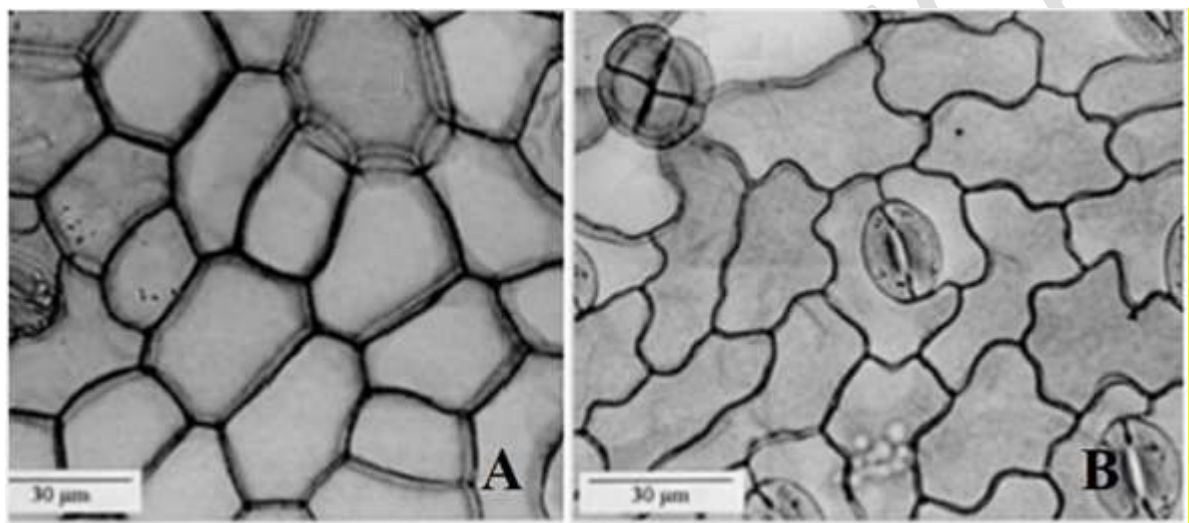


Figura 8. Microscopia da face adaxial (A) e abaxial (B) de células epidérmicas de *P. hydropiperoides* (5).

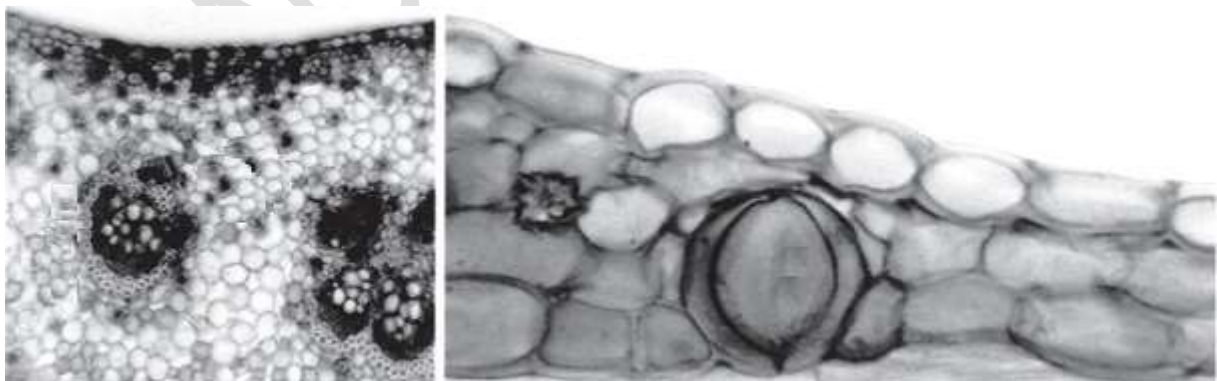


Figura 9. Anatomia foliar de *P. acre* (32).

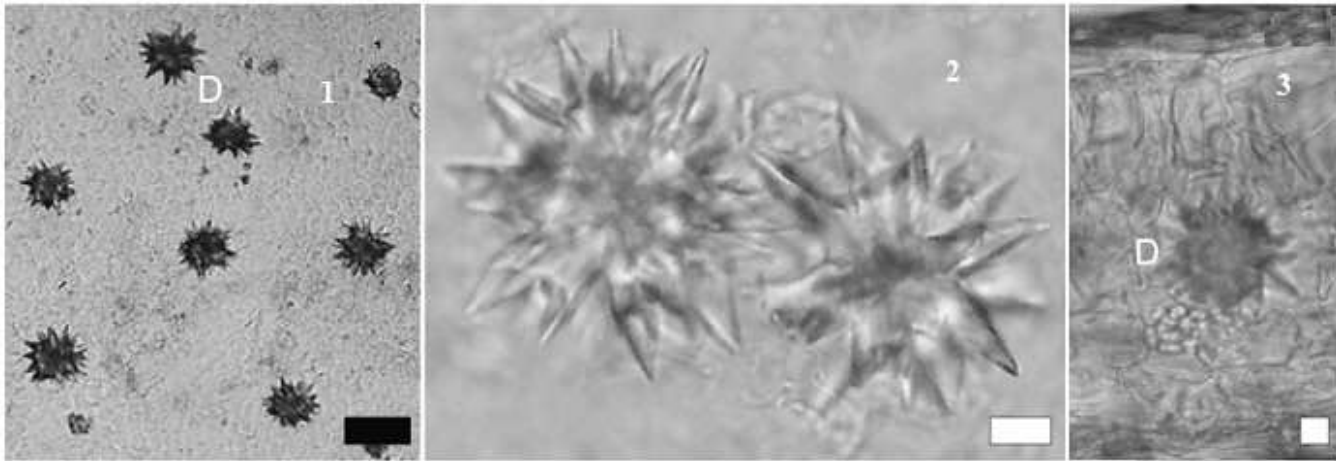


Figura 9. Drusas (D), randomicamente dispersas 1 e em detalhe 2. (21)

2.4 INFORMAÇÕES SOBRE POSSÍVEIS ESPÉCIES VEGETAIS SIMILARES QUE POSSAM SER UTILIZADAS COMO ADULTERANTES

Dado não encontrado na literatura consultada.

3 INFORMAÇÕES DE CONTROLE DE QUALIDADE

3.1 ESPÉCIE VEGETAL/ DROGA VEGETAL

3.1.1 Caracteres organolépticos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2 Requisitos de pureza

3.1.2.1 Perfil de contaminantes comuns

É descrito que a presença de esponjas de água (*Radiospongilla amazonensis*) podem colonizar talos e folhas de *P. hydropiperoides* (16). É relatada a contaminação das folhas por cério em plantas coletadas no Equador (29).

3.1.2.2 Microbiológico

O controle de qualidade microbiológico previsto para preparações à base de *P. acre*, consiste na determinação do número total de micro-organismos e pesquisa de *Salmonella* sp, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (3).

3.1.2.3 Teor de umidade

O teor de umidade das folhas e caule de *P. acre* foi determinado por dois métodos. O primeiro, dessecação em balança com infravermelho, descreve um teor médio de umidade de $6,02 \pm 0,12$ (% m/m), já a perda por dessecação em estufa mostrou um teor médio de umidade de $12,34 \pm 0,29$ (% m/m) (3).

3.1.2.4 Metal pesado

P. hydropiperoides possui alta capacidade de acumular cobre, zinco e chumbo em suas folhas e em maior concentração nas suas raízes (17).

3.1.2.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.2.6 Cinzas

É descrito um teor de cinzas totais de 13,76% e teor de cinzas insolúveis em ácido de $1,38 \pm 0,46$ % (% m/m) para *P. acre* (3).

3.1.3 Granulometria

As partes aéreas de *P. acre* pulverizadas em moinho e submetidas à passagem forçada por tamises com abertura de malha de 0,125; 0,177; 0,42; 0,84; 2,0 mm, resultaram em um tamanho médio de partícula de 0,761 mm (3).

3.1.4 Prospecção fitoquímica

Para a espécie *P. acre*, a triagem fitoquímica dos metabólitos secundários foi realizada através de reações químicas de caracterização, bem como cromatografia em camada delgada. Testes indicaram a presença de flavonoides, taninos, saponinas, mono, sesqui e diterpenos, derivados cinâmicos, proantocianidinas condensadas e leucoantocianidinas (3). Já para *P. hydropiperoides*, a identificação de classes químicas descrita na literatura foi realizada por cromatografia bidimensional em camada delgada, tendo sido relatada a presença de ácido melilótico, ácido m-hidróxibenzóico. (33).

3.1.5 Testes físico-químicos

A determinação do pH de uma solução aquosa a 1% de droga vegetal da espécie *P. acre*, apresentou pH igual a $6,70 \pm 1,12$ (3).

3.1.6 Testes de identificação

Para a espécie *P. hydropiperoides*, há um relato de uso de cromatografia em camada delgada bidimensional (33) e para *P. acre* o uso de reações químicas diversas de caracterização de classes químicas e cromatografia em camada delgada (3). Testes histoquímicos para o material vegetal fresco de ambas as espécies são descritos: Sudan IV para a localização de cutina, suberina e outros materiais lipídicos; solução aquosa de cloreto férrico a 10%, acrescida de pequena porção de carbonato de cálcio, para localização de compostos fenólicos; utilização do reativo de biureto para identificação de proteínas; uso do reativo de Wagner e de Mayer Valser para identificação de alcaloides; reação com etanol grau absoluto para identificação de inulina; a reação com ácidos clorídrico e sulfúrico para identificação de cristais de oxalato de cálcio; e a aplicação do lugol para a localização de amido (5).

3.1.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.1.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Na espécie *P. hydropiperoides* há relatos da presença de ácido melilótico e ácido m-hidróxibenzóico (33).

3.1.8 Outras informações úteis para o controle de qualidade

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2 DERIVADO VEGETAL

3.2.1 Descrição

O termo “Derivado vegetal” se refere a todo tipo de extrativo processado a partir da droga vegetal ou uma parte dela. São exemplos de derivados vegetais os óleos essenciais, extrato alcoólico, extrato hidroalcoólico, extrato metanólico, entre outros.

3.2.2 Método de obtenção

A metodologia de obtenção de extrato etanólico, descrita para *P. hydropiperoides* é por maceração ou percolação a quente em Soxlet (6, 23, 25, 34). O extrato aquoso pode ser obtido por infusão ou maceração das folhas ou partes aéreas (9, 35, 36). O extrato diclorometânico foi obtido por Soxlet, já os extratos metanólico e hidroalcoólico das partes aéreas foram obtidos por maceração à frio (6, 26). O extrato clorofórmico foi preparado via maceração ou obtido por extração líquido-líquido, a partir de um extrato etanólico (18, 19). Para *P. acre* o extrato aquoso foi obtido por decocção tanto do caule como das folhas e o extrato seco foi obtido por percolação (3).

3.2.3 Caracteres organolépticos

O suco de *P. hydropiperoides* é descrito como apresentando sabor acre e picante (5).

3.2.4 Requisitos de pureza

3.2.4.1 Perfil de contaminantes comuns

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.2 Microbiológico

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.3 Teor de umidade

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.4 Metal pesado

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.4.5 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.5 Testes físico-químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.6 Prospecção fitoquímica

Foi relatada a presença de esteróides ou triterpenos, cumarinas, polifenóis, heterosídeos flavônicos, saponinas e taninos no extrato hidroalcoólico de *P. hydropiperoides* (37). Nos caules e folhas de *P. acre* foram encontrados flavonóides, taninos, saponinas, mono, sesqui e diterpenos, derivados cinâmicos, proantocianidinas condensadas e leucoantocianidinas (3).

3.2.7 Testes de identificação

É descrita a utilização de cromatografia em camada delgada (CCD) para detecção de metabólitos secundários, espectrofotometria de luz visível e espectroscopia de ressonância magnética nuclear 2D (27, 37).

3.2.8 Testes de quantificação

Para *P. hydropiperoides* o conteúdo de fenóis totais foi realizado pelo método do reagente de Ciocalteu (23).

3.2.8.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

É descrita grande quantidade de heterosídeos flavônicos em *P. hydropiperoides* (concentração não relatada) (37). Ainda, foi encontrado um teor compostos fenólicos totais de 3,61 µg de equivalentes de pirocatecol a cada 4 µg de extrato (23). É relatada alta incidência de compostos fenólicos em *P. acre*, porém suas concentrações não foram informadas. Ainda, apresenta quantidades razoáveis de taninos condensados e fenóis totais (concentrações não informadas), enquanto os taninos gálicos podem estar completamente ausentes (32).

3.3 PRODUTO FINAL

3.3.1 Forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.2 Testes específicos por forma farmacêutica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.3 Requisitos de pureza

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.4 Resíduos químicos

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.5 Prospecção fitoquímica

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.6 Testes de identificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.3.7 Testes de quantificação

Dado não encontrado na literatura consultada.

3.2.7.1 Componentes químicos e suas concentrações: descritos e majoritários, ativos ou não

Dado não encontrado na literatura consultada.

4 INFORMAÇÕES DE SEGURANÇA E EFICÁCIA

4.1 USOS POPULARES/ TRADICIONAIS

A espécie *P. hydropiperoides* é utilizada por via oral (interno e externo) ou tópica na forma de infusão das folhas (6, 38), para lavagem de espinhas, lesões e erupções cutâneas e no tratamento de hemorroidas (6, 9, 38). As sementes são usadas no alívio de cólicas, mas não é descrita a forma de uso. Às partes aéreas são atribuídas propriedades antinociceptivas, diuréticas e anti-inflamatórias. As raízes são usadas como adstringentes e uma pasta feita a partir delas é utilizada no tratamento da escabiose. O chá dos brotos é usado em lavagem de lesões superficiais, sendo considerado um bom cicatrizante (22). Ainda é relatado seu uso como antisséptico (39). *P. acre* tem utilização relatada como desinfetante e também no tratamento de hemorroidas, em forma de banho de assento (3). É descrita sua utilização como anti-hemorrágico e expectorante (40). Seu emprego medicinal ainda inclui o tratamento de má circulação, varizes, úlceras varicosas e no controle da escabiose (32).

4.2 PRESENÇA NA NOTIFICAÇÃO DE DROGAS VEGETAIS

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3 ESTUDOS NÃO CLÍNICOS

4.3.1 Estudos toxicológicos

4.3.1.1 Toxicidade aguda

Estudos de toxicidade aguda foram realizados em camundongos com extratos metanólico e aquoso de *P. hydropiperoides* nas doses de 200 a 2000 mg/ kg. Os extratos foram administrados em dose única por via oral. A dose máxima, de 2000 mg/ Kg para ambos

os extratos, não provocou mortalidade nos animais após 24 h (41). Já para o extrato aquoso liofilizado das partes aéreas, aplicado sobre cultura de células Vero ou HEp-2, observou-se uma concentração máxima não citotóxica de 450 µg/ mL (10).

A administração via oral, em dose única, de 0,5, 1 e 2 g/ kg de extrato etanólico de *P. acre* foi realizada em camundongos. A dose de 2 g/ kg provocou 50% de mortalidade entre 37 e 41 h após a administração, enquanto que a dose de 1 g/ kg provocou 30% de mortalidade. Nos animais que receberam a administração de ambos os extratos, observou-se indícios de cardiomegalia, hepatomegalia, diminuição no peso dos rins e pulmões e aumento do tamanho do pâncreas (3). Os autores do estudo consideraram os extratos metanólico e aquoso de alta toxicidade para humanos (3).

4.3.1.2 Toxicidade subcrônica

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.3 Toxicidade crônica

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.4 Genotoxicidade

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.5 Sensibilização dérmica

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.6 Irritação cutânea

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.1.7 Irritação ocular

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.3.2 Estudos farmacológicos

4.3.2.1 Ensaios *in vitro*

Ensaios de citotoxicidade foram realizados com extratos de ambas as espécies de interesse. O extrato hidroalcoólico liofilizado de *P. hydropiperoides* resuspenso em DMSO (dimetilsulfóxido) e adicionado em cultura de células Vero (ATCC CCL-81). Não foi relatada a parte da planta utilizada para obtenção do extrato, sendo determinado que a concentração máxima não citotóxica sobre estas células foi de 1250 µg/ mL (34). Extratos clorofórmico e etanólico (70%) de *P. acre* resuspenso (10 mg) em DMSO, foram adicionados em cultura de células de fibroblastos. A concentração que provocou a mortalidade de 50% das células (LC₅₀) observada foi de 100 µg/ mL (3).

O extrato de *P. hydropiperoides*, obtido com diferentes graduações alcoólicas, de 0% (extrato aquoso) a 100% (extrato etanólico), foi testado a 20% (m/v) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* pelo método de difusão em ágar. Não foi relatada a parte da planta utilizada para obtenção do extrato e foi utilizada ciprofloxacina a 0,1 mg/ mL contra *E. coli* e amoxicilina a 0,1 mg/ mL contra *S. aureus* como controles positivos e álcool etílico como controle negativo. Atividade antibacteriana contra *S. aureus* foi observada nos extratos obtidos com todas as graduações alcoólicas, sendo mais proeminente nas graduações de 60 e 100%. Entretanto, nenhum dos extratos analisados foi capaz de inibir o crescimento da bactéria *E. coli* (42). Foi realizado o ensaio da concentração inibitória mínima (CIM) por método de diluição em caldo com o extrato etanólico das folhas frente a cepas de *S. aureus* e *E. coli*, sendo utilizados os antibióticos tetraciclina (0,1 mg/ mL) e amoxicilina (0,1 mg/ mL) como controles positivos. A CIM encontrada frente à cepa de *S. aureus* foi de 1 mg/ mL,

enquanto que para tetraciclina foi de 0,25 µg/ mL e para a amoxicilina foi de 8 µg/ mL. Não foi observada atividade frente à *E. coli* nas concentrações testadas (25).

Os extratos diclorometânico seco, metanólico seco, hidroalcoólico seco e extrato aquoso seco das folhas de *P. hydropiperoides* foram testados frente *Bacillus subtilis* CCMA 29:10 e ATCC 6633, *Micrococcus luteus* CCMA 29:45 e ATCC 9341, *Staphylococcus aureus* CCMA 29:305 e ATCC 6538 P, *Pseudomonas aeruginosa* CCMA 29:39, *Escherichia coli* CCMA 29:424 e ATCC 11105, *Candida albicans* CCMA 29: Y-1, *Mucor* sp. CCMA 29:276 e *Aspergillus niger* CCMA 29:110. O ensaio foi realizado pelo método de difusão em disco e fez uso de 25 mg de cada extrato. O extrato diclorometânico inibiu todos os micro-organismos testados, enquanto que o extrato metanólico inibiu apenas o crescimento de *Bacillus subtilis*. Os demais extratos não foram efetivos na inibição do crescimento microbiano (6). Outro estudo avaliou a atividade antibacteriana dos extratos diclorometânico e etanólico, não tendo sido relatada a parte da planta utilizada para obtenção do extrato. Os resultados, que ratificam o estudo anteriormente citado, mostraram atividade antibacteriana do extrato diclorometânico frente *B. subtilis*, *M. luteus*, *Listeria monocytogenes* e *S. aureus*. O extrato metanólico também mostrou-se efetivo contra estas mesmas cepas, no entanto, as concentrações que provocaram um efeito bacteriostático não foram descritas (39). Já o extrato clorofórmico teve a CIM determinada pelo método de microdiluição em caldo frente a cepas de *S. aureus* ATCC 6538p, ATCC 700699, ATCC 43300 e USA 100. Para as cepas ATCC 700699 e ATCC 43300 a CIM foi de 500 µg/ mL. Para as demais cepas a concentração inibitória mínima encontrada foi maior que 500 µg/ mL (43).

Ainda foi avaliada a atividade antifúngica do extrato diclorometânico das partes aéreas frente à cepa de *Cladosporium sphaerospermum*. O extrato mostrou-se um antifúngico efetivo no ensaio bioautográfico com esporos de *C. sphaerospermum*, mas não é relatada a concentração em que esse efeito ocorreu (4). Em outro estudo, observou-se a atividade antifúngica do extrato diclorometânico frente a *Candida albicans* e *Aspergillus niger*. O extrato metanólico, entretanto, foi efetivo apenas frente a *A. niger* e as concentrações nas quais foi alcançada a inibição dos micro-organismos não foram descritas (39). A atividade antifúngica dos extratos aquoso, diclorometânico e metanólico das folhas de *P. hydropiperoides* foi determinada frente a cepas de *Microsporium canis*, *M. gypseum*, *Trichophyton mentagrophytes* ATCC 9972, *T. rubrum* e *Epidermophyton floccosum*. Foi realizado o ensaio da CIM por método de difusão em ágar Sabouraud-cloranfenicol. Os extratos foram diluídos em DMSO para se obter as concentrações de 7,8 a 1000 µg/ ml e cetoconazol e anfotericina foram utilizados como controles positivos. Os extratos aquoso e

metanólico não demonstraram atividade inibitória na maior concentração testada. Entretanto para o extrato diclorometânico foi observada uma CIM de 250 µg/ ml frente às cepas de *M. canis*, *M. gypseum*, *T. mentagrophytes* ATCC 9972, e de 50 µg/ ml frente a *T. rubrum* e *E. floccosum* (26). Já pelo método de disco-difusão em ágar, os extratos diclorometânico e metanólico das folhas tiveram suas atividades inibitórias avaliada frente a *Candida albicans* ATCC10231, *Aspergillus fumigatus* CECT2071, *A. niger* CECT2574, *Cladosporium cladosporioides* CECT2111, *Cryptococcus neoformans* CECT1075, *Microsporium gypseum* CECT2908, *Penicillium purpurogenum* CECT2314, *Saccharomyces cerevisiae* CECT1324, *Trichophyton mentagrophytes* CECT2795, *Neurospora crassa* ATCC9279 e *Fusarium oxysporum* var. *pinaster*. Discos de papel (diâmetro: 13 mm) foram impregnados com 100 µL dos extratos nas concentrações de 5 e 10 mg/ disco, ou 20 µL de anfotericina B (controle positivo, 1 mg/ mL). Para o extrato diclorometânico foram observados halos de inibição nas concentrações de 5 e 10 mg/ disco, respectivamente: 13mm/ 13mm frente à *C. albicans* , sem atividade/ 14 mm frente a *C. cladosporioides*, 18 mm/ 18 mm frente a *C. neoformans*, 14 mm/ 14 mm frente a *S. cerevisiae*, 19 mm/ 19 mm frente a *T. mentagrophytes*. O extrato diclorometânico não apresentou atividade antifúngica contra as demais cepas e o extrato metanólico não apresentou atividade contra nenhuma cepa testada (28).

O extrato etanólico seco, obtido a partir de caules e folhas de *P. acre*, teve seu potencial antimicrobiano avaliado frente a cepas de *S. aureus* ATCC 25923, *E. coli* ATCC 25922, *Staphylococcus epidermidis* ATCC12228, *Bacillus subtilis* ATCC 9362. Utilizou-se as concentrações de 3,30, 100 e 300 mg/ mL do extrato ressuspenso em DMSO e o ensaio foi realizado pelo método de difusão em ágar. Foi observado halo de inibição na concentração mais elevada de 103 ± 5 mm para *S. aureus*, 167 ± 3 mm para *S. epidermidis* e 91 ± 4 mm para *E. coli*. A concentração de 300 mg/ mL não foi capaz de inibir o crescimento de *B. subtilis*. A concentração inibitória mínima (CIM) em microplaca para *S. aureus* foi de 10 mg/ mL (3).

O extrato aquoso seco, obtido a partir de partes aéreas de *P. hydropiperoides*, teve seu potencial antiviral avaliado. O extrato foi testado em uma série de diluições, sendo a concentração máxima testada de 450 µg/ mL. Cultura de células Vero e HEp-2 foram infectadas com vírus VHS- 1 (vírus do herpes simples tipo 1) ou VSR (vírus respiratório sincicial e ADV-7 (adenovirus sorotipo 7) e após expostas ao extrato. A atividade citopática foi considerada positiva nas concentrações que reduziram o título viral em 99%. Foi observada atividade anti-herpética frente ao VHS com efetividade de 50% (LC₅₀) em concentrações de 39 a 169 µg/ mL. Já frente ao VSR, o mesmo efeito foi obtido em concentrações de 78 a 120 µg/ mL. Não foi observada atividade frente ao vírus ADV-7 em

nenhuma das concentrações (9). A atividade antiviral do extrato etanólico seco foi avaliada contra o vírus HSV-1 inoculado em células Vero. O extrato ressuspenso em DMSO foi testado nas concentrações de 1250, 625, 312,5 µg/ mL. A LC₅₀ observada, de 1230 µg/ mL foi mais elevada que a do controle positivo (aciclovir), de 45 µg/ mL (33).

A potencial atividade antitumoral dos extratos metanólico, acetato de etila, éter de petróleo e clorofórmico das partes aéreas de *P. hydropiperoides* foi avaliada. Para tanto, os extratos foram aplicados sobre em discos de batata nas concentrações de 50, 100, 200 e 400 µg/ disco. O método consistiu em analisar a inibição do crescimento tumoral induzido pela bactéria *Agrobacterium tumefaciens* no tecido vegetal da batata e os resultados deste teste podem prever atividades antitumorais potenciais em mamíferos, uma vez que o mecanismo neoplásico é o mesmo para plantas e animais. Os resultados mais relevantes foram obtidos com o extrato em éter de petróleo e com o extrato clorofórmico, os quais inibiram em 57,1 e 41,9% o crescimento tumoral, respectivamente, na concentração de 400 µg/ disco. A concentração calculada para inibir 50% do crescimento tumoral foi de 290 µg/ disco para o extrato em éter de petróleo e para os demais foi maior que 400 µg/ disco (19).

Foi avaliado o potencial antioxidante do extrato etanólico das raízes, folhas e sementes de *P. hydropiperoides*. No ensaio foi avaliada a capacidade da amostra em doar hidrogênios para o radical DPPH, prevenindo sua oxidação, pelo método de Blois. A concentração que inibiu 50% da oxidação deste radical foi de 35,62 µg/ mL, enquanto que para o controle positivo, o ácido ascórbico, foi de 23,35 µg/ mL. No ensaio de atividade antioxidante, frente ao radical hidroxila, foi utilizado o BHT como controle positivo. A concentração que inibiu 50% da oxidação do radical hidroxila foi de 82,05 µg/ mL para o extrato e de 49,63 µg/ mL para o BHT. O ensaio de atividade neutralizadora de óxido nítrico, formado a partir do nitroprussiato de sódio, utilizou a curcumina como controle positivo. A concentração que neutralizou 50% do óxido nítrico formado foi de 39,45 µg/ mL para o extrato e de 15,46 µg/ mL para a curcumina (23).

Em um estudo com extrato aquoso bruto das folhas secas de *P. hydropiperoides* (16,67 g/ L), foi avaliada a mudança de absorção de água no intestino de ratos. Observou-se que a lavagem da porção intestinal do íleo com o extrato proporcionava um aumento da absorção tecidual de água pelo mesmo (35).

São relatadas ainda, atividades anti-inflamatória, antipirética, hipotensiva e anti-histamínica para o extrato hidroalcoólico da planta inteira, porém sem informações adicionais (4).

4.3.2.2 Ensaio *in vivo*

A atividade antiúlcera dos extratos aquoso e metanólico de *P. hydropiperoides* foi avaliada em ratos, através da administração das doses de 100 e 200 mg/ kg, v.o. Os resultados indicaram que o extrato metanólico na dose de 200 mg/ kg, protegeu contra a úlcera gástrica e reduziu significativamente o índice de ulceração, já o extrato aquoso não foi eficaz (41).

Os extratos metanólico, aquoso e diclorometânico de *P. hydropiperoides* tiveram sua ação anti-inflamatória avaliada em ratos, no modelo de edema de pata induzido por carragenina. Não foi relatada a parte da planta usada na obtenção dos extratos. Os extratos, na dose de 200 mg/ kg, foram administrados em dose única por via oral e aindometacina na dose de 10 mg/ kg foi utilizada como controle positivo. Foi avaliada a inibição do edema em 3,4 e 5h após a administração da carragenina. O extrato metanólico inibiu o edema em 6,0%, 29,7% e 29,2% em 3h, 4h e 5h, respectivamente, enquanto que para o extrato aquoso, os resultados foram de 65,7%, 69,9% e 60,2% em 3h, 4h e 5h, respectivamente. O extrato diclorometânico não foi capaz de inibir o edema em nenhum tempo avaliado. O controle positivo inibiu 89,4%, 97,4% e 95,6% em 3h, 4h e 5h, respectivamente. Ainda na mesma dose, esses extratos foram administrados via tópica a fim de se observar o efeito anti-inflamatório frente ao edema de orelha induzido por TPA (13-acetato de 12-O-tetradecanoilforbol) em camundongos. O extrato diclorometânico inibiu 31,3% do edema, o extrato metanólico, 30,1% e o aquoso, 14%, enquanto que o controle positivo inibiu o edema em 64% (44).

As atividades antinociceptiva, anti-inflamatória e diurética foram avaliadas para os extratos metanólico, acetato de etila, éter de petróleo e clorofórmico de *P. hydropiperoides* nas doses de 200 e 400 mg/ kg. A parte da planta utilizada não é descrita. Para avaliar a atividade antinociceptiva foi utilizado o método de contorções induzidas por ácido acético em camundongos albinos Swiss. Já para o teste de atividade anti-inflamatória, o método empregado foi o edema de pata induzido por carragenina em ratos adultos Long Evans. Por fim, a atividade diurética foi avaliada pelo método de Lipschitz, em camundongos albinos Swiss. No método de contorções induzidas por ácido acético, todos os extratos apresentaram efeito antinociceptivo dose-dependente. O efeito antinociceptivo mais potente foi observado com o extrato de éter de petróleo na dose de 400 mg/ kg, que inibiu as contorções em 46,8%. Esse resultado foi comparado com o controle positivo de aminopirina, que promoveu 62,2% de inibição. O extrato de éter de petróleo na dose de 400 mg/ kg também mostrou maior atividade anti-inflamatória após 2 h, com 39,3% de inibição do edema de pata. Este efeito foi maior que o observado para o agente anti-inflamatório convencional fenilbutazona (inibição

máxima de 38,4% após 4 h). Todos os extratos aumentaram o volume de urina de maneira dose-dependente e o extrato acetato de etila mostrou uma diurese comparável ao agente diurético padrão, furosemida (18). Para os extratos hidroalcoólico e aquoso nas doses de 100 a 600 mg/ kg foram realizados testes em ratos, sendo avaliados a capacidade dos extratos de promover antinocicepção, seus potenciais anti-inflamatórios e o efeito sobre a propulsão intestinal e diurese. Foi testada a atividade anti-inflamatória pelo método do edema de pata em ratos, enquanto que a propulsão intestinal foi avaliada pelo método da ingestão de carvão vegetal. As demais metodologias e a parte da planta utilizada na obtenção dos extratos não são descritas. O extrato aquoso inibiu a formação de edema nas doses 300 e 600 mg/ kg e o extrato hidroalcoólico apresentou essa atividade nas doses de 100 - 600 mg/ kg. Ambos reduziram significativamente a permeabilidade vascular induzida por histamina. Os extratos mostraram atividade antipirética por administração via intraperitoneal e apenas o extrato aquoso afetou a propulsão gastrointestinal. Não foram observados efeitos antinociceptivo e diurético (36). A administração oral do extrato aquoso bruto das folhas secas de *P. hydropiperoides* na dose de 0,1 mL/ 10 g de peso corporal não alterou a propulsão gastrointestinal em camundongos (35).

O extrato aquoso bruto de caules e folhas de *P. acre* é relatado como promotor da absorção de água em algumas porções do intestino, sendo este efeito possivelmente provocado pela presença de taninos, porém não é relatada a dose nem posologia (3). O extrato bruto, das folhas apenas, mostrou efeito protetor sobre hemorragias pulmonares em roedores. A dose que em se observou tal efeito não é relatada, mas sabe-se que se trata de um efeito dose-dependente (4). Já o extrato aquoso e etanólico de caules e folhas mostrou potencial como relaxante muscular, uma vez que reduziu o efeito da ocitocina e acetilcolina em útero de ratas (3). Ainda, foi avaliada a ação do extrato aquoso bruto de folhas de *P. acre*, a 20%, administrado via oral e intraperitoneal (i.p.) sobre hemorragias pulmonares artificiais. O ensaio foi realizado em camundongos divididos em seis grupos e alocados em ambiente com pressão reduzida para 50 mm Hg, de modo a induzir pontos hemorrágicos no pulmão dos animais. No grupo controle, observou-se 23 pontos hemorrágicos totais. No grupo que recebeu 0,2 g do extrato 1h antes de ser submetido à pressão reduzida, observou-se 18 pontos hemorrágicos, enquanto que no grupo ao qual o extrato foi administrado 24 h antes, observou-se 13 pontos hemorrágicos. Já no grupo que recebeu 0,04 g/ kg de hidroxycumarol, i.p. observou-se 49 pontos hemorrágicos e no grupo que recebeu a mesma dose de hidroxycumarol juntamente com 0,2 g do extrato observou-se 31 pontos hemorrágicos. Por fim, no grupo que recebeu previamente o extrato via oral "ad libitum", durante 72 h e, adicionalmente, duas

doses de reforço de 0,2 g i.p. de extrato, observou-se 15 pontos hemorrágicos. Houve efeito protetor, prevenindo a ocorrência das hemorragias artificialmente produzidas e o efeito não foi dose dependente (40).

4.3.2.3 Ensaio ex vivo

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4 ESTUDOS CLÍNICOS

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.1 Fase I

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.2 Fase II

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.3 Fase III

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.4 Fase IV

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.4.5 Estudos observacionais

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5 RESUMO DAS AÇÕES E INDICAÇÕES POR DERIVADO DE DROGA ESTUDADO

4.5.1 Vias de Administração

P. hydropiperoides é utilizado por via oral (uso interno) como diurético e anti-inflamatório na forma de chá de partes aéreas (22). Já por via tópica, a infusão de folhas é utilizada para lavagem de espinhas, lesões e erupções cutâneas e no tratamento de hemorroidas (6, 9, 38). O chá de brotos é usado em lavagem de lesões superficiais e como cicatrizante (22). Uma pasta feita com as raízes da planta é utilizada no tratamento da escabiose (22). Ainda é relatado o uso tópico externo como antisséptico (39).

P. acre tem relatada utilização via oral (uso interno) como anti-hemorrágico e expectorante (40). Por via tópica é utilizado como desinfetante e também no tratamento de hemorroidas, em forma de banho de assento (3).

4.5.2 Dose Diária

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.3 Posologia (Dose e Intervalo)

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.4 Período de Utilização

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.5 Contra Indicações

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.6 Grupos de Risco

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.7 Precauções de Uso

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.8 Efeitos Adversos Relatados

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.9 Interações medicamentosas

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.9.1 Descritas

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.9.2 Potenciais

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.10 Informações de superdosagem

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.10.1 Descrição do quadro clínico

Dado não encontrado na literatura consultada.

4.5.10.2 Ações a serem tomadas

Dado não encontrado na literatura consultada.

CONSULTA PÚBLICA

5 INFORMAÇÕES GERAIS

5.1 FORMAS FARMACÊUTICAS/ FORMULAÇÕES DESCRITAS NA LITERATURA

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.2 PRODUTOS REGISTRADOS NA ANVISA E OUTRAS AGÊNCIAS REGULADORAS

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.3 EMBALAGEM E ARMAZENAMENTO

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.4 ROTULAGEM

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.5 MONOGRAFIAS EM COMPÊNDIOS OFICIAIS E NÃO OFICIAIS

Dado não encontrado na literatura consultada.

5.6 PATENTES SOLICITADAS PARA A ESPÉCIE VEGETAL

Dado não encontrado na literatura consultada.

REFERÊNCIAS

1. Tropicos.org. Missouri Botanical Garden. [02 mar 2013]. Available from: <http://www.tropicos.org>.
2. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. [02 mar 2013]. Available from: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br>.
3. Sofiati FT. Estudo fitoquímico e atividades biológicas preliminares de extratos de *Polygonum acre* H.B.K. (Polygonaceae) e *Synadenium Carinatum* Boiss (Euphorbiaceae) [Dissertação]. Araraquara; 2009.
4. Alves TMA, Ribeiro FL, Kloos H, Zani CL. Polygodial, the fungitoxic component from the Brazilian medicinal plant *Polygonum punctatum*. Mem Inst Oswaldo Cruz. 2001; 96 (6):831-833.
5. Brambilla MGS, Moscheta IS. Anatomia foliar de Polygonaceae da planície de inundação do alto rio Paraná. Acta Sci. 2000; 23 (2): 571-585.
6. Penna C, Marino S, Vivot E, Cruanes M.C., Munoz JD, Cruanes J, Ferraro G, Gutkind G, Martino V. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensi*. J Ethnopharmacol. 2001; 77: 37-40.
7. Ferreira AG, Rosa SGT. Germinação de sementes de sete espécies medicinais nativas do sul do Brasil. Rev Bras Plantas Med. 2009; 11 (3): 230-235.
8. Hobbs CH. Occurrence and distribution of *Polygonum* species in Ohio. Ohio J Sci. 1992; 92 (4): 88-97.
9. Kott V, Barbinia L, Cruañes M, Muñoz JD, Vivot E, Cruañes J, Martino V, Ferraro G, Cavallaro L, Campos R. Antiviral activity in Argentine medicinal plants. J Ethnopharmacol. 1999; 64 (1): 79-84.
10. Lopes DES, Oliveira VDC, Macedo JF, Oliveira AB, Jácome RLR. Anatomia e histoquímica dos órgãos vegetativos de *Polygonum hydropiperoides* Michx., Polygonaceae. Rev Bras Farmacogn. 2009; 19 (3): 677-685.

11. Martins D, Pitelli RA, Tomazella MS, Tanaka RH, Rodrigues ACP. Levantamento da infestação de plantas aquáticas em Porto Primavera antes do enchimento final do reservatório. *Planta Daninha*. 2009; 27: 879-886.
12. Oliveira, RG. Avaliação *in vivo* da ação anti-helmíntica de plantas consideradas medicinais como recurso potencial no controle de endoparasitos gastrintestinais de ovinos. [Dissertação]. Porto Alegre. 2003.
13. Skogerboe JG, Getsinger KD. Endothall species selectivity evaluation: Northern latitude aquatic plant community. *J Aquat Plant Manage*. 2002; 40 (1): 1-5.
14. Martins, A. P. L.; Reissmann, C. B.; Boeger, M. R. T.; Oliveira, E. B.; Favaretto, N. Efficiency of *Polygonum hydropiperoides* for phytoremediation of fish pond effluents enriched with N and P. *J Aquat Plant Manage* 2010; 48: 116-120.
15. Sasser, C. E.; Gosselink, J. G. Vegetation and primary production in a floating freshwater marsh in Louisiana. *Aquat Bot* 1984; 20 (3-4): 245-255.
16. Volkmer Ribeiro C, Parolin M, Fürstenau Oliveira K, Menezes ER. Colonization of hydroelectric reservoirs in Brazil by freshwater sponges, with special attention on Itaipu. *Intercienc*. 2010; 35 (5): 340-347.
17. Núñez SER, Negrete JLM, Rios JEA, Hadad HR, Maine MA. Hg, Cu, Pb, Cd, and Zn accumulation in macrophytes growing in tropical wetlands. *Water Air Soil Poll*. 2011; 216 (1-4): 361-373.
18. Vivot E, Massa R, Cruanes MJ, Munoz JDD, Ferraro G, Gutkind G, Martino V. *In vitro* antimicrobial activity of six native species from Entre Rios Flora (Argentina). *Lat Am J Pharm*. 2007; 26 (4): 563-566.
19. Barneche S, Cerdeiras MP, Lucarini R, Martins CHG, Olivaro C, Vazquez A. Anti-staphylococcus activity of Uruguayan river side forest plants. *Pharmacogn J*. 2011; 3 (21): 69-71.
20. Mazid MA, Nahar L, Datta BK, Bashar SAMK, Sarker SD. Potential antitumor activity of two *Polygonum* species. *Arch Biol Sci*. 2011; 63 (2): 465-468.

21. Mazid MA, Datta BK, Nahar L, Bashar SAM, Khairul, Bachar S, Carker SD. Antinociceptive, anti-inflammatory and diuretic properties of *Polygonum barbatum* (L.) Hara var. *barbata*. Rev Bras Farmacogn. 2009; 19 (3): 749-754.
22. Zacchino S, Santecchia C, López S, Gattuso S, Muñoz JD, Cruañas A, Vivot E, Cruañas MC, Salinas A, Ruiz RE, Ruiz S. *In vitro* antifungal evaluation and studies on mode of action of eight selected species from the Argentine flora. Phytomed. 1998; 5 (5): 389-395.
23. Choudhary RK, Oh S, Lee J. An ethnomedicinal inventory of knotweeds of Indian Himalaya. J Med Plants Res. 2011; 5 (10): 2095-2103.
24. Melo E. Polygonaceae da cadeia do espinhaço, Brasil. Acta Bot Bras. 200; 14 (3): 273-300.
25. Sheela QR, Ramani A. *In vitro* antioxidant activity of *Polygonum barbatum* leaf extract. Asian J Pharmac Clin Res. 2011; 4 (1): 113-115.
26. Sheela QR, Arockiasamy P, Kanmani R, Charles A, Ramani A. Isolation and characterization of flavanone compounds from the leaf extract of *Polygonum barbatum*. J Chem Pharmac Res. 2011; 3 (2): 762-764.
27. Bussmann GR, Malca-García W, Glenn A, Sharon D, Chait G, Díaz DK, Pourmand K, Jonat B, Somogy S, Guardado G, Aguirre C, Chan R, Meyer K, Kuhlman A, Townesmith A, Effio-Carbajal J, Frías-Fernandez F, Benito M. Minimum inhibitory concentrations of medicinal plants used in Northern Peru as antibacterial remedies. J Ethnopharmacol. 2010; 132: 101-108.
28. Echeverri F, Luis JG, Torres F, Quintones W, Alzatea F, Cardona G, Archbolda R, Roldana J, Lahloub EH. Danilol, a new drimane sesquiterpene from *Polygonum punctatum* leaves. Nat Prod Letters. 1997; 10 (4): 295-301.
29. Freixa B, Vila R, Vargas L, Lozano N, Adzet T, Canigueral S. Screening for antifungal activity of nineteen Latin American plants. Phytot Res. 1998; 12 (6): 427-430.
30. Sharitz RR, Scott SL, Pinder JE, Woods SK. Uptake of radiocesium from contaminated floodplain sediments by herbaceous plants. Health Physics. 1995; 28 (1): 23-28.

31. Sharma KP, Sharma K, Kumar S, Sharma S, Grover, R, Soni P, Bhardwaj SM, Chaturvedi RK, Sharma, S. Response of selected aquatic macrophytes towards textile dye wastewaters. *Indian J Biotech.* 2005; 4 (4): 538-545.
32. Sharon SL. Cultura de tecidos e substâncias biologicamente ativas da erva-de-bicho (*Polygonum acre* H. B. K. var. *aquatile*), uma planta medicinal nativa. Rio de Janeiro. Dissertação [Mestrado em Biotecnologia Vegetal] - Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2005.
33. Smolarz HD. Chromatographical analysis of phenolic acids in some species of *Polygonum* L. genus part 1 qualitative analysis by Two-Dimensional Thin Layer Chromatography (TLC). *Acta Soc Bot Pol.* 1999; 68 (4): 287-290.
34. Tello PF, Mirazo S, Dutra C, Perez A, Asteggiante LG, Frabasile S, Koncke E, Davyt D, Cavallaro L, Heinzen H, Arbiza J. Cytotoxic, virucidal, and antiviral activity of South American plant and algae extracts. *The Sci World J.* 2012; (2012) 1-5.
35. Almeida CE, Karnikowski MGO, Foletto R, Baldisserotto B. Analysis of antidiarrhoeic effect of plants used in popular medicine. *Rev Saúde Públ.* 1995; 29 (6): 428-433.
36. Simões CM, Ribeiro-do-Vale RM, Poli A, Nicolau M, Zanin M. The pharmacologic action of extracts of *Polygonum punctatum* Elliot (= *P. acre* HBK). *J Pharm Belg.* 1989; 44 (4): 275-284.
37. Jácome RLRP, Lopes DES, Recio RA, Macedo JF, Oliveira AB. Caracterização farmacognóstica de *Polygonum hydropiperoides* Michaux e *P. spectabile* (Mart.) (Polygonaceae). *Rev Bras Farmacogn.* 2004; 14 (1): 21-27.
38. Cardoso CAL, Honda NK, Dias ES. Avaliação do perfil cromatográfico em espécies de *Polygonum* e amostras comercializadas como "erva-de-bicho". *Rev Bras Farmacogn.* 2006; 16 (2): 236-245.
39. Wijninga VM, Rangel O, Cleef AM. Botanical ecology and conservation of the Laguna de La Herrera (Sabana de Bogota, Colombia). *Caldasia.* 1989; 16 (76): 23-40.
40. Teixeira AH, Dalosto C, Bolassel C, Chagas AM, Bortoluzzi MAP, Juchem WRC. Efeito protetor do *Polygonum acre* H. B. K. sobre as hemorragias artificiais em camundongos. *Saúde (Santa Maria).* 1989; 15 (1-2): 105-116.

41. Gowri R, Prakash YM, Gnanasekar, N. A preliminary study on gastric antiulcer activity of *Polygonum barbatum* in rats. *Pharmacologyonline*. 2008; 3: 520-528.
42. Miranda GS, Santana GS, Machado BB, Coelho FP, Carvalho CA. Atividade antibacteriana *in vitro* de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. *Rev Bras Plantas Med*. 2013; 15 (1): 104-111.
43. Borrelli N, Honaine MF, Altamirano SM, Osterrietha M. Calcium and silica biomineralizations in leaves of eleven aquatic species of the Pampean Plain, Argentina. *Aq Bot*. 2011; 94: 29-36.
44. Gorzalczany S, Acevedo C, Muschietti L, Martino V, Ferraro G. Search for antiinflammatory activity in Argentine medicinal plants. *Phytomedicine*. 1996; 3 (2): 181–184.