

Soraia Raquel Ferreira Fontinha

Plantas exóticas: alegações medicinais e suas bases científicas -Mangostão-

Monografia realizada no âmbito da unidade Estágio Curricular do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas,
orientada pelo Professor Doutor Carlos Manuel Freire Cavaleiro e apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra

Junho 2014



UNIVERSIDADE DE COIMBRA

Fotografias da capa:

- <https://encrypted-tbn2.gstatic.com/images?q=tbn:ANd9GcQFKxlgIG944x9fcPzTns6IQkqeS4ZPNImPh2siTYxHNuUAxEAJ>
- <http://www.astrologyzine.com/images/ph-acai-goji-mangosteen-berries.jpg>
- <http://dingo.care2.com/pictures/greenliving/1280/1279824.medium.jpg>

O Orientador

(Prof. Doutor Carlos Cavaleiro)

A Aluna

(Soraia Raquel Ferreira Fontinha)

Eu, Soraia Raquel Ferreira Fontinha, estudante do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, com o nº 2009010145, declaro assumir toda a responsabilidade pelo conteúdo da Monografia apresentada à Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, no âmbito da unidade Estágio Curricular. Mais declaro que este é um trabalho original e que toda e qualquer afirmação ou expressão, por mim utilizada, está referenciada na Bibliografia desta Monografia, segundo os critérios bibliográficos legalmente estabelecidos, salvaguardando sempre os Direitos de Autor, à exceção das minhas opiniões pessoais.

Coimbra, 20 de Junho de 2014.

Agradecimentos

Aos meus pais, por me terem proporcionado tudo isto, pelo apoio incondicional e por toda a paciência e carinho!

Ao meu namorado por todo o apoio, paciência e dedicação!

Às minhas amigas, por estarem sempre aqui!

Ao meu orientador, o Prof. Carlos Cavaleiro, por toda a ajuda e orientação!

A todos os professores da Faculdade de Farmácia, um muito obrigada por todos os ensinamentos e conselhos para a vida!

A toda a minha família e restantes amigos, obrigada por todo o apoio!

À minha família do 1ºEsq. um muito obrigada por todos os momentos que me proporcionaram!

*“Quem quer passar além do Bojador
Tem que passar além da dor.
Deus ao mar o perigo e o abismo deu
Mas nele é que espelhou o céu”*

Fernando Pessoa

Resumo

Os sumos de “super-frutos” estão na moda. São constituídos por frutos, oriundos de países exóticos, com um longo historial de utilização na medicina tradicional desses países, e que vêm acompanhados de diversas alegações nutricionais e de saúde. Um dos mais populares é o mangostão, fruto da planta *Garcinia mangostana* Linn. (GML), cujas principais alegações feitas são ao nível da sua actividade antioxidante, antitumoral, anti-inflamatória, possibilidade de utilização em infeções, na diabetes, etc. Neste trabalho, foi realizado um levantamento da informação científica disponível que está na base das alegações de saúde publicitadas e tentámos perceber riscos que estes produtos possam trazer para a nossa saúde. Como foi possível concluir, a maioria das alegações baseia-se em resultados de estudos pré-clínicos que as empresas de comercialização invocam para publicitar as alegadas propriedades terapêuticas do mangostão. Os ensaios clínicos são muito escassos e, os que existem, são inapropriados, avaliando produtos que contêm mangostão misturado com outras plantas ou revelam deficiências de concepção, insuficiente número de indivíduos, curta duração dos ensaios, etc.. Apesar de parecerem seguros, não sabemos as consequências do consumo excessivo destes produtos, quer ao nível da saúde, quer ao nível da possibilidade de interações com fármacos. Sendo assim, enquanto Farmacêuticos, devemos alertar os doentes que consomem este tipo de produtos, não só para prevenir e identificar possíveis interações, como também para avaliar a segurança nos consumidores.

Abstract

“Super fruits” juices are trendy. They are made of fruits coming from exotic countries, with a long history of use in traditional medicine of these countries, and are accompanied by several nutritional and health claims. One of the most popular is mangosteen, the fruit from *Garcinia mangostana* Linn. (GML), whose main health claims are their antioxidant, antitumor, and anti-inflammatory activities, possible use in infections and diabetes, etc. In this work, we made a research on the available scientific information which is the basis of the health claims advertised and tried to realize the risks that these products can bring to our health. As we conclude, most of the claims were based in pre-clinical results that the companies use to publicize the alleged therapeutic properties of mangosteen. There are few clinical trials and those that exist are inappropriate, evaluate products which contain mangosteen mixed with other plants, or reveal deficiencies in design, insufficient number of individuals, short periods, etc. Although they look safe, we don't know the consequences of the excessive consumption of these products, both in terms of health, both in terms of possibility of interaction with drugs. Therefore, as pharmacists, we should warn the patients who consume these products, not only to prevent and identify possible interactions, but also to evaluate their safety to consumers.

Abreviaturas

EFSA – Autoridade Europeia da Segurança Alimentar;

DGAV – Direção Geral de Alimentação e Veterinária;

GML – *Garcinia mangostana* Linn.;

CYP – Citocromo P450.

Índice

Resumo	1
Abstract	2
Abreviaturas.....	3
Introdução.....	5
I. Mangostão (<i>Garcinia mangostana</i> Linn.).....	6
I.1. Alegações terapêuticas	6
I.2. Constituintes do mangostão.....	8
I.3. Actividades atribuídas a <i>Garcinia mangostana</i> Linn.....	8
I.3.1. Propriedades antioxidantes	9
I.3.2. Propriedades antitumorais.....	13
I.3.3. Propriedades anti-inflamatórias e analgésicas.....	16
I.3.4. Propriedades antimicrobianas.....	18
I.3.5. Outras actividades	19
I.4. Biodisponibilidade e metabolismo das xantonas	21
Conclusões.....	23
Referências bibliográficas	26

Introdução

Nos últimos anos temos assistido, em Portugal e no resto da Europa, ao aparecimento de vários produtos com alegações medicinais, contendo frutos de plantas exóticas originárias do Sudeste asiático ou da América do Sul, entre as quais o mangostão (fruto da planta *Garcinia mangostana* Linn.), as bagas de goji (frutos da planta *Lycium barbarum*) e o açaí (fruto da planta *Euterpe oleracea* Mart.).

Tais produtos não reúnem condições para serem registados na União Europeia como medicamentos tradicionais à base de plantas (MTBP), porque, para tal, segundo a directiva Europeia 2004/24/EC e o estatuto do medicamento (Decreto-Lei - 176/2006) deveriam ter reconhecidos, pelo menos, 30 anos de utilização terapêutica demonstrada com 15 anos de utilização num Estado Membro da União Europeia. Estes produtos, apesar de terem um uso tradicional há mais de 30 anos nos seus países de origem, não o têm em nenhum Estado Membro. Sendo assim, a via mais fácil para a sua comercialização na União Europeia explora a sua classificação como alimentos (frutos frescos ou tipo “passa”, sumos de frutos) que, por serem consumidos na Europa antes de 15 de maio de 1997 não têm o estatuto de novos ingredientes, dispensando, por isso, autorização prévia para entrada no mercado (EFSA, 2014). Acresce que a comercialização destes produtos é acompanhada de acções de *marketing* muito agressivas exaltando as alegações medicinais e efeitos benéficos para a saúde. A publicidade a este tipo de produtos é feita sobretudo pela televisão, em revistas ou pela internet, sendo que muitos deles só se conseguem adquirir por encomenda telefónica ou online.

Neste sentido, são colocadas várias questões fundamentais, quer no que diz respeito à segurança dos produtos, quer no que respeita ao uso que lhes é dado, ou seja, se são consumidos como simples alimentos ou se são consumidos como produtos medicinais com uma finalidade terapêutica. O Farmacêutico, como agente de saúde pública, tem um papel importante nesta matéria, podendo transmitir aos utentes informações sobre os benefícios e riscos destes produtos. Além disso, é o único profissional de saúde com formação adequada para fazer uma avaliação de potenciais interações entre estas plantas e medicamentos.

Assim, pretendemos, neste trabalho, reunir e discutir informação científica sobre a segurança e eficácia destes produtos, em particular dos derivados do mangostão, por ser a espécie mais consumida e publicitada em Portugal.

I. Mangostão (*Garcinia mangostana* Linn.)

Mangostão é o nome comum de *Garcinia mangostana* Linn. (Clusiaceae), uma espécie de hábito arbóreo originária do Sudeste Asiático, cultivada sobretudo em países como a Índia, Malásia, Filipinas e Tailândia. É uma árvore de crescimento lento que pode atingir entre 6 a 25 metros. A produção de frutos ocorre, normalmente ao fim de 10 anos e o número de frutos é maior em árvores mais velhas (PREDAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008; GUTIERREZ-OROZCO e FAILLA, 2013). O fruto do mangostão, conhecido como a “rainha dos frutos”, é redondo, com um diâmetro entre 3,4 e 7,5 cm e uma cor que varia entre roxo escuro a vermelho escuro. Tem um pericarpo espesso (6 a 10 mm) que pode apresentar um látex amarelo amargo e no interior tem uma polpa branca e sumarenta com um sabor doce e ligeiramente ácido, onde se podem encontrar as sementes do fruto (fig.1) (OBOLSKIY *et al.*, 2009).



Fig.1: Fruto do mangostão. Adaptado de SUKATTA *et al.* 2013.

Diferentes partes da planta têm sido utilizadas durante séculos na medicina tradicional dos países do sudeste asiático, com várias propriedades terapêuticas. O pericarpo do fruto tem sido usado no tratamento de infeções da pele, feridas e úlceras crónicas, diarreias e disenterias (de origem microbiana e parasitária) e as folhas e a casca da árvore são usadas como anti-inflamatório e no tratamento de eczemas e hiperqueratoses (OBOLSKIY *et al.*, 2009). O mangostão também é usado tradicionalmente nas hemorróidas, artrite, tuberculose, micoses, desordens urinárias, gonorreia, cistite, aftas, como antipirético, no acne, cólera, etc. (PREDAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008).

I.1. Alegações terapêuticas

Os produtos actualmente comercializados contendo mangostão apresentam-se, na sua maioria, sob a forma de sumos de fruta, por vezes em mistura com sumos de outros frutos como o açai (*Euterpe oleracea*), uvas, maçãs, morangos e várias bagas. Constituem uma fileira de mercado em rápido crescimento devido, sobretudo, ao *marketing* suportado nos benefícios para a saúde, supostamente comprovados em artigos científicos. (GUTIERREZ-OROZCO e FAILLA, 2013). Uma pesquisa em sítios da internet e em revistas sociais e de entretenimento, rapidamente revela uma extensa lista de alegações e benefícios pelo consumo do mangostão. Entre muitas podemos encontrar as seguintes expressões

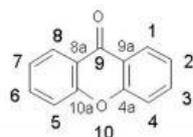
publicitárias: “um dos alimentos mais ricos em antioxidantes (xantonas) com 30 vezes maior capacidade de absorção de radicais livres do que a maioria das frutas e vegetais”; “melhoria da qualidade de vida, bem-estar e vida mais saudável”; “produto recomendado no envelhecimento precoce (antioxidante), cancro, fadiga física e mental (energizante), excessos de toxinas, défices de memória e concentração, problemas cardíacos e circulatórios, tensão arterial alta (normaliza), anemia (equilibra os níveis de ferro), gastrites e úlceras (protege a mucosa gástrica), colesterol e triglicéridos elevados (controla), diabetes (reduz o açúcar no sangue), alergias e constipações (aumento das defesas imunitárias), ansiedade ou depressão (equilibra o sistema nervoso), dor de cabeça e das articulações (reduz a dor generalizada), obesidade (evita o aumento de peso), dietas e regimes alimentares, melhora a qualidade da pele, cabelo, unhas e articulações” (Lister Mais, 2014). Podemos ainda encontrar em alguns sítios da internet opiniões de médicos e listas de indicações do mangostão que incluem: “actividade anti viral, anti fungos, anti bactérias, anti microbiótico, anti tumor, anti cancro, anti inflamatório, anti artrites, anti esclerose, anti dor, anti histaminico, anti depressivo, anti leucemia, anti úlcera, anti diabetes, anti asma” e ainda “actividade no Alzheimer, Parkinson, dor crónica”, etc. (Suplementos Vitais, 2014).

A União Europeia possui regulamentação específica sobre alegações nutricionais e de saúde que os alimentos podem ter: Regulamento CE nº 1924/2006 de 20 de dezembro de 2006. Segundo o artigo 3º deste mesmo regulamento, as alegações nutricionais e de saúde não devem “referir alterações das funções orgânicas que possam suscitar receios no consumidor ou explorar esses receios, quer textualmente, quer através de representações pictóricas, gráficas ou simbólicas”, de onde se entende que não estão autorizadas alegações como “anti-cancro”. E segundo o artigo 12º “são proibidas alegações de saúde que façam referência a recomendações de médicos ou de profissionais de saúde”.

De acordo com vários pareceres da Autoridade Europeia da Segurança Alimentar (EFSA) sobre alegações associadas ao mangostão: não estão autorizadas as alegações que sugiram redução da inflamação, manutenção ou regulação dos lípidos sanguíneos, proteção do DNA, proteínas e lípidos do dano oxidativo e melhoria da função do sistema imunitário. As razões para a não autorização são, sobretudo, a falta de evidência científica e o facto de não estar de acordo com o regulamento em vigor (EFSA, 2014). Já de acordo com a Direção Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV), o termo “antioxidante” é uma alegação genérica que pode ser utilizada, desde que exista uma alegação específica, relativa a um dos ingredientes, que se possa relacionar com o efeito antioxidante alegado (DGAV, 2014).

1.2. Constituintes do mangostão

O mangostão contém uma grande variedade de metabolitos secundários entre os quais



Estrutura base das xantonas

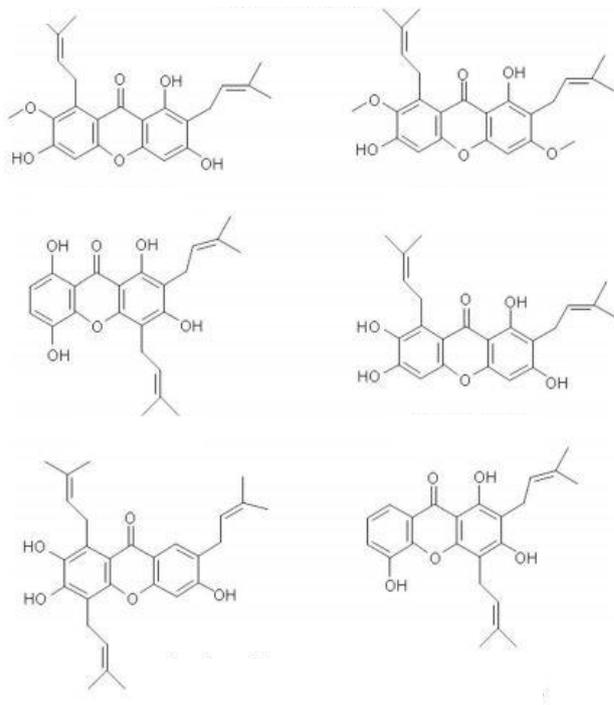


Fig. 2: A – estrutura base das xantonas; B – estrutura das xantonas mais estudadas. Adaptado de PEDRAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008.

xantonas, benzofenonas, flavonóides e antocianinas. Os que se encontram em maior quantidade na planta são xantonas, classe de compostos a que são atribuídas as propriedades terapêuticas. As xantonas são compostos fenólicos com um sistema de anéis tricíclicos aromáticos (estrutura base do xanteno-9-ona) (Fig. 2A) (OBOLSKIY *et al.*, 2009). Foram já identificadas, pelo menos, 68 xantonas em diferentes partes da planta. As mais abundantes, presentes no pericarpo, são a α -mangostina e a γ -mangostina, mas também estão presentes a β -mangostina, a gartanina, a 8-desoxigartanina, garcinonas A, B, C, D e E, a mangostinona, a 9-hidroxiclabaxantona e a isomangostina (Fig: 2B) (GUTIERREZ-OROZCO e FAILLA, 2013).

1.3. Actividades atribuídas a *Garcinia mangostana* Linn.

Têm sido feitos diversos estudos no sentido de avaliar as potenciais actividades terapêuticas de GML, quer usando extratos, quer usando compostos isolados do fruto, sobretudo xantonas. A grande maioria dos estudos visa analisar a capacidade antioxidante, actividade quimioterapêutica e quimiopreventiva, actividade antimicrobiana (contra bactérias, vírus e fungos), anti-inflamatória e anti-histamínica. São sobretudo estudos *in vitro*, embora haja algumas referências com modelos experimentais animais e muito poucos ensaios realizados em humanos (OBOLSKY *et al.*, 2013).

1.3.1. Propriedades antioxidantes

Os radicais livres são átomos, moléculas ou iões, com electrões desemparelhados, altamente instáveis e com capacidade para reagir com diversas moléculas, levando à formação de espécies reactivas de oxigénio (ROS), de azoto (RNS) ou de enxofre (RSS). Estes compostos são produzidos normalmente no decorrer dos processos metabólicos, mas em certas situações, a sua concentração pode estar aumentada provocando danos ao nível do DNA, RNA, lípidos e proteínas. Este aumento tem sido associado ao aparecimento de diversas doenças como o cancro, doenças cardiovasculares, doenças neurológicas, renais, hepáticas, doenças auto-imunes, obesidade, Alzheimer e Parkinson. Sendo assim, teoricamente, o consumo de antioxidantes poderia prevenir o aparecimento deste tipo de doenças. (CAROCHO e FERREIRA, 2013)

A actividade antioxidante de extratos e compostos isolados do mangostão tem sido avaliada principalmente em ensaios *in vitro* usando vários métodos que avaliam a capacidade de neutralizar os radicais livres (PEDRAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008). No método do DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazila) é medido o decréscimo da absorvância a 517 nm após a adição do extrato ou composto ao DPPH. O DPPH é um radical livre que confere cor púrpura às suas soluções e que, ao captar um protão do antioxidante, passa a revelar cor amarela, permitindo assim a deteção da actividade antioxidante. No método do ABTS (2,2'-azino-bis-(3-etilbenzotiazolina-6-ácido-sulfónico)), os radicais do ABTS são neutralizados pelo antioxidante provocando um decréscimo na absorção a 734 nm. Este ensaio mede a capacidade anti radicalar de compostos hidrossolúveis enquanto que o ensaio do DPPH apenas o consegue fazer para compostos solúveis em meio orgânico. O ensaio FRAP (ensaio de redução da tipiridiltriazina férrica) mede a capacidade de redução do complexo tipiridiltriazina férrica (amarelo) a um complexo ferroso azul, por ação de antioxidantes dadores de electrões. (KARADAG *et al.*, 2009) Esta diversidade de metodologias e a falta de procedimentos *standard* para a determinação da actividade antioxidante faz com que os resultados entre vários estudos sejam difíceis de comparar (CAROCHO e FERREIRA, 2013).

SUKATTA *et al.*, (2013) realizaram um ensaio em que foi avaliada a actividade antioxidante do pericarpo, polpa branca e goma amarela do fruto e da α - e γ - mangostina usando o método do DPPH e o ensaio FRAP. Esta actividade revelou ser mais elevada na goma amarela do fruto ($99,4 \pm 3,7$ mg/g no ensaio DPPH e $59,6 \pm 2,5$ mg/g no ensaio FRAP) e no pericarpo ($25,2 \pm 2,5$ mg/g no ensaio DPPH e $24,6 \pm 0,7$ mg/g no ensaio FRAP) e mais baixa na polpa branca (inferior a 0,1 mg/g nos dois ensaios). Já a γ -mangostina revelou ter maior actividade que a α -mangostina (no ensaio DPPH: 534,9 mg/g vs 52,3 mg/g de actividade

respectivamente e no ensaio FRAP: 268,5 mg/g vs 48,1 mg/g respectivamente). Este resultado pode dever-se ao facto da γ - mangostina possuir mais um grupo hidroxilo livre que a α -mangostina. Foi possível concluir que a actividade antioxidante se deve sobretudo às xantonas, mas também à presença de outros compostos em menor quantidade como ácidos fenólicos e proantocianidinas oligoméricas. Este estudo é particularmente interessante, na medida em que se pôde constatar que a goma amarela é uma elevada fonte de xantonas antioxidantes, mas que muitas vezes se rejeitam os frutos que a contêm por terem mau aspecto. Além disso, nos frutos sem a goma amarela é no pericarpo onde se encontram a maioria das xantonas, contudo também é uma parte do fruto pouco consumida porque é mais amarga e dura que a polpa branca. Ou seja, pode não se estar a beneficiar totalmente das potencialidades do fruto.

Num outro ensaio realizado por LEONG *et al.* (2002) foi determinada a actividade antioxidante de vários frutos (incluindo o mangostão), tendo em conta a quantidade de ácido ascórbico (vitamina C) presente em cada um. O ácido ascórbico está presente em muitos frutos e contribui bastante para a actividade antioxidante dos mesmos. Foram utilizados os métodos do DPPH e ABTS para avaliar a actividade antirradicalar e foi determinada a quantidade de vitamina C por HPLC em fase reversa. Foi assim possível saber qual a contribuição da vitamina C para a actividade antioxidante. Os resultados do ensaio ABTS foram expressos em AEAC (mg equivalentes de ácido ascórbico por 100g de homogeneizado). O mangostão apresentou um AEAC de $150 \pm 23,3$ mg/100g, sendo a quantidade de ácido ascórbico $4,1 \pm 1,2$ mg/100g. A percentagem de contribuição do ácido ascórbico para a actividade antioxidante foi cerca de 2,7%, ou seja a actividade do mangostão deve-se pouco ao ácido ascórbico e mais aos compostos fenólicos. Ainda assim a sua capacidade antioxidante foi classificada como média, sendo inferior à de frutos como o morango e ameixa e similar à da laranja (cuja actividade se deve principalmente à vitamina C). Os resultados obtidos com os dois métodos foram semelhantes, o que indica que pode haver o mesmo tipo de mecanismos envolvidos na actividade anti-radicalar e que os compostos são solúveis em sistemas aquosos/etanólicos. Daqui se conclui que a actividade antioxidante deve-se ao efeito sinérgico entre vários compostos e não apenas a um composto isolado. A baixa actividade observada no mangostão pode dever-se ao facto de apenas se ter usado a polpa branca interior e não se ter usado o pericarpo que é onde se encontram as xantonas em maior quantidade.

O método do peroxinitrito também foi usado num ensaio para avaliar a capacidade anti-radicalar de 13 compostos isolados do pericarpo do fruto. Destas, apenas 5 demonstraram

elevada actividade: gartanina, α -mangostina, γ -mangostina, “smeathxantona” e 8-hidroxicudraxantona G, com um IC_{50} (concentração que inibe 50% do peroxinitrito) de 9,1 μ M, 12,2 μ M, 8,0 μ M, 2,2 μ M e 4,6 μ M respectivamente. Os radicais peroxinitrito ($ONOO^{\cdot}$), que são gerados *in vivo*, são altamente oxidantes e crê-se que estão envolvidos na iniciação da carcinogénese quando em concentrações elevadas, daí serem particularmente úteis os compostos *scavenger* de radicais peroxinitrito. (JUNG *et al.*, 2006)

NACZK *et al.*, (2011) utilizaram extratos aquosos com cetona (70% (v/v)) de várias partes do mangostão (polpa branca e parte interna e externa do pericarpo) e testaram a sua actividade *scavenging* radicalar através do método do DPPH e ABTS. Os extratos do pericarpo exibiram cerca de 2 a 3 vezes mais actividade que os extratos da polpa.

Os extratos etanólicos do pericarpo do mangostão evidenciaram menos compostos fenólicos que o extrato padrão de chá verde, sendo que existe uma forte correlação entre a quantidade total de compostos fenólicos e a actividade antioxidante (WANG *et al.*, 2012). Os dois extratos apresentaram, no ensaio do DPPH, IC_{50} com valores muito próximos (7,32 \pm 0,4 μ g/mL para o mangostão e 6,41 \pm 0,21 μ g/mL para o chá verde). No ensaio ORAC (avalia a capacidade de captação dos radicais de oxigénio) e no ensaio FRAP o extrato de mangostão apresentou valores mais baixos, o que indica menor capacidade antioxidante que o chá verde, no entanto os valores obtidos dependem do método extrativo utilizado (por exemplo diferenças nos solventes e temperaturas de extração) e há uma grande probabilidade de nem todos os antioxidantes com ação anti radicalar no ensaio do DPPH o serem nos outros dois ensaios (WANG *et al.*, 2012).

Vários estudos semelhantes apresentaram o mesmo tipo de resultados. É de realçar um estudo feito por CHOMNAWANG *et al.*, (2007) onde um extrato clorofórmico de *Garcinia mangostana* revelou ter elevada actividade antioxidante usando o método do DPPH (IC_{50} de 6,13 μ g/mL) e também inibiu a produção de TNF- α (factor de necrose tumoral) que é um mediador pró-inflamatório, gerado pela estimulação das células mononucleares do sangue periférico com *Propionibacterium acnes* (bactéria envolvida na génese do acne). WILLIAMS *et al.* (1995) realizaram um trabalho *in vitro* para avaliar os possíveis efeitos antioxidantes da α -mangostina na oxidação das LDL (lipoproteínas de baixa densidade) induzida por cobre ou radicais peroxilo. A α -mangostina, numa concentração de 100 μ M, revelou ter uma actividade protectora das LDL (protege contra o dano oxidativo), o que o torna num potencial candidato a ser usado na prevenção da arteriosclerose. A γ -mangostina também revelou actividade *scavenging* dos radicais hidroxilo com um IC_{50} de 0,20 μ g/mL (CHIN e KINGHORN, 2008). Neste mesmo estudo, algumas xantonas exibiram ainda actividade

antioxidante *in vitro* ao induzirem a quinona redutase em linhagens celulares de células de hepatoma em murganhos.

Extratos etanólicos e aquosos do pericarpo do mangostão demonstraram actividade anti-radicalar no ensaio do DPPH e actividade protectora de células de neuroblastoma contra o stress oxidativo induzido pelo H₂O₂ (peróxido de hidrogénio), com máxima actividade a uma concentração de 50 µg/mL para ambos os extratos. Ou seja, são potenciais neuroprotectores (WEECHARANGSAN *et al.*, 2006). TANGPONG *et al.* (2012) avaliaram a capacidade de xantonas protegerem da toxicidade no sistema nervoso central induzida pela doxorubicina (agente quimioterapêutico que possui elevada toxicidade). Em ratos pré-tratados com xantona (não especificada) na concentração de 200mg/kg, antes da administração de doxorubicina, observou-se diminuição dos níveis de TNF- α (que atravessa a barreira hemato-encefálica e causa danos) e redução dos níveis dos marcadores da oxidação proteica, da nitratação de proteínas e de produtos de peroxidação lipídica. Estes dois estudos permitiram deduzir que as xantonas do mangostão protegem o sistema nervoso central, ou seja, são neuroprotectoras.

Para avaliar a capacidade antioxidante em humanos foi realizado um ensaio clínico utilizando um produto com mangostão (KONDO *et al.*, 2009). Este ensaio foi realizado com 20 jovens (10 rapazes e 10 raparigas) com idades entre os 20 e os 23 anos. Foi usado um protocolo randomizado, com dupla ocultação e controlado por placebo. O grupo experimental tomou 59 mL de sumo (com mangostão, *Aloe vera*, chá verde e multivitaminas), enquanto que o grupo controlo tomou 59 mL de frutose líquida com a mesma quantidade energética. As amostras de plasma foram recolhidas ao fim de 1, 2, 4 e 6 horas após a ingestão do sumo. Foram medidos, no plasma, a quantidade de α -mangostina, as vitaminas B₂ e B₅ (envolvidas no metabolismo celular e não são antioxidantes) e a capacidade antioxidante do plasma humano, medido pelo ensaio ORAC (capacidade de captação dos radicais de oxigénio). No grupo experimental a concentração máxima de α -mangostina atingida no plasma foi 3,12 \pm 1,47 ng/mL ao fim de uma hora. A capacidade antioxidante do plasma aumentou mais de 16 % ao fim de uma hora e atingiu um máximo de 18% ao fim de 2 horas, tendo-se mantido mais ou menos estável; no grupo placebo não se verificaram alterações. Não podemos concluir sobre o que contribuiu para o aumento da capacidade antioxidante, até porque o $t_{m\acute{a}x.}$ da α -mangostina não coincidiu com o $t_{m\acute{a}x.}$ da capacidade antioxidante. A actividade pode dever-se a outros compostos, como as vitaminas antioxidantes (vitaminas C e E), compostos fenólicos e minerais presentes no sumo que não foram quantificados no

plasma ou até ao sinergismo entre os vários constituintes do sumo. Sendo assim, este estudo foi inconclusivo no que respeita à contribuição do mangostão nos efeitos antioxidantes.

1.3.2. Propriedades antitumorais

O cancro continua a ser uma das doenças mais agressivas, letais, temidas e cada vez mais frequente entre as populações. Actualmente, além da procura de novos agentes quimioterapêuticos mais eficazes e menos tóxicos, aumentou a procura de novos compostos ou produtos que sejam quimioprotectores, ou seja, que previnam ou impeçam o aparecimento e desenvolvimento de tumores (SHAN *et al.*, 2011). Os estudos feitos com o mangostão incluem quer a avaliação da sua potencial actividade quimioterapêutica, quer da sua capacidade quimiopreventiva (que está relacionada com a actividade antioxidante). São sobretudo estudos feitos com linhagens celulares de vários tipos de células tumorais humanas e já encontramos aqui alguns estudos em modelos animais.

A actividade antitumoral das xantonas foi observada pela primeira vez *in vitro* em células linfoblastóides e posteriormente em células de leucemia, onde a α -mangostina demonstrou maior actividade, mesmo em doses baixas (inferiores a 10 μ M) (SHAN *et al.* 2011).

Em células humanas de carcinoma coloretal, um extrato de tolueno (concentrado e cristalizado, com 81% de α -mangostina, 16% de γ -mangostina e 3% de outras xantonas) demonstrou citotoxicidade com um IC_{50} próximo do da cisplatina (usada como controlo positivo) (AISHA *et al.*, 2012). Enquanto que, na linhagem celular usada como controlo (fibroblastos humanos), o IC_{50} foi maior, ou seja, foram menos tóxicos para as células normais. Os resultados obtidos foram os seguintes: nas células de carcinoma coloretal o IC_{50} foi de $6,5 \pm 1$ μ g/mL para o extrato, $5,1 \pm 0,2$ μ g/mL para a α -mangostina, $7,2 \pm 0,4$ μ g/mL para a γ -mangostina e $6,1 \pm 0,2$ μ g/mL para a cisplatina; em fibroblastos humanos o IC_{50} foi de $13,0 \pm 0,6$ μ g/mL para o extrato e $11,1 \pm 0,4$ μ g/mL para a α -mangostina. Concluiu-se ainda que a citotoxicidade destes compostos ocorre por activação da via apoptótica mitocondrial e que apresentam um potencial efeito anti-metastático por inibirem *in vitro* os 3 passos fundamentais da metastização (migração, invasão celular e clonogenicidade). Também se observou aumento da actividade de factores pró-apoptóticos e aumento da sensibilização das células tumorais. Este estudo utilizou também modelos animais (ratos com tumores subcutâneos com o mesmo tipo de células usadas *in vitro*), onde o grupo tratado com α -mangostina apresentou redução significativa do tamanho dos tumores e da quantidade de vasos sanguíneos intratumorais quando comparado com o grupo controlo (AISHA *et al.*, 2012).

KOSEM *et al.* (2013) avaliaram a actividade antitumoral de um extrato metanólico do pericarpo (com cerca de 25% de α -mangostina) usando modelos animais com tumores do cólon provocados por células de cancro do cólon humano. Este apresentou um efeito anti-proliferativo e citotóxico dependente da dose e do tempo e com um IC_{50} de 17 μ g/mL e 84 μ g/mL, respectivamente. A LD_{50} (dose letal para 50% dos animais) foi calculada em 1000 mg/kg e observaram-se alguns sinais de toxicidade hepática com doses superiores a 250 mg/kg. Nos ratinhos tratados o tempo de vida foi maior do que nos não tratados.

Ainda, em células de cancro do cólon humano, avaliou-se o efeito de 4 xantonas (α -, β - e γ -mangostina e metoxi- β -mangostina) *in vitro*. As mais eficazes a inibir o crescimento celular foram a γ -mangostina ($IC_{50}=7,1 \mu$ M) e a α -mangostina ($IC_{50}=7,5 \mu$ M), que exerce o seu efeito através da indução da apoptose pela via mitocondrial (AKAO *et al.*, 2008). No cancro do cólon induzido quimicamente pelo DMH (1,2-dimetilhidrazina), a incorporação de α -mangostina na alimentação dos ratos uma semana antes, inibiu significativamente o desenvolvimento de *aberrant crypt foci* (lesões pré-neoplásicas do cancro do cólon), quando comparado com o grupo não tratado (NABANDITH *et al.*, 2004). Revelando assim, um potencial papel na quimioprevenção a curto prazo.

A α -mangostina demonstrou diminuir significativamente a viabilidade de uma linhagem de células tumorais mamárias, *in vitro*, com uma IC_{50} de 12 μ M (SHIBATA *et al.*, 2011). Revelou ainda induzir a apoptose das células pela via mitocondrial. Neste estudo foram ainda realizados ensaios em ratos, nos quais foram induzidos tumores mamários tendo sido depois, expostos a diferentes concentrações de α -mangostina (0, 10 e 20 mg/kg/dia). No grupo que recebeu a dose maior, as taxas de sobrevivência foram significativamente maiores e o volume tumoral foi menor nas semanas 1 a 5 do que no grupo controlo. As metástases do cancro (a nível dos nódulos linfáticos e a nível pulmonar) eram, tendencialmente menores no grupo tratado do que no grupo controlo, embora com pouca significância estatística. Também se observou aumento da morte celular por apoptose, diminuição da densidade dos microvasos tumorais e diminuição da quantidade de vasos linfáticos com células intraluminais, ou seja, diminuiu a capacidade das células metastizarem através dos vasos linfáticos e da corrente sanguínea. Este estudo permitiu concluir que a α -mangostina pode ser útil como terapêutica complementar ou como ferramenta de quimioterapia no cancro da mama, sendo, no entanto, necessários mais estudos.

In vitro, a α -mangostina, numa concentração de 8 μ M, induziu a apoptose das células de adenocarcinoma mamário de murganho e ainda a paragem do seu ciclo celular e a perda de potencial de membrana mitocondrial (GUTIERREZ-OROZCO e FAILLA, 2013). A actividade

deste tipo de compostos no cancro da mama pode dever-se, em parte, à inibição da aromatase (complexo enzimático que converte androgénios em estrogénios) (BALUNAS *et al.*, 2008). A inibição desta enzima diminui a produção de estrogénios para níveis quase indetectáveis, reduzindo a progressão de cancros da mama e uterinos dependentes de estrogénios. Os compostos mais activos revelaram ser a a garcinona D (IC_{50} de $5,2\mu M$), a γ -mangostina (IC_{50} de $6,9\mu M$) e, com actividade moderada, a α -mangostina (IC_{50} de $20,7\mu M$) e a garcinona E (IC_{50} de $25,1\mu M$), apesar de a γ -mangostina apresentar uma maior actividade percentual (percent control activity). Este composto revelou ainda ser cerca de cinco vezes mais inibidor da aromatase do que citotóxico.

No carcinoma hepatocelular, a γ -mangostina, isolada do pericarpo de *G. mangostana*, inibiu a proliferação celular *in vitro* com um IC_{50} de $51,43 \pm 0,28\mu M$, enquanto que nas células normais essa concentração foi muito maior ($149,23 \pm 0,28\mu M$), ou seja, foi menos tóxico (CHANG *et al.*, 2013). Neste estudo foi também avaliada a sua capacidade *scavenger* do DPPH, no qual apresentou uma IC_{50} de $8,08 \pm 0,84\mu g/mL$. No entanto as conclusões deste estudo foram um pouco contraditórias, dado que se concluiu que a γ -mangostina induzia apoptose das células tumorais, provavelmente pela produção de espécies reactivas de oxigénio o que está em desacordo com a actividade antioxidante observada.

Os extratos do pericarpo também evidenciaram actividade no cancro das células escamosas e de melanoma, onde inibiram a proliferação de duas linhagens celulares de cancro da pele de uma forma dependente da dose e do tempo de exposição (WANG *et al.*, 2012). O extrato demonstrou ainda ser menos tóxico nas células normais do que nas células tumorais: EC_{50} (concentração eficaz a 50%) foi de $6,89\mu g/mL$ nas células de melanoma, $5,07\mu g/mL$ nas células tumorais escamosas, $12,62\mu g/mL$ em fibroblastos normais e $8,32\mu g/mL$ em queratinócitos normais. Induziu a paragem do ciclo celular, aumentou em 16% o número de células apoptóticas no cancro das células escamosas e aumentou pouco a apoptose das células de melanoma tendo-se observado, igualmente, perda significativa do potencial de membrana mitocondrial.

A γ -mangostina inibiu a proliferação de células multiformes de glioblastoma (células de tumor cerebral), com um IC_{50} mais baixo que o da carmustina (agente quimioterapêutico usado no tratamento deste tipo de tumores cerebrais). Esta citotoxicidade ocorre pela activação da apoptose (provavelmente via disfunção mitocondrial e aumento da produção intracelular de espécies reactivas de oxigénio) (CHANG *et al.*, 2010). No entanto estes resultados são contraditórios com os que demonstram a potente capacidade antioxidante da γ -mangostina.

As enzimas metabólicas do DNA (polimerases e topoisomerases) são essenciais para a replicação, reparação e recombinação do DNA e, conseqüentemente para a divisão celular (MIZUSHINA *et al.*, 2013). A α -mangostina exibiu capacidade inibitória das topoisomerases I e II, com maior actividade na II do que na I (a partir de 10 μ M e 20 μ M, respectivamente), que são enzimas com um papel importante na abertura das cadeias do DNA. Sendo que esta actividade é mais potente do que a do topotecano e doxorrubicina (inibidores das topoisomerases I e II, respectivamente, usados na clínica como antitumorais) e ocorre via interação direta com as enzimas e não através da ligação ao DNA como acontece com outro tipo de compostos. No entanto, também evidenciou o mesmo tipo de efeitos em células humanas normais, o que significa que pode ter alguma toxicidade.

Assim, o efeito anti proliferativo observado em várias linhagens celulares pode ocorrer por vários mecanismos como a indução da apoptose sobretudo pela via mitocondrial (quer por alteração do potencial de membrana, quer por outro mecanismo possível, incluindo aumento de espécies reactivas de oxigénio), inibição das topoisomerases celulares ou inibição da aromatase, no caso de tumores mamários ou uterinos dependentes de estrogénios.

1.3.3. Propriedades anti-inflamatórias e analgésicas

A actividade anti-inflamatória de extratos do mangostão e de xantonas isoladas tem sido reportada em vários estudos *in vitro*, em alguns modelos animais e em três estudos realizados em humanos.

Diversos ensaios *in vitro* demonstraram a capacidade anti-inflamatória da α -mangostina. Este composto atenuou a expressão de mediadores pró-inflamatórios induzida pelo lipopolissacárido (LPS) em células semelhantes a macrófagos humanos, diminuiu a expressão de citocinas pró-inflamatórias em adipócitos primários humanos estimulados pelo LPS, e inibiu a secreção de IL-8 (Interleucina 8) e TNF- α em linhagens celulares humanas de vários tecidos quando submetidas a um estímulo pró-inflamatório (GUTIERREZ-OROZCO e FAILLA, 2013).

NAKATANI *et al.*, (2004) reportaram que a γ -mangostina impede a transcrição do gene da COX-2 (ciclooxigenase 2), quando as células de glioma de rato são estimuladas pelo LPS, diminuindo assim a produção de PGE₂ (prostaglandina E₂) que é responsável pela resposta inflamatória. Observou-se também a diminuição do edema da pata do rato induzida pela carragenana.

Num processo inflamatório (que pode ocorrer por exemplo pela estimulação das células pelo LPS) ocorre aumento da produção de NO (óxido nítrico), através da indução da sintase

do óxido nítrico indutível (iNOS) ao nível dos macrófagos, e de anião superóxido (O_2^-) que podem reagir e formar anião peroxinitrito. Este anião activa as cicloxigenases (COX-1 que é constitutiva e COX-2 que é indutível) que são enzimas chave na síntese de prostaglandinas e no processo inflamatório (CHEN *et al.*, 2008). Tendo isto como base, CHEN *et al.*, (2008) estudaram a actividade anti-inflamatória da α - e γ -mangostina através da avaliação da libertação de NO de macrófagos de murganho estimulados pelo LPS e da medição dos níveis de expressão da iNOS e da COX-2 e dos níveis de PGE_2 . Foi ainda utilizado o modelo do edema da pata de ratinho induzido pela carragenana. A produção de NO foi inibida com uma IC_{50} de $12,4\mu M$ para a α -mangostina e $10,1\mu M$ para a γ -mangostina, enquanto que a produção de PGE_2 foi inibida com uma IC_{50} de $11,8\mu M$ (α -mangostina) e $4,5\mu M$ (γ -mangostina), ou seja a γ -mangostina revelou ser mais eficaz na diminuição da inflamação estimulada pelo LPS. Os dois compostos, mas sobretudo a γ -mangostina, inibiram a expressão da iNOS, mas não da COX-2, sendo que a actividade da iNOS não foi muito alterada, o que sugere que a actividade anti-inflamatória ocorre através da inibição da actividade da COX-2 (não interferindo com a sua expressão) e diminuição da expressão da iNOS. No edema da pata induzido pela carragenana, observou-se uma potente inibição do mesmo apenas pela α -mangostina (comparável à do sulindac, anti-inflamatório usado como controlo positivo), enquanto que a γ -mangostina não apresentou actividade significativa *in vivo*. Os resultados observados com a γ -mangostina estão um pouco em discordância com o reportado por NAKATANI *et al.*, (2004).

CUI *et al.*, (2010) avaliaram a actividade analgésica central e periférica de um extrato etanólico de *G. mangostana* e da α - e γ -mangostina em ratos. O extrato exibiu efeitos analgésicos em modelos animais submetidos a um estímulo químico e térmico, onde se avaliou a ação analgésica periférica e central, respectivamente. Foi ainda aferida a ação anti-inflamatória através do teste do edema da orelha induzida pelo xileno. Numa concentração de $1,0g/kg$ de extrato observou-se uma melhoria significativa do edema, enquanto que com doses maiores ($3,0g/kg$) o edema agravou-se. As primeiras fases deste edema são mediadas pela histamina e serotonina, enquanto que na fase mais tardia há um papel maior das prostaglandinas. Alguns estudos anteriores (PEDRAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008) reportaram actividade bloqueadora dos receptores histaminérgicos e serotoninérgicos para a α - e γ -mangostina. Assim, esta capacidade anti-inflamatória e analgésica pode dever-se quer ao bloqueio destes receptores, quer à inibição da síntese das prostaglandinas.

Num dos estudos realizados em humanos, a aplicação de um gel tópico com extrato do pericarpo de *G. mangostana* (composição desconhecida), como adjunto no tratamento

periodontal, diminuiu a inflamação e o sangramento gengival (RASSAMEEMASMAUG *et al.*, 2008).

TANG *et al.*, (2009) realizaram um ensaio clínico randomizado, com dupla ocultação e controlado por placebo em que avaliaram a função imunitária e o bem-estar geral de 59 indivíduos saudáveis entre os 40 e os 60 anos quando consumiam um produto contendo mangostão. Este produto continha sumo de GML, vitaminas, minerais, *Aloe vera* e chá verde e cada indivíduo consumiu 59mL por dia, durante 30 dias. Nos indivíduos que consumiam o produto, observou-se melhoria do bem-estar geral e diminuição da proteína C reactiva sanguínea. Contudo, constatou-se um ligeiro aumento de marcadores inflamatórios como a IL-1 α e 1 β . Noutro estudo realizado em humanos também foi reportada uma diminuição dos níveis de proteína C reactiva em indivíduos obesos que consumiam um sumo contendo mangostão e outros frutos (UDANI *et al.*, 2009). Tal como no anterior, também se observou aumento de mediadores pró-inflamatórios, sobretudo no grupo que consumia maior quantidade de sumo. Não foram detectados efeitos secundários ou alterações de parâmetros laboratoriais durante as 8 semanas em que foi realizado o ensaio. No entanto, este estudo realizado por UDANI *et al.*, (2009) utilizou poucos participantes (cerca de 40) que foram divididos em 4 grupos (3 experimentais com diferentes quantidades de sumo e um de controlo) e foi patrocinado por uma conhecida marca de sumo de mangostão o que não dá qualquer tipo de garantia de imparcialidade.

1.3.4. Propriedades antimicrobianas

Têm sido realizados vários estudos no sentido de averiguar a actividade antibacteriana, antifúngica, antiparasitária e antiviral, quer de xantonas isoladas, quer de extratos (PEDRAZA-CHAVERRI *et al.*, 2008).

No geral a α -mangostina exibiu actividade contra *Staphylococcus aureus* meticilina-resistentes (MRSA) com valor de concentração mínima inibitória (MIC) entre 1,57 e 2,5 μ g/mL, que é mais baixa que a obtida com a vancomicina (antibiótico utilizado na terapêutica) Apresentou ainda actividade contra *Enterococcus* sensíveis à vancomicina (VSE) com MIC entre 3,13 e 6,25 μ g/mL e efeito sinérgico com a gentamicina em várias estirpes de *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE). No *Helicobacter pylori* apresentou MIC de 1,56 μ g/mL. (CHIN e KINGHORN., 2008)

A γ -mangostina e alguns dos seus derivados sintéticos evidenciaram actividade contra várias estirpes de MRSA, MSSA (*Staphylococcus aureus* meticilina-sensíveis), VRE (*Enterococcus* resistentes à vancomicina) e VSE (DHARMARATNE *et al.*, 2013). Em VRE a MIC obtida foi 6,25 μ g/mL para várias estirpes, em VSE a MIC obtida foi de 6,25 μ g/mL para algumas estirpes,

em MRSA a MIC obtida foi de 3,13 μ g/mL numa estirpe e 6,25 μ g/mL em várias estirpes e em MSSA a MIC obtida foi de 4,14 μ g/mL numa estirpe. Alguns destes valores são inferiores aos obtidos com a gentamicina o que sugere uma melhor actividade da γ -mangostina nessas estirpes.

PALAKAWONG *et al.*, (2013) determinaram o efeito de extratos aquosos e etanólicos da casca, folhas e pericarpo do mangostão em duas espécies de bactérias de Gram+ (*Listeria monocytogenes* e *Staphylococcus aureus*), duas de Gram- (*Escherichia coli* e *Salmonella typhimurium*), uma levedura (*Saccharomyces cerevisiae*) e quatro espécies de fungos (*Botrytis cinerea* 1 e 2 e *Penicillium expansum* 1 e 2). O crescimento dos fungos, levedura ou bactérias G- não foi comprometido por nenhum dos extratos, tendo só ocorrido inibição do crescimento nas bactérias de G+, muito provavelmente devido à diferença de composição e arquitectura das paredes celulares. Os extratos aquosos apresentaram menor actividade que os metanólicos, sendo que os do pericarpo foram os mais eficazes. Este facto pode ser explicado pelas diferenças na quantidade e composição dos vários tipos de extratos obtidos com diferentes solventes. Com o extrato metanólico do pericarpo obtiveram-se as seguintes MIC's: para o *S. aureus* entre 0,05 \pm 0,02 e 0,11 \pm 0,04 mg/mL (dependendo do pH) e para a *L. monocytogenes* entre <0,02 e 0,19 mg/mL (em função do pH).

Num ensaio *in vitro* contra o agente etiológico da tuberculose (*Mycobacterium tuberculosis*) a α - e β -mangostina e a garcinona B apresentaram capacidade inibitória com MIC de 6,25 μ g/mL (CHIN and KINGHORN, 2008). A γ -mangostina evidenciou forte actividade antifúngica a uma concentração de 1000ppm em três espécies de fungos: *Fusarium oxysporum vasinfectum*, *Alternaria tenuis* e *Dreschlera oryzae* (CHIN e KINGHORN, 2008). Há ainda alguns pequenos estudos onde as xantonas (α - e β -mangostina) parecem ter alguma actividade contra a malária, com IC₅₀ entre 5,1 e 7 μ M para o *Plasmodium falciparum* (OBOLSKY *et al.*, 2009).

Como antiviral, parece haver alguma actividade da α - e γ -mangostina ao nível da inibição da protease do HIV-1 (vírus da imunodeficiência humana de tipo 1), onde se obtiveram valores de IC₅₀ de 5,1 e 4,8 μ M (CHIN e KINGHORN., 2008). No entanto os estudos são muito antigos e esta linha de investigação parece ter sido abandonada (OBOLSKY *et al.*, 2009).

1.3.5. Outras actividades

O sistema do complemento é essencial no sistema imunitário inato e a sua sobreactivação está envolvida na ocorrência de várias doenças como a asma, doenças autoimunes,

neurodegenerativas e inflamatórias, sendo portanto um potencial alvo terapêutico. Num screening inicial, um extrato clorofórmico dos frutos do mangostão apresentou actividade anticomplemento *in vitro*, sendo que neste extrato os compostos mais activos revelaram ser a l-isomangostina e a garcinona E (IC₅₀ de 32,4 e 110,8 µM, respectivamente) (QUAN *et al.*, 2010). Esta característica pode ser uma das possíveis explicações para os efeitos anti-inflamatórios reportados em ensaios anteriores.

CEN *et al.*, (2013) relataram uma potencial actividade imunossupressora com o isogarcinol (isolado do mangostão). Este composto demonstrou capacidade de inibir a calcineurina *in vitro*, uma enzima importante na regulação da resposta imunitária, com IC₅₀ de 36,35µM. Apresentou ainda menos efeitos secundários em ratinhos do que a ciclosporina que é usada na clínica, com semelhantes efeitos terapêuticos, o que o torna num potencial candidato a imunomodulador, sendo, no entanto, necessários mais estudos.

A γ-mangostina revelou ser o composto, de vários extratos do mangostão, mais activo na inibição da α-glucosidase (RYU *et al.*, 2011). Esta enzima cliva a maltose em açúcares mais simples como a glucose para que estes possam ser depois absorvidos a nível intestinal, sendo, desta forma um alvo terapêutico na diabetes, sobretudo na diminuição da glicémia pós-prandial. A γ-mangostina parece ser um inibidor reversível desta enzima e apresenta IC₅₀ de 1,5µM, comparável ao dos inibidores tradicionais da α-glucosidase.

JIANG *et al.*, (2010) reportaram o efeito de um extrato etanólico ao inibir a sintase dos ácidos gordos (FAS) com IC₅₀ de 1,74µg/mL, sendo que a α-mangostina, a γ-mangostina e a garcinona E demonstraram ser os mais activos (IC₅₀ de 5,57 ± 0,26 µM, 1,21 ± 0,05 µM e 3,30 ± 0,19 µM, respectivamente), inclusivé, mais activos que o controlo positivo utilizado. A FAS é uma enzima chave envolvida na síntese de ácidos gordos saturados de cadeia longa a partir de Co-A e malonil-coA, na presença de NADPH. Esta enzima é um potencial alvo de novos fármacos para o tratamento da obesidade e do cancro, dado que a sua inibição suprime a ingestão de comida (porque está envolvida no metabolismo e sinalização da saciedade) e leva à apoptose de células tumorais mediada pela caspase-8. Deste modo, este tipo de compostos são potenciais candidatos terapêuticos como inibidores da FAS, sendo, no entanto, necessários mais estudos.

STERN *et al.*, (2013) realizaram um ensaio clínico em que avaliaram o efeito de uma formulação com mangostão na perda de peso. Este ensaio foi randomizado, com dupla-ocultação e controlado por placebo e teve 100 participantes com um IMC (índice de massa corporal) entre 30 e 40, ou seja eram participantes obesos. A formulação era uma mistura de extratos de flores de *Sphaeranthus indicus* (uma espécie de cardo asiático) e extratos da

casca do fruto do mangostão, na proporção de 3:1, em que a α -mangostina estava numa concentração de 2%. Um dos grupos ingeriu 800mg da formulação por dia e o outro ingeriu placebo, e em ambos os grupos foram ingeridas 3 refeições (2000kcal/dia) e fizeram 30 minutos de caminhada por dia durante 5 dias. O estudo teve uma duração de 56 dias. As principais conclusões que se puderam retirar do estudo foram as seguintes: a dieta padrão, com exercício moderado e a formulação, resultaram numa perda de peso significativa, tendo-se observado uma maior perda de gordura visceral do que da subcutânea. A formulação é bem tolerada e, no grupo que a ingeriu, houve uma melhoria geral da qualidade de vida. Neste ensaio não é possível avaliar ao certo qual o papel do mangostão na perda de peso, até porque se encontra em baixa quantidade.

1.4. Biodisponibilidade e metabolismo das xantonas

São escassos os estudos que avaliam a biodisponibilidade *in vivo* das xantonas do mangostão. Além do estudo realizado por KONDO *et al.*, (2009) referido anteriormente, e cujo objectivo principal foi a avaliação da capacidade antioxidante de um líquido que continha GML e outras plantas, foi realizado mais um ensaio em humanos cujo objectivo principal foi determinar a biodisponibilidade das 7 xantonas mais abundantes no mangostão (CHITCHUMROOMCHOKCHAI *et al.*, 2012). Este estudo contou com a participação de 10 indivíduos, homens e mulheres saudáveis, que ingeriram uma dose única (60mL) de sumo constituído só por mangostão, após um pequeno almoço rico em gorduras. A α -mangostina foi a única xantona detectada no soro e atingiu concentrações máximas entre 42 e 450 nmol/L a um $t_{máx}$ que foi entre as 2h e as 4h para 8 participantes e 8h para 2 participantes. Observou-se grande variabilidade na absorção e na extensão da conjugação da α -mangostina. A absorção do sumo foi estimada em cerca de 2% da dose ingerida, o que pode dever-se a uma libertação insuficiente das xantonas das partículas do pericarpo presentes no sumo, no entanto é mais elevada que a reportada por KONDO *et al.*, (2009). Isto pode ser justificado pelo facto de o sumo ter sido ingerido com um pequeno almoço rico em gorduras, o que aumenta a partição das xantonas nas micelas mistas, permitindo assim uma maior absorção das mesmas. Como reportado em estudos descritos anteriormente, o mangostão exhibe efeitos anti-inflamatórios, anti-proliferativos e pró-apoptóticos *in vitro* em concentrações inferiores a 10 μ mol/L, mas desconhece-se se as concentrações que se atingem *in vivo* são suficientes para mediar estes efeitos em humanos. O consumo crónico pode fazer com que

se atinjam as concentrações necessárias nos tecidos para se exercerem estes efeitos, mas não há estudos suficientemente longos para o demonstrar.

CHATUPHONPRASERT *et al.*, (2012) avaliaram o grau de inibição de seis frutas (incluindo o mangostão, mas sem o pericarpo) nas enzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP1A1, CYP1A2, CYP2E1 e CYP3A11), *in vitro*, usando microssomas hepáticos de rato. O fruto com maior capacidade inibitória foi o ananás, e o mangostão apresentou IC₅₀ de 0,97±0,03 mg/mL para o CYP1A1, 0,90±0,06 mg/mL para o CYP1A2, 919,78±5,04 mg/mL para o CYP2E1 e 2,85±0,20 mg/mL para o CYP3A11.

FOTI *et al.*, (2009) determinaram o potencial de inibição de oito isoformas do citocromo P450 com seis xantonas isoladas do mangostão (α - e β -mangostina, gartanina, 3-isomangostina, 8-desoxigartanina e 9-hidroxiclabaxantona) e um extrato aquoso. Este revelou ser um potente inibidor do CYP2C8 (IC₅₀ de 0,19g/mL) e do CYP2C9 (IC₅₀ de 0,84g/mL) e também do CYP2C19, CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4, mas em menor extensão. A α -mangostina é metabolizada pelo CYP1A2 e a β -mangostina, em maior extensão, pelo CYP2C9 e em menor extensão pelos CYP2B6, 2C19, 3A4 e 2D6. No geral a inibição mais potente observou-se na família do CYP2C, sendo que não se observou inibição do CYP2E1 nem da P450 redutase. As xantonas parecem ser bons ligandos das enzimas do citocromo P450, sendo que são capazes de inibir algumas isoformas sem serem metabolizados por elas. Fármacos como a varfarina, ácido valpróico, fenitoína, paclitaxel, piroxicam, celecoxib, baclofeno e omeprazol são substratos de enzimas da família CYP2C, sendo que os quatro primeiros apresentam uma margem terapêutica estreita. Por conseguinte, o consumo de produtos como o mangostão pode alterar o seu metabolismo e levar a ineficácia terapêutica ou toxicidade. Além disso, há uma grande probabilidade de o mangostão poder interagir com estes fármacos porque a população que poderia beneficiar do fruto é a mesma que, muitas vezes toma este tipo de medicação.

Conclusões

Como podemos constatar, as várias alegações terapêuticas que são feitas sobre os produtos à base de mangostão, baseiam-se sobretudo em estudos *in vitro*, muitos deles com pouca qualidade metodológica. Além disso, muitas delas não estão autorizadas, de acordo com o Regulamento CE nº 1924/2006 de 20 de dezembro de 2006.

Relativamente à actividade antioxidante, de facto, várias xantonas e extratos do mangostão apresentam uma elevada capacidade anti-radicalar *in vitro*. Contudo, esta capacidade não pode ser directamente transposta para o que ocorre *in vivo*. A controvérsia associada aos benefícios e riscos do consumo de antioxidantes tem sido um tema muito discutido nos últimos anos (CAROCHO e FERREIRA, 2013). Muitas moléculas antioxidantes, em determinadas condições ambientais, como por exemplo na presença de certos metais ou em determinadas concentrações, comportam-se como prooxidantes, levando ao aumento da formação de radicais livres. Alguns autores concluem que estes efeitos pro-oxidantes podem ser importantes em pequena escala, na medida em que estimulam as defesas antioxidantes das células, nomeadamente ao nível da regulação de genes envolvidos nos mecanismos de defesa, levando à protecção celular. Enquanto que outros autores consideram que os efeitos de algumas moléculas podem ser prejudiciais, dependendo das doses em que são consumidos. (CAROCHO e FERREIRA, 2013; BERGER *et al*, 2013) Neste sentido, serão necessários mais ensaios em humanos, utilizando produtos só à base de mangostão, para que se possa avaliar adequadamente o suposto benefício ou risco deste fruto como antioxidante.

Em termos de actividade antitumoral, diversos extratos e compostos isolados demonstraram ser eficazes em modelos *in vitro* e em modelos animais. Podendo exercer estes efeitos pelo facto de actuarem como prooxidantes, provocando *stress* oxidativo e consequente morte celular por apoptose, ou por inibirem enzimas como a aromatase ou as topoisomerasas. Em alguns destes estudos foi ainda possível concluir que a toxicidade nas células normais é menor que nas células tumorais. No entanto, é de evitar o consumo de mangostão (e de outros produtos com antioxidantes) em doentes a fazer quimioterapia ou com cancro, uma vez que os radicais livres podem acelerar ou inibir a carcinogénese em diferentes condições (SAEDNIA e ABDOLLAHI, 2013). Além disso, algumas destas substâncias podem afectar a eficácia dos citostáticos ou alterar o seu metabolismo (AKAO *et al*, 2008).

No que concerne à actividade anti inflamatória, os resultados dos estudos pré-clínicos e dos estudos clínicos são um pouco contraditórios. Em Humanos, apesar de se ter verificado uma diminuição de alguns mediadores inflamatórios, como a proteína C reactiva, não

podemos ignorar o facto de se ter observado um aumento de mediadores pró-inflamatórios. Há realmente uma inibição da COX-2 e dos receptores histaminérgicos e serotoninérgicos, mas apenas foi observada *in vitro*, e pode não ocorrer *in vivo*. Sendo assim, as alegações que são feitas a nível da redução da dor e possibilidade de utilização em artrites não têm bases científicas comprovadas e não estão autorizadas pela EFSA.

O mangostão apresenta ainda uma actividade antimicrobiana, nomeadamente a nível bacteriano, que é significativa, onde podemos encontrar MIC's com valores próximos de alguns antibióticos usados na prática clínica. Este facto pode estar na base de algumas utilizações terapêuticas tradicionais deste fruto. No entanto, serão necessários mais estudos, primeiro em modelos animais e depois em humanos que confirmem a utilidade do mangostão ou de alguns dos seus componentes como antibacterianos.

Como podemos constatar, diversos trabalhos têm sido feitos baseados no mangostão e na sua aplicação em diversas áreas. No entanto, a maioria apresenta resultados preliminares cujas conclusões não podem ser transformadas directamente em actividades terapêuticas. Além de que, nos estudos *in vitro*, os compostos em estudo podem ser degradados ou alterados originando outros que podem, eles próprios alterar a actividade celular, e isto pode não ocorrer *in vivo* (GUTIERREZ-OROZCO e FAILLA, 2013).

A biodisponibilidade dos compostos é crítica para que possam atingir concentrações na corrente sanguínea capazes de exercerem algum tipo de efeito. Contudo, os estudos de biodisponibilidade em humanos são poucos, de fraca qualidade metodológica, com poucos participantes e não avaliam os efeitos de exposição a longo prazo. E, como podemos verificar, a única xantona que foi detectada no plasma foi a α -mangostina e em baixas concentrações. Além disso, para que possam ser absorvidos, os compostos fenólicos (onde se incluem as xantonas), necessitam de ser metabolizados, o que pode diminuir a sua actividade (CAROCHO e FERREIRA, 2013; BERGER *et al*, 2012). Quanto à segurança, nos ensaios em humanos não se observaram efeitos secundários, mas desconhece-se o risco e a potencial toxicidade associada à ingestão crónica deste tipo de formulações. Este risco não deve ser ignorado uma vez que as xantonas demonstraram ser substratos e inibidores de várias isoformas do CYP, o que pode ocasionar várias interações entre estes produtos e fármacos.

A qualidade de alguns estudos também deve ser tida em conta, já que em alguns deles verificámos que eram financiados ou apoiados por empresas ligadas a este sector, o que os torna, inevitavelmente, parciais e com resultados pouco fiáveis. Em suma, a evidência científica existente é insuficiente para suportar o uso destes produtos à base de mangostão

como potenciadores da saúde ou como adjuvantes no tratamento de várias patologias. Neste sentido, deverão ser realizados mais estudos, com melhor qualidade metodológica e estudos em humanos, com um elevado número de participantes, avaliando produtos que contenham apenas mangostão e durante um intervalo o mais alargado possível.

Como profissionais de saúde devemos estar atentos aos nossos doentes e perguntar, com regularidade, o que tomam para além da medicação habitual e com que finalidade, para que possamos prevenir e detectar possíveis interações entre fármacos e alimentos/suplementos.

As autoridades regulamentares, em Portugal é a DGAV, também deveriam estar mais atentas e monitorizar as alegações que são feitas sobre estes alimentos, uma vez que a grande maioria não estão autorizadas.

Pessoalmente e enquanto profissional de saúde, desaconselho a ingestão destes “sumos de super-frutos”, feita com uma finalidade terapêutica e durante longos períodos de tempo. Não devemos esquecer que o mangostão é um fruto e não um medicamento e, como tal, deve ser consumido como todas as outras frutas e vegetais, ou seja, inserido num regime alimentar variado e saudável. Deve-se privilegiar o consumo do fruto e não o que resta do seu processamento industrial que, muitas vezes, não conserva as propriedades nutritivas originais do mesmo.

Referências bibliográficas

AISHA, A. F. A., ABU-SALAH, K. M., ISMAIL, Z. and MAJID, A. M. S. A. – In vitro and in vivo anti-colon cancer effects of *Garcinia mangostana* xanthones extract. BMC Complementary and Alternative Medicine 12 (2012) 104.

AKAO, Y., NAKAGAWA, Y., IINUMA, M. and NOZAWA, Y. – Anti-cancer effects of xanthones from pericarps of mangosteen. International Journal of Molecular Sciences 9 (2008) 355-370.

BALUNAS, M. J., SU, B., BRUEGGEMEIER, R. W. and KINGHORN, A. D. – Xanthones from the botanical dietary supplement mangosteen (*Garcinia mangostana*) with aromatase inhibitory activity. Journal of Natural Products, 71 (7) (2008) 1161-1166.

BERGER, R. G., LUNKENBEIN, S., STRÖHLE, A. and HAHN, A. – Antioxidants in food: mere myth or magic medicine?. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 52 (2012) 162-171.

CAROCHO, M. e FERREIRA, I.C.F.R. – A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives. Food and Chemical Toxicology 51(2013)15-25.

CEN, J., SHI, M., YANG, Y., FU, Y., ZHOU, H., WANG, M., SU, Z. and WEI, Q. – Isogarcinol is a new immunosuppressant. PloS ONE 8 (6) (2013) e66503.

CHANG, H. F., HUANG, W. T., CHEN, H. J. and YANG, L. L. – Apoptotic effects of γ -mangostin from the fruit hull of *Garcinia mangostana* on human malignant glioma cells. Molecules 15 (2010) 8953-8966.

CHANG, H. F., WU, C. H. and YANG, L. L. – Antitumor and free radical scavenging effects of γ -mangostin isolated from *Garcinia mangostana* pericarps against hepatocellular carcinoma cell. Journal of Pharmacy and Pharmacology 65 (2013) 1419-1428.

CHATUPHONPRASERT, W. and JARUKAMJORN, K. – Impacto of six fruits – banana, guava, mangosteen, pineapple, ripe mango and ripe papaya – on murine hepatic cytochrome P450 activities. Journal of Applied Toxicology 32 (2012) 994-1001.

CHEN, J. G., YANG, L. L. and WANG, C. C. – Anti-inflammatory activity of mangostins from *Garcinia mangostana*. Food and Chemical Toxicology 46 (2008) 688-693.

CHIN, Y. and KINGHORN, A. D. – Structural characterization, biological effects and synthetic studies on xanthones from mangosteen (*Garcinia mangostana*), a popular botanical dietary supplement. Mini Rev. Org. Chem. 5(4) (2008) 355-364.

CHITCHUMROONCHOKCHAI, C.I., RIEDL, K.M., SUKSUMRARN, S., CLINTON, S.K., KINGHORN, A.D. and FAILLA, M.L. – Xanthenes in mangosteen juice are absorbed and partially conjugated by healthy adults. *The Journal of Nutrition* 142 (4) (2012) 675-680.

CHOMNAWANG, M. T., SURASSMO, S., NUKOOLKARN, V. S. and GRITSANAPAN, W. – Effect of *Garcinia mangostana* on inflammation caused by *Propionibacterium acnes*. *Fitoterapia* 78 (2007) 401-408.

CUI, J., HU, W., CAI, Z., LIU, S., LI, S., TAO, W. and XIANG, H. – New medicinal properties of mangostins: Analgesic activity and pharmacological characterization of active ingredients from the fruit hull of *Garcinia mangostana* L.. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior* 95 (2010) 166-172.

DHARMARATNE, H. R. W., SAKAGAMI, Y., PIYASENA, K. G. P. and THEVANESAM, V. – Antibacterial activity of xanthenes from *Garcinia mangostana* (L.) and their structure-activity relationship studies. *Natural Product Research* 27 (2013) 938-941.

FOTI, R. S., PEARSON, J. T., ROCK, D.A., WAHLSTROM, J.L. and WIENKERS, L. C. – In vitro inhibition of multiple cytochrome P450 isoforms by xanthone derivatives from mangosteen extract. *Drug metabolism and Disposition* 37 (2009) 1848-1855.

GUTIERREZ-OROZCO, F. e FAILLA, M.L. – Biological activities and bioavailability of mangosteen xanthenes: a critical review of the current evidence. *Nutrients* 5 (2013) 3163-3183.

JIANG, H. Z., QUAN, X. F., TIAN, W. X., HU, J. M., WANG, P. C., HUANG, S. Z., CHENG, Z. Q., LIANG, W. J., ZHOU, J., MA, X. F. and ZHAO, Y. X. – Fatty acid synthase inhibitors of phenolic constituents isolated from *Garcinia mangostana*. *Bioorganic & Medicinal chemistry letters* 20 (2010) 6045-6047.

JUNG, H. A., SU, B. N., KELLER, W. J., MEHTA, R. G. and KINGHORN, A. D. – Antioxidant Xanthenes from the pericarp of *Garcinia mangostana* (mangosteen). *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 54 (2006) 2077-2082.

KARADAG, A., OZCELIK, B. and SANER, S. – Review of methods to determine antioxidant capacities. *Food Analytical Methods* 2 (2009) 41-60.

KONDO, M., ZHANG, L., JI, H., and OU, B. – Bioavailability and antioxidant effects of a xanthone-rich mangosteen (*Garcinia mangostana*) product in humans. *J. Agric. Food Chem.* 57 (2009) 8788-8792.

KOSEM, N., ICHIKAWA, K., UTSUMI, H. and MOONGKARNDI, P. – In vivo toxicity and antitumor activity of mangosteen extract. *Journal of Natural Medicine* 67 (2013) 225-263.

LEONG, L. P. and SHUI, G. – An investigation of antioxidant capacity of fruits in Singapore markets. *Food Chemistry* 76 (2002) 69-75.

MIZUSHINA, Y., KURIYAMA, I., NAKAHARA, T., KAWASHIMA, Y. and YOSHIDA, H. – Inhibitory effects of α -mangostin on mammalian DNA polymerase, topoisomerase, and human cancer cell proliferation. *Food and Chemical Toxicology* 59 (2013) 793-800.

NABANDITH, V., SUZUI, M., MORIOKA, T., KANESHIRO, T., KINJO, T., MATSUMOTO, K., AKAO, Y., IINUMA, M. and YOSHIMI, N. – Inhibitory effects of crude alpha-mangostin, a xanthone derivate, on two different categories of colon preneoplastic lesions induced by 1,2-dimethylhydrazine in the rat. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 5 (4) (2004) 433-438.

NACZK, M., TOWNSEND, M., ZADERNOWSKI, R. and SHAHIDI, F. – Protein-binding and antioxidant potential of phenolics of mangosteen fruit (*Garcinia mangostana*). *Food Chemistry* 128 (2011) 292-298.

NAKATANI, K., YANAKUNI, T., KONDO, N., ARAKAWA, T., OOSAWA, K., SHIMURA, S., INOUE, H., OHIZUMI, Y. – gamma-Mangostin inhibits inhibitor-kappaB kinase activity and decreases lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 gene expression in C6 rat glioma cells. *Molecular Pharmacology* 66(3) (2004) 667-674.

OBOLSKY, D., PISCHEL, I., SIRIWATANAMETANON, N., AND HEINRICH, M. – *Garcinia mangostana* L.: a phytochemical and pharmacological review. *Phytotherapy research* 23 (2009) 1047-1065.

PALAKAWONG, C., SOPHANODRA, P., TOIVONEN, P. and DELAQUIS, P. – Optimized extraction and characterization of antimicrobial phenolic compounds from mangosteen (*Garcinia mangostana* L.) cultivation and processing waste. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 93 (2013) 3792-3800.

PEDRAZZA-CHAVERRI, J., CÁRDENAS-RODRÍGUEZ, N., OROZCO-IBARRA, M. and PÉREZ-ROJAS, J., – Medicinal properties of mangosteen (*Garcinia mangostana*). *Food and Chemical Toxicology* 46 (2008) 3227-3239.

QUAN, G. H., OH, S. R., KIM, J. H., LEE, H. K., KINGHORN, D., and CHIN, Y.W. – Xanthone constituents of the fruits of *Garcinia mangostana* with anticomplement activity. *Phytotherapy research* 24 (2010) 1575-1577.

RASSAMEEMASMAUNG, S., SIRIKULSATHEAN, A., AMORNCHAT, C., MAUNGMINGSOOK, P., ROJANAPANTHU, P. and GRITSANAPHAN, W. – Topical application of *Garcinia mangostana* L. pericarp gel as an adjunct to periodontal treatment. *Complementary therapies in medicine* 16 (5) (2008) 262-267.

RYU, H. W., CHO, J. K., CURTIS-LONG, M. J., YUK, H. J., KIM, Y. S., JUNG, S., KIM, Y. S., LEE, B. W. and PARK, K. H. – α -glucosidase inhibition and antihyperglycemic activity of prenylated xanthenes from *Garcinia mangostanal*. *Phytochemistry* 72 (2011) 2148-2154.

SALIDNIA, S. and ABDOLLAHI, M. – Antioxidants: friends or foe in prevention or treatment of cancer: the debate of the century. *Toxicology and Applied Pharmacology* 271 (2013) 49-63.

SHAN, T., MA. Q., GUO, K., LIU, J., LI, W., WANG, F. and WU, E. – Xanthenes from Mangosteen extracts as natural chemopreventive agents: Potential anticancer drugs. *Current Molecular Medicine* 11 (8) (2011) 666-677.

SHIBATA, M. A., IINUMA, M., MORIMOTO, J., KUROSE, H., AKAMATSU, K., OKUNO, Y., AKAO, Y. and OTSUKI, Y. – α -mangostin extracted from the pericarp of the mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) reduces tumor growth and lymph node metastasis in an immunocompetent xenograft model of metastatic mammary cancer carrying a p53 mutation. *BMC Medicine* 9 (2011) 69.

STERN, J. S. , PEERSON, J., MISHRA, A. T., MATHUKUMALLI, V. S. R., and KONDA, P. R. – Efficacy and tolerability of an herbal formulation for weight management. *Journal of Medicinal Food* 16 (6) (2013) 529-537.

SUKATTA, U., TAKENAKA, M., ONO, H., OKADOME, H., SOTOME, I., NANAYAMA, K., THANAPASE, W. and ISOBE, S. – Distribution of major xanthenes in the pericarp, aril, and yellow gum of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn) fruit and their contribution to antioxidant activity. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* 77 (2013) 984-987.

TANG, Y. P., LI, P. G., KONDO, M., JI, H. P., KOU Y. and OU, B. – Effect of a mangosteen dietary supplement on human immune function: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Medicinal Food* 12 (4) (2009) 755-763.

TANGPONG, J., MIRIYALA, S., NOEL, T., SINTHUPIBULYAKIT, C., JUNGSUWADEE, P. and CLAIR, D. K. S. – Doxorubicin-induced central nervous system toxicity and protection by xanthone derivate of *Garcinia mangostana*. *Neuroscience* 175 (2011) 292-299.

UDANI, J. K., SINGH, B. B., BARRETT, M. L. and SINGH, V. J. – Evaluation of mangosteen juice blend on biomarkers of inflammation in obese subjects: a pilot, dose finding study. *Nutrition Journal* 8 (2009) 48.

WANG, J. J., SHI, Q. H., ZHANG, W. and SANDERSON, B. J. S. – Anti-skin cancer properties of phenolic-rich extract from the pericarp of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Food and Chemical Toxicology* 50 (2012) 3004-3013.

WEECHARANGSAN, W., OPANASOPIT, P., SUKMA, M., NGAWHIRUNPAT, T., SOTANAPHUN, U. and SIRIPONG, P. – Antioxidative and neuroprotective activities of extracts from the fruit hull of mangosteen (*Garcinia mangostana* Linn.). *Medical Principles and Practice* 15 (4) (2006) 281-287.

WILLIAMS, P., ONGSAKUL, M., PROUDFOOT, J., CROFT, K. and BEILIN, L. – Mangostin inhibits the oxidative modification of human low density lipoprotein. *Free Radical Research* 23(2) (1995) 175-184.

Outras referências:

Página da EFSA relativa a novos alimentos, disponível em: http://ec.europa.eu/food/food/biotechnology/novelfood/nfnetweb/mod_search/index.cfm?action=mod_search.details&seqfce=153 [Acedido a 26 de Abril de 2014];

Página da EFSA relativa a alegações de saúde do mangostão, disponível em: <http://ec.europa.eu/nuhclaims/?event=search&CFID=1059378&CFTOKEN=5e169d967b936ba3-9DC1DAFD-988E-B165-38DAEB59C8BD539D&jsessionid=921233bebeb7fe7e02e0255c587f71f40245TR>; [Acedido a 26 de abril de 2014];

Página da DGAV relativa à alegação antioxidante, disponível em: <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5925047&cboui=5925047> [Acedido a 26 de Abril de 2014];

Página Lister Mais, disponível em: www.listermais.com/sumo-de-mangost-o-mais.html [Acedido a 29 de março de 2014];

Página Suplementos Vitais, disponível em: suplementosvitais-mangostao.blogspot.pt [Acedido a 29 de março de 2014].