

UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

GISELLE ALVES DA PAIXÃO

PROPRIEDADES BIOATIVAS DOS GLUCOSINOLATOS PRESENTES NA
***MORINGA OLEIFERA*: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

MACEIÓ- AL

2022

GISELLE ALVES DA PAIXÃO

**PROPRIEDADES BIOATIVAS DOS GLUCOSINOLATOS PRESENTES NA
MORINGA OLEIFERA: UMA REVISÃO DE LITERATURA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à coordenação do curso de Farmácia da Universidade Federal de Alagoas, como parte dos requisitos necessários para obtenção do título de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof. Dr. Ticiano Gomes do Nascimento.

MACEIÓ

2022

Catálogo na Fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário: Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 – 1767

P149p Paixão, Giselle Alves da.
Propriedades bioativas dos glucosinolatos presentes na *Moringa oleifera* : uma
revisão de literatura / Giselle Alves da Paixão. – 2022.
67 f. : il.

Orientador: Ticiano Gomes do Nascimento.
Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso em Farmácia) – Universidade
Federal de Alagoas. Instituto de Ciências Farmacêuticas. Maceió, 2022.

Bibliografia: f. 47-67.

1. *Moringa oleifera*. 2. Compostos fitoquímicos. 3. Glucosinolatos. 4.
Isotiocianatos. I. Título.

CDU: 615.28

AGRADECIMENTOS

A Deus, por ter me dado paciência e forças para não desistir dos desafios.

Aos meus pais, que estiveram comigo em todos os momentos e são os meus maiores incentivadores.

Aos meus irmãos e meu cunhado Fábio, por sempre acreditarem em mim e nunca medirem esforços para me ajudar.

Aos meus sobrinhos, por tornarem meus dias mais felizes, mesmo que a distância.

Aos meus amigos, Lucas, Rayssa, Flaviana, Bruno, Karielle, Julio, Tayná e Tamires, pelo ombro amigo e companheirismo em todos os momentos.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Ticiano Nascimento, pela confiança, todos os ensinamentos e paciência.

*Há sempre um lado que pesa e
outro lado que flutua.*

- Otto

RESUMO

De acordo com projeções, até o ano de 2050 a população mundial será superior a 9,5 bilhões de pessoas. Esse crescimento populacional significativo causará aumento na demanda por alimentos e, conseqüentemente, a insegurança alimentar das classes menos favorecidas economicamente. Diante desse contexto, as plantas alimentícias não convencionais (PANCs) surgem como medidas estratégicas para contornar a possível vulnerabilidade alimentar, pois além da sua capacidade nutricional, possuem elementos químicos bioativos que proporcionam benefícios fisiológicos ao consumidor. A *Moringa oleifera*, é uma PANC com características arbóreas, de crescimento rápido e com fácil adaptação as condições climáticas não favoráveis em virtude da sua baixa exigência nutricional e hídrica. Todas as suas partes são comestíveis e, por esse motivo, podem ser usadas como suplemento alimentar em locais com índices relevantes de desnutrição. A sua composição fitoquímica é ampla, mas os glucosinolatos vêm sendo alvo de destaque, pois conferem características profiláticas e terapêuticas a planta. Diante disso, uma revisão de literatura sobre a *Moringa* e seus compostos bioativos é fundamental, pois irá contribuir para pesquisas futuras e proporcionar uma visão precisa do seu estado no âmbito científico. Portanto, o presente trabalho objetivou reunir informações, através de contribuições científicas, sobre o potencial bioativo dos glucosinolatos e seu produto de hidrólise, os isotiocianatos. Para isso, o estudo foi conduzido através de um pesquisa bibliográfica utilizando a plataforma de busca Google Acadêmico e nas bases de dados ScienceDirect, Scielo e Pubmed. Foram inclusos trabalhos em todos os idiomas que abordaram os temas *Moringa oleifera*, glucosinolatos e isotiocianatos. Foram excluídos trabalhos contendo outras espécies de *Moringa*. Assim, achados na literatura indicaram a possibilidade de uso dos glucosinolatos e isotiocianatos presentes na *M. oleifera* para fins alimentícios e terapêuticos, pois possuem capacidade anti-inflamatória, antioxidante, anticancer e hipoglicemiante.

PALAVRAS-CHAVE: *Moringa oleifera*, fitoquímicos, glucosinolatos, isotiocianatos.

ABSTRACT

According to projections, by the year 2050 the world population will exceed 9.5 billion people. This significant population growth will cause an increase in the demand for food and, consequently, the food insecurity of the economically less favored classes. In this context, unconventional food plants (UFP) emerge as strategic measures to combat possible food vulnerability. On this account, beyond their nutritional capacity, they have bioactive chemical elements that provide physiological benefits to the consumer. *Moringa oleifera* is a UFP with arboreal characteristics, fast growth and easy adaptation to unfavorable climatic conditions due to its low nutritional and water requirements. All its parts are edible and can be used as a food supplement in places with significant malnutrition rates. Its phytochemical composition is wide, but glucosinolates have been a prominent target, as they confer prophylactic and therapeutic characteristics to the plant. Therefore, a review of the literature on *Moringa* and its bioactive compounds is essential, as it will contribute to future research and provide an accurate view of its state in the scientific field. Thereupon, the present work aimed to gather information, through scientific contributions, on the bioactive potential of glucosinolates and their hydrolysis product, isothiocyanates. To make it possible, the study was conducted through a literature search using the Google Scholar platform and the ScienceDirect, Scielo and Pubmed databases. Works in all languages that addressed the topics *Moringa oleifera*, glucosinolates and isothiocyanates were included. Works containing other *Moringa* species were excluded. Thus, findings in the literature indicated the possibility of using glucosinolates and isothiocyanates present in *M. oleifera* for food and therapeutic purposes, as they have anti-inflammatory, antioxidant, anticancer and hypoglycemic properties.

KEYWORDS: *Moringa oleifera*, phytochemicals, glucosinolates, isothiocyanates.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Partes da <i>Moringa oleifera</i>	22
Figura 2- Distribuição geográfica da <i>M. oleifera</i>	23
Figura 3- Concentração média do peso seco em mg/g da glucomoringina presente nos diferentes tecidos da <i>M. oleifera</i>	37
Figura 4- Glucomoringina, principal glucosinolato presente na <i>M. oleifera</i> , e seus três isômeros.	37
Figura 5- Produtos obtidos através da reação da mirosinase.....	38
Figura 6- Regulação na via Keap1 / Nrf2 e bioconversão de glucomoringina em glucomoringina-isotiocianato pela enzima mirosinase.	39

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Macro e micronutrientes e aminoácidos presentes nas folhas, vagens e sementes da <i>M. oleifera</i>	25
Tabela 2- Comparação do conteúdo nutricional das folhas de <i>M. oleifera</i> com outros alimentos.	26
Tabela 3- Composição fitoquímica da <i>Moringa oleifera</i>	29

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP-1	Proteína ativadora 1
ATP	Adenosina trifosfato
CAMs	Moléculas de adesão celular
CDKs	Cinases dependentes de ciclina
COX-2	Ciclooxigenase- 2
DNA	Ácido desoxirribonucleico
EGFR	Fator de crescimento epidermal
ERK 1/2	Quinase regulada por sinal extracelular 1/ 2
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
FAO	Organização das Nações Unidas para Alimentação e Agricultura
GST	Glutathione S-transferase
HSP	Proteínas de choque térmico
IL-1 β	Interleucina 1 beta
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
IL-10	Interleucina 10
IL-12	Interleucina 12
IL-16	Interleucina 16
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
JNK	c-Jun N-terminal cinase
Keap1	Proteína 1 associada à ECH do tipo Kelch
MMPs/ TIMPs	Metaloproteinases/ Inibidor Tecidual de Metaloproteinase
mTOR	Alvo da rapamicina em mamíferos
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato Reduzido
Nrf2	Fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2
ON/ ET-1	Óxido Nítrico e Endotelina-1 (ON/ ET-1),

ONU	Organização das Nações Unidas
p 38/MAPK	Proteínas quinases ativadas por mitógeno p38
PANCs	Plantas Alimentícias não Convencionais
PPAR γ	Peroxisoma gama
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	15
2 OBJETIVOS	17
2.1 Objetivo geral	17
2.2 Objetivos específicos	17
3 METODOLOGIA	18
3.1 Revisão integrativa	18
3.2 Fontes de busca	18
3.3 Norteamento da pesquisa	18
3.4 Critérios para inclusão e exclusão	19
3.5 Procedimentos inclusivos	19
4 REVISÃO DE LITERATURA	20
4.1 Tendência mundial de desenvolvimento e uso de plantas alimentícias não convencionais (PANCs)	20
4.2 Uso das PANCs como alternativa para o combate da fome	21
4.3 <i>Moringa oleífera</i>	22
4.4 Propriedades nutritivas da <i>M. oleífera</i>	24
4.5 <i>M. oleífera</i> como aditivo alimentar para a prevenção de doenças alimentares	26
4.6 Composição química e fitoquímica da <i>M. oleífera</i>	27
4.6.1 Flavonoides	30
4.6.1.1 Kaempferol	30
4.6.1.2 Quercetina	32
4.6.2 Ácidos fenólicos	33
4.6.2.1 Ácido Clorogênico	33
4.6.2.1 Ácido ferúlico	34
4.6.2.3 Ácido gálico	35
4.6.3 Glucosinolatos e isotiocianatos	36
4.6.3.1 Propriedades bioativas dos glucosinolatos e isotiocianatos	39
4.6.3.1.1 Atividade antioxidante e anti-inflamatória	39
4.6.3.1.2 Potencial hipoglicêmico	40
4.6.3.1.3 Efeitos quimiopreventivos e anticâncer	41
4.6.3.1.4 Atividade antibacteriana	43
4.6.3.1.5 Atividade antifúngica	44

4.7 Metabolismo e absorção dos glucosinolatos e isotiocianatos	44
5 CONCLUSÃO	46
6 REFERÊNCIAS	47

1 INTRODUÇÃO

A população mundial em 2024 superará 8 bilhões de pessoas e, em 2050, será superior a 9,5 bilhões (ONU, 2012). Além do expressivo crescimento populacional, a concentração de pessoas nas áreas urbanas e o aumento da renda deve ampliar a demanda por alimentos, gerando insegurança alimentar principalmente para as classes economicamente menos favorecidas (SAATH e FACHINELLO, 2018). Nesse contexto, as plantas alimentícias não convencionais (PANCs) surgem como alternativa no combate a fome em virtude do seu valor nutritivo e propriedades farmacológicas.

No Brasil, uma planta alimentícia não convencional que recebe destaque pelo seu potencial nutritivo e propriedades bioativas é a *Moringa oleifera*, uma planta crucífera pertencente à família Moringaceae, conhecida popularmente como “árvore milagrosa” ou “planta diamante”. É oriunda do subcontinente indiano, mas devido a sua capacidade de crescimento em ambientes quentes, secos, úmidos e com solos menos férteis, vem sendo cultivada em outras regiões do mundo, como as Américas e África, por exemplo (PADALA, 1996; FUGLIE, 2001; LIM 2012; GIMENIS, 2019; MA et al., 2020). Dentre as treze espécies relatadas até agora (*M. arborea*, *M. rivae*, *Moringa oleifera*, *M. longituba*, *M. stenopetala*, *M. concanensis*, *M. pygmaea*, *M. borziana*, *M. ruspoliana*, *M. drouhardii*, *M. hildebrandtii*, *M. ovalifolia* e *M. peregrine*) a *M. oleifera* é a mais investigada (MAHMOOD et al., 2010).

Em 1990, o cultivo da *M. oleifera* se popularizou graças ao seu reconhecimento como planta útil, com aplicações alimentares, agrícolas e medicinais (LEONE et al., 2015; KOU et al., 2018; MA et al., 2020). Na sua composição fitoquímica pode se encontrar os flavonoides, ácidos fenólicos, glicosídeos e glucosinolatos, que possuem características nutricionais e farmacêuticas (SINGH et al., 2009; MBIKAY, 2012).

Ademais, possuem também outros compostos químicos nutricionalmente importantes, como as proteínas, lipídios, vitaminas, minerais, carboidratos e fibras alimentares (SINGH et al., 2020). Em razão disso, as pesquisas voltadas para o uso da Moringa como componente alimentar para formulações alimentares eficientes e melhoramento das características nutricionais vem sendo realizadas com objetivo de atenuar a fome em locais onde há desnutrição (FUGLIE, 2001; FAHEY, 2005; BRILHANTE et al., 2017; FALOWO et al., 2018; MEIRELES et al., 2020; TRIGO et al., 2021).

A *M. oleifera* também possui numerosos efeitos farmacológicos, como a atividade anti-inflamatória, imunomodulatória, antioxidante, anticâncer, hepatoprotetora, hipoglicemiante, antimicrobiana, entre outros (BRILHANTE et al., 2017; MA et al., 2020; GIUBERT et al., 2021). Os diversos efeitos farmacológicos da planta certamente ocorrem em virtude da sua diversidade fitoquímica (LIN et al., 2019).

Devido a grande quantidade estudos publicados a respeito da *M. oleifera*, a realização de uma revisão de literatura sobre o estado atual das pesquisas é de grande serventia, pois essa planta tem despertado interesse dos pesquisadores pela sua adaptabilidade as condições adversas e presença, especialmente, dos glucosinolatos, compostos com diversas propriedades farmacológicas (FAHEY et al., 2018; GIMENIS, 2019; LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). Assim, o presente trabalho objetiva reunir informações científicas acerca das propriedades terapêuticas dos glucosinolatos presentes na *Moringa oleifera*.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Descrever as potencialidades bioativas inerentes aos glucosinolatos presentes na *M. oleifera*.

2.2 Objetivos específicos

- Destacar a hidrólise dos glucosinolatos para a formação dos isotiocianatos;
- Descrever suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, hipoglicemiantes, quimiopreventivas e anticâncer, antibacterianas e antifúngicas.

3 METODOLOGIA

3.1 Revisão integrativa

Revisão de literatura do tipo integrativa. As revisões de literatura integrativas objetivam a síntese dos resultados obtidos sobre determinado tema ou questão, de maneira sistemática, ordenada e abrangente (ERCOLE; MELO; ALCOFORADO, 2014). Ademais, as revisões integrativas permitem a inclusão de dados de estudos experimentais e não-experimentais para o entendimento do ponto analisado incorporando dados empíricos e teóricos, juntamente com a definição de conceitos, revisão de teorias e análise metodológica de problemas (SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

Para o desenvolvimento da revisão integrativa é necessário passar pelas etapas descritas abaixo (COOPER, 1984; GANONG, 1987; BEYE e NICOLL, 1998; SILVA e KEER, 1999; BROOME, 2000):

- Identificação do tema e seleção da hipótese/ questão de pesquisa;
- Ajustar critérios para inclusão e exclusão de estudos;
- Designação das informações a serem extraídas dos estudos;
- Análise dos estudos selecionados;
- Avaliação dos resultados;
- Exposição da revisão/síntese do conhecimento.

3.2 Fontes de busca

Todo levantamento de artigos foi realizado na plataforma de pesquisa Google Acadêmico e nas bases de dados ScienceDirect, Scielo e Pubmed.

3.3 Norteamento da pesquisa

Para filtrar as buscas, realizadas no segundo semestre de 2021, os seguintes descritores foram utilizados inicialmente: “*Moringa oleifera*”, “ Glucosinolatos”, “Isotiocianatos”. Posteriormente, foram empregadas as seguintes palavras-chave em associação: “*M. oleifera* e propriedades”, “*M. oleifera* e fitoquímica”, “*M. oleifera* e bioatividade”, “Glucosinolatos e isotiocianatos”, “Glucosinolatos e atividades”, “Isotiocianatos e atividades”.

3.4 Critérios para inclusão e exclusão

Todos os documentos, nos diferentes idiomas, que abordaram o tema *Moringa oleifera*- Glucosinolatos- Isotiocianatos foram incluídos. Os arquivos contendo outras espécies de *Moringa* foram excluídos.

3.5 Procedimentos inclusivos

Para a inclusão dos trabalhos foi realizada, inicialmente, uma seleção prévia dos artigos a partir do título e resumo. Aqueles que seguiram os critérios de inclusão foram integralmente lidos.

4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 Tendência mundial de desenvolvimento e uso de plantas alimentícias não convencionais (PANCs)

De acordo com a Organização das Nações Unidas (ONU), a população mundial em 2050 será superior a 9,5 bilhões (ONU, 2012). Nesse contexto, projeções estimam a necessidade do aumento na produção alimentícia em 60% para atender a previsível demanda de procura até a metade desse século (FAO, 2009). Além da expansão populacional ser um fator relevante para o aumento da produção de alimentos, a insegurança alimentar, gerada pela impossibilidade das classes sociais menos favorecidas de terem acesso a alimentos adequados (SAATH e FACHINELLO, 2018), deve ser levada em consideração.

De acordo com o relatório “O Estado da Segurança Alimentar e Nutrição no Mundo”, aproximadamente um décimo da população mundial, ou seja, 811 milhões de pessoas passaram fome em 2020. Atualmente, mais da metade das pessoas em situação de subalimentação vivem na Ásia (418 milhões), África (282 milhões) e, em menor quantidade (60 milhões), na América Latina e Caribe. O ano de 2020, marcado pelo início da pandemia do vírus SARS-CoV-2 (COVID-19), foi devastador, pois 30% da população global (mais de 2,3 bilhões de pessoas) não conseguiram ter acesso a alimentos adequados durante todo o ano (FAO, 2021).

Além disso, os dados a respeito da desnutrição infantil foram alarmantes no ano de 2020, pois se estima que 149 milhões de crianças com menos de 5 anos sofrerão retardo no crescimento e 45 milhões ficarão muito debilitadas ou muito magras para sua altura. Diante desse cenário, especula-se a possibilidade de ocorrer mais casos de nanismo e definhamento infantil em países de baixa e média renda (FAO, 2021).

Com relação à demanda, as projeções de crescimento populacional indicam a necessidade do aumento da produção de alimentos em geral (SAATH e FACHINELLO, 2018). Diante desse contexto, as plantas alimentícias não convencionais (PANCs), surgem como alternativa promissora de fonte nutricional para a alimentação humana, pois a depender da sua espécie podem fornecer compostos químicos nutricionalmente importantes, como é o caso da *Moringa oleifera* (DUARTE, 2017; SINGH et al., 2020).

Todavia, de acordo com o “Relatório de Recursos Mundiais: Criando um Futuro Alimentar Sustentável”, além de aumentar a produção de alimentos, deve-se reduzir tanto o desperdício quanto os impactos ambientais gerados pela agricultura industrial, uma vez que ambos são responsáveis pelas emissões dos gases causadores do efeito estufa. Assim, a

reformulação do sistema agrícola é outra atitude importante, pois o uso de fertilizantes contribui para alterações climáticas (GILDING, 2014; ONU, 2018; FAO, 2021).

4.2 Uso das PANCs como alternativa para o combate da fome

As plantas alimentícias não convencionais são vegetais silvestres de fácil crescimento, necessitando de poucos cuidados especiais e utilizadas na alimentação humana em virtude das suas partes comestíveis (KINUPP, 2007). Recebem destaque em pesquisas pela sua capacidade nutricional e funcional na alimentação humana.

As PANCs ainda não foram completamente estudadas pela comunidade técnico-científica e exploradas pela sociedade, sendo assim, a maior parte do seu consumo é regional. Sua distribuição é limitada e restrita a regiões específicas, onde exercem forte influência alimentar e cultural de populações tradicionais (BRASIL, 2010). Seu valor nutricional varia conforme a espécie, mas pode ser fonte de minerais, vitaminas, fibras, carboidratos e proteínas. Como se manifestam em campos e quintais são pejorativamente conhecidas como “matos” e combatidas dando lugar as plantas tradicionais (DUARTE, 2017).

Além do seu potencial alimentício, as PANCs podem ser utilizadas para fins medicinais, ornamentais e na recuperação de áreas degradadas (KELEN et al., 2015). Portanto, sua valorização na alimentação representa ganhos quantiosos culturalmente, economicamente, socialmente e nutricionalmente (DUARTE, 2017).

Segundo a FAO, 90% da população mundial se alimenta com apenas 15 espécies cultivadas, entre elas estão o arroz, milho e trigo (FAO, 1995). Isso causa dietas gradativas e abandono progressivo das inúmeras plantas alimentícias não convencionais, importantes para segurança alimentar e nutricional da população (BRACK, 2016).

Como a alimentação mundial vem se baseando em um seletivo grupo de plantas que não atendem as necessidades nutricionais da população, o uso de diversos agroquímicos, como fertilizantes e defensivos agrícolas, são usados em larga escala na monocultura. Esse manejo incorreto causa danos à saúde da população e ao ecossistema, promovendo a contaminação de nascentes, poluição do ar e do solo (KELEN et al., 2015).

Diante disso, a vantagem das PANCs em relação às plantas convencionais é a sua resistência às pragas, seca e doenças, sendo ideais para o cultivo orgânico, pois dispensam os fertilizantes e defensivos (RANIERI et al., 2017). Além disso, as plantas não convencionais podem ser utilizadas no tratamento e prevenção de algumas doenças em virtude da presença

de alguns fitoquímicos como os polifenóis, glucosinolatos, carotenoides e alcaloides presentes na *M. oleifera*.

4.3 *Moringa oleifera*

A *Moringa oleifera* (Figura 1) pertence a família Moringaceae, constituída por quatorze espécies e se caracteriza por ser arbórea, de crescimento rápido, podendo atingir de 7 a 12 m de altura (ANWAR et al., 2007; SINGH et al., 2015). As suas folhas são alternadas e com pecíolos longos (8 a 10 pares de folhas). As flores possuem pétalas branco-amareladas e o caule apresenta coloração cinza- esbranquiçada. Já as sementes são colocadas em vagens delgadas e alongadas (ZHAO e ZHANG, 2013). É popularmente conhecida como acácia branca, lírio branco, moringueiro, cedro e árvore-rabanete-de-cavalo (MORTON, 1991).

Figura 1- Partes da *Moringa oleifera*.



Fonte: GIMENIS, 2019.

Possui bom crescimento mesmo com pouca disponibilidade nutricional e hídrica, também tem grande tolerância a seca e pode suportar temperaturas de até 48 °C (GIMENIS, 2019). Apesar de ser uma árvore nativa da região noroeste da Índia, vem sendo amplamente cultivada na África, América do Sul, Centro, Arábia, Sudeste e sul Asiático, nas Ilhas do Pacífico e Caraíbas (SANTOS et al., 2015) (Figura 2). No Brasil, sua introdução é recente, em 1950, sendo inicialmente utilizada como planta ornamental, em virtude da sua produção de flores na maior parte do ano (SILVA e KERR, 1999). Além disso, se adaptou habilmente as condições edafoclimáticas do nordeste brasileiro (JESUS et al., 2013; SOUZA et al., 2015).

Figura 2- Distribuição geográfica da *M. oleifera*.



Fonte: ALMEIDA, 2018.

A sua importância se dá pelo seu grande potencial nutritivo, profilático e terapêutico atribuído às suas raízes, folhas, cascas, flores, gomas, frutos, sementes e óleo de semente (FAHEY, 2005; STOHS, 2015). De acordo com achados na literatura, as folhas da *M. oleifera* são ricas em vitaminas, carotenoides, aminoácidos, minerais, flavonoides e alcaloides, glucosinolatos e polifenóis (KARTHIVASHAN et al., 2015; LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020), adequados para o combate da desnutrição, principalmente em nações em desenvolvimento, onde os índices são elevados (BENNETT et al., 2003; TAHA et al., 2015).

Já as suas sementes possuem alto teor lipídico, tendo em maior concentração o ácido esteárico e ácido palmítico (ABDULKARIM et al., 2005). As suas diversas propriedades possibilitam seu uso quase total, pois poucas partes da árvore possuem toxinas (FOIDL et al., 2001; OLSON e FAHEY, 2011). Entre os seus atributos farmacológicos estão a atividade

anticâncer, antimicrobiana, antidiabética, hepatoprotetora, hipotensora, antipirética, entre outras (SINGH et al., 2019; FUGLIE et al., 2017; METWALLY et al., 2017).

Além das funções farmacológicas e nutricionais, a *M. oleifera* também pode ser encontrada incluída na formulação hidratantes corporais e condicionadores capilares, pois apresenta componentes ativos extraídos do óleo da semente que auxiliam no combate ao envelhecimento prematuro da pele e fortalecimento capilar (GIMENS, 2019; ANWAR et al., 2007; SONAWANE E SUVARNA, 2016; ALMEIDA et al., 2017).

Somado a isso, as suas sementes também podem ser utilizadas para a purificação da água, eliminando a sua turbidez, removendo micróbios da água floculada e retirando os metais pesados, como o cádmio (SANTOS et al., 2005; KATAYON et al., 2006; GUPTA et al., 2010; SHARMA et al., 2006; POPOOLA e OBEMBE, 2013).

Contudo, a ANVISA em sua resolução N° 1.478, de 03 de junho de 2019, determinou a proibição da comercialização, distribuição, fabricação, importação e propaganda de todos os alimentos e formas de apresentação que contenham a *M. oleifera* em sua composição, pois não há dados avaliativos para comprovar a segurança do uso da espécie em alimentos.

4.4 Propriedades nutritivas da *M. oleifera*

A *Moringa oleifera* constitui uma importante fonte de suplemento nutricional podendo ser consumida em locais com suprimento alimentar limitado como o Sul da Ásia e África, os quais possuem dietas baseadas em alimentos ricos em amido (arroz, trigo, milho, mandioca, entre outros) (ALEGBELEYE, 2018; GONZALEZ e VAN DER MADEN, 2015; MAHATO et al., 2022).

De acordo com pesquisas, a *M. oleifera* possui mais de 90 compostos químicos nutricionalmente relevantes, entre eles estão às proteínas, lipídios, vitaminas (β -caroteno da vitamina A, vitamina B, C, D e E, piridoxina, ácido nicotínico), minerais (cálcio, potássio, zinco, magnésio, ferro e cobre), carboidratos e fibras alimentares (SINGH et al., 2020). A flor, rebentos, folhas, vagens imaturas, ou seja, toda parte aérea da planta é fonte dos aminoácidos essenciais, metionina, histidina e arginina, e de minerais como o fósforo, cálcio, potássio e ferro (SINGH et al., 2020).

As sementes possuem grandes quantidades do ácido esteárico, ácido palmítico e ácido oleico, representando cerca de 30% do peso seco (ABDULKARIM et al., 2005). Além disso,

a sua composição lipídica é superior a da soja. A Tabela 1 lista os micro e macronutrientes e os aminoácidos presentes em algumas partes da *M. oleifera*.

Tabela 1-Macro e micronutrientes e aminoácidos presentes nas folhas, vagens e sementes da *M. oleifera*.

Macro e micronutrientes	<i>M. oleifera</i> (mg/100g da planta)		
	Folhas	Vagens	Sementes
Proteínas	25.000-30.300	6.700-43.500	29.400-38.300
Lipídios	100-10.600	100-5.100	30.800-41.200
Carboidratos	100-43.900	100-38.200	100-21.100
Fibras	100-28.500	100-27.000	100-7.200
Arginina ¹	400-1.800	360	4.500
Histidina ²	400-700	110	2.300
Metionina ³	100-500	150	2.400
Fósforo*	0,85-126,20	4,4-15,5	44,8
Cálcio*	440-3650	30-237,7	263,5
Potássio*	259-20616	259-2097,2	-
Ferro*	70-300	110-194,3	-
Vitamina B12*	0,06-2,64	-	-
Vitamina C*	17,3-220	-	-
Vitamina E*	77	-	-

^{1 2 3} = Aminoácidos e * micronutrientes

Fonte: Adaptado de SINGH et al., 2020.

Ademais, suas folhas podem ser consumidas na forma de chá, crua, cozida ou armazenada na forma de pó, sem perder seus nutrientes (MADI et al., 2016). A Tabela 2 faz um comparativo entre o conteúdo nutricional das folhas da *M. oleifera* e outros alimentos.

Tabela 2- Comparação do conteúdo nutricional das folhas de *M. oleifera* com outros alimentos.

Conteúdo nutricional	<i>M. oleifera</i> x alimento	Valor nutricional
Vitamina A	Cenouras	4x maior
Vitamina C	Laranjas	7x maior
Potássio	Bananas	2x maior
Ferro	Espinafre	>
Proteínas	Leite	>
Cálcio	Ovos	>

Fonte: MADI et al., 2016.

Pelos motivos descritos anteriormente que a *M. oleifera* é utilizada como suplemento dietético em locais onde há desnutrição, especialmente em crianças e bebês (FUGLIE, 2001; FAHEY, 2005; BRILHANTE et al., 2017).

4.5 *M. oleifera* como aditivo alimentar para a prevenção de doenças alimentares

Alguns relatos da literatura discutem a respeito da incorporação da *M. oleifera* em produtos alimentícios para melhorar as características físico- químicas, organolépticas, o aumento da vida útil e prevenção de doenças causadas por alimentos (PAL et al., 1995; ANWAR et al., 2007; CHUANG et al., 2007; ZAFFER et al., 2014; ALEGBELEYE, 2017).

Um estudo avaliou e comprovou a atividade, em condições laboratoriais, dos extratos etanólicos da folha e extratos de clorofórmio da semente da *M. oleifera* contra patógenos alimentares. Os extratos etanólicos das folhas foram eficientes contra a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* e *Enterobacter aerogenes*. Os extratos clorofórmicos tiveram atividade contra a *E. coli*, *Salmonella typhimurium*, Mucor e Rhizopus (BUKAR;UBA;OYEYI, 2010). Outro estudo conduzido por Walter et al. (2011) demonstrou a capacidade de inibição do crescimento de *Salmonella typhi*, *E. coli* e *Vibrio cholerae* pela *M. oleifera*.

Como mencionado anteriormente, a *M. oleifera* pode estender a vida útil dos alimentos. Assim, alguns preparados da planta podem ser utilizados para preservar a carne e outros alimentos da deterioração oxidativa (SINGH et al., 2009; FALOWO; FAYEMI; MUCHENJE, 2014). Em uma pesquisa, Moyo et al. (2012) demonstraram a capacidade antioxidante dos extratos aquosos das folhas da *M. oleifera* ao aumentar a atividade da glutatona, superóxido dismutase e catalase em cabras.

Quanto ao melhoramento das propriedades sensoriais, evidências mostram que a *M. oleifera* pode ser utilizada para o aprimoramento das qualidades organolépticas de alimentos como doces, carnes, entre outros (ALEGBELEYE, 2017). Uma pesquisa feita por Dachana et al. (2010) demonstrou o melhoramento das características reológicas, microestruturais, nutricionais e de qualidade dos biscoitos suplementados com folhas secas *M. oleifera*. A adição da planta aos biscoitos aumentou os teores de proteína, ferro, cálcio, β -caroteno e fibra alimentar. Além disso, também aumentou a dureza da massa, diminuiu a coesividade e a proporção de espalhamento dos biscoitos.

Por fim, Hazra et al. (2012) observaram melhora significativa na maciez, suculência, no pH e na capacidade de retenção de água da carne de búfalo moída e cozida tratada com extrato aquoso bruto de *M. oleifera*.

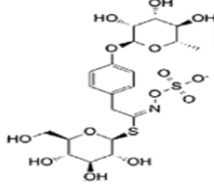
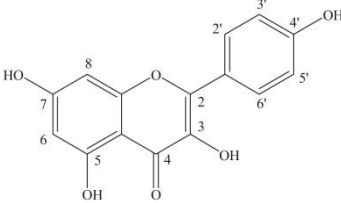
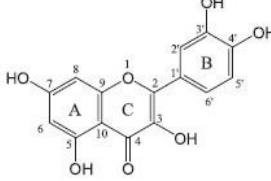
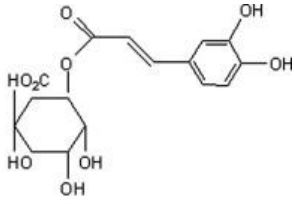
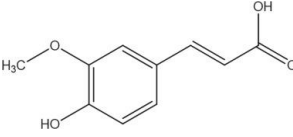
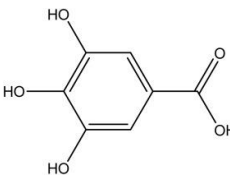
4.6 Composição química e fitoquímica da *M. oleifera*

O conhecimento da composição química e fitoquímica da *M. oleifera* possibilita a indústria farmacêutica e alimentícia o aprimoramento de produtos para o consumo humano, a prevenção e controle de doenças (MA et al., 2019). No que tange a sua composição, a *M. oleifera* possui teores proteicos normalmente superiores a 20% em suas sementes, folhas e flores (LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). Além disso, seu teor lipídico nas sementes é de 30% e 10 % para as demais partes da planta (MELO et al., 2013; CASTILLO-LÓPEZ et al., 2017).

Os carboidratos presentes nas folhas, flores e frutos chegam a ser > 30% (MELO et al., 2013; CUELLAR-NUÑEZ et al., 2018). Já o teor total de fibras vai variar de 7 a 30% (VALDEZ-SOLANA et al., 2015; CUELLAR-NUÑEZ et al., 2018). Em relação a composição mineral, tanto as folhas quanto os frutos podem possuir de 5 a 10% de cálcio, potássio, magnésio e ferro (MELO et al., 2013; VALDEZ-SOLANA et al., 2015).

Os caules, folhas, flores, vagens e sementes de *M. oleifera* possuem compostos bioativos como os flavonoides (quercetina, kaempferol, vanilina, entre outros), ácidos fenólicos (ácido elágico, ácido gálico, ácido ferúlico, ácido clorogênico, entre outros) e glucosinolatos (SINGH et al., 2009; MBIKAY, 2012). Alguns desses compostos estão dispostos na Tabela 3. De acordo com estudos, a folha da *M. oleifera* é detentora das maiores concentrações de compostos fenólicos (ABDULKADIR et al., 2016; BHATTACHARYA et al., 2018; PRABAKARAN et al., 2018). As sementes têm predominância dos glucosinolatos e os caules e flores são ricos em alcaloides, compostos fenólicos e glucosinolatos (LEONE et al., 2015; SAUCEDO-POMPA et al., 2018; MAHMUD et al., 2019).

Tabela 3- Composição fitoquímica da *Moringa oleifera*.

Classe	Composto	Estrutura química	Referência
Glucosinolatos	Glucomoringina		GIUBERT et al., 2021
Flavonoide	Kaempferol		DEVI et al., 2015
Flavonoide	Quercetina		SIMÕES et al., 2013
Ácido fenólico	Ácido Clorogênico		CHO et al., 2010
Ácido fenólico	Ácido ferúlico		LI et al., 2021
Ácido fenólico	Ácido gálico		OJEABURU e ORIAKHI, 2021

Fonte: Autora, 2022.

Alguns fatores antinutricionais como os taninos, saponinas, oxalatos e fitatos também foram identificados nas folhas e caule, no entanto, os processos de imersão e aquecimento favorecem a diminuição da concentração desses compostos, os quais ao declinar geram quantidades favoráveis ao estado de saúde, podendo beneficiar o fígado e regular a homeostase da glicose no sangue (MAHMUD et al., 2019; POPOVA et al., 2019; LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020).

Vale ressaltar que a localização geográfica, o tipo de solo, as condições climáticas e os solventes usados no processo extrativo vão afetar diretamente na quantidade e presença dos bioativos (WINK, 2003; VONGSAK et al., 2013).

4.6.1 Flavonoides

A estrutura geral dos flavonoides é composta por dois anéis fenil (A e B) ligados através de um pirano heterocíclico ou anel pirona (C) (LIN; ZHANG; CHEN, 2018). Como o corpo humano não consegue sintetizar esse composto, ele é obtido através do consumo de citrinos, vegetais, nozes, ervas, especiarias, vagens, chá, vinho tinto, entre outros alimentos (KEFFORD, 1960; TEUBERT; WUNSCHER; HERRMANN, 1977; ISHIKAWA et al., 1997; FAIZI et al., 1998; CRAIG, 1999; SHOBANA e NAIDU, 2000; HARNLY et al., 2006; HOSU; CRISTEA; CIMPOIU, 2014; LI et al., 2013; CAMARGO et al., 2017; LI et al., 2017; WANG et al., 2017; KONDEVA-BURDINA et al., 2018).

Os flavonoides podem ser encontrados tanto nas folhas da *M. oleifera* quanto nas suas raízes, flores e sementes (ONSARE e ARORA, 2015; SANKHALKAR e VERNEKAR, 2016; WANG et al., 2017). Nas folhas da Moringa, o kaempferol, quercetina e apigenina são os mais abundantes e se apresentam na forma de glicosídeos ligados a frações de açúcares como a hexose, no entanto, seu conteúdo pode variar de acordo com as condições ambientais (BENNETT et al., 2003; ONO et al., 2010; BRUNETTI et al., 2013; MAKITA et al., 2016).

4.6.1.1 Kaempferol

O kaempferol possui a estrutura de difenilpropano e é sintetizado através da condensação de 4-cumaroil-CoA com três moléculas de malonil-CoA catalisadas pela chalcona sintase (WINKEL-SHIRLEY, 2001, WINKEL-SHIRLEY, 2002). Dentre as suas propriedades farmacológicas, a atividade anti-inflamatória se destaca, pois pode ser mediada por uma gama de mecanismos de ação (LIN; ZHANG; CHEN, 2018). Assim, o kaempferol consegue inibir a atividade do fator nuclear kappa B (NFkB) que, quando ativado, aumenta a

expressão de citocinas, quimiocinas e enzimas (IL-1, IL-6, IL-8, COX-2, iNOS) pró-inflamatórias (WANG et al., 2006; GARCIA-MEDIAVILLA et al., 2007; JUNG et al., 2007; HAMALAINEN et al., 2007; PARK et al., 2009; KIM et al., 2010; LIN et al., 2010). Além disso, esse composto inibe a ação da proteína ativadora 1 (AP-1), uma molécula participadora da resposta inflamatória (CHEN et al., 2004; GOPALAKRISHNAN et al., 2006).

O kaempferol também consegue reduzir a produção de espécies reativas de oxigênio (EROs), pois promove a eliminação tanto do ânion superóxido e peroxinitrito quanto a xantina oxidase (enzima pró-oxidante) e realiza a ativação de enzimas antioxidantes como a superóxido dismutase, catalase e heme oxigenase-1 (HEIJNEN et al., 2001; KLAUNIG e KAMENDULIS, 2004; WANG et al., 2006; DORONICHEVA; YASUI; SAKURAI, 2007; HONG et al., 2009; OZYUREK et al., 2009). Além disso, os grupos C3, C4 e C5, o grupo oxo em C4 e uma dupla ligação em C2-C3 presentes em sua estrutura química podem explicar as suas atividades antioxidantes (WANG et al., 2006).

Alguns estudos pré-clínicos demonstraram o potencial do kaempferol na prevenção e tratamento do câncer (CALDERÓN-MONTAÑO et al., 2011), pois além da proteção dos possíveis danos causados no DNA (FRANCIS; SHETTY; BHATTACHARYA, 1989a; FRANCIS; SHETTY; BHATTACHARYA, 1989b; CEMELI; SCHMID; ANDERSON, 2004), esse composto pode realizar a indução a apoptose (KANG et al., 2009; HUANG et al., 2010), inibição da angiogênese *in vitro* (SCHINDLER e MENTLEIN, 2006; KIM et al., 2006; AHN et al., 2009) e controle da metástase tumoral *in vivo* e *in vitro* (SHEN et al., 2006; PHROMNOI et al., 2009; LABBE et al., 2009; LIN et al., 2010). Sendo assim, as atividades antioxidantes e anti-inflamatórias do kaempferol conseguem controlar o câncer, pois restauram a hemostasia redox e inibem a via do NFκB (IMRAN et al., 2019).

Além das funções supracitadas, o kaempferol também tem ação antibacteriana, antiviral, antifúngica e antiprotozoária (CALDERÓN-MONTAÑO et al., 2011). Alguns estudos relatam o sinergismo desse composto com alguns antibióticos (rifampicina, vancomicina, metilicina, eritromicina e clindamicina) contra patógenos resistentes (XU et al., 2001; LIM; KIM; SEO, 2007; OTSUKA et al., 2008). Outras pesquisas relataram ação contra as cepas virais de H1N1 e H9N2 através da inibição da neuraminidase (JEONG et al., 2009). A atividade antiprotozoária do kaempferol foi observada após ensaios *in vivo* utilizando

camundongos CD-1 infectados com *Giardia lamblia* (BARBOSA; CALZADA; CAMPOS, 2007).

4.6.1.2 Quercetina

A quercetina é um polifenol composto por dois anéis de benzeno ligados por um anel pirona (WANG et al., 2020). Na *M. oleifera*, predomina-se a quercetina na forma glicosídica (quercetina-3-O-glicosídeo e quercetina-3-O-rutinosídeo) (BENNETT et al., 2003; ELBATRAN et al., 2005; MAIYO; MOODLEY; SINGH, 2016). As suas propriedades bioativas incluem a atividade antioxidante, anti-inflamatória, antimicrobiana, antineoplásica, neuroprotetora e antialérgica (CADDEO et al., 2019; GURAN et al., 2019; KUNDUR et al., 2019; BOSSOLANI et al., 2019; DING et al., 2020).

A sua capacidade antioxidante ocorre em virtude do seu grupamento catecol, ligação dupla na posição 2 e 3 e substituição da hidroxila nas posições 3 e 5 do anel heterocíclico (HEIJNEN et al., 2002). Além da sua importância como agente antioxidante na eliminação de radicais, esse composto pode atuar como antioxidante celular (WANG et al., 2020). De acordo com Boesch-Saadatmandi et al. (2011) a quercetina pode controlar a via de sinalização fator nuclear eritroide 2 relacionado ao fator 2 (Nrf2) para aumentar a expressão da heme oxigenase-1. O aumento da heme oxigenase-1 pode aumentar a síntese da bilirrubina, um antioxidante endógeno, que pode proteger as células das lesões causadas pelo estresse oxidativo.

A quercetina também pode atuar em mecanismos anti-inflamatórios intervindo nas vias de sinalização NFkB, c-Jun N-terminal cinase (JNK) e Nrf2. O NFkB é um fator transcricional com função moduladora na transcrição de genes celulares desempenhando papel importante na regulação do mecanismo inflamatório (SCHOTTELIUS e BALDWIN, 1999). Em um estudo utilizando quercetina para o tratamento de macrófagos (RAW264.7) estimulados por lipopolissacarídeos foi observada uma interferência no sinal Nrf2 e, conseqüentemente, inibição dos mediadores inflamatórios óxido nítrico sintase induzível (iNOS), interleucina 6 (IL-6) e interleucina 1 beta (IL-1 β), ou seja, a quercetina favoreceu a expressão de Nrf2 e direcionou seu gene a jusante, colaborando para a elevação do nível de heme oxigenase-1, responsável pela regulação negativa do fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), iNOS, IL-6 (HEIJNEN et al., 2002).

Com relação a seus efeitos antibacterianos, pode causar restrição da adesão bacteriana, impedir a síntese de ácido nucleico e inibição de biofilmes (WANG et al., 2020). De acordo com um estudo conduzido por Wang et al. (2018), a quercetina foi capaz de destruir o citoderma, um composto de peptidoglicano com função protetora de microrganismos como a *Escherichia coli*. Já Wu et al. (2008) observaram o potencial da quercetina na supressão de a d-alanina-d-alanina ligase, um precursor do peptidoglicano e repressão da parede celular.

Já Phaiboon et al. (2019) relataram como conseguiram evitar o *Streptococcus mutans* inibindo a produção de ácido, adesão a superfícies e formação de biofilme utilizando a quercetina na concentração inibitória mínima de 1,562 mg/mL. A quercetina também é capaz de inibir a DNA girase, uma topoisomerase tipo II, importante para a replicação e transcrição. Além disso, esse composto consegue inibir a atividade da DNA girase parando a atividade do superenrolamento do DNA através dos domínios de ligação de ATP e também pelo encaminhamento da subunidade B da DNA girase para causar danos ao processo de divisão celular (DROGE, 2002).

Por fim, os efeitos antineoplásicos da quercetina em linhagens de células tumorais estão relacionados com a parada do ciclo celular, apoptose e supressão da migração (WANG et al., 2020). A apoptose mediada pela quercetina possibilitou a modulação de vias celulares diferentes inibindo a transcrição da permeabilidade mitocondrial. Sendo assim, a quercetina pode modular a via NFkB e a via do receptor do fator de crescimento epidermal (EGFR)/ via da proteína quinase B e via de sinalização do proto-oncogene WNT1/ β -catenina, proporcionando seu potencial antineoplásico (REYES-FARIAS e CARRASCO-POZO, 2019).

4.6.2 Ácidos fenólicos

Na *M. oleifera*, os ácidos fenólicos mais abundantes são os ácidos gálico, clorogênico, elágico e ferúlico (BENNETT et al., 2003; SINGH et al., 2009).

4.6.2.1 Ácido Clorogênico

Na natureza, o ácido mais abundante é o ácido clorogênico (3-[3,4-di-hidroxicinamol] quínico) (CLIFFORD, 2000; UPADHYAY e RAO, 2013). Sua formação ocorre através da esterificação de ácidos transcinâmicos (ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido p-cumárico) com o ácido quínico (CLIFFORD, 2000). As suas diferentes formas isoméricas podem dividir-se em subgrupos que vão variar de acordo com o tipo de substituinte éster (ácidos

cafeoilquínicos, ácidos feruloilquínicos e ácidos p-cumarilquínicos) e a quantidade de substituintes éster (ácidos monoacilínicos, ácidos diacilquínicos, ou ácidos triacilínicos) (FARAH, 2012; ZHANG et al., 2013; ŠERUGA e TOMAC, 2014). O ácido 5-cafeoilquínico é o ácido clorogênico mais importante e frequentemente encontrado (SEFKOW, 2001; MEINHART et al., 2017).

Na *M. oleifera*, os isômeros dos ácidos clorogênicos representam aproximadamente de 45,45% dos ácidos fenólicos presentes na planta (SAUCEDO-POMPA et al., 2018). Esses ácidos tem a capacidade de inibir processos oxidativos e promover atividades farmacológicas na redução dos lipídios plasmáticos e hepáticos, reduzir lesões pulmonares agudas, além da sua função antiobesidade e hipoglicemiante (NAKATANI et al., 2000; SOTILLO e HADLEY, 2002; CHO et al., 2010; ZHANG; HUANG; YANG, 2010). Cho et al. (2010) avaliaram a eficiência do ácido clorogênico na alteração da gordura corporal de ratos obesos suplementados com uma dieta rica em gordura na dose 0,02% (p/p) e observaram redução significativa no peso corporal e gordura visceral. Além disso, também foi observada a diminuição dos níveis de triglicérides (no plasma, fígado e coração) e colesterol (no plasma, tecido adiposo e coração) e elevação dos níveis de adiponectina.

Já Zhang et al. (2010) avaliaram a eficiência do ácido clorogênico frente a lesão pulmonar aguda induzida por lipopolissacarídeo em camundongos administrando a substância nas concentrações de 5, 20 e 50 mg/Kg de peso corporal 30 minutos ou 3h após a administração intratraqueal do lipopolissacarídeo. Os resultados obtidos mostraram que o ácido, na concentração de 50 mg/Kg, protegeu os animais da lesão pulmonar aguda. Ademais, também foi observada a diminuição significativa da atividade da iNOS nos tecidos pulmonares, resultando na paralisação da liberação de óxido nítrico.

Para mais, os ácidos clorogênicos presentes nas folhas de *M. oleifera* tem a capacidade de metabolizar a glicose em ratos através da inibição da translocase de glicose no fígado do animal (HEMMERLE et al., 1997; KARTHIKESAN; PARI; MENON, 2010). A presença dos grupos hidroxila na estrutura lhes confere uma atividade antioxidante eficaz (WANG et al., 2011).

4.6.2.1 Ácido ferúlico

O ácido ferúlico (4-hidroxi-3-metoxicinâmico) é um ácido fenólico encontrado na forma *cis* e *trans* (ZHANG e GAO, 2020) e possui diversas propriedades bioativas como seu

papel no estresse oxidativo, em lesões endoteliais vasculares, fibroses, apoptose, processos inflamatórios e agregação plaquetária (LI et al., 2020).

A capacidade anti-inflamatória do ácido ferúlico está relacionada com os níveis dos receptores ativados por proliferadores de peroxissoma gama (PPAR γ), moléculas de adesão celular (CAMs), as vias de sinalização NF κ B e proteínas quinases ativadas por mitógeno p38 (p 38/MAPK) (RICOTE et al., 1998; XIAO e FANG, 2015; LIU et al., 2017). A proteção endotelial não só ocorre pelo sinal da quinase regulada por sinal extracelular 1/2 (ERK 1/2) e óxido nítrico e endotelina-1 (ON/ ET-1), mas também pelo seu papel anti-fibrose através do sistema do fator de crescimento transformador beta/SMAD e metaloproteinases/ inibidor tecidual de metaloproteinase (MMPs/ TIMPs) (MENG et al., 2011; RUKKUMANI et al., 2012; STANIFORTH et al., 2012; WEI et al., 2015; XU et al., 2015; MENO; DUITMAN; CRESTANI, 2018; CHENG et al., 2020; ZHAO et al., 2020; ALI et al., 2021).

Ademais, foi observado que ácido ferúlico nas concentrações de 50–200 μ M pode inibir agonistas plaquetários como o difosfato de adenosina, trombina, colágeno e ácido araquidônico. Além do mais, esse composto pode reprimir a mobilização intracelular de cálcio e produção de tromboxano B₂ induzida por agonista plaquetário (HONG et al., 2016).

4.6.2.3 Ácido gálico

O ácido gálico (3,4,5-tri-hidroxibenzoico) é um metabólito encontrado em diversas plantas, incluindo a *M. oleifera* (BAI et al., 2021). Possui baixo peso molecular e ação anti-inflamatória, antioxidante, antitumoral, antibacteriana, entre outros. Em um estudo conduzido por Ojeaburu e Oriakhi (2021) foi avaliada a capacidade antioxidante e anti-inflamatória do ácido gálico utilizando trinta e cinco ratos Wistar machos e observou-se a regulação de forma negativa das citocinas pró-inflamatórias, IL-1 β , IL-6, ciclooxigenase 2 (COX-2), o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e suprarregulação da expressão de genes antioxidantes.

Sugere-se que a sua propriedade antioxidante ocorra em virtude do seu anel aromático e seus grupos hidroxila ou metoxila e seu grupo ácido carboxílico (BADHANI; SHARMA; KAKKAR, 2015). Reckziegel et al. (2016) através de pesquisas observaram a capacidade do ácido gálico na reversão parcial ou completa dos danos oxidativos causados pelo chumbo no tecido hepático, renal e sanguíneo e as modificações das enzimas superóxido dismutase, catalase e níveis de glutathione.

A respeito da sua capacidade antibacteriana, Rasooly et al. (2020) verificaram a eficiência do ácido gálico frente a diferentes tipos de bactérias, além do seu sinergismo com antibióticos contra patógeneses estafilocócicas. Já a atividade antitumoral do ácido gálico foi observada por Lima et al. (2016) após a investigação do seu efeito na proliferação aguda e crônica e os padrões inflamatórios das células do carcinoma hepatocelular. Os resultados obtidos mostraram a diminuição da proliferação celular sem causar necrose. Além disso, foi observada uma redução relevante dos níveis de interleucina 8 (IL-8) e aumento nos níveis de interleucina 10 (IL-10) e interleucina 12 (IL-12). Ademais, o ácido gálico não proporcionou novos crescimentos de células cancerosas.

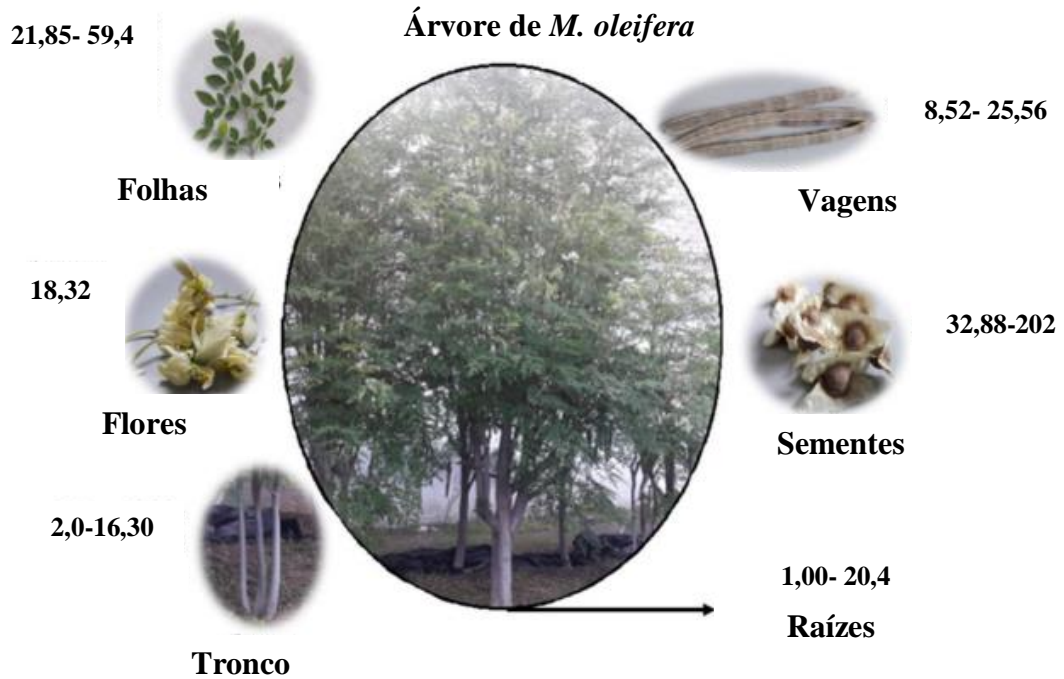
4.6.3 Glucosinolatos e isotiocianatos

A maior parte das propriedades nutritícias inerentes a *M. oleifera* estão relacionadas à presença dos glucosinolatos e isotiocianatos (FAHEY et al., 2018; LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020) e, por esse motivo, recebem destaque no cenário de pesquisas. Os glucosinolatos (β -tioglucosídeo-N- hidroxissulfatos) são sintetizados por alguns aminoácidos, os quais originam a cadeia lateral (R) e determinam a classificação desses compostos em alifático, aromático ou indol, a depender do seu aminoácido precursor (metionina, triptofano e fenilalanina) (FAHEY; ZALCMANN; TALALAY, 2001; COLLET; STEGELMEIER; TAPPER, 2014; DENG et al., 2015; FOSTER et al., 2015). Apenas os glucosinolatos aromáticos foram identificados na *M. oleifera* (BENNETT et al., 2003; AMAGLO et al., 2010).

O principal glucosinolato encontrado na Moringa é o 4- (α -L-ramnopiranosiloxi) benzil glucosinolato, também conhecido como glucomoringina (MALDINI et al., 2014), que foi identificada nas raízes, caules, flores, vagens, folhas e sementes, sendo estes dois últimos os locais de maiores concentrações, podendo chegar a 78 mg/100g e 8620 mg/g, respectivamente.

A sua concentração pode variar de acordo com tecido e o estágio de maturidade da planta, ou seja, as mais jovens vão possuir maiores concentrações desses compostos (Figura 3) (BENNETT et al., 2003; AMAGLO et al., 2010; MALDINI et al., 2014).

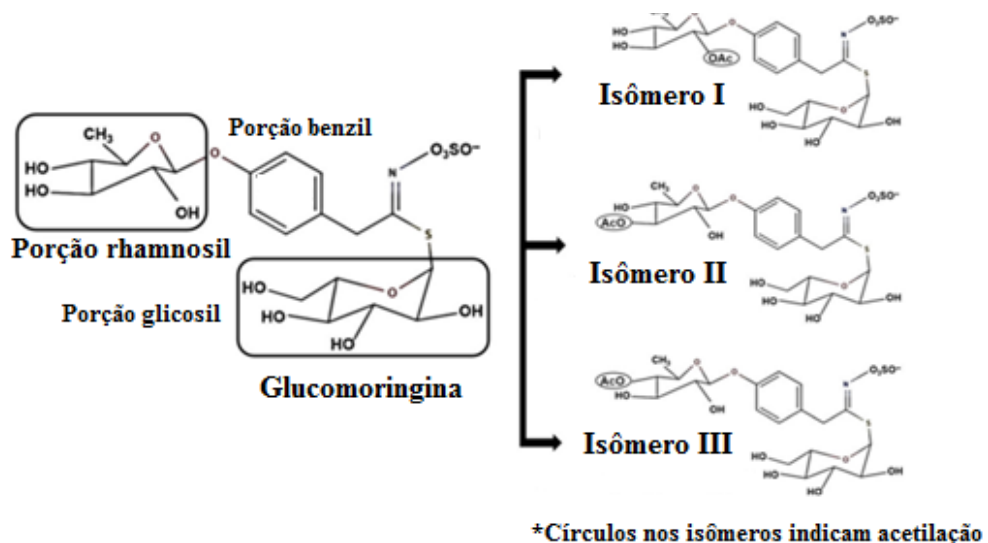
Figura 3- Concentração média do peso seco em mg/g da glucomoringina presente nos diferentes tecidos da *M. oleifera*.



Fonte: Adaptado de LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020.

Além disso, a glucomoringina possui três isômeros (Figura 4), sendo o isômero III o mais abundante nas folhas, tendo aproximadamente 12 a 17 mg/g em peso seco (BENNETT et al., 2003; AMAGLO et al., 2010).

Figura 4- Glucomoringina, principal glucosinolato presente na *M. oleifera*, e seus três isômeros.

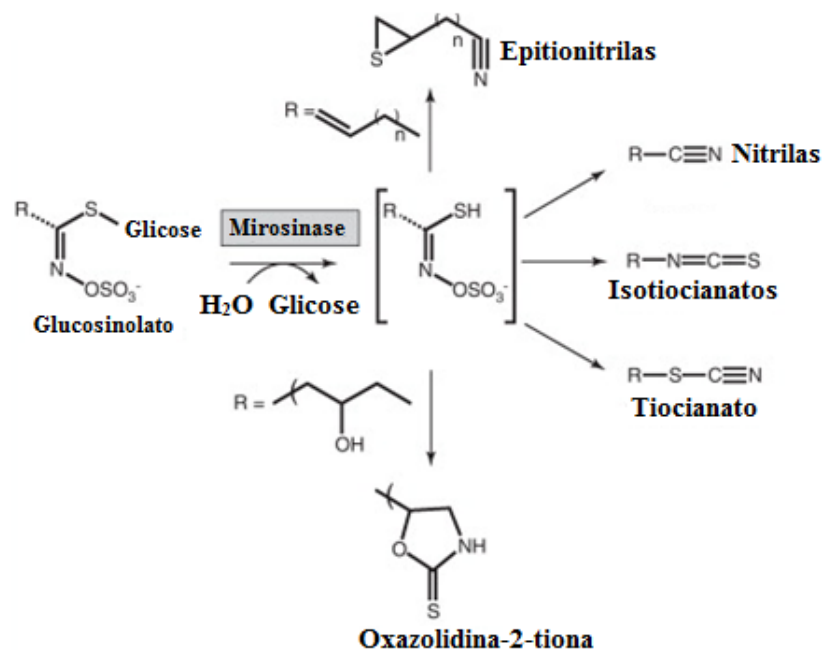


Fonte: Adaptado de LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020.

Os glucosinolatos se encontram parcialmente estáveis na célula vegetal, no entanto, em condições de estresse como no caso de cortes, trituração e mastigação a mirosinase (β -tioglucosidase) é liberada dos seus compartimentos intracelulares e interage com os glucosinolatos promovendo uma clivagem hidrolítica na glicose ligada ao tio (WATERMAN et al., 2014; FÖRSTER et al., 2015a; FÖRSTER et al., 2015b). O resultado dessa clivagem é uma molécula de β -D- glicose e um intermediário instável, o tiorhidoximato- O-sulfonato (VICAS et al., 2013; TUMER et al., 2015; BARBA et al., 2016).

A reorganização espontânea do intermediário favorece a liberação do íon sulfato e forma metabólitos dependentes tanto das condições físico- químicas do meio quanto da cadeia lateral (R) dos glucosinolatos (Figura 5) (BARBA et al., 2016). As nitrilas formadas são favorecidas pelo pH ácido do meio, pela presença de íons ferrosos (Fe^{2+}) e pela proteína epitiospecificadora (WILLIAMS et al., 2009). A presença da insaturação terminal na cadeia lateral dos glucosinolatos leva a formação de epitionitrilas e o pH neutro favorece a formação de isotiocianatos, compostos de grande interesse científico, pois possuem diversas propriedades bioativas (LEE et al., 2014). Se a cadeia lateral possuir a função β -hidroxila, os isotiocianatos podem se ciclizar em oxazolidin-2-tiona (FAHEY et al., 2001; HOLST e WILLIAMSON, 2004; GRUB e ABEL, 2006).

Figura 5- Produtos obtidos através da reação da mirosinase.



Fonte: Adaptado de DINKOVA-KOSTOVA E KOSTOV, 2012.

Diferentemente dos isotiocianatos presentes em outras plantas, os derivados da *M. oleifera* possuem um resíduo de açúcar adicional, a ramnose, que proporciona maior estabilidade e aparência sólida mesmo em temperatura ambiente (WATERMAN et al., 2014; TUMER et al., 2015).

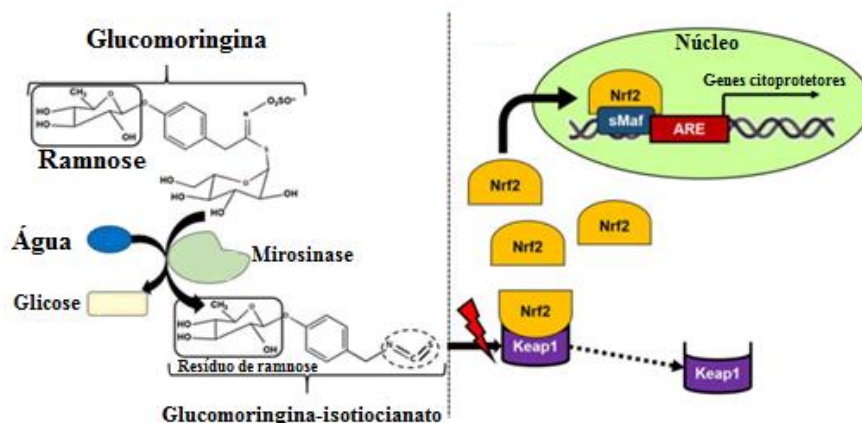
4.6.3.1 Propriedades bioativas dos glucosinolatos e isotiocianatos

Os glucosinolatos e isotiocianatos têm despertado grande interesse em virtude das suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidante, anticâncer e hipoglicemiantes (LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). Além disso, alguns estudos já indicam a proteção neuronal *in vitro* e propriedades analgésicas (DOS SANTOS et al., 2018, JAAFARU et al., 2018a; JAAFARU et al., 2019; WANG et al., 2019; BORGONOVO et al., 2020).

4.6.3.1.1 Atividade antioxidante e anti-inflamatória

A capacidade antioxidante e anti-inflamatória da *M. oleifera* pode ser atribuída também aos isotiocianatos, pois eles podem ativar a via Nrf2 e estimular a atividade anti-inflamatória e antioxidante (STURM et al., 2017). Ao interagir com os isotiocianatos, a Proteína 1 associada à ECH do tipo Kelch (Keap1), principal inibidora do Nrf2, sofre modificação em seus resíduos de cisteína, resultando no rompimento do complexo Keap1 / Nrf2 (Figura 6) (LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020).

Figura 6- Regulação na via Keap1 / Nrf2 e bioconversão de glucomoringina em glucomoringina-isotiocianato pela enzima mirosinase.



Fonte: Adaptado de LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020.

Ao comprometer o Keap1 / Nrf2, ocorre o acúmulo e translocação de Nrf2 para o núcleo, possibilitando a ativação consecutiva de genes antioxidantes e o refreamento da expressão de genes de citocinas pró-inflamatórias (DINKOVA-KOSTOVA et al., 2017; CHENG et al., 2019). Alguns estudos indicam que os isotiocianatos podem reduzir marcadores inflamatórios como a iNOS, IL-1 β , IL-6 e o NF κ B (WATERMAN et al., 2014; WATERMAN et al., 2015; JAJA-CHIMEDZA et al., 2017).

O potencial antioxidante e anti-inflamatório dos isotiocianatos é relatado também na literatura:

Cheng et al. (2019) descreveram a ativação da via Nrf2 em células HepG2-C8 tratadas com glucomoringina- isotiocianatos nas concentrações de 1,25, 2,5 e 5 μ M, inferindo o efeito antioxidante devido ao aumento da expressão dos genes e proteínas relacionadas ao Nrf2.

Tumer et al. (2015) descreveram a indução da atividade de NADPH quinona oxidoreductase 1 após o tratamento de células da linhagem celular Hepa1c1c7 com glucomoringina-isotiocianato de folhas de *M. oleifera*. A NADPH quinona oxidoreductase 1 está envolvida nos processos de desintoxicação, diminuindo a presença de EROs.

Waterman et al. (2014), relataram refreio na expressão de genes que codificam citocinas inflamatórias como a iNOS, IL-1 β e IL-16 sem causar danos a viabilidade celular.

Giacoppo et al. (2017) administraram glucomoringina e glucomoringina-isotiocianatos em sementes de *M. oleifera* em camundongos machos C57BL /6 acometidos com doença de Parkinson subaguda. Após o pré-tratamento com isotiocianatos, os cérebros dos camundongos apresentaram redução dos níveis de TNF- α e IL-1 β , inferindo uma possível proteção dos isotiocianatos contra danos neuronais.

4.6.3.1.2 Potencial hipoglicêmico

Na última década, alguns estudos destacaram o potencial hipoglicêmico dos glucosinolatos e isotiocianatos presentes na *M. oleifera*:

Waterman et al. (2015) avaliaram o efeito hipoglicemiante da glucomoringina-isotiocianato após o tratamento de camundongos machos C57BL/6 com um concentrado a 5% de *M. oleifera* rico em isotiocianatos. Os parâmetros bioquímicos, metabólicos e moleculares foram avaliados durante o estudo, indicando redução no ganho de peso e nos hormônios

responsáveis pela regulação da glicose (insulina, leptina e resistina), bem como a redução de citocinas inflamatórias (IL-1 β , TNF- α) em camundongos tratados com *M. oleifera*. Além disso, o aumento da expressão proteica da sinalização da insulina nos tecidos musculares dos camundongos tratados com isotiocianatos foi observada.

Cheng et al. (2019) relataram a diminuição de EROs em células HK-2 tratadas com alta glicose após o tratamento com glucomoringina-isotiocianato, em diferentes concentrações (1,25, 2,5 e 5 μ M) por 24h, inferindo a redução das EROs em devido a ativação da via Nrf2.

4.6.3.1.3 Efeitos quimiopreventivos e anticâncer

Os principais efeitos biológicos descritos para os glucosinolatos e isotiocianatos vêm sendo relacionados com a quimioprevenção e potencial antitumoral tanto *in vitro* quanto *in vivo* (TILOKE; PHULUKDAREE; CHUTURGOON, 2013; LOPEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). As atividades antitumorais exercidas pelos isotiocianatos ocorrem através de alguns mecanismos, entre eles estão à modulação das enzimas de fase I e II, bloqueio do crescimento celular (acarretando parada do ciclo e conseqüente morte celular), precavendo a metástase e angiogênese e ajuste da maquinaria epigenética. (MITSIOGIANNI et al., 2019).

Nos humanos, as enzimas de fase I e II atuam na desintoxicação interagindo com químicos, toxinas e carcinógenos, realizando o metabolismo e excreção dessas substâncias do corpo. As enzimas responsáveis por desativar ou ativar os pró-carcinógenos em sua forma ativa são as de fase I (CYP450). Já as enzimas de fase II, glutathiona S-transferase (GST), NADPH e quinona redutase, por exemplo, interagem com os carcinógenos e aumentam a sua eliminação (MITSIOGIANNI et al., 2019). Yoxall et al. (2005) observaram a regulação da atividade enzimática de CYP2B, CYP3A2 e CYP1A2 e indução da expressão de quinona e glutathiona redutase em ratos mediada pelos isotiocianatos.

No ciclo celular, as quatro fases (G1, S, G2 e M) vão do repouso a proliferação e esse progresso é mediado principalmente por ciclinas complexadas com cinases dependentes de ciclina (CDKs) e são inibidas por inibidores de CDK (MITSIOGIANNI et al., 2019). Esses fatores se encontram desregulados em situações de câncer, gerando a proliferação desordenada células cancerígenas (DIAZ-MORALLI et al., 2013). A indução da parada do ciclo celular causada pelos isotiocianatos acarreta na modulação dos níveis de expressão dos reguladores do ciclo celular como as ciclinas e cinases dependentes de ciclinas (CDKs) (CHENG; TSAI; HSU, 2016).

A capacidade antiangiogênica e antimetastática dos isotiocianatos vem sendo alvo de estudos, pois se supõe a regulação da expressão de genes importantes no controle dos processos celulares por intermédio da modulação de diversas cascatas de sinalização como a p38/ MAPK e as via mTOR (THEJASS e KUTTAN; XIAO e SINGH; LAI et al., 2014).

Os isotiocianatos apresentam também ação antitumorigênica através da interferência na maquinaria epigenética, pois atuam tanto em processos fisiológicos como o imprinting genômico e inativação do cromossomo X quanto em doenças, como a carcinogênese (LI; BEARD; JAENISCH, 1993; PANNING e JAENISCH, 1998; AVNER e HEARD, 2001; FERGUSON-SMITH e SURANI, 2001; REIK e WALTER, 2001; SANTOS et al., 2002; HEMBERGER, 2007; MALTEPE; BAKARDJIEV; FISHER, 2010; NAVARRO e LAMPE, 2011). Em relação à carcinogênese, as alterações pós-tradução em proteínas histonas e as transformações dos padrões de metilação do DNA, originam a transcrição reprimida dos genes supressores de tumor e ativação dos proto-oncogenes em oncogenes (responsáveis por converter as células saudáveis em cancerosas) (ZHANG et al., 2007; FRANCO et al., 2008; LEHMANN et al., 2008; TOYOTA et al., 2008; ZIECH et al., 2010; ZIECH et al., 2011).

Além disso, a morte celular das células cancerosas e indução apoptótica mediada pelos isotiocianatos vêm sendo estudadas. Sugere-se a ocorrência de uma interligação entre as vias de sinalização responsáveis pela regulação transcricional de proteínas relevantes para a apoptose (RUDOLF; ANDĚLOVÁ; ČERVINKA, 2009; WU et al., 2009; MI; DI PASQUA; CHUNG, 2011).

Alguns achados na literatura ratificam o potencial quimiopreventivo e quimioterápico dos glucosinolatos e isotiocianatos:

Shan et al. (2009) conseguiram observar que os isotiocianatos aumentaram a expressão do gene p 38/MAPK, inibiram a ligação do fator NFkB e diminuíram a expressão da ciclooxigenase- 2(COX-2) na linhagem celular T24 de tumor de bexiga.

Brunelli et al. (2010) relataram a diminuição da via de NFkB e aumento da concentração de Glutathiona -S-Transferase após o tratamento de diferentes linhagens celulares com 10-30 μ M de isotiocianatos de folhas de *M. oleifera*.

Förster et al. (2016) verificaram redução da viabilidade celular após o tratamento de células HepG2 com mais de 15 μ M de glucosinolatos presentes nas folhas de *M. oleifera*,

sugerindo efeito protetor em razão da indução da via Nrf2. Isso foi ratificado pela expressão de genes de enzimas como a NADPH desidrogenase quinona 1.

Jaafaru et al. (2018b) relataram a diminuição da proliferação de células de adenocarcinoma prostático humano tratadas com extratos ricos em glucomoringina-isotiocianatos de sementes de *M. oleifera*. Os resultados obtidos sugeriram efeito antitumoral após o tratamento das células com 2,5 µg/ml do extrato da semente de *M. oleifera* por 24, 48 e 72h, no entanto, os mecanismos moleculares responsáveis por esses efeitos não foram descritos.

Cirmi et al. (2019) expôs células de neuroblastoma humano SH-SY5Y a glucomoringina-isotiocianatos de sementes de *M. oleifera* em concentrações que variaram entre 1,64 a 8,2 µM e observaram os efeitos antiproliferativos dependentes da dose e indução da apoptose em virtude do aumento da expressão das proteínas Bax e p53.

4.6.3.1.4 Atividade antibacteriana

A atividade antimicrobiana da *M. oleifera* pode ser atribuída à presença de isotiocianatos, principalmente o 4- (α -L-ramnosiloxi) benzil isotiocianato (OLUDURO et al., 2010; GALUPPO et al., 2013). Esses isotiocianatos têm como alvo a fração tiol das proteínas, como a cisteína, gerando perda proteica tanto estrutural quanto funcional, acarretando em maior expressão de genes codificadores das proteínas de choque térmico (HSP) (DUFOUR et al., 2013).

Como o reparo das proteínas alteradas pelas HSP demanda grande quantidade energética, a célula bacteriana tenta restaurar as proteínas danificadas, aumentando o seu metabolismo para a síntese de ATP e contribuindo para a produção de EROs. As dissulfeto redutase liberadas para neutralizar os danos causados pelas EROs são danificadas pelos isotiocianatos favorecendo a oxidação lipídica e proteica, extravasamento de citosol e morte do microorganismo (SZABO et al., 1994; HUGHES et al., 1998; NAKAMURA et al., 2002; XIAO et al., 2010; AGUIAR, 2012; DUFOUR et al., 2013).

Em um estudo conduzido por Padla et al. (2012) foi avaliada a capacidade antimicrobiana do 4- (α -L-ramnosiloxi) benzil isotiocianato isolado das sementes da *M. oleifera* contra *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* utilizando o método de difusão em disco. Os resultados mostraram que o isotiocianato

supracitado foi encontrado ativo na concentração inibitória mais baixa (1mg/ mL) contra todas as bactérias gram-positivas testadas (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *B. subtilis*).

Já Galuppo et al. (2013) avaliou a atividade antimicrobiana do 4- (α -L-ramnosiloxi) benzil isotiocianato presente na *M. oleifera* frente a patógenos potenciais causadores problemas de saúde a pacientes hospitalizados como o *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus casseliflavus*. Os resultados obtidos mostraram sensibilidade das cepas *S. aureus* e *E. casseliflavus* ao tratamento com o isotiocianatos.

Por fim, Oluduro et al. (2010), após investigar a atividade antimicrobiana do extrato bruto da semente de *M. oleifera*, contendo isotiocianatos (a uma concentração de 5 μ g/L) contra a *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* observaram inibição do crescimento bacteriano após 4 h de interação.

4.6.3.1.5 Atividade antifúngica

Os isotiocianatos, derivados dos glucosinolatos, possuem atividade antifúngica, pois levam a diminuição da taxa de consumo de oxigênio, acúmulo de EROs e permeabilidade da membrana mitocondrial (SHAKOUR et al., 2021). Alguns isotiocianatos isolados das sementes de *M. oleifera*, na concentração de 1 mg/ mL foram efetivos contra os fungos dermatófitos *Epidermophyton floccosum* e *Trichophyton rubrum* (PADLA et al., 2012). Os isotiocianatos também tiveram efeito fungicida contra as cepas de *Candida albicans* na concentração inibitória mínima de 20 μ g /mL (RADULOVIC; DEKIC; STOJANOVIC-RADIC, 2011).

Os fungos patogênicos *Trichophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* e *Epidermophyton floccosum* também tiveram seu crescimento inibido pelos isotiocianatos nas concentrações de 5000 μ g/mL e a 10.000 μ g/mL (CHOI; KIM; SHIN, 2017). Além disso, a *Candida albicans*, potencial patógeno oral, teve seu crescimento inibido pelos isotiocianatos na concentração inibitória mínima de 0,125 mg/mL (KO, 2016).

4.7 Metabolismo e absorção dos glucosinolatos e isotiocianatos

Nos humanos, os glucosinolatos são absorvidos através da mucosa gastrointestinal e metabolizados no lúmen intestinal. Quando a *M. oleifera* consumida não sofre processamento prévio, a enzima mirosinase ativa hidrolisa os glucosinolatos gerando alguns metabólitos, como os isotiocianatos (ROMEIO et al., 2018). Os glucosinolatos intactos e os isotiocianatos são absorvidos na porção proximal do trato gastrointestinal, ou seja, estômago e intestino

delgado. No entanto, os glucosinolatos oriundos das plantas cozidas, contendo a mirosinase vegetal inativa, vão para o cólon e sofrem hidrólise formando os produtos de degradação pela microbiota intestinal. Assim, o ceco e colón adsorvem os produtos de degradação dos glucosinolatos, incluindo os isotiocianatos, após o processamento da microbiota intestinal (BARBA et al., 2016).

Os isotiocianatos são encontrados em maior quantidade na mucosa intestinal, fígado, rins, bexiga, pulmões e baço. Além disso, os isotiocianatos passam pelo fígado, se conjugam com a glutathione e são excretados na urina como ácido mercaptúrico (BARBA et al., 2016). Diante disso, a biodisponibilidade e excreção dos isotiocianatos dependerá dos glucosinolatos consumidos e da sua hidrólise (ROMEO et al., 2018).

5 CONCLUSÃO

Devido ao crescimento populacional intenso, a possibilidade de insegurança alimentar vem se tornando uma preocupação. Sendo assim, as plantas alimentícias não convencionais, como a *Moringa oleifera*, surgem como proposta promissora em virtude das suas propriedades nutritivas e farmacológicas atribuídas a sua ampla composição química. Nesse estudo, o foco foi entorno dos glucosinolatos, que através de clivagens hidrolíticas, geram os isotiocianatos, outro composto de interesse para as pesquisas.

De acordo com achados na literatura, esses compostos se destacam por apresentarem tanto potencial nutritivo quanto propriedades bioativas como a sua ação hipoglicemiante, anti-inflamatória e antioxidante, que ocorrem através de mecanismos induzidos pelos isotiocianatos. Outras pesquisas destacaram a atuação desses fitoquímicos em mecanismos quimiopreventivos e anticâncer, com a indução da parada do ciclo celular mediada pelos isotiocianatos, por exemplo.

A sua atividade antibacteriana também foi descrita, e ocorre em virtude dos produtos dos glucosinolatos, pois eles têm como alvo a fração tiol proteica, como a cisteína, gerando perda de proteínas funcionais e estruturais. Por fim, a sua ação antifúngica também foi atribuída aos isotiocianatos, pois eles levam a diminuição da taxa de consumo de oxigênio, acúmulo de espécies reativas de oxigênio e causam a permeabilidade da membrana mitocondrial celular.

Sendo assim, a *M.oleifera* e os glucosinolatos, seu composto químico de interesse nesse estudo, podem ser úteis tanto em questões nutricionais quanto na profilaxia e controle de doenças e, por esse motivo, devem ser alvo de mais pesquisas.

6 REFERÊNCIAS

- ABDULKADIR, A.R.; ZAWAWI, D.D.; JAHAN, M.S. Proximate and phytochemical screening of different parts of *Moringa oleifera*. **Russian Agricultural Sciences**, v. 42, n. 1, p.34–36, 2016.
- ABDULKARIM, S. M. et al. Some physico-chemical properties of *Moringa oleifera* seed oil extracted using solvent and aqueous enzymatic methods. **Food Chemistry**, v. 93, p. 253-263, 2005.
- AGUIAR, N.D.C. **Impacto do isotiocianato de alila sobre a comunidade microbiana e indicadores microbiológicos do solo**. Tese (Doutorado em Agronomia)- Faculdade de Agronomia, Universidade Federal de Viçosa. Viçosa, p. 133. 2012.
- AHN, M.R. et al. Correlation between antiangiogenic activity and antioxidant activity of various components from propolis. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 53, p. 643-51, 2009.
- ALEGBELEYE, O. O. How Functional Is *Moringa oleifera*? A Review of Its Nutritive, Medicinal, and Socioeconomic Potential. **Food and Nutrition Bulletin**, v. 39, n. 1, p. 149-170, 2018.
- ALI, S.A. et al. Ferulic acid ameliorates the progression of pulmonary fibrosis via inhibition of TGF- β /smad signaling. **Food and Chemical Toxicology**, v. 149, 2021.
- ALMEIDA, M. S. M. ***Moringa oleifera* Lam., seus benefícios medicinais, nutricionais e avaliação de toxicidade**. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Universidade de Coimbra. Coimbra, 2018.
- AMAGLO, N. K. et al. Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L., grown in Ghana. **Food Chemistry**, v. 122, p. 1047- 1054, 2010.
- ANDERSON, D. et al. Modulating effects of flavonoids on food mutagens in human blood and sperm samples in the comet assay. **Teratogenesis Carcinogenesis and Mutagenesis**, v.17, p. 45-58, 1997.
- ANWAR, F. et al. *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 1, p. 17-25, 2007.
- AVNER, P.; HEARD, E. X-chromosome inactivation: Counting, choice and initiation. **Nature Reviews Genetics**. v.2, p. 59–67, 2001.
- BADHANI, B.; SHARMA, N.; KAKKAR, R. Gallic acid: A versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. **RSC Advances**, v. 5, n. 35, p. 27540-27557, 2015.
- BAI, J. et al. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 133, 2021.
- BARBA, F. J. et al. Bioavailability of Glucosinolates and Their Breakdown Products: Impact of Processing. **Frontiers in Nutrition**, v. 3, 2016.

- BARBOSA, E.; CALZADA, F.; CAMPOS, R. *In vivo* anti-giardial activity of three flavonoids isolated of some medicinal plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of diarrhea. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 109, p. 552-554, 2007.
- BENNETT, R. N.; MELLON, F. A. ; KROON, P. A. Screening crucifer seeds as sources of specific intact glucosinolates using ion-pair highperformance liquid chromatography negative ion electrospray mass spectrometry. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, n. 3, p. 428-438, 2004.
- BENNETT, R. N.; MELLON, F. A.; FOIDL, N. Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa oleifera* L. (horseradish tree) and *Moringa stenopetala* L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 12, p. 3546-3553, 2003.
- BENNETT, R.N. et al. Profiling glucosinolates and phenolics in vegetative and reproductive tissues of the multi-purpose trees *Moringa oleifera* L. (horseradish tree) and *Moringa stenopetala* L. **Journal of Agricultural and Food Chemistry** , v.51, n. 12, p. 3546–3553, 2003.
- BEYE S.; NICOLL L.H. Writing an integrative review. **Association of Operating Room Nurses journal**, v. 67, n. 4, p. 877- 880, 1998.
- BHATTACHARYA, A. et al. A review of the phytochemical and pharmacological characteristics of *Moringa oleifera*. **Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences**, v. 10, n. 4, p.181–191, 2018.
- BOESCH, C. et al. Effect of quercetin and its metabolites isorhamnetin and quercetin-3-glucuronide on inflammatory gene expression: role of miR-155. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 22, n. 3, p. 293-299, 2011.
- BORGONOVO, G. et al. Moringin, A Stable Isothiocyanate from *Moringa oleifera*, Activates the Somatosensory and Pain Receptor TRPA1 Channel In Vitro. **Molecules**, v. 24, n. 4, p. 2-12, 2020.
- BOSSOLANI, G. D. P. et al. Rheumatoid arthritis induces enteric neurodegeneration and jejunal inflammation, and quercetin promotes neuroprotective and anti-inflammatory actions. **Life Sciences**, v. 238, 2019.
- BRACK, P. Plantas Alimentícias não Convencionais. **Revista Agriculturas: experiências em agroecologia**, v.13, n.2, p. 5, 2016.
- BRASIL. Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Hortaliças não-convencionais: (tradicional) / Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. Secretaria de Desenvolvimento Agropecuário e Cooperativismo. – Brasília : MAPA/ ACS, 2010.
- BRILHANTE, R. S. N. et al. Research advances on the multiple uses of *Moringa oleifera*: A sustainable alternative for socially neglected population. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 7, p. 621-630, 2017.

- BROOME, M.E. Integrative literature reviews for the development of concepts. In: Rodgers BL, Knafl KA, editors. *Concept development in nursing: foundations, techniques and applications*. Philadelphia (USA): W.B Saunders Company; 2000. p.231-50.
- BRUNELLI, D. et al. The isothiocyanate produced from glucomoringin inhibits NF-kB and reduces myeloma growth in nude mice *in vivo*. **Biochemical Pharmacology**, v.79, n.8, p.1141–1148, 2010.
- BRUNETTI, R.M. et al. Metabolomics in plant environmental physiology. **Journal of Experimental Botany**, v. 64, n.13, p. 4011–4020, 2013.
- BRUSSELMANS, K. et al. Induction of cancer cell apoptosis by flavonoids is associated with their ability to inhibit fatty acid synthase activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, p. 5636-45, 2005.
- BUKAR, A.; UBA, A.; OYEYI, T. Antimicrobial profile of *Moringa oleifera* Lam. Extracts against some food-borne microorganisms. **Bayero Journal of Pure and Applied Sciences**, v. 3, n. 1, p. 43-48, 2010.
- CADDEO, C. et al. Antioxidant activity of quercetin in Eudragit-coated liposomes for intestinal delivery. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 565, p. 64-69, 2019.
- CALDERÓN-MONTAÑO, E. et al. A review on the dietary flavonoid kaempferol. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 11, n.4, p. 298-344, 2011.
- CAMARGO, A. C. et al. Phenolic acids and flavonoids of peanut by-products: Antioxidant capacity and antimicrobial effects. **Food Chemistry**, v. 237, p. 538-544, 2017.
- CASTILLO-LÓPEZ, R. I. et al. Nutritional and phenolic characterization of *Moringa oleifera* leaves grown in Sinaloa, México. **Food Research International**, v. 49, n. 1, p. 161-168, 2017.
- CEMELI, E.; SCHMID, T.E.; ANDERSON, D. Modulation by flavonoids of DNA damage induced by estrogen-like compounds. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 44, p. 420-426, 2004.
- CHEENPRACHA, S. et al. Potential anti-inflammatory phenolic glycosides from the medicinal plant *Moringa oleifera* fruits. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 18, n. 17, p. 6598–6602, 2010.
- CHEN, C.C. et al. Flavonoids inhibit tumor necrosis factor-alpha-induced upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in respiratory epithelial cells through activator protein-1 and nuclear factor-kappaB: structure-activity relationships. **Molecular Pharmacology**, v.66, p. 683-93, 2004.
- CHENG, D. et al. Moringa isothiocyanate activates Nrf2: potential role in diabetic nephropathy. **The AAPS Journal**, v. 31, n. 21, 2019.
- CHENG, F. et al. A review of pharmacological and pharmacokinetic properties of stachydrine. **Pharmacological Research**, v. 155, 2020.

- CHENG, Y.M. ; TSAI, C.C. ; HSU, Y.C. Sulforafano, um isotiocianato dietético, induz a parada G2 / M em células de câncer cervical por meio da regulação negativa de CyclinB1 e associação GADD45 β / CDC2. **International Journal of Molecular Sciences**, v.17, p.1530, 2016.
- CHERAGHI, M. et al. Cardioprotective effect of magnetic hydrogel nanocomposite loaded N, α -L-rhamnopyranosyl vincosamide isolated from *Moringa oleifera* leaves against doxorubicin-induced cardiac toxicity in rats: in vitro and in vivo studies. **Journal of Microencapsulation**, v. 34, p. 335-341, 2017.
- CHO, A. S. et al. Chlorogenic acid exhibits anti-obesity property and improves lipid metabolism in high-fat diet-induced-obese mice. **Food and Chemical Toxicology**, v. 48, n. 3, p. 937–943, 2010.
- CHOI, K. D; KIM, H. Y; SHIN, I. S. Antifungal activity of isothiocyanates extracted from horseradish (*Armoracia rusticana*) root against pathogenic dermal fungi. **Food Science and Biotechnology**, v. 26, n. 3, p. 847-852, 2017.
- CHRISTOFORI, G. New signals from the invasive front. **Nature**, v. 441, p. 444-50, 2006.
- CHUANG, P. H. et al. Anti-fungal activity of crude extracts and essential oil of *Moringa oleifera* Lam. **Bioresource Technology**, v. 98, n. 1, p. 232-236, 2007.
- CIRMI, S. et al. Moringin from *Moringa oleifera* seeds inhibits growth, arrests cell-cycle, and induces apoptosis of SH-SY5Y human neuroblastoma cells through the modulation of NF- κ B and apoptotic related factors. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 8, p. 1930, 2019.
- CLIFFORD, M. N. Chlorogenic acids and other cinnamates – nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 80, n. 7, p. 1033-1043, 2000.
- COLLETT, M.G.; STEGELMEIER, B.L.; TAPPER, B.A. Could nitrile derivatives of turnip (*Brassica rapa*) glucosinolates be hepato-or cholangiotoxic in cattle? **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 30, p. 7370–7375, 2014.
- COOPER, H.M. The integrative research review: a systematic approach. Beverly Hills (CA): Sage Publications; 1984
- CRAIG, W.J. Health-promoting properties of common herbs. **American Journal of Clinical Nutrition**, v.70, p. 491-499, 1999.
- CUELLAR-NUÑEZ M. L. et al. Physicochemical and nutraceutical properties of moringa (*Moringa oleifera*) leaves and their effects in an *in vivo* AOM/ DSS-induced colorectal carcinogenesis model. **Food Research International**, v. 105, p. 159-168, 2018.
- DACHANA, K.B. et al. Effect of dried moringa (*Moringa Oleifera* Lam) leaves on rheological, microstructural, nutritional, textural and organoleptic characteristics of cookies. **Journal of Food Quality**, v. 33, n. 5, p. 660-667.

- DENG, Q. et al. The effects of conventional and non-conventional processing on glucosinolates and its derived forms, isothiocyanates: extraction, degradation, and applications. **Food Engineering Reviews**, v. 7, n. 3, p. 357–381, 2015.
- DEVI, K.P. et al. Kaempferol and inflammation: From chemistry to medicine. **Pharmacological Research**, v. 99, p. 1-10, 2015.
- DIAZ-MORALLI, S. et al. Targeting cell cycle regulation in cancer therapy. **Pharmacology & Therapeutics**, v.138, n. 2, p. 255–271, 2013.
- DING, Y. et al. Quercetin as a Lyn kinase inhibitor inhibits IgE-mediated allergic conjunctivitis. **Food and Chemical Toxicology**, v. 135, 2020.
- DINKOVA-KOSTOVA, A. T.; KOSTOV, R. Glucosinolates and isothiocyanates in health and disease. *Trends in Molecular Medicine*, v. 18, n. 6, p. 337-347, 2012.
- DINKOVA-KOSTOVA, A.T. et al. KEAP1 and done? Targeting the NRF2 pathway with sulforaphane. **Trends in Food Science & Technology**, v. 69, p. 257–269, 2017.
- DJANDE, C.Y.A. et al. Differential extraction of phytochemicals from the multipurpose tree, *Moringa oleifera*, using green extraction solvents. **South African Journal of Botany**, v. 115, p. 81–89, 2018.
- DORONICHEVA, N.; YASUI, H.; SAKURAI, H. Chemical structure-dependent differential effects of flavonoids on the catalase activity as evaluated by a chemiluminescent method. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 30, p. 213–217, 2007.
- DROGE, W. Free radicals in the physiological control of cell function. **Physiological Reviews**, v. 82, n. 1, p. 47-95, 2002.
- DUAN, X. et al. Vicenin-2 ameliorates oxidative damage and photoaging via modulation of MAPKs and MMPs signaling in UVB radiation exposed human skin cells. **The Journal of Photochemistry and Photobiology B**, v. 190, p. 76-85, 2019.
- DUFOUR, V. et al. Insights into the mode of action of benzyl isothiocyanate on *Campylobacter jejuni*. **Applied and Environmental Microbiology**, v.79, n.22, p.6958-6968, 2013.
- ELBATRAN, S. A. et al. Phytochemical and Pharmacological Investigations on *Moringa peregrina* (Forssk) Fiori. **Natural Product Sciences**, v. 11, p. 199-206, 2005.
- ELVIRA-TORALES, L.I.; GARCÍA-ALONSO, J.; PERIAGO-CASTÓN, M.J. Nutritional importance of carotenoids and their effect on liver health: a review. **Antioxidants**, v.8, p. 229, 2019.
- ENGSUWAN, J. et al. HPLC methods for quality control of *Moringa oleifera* extract using isothiocyanates and astragalgin as bioactive markers. **Science Asia**, v. 43, 3, p. 169–174, 2017.
- ERCOLE, F. F.; MELO, L. S.; ALCOFORADO, C. L. G. C. Revisão integrativa versus revisão sistemática. **Revista Mineira de Enfermagem**, v. 18, n. 1, p. 9-12, 2014.

FAHEY, J.W. et al. The diversity of chemoprotective glucosinolates in Moringaceae (*Moringa* spp.) **Scientific Reports**, v.8, p. 7994, 2018.

FAHEY, J. W. *Moringa oleifera*: a review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic, and prophylactic properties. Part 1. **Trees for life Journal**, v. 1, n. 5, p. 1-15, 2005.

FAHEY, J.W.; ZALCMANN, A.T.; TALALAY, P. The chemical diversity and distribution of glucosinolates and isothiocyanates among plants. **Phytochemistry**, v. 56, n.1, p. 5–51, 2001.

FAHEY, J.W. et al. The diversity of chemoprotective glucosinolates in Moringaceae (*Moringa* spp.). **Scientific Reports**, v. 8, p. 7994, 2018.

FAIZI, S et al. Hypotensive constituents from the pods of *Moringa oleifera*. **Planta Medica**, v. 64, p. 225-228, 1998.

FALOWO, A. B. et al. Multi-functional application of *Moringa oleifera* Lam. in nutrition and animal food products: a review. **Food Research International**, v. 106, p. 317- 334, 2018.

FALOWO, A. B.; FAYEMI, P.O.; MUCHENJE, V. Natural antioxidants against lipid–protein oxidative deterioration in meat and meat products: A review. **Food Research International**, v. 64, p. 171-181, 2014.

FAO. Food and Agriculture organization of the United Nations. Dimensions of need - An atlas of food and agriculture. FAO/OMS: Rome, Italy, 1995.

FAO. 2009. Global agriculture towards 2050, high-level expert forum, how to feed the world 2050, Rome 12–13 October 2009. Food and Agriculture Organization of United Nations FAO.

FAO. FAO lança relatório sobre “O Estado da Segurança Alimentar e Nutricional no Mundo” 2021. 08 de Jul. de 2021. Disponível em: < <https://www.fao.org/brasil/noticias/detail-events/en/c/1415324/>>. Acesso em: 13 de dez. de 2021.

FARAH, A. Coffee Constituents. Coffee: emerging health effects and disease prevention, v. 1, p. 21-58, 2012.

FERGUSON-SMITH, A.C.; SURANI, M.A. Imprinting and the epigenetic asymmetry between parental genomes. **Science**, v.293, p.1086–1089, 2001.

FÖRSTER, N. et al. Development of a reliable extraction and quantification method for glucosinolates in *Moringa oleifera*. **Food Chemistry**, v. 166, p. 456–464, 2015a.

FÖRSTER, N. et al. Ecotype variability in growth and secondary metabolite profile in *Moringa oleifera*: impact of sulfur and water availability. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 11, p. 2852–2861, 2015b.

FÖRSTER, N. et al. Characteristic single glucosinolates from *Moringa oleifera*: induction of detoxifying enzymes and lack of genotoxic activity in various model systems. **Food & Function journal**, v. 7, n. 11, p. 4660–4674, 2016.

FRANCIS, A.R.; SHETTY, T.K.; BHATTACHARYA, R.K. Modulating effect of plant flavonoids on the mutagenicity of N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. **Carcinogenesis**, v.10, p.1953-1955, 1989.

FRANCO, R. et al. Oxidative stress, DNA methylation and carcinogenesis. **Cancer Letters**, v. 266, p. 6–11, 2008.

FUGLIE, L. J. The Miracle Tree: *Moringa Oleifera*, Natural Nutrition for the Tropics. Church World Service, 1999.

GALUPPO, M. et al. Antibacterial Activity of Glucomoringin Bioactivated with Myrosinase against Two Important Pathogens Affecting the Health of Long-Term Patients in Hospitals. **Molecules**, v. 18, n. 11, p. 14340-14348, 2013.

GALUPPO, M. et al. Anti-inflammatory activity of glucomoringin isothiocyanate in a mouse model of experimental autoimmune encephalomyelitis. **Fitoterapia**, v. 95, p. 160-174, 2014.

GANONG, L.H. Integrative reviews of nursing research. **Research in nursing & health**, v.10, n.1, p. 1-17, 1987.

GARCIA-MEDIAVILLA, V. et al. The antiinflammatory flavones quercetin and kaempferol cause inhibition of inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2 and reactive C-protein, and down-regulation of the nuclear factor kappaB pathway in Chang Liver cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 557, 221- 229, 2007.

GENG , F. et al. Allyl Isothiocyanate Arrests Cancer Cells in Mitosis, and Mitotic Arrest in Turn Leads to Apoptosis via Bcl-2 Protein Phosphorylation. **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, p. 32259–32267, 2011.

GIACOPPO, S. et al. The Isothiocyanate isolated from *Moringa oleifera* shows potent anti-inflammatory activity in the treatment of murine subacute Parkinson's disease. **Rejuvenation Research**, v. 20, n. 1, p. 50–63, 2017.

GILDING, P. A grande ruptura: Como a crise climática vai acabar com o consumo e criar um mundo novo. Ed: Moreira Dias, 2014.

GIUBERT, G. et al. The potential of *Moringa oleifera* in food formulation: a promising source of functional compounds with health-promoting properties. **Current Opinion in Food Science**, v. 42, p. 257-269, 2021.

GONZALEZ, Y. R. S.; VAN DER MADEN, E.C.L.J. Opportunities For Development of the Moringa Sector in Bangladesh: Desk-Based Review of the Moringa Value Chains in Developing Countries and End-Markets in Europe. Centre for Development Innovation, Wageningen, WD, USA, 2015.

GONZÁLEZ-ROMERO, J. et al. Bioactive compounds and antioxidant capacity of Moringa leaves grown in Spain versus 28 leaves commonly consumed in pre-packaged salads. **Processes**, v.8, p. 1297, 2020.

GOPALAKRISHNAN, A. et al. Modulation of activator protein-1 (AP-1) and MAPK pathway by flavonoids in human prostate cancer PC3 cells. **Archives of Pharmacal Research**, v. 29, p. 633-44, 2006.

GROSSL, C. *Cultivando Alimentos*. Ed: Clube dos Autores, 2016.

GRUBB, C. D.; ABEL, S. Glucosinolate metabolism and its control. **Trends in Plant Science**, v. 11, p. 89- 100, 2006.

GUERRERO-DÍAZ, M. M. et al. Evaluation of repeated biodisinfestation using *Brassica carinata* pellets to control *Meloidogyne incognita* in protected pepper crops. **Spanish Journal of Agricultural Research**, v. 11, p. 485-493, 2013.

Guia prático sobre PANCS : plantas alimenticias não convencionais / organização Instituto Kairós [coordenação Guilherme Reis Ranieri; ilustração Felipe Borges, Vinicius Nascimento, Juliana Rodrigues Gonçalves. -- 1. ed. - São Paulo: Instituto Kairós, 2017.

GÜRAN, M. et al. Combined effects of quercetin and curcumin on anti-inflammatory and antimicrobial parameters *in vitro*. **European Journal of Pharmacology**, v. 859, 2019.

GUZMÁN-ALBORES, J.M. et al. Effect of different vermicompost doses and water stress conditions on plant growth and biochemical profile in medicinal plant, *Moringa oleifera* Lam. **Journal of Environmental Biology**, v. 41, n.2, p. 240–246, 2010.

HAHN, W.C.; WEINBERG, R.A. Rules for making human tumor cells. **New England Journal of Medicine**, v. 347, p. 1593-603, 2002.

HAMALAINEN, M. et al. Anti-inflammatory effects of flavonoids: genistein, kaempferol, quercetin, and daidzein inhibit STAT-1 and NFkappaB activations, whereas flavone, isorhamnetin, naringenin, and pelargonidin inhibit only NF-kappaB activation along with their inhibitory effect on iNOS expression and NO production in activated macrophages. **Mediators of Inflammation**, v. 2007, p. 45673- 45673, 2007.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R.A. The hallmarks of cancer. **Cell**, v. 100, p. 57-70, 2000.

HANSCHEN, F.S et al. Reactivity and stability of glucosinolates and their breakdown products in foods. **Angewandte Chemie International Edition in English**, v. 53, n. 43, p. 11430-11450, 2014.

HARNLY, J.M. et al. Flavonoid content of U.S. fruits, vegetables, and nuts. **Journal of Agricultural & Food Chemistry**, v. 54, p.9966-9977, 2006.

HAZRA, S. et al. Quality of cooked ground buffalo meat treated with the crude extracts of *Moringa oleifera* (Lam.) leaves. **Journal of Food Science and Technology**, v. 49, n.2, p. 240-245, 2012.

HEIJNEN, C.G. et al. A. Flavonoids as peroxynitrite scavengers: The role of the hydroxyl groups. **Toxicology in Vitro**, v. 15, p. 3–6, 2001.

- HEIJNEN, C.G. et al. Protection of flavonoids against lipid peroxidation: the structure activity relationship revisited. **Free Radical Research**, 36, n. 5, p. 575-581, 2002.
- HEMBERGER, M. Epigenetic landscape required for placental development. **Cellular and Molecular Life Sciences**, v. 64, p. 2422–2436, 2007.
- HEMMERLE, H. et al. Chlorogenic acid and synthetic chlorogenic acid derivatives: novel inhibitors of hepatic glucose-6-phosphate translocase. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 40, p. 137-145, 1997.
- HOLST, B.; WILLIAMSON, G. A critical review of the bioavailability of glucosinolates and related compounds. **Natural Product Reports**, v. 21, p. 425- 447, 2004.
- HONG, J.T. et al. Regulation of heme oxygenase-1 expression and MAPK pathways in response to kaempferol and rhamnocitrin in PC12 cells. **Toxicology and Applied Pharmacology**, v. 237, p. 59–68, 2009.
- HONG, Q. et al. Antithrombotic activities of ferulic acid via intracellular cyclic nucleotide signaling. **European Journal of Pharmacology**, v. 777, p. 1-8, 2016.
- HOSU, A.; CRISTEA, V.; CIMPOIU, C. Analysis of total phenolic, flavonoids, anthocyanins and tannins content in Romanian red wines: Prediction of antioxidant activities and classification of wines using artificial neural networks. **Food Chemistry**, v.150, p. 113-118, 2014.
- HUANG, W.W. et al. Kaempferol induced apoptosis via endoplasmic reticulum stress and mitochondria-dependent pathway in human osteosarcoma U-2 OS cells. **Molecular Nutrition & Food Research**, Food Res, v. 54, p. 1585-95, 2010.
- HUGHES, N.J. et al. *Helicobacter pylori* porCDAB and oorDABC genes encode distinct pyruvate:flavodoxin and 2-oxoglutarate:acceptor oxido-reductases which mediate electron transport to NADP. **Journal of Bacteriology**, v.180, n.5, p.1119-1128, 1998.
- ISHIKAWA, T. et al. Effect of tea flavonoid supplementation on the susceptibility of low-density lipoprotein to oxidative modification. **American Journal of Clinical Nutrition**, v. 66, p. 261-266, 1997.
- JAAFARU M.S. et al. Isothiocyanate from *Moringa oleifera* seeds mitigates hydrogen peroxide-induced cytotoxicity and preserved morphological features of human neuronal cells. **PLoS One**, v. 13, n. 5, 2018a.
- JAAFARU, M.S. et al. Nontoxic glucomoringin-isothiocyanate (GMG-ITC) rich soluble extract induces apoptosis and inhibits proliferation of human prostate adenocarcinoma cells (PC-3). **Nutrients**, v.10, n.9, p.1174, 2018b.
- JAJA-CHIMEDZA, A. et al. A dietary isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract improves glucose tolerance in a high-fat-diet mouse model and modulates the gut microbiome. **Journal of Functional Foods**, v. 47, p. 376–385, 2018.

- JAJA-CHIMEDZA, A. et al. Biochemical characterization and antiinflammatory properties of an isothiocyanate-enriched moringa (*Moringa oleifera*) seed extract. **PLoS One**, v.12, n. 8, 2017.
- JEONG, H.J. et al. Neuraminidase inhibitory activities of flavonols isolated from *Rhodiola rosea* roots and their in vitro anti-influenza viral activities. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.17, p. 6816-6823, 2009.
- JUNG, C.H. et al. Phenolic-rich fraction from *Rhus verniciflua* Stokes (RVS) suppress inflammatory response via NF-kappaB and JNK pathway in lipopolysaccharide-induced RAW 264.7 macrophages. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, p. 490-497, 2007.
- KANG, G.Y. et al. Downregulation of PLK-1 expression in kaempferol-induced apoptosis of MCF-7 cells. **European Journal of Pharmacology**, v. 611, p. 17-21, 2009.
- KARTHIKESAN, K.; PARI, L.; MENON, V. P. Antihyperlipidemic effect of chlorogenic acid and tetrahydrocurcumin in rats subjected to diabetogenic agents. **Chemico-Biological Interactions**, v. 188, p. 643-650, 2010.
- KEFFORD, J. F. The Chemical Constituents of Citrus Fruits. **Advances in Food Research**, v. 9, p. 285-372, 1960.
- KELEN et al. 2015. Plantas alimentícias não convencionais PANCs: Hortaliças espontâneas e nativas. / Organização de Marília Elisa Becker Kelen et al. - 1. ed. -- Porto Alegre : UFRGS.
- KEUM, Y.S.; JEONG, W.S.; KONG, A.T. Chemoprevention by isothiocyanates and their underlying molecular signaling mechanisms. **Mutation Research**, v.555, 191–202, 2004.
- KIM, J.D. et al. Chemical structure of flavonols in relation to modulation of angiogenesis and immuneendothelial cell adhesion. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 17, p. 165-76, 2006.
- KIM, J.M. et al. Kaempferol modulates pro-inflammatory NF-kappaB activation by suppressing advanced glycation endproducts-induced NADPH oxidase. **Age (Dordr.)**, v. 32, p. 197-208, 2010.
- KINNUP, V. F. **Plantas Alimentícias Não Convencionais da região metropolitana de Porto Alegre, RS**. Tese (Doutorado em fitotecnia)- Programa de Pós- Graduação em fitotecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Porto Alegre, 2007.
- KLAUNIG, J.E.; KAMENDULIS, L.M. The role of oxidative stress in carcinogenesis. **Annual Review of Pharmacology and Toxicology**, v.44, p. 239–267, 2004.
- KO, M.O.; KIM, M.B ; LIM, S.B. Relationship between Chemical Structure and Antimicrobial Activities of Isothiocyanates from Cruciferous Vegetables against Oral Pathogens. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 26, n. 12, p. 2036-2042.
- KONDEVA- BURDINA, M. et al. *In vitro/in vivo*, antioxidant and hepatoprotective potential of defatted extract and flavonoids isolated from *Astragalus spruneri*, Boiss. (Fabaceae). **Food and Chemical Toxicology**, v. 111, p. 631-640, 2018.

- KUNDUR, S. et al. Synergistic anticancer action of quercetin and curcumin against triple-negative breast cancer cell lines. **Journal of Cellular Physiology**, v. 234, n. 7, p. 11103-11118, 2019.
- LABBE, D. et al. flavonols quercetin, kaempferol, and myricetin inhibit hepatocyte growth factor-induced medulloblastoma cell migration. **Journal of Nutrition**, v. 139, p. 646-652, 2009.
- LAI, K.C. ET al. Allyl isothiocyanate inhibits cell metastasis through suppression of the MAPK pathways in epidermal growth factor-stimulated HT29 human colorectal adenocarcinoma cells. **Oncology Reports**, v. 31, p. 189–196, 2014.
- LEE, J.H. et al. Supercritical fluid extracts of *Moringa oleifera* and their unsaturated fatty acid components inhibit biofilm formation by *Staphylococcus aureus*. **Food Control**, v.80, p. 74-82, 2017.
- LEE, M. K. Variation of glucosinolates in 62 varieties of Chinese cabbage (*Brassica rapa* L. ssp. *pekinensis*) and their antioxidant activity. **LWT - Food Science and Technology**, v. 58, n. 1, p. 93-101, 2014.
- LEHMANN, U. et al. inactivation of microRNA gene hsa-mir-9-1 in human breast cancer. **The Journal of Pathology**, v. 214, p.17–24, 2008.
- LEONE, A. et al. Cultivation, genetic, ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of *Moringa oleifera* leaves: an overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v.16, n. 12, p.12791–12835, 2015.
- LI, D. et al. Ferulic acid: A review of its pharmacology, pharmacokinetics and derivatives. **Life Sciences**, v. 284, 2021.
- LI, E.; BEARD, C.; JAENISCH, R. Role for DNA methylation in genomic imprinting. **Nature**, v. 366, p. 362–365, 1993.
- LI, G. L. Estimated daily flavonoid and stilbene intake from fruits, vegetables, and nuts and associations with lipid profiles in Chinese adults. **Journal of the Academy of Nutrition & Dietetics**, v. 113, p. 786-794, 2013.
- LI, M.F. et al. Antioxidant capacity connection with phenolic and flavonoid content in chinese medicinal herbs. **Records of Natural Products**, v.12, p. 240-251, 2017.
- LIM, T. K. T.K. Lim (Ed.), Edible medicinal and non-medicinal plants (1st ed.), Fruits, Vol. 3, Springer, London (2012), pp. 453-485
- LIM, Y.H.; KIM, I.H.; SEO, J.J. *In vitro* activity of kaempferol isolated from the Impatiens balsamina alone and in combination with erythromycin or clindamycin against *Propionibacterium acnes*. **Journal of microbiology**, v. 45, p. 473-477, 2007.
- LIMA, G. K. et al. Gallic acid reduces cell growth by induction of apoptosis and reduction of IL-8 in HepG2 cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 84, p. 1282-1290, 2016.

- LIN, C.W. et al. 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced invasion/migration of glioblastoma cells through activating PKC α /ERK/NF- κ B-dependent MMP-9 expression. **Journal of Cellular Physiology**, v. 225, p. 472-81, 2010.
- LIN, H. et al. Comparative analysis of chemical constituents of *Moringa oleifera* leaves from China and India by ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. **Molecules**, v. 24, p. 942, 2019.
- LIN, M.; ZHANG, J.; CHEN, X. Bioactive flavonoids in *Moringa oleifera* and their health-promoting properties. **Journal of Functional Foods**, v. 47, p. 469-479, 2018.
- LIU, Y. M. et al. Ferulic acid inhibits neuro-inflammation in mice exposed to chronic unpredictable mild stress. **International Immunopharmacology**, v. 45, p. 128-134, 2017.
- LOPEZ-RODRIGUEZ, N. A. et al. Glucosinolates and isothiocyanates from *Moringa oleifera*: chemical and biological approaches. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 75, p. 447-457, 2020.
- MA, Z. F. et al. Evaluation of phytochemical and medicinal properties of *Moringa oleifera* as a potential functional food. **South African Journal of Botany**, v. 128, p. 40-46, 2020.
- MADI, N. et al. *Moringa oleifera*'s nutritious aqueous leaf extract has anticancerous effects by compromising mitochondrial viability in an ROS-dependent manner. **Journal of the American Nutrition Association**, v.35, p. 604-613, 2016.
- MAHATO, D.K. et al. Ethnopharmacological properties and Nutraceutical potential of *Moringa oleifera*. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n.1, 2022.
- MAHMOOD, K.T.; MUGAL, I.U.; HAQ, U. *Moringa oleifera*: a natural gift - a review. **Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v.2, p. 775-781, 2010.
- MAHMUD, N. et al. Estimation of heavy metals, essential trace elements and antinutritional factors in leaves and stems from *Moringa oleifera*. **International Journal of Food Science and Biotechnology**, v. 4, n.2, p. 51-55, 2019.
- MAIYO, F.C.; MOODLEY, R.; SINGH, M. Cytotoxicity, antioxidant and apoptosis studies of quercetin-3-O glucoside and 4-(β -D-glucopyranosyl-1 \rightarrow 4- α -L-rhamnopyranosyloxy)-benzyl isothiocyanate from *Moringa oleifera*. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, V. 16, P. 648-656, 2016.
- MAKITA, C. et al. Comparative analyses of flavonoid content in *Moringa oleifera* and *Moringa ovalifolia* with the aid of UHPLC-qTOF-MS fingerprinting. **South African Journal of Botany**, v. 105, p. 116-122, 2016.
- MALDINI, M. et al. *Moringa oleifera*: study of phenolics and glucosinolates by mass spectrometry. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 49, n. 9, p. 900-910, 2014.

MALTEPE, E.; BAKARDJIEV, A.I.; FISHER, S.J. The placenta: Transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *Journal of Clinical Investigation*, v. 120, p.1016–1025, 2010.

MBIKAY, M. Therapeutic potential of *Moringa oleifera* leaves in chronic hyperglycemia and dyslipidemia: a review. **Frontiers in Pharmacology**, v. 3, p. 24, 2012. MEINHART, A. D et al. Chlorogenic acid isomer contents in 100 plants commercialized in Brazil. **Food Research International**, v. 99, p. 522-530, 2017.

MEIRELES, D. et al. A review of properties, nutritional and pharmaceutical applications of *Moringa oleifera*: integrative approach on conventional and traditional Asian medicine. **Advances in Traditional Medicine**, v. 20, p. 495-515, 2020.

MELO, V. et al. *Moringa oleifera* L. an underutilized tree with macronutrients for human health. **Emirates Journal of Food and Agriculture**, v. 25, n. 10, p. 785-789, 2013.

MENG, L. Q et al. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to inhibit renal tubulointerstitial fibrosis in rats with obstructive nephropathy. **British Journal of Pharmacology**, v. 162, p. 1805-1818, 2011.

MENOU, A.; DUITMAN, B.; CRESTANI. The impaired proteases and anti-proteases balance in idiopathic pulmonary fibrosis. **Matrix Biology**, v. 68-69, p. 382-403, 2018.

METWALLY, F.M. et al. Molecular mechanisms of the anti-obesity potential effect of *Moringa oleifera* in the experimental model. **Asian Pac J Trop Biomed**, v. 7, n. 3, p. 214-221, 2017.

MI, L.; DI PASQUA, A.J.; CHUNG, F.L. Proteins as binding targets of isothiocyanates in cancer prevention. **Carcinogenesis**, v.32, p.1405–1413, 2011.

MICHL, C. et al. The chemopreventive phytochemical moringin isolated from *Moringa oleifera* seeds inhibits JAK/STAT signaling. **PLoS One**, v. 11, n.6, 2016.

MITSIOSGIANNI, M. et al. The Role of Isothiocyanates as Cancer Chemo-Preventive, Chemo-Therapeutic and Anti-Melanoma Agents. **Antioxidants**, v. 8, n. 4, p. 106, 2019.

MORTON, J.F. The horseradish tree, *Moringa pterygosperma* (Moringaceae)—a boon to Arid Lands. **Economic Botany**, v. 45, p. 318-333, 1991.

MOYO, B. et al. Polyphenolic content and antioxidant properties of *Moringa oleifera* leaf extracts and enzymatic activity of liver from goats supplemented with *Moringa oleifera* leaves/sunflower seed cake. **Meat science**, v. 91, n. 4, p. 441-447.

MUMTAZ, M. Z. et al. Anticancer activities of phenolic compounds from *Moringa oleifera* leaves: *in vitro* and *in silico* mechanistic study. **Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences**, v. 10, p. 12, 2021.

NAKAMURA, Y. et al. Involvement of the mitochondrial death pathway in chemopreventive benzyl isothiocyanate-induced apoptosis. **Journal of Biological Chemistry**, v.277, n.10, p.8492–8499, 2001.

NAKATANI, N. et al. Identification, quantitative determination, and antioxidative activities of chlorogenic acid isomers in prune (*Prunus domestica* L.). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 11, p. 5512–5516, 2000.

NAVARRO, S.L.; LI, F.; LAMPE, J.W. Mechanisms of action of isothiocyanates in cancer chemoprevention: An update. **Food & Function**, v. 2, p. 579–587, 2011.

NOBOSSÉ, P.; FOMBANG, E.N.; MBOFUNG, C.M. Effects of age and extraction solvent on phytochemical content and antioxidant activity of fresh *Moringa oleifera* L. leaves. **Food Science & Nutrition**, v. 6, n. 8, p. 2188–2198, 2018.

OJEABURU, S.; ORIAKHI, K. Hepatoprotective, antioxidant and, anti-inflammatory potentials of gallic acid in carbon tetrachloride-induced hepatic damage in Wistar rats. **Toxicology Reports**, v. 8, p. 177-185, 2021.

OLUDURO, O. A. et al. Characterization and antimicrobial activity of 4-(β -D-glucopyranosyl-1 \rightarrow 4-(α -L-rhamnopyranosyloxy)-benzyl thiocarboxamide; a novel bioactive compound from *Moringa oleifera* seed extract. **Folia Microbiologica**, v. 55, p. 422–426, 2010.

ONO, E. et al. Functional differentiation of the glycosyltransferases that contribute to the chemical diversity of bioactive flavonol glycosides in grapevines (*Vitis vinifera*). **The Plant Cell**, v. 22, p. 2856-2871, 2010.

ONSARE, J.G.; ARORA, D. S. Antibiofilm potential of flavonoids extracted from *Moringa oleifera* seed coat against *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida albicans*. **Journal of Applied Microbiology**, v. 118, p. 313-325, 2015.

ONU, United nations, department of economic and social affairs The United Nations, Population Division, Population Estimates and Projections Section, 2012.

ONU. ONU lança o “Relatório de Recursos Mundiais: Criando um Futuro Alimentar Sustentável” 2018. Dez. de 2018. Disponível em: <https://research.wri.org/sites/default/files/2019-07/creating-sustainable-food-future_2_5.pdf>. Acesso em: 10 de dez. de 2021.

OTSUKA, N. et al. Anti-methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) compounds isolated from *Laurus nobilis*. **Biological and Pharmaceutical Bulletin**, v. 31, p. 1794-1797, 2008.

OZYUREK, M. et al. Measurement of xanthine oxidase inhibition activity of phenolics and flavonoids with a modified cupric reducing antioxidant capacity (CUPRAC) method. **Analytica Chimica Acta**, v. 636, p. 42–50, 2009.

PADLA, E. P. et al. Antimicrobial isothiocyanates from the seeds of *Moringa oleifera* Lam. **Zeitschrift für Naturforschung. C, Journal of biosciences**, v. 67, p. 557-564, 2012.

PAL, S. K. et al. Antimicrobial action of the leaf extract of *Moringa oleifera* Lam. **Ancient Science of Life**, v. 14, n. 3, p. 197-199, 1995.

PALADA, M. C. *Moringa (Moringa oleifera Lam.): a versatile tree crop with horticultural potential in the subtropical United States. Horticultural Science*, v. 31, n. 5, p. 794-797, 1996.

PANDA, S. et al. Cardioprotective potential of N, α -l-rhamnopyranosyl vincosamide, an indole alkaloid, isolated from the leaves of *Moringa oleifera* in isoproterenol induced cardiotoxic rats: in vivo and in vitro studies. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 23, p. 959-962, 2013.

PANNING, B.; JAENISCH, R. RNA and the epigenetic regulation of X chromosome inactivation. **Cell**, v.93, p.305–308, 1998.

PARK, M.J. et al. The anti-inflammatory effect of kaempferol in aged kidney tissues: the involvement of nuclear factor-kappaB via nuclear factor-inducing kinase/IkappaB kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. **Journal of Medicinal Food**, v. 12, p. 351-358, 2009.

PHAIBOON, N. Effects of the ethanolic extracts of guava leaves, licorice roots and cloves on the cariogenic properties of *Streptococcus mutans*. **Pharmacognosy Journal**, v. 11, n. 5, p. 1029-1036, 2019.

PHAM, N. A. The dietary isothiocyanate sulforaphane targets pathways of apoptosis, cell cycle arrest, and oxidative stress in human pancreatic cancer cells and inhibits tumor growth in severe combined immunodeficient mice. **Molecular Cancer Therapeutics**, v.4, n. 10, p. 1239-1248, 2004.

PHROMNOI, K. et al. Inhibition of MMP-3 activity and invasion of the MDA-MB-231 human invasive breast carcinoma cell line by bioflavonoids. **Acta Pharmacologica Sinica**, v. 30, p. 1169-1176, 2009.

POPOVA, A.; MIHAYLOVA, D. Antinutrients in plant-based foods: a review. **The Open Biotechnology Journal**, v.13, n.1, p. 68–76, 2019.

PRABAKARAN, M. et al. Polyphenol composition and antimicrobial activity of various solvent extracts from different plant parts of *Moringa oleifera*. **Food Bioscience**, v. 26, p. 23–29, 2018.

RADULOVIĆ, N.; DEKIĆ, M.; STOJANOVIĆ-RADIĆ, Z. A new antimicrobial glucosinolate autolysis product, 4-isothiocyanatobutanoic acid, from the diffuse wallflower (*Erysimum diffusum*): Methyl 4-isothiocyanatobutanoate, a long unrecognized artifact of the isolation procedure? **Food Chemistry**, v. 129, n. 1, p. 125-130, 2011.

RAJAN, T.S. et al. Anticancer activity of glucomoringin isothiocyanate in human malignant astrocytoma cells. **Fitoterapia**, v. 110, p. 1–7, 2016.

RAMABULANA, T. et al. Gamma radiation treatment activates glucomoringin synthesis in *Moringa oleifera*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 5, p.569–575, 2017.

- RASOOLY, L. et al. whISOBAX™ inibe a patogênese bacteriana e aumenta o efeito dos antibióticos. **Antibiotics**, v. 9, n. 5, p. 2-14, 2020.
- RECKZIEGEL, P. et al. Antioxidant protection of gallic acid against toxicity induced by Pb in blood, liver and kidney of rats. **Toxicology Reports**, v. 3, p. 351-356, 2016.
- REIK, W.; WALTER, J. Genomic imprinting: Parental influence on the genome. **Nature Reviews Genetics**, v.2, p. 21–32, 2011.
- REYES-FARIAS, M.; CARRASCO-POZO, C. The anti-cancer effect of quercetin: molecular implications in cancer metabolism. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 13, p. 3177, 2019.
- RICOTE, M et al. The peroxisome proliferator-activated receptor- γ is a negative regulator of macrophage activation. **Nature**, v. 391, p.79-82, 1998.
- ROMEO, L. et al. Isothiocyanates: An Overview of Their Antimicrobial Activity against Human Infections. **Molecules**, v. 23, n. 3, p. 624, 2018.
- RUDOLF, E.; ANDĚLOVÁ, H.; ČERVINKA, M. Activation of several concurrent proapoptotic pathways by sulforaphane in human colon cancer cells SW620. **Food and Chemical Toxicology**, v.47, p. 2366–2373, 2009.
- RUKKUMANI, R. et al. Ferulic acid influences hepatic expression pattern of matrix metalloproteinases during alcohol and PUFA induced toxicity. **European review for medical and pharmacological sciences**, v. 16, n. 15, p. 2147-2153, 2012.
- SAATH, K. C. O.; FACHINELLO, A. L. Crescimento da demanda mundial de alimentos e restrições do fator terra no Brasil. **Revista de Economia e Sociologia Rural**, v. 56, n. 2, p. 195-212, 2018.
- SAINI, R.K.; SHETTY, N.P.; GIRIDHAR, P. Carotenoid content in vegetative and reproductive parts of commercially grown *Moringa oleifera* Lam. cultivars from India by LC–APCI–MS. **European Food Research and Technology**, v. 238, p. 971-978, 2014.
- SANKHALKAR, S.; VERNEKAR, V. Quantitative and qualitative analysis of phenolic and flavonoid content in *Moringa oleifera* Lam and *Ocimum tenuiflorum* L. **Pharmacognosy Research**, v. 8, n. 1, p. 16-21, 2016.
- SANTOS, A.O. et al. Antinociceptive, anti-inflammatory and toxicological evaluation of semi-synthetic molecules obtained from a benzyl-isothiocyanate isolated from *Moringa oleifera* Lam. in a temporomandibular joint inflammatory hypernociception model in rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 98, p. 609-618, 2018.
- SANTOS, F. et al. Dynamic reprogramming of DNA methylation in the early mouse embryo. **Developmental Biology**, v. 241, p.172–182, 2002.
- SARWAR, M. et al. Biofumigation potential of brassicas. **Plant and Soil**, v. 201, p. 103–112, 1998.

SAUCEDO-POMPA, S. et al. Moringa plants: bioactive compounds and promising applications in food products. **Food Research International**, v. 111, p. 438–450, 2018.

SCHINDLER, R.; MENTLEIN, R. Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor from human tumor cells. **Journal of Nutrition**, v.136, p. 1477-1482, 2006.

SCHOTTELIUS, A. J. G.; JUNIOR, A. S. B. A role for transcription factor NF- κ B in intestinal inflammation. **International Journal of Colorectal Disease**, v.14, n. 1, p. 18-28, 1999.

SEFKOW, M. First Efficient Synthesis of Chlorogenic Acid. **European Journal of Organic Chemistry**, v. 2001, n. 6, p. 1137-1141, 2001.

SEMWAL, R. et al. Health benefits and limitations of rutin - A natural flavonoid with high nutraceutical value. **Phytochemistry Letters**, v. 46, p. 119-128, 2021.

ŠERUGA, M.; TOMAC, I. Electrochemical behaviour of some chlorogenic acids and their characterization in coffee by square-wave voltammetry. **International journal of electrochemical science**, v. 9, n. 11, p. 6134-6154, 2014.

SHAKOUR, Z. T. et al. Metabolic and biotransformation effects on dietary glucosinolates, their bioavailability, catabolism and biological effects in different organisms. **Biotechnology Advances**, v. 54, 2022.

SHAN, Y. et al. Sulforaphane down-regulates COX-2 expression by activating p38 and inhibiting NF- κ B-DNA binding activity in human bladder T24 cells. **International Journal of Oncology**, v.34, n.4, p. 1129-1134, 2009.

SHEN, S.C. et al. Lipopolysaccharide plus 12-o-tetradecanoylphorbol 13-acetate induction of migration and invasion of glioma cells in vitro and in vivo: Differential inhibitory effects of flavonoids. **Neuroscience**, 140, 477-89, 2006.

SHOBANA, S.; NAIDU, K.A. Antioxidant activity of selected Indian spices. **Prostaglandins Leukotrienes & Essential Fatty Acids**, v. 62, p. 107-110, 2000.

SIDDHURAJU, P.; BECKER, K. Antioxidant properties of various solvent extracts of total phenolic constituents from three different agroclimatic origins of drumstick tree (*Moringa oleifera* Lam.) leaves. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 8, p. 2144-2155.

SILVA, A. R.; KERR, W. E. Moringa: uma nova hortaliça para o Brasil. Uberlândia: UFU/DIRIU, 1999.

SIMÕES, V. N. et al. Síntese, caracterização e estudo das propriedades de um novo complexo mononuclear contendo quercetina e íon Ga(III). **Química nova**, v.36, n. 4, p. 495-501, 2013.

SINGH, A.K. Phytochemical, nutraceutical and pharmacological attributes of a functional crop *Moringa oleifera* Lam: An overview. **South African Journal of Botany**, v. 129, p. 209-220, 2020.

- SINGH, B.N. et al. Oxidative DNA damage protective activity, antioxidant and anti-quorum sensing potentials of *Moringa oleifera*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, n. 6, p. 1109-1116, 2009. **Food Research International**, v. 64, p. 171-181, 2014.
- SINGH, B.N. et al. Oxidative DNA damage protective activity, antioxidant and anti-quorum sensing potentials of *Moringa oleifera*. **Food and Chemical Toxicology**, v. 47, p. 1109-1116, 2009.
- SMITH T.K et al. Alil-isotiocianato causa bloqueio mitótico, perda de adesão celular e ruptura da estrutura do citoesqueleto em células HT29. **Carcinogenesis**, v. 25, p. 1409- 1415, 2004.
- SOTELO, T. et al. *In vitro* activity of glucosinolates and their degradation products against Brassica 2 pathogenic bacteria and fungi. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 81, n. 1, 432-440, 2014.
- SOTILLO, D. V. R.; HADLEY, M. Chlorogenic acid modifies plasma and liver concentrations of: cholesterol, triacylglycerol, and minerals in (fa/fa) Zucker rats. **The Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 13, n. 12, p. 717–726, 2002.
- SOUZA, M. T.; SILVA, M.D.; CARVALHO, R. Revisão integrativa: o que é e como fazer. **Einstein (São Paulo)**, v. 8, n.1, 102-106, 2010.
- STANIFORTH, V. et al. Ferulic acid, a phenolic phytochemical, inhibits UVB-induced matrix metalloproteinases in mouse skin via posttranslational mechanisms. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 23, n. 5, p. 443-451, 2012.
- STOHS, S. J.; HARTMAN, M. J. Review of the safety and efficacy of *Moringa oleifera*. **Phytotherapy Research**, v. 29, n. 6, p. 796- 804, 2015.
- STURM, C.; WAGNER, A. E. Brassica-derived plant bioactives as modulators of chemopreventive and inflammatory signaling pathways. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, p. 1890, 2017.
- SUN, J.; CHEN P. Quantification of Total Glucosinolates and Isothiocyanates for common Brassicaceous vegetables consumed in the US market using cyclocondensation and thiocyanate ion measurement methods. **Journal of Analysis and Testing**, v. 3, n. 4, p. 313–321, 2019.
- SZABO, A. et al. The ATP hydrolysis-dependent reaction cycle of the Escherichia coli Hsp70 system DnaK, DnaJ, and GrpE. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v.91, n.22, p.10345-10349, 1994.
- TAHA, N.R.; AMIN, H.A.; SULTAN, A.A. The protective effect of *Moringa oleifera* leaves against cyclophosphamide-induced urinary bladder toxicity in rats. **Tissue Cell**. V. 47, n. 1, p. 94–104, 2015.
- TALALAY, P.; FAHEY, J.W. Phytochemicals from cruciferous plants protect against cancer by modulating carcinogen metabolism. **Journal of Nutrition**, v. 131, n. 11, p. 3027S–3033, 2001.

- TETTEH, O.N. A. et al. Effects of harvest techniques and drying methods on the stability of glucosinolates in *Moringa oleifera* leaves during post-harvest. **Scientia Horticulturae**, v. 246, p.998–1004, 2019.
- TEUBERT, H.; WUNSCHER, G.; HERRMANN, K. [Flavonols and flavones of vegetables. VIII. Flavones of carrot leaves (author's transl)]. **Z Lebensm Unters Forsch**, v. 165, p. 147-150, 1977.
- THEJASS, P.; KUTTAN, G. Inhibition of endothelial cell differentiation and proinflammatory cytokine production during angiogenesis by allyl isothiocyanate and phenyl isothiocyanate. **Integrative Cancer Therapies**, v.6, p. 389–399, 2007.
- TOYOTA, M. et al. Epigenetic silencing of microRNA-34b/c and B-cell translocation gene 4 is associated with CpG island methylation in colorectal cancer. **Cancer Research**, v. 68, p. 4123–4132, 2008.
- TRIGO, C. et al. *Moringa oleifera*: an unknown crop in developed countries with great potential for industry and adapted to climate change. **Foods**, v. 10, n. 1, p. 31, 2021.
- TUMER T.B. et al. Direct and indirect antioxidant activity of polyphenol- and isothiocyanate-enriched fractions from *Moringa oleifera*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 63, n. 5, p. 1505–1513, 2015.
- UPADHYAY, R.; RAO, L. An outlook on chlorogenic acids—occurrence, chemistry, technology, and biological activities. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 53, n. 9, p. 968-984, 2013.
- VALDEZ-SOLANA, M.A. et al. Nutritional content and elemental and phytochemical analyses of *Moringa oleifera* grown in Mexico. **Journal of Chemistry**, v. 2015, p. 1-9, 2015.
- VICAS, S. I. et al. Glucosinolates profile and antioxidant capacity of Romanian Brassica vegetables obtained by organic and conventional agricultural practices. **Plant Foods for Human Nutrition**, v. 68, n. 3, p. 313–321, 2013.
- WALTER, A. et al. Antibacterial activity of *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala* methanol and n-hexane seed extracts on bacteria implicated in water borne diseases. **Microbiological Research**, v. 5, n. 2, p. 153-157, 2011.
- WANG, C. et al. CpG methyl-seq and RNA-seq epigenomic and transcriptomic studies on the preventive effects of moringa isothiocyanate in mouse epidermal JB6 cells induced by the tumor promoter TPA. **Journal of Nutritional Biochemistry**, v. 68, p.69–78, 2019.
- WANG, L. et al. Distinctive antioxidant and antiinflammatory effects of flavonols. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p.9798–9804, 2006.
- WANG, S. C et al. Characterization and metabolic diversity of flavonoids in citrus species. **Scientific Reports**, v. 7, p. 1-10, 2017.
- WANG, S. et al. Bacteriostatic effect of quercetin as an antibiotic alternative *in vivo* and its antibacterial mechanism *in vitro*. **Journal of Food Protection**, v. 81, n. 1, p. 68-78, 2018.

WANG, Y. et al. Drug delivery based pharmacological enhancement and current insights of quercetin with therapeutic potential against oral diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 128, 2020.

WANG, Y. et al. Comparison of the binding affinity of chlorogenic acid with two serum albumins. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 48, n. 1, p. 81-86, 2011.

WANG, Y. et al. Drug delivery based pharmacological enhancement and current insights of quercetin with therapeutic potential against oral diseases. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.128, 2020.

WATERMAN, C. et al. Stable, water extractable isothiocyanates from *Moringa oleifera* leaves attenuate inflammation *in vitro*. **Phytochemistry**, v. 103, p. 114–122, 2014.

WATERMAN, C. et al. Isothiocyanate-rich *Moringa oleifera* extract reduces weight gain, insulin resistance, and hepatic gluconeogenesis in mice. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 59, n. 6, p. 1013–1024, 2015.

WEI, M.G. et al. Ferulic acid attenuates TGF- β 1-induced renal cellular fibrosis in NRK-52E cells by inhibiting Smad/ILK/Snail pathway. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.

WHITTEMORE R.; KNAFL K. The integrative review: updated methodology. **Journal of advanced nursing**, v. 52, n. 5, p. 546-553, 2005.

WILLIAMS, D. J. et al. Differing mechanisms of simple nitrile formation on glucosinolate degradation in *Lepidium sativum* and *Nasturtium officinale* seeds. **Phytochemistry**, v. 70, n. 11-12, p. 1401-1409, 2009.

WINKEL-SHIRLEY, B. Biosynthesis of flavonoids and effects of stress. **Current Opinion in Plant Biology**, v. 5, p. 218-223, 2002.

WINKEL-SHIRLEY, B. Flavonoid biosynthesis. A colorful model for genetics, biochemistry, cell biology, and biotechnology. **Plant Physiology**, v. 126, p. 485-493, 2001.

WU, D. et al. D-Alanine: D-alanine ligase as a new target for the flavonoids quercetin and apigenin. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 32, n. 5, p. 421-426, 2008.

WU, X.; ZHOU, Q.H.; XU, K. Are isothiocyanates potential anti-cancer drugs? **Acta Pharmacologica Sinica**, v.30,p.501–512, 2009.

XIAO, D. et al. Phenethyl isothiocyanate inhibits oxidative phosphorylation to trigger reactive oxygen species-mediated death of human prostate cancer cells. **Journal of Biological Chemistry**, v.285, n.34, p.26558-26569, 2010.

XIAO, D.; SINGH, S.V. Phenethyl isothiocyanate inhibits angiogenesis *in vitro* and *ex vivo*. **Cancer Research**, v. 67, p. 2239–2246, 2007.

XIAO, Y.; FANG, H. Advances in studies of small molecule p38 MAPK inhibitors. **Chinese Journal of Medicinal Chemistry**, v. 25, p. 306-312, 2015.

XU, H.X.; LEE, S.F. Activity of plant flavonoids against antibiotic-resistant bacteria. **Phytotherapy Research**, v. 15, p. 39-43, 2001.

XU, T. et al. Ferulic acid suppresses activation of hepatic stellate cells through ERK1/2 and smad signaling pathways *in vitro*. **Biochemical Pharmacology**, v. 93, p. 49-58, 2015.

XU, Y.B.; CHEN, G.L.; GUO, M.Q. Antioxidant and anti-inflammatory activities of the crude extracts of *Moringa oleifera* from Kenya and their correlations with flavonoids. **Antioxidants**, v.8, p. 296, 2019.

YOXALL, V. et al. Modulation of hepatic cytochromes P450 and phase II enzymes by dietary doses of sulforaphane in rats: Implications for its chemopreventive activity. **International Journal of Cancer**, v.117, p. 356–362, 2005.

ZAFFER, M. et al. Antibacterial activity of bark extracts of *Moringa oleifera* Lam. against some selected bacteria. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 6, p. 1857–1862, 2014.

ZHANG, C. et al. Transcriptional silencing of the TMS1/ASC tumour suppressor gene by an epigenetic mechanism in hepatocellular carcinoma cells. **The Journal of Pathology**, v. 212, p.134–142, 2007.

ZHANG, J.Y. et al. Diagnostic fragment-ion-based and extension strategy coupled to DFIs intensity analysis for identification of chlorogenic acids isomers in Flos Lonicerae Japonicae by HPLC-ESIMSⁿ. **Talanta**, v. 104, p. 1-9, 2013.

ZHANG, X. et al. Chlorogenic acid protects mice against lipopolysaccharide-induced acute lung injury. **Injury**, v. 41, n. 7, p. 746–752, 2010.

ZHANG, X. et al. Chlorogenic acid protects mice against lipopolysaccharide-induced acute lung injury. **Injury**, v. 41, n. 7, p. 746-752.

ZHANG, X.; GAO, Z. P. Research Progress in ferulic acid. **Modern Chinese Medicine**, v. 22, p. 138-147, 2020.

ZHAO, X. M. et al. Astragaloside IV synergizes with ferulic acid to alleviate hepatic fibrosis in bile duct-ligated cirrhotic rats. **Digestive Diseases and Sciences**, v. 65, p. 2925-2936, 2020.

ZIECH, D. et al. Reactive oxygen species (ROS)--induced genetic and epigenetic alterations in human carcinogenesis. **Mutation Research**, v. 711, p.167–173, 2011.

ZIECH, D. et al. The role of epigenetics in environmental and occupational carcinogenesis. **Chemico-Biological Interactions**, v.188, p. 340–349, 2010.