



KAREN CORDOVIL MARQUES DE SOUZA

FITOTERAPIA NA DOENÇA FALCIFORME

**LAVRAS - MG
2011**

KAREN CORDOVIL MARQUES DE SOUZA

FITOTERAPIA NA DOENÇA FALCIFORME

Monografia apresentada ao Departamento de Agricultura da Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Plantas Medicinais: manejo, uso e manipulação para obtenção do título de Especialização em Plantas Medicinais.

Orientador(a)
Suzan Kelly Vilela Bertolucci

LAVRAS - MG
2011

KAREN CORDOVIL MARQUES DE SOUZA

FITOTERAPIA NA DOENÇA FALCIFORME

Monografia apresentada ao Departamento de Agricultura da Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do curso de Pós-Graduação *Lato Sensu* em Plantas Mediciniais: manejo, uso e manipulação para obtenção do título de Especialização.

APROVADA EM ___ DE ___ DE 2011.

Dr. _____ - _____

Dr. _____ - _____

Dra. Suzan Kelly Vilela Bertolucci

Orientadora

LAVRAS-MG

2011

RESUMO

As Doenças Falciformes (DFs) constituem hoje um problema de saúde pública no âmbito brasileiro e mundial. Ao longo dos anos é evidente a procura de pacientes e profissionais por terapias alternativas como o uso de plantas medicinais para aliviar problemas e/ou seqüelas crônicas. O objetivo deste trabalho foi realizar um levantamento bibliográfico em bases de dados Latino-americanas e sobre a atuação de uma planta medicinal na doença falciforme. Para a obtenção de artigos que relacionassem a atuação de plantas medicinais na doença falciforme, foram feitos levantamentos bibliográficos no ano de 2008 a 2010 utilizando-se ferramentas do Pubmed, Scielo e Google acadêmico, com as palavras-chave específicas. Após isso, foram feitas pesquisas de levantamento na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Entrez Global Query Cross-Database Search System (ENTREZ) e British Library Direct (BLD) a fim de se conseguir uma planta com maior número de publicações na literatura científica sobre o assunto. Escolheu-se o feijão guandu (*Cajanus cajan*), uma leguminosa da família Fabaceae de cultura contínua. A maioria dos estudos foi de origem nigeriana. Boa parte dos trabalhos relacionou a atuação da L-fenilalanina e ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzóico) presentes no extrato do feijão guandu, as evidenciam ter atuação na inibição a falcização. O extrato do guandu foi também relacionado a redução da atividade de GST, uma enzima que protege os eritrócitos contra processos oxidativos. Estudos bioquímicos do feijão guandu e seus nutrientes/ componentes podem esclarecer os mecanismos os quais modificam os sistemas metabólicos oriundos das hemácias e do sistema hematopoiético na doença falciforme. Como sugestão, deve se estudar a relação do ácido *p*-hidroxibenzóico com a atividade de GST e o aumento da concentração da hemoglobina, visto que alguns estudos indicaram que o efeito da antifalcização parece ocorrer por meio de efeito sinérgico entre fenilalanina e ácido *p*-hidroxibenzóico.

Palavras-chave: doença falciforme, plantas medicinais, feijão guandu, *Cajanus cajan*.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
2. REFERENCIAL TEÓRICO	7
3. METODOLOGIA	12
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
4.1. Escolha da Planta Medicinal a ser Estudada	12
4.2. Considerações no tratamento coadjuvante da doença falciforme ...	14
4.3. Feijão Guandu (<i>Cajanus cajan</i> (L) Huth).....	15
4.3.1. Características Gerais, Composição Química e Nutricional	15
4.3.2. <i>Cajanus cajan</i> na Doença Falciforme.....	17
4.3.3. Princípios ativos de <i>Cajanus cajan</i>	19
4.3.4. Estudos de atividade enzimática e cinética.....	22
5. CONCLUSÃO.....	27
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	28
7. ANEXO I Artigos científicos na base BVS.....	35
8. ANEXO II Artigos científicos na base ENTREZ	36
9. ANEXO III Artigos científicos na base BRITISH.....	39
10. ANEXO IV Computação final entre as bases de dados	40

1. INTRODUÇÃO

As Doenças Falciformes (DFs) constituem hoje um problema de saúde pública no âmbito Brasileiro e Mundial. Hoje muitos esforços no âmbito internacional (OPAS/OMS) tem sido feito para combater o descaso, o desconhecimento e a mortalidade por doença falciforme (OPAS, 2010). No Brasil muitos são os esforços no âmbito da Política Nacional de Triagem Neonatal (PNTN) a fim de levar a todos os estados os cinco painéis para diagnóstico que contemplam doenças genéticas como as DF, diagnosticada precocemente no teste do pezinho, prevenindo agravos maiores aos portadores da doença (BRASIL, 2002).

O tratamento da DF ainda se concentra em um cunho de medicina ocidental/ tradicional. Apesar disso, ao longo dos anos é evidente a procura pacientes e profissionais por terapias alternativas como acupuntura, auriculoterapia dentre outras, para aliviar problemas e/ou seqüelas crônicas. Além disso, alguns medicamentos fitoterápicos tem “prometido” a cura para a DF sendo objeto desacreditação dos profissionais de saúde e ministério da saúde por não terem estudos suficientes que comprovem a eficácia destes fitoterápicos e as plantas de sua composição no tratamento / cura da DF. Mesmo assim, a ilegalidade na obtenção desses fitoterápicos proibidos é algo a se considerar devido ao grande desejo de cura de alguns pacientes (ABRASTA, 2009, ROCP, 2009; ROCP, 2009).

O objetivo deste trabalho foi, portanto, realizar um levantamento bibliográfico em bases de dados Latino-americanas e Internacionais - Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Entrez Global Query Cross-Database Search System (ENTREZ) e British Library Direct (BLD) sobre planta medicinal e sua atuação nas doenças falciformes. Este trabalho baseia-se na tentativa de se esclarecer os

benefícios e malefícios presentes em uma planta medicinal descrito na literatura vigente e presente na composição de alguns fitoterápicos para as DFs.

A realização do curso de Pós Graduação em Plantas Medicinais e o estudo destas ciências possibilitarão mais uma ferramenta de entendimento, abrindo um leque de conhecimento e ciência, e capacitando melhor a aluna no exercício suas ações na sua área de interesse e trazendo uma visão crítica no âmbito do uso, custo, benefícios e malefícios de algumas plantas medicinais na DFs.

Após a conclusão da pesquisa, os resultados serão apresentados a uma banca examinadora para obtenção do título e conclusão do curso e as possíveis contribuições à pesquisa se farão em forma de publicação científica.

2. REFERENCIAL TEORICO

As alterações de hemoglobinas foram originalmente características dos continentes tropicais e subtropicais, mas atualmente é comum no mundo inteiro devido sua migração para outras regiões e continentes (MODELL E DARLISON, 2008). Dados Mundiais de 2003 estimam que a prevalência de nascimentos com DF seja 4,4%. Nas Américas são de 1,1% dos nascidos vivos tem DF (MODELL e DARLISON, 2008).

No Brasil a população negra afetada pela doença varia de 0,1% a 0,3%, e estima-se que pelo menos dois milhões de portadores da HbS (heterozigotos) (LOUREIRO E ROZENFELD, 2005).

Na região Sudeste, a prevalência estimada de heterozigotos é de 2% na população geral e, entre os negros, de 6% a 10%. No estado do Rio de Janeiro a incidência é de 1 caso novo da doença para 1.196 nascimentos, já em um estudo em Minas Gerais relatou-se a incidência de 1 para 2.800 nascimentos da doença falciforme (LOUREIRO; ROZENFELD, 2005).

A terminologia genética para profissionais que não sejam especialistas pode ser muito árdua e de difícil compreensão (Modell e Darlison, 2008). As hemoglobinopatias se dividem em vários tipos, sendo as mais conhecidas mundialmente, as Doenças Falciformes (DFs) e as Talassemias (Benz, 2006).

As DF se subdividem em distintos genótipos, os quais quatro são mais freqüentes: a anemia falciforme (Hb SS), a doença da hemoglobina-falciforme C (Hb SC), o traço falcêmico (AS), β -talassemia falciforme (S β + e S β 0) (AAP, 2002; WEATHERALL; CLEGG, 2001; NAOUM, 2002).

O paciente com doença falciforme SS, SC e associações com Talassemia geralmente são sintomáticos, já pacientes do genótipo AS raramente desenvolvem algum quadro, considerados assim assintomáticos (BRASIL, 2006; KIKUCHI, 2007).

A hemoglobina é um heterotetrâmero formado por quatro cadeias de globina, sendo que cada uma destas subunidades leva consigo um grupamento heme com um íon de ferro bivalente (**Figuras 1 e 2**) (KOOLMAN; ROEHM, 2005).

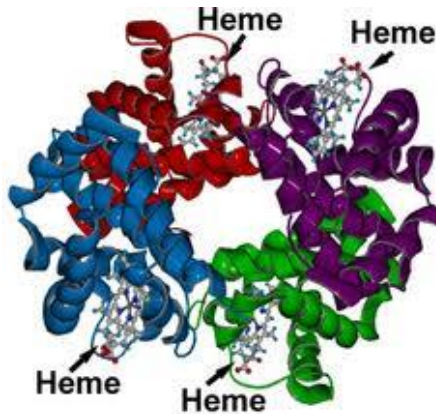


Figura 1. Estrutura da hemoglobina.

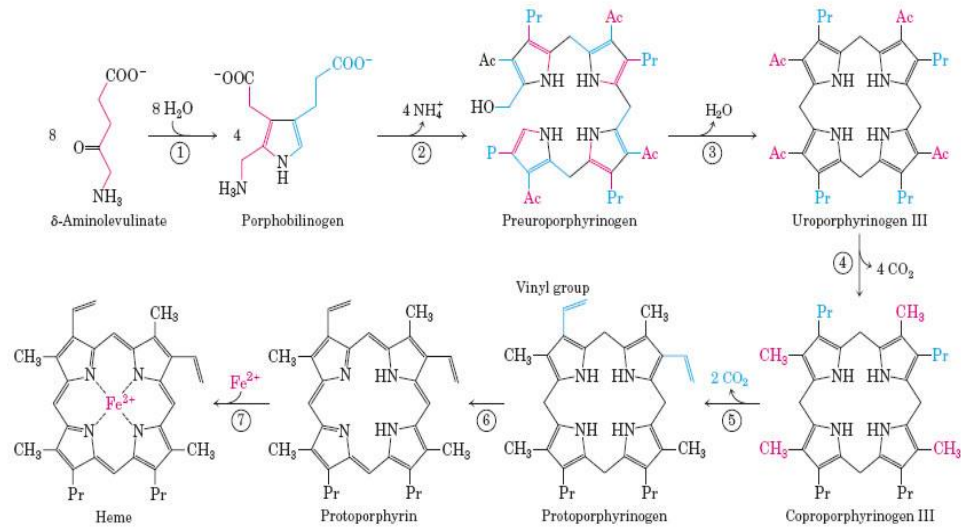


Figura 2. Produção do grupamento heme da hemoglobina.

A hemoglobina fetal (Hb F) por exemplo, possui duas cadeias alfa e duas gama ($\alpha 2F \gamma 2F$), já os adultos (Hb A) possuem duas alfa e duas beta ($\alpha 2A \beta 2A$) (KOOLMAN., ROEHM,2005; MODELL., DARLISON, 2008).

Os genes das globinas α e β referentes aos cromossomos 16 e 11 controlam a produção das cadeias de globinas. Por conta de mutações espontâneas surgiram outras hemoglobinas variantes que podem ser diferentes do ponto de vista estrutural, no caso de uma alteração a nível de sequência de aminoácidos dando origem a uma diferente hemoglobina e no caso de onde ocorre uma baixa ou inexistente produção de uma cadeia de globina. Estas alterações podem dar origem às hemoglobinopatias (MODELL., DARLISON, 2008).

No caso das doenças falciformes ocorre a formação de uma hemoglobina chamada de Hb S ($\alpha 2A \beta 2S$) devido a uma mutação nas bases nitrogenadas do códon normal GAG (gene que sintetiza a globina beta) transformando em GTG (gene da globina beta com mutação). Essa alteração leva a substituição do

sexto aminoácido da globina beta - o ácido glutâmico (GAG) pela valina (GTG) (NAOUM, 2002).

Por conta dos pontos isoelétricos dos aminoácidos serem diferentes (glut (-) = 5,97 e Val carga (0)=2,77) ocorre um desequilíbrio implicando na perda de cargas negativas da Hb S em relação à Hb A. Tudo isso acarreta sérias alterações na estrutura física e fisiológica prejudicando assim sua funcionalidade principalmente ao que se refere ao carregamento de oxigênio pela corrente sanguínea (NAOUM, 2002).

Em situações de ausência ou diminuição da tensão de oxigênio, a oxi-Hb S perde O₂ e se transforma em deoxi-Hb S, formando pontes de hidrogênio entre os aminoácidos valina da posição n1 da globina beta S (posição normal) e a valina mutante da mesma globina (NAOUM, 2002; SESRJ, 2002; NETO., PITOMBEIRA, 2003).

A presença das pontes de hidrogênio permite contatos intermoleculares com outros aminoácidos da globina beta S que formam o tetrâmero, como a leucina (β -88) e fenilalanina (β - 85) e através das interações hidrofóbicas ocorre a formação de polímeros de Hb S (NAOUM, 2002; NETO., PITOMBEIRA, 2003).

Os polímeros formam fibras de desóxi-hemoglobinas enoveladas que progride através da produção de mais fibras alongadas, o que no final alteram a estrutura da hemácia por precipitação das globinas e formação dos corpos de Heinz e finaliza com a formação de uma hemácia em forma de foice, em vez de discóide. Dentre outros fatores que favorecem a polimerização da Hb S estão: queda do pH sanguíneo, aumento da concentração de 2,3 di-fosfoglicerato, saturação de oxigênio insuficiente, perda de potássio e água (NAOUM, 2002; SESRJ, 2002; NETO., PITOMBEIRA, 2003).

A configuração física em forma de foice das hemácias não lhes permite ter a mesma maleabilidade esferóide de hemácias normais comprometendo a

circulação sanguínea e provocando vaso-oclusão. Além disso, ocorre infarto na área afetada, resultando em isquemia, dor, necrose e disfunções, danos aos tecidos e órgãos além da hemólise crônica, comprometendo parcialmente as vidas dos pacientes (SES RJ, 2002).

As freqüentes admissões hospitalares devido às crises álgicas e hemolíticas, seqüestro esplênico, acidente vascular cerebral, úlceras de membros inferiores, Síndrome torácica aguda, necrose asséptica de fêmur, insuficiência renal crônica, auto-esplenectomia, retinopatias, infecções, hipermetabolismo consequente, deficiências de macro e micronutrientes, iatrogenia, entre outros, são fatores que influenciam na diminuição da expectativa de vida, dificuldade de inserção social e escolar destes pacientes (Batista e Andrade, ---; WEATHERALL E CLEGG, 2001; LOUREIRO E ROZENFELD, 2005; SOUZA *et al.*, 2008).

O tratamento em geral é diferenciado pelas alterações fisiopatológicas durante a vida e dependerá também do tipo do genótipo, o qual é acompanhado por um hematologista. Incluem-se o uso de suplementos de ácido fólico a fim de conter a hemólise e de acelerar a produção de hemácias. Também se utilizam: 1) antibióticos, principalmente em crianças menores de cinco anos, uma vez que podem ocorrer infecções generalizadas levando a óbito em poucas horas por conta de seqüestro esplênico; 2) analgésicos, codeína, morfina e antiinflamatórios na presença de crises álgicas crônicas ou agudas; hidratação venosa na vasoclusão; 3) transfusão sanguínea; 4) imunizações periódicas e especiais; 5) tratamento das seqüelas ou conseqüências crônicas provocadas pela doença (BRASIL, 2006; AAP, 2002; LOBO *et al.*, 2007; BRUNEIRA, 2007).

Os pacientes em tratamentos e seus acompanhantes ou responsáveis são estimulados a praticarem o autocuidado, com medidas que podem prevenir de eventos agudos, melhora do prognóstico e permitir uma melhor qualidade de vida. È através da educação em saúde que se pode conseguir o empoderamento do usuário no conhecimento do profissional de saúde sobre a DF, a fim de

promover o auto cuidado; desconstruir mitos sobre a doença falciforme; conscientizar sobre de necessidades de mudança sócio-econômica e cultural, e fazer com que a cidadania progrida (ARAUJO, 2007).

3. METODOLOGIA

Para a obtenção de artigos que relacionassem a atuação de plantas medicinais na doença falciforme, foram feitos levantamentos bibliográficos no ano de 2008 e 2010 utilizando-se ferramentas do Pubmed, Scielo e Google acadêmico, com as palavras-chave: planta medicinal, fitoterápicos e doença falciforme. Após isso foram feitas pesquisas de refinamento na Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), Entrez Global Query Cross-Database Search System (ENTREZ) e British Library Direct (BLD) a fim de se conseguir uma planta com maior número de publicações na literatura científica sobre o assunto a ser pesquisado.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Escolha da Planta Medicinal a ser Estudada

Através de dois documentos e dois artigos conseguiu-se uma gama de plantas medicinais no tratamento da DF (ABRASTA, 2009; RF, 2002; KOTIAH E BALLAS, 2009; CORDEIRO E ONBIYANGI, 2004).

Inicialmente foram levantados os nomes de dezesseis plantas medicinais com atuação nas doenças falciformes (ABRASTA, 2009; RF, 2002; KOTIAH e BALLAS, 2009; CORDEIRO e ONBIYANGI, 2004): *Securidaca longepedunculata*, *Fagara xanthoxyloides*, *Uvaria chamae*, *Rauwolfia vomitória*, *Citrus aurantifolia*, *Phylanthus niruri*, *Flacourtia flavescens*, *Adansonia digitata*, *Khaya senegalensis*, *Griffonia simplicifolia*, *Cajanus cajan*,

Pterocarpus osun stem, Eugenia caryophyllum fruit, Sorghum bicolor leave, Piper guineenses seeds e Pfaffia paniculata (Anexo 1 - 4).

A partir disso foi feito uma pesquisa na Base de Dados da Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), no período de dezembro de 2009 o qual se utilizou inicialmente como palavras-chave o nome científico das plantas e, posteriormente refinava se a pesquisa quando fosse necessário, incluindo palavras-chave como: sickle, sickle cell, e/ou antisickling.

Após o levantamento do maior número de artigos de plantas medicinais relacionadas com atuação na SCD, foi feito um refinamento no qual dez plantas foram excluídas por não apresentar artigos envolvendo o tema SCD, restando, portanto somente seis plantas com o total de 10 artigos publicados (**Anexo 1**).

O próximo passo então, foi à utilização das Bases de Dados Entrez Global Query Cross-Database Search System (ENTREZ) e British Library Direct (BLD) com as seis plantas medicinais. A busca foi realizada no mês de janeiro de 2010, utilizando como palavras-chave os termos: nome científico da planta “and” sickle e/ou sickle cell e/ou antisickling. Como conclusão foi computado um total de dezesseis artigos na base ENTREZ e somente dois artigos na base BLD (**Anexos 2-3**).

Após isso, foi feita a computação total das bases de dados, retirando-se as duplicatas e chegando a dezenove artigos relacionados: *Fagara xanthoxyloides* (seis); *Adansonia digitata* (um); *Khaya senegalensis* (um); *Griffonia simplicifolia* (um); *Cajanus cajan* (oito) e *Pfaffia paniculata* (2). Por fim, escolheu-se a *Cajanus cajan* pelo maior conteúdo de registros científicos (**Anexo 4**).

4.2. Considerações importantes no tratamento coadjuvante da Doença Falciforme

No tratamento coadjuvante da doença falciforme, tem se buscado inúmeros agentes que possam dar mais estabilidade a hemácia e atuar como agentes anti-falcização, a fim de melhorar o prognóstico e a saúde dos pacientes (ZEMEL *et al.*, 2002; MUSKIET *et al.*, 1991; SEGAL *et al.*, 2004). Dentre os agentes que atuam diminuindo ou inibindo a falcização temos a hidroxuréia, magnésio, clotrimazol, zinco, ácido ascórbico, vitamina E, cianeto de potássio, ácido úrico, arginina e alguns aminoácidos aromáticos como a fenilalanina e o triptofano (AKINSULIE *et al.*, 2005; UWAKWE *et al.*, 1996).

Shode e Ekeke (1985), expõem que a efetividade de um agente anti-afoiçamento (*in vitro* e /ou *in vivo*), devem ser avaliados por um conjunto de critérios de reprodutibilidade, agindo de forma efetiva nos casos de crise graves e também possuindo efeitos colaterais mínimos.

Segundo Akinsulie *et al.* (2005), é importante que os agentes anti-falcização sejam de fácil administração, preferencialmente oral, e com adequada absorção. Eles também devem ser capazes de entrar nas células vermelhas do sangue e reagir com a hemoglobina ou com a membrana de tal forma que a falcização seja impedida, sem causar toxicidade ou efeitos secundários hematológicos adversos, como o aumento da afinidade do oxigênio ou a elevação da hemólise.

A maioria dos agentes testados até agora não são os mais ideais. Alguns agentes como o cianeto e a hidroxuréia podem levar a um aumento da afinidade da hemoglobina pelo oxigênio ou causar toxicidade no sistema nervoso central (CNS), além de supressão da atividade da medula óssea (AKINSULIE *et al.*, 2005).

4.3. Feijão Guandu (*Cajanus cajan* (L) Millsp):

4.3.1. Características gerais, composição química e nutricional

De acordo com Mizubuti *et al.* (2000), o feijão guandu (em inglês chamado de Pigeon peã) é uma leguminosa da família Fabaceae de cultura contínua sendo cultivada na Ásia, África e América do Sul, tendo uma produtividade média de 699 kg/há. Sua semeadura é obtida em meses como o de março e em temperaturas médias para seu desenvolvimento entre 20 a 30°C (TEXEIRA *et al.*, 2005), sendo uma leguminosa resistente à seca (CANNIATTI-BRAZACA *et al.*, 1996).

A planta possui flor com estrutura característica de autofecundação, e a presença agentes polinizadores (abelhas) aumenta em 97,9% a produção de suas vagens e sementes (AZEVEDO *et al.*, 2007).

È uma leguminosa exótica, arbustiva e suas sementes são utilizadas na alimentação humana (SENO *et al.*, 1996), particularmente em muitas comunidades, na Índia (sub-continental), África, regiões do Pacífico e Caribe (ONAH *et al.*, 2002). Na pecuária as vagens do guandu podem reduzidas em farinha para alimentar o gado. Na agricultura é aplicado como adubo verde (SENO *et al.*, 1996; TEXEIRA *et al.*, 2005). Pode também ser utilizada como combustível (CHUDASAMA e THAKER, 2007).

Na indústria, seu isolado protéico seco poderia ser empregado para alimentação humana na formulação de produtos cárneos, substitutos da carne, molhos e sopas, por propriedades de solubilidade da proteína em função do pH, capacidade de absorção de água e óleo, capacidade de formação de gel e capacidade de formação e estabilidade da emulsão. Além disso, pode ser também aplicado em produtos de padaria e confeitaria pela adequada probidade de formação e estabilidade da espuma (Mizubuti *et al.* 2000).

Em relação aos cultivares existem o Fava larga, Kaki creme e Kaki

alaranjado (SENO *et al.*, 1996; TEXEIRA *et al.*, 1985). O Instituto Agronômico do Paraná, em 1990, lançou no mercado brasileiro a variedade denominada Iapar 43-Aratã (guandu-anão). (MIZUBUTI *et al.* 2000). Outros cultivares, oriundos da EMBRAPA como L01 a L036- SP; G56, G58, G61 e G84 (Santa Catarina); G17, G20, G28, G36 e G47 (Minas Gerais) e G07, G08, G51, G64, G65 e G67 (Índia) também são produzidos em solo brasileiro (CANNIATTI-BRAZACA *et al.*, 1996).

As sementes do guandu são caracterizadas como exalbuminosas, pois toda reserva está concentrada nos cotilédones e no eixo embrionário (SENO *et al.*, 1996).

Seno *et al.* (1996) estudando em nível citoquímico e bioquímico, as reservas de cotilédones de guandu do cultivar Fava larga, relatou a existência de grande conteúdo de amido (mais de 50% da massa seca) na leguminosa, sendo que 54% representam açúcares neutros como xilose, presente na forma de polissacarídeos nas paredes da leguminosa, glicose (maior quantidade) e galactose (MENEZES, 1997).

Nos corpos protéicos é legítima a presença glicoproteínas no guandu (SENO *et al.*, 1996). Segundo Mizubuti *et al.* (2000), o percentual de proteína bruta do feijão guandu varia entre 21,1 a 28,1% exibindo características químicas favoráveis. Em massa seca varia entre 19 a 24% conforme época, local de plantio e cultivares (SENO *et al.*, 1996). Em relação a aminoácidos, apresenta alta concentração de lisina disponível (CANNIATTI-BRAZACA *et al.*, 1996) e treonina, triptofano e os aminoácidos sulfurados (cistina e metionina) são considerados limitantes na leguminosa (TEXEIRA *et al.* 1985).

A quantidade presente de lipídios do guandu é baixa, no variando entre 1,1% a 1,4% da massa seca (SENO *et al.*, 1996).

Em relação outros nutrientes, estudos mostram a presença de potássio (1,01 a 1,22 dag.kg), cálcio (duas vezes maior que no milho), menor quantidade de

magnésio comparado ao milho; enxofre, nitrogênio e fósforo (TEXEIRA, 2005). Apresentam grande variabilidade nas quantidades inibidoras de tripsina, da quimiotripsina e da alfa-amilase, apesar de exibirem baixa quantidade de taninos (CANNIATTI-BRAZACA *et al.*, 1996).

4.3.2. *Cajanus cajan* na Doença Falciforme

Relatos científicos encontrados sobre a possível associação de *Cajanus cajan* com a melhora do quadro de pacientes com doença falciforme foram demonstrados por Shode e Ekeke em 1985. O estudo partiu do conhecimento prévio de que outra planta medicinal, a *Fagara zanthoxyloides*, nesta época já demonstrava propriedades anti-afoçamento com uso do extrato de sua raiz (ABU *et al.*, 1981; SHODE e EKEKE, 1985; THIAM *et al.*, 1990).

De acordo com Shode e Ekeke (1985), houve uma informação baseada em um relatório não registrado, que revelava que o extrato fervido do feijão guandu trouxera um alívio enorme para um paciente com diagnóstico confirmado da doença, implicando posteriormente, na decisão dos autores de investigarem tal possibilidade.

Ekeke e Shode (1985) realizaram um experimento *in vitro* chamado de ensaio de inibição do afoçamento com amostras de solução sanguínea em 14 indivíduos com idades variadas e adicionaram aos mesmos metabissulfito de sódio a 2%, agente redutor que pode realizar *in vitro* a falcização das hemácias, e extrato de *Cajanus cajan* em concentrações diferentes dependendo do tipo de extração feita (por solvente: 1:15 -46g-; por fervura: 1:5- 5L- onde cada 1L extraído correspondia a 100g sementes.) sendo posteriormente comparados com os controles.

Foi observado que quando o sangue fresco de indivíduos HbSS é submetido a falcização com metabissulfito de sódio artificial sozinho, o tempo médio

determinado experimentalmente para 50% de hemácias falciformes foi $38,0 \pm 4,5$ min, mas na presença do extrato a média de tempo foi prorrogado para $60,3 \pm 5,0$ min, com alto nível de significância quando as médias foram comparadas ($p < 0,001$). A eficácia de ambos os extratos de guandu para reverter rapidamente células falciformes é comprovada pelo resultado que mostram que 63% ($\pm 15,0$) de reversão podem ser alcançados dentro de 30 min sobre a incorporação de extrato (EKEKE E SHODE, 1985).

Foi demonstrado que extrato de guandu pode inibir significativamente afoiçamento na presença de metabissulfito de sódio. Os autores ainda afirmaram que o extrato de guandu pode exercer sua ação anti-afoiçamento com maior eficiência sob condições *in vivo* do que foi demonstrada no experimento já que o metabissulfito de sódio realiza o afoiçamento de forma mais drástica do que realmente se presencia no sistema vascular (EKEKE e SHODE, 1985).

O estudo de Ekeke e Shode (1985) também revelou que pelo menos 50% das hemácias falciformes já puderam ser revertidas dentro de 10 min com ação de ambos os extratos, embora não soubessem de como era ação do extrato e qual o constituinte ativo poderia estar por traz de tais efeitos.

Muitos outros autores confirmaram os efeitos da leguminosa ao longo dos anos e sugeriram que a mesma poderia ser explorada terapeuticamente no tratamento da anemia falciforme (HbSS) por este genótipo em especial apresentar maior gravidade (AKOJIE E FUNG, 1992; UWAKWE *et al.*, 1996; AKINSULIE *et al.*, 2005).

No estudo de Akinsulie *et al.* (2005), por exemplo, foi utilizado o Ciklavit®, um produto nutritivo derivado do feijão Guandu, que atuaria estabilizando as células vermelhas do sangue levando a uma redução significativa na hiperbilirrubinemia usual observada na doença falciforme. Ele também possuiria propriedades de anti-falcização que poderiam ser demonstradas *in vitro* e *in vivo*, aumentando também a concentração de

hemoglobina.

O estudo foi realizado com crianças e adolescentes durante seis meses com uso diário do Ciklavit em uma dose recomendada. Como resultado, houve queda nos casos de hepatomegalia, que no início do estudo de era de 55,3% e reduziu para 33,3% no final de seis meses, sendo estatisticamente significativa ($p < 0,03$). Houve também redução significativa no número de crises dolorosas relatadas no grupo de casos e comparadas ao controle ($p < 0,05$). Os mecanismos da redução de crises dolorosas e do efeito adverso da anemia falciforme no fígado, ainda não foram determinados, mas a propriedade anti-falcização do extrato de *Cajanus cajan* foi atribuído a fenilalanina (AKINSULIE *et al.*, 2005).

4.3.3. Princípios ativos de *Cajanus cajan*

Alguns estudos têm apontado a cajaminose (Iwu *et al.*, 1988), fenilalanina (EKEKE E SHODE, 1990; AKINSULIE *et al.*, 2005) e o ácido hidroxibenzóico (AKOJIE E FUNG, 1991) como os agentes ativos com propriedade antiafoçamento.

De acordo com Akojie e Fung, (1992) o isolamento de cajaminose, um aminoglicosídeo foi sugerido ser o principal responsável pela ação.

O processo de falcização da hemácia, como já dito anteriormente, se dá pela formação de gel ou polimerização da desoxi-hemoglobina S. Como a progressão da polimerização ocorre à adição de moléculas sucessivas de HbS à medida que o percentual de saturação de oxigênio da hemoglobina diminui, com isso agregados maiores se alinham em fibras paralelas formando um gel de cristais líquidos chamados tactóides (CORDEIRO, 2009).

IWU *et al.* (1988) estudaram o efeito da cajaminose na gelificação e na afinidade do oxigênio na hemoglobina SS. Segundo o trabalho, a formação de gel na anemia falciforme aumenta a rigidez e distorce eritrócitos desoxigenados

implicando em crise algica.

Como resultados, observou-se que a cajaminose afeta o tempo de gelificação, pois o tempo de afoiçamento aumentou de 60 min no grupo não tratado para 120 min para os grupos tratados com o extrato (95% em foice) e cajaminose (82% em foice). Além disso, a afinidade do oxigênio foi melhor no grupo tratado com a cajaminose do que o grupo não tratado. Houve também o aumento da afinidade do oxigênio pela hemoglobina S, pois a afinidade por das hemoglobinas tratadas com o extrato foi consideravelmente melhor do que os não tratados, implicando na diminuição do Coeficiente de Hill (IWU *et al.*, 1988) como mostra a **Tabela 1**.

Tabela 1. Comparativo entre a Afinidade por Oxigênio de Célula Falciforme na presença e Ausência de *Cajanus cajan* segundo Iwu *et al.* 1988.

	HbSS nativa	Hbss nativa + <i>C. cajan</i>
Log 50	0,59	0,37
Coeficiente de Hill	3,2	2,5

Os autores sugerem que esses achados estão relacionados com a formação do complexo ligante deoxyhemoglobina-S-cajaminose, sendo que sua estabilidade em várias temperaturas indica uma ligação de ordem química (IWU *et al.*, 1988). Apesar disso, outros trabalhos indicam como princípio ativo a fenilalanina.

As propriedades anti-afoiçamento dos aminoácidos, em estudos *in vitro* tem sido reconhecida há muito tempo. Um estudo fitoquímico do extrato aquoso confirmou a presença de fenilalanina e de vários outros aminoácidos e compostos fenólicos como taninos. No estudo de 1989 de Shode e Ekeke, dos 12 aminoácidos presentes, 26% do conteúdo era composta de L-fenilalanina (12mg/mL do extrato) sendo majoritária em seguida da L-cisteína (7,3%). Além

disso, de todos os aminoácidos, a fenilalanina demonstrou ser mais ativa (EKEKE e SHODE, 1988; ONAH *et al.*, 2002) e nos ensaios *in vitro* foi observado a reversão de células falciformes e a inibição do afoiçamento de acordo com o passar do tempo (EKEKE e SHODE, 1988).

No trabalho de UWAKWE *et al.* (1996) a fenilalanina foi apresentada como responsável por 70% da propriedade antifalcização no extrato aquoso de sementes de guandu, do qual 26% do aminoácido estavam presentes no extrato.

De acordo com Akojie e Fung (1992), alguns compostos fenólicos incluindo L-fenilalanina têm sido vistos como bons precursores de ácidos fenólicos (ácidos hidroxibenzóico). Já é demonstrado que estes ácidos estão presentes no extrato da raiz de *Fagara zanthoxyloides*, e podem inibir e reverte a célula em forma de foice *in vitro* (Akojie e Fung, 1992). Por essa razão, o ácido hidroxibenzóico pode ser também um componente para a atividade de antifalcização de *Cajanus cajan* (AKOJIE E FUNG, 1992).

No estudo de Akojie e Fung (1992) como exemplo foram observadas em um primeiro momento, as ações inibitórias significantes do extrato de feijão para as células em forma de foice de quando comparada com o controle.

No segundo momento, foi realizado o ensaio de inibição da falcização dos eritrócitos falciformes simultaneamente incubados durante uma desoxigenação com o ácido p-hidroxibenzóico, fenilalanina e o extrato de *Cajanus cajan* (com mistura de 0,69mg/mL de fenilalanina e 10,5µg/mL de ácido hidroxibenzóico) com controle adequado (AKOJIE E FUNG, 1992).

Como resultado, a inibição foi mais eficiente com o extrato o qual continha fenilalanina mais o ácido em concentrações equivalentes encontradas no feijão (AKOJIE E FUNG, 1992). Isso sugere que pode haver uma atuação sinérgica entre os dois compostos o qual aumenta o efeito inibitório. No entanto, Akojie e Fung (1992) afirmam que não há nenhum relato da potência anti-afoiçamento de ácidos fenólicos presentes em sementes de feijão.

4.3.4 Estudos de atividade enzimática e cinética

A enzima glutationa-S-transferase no eritrócito (GST rho (p)) do ponto de vista imunológico, é distinta quando comparada a múltiplas formas existentes no fígado (UWAKWE *et al.*, 1996). Não se sabe ao certo o papel fisiológico desta enzima, mas suspeita-se que esteja envolvido com a remoção de xenobióticos circulante (RAMDATH *et al.*, 1993; TORRES *et al.*, 2004; UWAKWE *et al.*, 1996).

Tem sido sugerido que a enzima GST eritrocitária possui principalmente a função de proteção aos eritrócitos contra compostos eletrofilicos e não somente a de servir para a proteção do corpo. Alguns achados sugerem que a GST eritrocitária, tem alta atividade em pacientes com a doença falciforme comparado aos indivíduos que não apresentam a doença. Oxidantes como a protoporfirina e o ferro⁺³, em adição aos íons férrico e superóxidos associados com a geração de meta-hemoglobina, podem facilitar a hemólise (UWAKWE *et al.*, 1996).

No estudo de 1996 de UWAKWE *et al.* (1996) foi fornecido doses diárias de extrato de guandu os voluntários durante 3 meses a fim de estudar o efeito in vivo do extrato de guandu na concentração de hemoglobina e na atividade de GST eritrocitária.

Como resultado, houve uma redução na atividade da GST eritrocitária quando exposta a concentrações de fenilalanina e do extrato de guandu quando comparados com o controle, sendo que esta redução atingiu o máximo em torno de 59% para fenilalanina e de 84% para o extrato de guandu ($p < 0,05$), parecendo, portanto que o extrato de guandu implicou em maior redução da atividade enzimática do que a fenilalanina (UWAKWE *et al.*, 1996).

O trabalho também mostrou que quanto maior foi o tempo de consumo do extrato maior foi o percentual de diminuição da atividade de GST chegando ao final de três meses o valor máximo em torno de 74,9% ($p < 0,05$). Concomitante a

isso os pesquisadores também demonstraram que houve um aumento gradativo do percentual de concentração das hemoglobinas chegando em torno de 38% ao final de três meses ($p < 0,05$) (UWAKWE *et al.*, 1996).

A alta atividade de GST de eritrócitos falciformes tem sido correlacionada com a possibilidade do aumento da geração oxidantes/eletrofílos como as superóxidos e a meta-hemoglobina, implicando em distúrbio/ativação do sistema enzimático que tem por objetivo, a proteção das células vermelhas, prevenindo danos provocados por compostos oxidantes, como o dano celular e indução a hemólise (RAMDATH *et al.*, 1993; TORRES *et al.*, 2004; UWAKWE *et al.*, 1996).

Estudos de cinética também são reportados em relação a *Cajanus cajan*. ONAH *et al.* (2002) estudando a cinética da reversão de células falciformes por *Cajanus cajan*, sugere que a duração razoável meia vida do extrato de guandu demonstrada pelo estudo, pode ser explicado pela elevada polaridade do(s) componente(s) ativo(s) que provavelmente são transportados através da barreira de membrana do eritrócito, possivelmente por transporte ativo, antes de interagir com a molécula da hemoglobina (Hb), da qual se acredita que a mesma tenha uma alta afinidade para a maioria dos substratos que revertem o fenômeno de falcização.

A configuração da região da hemoglobina onde os agentes anti-falcização estão vinculados já foi descrito pela literatura (ONAH *et al.*, 2002). Tem se sugerido a existência de um sitio de ligação comum a todos os compostos com atividade anti-falcização localizado próximo ao Heme das cadeias alfa e beta de ambos desoxi-hemoglonia S e desoxi-hemoglonia (UWAKWE *et al.*, 1996).

ONAH *et al.* (2002) sugerem de modo razoável que a taxa constante K depende da taxa na qual o substrato é transportado através da membrana, uma vez que a taxa de combinação com a hemoglobina é muito rápido.

Embora o defeito genético que leva a falcização parece inerente à

hemoglobina S, e não à membrana celular circundante, no entanto, esta delimitação não exonera a membrana do eritrócito de um papel na patogênese da falcização de hemoglobina mutante (AKOJIE e FUNG, 1992).

Todos os estudos relatados no presente trabalho são de pesquisadores primariamente nigerianos. Embora sejam poucos estudos todos eles demonstram uma atuação positiva de *Cajanus cajan* na atuação de reversão da falcização e promoção de estabilidade nas hemácias.

A maioria dos trabalhos mostrados se concentra no estudo *in vitro* e poucos estudos relataram quais métodos estatísticos realizados. A concentração de estudos *in vitro*, reflete talvez a necessidade de responder questões sobre por quais mecanismos químicos e bioquímicos, a leguminosa afeta tanto a sobrevivência da hemácia. Apesar disso, se torna importante à pesquisa clínica *in vivo* para que questões sobre o impacto sobre os sinais, sintomas e progressão da doença sejam comparados aos benefícios que possivelmente o guandu poderá trazer a estes pacientes.

O feijão guandu não demonstrou toxicidade aguda para os animais, assim como para os seres humanos (AKINSULIE *et al.*, 2005). Mesmo sendo um alimento, espera-se que em estudos *in vivo* ele possua o mínimo de efeitos colaterais, quando utilizado como um agente antiafoçamento (EKEKE e SHODE, 1985). Assim, *Cajanus cajan* por ser um alimento teria maior eficácia para o tratamento coadjuvante da doença falciforme, além disso, poderia reduzir a frequência e a duração das crises dolorosas (EKEKE e SHODE, 1985).

Na Nigéria o extrato aquoso da semente tem sido formulado e administrado a pacientes com melhora considerável na frequência de episódios dolorosos (ONAH *et al.*, 2002). No Brasil não há estudos correlacionando a leguminosa e sua atuação nas doenças falciformes.

Alem disso, na Nigéria a leguminosa parece ser encontrada com maior facilidade. No Brasil, a leguminosa ainda não foi totalmente incorporada na

alimentação humana, e seu acesso em algumas regiões como o Rio de Janeiro parece difícil.

O feijão guandu apresenta condições para tal, produzindo até 4.000kg de grãos/hectare, sendo pouco exigente em relação à fertilidade de solo e com alta tolerância à seca (TEXEIRA *et al.*, 1985). Supõe-se que a produção de feijão guandu seja razoável ao nível de pequenas e médias propriedades, onde são exploradas como cultura de subsistência. Entretanto, não há descrições na literatura sobre dados atuais que indiquem a sua produção, produtividade, preço de mercado e consumo (MIZUBUTI *et al.* 2000).

Alguns vendedores ambulantes no Rio de Janeiro de feijão verde relataram que não vendem o guandu porque é caro. Um dos mercados mais populares no subúrbio do Rio também não vende guandu. Mas muitos vendedores relataram a presença de um vendedor ambulante que geralmente vende à noite a leguminosa quando o mercado popular fecha. Apesar disso, não houve oportunidade para tal encontro.

Muitos dos estudos relatados no presente trabalho apontaram a fenilalanina como o princípio ativo do guandu na atuação de reversão de células afoiçadas. Teixeira *et al.* (1985) estudando o cultivar Kaki, observou que o percentual de fenilalanina no tipo creme e alaranjado correspondia em média entre 11,53% na fração protéica e 2,66 % na matéria seca.

A **Tabela 2** mostra o conteúdo de fenilalanina em várias leguminosas e suas respectivas medidas caseiras. Observa-se que o feijão guandu só perde em maior conteúdo de fenilalanina para a soja. Portanto a inclusão desta leguminosa na alimentação seria de vital importância dada à quantidade expressiva de fenilalanina.

De acordo com Canniatti-Brazaca *et al.* (1996) os cultivares L04, L12 e L36 provavelmente possuem melhor introdução à alimentação humana, pois exibem produção elevada com curto período para a maturação dos grãos, menor

tempo de cocção (próximo ao do feijão comum *Phaseolus vulgaris*) e maior conteúdo protéico.

Tabela 2. Conteúdo de fenilalanina em algumas leguminosas.

Leguminosas	Fenilalanina (mg /100g do alimento)	Medida Caseira
Soja (<i>Glycine max</i>)	2.055	2 ½ colheres de servir ^A
Feijão Guandu (<i>Cajanus cajan</i> (L.) Millsp)	1.727	⅔ xícara de chá ^{&}
Lentilha (<i>Lens culinaris</i> L.)	1.266	1 concha média rasa [*]
Feijão comum (<i>Phaseolus vulgaris</i> L.)	1.154	1 concha média [*]
Grão-de-bico (<i>Cicer arietinum</i> L.)	1.151	5 colheres de sopa cheias [*]
Ervilha (<i>Pisum sativum</i>)	1.033	6 colheres de sopa [§]

Fontes: FAO, 1970; ^{*}PINHEIRO *et al.*, 2002; [§]PACHECO, 2006; ^APHILIPP *et al.*, 1999; [&]USDA.

Apesar disso, outras leguminosas com conteúdo importante de fenilalanina, como a soja poderiam ser também estudadas na atuação das doenças falciformes. Alguns estudos mostraram que a utilização isolada a fenilalanina teve menor efeito do que a utilização do extrato de guandu (fenilalanina e ácido p-hidroxibenzóico). Fica claro o papel do sinergismo entre estes dois compostos. Sugere-se a hipótese de que o ácido p-hidroxibenzóico também seria o responsável em conjunto com a fenilalanina na redução da atividade de GST pela diminuição da concentração de oxidantes nas células falciformes, inibindo por ultimo a falcização das mesmas. Porém é necessária a publicação de trabalhos que possam confirmar ou não a hipótese sugerida.

5. CONCLUSÃO

As evidências desses trabalhos avaliados mostraram de forma bem clara que a Leguminosa Guandu (*C.cajan*) tem ação terapêutica benéfica sobre eritrócitos falciformes aumentando sua estabilidade através da inibição do afoiçamento por alguns mecanismos já demonstrados, como o da fenilalanina/ácido hidroxibenzoico.

Porem, é imprevidível a elaboração de mais estudos bioquímicos de alimentos funcionais e de plantas medicinais e sua atuação nas doenças falciformes e de como os nutrientes, alimentos e plantas medicinais modificam os sistemas metabólicos oriundos das hemácias e do sistema hematopoiético.

Como sugestão, deve se estudar a relação do ácido *p*-hidroxibenzoico com a atividade de GST e aumento da concentração da hemoglobina, visto que alguns estudos apontam para melhor efeito anti-falcização quando a fenilalanina e ácido *p*-hidroxibenzoico parecem atuar sinergicamente.

O estudo aprofundado do papel específico da cajaminose, fenilalanina e ácido *p*-hidroxibenzoico na reversão da patogênese da doença falciforme e dos benefícios que a leguminosa pode trazer no prognóstico de pacientes com doença falciforme também são de fundamental importância. Além disso, é importante o estudo da introdução desta leguminosa na alimentação humana.

Uma barreira quanto a possível introdução da leguminosa seria primariamente o acesso e a cultura por parte de algumas regiões brasileiras, ao contrário do que ocorre na Nigéria. Apesar disso, esforços não devem ser medidos a fim de esclarecer os benefícios que o guandu pode trazer aos indivíduos com doença falciforme.

Ainda, sem conclusões precipitadas ou julgamentos inoportunos, plantas medicinais deveriam ser estudadas como possíveis recursos terapêuticos na doença falciforme.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABU, S.; ANYAIBE, S.; HEADINGS, V. Chromatography fraction of anti-sickling agents in fagara xanthoxyloides. **Acta haemat.** 1981, 66: 19-26.

AKINSULIE, A.O.; TEMIYE, E.O.; AKANMU, A.S.; LESI, F.E.; WHYTE, C.O. Clinical evaluation of extract of *Cajanus cajan* (Ciklavit) in sickle cell anaemia. **J Trop Pediatr.** 2005 Aug;51(4):200-5. Epub 2005 May 25.

AKOJIE; F.O.; FUNG, L.W. Antisickling activity of hydroxybenzoic acids in *Cajanus cajan*. **Planta Med**; 58(4): 317-20, 1992 Aug.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Section on Hematology/Oncology Committee on Genetics. Health Supervision for Children with Sickle Cell Disease. **Pediatrics**, 2002; 109; 526-535.

ARAÚJO, P.I.C. O autocuidado na doença falciforme. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** 2007; 29 (3): 239-246.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE TALASSEMIA (ABRASTA). Nota técnica sobre VK-500. **Comitê científico ABRASTA**, 2009. Disponível em <http://abrasta.org.br/noticia-03-04-09.html>. acesso em julho de 2009.

AZEVEDO, R. L.; CARVALHO, C. A.L.; PEREIRA, L. L.; NASCIMENTO, A.S. Abelhas (Hymenoptera: Apoidea) visitantes das flores do feijão guandu no Recôncavo Baiano, Brasil. **Cienc. Rural** [online]. 2007, vol.37, n.5, pp. 1453-1457. ISSN 0103-8478.

BATISTA, A.; ANDRADE, T.C. Anemia falciforme: um problema de saúde pública no Brasil. **Universitas Ciências da saúde** vol 03 n1 pp 83-99.

BENZ, E.J. Hemoglobinopatias. In: Kasper DL, Fauci AS, longo DL, Braunwald E, Hauer SL, Jameson JL.Harrison **Medicina Interna**, 16ed. Rio de Janeiro: Mc Graw-hill Interamericana do Brasil LTda, 2006, p223-231.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Coordenação-Geral de Atenção Especializada. **Manual de Normas Técnicas e Rotinas Operacionais do Programa Nacional de Triagem Neonatal**. Ministério da Saúde, Secretaria de Assistência à Saúde, Coordenação-Geral de Atenção Especializada. – Brasília: Ministério da Saúde, 2002. 90 p.: Brasil. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada. **Manual de condutas básicas na doença falciforme**. Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Especializada. – Brasília: Editora do Ministério da Saúde, 2006. 56 p. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos).

BRUNIERA , P. Crise de seqüestro esplênico na doença falciforme. **Rev. bras. hematol. Hemoter.** 2007; 29(3): 259-261.

CASAGRANDE, D. A.; CANNIATTI-BRAZACA, S.G.; SALGADO, J.M.; PIZZINATO, A.; NOVAES, N.J. Análise tecnológica, nutricional e sensorial de macarrão elaborado com farinha de trigo adicionada de farinha de feijão-guandu. **Rev. Nutr.** [online]. 1999, vol.12, n.2, pp. 137-143. ISSN 1415-5273. doi: 10.1590/S1415-52731999000200003.

CASTILHO, F.; FONTANARI, G.G.; BATISTUTI, J.P. Avaliação de algumas propriedades funcionais das farinhas de tremçoço doce (*Lupinus albus*) e feijão guandu (*Cajanus cajan* (L) Millsp) e sua utilização na produção de fiambre. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** [online]. 2010, vol.30, n.1, pp. 68-75. Epub Feb 26, 2010. ISSN 0101-2061.

CHUDASAMA, R.S.; THAKER, V. S. Relationship between gibberellic acid and growth parameters in developing seed and pod of pigeon pea. **Braz. J. Plant Physiol.**, Mar 2007, vol.19, no.1, p.43-51. ISSN 1677-0420.

CORDEIRO, E.A.A. Avaliação imunogenética de pacientes com anemia falciforme. **Tese de doutorado**. Porto Alegre , 2009. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina . Programa de Pós-graduação em medicina, ciências médicas.

CORDEIRO, N.J.V; ONIYANGI, O. Phytochemicals (medicines derived from plants) for sickle cell disease (Review). **Cochrane Database of Systematic Reviews**. Issue 3, 2004.

EKEKE, G.I.; SHODE, F.O. The Reversion of Sickled Cells by *Cajanus cajan*. **Planta Med.** 1985 Dec;51(6):504-7.

EKEKE, G.I.; SHODE, F.O. Phenylalanine is the predominant agent in *Cajanus Cajan* seed extract. **Planta Med;** 56(1): 41-3, 1988 Feb.

FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION OF THE UNITED NATIONS. **Amino acid content of foods and biological data on proteins.** Food Policy and Food Science Service, Nutrition Division, FAO, 1981. Italy, P-84, ISBN 92-5-001102-4. disponível em <<http://www.fao.org/docrep/005/ac854t/ac854t00.htm>>

IWU, M.M.; IGBOKO, O.A.; ONWUBIKO, H.; NDU, U.E. Anti-sickling properties of *Cajanus cajan*: Effect on Hemoglobin Gelation and oxygen Affinity. Short lectures. **Planta Med**; 52(5): 431, 1986 Oct.

IWU, M.M.; IGBOKO, O.A.; ONWUBIKO, H.; NDU, U.E. Effect of cajaminose from *Cajanus cajan* on gelation and oxygen affinity of sickle cell haemoglobin. **Ethnopharmacol.** 1988 May-Jun; 23(1):99-104.

KIKUCHI, B.A. Assistência de enfermagem na doença falciforme nos serviços de atenção básica. Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia. **Rev. Bras. Hematol. Hemoter.** July/Sept 2007; 29 (3): 331-338.

KOOLMAN, J.; ROEHM, K.H. Hemoglobin: Tissue and organ. In: __ **Koolman**, Color Atlas of Biochemistry, 2nd edition © 2005 Thieme.

KOTIAH, S.D.; BALLAS, S.K. Investigational drugs in sickle anemia. **Expert Opin. Investig. Drugs** , (2009) 18(12):1-12.

LOBO C.; MARRA, V.N.; SILVA, R.M. Crises dolorosas na doença falciforme. **Rev. bras. hematol. Hemoter.** 2007; 29(3): 247-258.

LOUREIRO, M.M.; ROZENFELD, S. Epidemiologia de Internações por Doenças Falciformes no Brasil. **Rev Saúde Pública.** 2005; 39 (6): 943-9.

MENEZES, J. B.; CHITARRA, A.B.; CHITARRA, M.I. F.; BICALHO, U.O. Modificações Dos Componentes De Parede Celular Do Melão Tipo Galia Durante O Armazenamento Sob Refrigeração. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** volume 17, nº 3, Campinas Sept./Dec. 1997. doi: 10.1590/S0101-20611997000300022 ISSN 0101-2061.

MIZUBUTI, I.Y.; BIONDO JUNIOR, Oswaldo, DE OLIVEIRA SOUZA, Luiz Waldemar *et al.*. Propriedades funcionais da farinha e concentrado protéico de feijão guandu (*Cajanus cajan* (L.) Millsp). **ALAN**, set. 2000, vol.50, no.3, p.274-280. ISSN 0004-0622.

MODELL, B.; DARLISON, M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators: Public health reviews. In: **Bulletin of the World Health Organization (BLT)**, v.86, N.6, June 2008, 480-487 doi: 10.2471/BLT.06.036673. Acesso em 25 de agosto de 2009. Disponível em: <<http://www.who.int/bulletin/volumes/86/6/06-036673.pdf>>.

MUSKIET, F.A.; MUSKIET, F.D.; MEIBORG, G.; SCHERMER, J.G. Supplementation of patients with homozygous sickle cell disease with zinc, α -tocopherol, vitamin C, soybean oil, and fish oil. **Am J Clin Nutr** 1991;54:736-44.

NAOUM, P.C. Interferentes Eritrocitários e Ambientais na Anemia Falciforme. **Rev Bras Hematol Hemoter**. 2000; 22(1):05-022.

NATTA, C.L.; REYNOLDS, R.D. Apparent vitamin B6 deficiency in sickle cell anemia. **Am J Clin Nutr** 1984; 40; 235-239.

NETO, G.C.G.; PITOMBEIRA, M.S. Aspectos moleculares da anemia falciforme. **J Bras Patol Med Lab**. 2003; 39 (1): 51-53.

ONAH, O.J.; AKUBUE, P.I.; OKIDE, G.B. The kinetics of reversal of pre-sickled erythrocytes by the aqueous extract of *Cajanus cajan* seeds. **Phytother Res**. 2002 Dec;16(8):748-50.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DA SAÚDE BRASIL. **Cooperação Técnica de Doenças não transmissíveis no Brasil**. In: Unidade Técnica: Doenças Transmissíveis e não-transmissíveis 2010. Disponível em http://new.paho.org/bra/index.php?option=com_content&task=view&id=573&Itemid=539.

PHILIPPI, S.T.; LATTERZA, A.R.; CRUZ, A.T.R.; RIBEIRO, L. C. Pirâmide alimentar adaptada: guia para escolha dos alimentos / Adapted food pyramid: a guide for a right food cho. **Rev. nutr**; 12 (1):65-80, jan.-abr. 1999. ilus, tab.

PINHEIRO, A. B. V.; LACERDA, E. M. A.; BENZECRY, E. H.; GOMES M. C. S.; COSTA, V. M.. **Tabela para Avaliação de Consumo Alimentar em Medidas Caseiras**. Editora atheneu 4 edição são Paulo 2002 75p.

RAMDATH, D. D.; GOLDEN, M. H. N. Elevated glutathione S-transferase activity in erythrocytes from malnourished children. **Eur J Clin Nutr**; 47(9):658-65, Sept. 1993.

REPÚBLICA FRANCESA. Instituto Nacional de indústria imobiliária,... **Medicação para o tratamento da anemia falciforme ou AIDS**, Patente, Paris. 28 de Janeiro de 2002. disponível em <http://fr.espacenet.com/publicationDetails/originalDocument?CC=FR&NR=2855056A1&KC=B1&FT=D&date=20050819&DB=fr.espacenet.com&locale=fr_FR>. Acesso em Fevereiro de 2010.

REVISTA ONLINE CORREIO DO PATRIOTA. **Falta do fármaco VK 500 preocupa portadores de Anemia Falciforme**. Angola, 19 de fevereiro de 2009. Disponível em <http://www.correiodopatriota.com/index.php?option=com_content&task=view&id=4312&Itemid=231>.

REVISTA ONLINE CORREIO DO PATRIOTA. **Proibida a venda do medicamento VK500**. Angola, 7 de maio de 2009. Disponível em <http://www.correiodopatriota.com/index2.php?option=com_content&do_pdf=1&id=5319>.

Roma, FAO, 1970. 285p. 3 impressão, 1985.

SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DO RIO DE JANEIRO. **Manual de condutas básicas na doença falciforme**. Assessoria da Doença Falciforme: Câmara técnica de Doença Falciforme da Secretaria Estadual de Saúde do Rio de Janeiro. RJ, 2002.

SEGAL, J.B.; MILLER III, E. R., *et al.*. Concentrations of B Vitamins and Homocysteine in Children with Sickle Cell Anemia. **Southern Medical Journal** ; v.97; n.2; february, 2004.

SENO, M.S.; GOMES, L.; CORTELAZZO, A.L. Caracterização do Material de reserva em feijão-guandu, lablale e mucuna. **Bragantia, Campinas**, 55 (1):57-65,1996.

SOUZA, K.C.M.; DAMIÃO, J.J.; SIQUEIRA, K.S.; SANTOS, L.C.S.; SANTOS, M.R. Acompanhamento nutricional de criança portadora de anemia falciforme na rede de atenção básica à saúde. **Rev Paul Pediatr**. 2008; 26 (4):400-4.

TEIXEIRA, C.M.; CARVALHO, G. J.; NETO, A.E.F.; ANDRADE, M.J.B.; MARQUES, E.L.S. Produção de biomassa e teor de macronutrientes do milho, feijão-de-porco e guandu-anão em cultivo solteiro e consorciado. **Ciênc. agrotec**, Lavras, v. 29, n. 1, p. 93-99, jan./fev. 2005.

TEIXEIRA, J.P.F.; SPOLADORE, D. S.; BRAGA, N. R.; BULISANI, E.A.

Composição química de grãos de feijão-guandu cultivar kaki. **Bragantia** [online]. 1985, vol.44, n.1, pp. 457-463. ISSN 0006-8705.

THIAM, D.; BAKO, R.; SECK FALL, K.; DIAKHATE, L. les effets in vitro du *Fagaria xanthoxyloides* Lam sur les erythrocytes drépanocytaires. Communications. **Dakar Médical**; 35(1): 37-45, 1990.

TORRES, M.C.L.; SOARES, N. F. F.; MAIA, J.F. Parâmetros cinéticos da Glutathione S-Transferase e sua ativação por extratos de vegetais. **Ciênc. Tecnol. Aliment.** [online]. 2004, vol.24, n.2, pp. 243-248. ISSN 0101-2061.

UNITED STATES DEPARTMENT OF AGRICULTURE. Software What's In The Foods You Eat Search Tool. Disponível em : <http://reedir.arsnet.usda.gov>
UWAKWE, M.C. M.; EKEKE, G.I. Effects of the extract of *Cajanus cajan* seeds on HbSS erythrocyte Glutathione-S-transferase activity, **Nutrition Research**, Volume 16, Issue 9, September 1996, Pages 1459-1465-AA.

WEATHERALL, D.J.; CLEGG, J.B. Public Health Reviews Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. **Bulletin of the World Health Organization**, 2001, 79: 704–712.

ZEMEL, B.S.; KAWCHAK, D.A.; FUNG, E.B.; FREMPONG, K.O.; STALIINGS, V.A. Effect of zinc supplementation on growth and body composition in children with sickle cell disease. **Am J Clin Nutr.** 2002; 75:300-307.

ANEXO I

Artigos científicos na base BVS de plantas medicinais e doença falciforme.

Nome da planta	Data	Achados SCD na BVS
<i>Securidaca longependunculata</i>	Dez/2009	(0)
<i>Fagara xanthoxyloides</i>	Dez/2009	(3) (1)-In vitro effects of <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. on drepanocytic erythrocytes. Thiam D; Bako R; Seck Fall K; Diakhate L. Dakar Med; 35(1): 37-45, 1990. (2)-Effect of fagaronine on cell cycle progression of human erythroleukemia K562 cells. Comoe L; Carpentier Y; Desoize B; Jardillier JC. Leuk Res; 12(8): 667-72, 1988. (3)-Chromatographic fractionation of anti-sickling agents in <i>Fagara xanthoxyloides</i> . Abu S; Anyaibe S; Headings V. Acta Haematol; 66(1): 19-26, 1981.
<i>Uvaria chamae</i>	Dez/2009	(0)
<i>Rauwolfia vomitoria</i>	Dez/2009	(0)
<i>Citrus aurantifolia</i>	Dez/2009	(0)
<i>Phylanthus niruri</i>	Dez/2009	(0)
<i>Flacourtia flavescens</i>	Dez/2009	(0)
<i>Adansonia digitata</i>	Dez/2009	(1) (1)-Antisickling activity of <i>Adansonia digitata</i> . Adesanya SA; Idowu TB; Elujoba AA Planta Med; 54(4): 374, 1988 Aug.
<i>Khaya senegalensis</i>	Dez/2009	(1) (1)-In vitro antisickling activity of a rearranged limonoid isolated from <i>Khaya senegalensis</i> . Fall AB; Vanhaelen-Fastre R; Vanhaelen M; Lo I; Toppet M; Ferster A; Fondu P. Planta Med; 65(3): 209-12, 1999 Apr.
<i>Griffonia</i>	Dez/2009	(1)

<i>simplicifolia</i>		(1)-The in vitro effects of <i>griffonin</i> and <i>ouabain</i> on erythrocyte sodium content obtained from normal subjects and sickle cell patients. Autor(es): Larmie ET; Poston L. <i>Planta Med</i> ; 57(2): 116-8, 1991 Apr.
<i>Cajanus cajan</i>	Dez/2009	(3) (1)-Antisickling activity of hydroxybenzoic acids in <i>Cajanus cajan</i> . Akojie FO; Fung LW. <i>Planta Med</i> ; 58(4): 317-20, 1992 Aug. (2) Phenylalanine is the predominant agent in <i>Cajanus cajan</i> seed extract. Ekeke GI; Shode FO. <i>Planta Med</i> ; 56(1): 41-3, 1990 Feb. (3) Anti-sickling properties of <i>Cajanus cajan</i> : Effect on Hemoglobin Gelation and oxygen Affinity. Iwu MM; Igboko OA; Onwubiko H; Ndu UE. <i>Planta Med</i> ; 52(5): 431, 1986 Oct.
<i>Pterocarpus osun stem</i>	Dez/2009	(0)
<i>Eugenia caryophyllum fruit</i>	Dez/2009	(0)
<i>Sorghum bicolor leave</i>	Dez /2009	(0)
<i>Piper guineenses seeds</i>	Dez /2009	(0)
<i>Pfaffia paniculata</i>	Dez 2009	(1) (1)- Hydration of sickle erythrocytes using a herbal extract (<i>Pfaffia paniculata</i>) in vitro. Ballas SK.Br <i>J Haematol</i> ; 111(1): 359-62, 2000 Oct.

ANEXO II

Artigos científicos na base ENTREZ de plantas medicinais e doença falciforme.

Nome da planta	Data	Achados SCD na ENTREZ
<i>Securidaca longependunculata</i>	-----	-----
<i>Fagara xanthoxyloides</i>	Dez/ 2009	(5) (1)-Antisickling properties of divanilloylquinic acids isolated from <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. (Rutaceae). Ouattara B, Jansen O, Angenot L, Guissou IP, Frédérich M, Fondu P, Tits M. Phytomedicine. 2009 Mar; 16(2-3):125-9. Epub 2008 Dec 24. (2)-LC/MS/NMR analysis of isomeric divanilloylquinic acids from the root bark of <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. Ouattara B, Angenot L, Guissou P, Fondu P, Dubois J, Frédérich M, Jansen O, van Heugen JC, Wauters JN, Tits M. Phytochemistry. 2004 Apr;65(8):1145-51. (3)-In vitro effects of <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. on drepanocytic erythrocytes. Thiam D, Bako R, Seck Fall K, Diakhate L. Dakar Med. 1990;35(1):37-45. (4)-Effect of <i>Zanthoxylum xanthoxyloides</i> and some substituted benzoic acids on glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate dehydrogenases in Hbss red blood cells. Osoba OA, Adesanya SA, Durosimi MA. J Ethnopharmacol. 1989 Nov;27(1-2):177-83. (5)-Chromatographic fractionation of anti-sickling agents in <i>Fagara xanthoxyloides</i> . Abu S, Anyaibe S, Headings V. Acta Haematol. 1981; 66(1):19-26.
<i>Uvaria chamae</i>	-----	-----
<i>Rauwolfia vomitória</i>	-----	-----
<i>Citrus aurantifolia</i>	-----	-----
<i>Phylanthus niruri</i>	-----	-----
<i>Flacourtia flavescens</i>	-----	-----

<i>Adansonia digitata</i>	Dez/2009	(1) (1)-Antisickling activity of <i>Adansonia digitata</i> . Adesanya SA, Idowu TB, Elujoba AA. <i>Planta Med.</i> 1988 Aug;54(4):374.
<i>Khaya senegalensis</i>	Dez/2009	(1) (1)-In vitro antisickling activity of a rearranged limonoid isolated from <i>Khaya senegalensis</i> . Fall AB, Vanhaelen-Fastré R, Vanhaelen M, Lo I, Toppet M, Ferster A, Fondou P. <i>Planta Med.</i> 1999 Apr;65(3):209-12.
<i>Griffonia simplicifolia</i>	Dez/2009	(0)
<i>Cajanus cajan</i>	Dez/2009	(6) (1)- Clinical evaluation of extract of <i>Cajanus cajan</i> (Ciklavit) in sickle cell anaemia. Akinsulie AO, Temiye EO, Akanmu AS, Lesi FE, Whyte CO.J <i>Trop Pediatr.</i> 2005 Aug;51(4):200-5. Epub 2005 May 25. (2)- The kinetics of reversal of pre-sickled erythrocytes by the aqueous extract of <i>Cajanus cajan</i> seeds. Ogoda Onah J, Akubue PI, Okide GB. <i>Phytother Res.</i> 2002 Dec;16(8):748-50. (3)- Antisickling activity of hydroxybenzoic acids in <i>Cajanus cajan</i> . Akojie FO, Fung LW. <i>Planta Med.</i> 1992 Aug;58(4):317-20. J (4) Effect of cajaminose from <i>Cajanus cajan</i> on gelation and oxygen affinity of sickle cell haemoglobin. Iwu MM, Igboko AO, Onwubiko H, Ndu UE. <i>Ethnopharmacol.</i> 1988 May-Jun;23(1):99-104. (5) The Reversion of Sickled Cells by <i>Cajanus cajan</i> . Ekeke GI, Shode FO. <i>Planta Med.</i> 1985 Dec;51(6):504-7. (6) Effects of the extract of <i>Cajanus cajan</i> seeds on HbSS erythrocyte Glutathione-S-transferase activity, <i>Nutrition Research</i> , Volume 16, Issue 9, September 1996, Pages 1459-1465-AA Uwakwe, MC Monanu, GI Ekeke .
<i>Pterocarpus osun stem</i>	-----	-----
<i>Eugenia caryophyllum fruit</i>	-----	-----
<i>Sorghum bicolor leave</i>	-----	-----

<i>Piper guineenses seeds</i>	-----	-----
<i>Pfaffia paniculata</i>	Dez/2009	(1) (1)-Hydration of sickle erythrocytes using a herbal extract (<i>Pfaffia paniculata</i>) in vitro. Ballas SK. Br J Haematol. 2000 Oct;111(1):359-62.

ANEXO 3

Artigos científicos na base BRITISH de plantas medicinais e doença falciforme

Nome da planta	Data	Achados SCD na BRITISH
<i>Securidaca longependunculata</i>	-----	-----
<i>Fagara xanthoxyloides</i>	JAN /2010	(1) (1)-Antisickling properties of divanilloylquinic acids isolated from <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. (Rutaceae). Ouattara, B. Jansen, O. Angenot, L. Guissou, I. P. Frederich, M. Fondu, P. Tits, M. -PHYTOMEDICINE-TUBINGEN- GUSTAV FISCHER VERLAG- - 2009 VOL 16; NUMBER 2-3; page(s)125-129.
<i>Uvaria chamae</i>	-----	----
<i>Rauwolfia vomitória</i>	-----	----
<i>Citrus aurantifolia</i>	----	----
<i>Phylanthus niruri</i>	-----	----
<i>Flacourtia flavescens</i>	-----	---
<i>Adansonia digitata</i>	JAN/ 2010	(0)
<i>Khaya senegalensis</i>	JAN /2010	(0)
<i>Griffonia simplicifolia</i>	JAN/ 2010	(0)
<i>Cajanus cajan</i>	JAN/2010	(1) (1)-Clinical Evaluation of Extract of <i>Cajanus cajan</i> (Ciklavit®) in Sickle Cell Anaemia Akinsulie, A. O. Temiye, E. O. Akanmu, A. S. Lesi, F. E. Whyte, C. O. JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS 2005 VOL 51; NUMBER 4, page(s) 200-205 .
<i>Pterocarpus osun stem</i>	----	-----

<i>Eugenia caryophyllum</i> fruit	----	-----
<i>Sorghum bicolor</i> leave	----	-----
<i>Piper guineenses</i> seeds	-----	-----
<i>Pfaffia paniculata</i>	JAN/ 2010	(0)

ANEXO IV

Computação final entre as bases de dados artigos científicos relacionando ao uso de plantas medicinais na doença falciforme

Planta medicinal	Computação final para SCD
<i>Fagara xanthoxyloides</i>	<p>(1)-In vitro effects of <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. on drepanocytic erythrocytes. Thiam D; Bako R; Seck Fall K; Diakhate L. <i>Dakar Med</i>; 35(1): 37-45, 1990.</p> <p>(2)-Effect of fagaronine on cell cycle progression of human erythroleukemia K562 cells. Comoe L; Carpentier Y; Desoize B; Jardillier JC. <i>Leuk Res</i>; 12(8): 667-72, 1988.</p> <p>(3)-Chromatographic fractionation of anti-sickling agents in <i>Fagara xanthoxyloides</i>. Abu S; Anyaibe S; Headings V. <i>Acta Haematol</i>; 66(1): 19-26, 1981.</p> <p>(4)-Antisickling properties of divanilloylquinic acids isolated from <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. (Rutaceae). Ouattara B, Jansen O, Angenot L, Guissou IP, Frédérick M, Fondou P, Tits M. <i>Phytomedicine</i>. 2009 Mar; 16(2-3):125-9. Epub 2008 Dec 24.</p> <p>(5)-LC/MS/NMR analysis of isomeric divanilloylquinic acids from the root bark of <i>Fagara xanthoxyloides</i> Lam. Ouattara B, Angenot L, Guissou P, Fondou P, Dubois J, Frédérick M, Jansen O, van Heugen JC, Wauters JN, Tits M. <i>Phytochemistry</i>. 2004 Apr;65(8):1145-51.</p> <p>(6)-Effect of <i>Zanthoxylum xanthoxyloides</i> and some substituted benzoic acids on glucose-6-phosphate and 6-phosphogluconate dehydrogenases in Hbss red blood cells. Osoba OA, Adesanya SA, Durosimi MA. <i>J Ethnopharmacol</i>.1989 Nov;27(1-2):177-83.</p>
<i>Adansonia digitata</i>	<p>(1)-Antisickling activity of <i>Adansonia digitata</i>. Adesanya SA; Idowu TB; Elujoba AA <i>Planta Med</i>; 54(4): 374, 1988 Aug.</p>
<i>Khaya senegalensis</i>	<p>(1)- In vitro antisickling activity of a rearranged limonoid isolated from <i>Khaya senegalensis</i>. Fall AB, Vanhaelen-Fastré R, Vanhaelen M, Lo I, Toppet M, Ferster A, Fondou P. <i>Planta Med</i>. 1999 Apr;65(3):209-12.</p>
<i>Griffonia simplicifolia</i>	<p>(1)-The in vitro effects of <i>griffonin</i> and <i>ouabain</i> on erythrocyte sodium content obtained from normal subjects and sickle cell patients. Autor(es): Larmie ET; Poston L. <i>Planta Med</i>; 57(2): 116-8, 1991 Apr.</p>
<i>Cajanus cajan</i>	<p>(1)-Antisickling activity of hydroxybenzoic acids in <i>Cajanus cajan</i>. Akojie FO; Fung LW. <i>Planta Med</i>; 58(4): 317-20, 1992 Aug.</p> <p>(2)-Phenylalanine is the predominant agent in <i>Cajanus cajan</i> seed extract. Ekeke GI; Shode FO. <i>Planta Med</i>; 56(1): 41-</p>

	<p>3, 1990 Feb.</p> <p>(3)-Anti-sickling properties of <i>Cajanus cajan</i>: Effect on Hemoglobin Gelation and oxygen Affinity. Iwu MM; Igboko OA; Onwubiko H; Ndu UE. <i>Planta Med</i>; 52(5): 431, 1986 Oct.</p> <p>(4)-Clinical evaluation of extract of <i>Cajanus cajan</i> (Ciklavit) in sickle cell anaemia. Akinsulie AO, Temiye EO, Akanmu AS, Lesi FE, Whyte CO. <i>J Trop Pediatr</i>. 2005 Aug;51(4):200-5. Epub 2005 May 25.</p> <p>(5)-The kinetics of reversal of pre-sickled erythrocytes by the aqueous extract of <i>Cajanus cajan</i> seeds. Ogodu Onah J, Akubue PI, Okide GB. <i>Phytother Res</i>. 2002 Dec;16(8):748-50.</p> <p>(6)-Effect of cajaminose from <i>Cajanus cajan</i> on gelation and oxygen affinity of sickle cell haemoglobin. Iwu MM, Igboko AO, Onwubiko H, Ndu UE. <i>Ethnopharmacol</i>. 1988 May-Jun;23(1):99-104.</p> <p>(7)-The Reversion of sickled Cells by <i>Cajanus cajan</i>. Ekeke GI, Shode FO. <i>Planta Med</i>. 1985 Dec;51(6):504-7.</p> <p>(8) Effects of the extract of <i>Cajanus cajan</i> seeds on HbSS erythrocyte Glutathione-S-transferase activity, <i>Nutrition Research</i>, Volume 16, Issue 9, September 1996, Pages 1459-1465-AA Uwakwe, MC Monanu, GI Ekeke .</p>
<i>Pfaffia paniculata</i>	<p>(1)-Hydration of sickle erythrocytes using a herbal extract (<i>Pfaffia paniculata</i>) in vitro. Ballas SK. <i>Br J Haematol</i>. 2000 Oct;111(1):359-62.</p>