

Etnofarmacologia, fitoquímica, toxicologia e atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de folhas de *Psidium guajava* L.: uma revisão

Ethnopharmacology, phytochemistry, toxicology and anti-inflammatory and antinociceptive activities of Psidium guajava L. leaves: a review

Recebido em: 10/12/2022

Aceito em: 08/02/2023

Renata Coppini de ALMEIDA; Diegue Henrique Nascimento MARTINS; Paula Monteiro SOUZA; Yris Maria FONSECA-BAZZO; Dâmaris SILVEIRA; Pérola de Oliveira MAGALHÃES

Laboratório de Produtos Naturais – LaProNat, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília. Campus Universitário Darcy Ribeiro, Asa Norte. CEP: 70910-900. Brasília, DF, Brasil.

E-mail: coppinirenata@gmail.com

ABSTRACT

Psidium guajava L. (Myrtaceae), known as guava, is an important plant species with diverse medicinal values. In traditional medicine, it is used for the treatment of a series of diseases, such as disorder of the digestive system, in inflammatory processes, in the treatment of cavities, in dermatomucosal disorders, as an analgesic, in respiratory disorders, among others. Its actions can be attributed to the plethora of bioactive compounds extracted from *P. guajava*. The objective of this review is to provide updated information about the ethnomedicinal uses, bioactive compounds, potential anti-inflammatory and antinociceptive actions, in addition to the toxicity of the leaves of *P. guajava* L. The search strategy used contained the scientific name, synonyms and popular names of the plant species. The databases consulted were Cochrane, Medline, SCOPUS, Science Direct, Web of Science, Lilacs, SciELO, Google academic and Google books.; in addition to monographs in official compendiums. Among the main phytochemicals extracted from *P. guajava* leaves, compounds from the groups of flavonoids, tannins, terpenoids, saponins and essential oils can be mentioned. In vitro and in vivo studies suggest that derivatives of the leaves of the plant species have anti-inflammatory and antinociceptive potential. Thus, considering its phytochemical profile and its beneficial effects, derivatives of the leaves of the species can potentially be used in the development of pharmaceutical products. However, considerable gaps still need to be filled, such as those related to the standardization of the extractive method and with regard to the drug:derivative ratio obtained. Furthermore, there is a need for more robust clinical trials to establish safe doses and the effectiveness of *P. guajava* as an anti-inflammatory agent.

Keywords: *Psidium guajava*; medicinal plants; anti-inflammatory; antinociceptive.

RESUMO

Psidium guajava L. (Myrtaceae), conhecida como goiabeira, é uma importante espécie vegetal com diversos valores medicinais. Na medicina tradicional, é utilizada para o tratamento de uma série de doenças, como distúrbios gastrointestinais, processos inflamatórios, no tratamento de cáries, em afecções dermatomucosas, como analgésico, em distúrbios respiratórios, dentre outros. As ações podem ser atribuídas à infinidade de compostos bioativos presentes em *P. guajava*. O objetivo desta revisão é fornecer informações atualizadas sobre os usos etnomedicinais, compostos bioativos, potenciais ações anti-inflamatória e antinociceptiva, além da toxicidade das folhas de *P. guajava* L. A estratégia de busca utilizada continha o nome científico, sinônimos e nomes populares da espécie vegetal. As bases de dados consultadas foram Cochrane, Medline, SCOPUS, Science Direct, Web of Science, Lilacs, SciELO, Google acadêmico e Google books.; além de monografias em compêndios oficiais. Dentre os principais fitoquímicos extraídos de folhas de *P. guajava*, podem ser citados compostos dos grupos dos flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas e óleos essenciais. Estudos *in vitro* e *in vivo* sugerem que derivados das folhas da espécie vegetal possuem potencial anti-inflamatório e antinociceptivo. Assim, considerando seu perfil fitoquímico e seus efeitos benéficos, derivados das folhas da espécie podem, potencialmente, serem utilizados no desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Contudo, lacunas consideráveis ainda precisam ser preenchidas, como por exemplo, aquelas relacionadas a padronização do método extrativo e no que diz respeito a relação droga:derivado obtida. Ademais, há necessidade de ensaios clínicos mais robustos para estabelecer as doses seguras e a eficácia de *P. guajava* como agente anti-inflamatório.

Palavras-chave: *Psidium guajava*; plantas medicinais; anti-inflamatório; antinociceptivo.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas tradicionais tem norteado pesquisas farmacêuticas voltadas ao combate a diferentes patologias. *Psidium guajava* L., espécie pertencente à família Myrtaceae, é uma delas. É uma árvore frutífera de copa aberta, com até 7 metros de altura, com folhas opostas, oblongas, subcoriáceas e aromáticas. Suas flores apresentam-se solitárias ou em grupos de 2-3 nas axilas das folhas. O fruto da espécie é do tipo baga, com polpa doce e levemente aromática, podendo medir até 10 cm de diâmetro (1). A espécie vegetal possui duas variedades bastante conhecidas e bem comuns, que são diferenciadas pela coloração da polpa; uma apresenta-se avermelhada (*P. guajava* var. *pomifera*), enquanto a outra, branca (*P. guajava* var. *pyrifera*) (1). Para fins etnomedicinais, a variedade vermelha parece ser a preferida (2).

Cultivada em muitos países de clima tropical, *P. guajava*. é nativa da América do Sul e

possui uma infinidade de sinônimos botânicos e diversos nomes populares (1, 3, 4). É comumente chamada de araçá-das-almas, araçá-goiaba, araçá-guaçú, araçá-guaiaba, araçú-guaçú, araçú-uaçú, goiaba, goiaba-branca, goiaba-comum, goiaba-maçã, goiaba-pera, goiaba-vermelha, goiabeira, goiabeira-branca, guaiaba, guaiava, guaíba e guava (1).

A espécie *P. guajava* possui monografia oficial elaborada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), onde a droga vegetal, decocção, extratos e chás, obtidos de folhas, são citados como formas farmacêuticas(5). *Psidium guajava* vem sendo descrita desde a primeira edição da Farmacopeia Brasileira; e a 6ª edição atualmente vigente, descreve as folhas como droga vegetal da espécie. Além disso, *P. guajava* faz parte do elenco que constitui as 28 monografias de espécies vegetais descritas no Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira e da 2ª edição do Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira (3, 6-8).

As propriedades terapêuticas relatadas com mais frequência na literatura para esta planta foram as atividades antidiarreicas e antimicrobianas (5, 7, 9-22). Essa espécie também tem sido estudada como agente hipoglicemiante (23-25) e anti-inflamatório, entre outras atividades relacionadas a diferentes patologias (26-29).

Diversos extratos de folhas e cascas de *P. guajava* têm sido estudados. Tais extratos são obtidos por diferentes processos extrativos e relações droga: solvente (RDS) ou relação droga: derivado (RDD).

Nesta revisão, serão abordados os usos tradicionais da espécie vegetal, fitoquímica, atividades anti-inflamatória e antinociceptiva, além do perfil de segurança de diferentes derivados vegetais obtidos das folhas da espécie *P. guajava* L.

MÉTODO

Uma extensa pesquisa foi realizada em bancos de dados online disponíveis como Cochrane Library, Medline (via PubMed), SCOPUS, Science Direct, Web of Science, Lilacs, SciELO, Google acadêmico, Google books e Banco de Teses Capes (via portal Domínio Público). Informações e dados sobre a espécie *Psidium guajava* também foram obtidas a partir de monografias em compêndios oficiais.

A fim de definir a estratégia de busca a ser utilizada, foi realizada a confirmação dos nomes científicos, sinônimas botânicas, famílias e nomes populares da espécie em algumas bases de informações botânicas como Re flora (<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/PrincipalUC/PrincipalUC.do?lingua=pt>) e Tropicos (<http://www.tropicos.org/>), além dos descritores DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subjects Headings).

Os critérios para a exclusão de trabalhos foram (i) a existência de artigos repetidos que não haviam sido detectados na avaliação preliminar; (ii) a presença de espécies diferentes daquela determinada após a confirmação dos nomes científicos válidos e das sinônimas; (iii) a presença de artigos que apresentaram assuntos que em nada relacionavam-se com o objetivo deste trabalho. Os critérios para a inclusão foram (i) a presença de trabalhos que envolvam o

estudo da etnofarmacologia, da fitoquímica, da toxicologia e das atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de derivados das folhas da espécie *Psidium guajava*; (ii) a presença de trabalhos que, mesmo sem citar a espécie no título e/ou resumo, poderiam estar relacionados à mesma e, por isso, ser de importância para a Pesquisa

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Aspectos etnofarmacológicos. O uso medicinal de *P. guajava* é descrito desde a antiguidade. Estudos etnofarmacológicos mostram que a espécie é utilizada, em muitas partes do mundo para o tratamento de uma série de doenças, como distúrbios gastrointestinais, processos inflamatórios, no tratamento de cáries, em afecções dermatomucosas, como hipoglicemiante, analgésico, em distúrbios respiratórios, do sistema nervoso central (SNC) e do músculo cardíaco, dentre outros (2, 17, 22, 30-74). No Brasil, o uso principal da espécie é no tratamento de diarreia aguda ou disenteria (1, 2, 7, 8, 57, 75). Ademais, há relatos de sua utilização no tratamento de inflamações da boca e garganta (1), como antisséptico de pele e mucosas (76, 77) e como cicatrizante de feridas (1, 78).

Diversas propriedades terapêuticas de diferentes derivados de *P. guajava* vêm sendo descritas há muitos anos, conforme visualizado nos Quadros 1 e 2. O uso tradicional da espécie ocorre em várias regiões tropicais do mundo, e está presente em fontes históricas sobre plantas medicinais em países latinos como México (79, 80) e Colômbia (81, 82). O uso medicinal da espécie no tratamento de diarreia aguda não infecciosa e enterite por rotavírus tem sido documentado em várias fontes da literatura (2, 5, 82-89). Segundo a literatura etnofarmacológica, é a planta unanimemente mais usada no tratamento caseiro de diarreias na infância (1, 90). O infuso de folhas e brotos da espécie vegetal é uma prática comum no alívio de sintomas gastrointestinais, originalmente herdada da medicina tradicional asteca no México (79, 80, 91-96) e relatada por diferentes grupos indígenas do país (32, 97, 98). Na medicina tradicional do Caribe, assim como na Tailândia, a espécie também é utilizada no tratamento da diarreia

e disenteria (99). Na medicina tradicional polinésica (Polinésia Francesa), as folhas jovens da espécie, assim como outras partes da planta, também são utilizadas para tratar diarreia (74). O tratamento geralmente envolve uma decocção das folhas, raízes e casca da planta; contudo, outras partes da planta também são utilizadas, como flores e frutos (99-102). Cabieses (1993) APUD Gutierrez e cols. (2008) relatou que no Peru, *P. guajava* é utilizada para gastroenterite, disenteria, dores de estômago (agindo sobre os microrganismos patogênicos do intestino) (32).

O uso interno de infuso/decocto das folhas da espécie tem demonstrado ser bastante eficaz no tratamento de diarreia (32, 103-109). O uso tradicional da espécie como anti-inflamatório também é frequente. A mastigação das folhas da espécie vegetal para alívio da dor de dente já foi relatada (32, 100). A atividade anti-inflamatória da aplicação tópica direta das folhas quentes também já foi descrita (110).

Topicamente/externamente, o extrato aquoso de folhas de *P. guajava* tem sido utilizado em lavagens locais de úlceras e na leucorreia (1, 2, 76, 90, 100, 111, 112). Há relatos do uso externo das folhas de goiaba no tratamento de doenças inflamatórias em Moçambique, Argentina, México e Nicarágua (32). *P. guajava* é uma das espécies vegetais mais citadas por povos indígenas do Paquistão. Usada para tratar cortes e cicatrização de feridas; no tratamento de vômitos, diarreia; e problemas respiratórios (113). Relatos semelhantes são descritos para povos indígenas da região das Filipinas, onde o decocto das folhas é usado no tratamento da diarreia e a aplicação tópica das folhas trituradas e aquecidas no tratamento de feridas (114). Sua ação antisséptica de boca e garganta também vem sendo descrita há mais de 20 anos. Extratos aquosos e hidroalcoólicos de *P. guajava* são utilizados como antissépticos bucais, sob a forma de bochechos e gargarejos (2, 115-117). No Peru, o uso da espécie é bastante comum em processos inflamatórios de boca e garganta (32).

Folhas são tradicionalmente utilizadas como hipoglicemiantes (23, 118, 119). A espécie é utilizada no tratamento de parasitoses, problemas

no fígado e na vesícula biliar (98); na Índia, o decocto de folhas é utilizado para banhar pacientes com febre alta e dores de cabeça (120), enquanto no país vizinho, Bangladesh, o uso no tratamento de resfriados é bem relatado (121).

Em algumas comunidades, *P. guajava* é utilizada para curar icterícia (122, 123). Existe relato de que o pó das folhas é usado no tratamento de reumatismo, epilepsia e cólera; enquanto a tintura é administrada a crianças que sofrem de convulsões (32). No Sudão, o extrato aquoso de folhas é usado no tratamento de bronquite, asma, tuberculose, tosse, além de ser antidiarreico (124-126). Na Palestina, as folhas de *P. guajava* são utilizadas como antibacterianas, antifúngicas, antidiarreicas e na redução da pressão sanguínea (127). No sudeste da Nigéria, há relatos do uso do decocto das folhas da espécie no tratamento da malária (128).

Warrier (1995) descreveu o uso medicinal das raízes, flores, frutos e folhas dessa espécie. De acordo com esse autor, as raízes são adstringentes, hemostáticas, antieméticas e úteis em hemorragias, diarreias e disenterias, principalmente em crianças, úlceras, gengivites, proctoptose e vômitos; as folhas são febrífugas, antiespasmódicas e tônicas, úteis em feridas, diarreias, cólera, vômitos, nefrites, caquexia, epilepsia e odontalgias. As flores são refrescantes, laxativas e úteis em bronquites e problemas oculares. Os frutos são adstringentes, afrodisíacos, tônicos e úteis em cólicas, diarreias e debilidade geral (129). As folhas e cascas, como decocto, foram preconizadas em anginas; contra “amolecimento de gengivas”, como colutório; em disenterias e diarreias crônicas (111). Enquanto as folhas podem ser utilizadas em casos de artrite, edemas e infecções purulentas, existe relato da utilização dos brotos da espécie vegetal como amebicida (130).

Pesquisas farmacológicas tanto *in vitro* quanto *in vivo* têm demonstrado o potencial dos extratos das folhas para o cotratamento de diferentes enfermidades com alta prevalência mundial, resguardando a medicina tradicional em casos como diabetes mellitus, doenças cardiovasculares, câncer e infecções parasitárias (41).

Quadro 1. Visão geral do período de uso tradicional de derivados das folhas e brotos de *Psidium guajava* L.

| Preparação vegetal | Indicação | Posologia, Concentração | Período do uso medicinal |
|--------------------|--|---|--------------------------|
| Droga vegetal* | Dor de dente. | Mastigar. | 20 anos (100) |
| Droga vegetal* | Irritações na pele, Sudorífero. | Uso externo: em banhos. | 77 anos (131) |
| Droga vegetal* | Uso interno: diarreia. Uso externo: edema dos membros inferiores. | Uso interno: ND. Uso externo: ND. | 93 anos (132) |
| Droga vegetal* | Dor de dente. | ND | 32 anos (133) |
| Droga vegetal* | Diarreia, disenteria. | ND | 31 anos (134) |
| Infusão | Antidiarreico. | 4 brotos em 1 xícara de água a cada 2 ou 4 horas. Em casos mais severos, tomar de hora em hora. | 20 anos (76) |
| | Anti-inflamatório no tratamento de inflamações de boca e garganta. | 4 brotos em 1 xícara de água em bochechos e gargarejos. | 20 anos (76) |
| Infusão | Parasitose intestinal. | 5 g de folhas frescas, em 1 xícara de água, 3 vezes ao dia. | 20 anos (100) |
| Infusão | Antidiarreico. | 5-10 g em 1000 mL: pequenas doses diárias (pediátrica). | 24 anos(5)** |
| Infusão | Antidiarreico. | ND | 25 anos (103) |
| Infusão | Antidiarreico. | ND | 49 anos (84) |
| Decocção | Antidiarreico, anti-inflamatório (artrite, edemas), infecções purulentas. | 5 folhas em 500 mL de água, 1 xícara, 3 vezes ao dia. | 31 anos (130) |
| Decocção | Uso interno: diarreia. Uso externo: edema dos membros inferiores. | 6 g em 100 mL de água. Posologia: ND | 93 anos (132) |
| Decocção | Uso interno: antidiarreico. Uso externo: úlceras de pele, lavagem vaginal após o parto. | ND | 32 anos (133) |
| Decocção | Antidiarreica. | 15-20 g em 1000 mL de água, 1 a 2 copos, 3 vezes ao dia. | 20 anos (100) |
| Decocção | Anti-infeccioso (ameba). | 2-3 brotos em 250 mL de água Posologia: ND | 31 anos (130) |
| Macerado | Parasitose infantil. | 7 folhas frescas em 300 ml de água, 1 xícara, 3 vezes ao dia. | 20 anos (100) |
| Macerado | Adstringente | 200 g folhas em conhaque; durante 3 dia: 1 colher de chá, diluída em um copo de água, 3 vezes ao dia. | 20 anos (100) |
| Decocção | Diarreia, disenteria, hemorragia uterina e outras hemorragias, úlceras e feridas. | ND | 40 anos (112) |

*a parte usada não foi especificada na fonte consultada. ND: não especificado na fonte consultada. **Caceres, A. 1996. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala City, Editorial Universitaria, Universidad San Carlos de Guatemala (194–197). APUD (5)

Quadro 2. Visão geral dos dados de uso tradicional de folhas (e brotos) de *Psidium guajava* L.

| Preparação vegetal | Uso documentado / Uso tradicional | Forma farmacêutica | Referência |
|------------------------|--|---|------------|
| Droga vegetal* | Anginas, em diarreias, contra "amolecimento de gengivas". | Decocto: 14-28 g em 500 mL de água. | (111) |
| Droga vegetal* | Uso interno: diarreia. Uso externo: afecções de garganta, edema dos membros inferiores. | Uso interno: Decocto: 6 g em 100 mL de água. Uso externo: Decocto: 6 g em 100 mL de água, em gargarejos, banhos. | (132) |
| Droga vegetal* | Febre alta e dores de cabeça. | Decocto | (120) |
| Droga vegetal (folhas) | Uso interno: diarreia e parasitoses intestinais. Uso externo: adstringente, dor de dente. | Antidiarreico: Decocto: 15-20 g de folhas em um litro de água. Tomar um copo, 2 a 3 vezes ao dia. Parasitoses intestinais: Infuso: 5 g de folhas frescas em uma xícara de água ou; marinar 7 folhas frescas, em dois copos de água. Utilizar três vezes ao dia. Adstringente: Macerar 200 g da droga vegetal em conhaque, por três dias. Utilizar uma colher de chá, diluída em um copo de água, três vezes ao dia. Dor de dente: Mastigar folhas frescas. | (100) |
| Droga vegetal (folhas) | Edema nas pernas, contra a disenteria, adstringente, contra a embriaguez. | Uso interno: 5 folhas frescas em 1 litro de água, 3 vezes ao dia. | (93) |
| Droga vegetal (folhas) | Antidiarreico, antiespasmódico, antimicrobiano, antiviral, hemostática, hipoglicemiante, anti-inflamatória, analgésica e protetora da mucosa intestinal. | Antidiarreico: Decocto: 1 a 1,5 colheres de sopa da droga vegetal rasurada em 1 xícara de água (200 mL). Ingerir até 4 xícaras ao dia. | (78) |
| Droga vegetal (folhas) | Diarreia, artrite, edemas e infecções purulentas. | Decocto: 5 folhas em 500 mL de água, 3 vezes ao dia. | (130) |
| Droga vegetal (folhas) | Uso interno: diarreia. | Infuso: 100–150 mL do infuso. Crianças: 5 a 10 g/L, pequenas doses diárias. | (5)# |
| Droga vegetal (folhas) | Uso externo: antisséptico. | Decocto: 5 mL, 3 vezes ao dia, bochechos de 1 minuto. | (5)## |
| Droga vegetal (folhas) | Uso interno: diarreia. | 500 mg do pó da folha. 3 a 4 vezes ao dia. | (5)### |
| Droga vegetal (brotos) | Uso interno: diarreia. | Infuso: 4 brotos para 150 mL de água. | (76) |
| Droga vegetal (brotos) | Uso externo: anti-inflamatório. | Uso externo: Infuso: bochechos e gargarejos. | (76) |
| Droga vegetal (brotos) | Antiamebiano. | Decocto: 2-3 brotos em 250 mL de água. | (130) |
| Droga vegetal (brotos) | Uso interno: diarreia. | Decocto: 1 colher de sopa da droga vegetal rasurada em 200 mL de água. Ingerir até 4 xícaras ao dia. | (78) |
| Cataplasma | Anti-inflamatório | ND | (130) |

ND: não especificado na fonte consultada. *a parte usada não foi especificada na fonte consultada. # Caceres, A. 1996. Plantas de uso medicinal en Guatemala. Guatemala City, Editorial Universitaria, Universidad San Carlos de Guatemala (194–197). APUD (5). ## Kraivaphan, V. et al. 1991. The effect of a mouthrinse containing *Psidium guajava* leaves extract on gingivitis. Journal of the Dental Association of Thailand. 41 (323–328). APUD (5). ###Thanangkul, B.; Chaichantipayut, C. 1987. Double-blind study of *Psidium guava* L. and tetracycline in acute diarrhea. Siriraj Hospital Gazette. 39 (263–267). APUD (5)

Fitoquímica. Destacam-se como principais grupos de metabólitos secundários encontrados para a espécie *P. guajava* os flavonoides, taninos, terpenoides, saponinas e óleo essencial (3, 49, 100, 135-144).

Triagens fitoquímicas de folhas de *P. guajava*, por meio de extratos a partir de diferentes solventes, tais como: água, etanol, clorofórmio, éter de petróleo e hexano, mostraram a presença de alcaloides, carboidratos, taninos, terpenoides, flavonoides, fenóis, entre outras substâncias (56, 68, 145-156). Um compilado dos principais compostos identificados pode ser visualizado no Quadro 3.

A maioria dos fitoconstituintes estava presente nos extratos etanólico e aquoso (157). Outros estudos realizados com extratos aquosos e hidroetanólicos confirmaram a presença de flavonoides e ácidos fenólicos nas folhas da espécie vegetal (158, 159). Em uma análise qualitativa de um extrato foliar da planta, obtido por extração a frio, foi detectada a presença de alcaloides, antraquinonas, terpenoides saponinas, flavonoides, taninos e glicosídeos cardíacos. Contudo, o extrato obtido a quente, não continha alcaloides e saponinas (160). A caracterização e quantificação de um extrato aquoso de *P. guajava* revelou ácido clorogênico, rutina, ácido vanílico e quercetina como os compostos fenólicos mais abundantes nas folhas (161).

Estudos da composição química de extratos hidrometanólico (80% de metanol) relação droga:derivado (DER) não informada e etanólico (DER não informada) de folhas de *P. guajava*, levaram à detecção de taninos, saponinas, flavonoides, alcaloides, esteroides e glicosídeos cardíacos. Importante ressaltar que a relação droga:derivado (DER) dos dois extratos testados não foi informada. A DER é uma medida de rendimento e deve ser calculada dividindo-se a quantidade de material vegetal utilizado pela quantidade de extrato obtida (162, 163). Eugenol, isocianato de benzila, acetato de fenil-2-metoxi-4-1-propenila, 1-penta-3-4-dienil-2,5-pirrolidinediona foram identificados por GC-MS e HPLC em extrato metanólico das folhas de *P. guajava* (164).

Um trabalho que avaliou a composição química de três extratos (diferentes polarida-

des, DER não informada) de folhas, levou à identificação de compostos majoritários para cada um dos extratos, a destacar, o pirogalol para o extrato metanólico, o ácido palmítico para o clorofórmico e, para o extrato hexânico, a vitamina E (165). Pirogalol também foi identificado a partir de frações de um extrato bruto aquoso obtido por maceração (166). Estudo similar avaliou derivados das folhas da espécie e obteve esteroides e terpenoides de um extrato n-hexânico, fenóis e terpenoides de extrato clorofórmico e compostos das classes dos flavonoides, esteroides, saponinas, fenóis e terpenoides detectados no extrato metanólico (167). Divyaprabha e cols. (2021) também detectaram diferentes compostos a partir da análise dos extratos hidroalcoólico, acetônico e hexânico. O resultado revelou a presença de um maior número de compostos de diferentes classes metabólicas no extrato hidroalcoólico, a saber: alcaloides, flavonoides, carboidratos, glicosídeos, taninos, composto fenólico, saponinas, proteínas, aminoácidos, fitoesteróis e terpenoides. No extrato acetônico foram detectados alcaloides, flavonoides, carboidratos, saponinas, compostos fenólicos e fitoesteróis. Glicosídeos, taninos e terpenoides estavam ausentes. No extrato hexânico foram detectados representantes das classes de alcaloides, flavonoides, carboidratos, saponinas, compostos fenólicos e fitoesteróis (168).

Uma análise fitoquímica de um extrato hidroalcoólico (álcool 70%) de folhas secas da espécie (DER não informada) resultou na identificação de taninos, flavonoides e saponinas (169). Em uma análise fitoquímica do pó bruto das folhas foi observada grande quantidade de taninos e glicosídeos cardiotônicos (170). Contudo, considerando a referência citada pelos autores (171), o teste utilizado para detecção de glicosídeos cardiotônicos foi Keller-Kiliani, sensível para desoxiaçúcares (172), que podem ser encontrados em glicosídeos de outras classes farmacognósticas. Sete compostos, a saber: (+)-psiflavanona A, (-)-psiflavanona A, (+)-psiflavanona B, (-)-psiflavanona B, (+)-psiquetídeo, (-)-psiquetídeo e psidinona, foram isolados e quiralmente separados de

um extrato etanólico (95%) de folhas de *P. guajava* (173).

Com relação aos componentes químicos da classe dos polifenóis, Diaz-de-Cério e cols. (2016) identificaram cerca de setenta e dois compostos fenólicos diferentes em um extrato hidroalcolico das folhas de *P. guajava* usando cromatografia líquida de alta eficiência – espectrometria de massa (CLAE-EM) (174). Dois novos glicosídeos de benzofenona, guavinosídeos A (2,4,6-triidroxibenzofenona 4-O-(6''-O-galoil)-β-D-glicopiranosídeo) e B (2,4,6-triidroxi-3,5-dimetilbenzofenona 4-O-(6''-O-galoil)-β-D-glicopiranosídeo), e um glicosídeo de quercetina, guavinosídeo C (quercetina 3-O-(5''-O-galloil)-α-L-arabinofuranosídeo), foram isolados do extrato metanólico (80%) das folhas de *P. guajava* juntamente com glicosídeos de quercetina conhecidos (175). Outros trabalhos relataram a presença de quercetina e seus glicosídeos, guaijaverina, avicularina, hiperina, morina e seus glicosídeos (3, 153, 166, 176-178). Quanto aos taninos, *P. guajava* contém guavinas A, B, C e D, galocatequina, pedunculagina e ácido elágico (1-3, 179, 180). Em um estudo de sazonalidade, utilizando folhas maduras da planta, as maiores concentrações de flavonoides foram encontradas em julho: miricetina (208,44 mg/kg), quercetina (2883,08 mg/kg), luteolina (51,22 mg/kg) e caempferol (97,25 mg/kg) (136). Guajavolida e ácido guavenoico, foram isolados a partir de folhas frescas de *P. guajava*(32).

Um infuso de folhas de *P. guajava* (DER não informada) apresentou perfil de polifenóis em que os principais componentes foram: quercetina, miricetina, catequina, ácido gálico e elágico e seus derivados. Níveis semelhantes de ácido gálico, elágico e quercetina foram detectados em extratos aquoso e hidroacetônico (acetona a 70 %), mas foram levemente maiores neste último (181). Em um extrato hidroalcolico (etanol 55%) foram identificados, além dos polifenóis citados para o infuso, ácidos clorogênico cumárico e cafeico, rutina, luteolina, luteolina 7-O glicosídeo e kaempferol (26). Outro estudo isolou quatro compostos a partir de um extrato metanólico (DER 7:1) das folhas

da espécie vegetal: avicularina, guaijaverina, leucocianidina e ácido ursólico (27).

Um estudo realizado por Kokilanthan e cols. (2022) destacou a influência do método extrativo na obtenção de diferentes compostos a partir da utilização de apenas um solvente, a água. Foram testados quatro métodos de extração: sonicação (E1), Soxhlet (E2, 105°C), maceração com agitação (E3) e maceração com agitação ao aquecimento (E4, 60°C). Polifenóis, taninos e terpenoides estavam presentes em maiores quantidades nos extratos obtidos por maceração com agitação e aquecimento (E4), enquanto os flavonoides e saponinas se apresentaram em maior porcentagem no derivado obtido em sistema de extração por Soxhlet (E2); os alcaloides foram obtidos em maiores quantidades a partir do processo de maceração com agitação (E3) (182).

Diversos triterpenos e esteroides foram identificados em derivados da espécie *P. guajava*, incluindo ácidos ursólico e oleanólico e 20-hidroxi-derivados, ácidos crataegoico, jacumárico, crataególico, guajanoico, asiático, guavacumárico, goreishico, isoneruicumárico, guavênico e guaijavólico, ilelatifol D, uvaol e β-sitosterol e seu glicosídeo (2, 5, 27, 183-188). Os meroterpenoides floroglucinol policíclicos guajamer A—H, psidial D—G, um meroterpenoide benzoilfloroglucinol metilado guajamer I, e dois análogos foram isolados das folhas da espécie vegetal (189-191). Além disso, sesquiterpenoides, meroterpenoides (psiguadial A e B), psiguamer A—C (192-194), psiguanina A—D (1—4) (195) e guajadial (196) também foram encontrados em folhas de *P. guajava*.

As folhas contêm óleo fixo e óleo volátil. A principal classe química identificada no óleo essencial da planta foram os terpenoides (71,65%), seguidos pelos hidrocarbonetos (26,31%) (197-200). Os primeiros estudos de óleos voláteis nas folhas examinaram as concentrações de terpeno nos óleos essenciais para fins de quimiotaxonomia (201). Dentre os mono- e sesquiterpenos já identificados no óleo essencial das folhas da espécie, estão 8-cineol, limoneno, α-pineno (monoterpenos), cariofileno, α-cedreno, β-bisaboleno, aroma-

dendreno, β -selineno, nerolidol e óxido de cariofileno (sesquiterpenos) (2, 3, 201-206). Estudos confirmaram a presença de β -cariofileno, α -pineno e 1,8-cineol como compostos principais no óleo essencial das folhas (207). Osman e cols. (1975) APUD (204), relataram que foram encontrados mentol e acetato de (R)-terpenila em amostras de óleo das folhas de *P. guajava* (204). O cariofileno também foi identificado em um extrato acetato de etila (folhas) da espécie, junto com outros 12 compostos (208). β -selineno (13,83%), α -humuleno (10,90%) e β -cariofileno (7,61%) foram os principais compostos identificados no óleo essencial das folhas da espécie vegetal (209).

A composição do óleo essencial de folhas de *P. guajava* varia de acordo com o local da coleta e cultivares. Foram analisados os óleos essenciais de folhas de três diferentes cultivares de *P. guajava* L. (Paluma, Século XXI e Pedro Sato), a fim de comparar os seus constituintes. Os três óleos essenciais analisados apresentaram inúmeras substâncias em comum com a predominância do 1,8-cineol. O óleo essencial do cultivar Paluma diferiu dos demais devido à alta concentração de 1,8-cineol (42,68%) e de α -terpineol (38,68%). No óleo essencial do cultivar Século XXI foi observada a presença do 1,8 cineol (18,83%), trans-cariofileno (12,08%) e selin-11-en-4- α -ol (20,98%) como majoritários, enquanto que o cultivar Pedro Sato e a planta silvestre apresentaram composição majoritária semelhante: 1,8 cineol (17,68% e 12,83%, respectivamente), óxido de cariofileno (9,34% e (9,09%) e selin-11-en-4- α -ol (21,46% e 22,19%, respectivamente) (210).

Um estudo semelhante avaliou os óleos essenciais das folhas de seis variedades diferentes de *P. guajava*. Os sesquiterpenos, β -cariofileno e globulol foram detectados como os principais compostos de todas as variedades estudadas. Foram identificados ainda: trans-nerolidol e D-limoneno (211). Outros compostos foram identificados em óleo essencial de folhas, tais como α -humuleno, óxido de aromadendreno (203). Outras partes da planta também contêm óleo essencial (212).

Vale lembrar que as diferenças na composição química dos derivados vegetais estão relacionadas com vários fatores, alguns ambientais como o clima da região de cultivo, exposição ao sol, pluviosidade; e outros relacionados ao tempo e a forma de coleta, processamento da droga vegetal, que podem influenciar o resultado da prospecção química. (213, 214).

Diversos estudos conseguiram estabelecer os papéis de diferentes compostos polifenólicos no combate a doenças crônicas como o diabetes, neurodegenerativas, cardiovasculares, cânceres entre outras (214), devido a capacidade dos mesmos em modular numerosos processos fisiológicos (215). Em uma revisão publicada por Rasouli e cols. (2017), o uso da quercetina foi relatado, principalmente, no tratamento de doenças digestivas, diabetes e alguns tipos de cânceres (214); além de apresentar excelente atividade antioxidante (216) e propriedades anti-inflamatórias (217). Alguns estudos mostraram que a quercetina induz a morte celular ou parada do ciclo celular em células cancerosas. Há relatos de que o composto também contribui para a prevenção de doenças cardiovasculares (218-221) e essa atividade cardioprotetora é um dos assuntos mais populares de pesquisa sobre esse composto (214). O papel deste composto na prevenção de doenças cardiovasculares tem sido associado às suas propriedades antioxidantes (222). Ainda com relação ao sistema cardiovascular, a quercetina apresentou resultados positivos na melhora da pressão arterial e pode ter um efeito sobre os níveis de colesterol em humanos (223).

Há uma quantidade crescente de evidências sugerindo que, além da quercetina, a rutina também é dotada de importante potencial antioxidante, anti-inflamatório, anticancerígeno, antibacteriano, cardio- e neuroprotetor (214). A rutina (quercetina-3-O-rutinosídeo), derivado glicosídeo da quercetina, é frequentemente prescrita no tratamento de algumas doenças vasculares, como varizes, hemorragias internas ou hemorroidas (215, 224, 225) As atividades antiobesidade e hipoglicemiante deste composto já foram relatadas (214). Outros estudos também mostraram os efeitos protetores da rutina em vários órgãos como pulmão (226), pâncreas

(227), rim (228), além de músculos e nervos esqueléticos (226, 229)

As catequinas, também descritas em derivados de *P. guajava*, são metabólitos com ação anticâncer, no tratamento de doenças cardiovasculares e envelhecimento. Estudos *in vitro* mostraram que as catequinas têm efeitos protetores contra doenças degenerativas (230), coronarianas (231); além de apresentarem ações antibacterianas. Evidências mostram que as catequinas podem ser úteis no controle de infecções orais comuns, como cárie dentária e doenças periodontais (232-234)

Outro composto importante presente em derivados da espécie *P. guajava*, que sugere eficácia contra câncer, diabetes, doenças neurodegenerativas e obesidade é o kaempferol (214, 235). Kaempferol e seus glicosídeos foram relatados por reduzir o acúmulo de tecido adiposo e melhorar a hiperlipidemia e diabetes em camundongos obesos (236). Estudos mostraram que kaempferol e seus glicosídeos são populares por suas propriedades antimicrobianas (237-240). A atividade anti-inflamatória do kaempferol é causada por sua contribuição significativa ao inibir a função de células inflamatórias e da expressão de citocinas pró-inflamatórias e quimiocinas (241, 242). Vários efeitos biológicos também foram encontrados para o ácido elágico, como os efeitos antioxidante, anti-inflamatório, hepato-, neuro- e cardioprotetor (215). Atividades antiproliferativas (243), antimicrobianas (244, 245) e antidiabéticas (246, 247) também já foram descritas.

Diante desse contexto, sugere-se que o perfil fitoquímico de derivados vegetais obtidos a partir das folhas de *P. guajava* (Quadro 3) retrata a presença de inúmeros compostos com propriedades medicinais distintas, sugerindo sua aplicação no tratamento de diversos processos patológicos.

Atividades biológicas. Devido à importância medicinal de *P. guajava*, diversos trabalhos relacionados ao seu uso medicinal, bem como investigações científicas relacionadas à confirmação de seus efeitos farmacológicos gerais têm sido realizados. Nesta revisão a abordagem é mais específica, com foco apenas nas atividades anti-inflamatória e antinociceptiva de derivados da espécie obtidos exclusivamente das partes aéreas / folhas. Um compilado das informações obtidas na literatura, referentes às atividades avaliadas neste trabalho, pode ser visualizado no Quadro 4.

ATIVIDADES ANTI-INFLAMATÓRIA E ANTINOCICEPTIVA

Ensaio pré-clínicos. Em um estudo realizado por Shaheen e cols. (2000), foram avaliados o efeito antinociceptivo de extratos hexânico, acetato de etila e metanólico de folhas de *P. guajava* em camundongos. Os três extratos exibiram efeito antinociceptivo nos testes de constrição abdominal e placa quente, com exceção da mínima dose testada (20 mg/kg). O extrato acetato de etila foi o mais ativo, seguido pelo hexânico e metanólico (248).

Quadro 3. Compostos fitoquímicos identificados em folhas de *Psidium guajava* L.

| Derivado vegetal | Composto identificado | Referência |
|------------------------|--|--------------------------|
| Extrato aquoso | Ácido clorogênico Ácido cafeico Ácido cinâmico Ácido ferrúlico Ácido gálico Ácido protocatequínico Ácido valínico Ácido p e σ -coumárico Ácido p-hidroxibenzoico Apigenina Catequina Coumestrol Epicatequina Epigallocatequina Genisteína Isoquercitrina Isovalinina Kaempferol Luteína Miricetina Naringenina Pirogalol Quercetina Reinutrina Feniculina Quercitrina Quercetina-3-O- β -arabinopiranosídeo Rutina | (158-161, 166, 181) |
| Extrato hidroetanólico | Ácido cafeico Ácido clorogênico Ácido cumárico Ácido gálico Avicularina Catequina Epicatequina Hiperina Isoquercitrina Kaempferol Luteína Luteolina Cinarosídeo Psidinona Quercetina Quercitrina Quercetin-3-O- β -d-arabinopiranosídeo Rutina (+)-psiflavanona A (-)-psiflavanona A (+)-psiflavanona B (-)-psiflavanona B (+)-psiquetídeo (-)-psiquetídeo | (26, 158, 173, 174, 178) |

| Derivado vegetal | Composto identificado | Referência |
|-------------------------|--|--------------------------------|
| Extrato etanólico | Ácido adiatico Ácido guajanoico Ácido guavanoico Ácido guavacumárico Ácido isoneriucumarico Ácido jacoumárico Ácido oleanólico Ácido ursólico Ácido 2 α -hidroxiursólico Uvaol D-ilelatifol β -sitosterol β -sitosterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo | (183, 184) |
| Extrato metanólico | Ácido oleanólico Ácido palmítico Ácido psidiumoico Ácido ursólico Aloaromadendreno Aromandendreno Avicularina Cariofileno Óxido de cariofileno Culmorina Epiglobulol Eugenol acetato de fenil-2-metoxi-4-(1-propenila) Guaijaverina Guajavarina Hiperina Isocianato de benzila Isoquercetina Leucocianidina Obtusol Pirogalol Quercitrina Quercetina 3-O-gentobiosídeo Quercetina 3-O-(5"-O-galoil)- α -L-arabinofuranosídeo 1-penta-3-4-dienil-2,5-pirrolidinediona α -Copaeno γ -Muuroleno β -Bisaboleno β -Sitosterol Cis-Thujopseno Epóxido de Z-bisaboleno 2,4,6-triidroxibenzofenona 4-O-(6"-O-galoil)- β -D-glicopiranosídeo 2,4,6-triidroxi-3,5-dimetilbenzofenona 4-O-(6"-O-galoil)- β -D-glicopiranosídeo | (27, 164, 165, 175, 176, 185). |
| Extrato hidrometanólico | Apigenina Kaempferol Luteolina Miricetina Morina Morina-3-O-lixosídeo Morina-3-O-arabinosídeo Quercetina Quercetin-3-O-arabinosídeo | (136, 177) |

| Derivado vegetal | Composto identificado | Referência |
|---------------------------|---|--------------------------|
| Extrato clorofórmico | Ácido esteárico Ácido hidroxidimetilacético Ácido palmítico Aloaromadendreno Calacoreno Ceteno Chamigreno E-15-Heptadecenal Eicosano Farnesano n-Cetano | (165) |
| Extrato diclorometanólico | Guajadial | (196) |
| Extrato hexânico | Cariofileno Copaeno Esqualeno Heneicosano Tetracosano Vitamina E α -Bulneseno α -Copaeno γ -Sitosterol | (165) |
| Óleo essencial | Acetato de(R)-terpenila Aromadendreno Globulol Limoneno Mentol Nerolidol Óxido de aromadendreno Óxido de cariofileno Selin-11-en-4- α -ol 1,8-Cineol α -Pinoeno α -Cedreno α -Humuleno α -Terpineol β -Bisaboleno β -Selineno β -Cariofileno <i>trans</i> -Cariofileno <i>trans</i> -Nerolidol d-Limoneno | (2, 3, 201-207, 209-212) |

Resultados positivos também foram encontrados para diferentes frações de um extrato metanólico das folhas de *P. guajava*. A atividade analgésica das frações hexânica, clorofórmica e acetato de etila, na dose de 400 mg/kg, apresentaram 56,1%, 60,51% e 70,12% de resposta inibitória, respectivamente, em modelo de contorções induzidas por ácido acético (143).

A atividade anti-inflamatória e antinociceptiva de um extrato bruto metanólico de folhas de *P. guajava* foi avaliada em ratos por meio dos ensaios de edema de pata induzido por carragenina e de contorções induzidas por ácido acético. Em ambos os ensaios, o extrato agiu de forma dose-dependente inibindo a inflamação e reduzindo o número de contorções. Adicionalmente, no teste de atividade antipirética em camundongos, o extrato, na maior dose testada (200 mg/Kg), mostrou ação antipirética estatisticamente igual à indometacina 5 mg/Kg (202).

Weni e cols. (2011) avaliaram a atividade anti-inflamatória de um extrato aquoso de folhas *Psidium guajava* L. a partir do modelo de edema de pata induzido por carragenina, em ratos. Os resultados demonstram redução significativa do edema, quando comparado ao grupo controle (249). Em outro trabalho, o extrato hidrolacólico foi utilizado como enxagatário bucal em feridas de mucosa oral induzidas experimentalmente em ratos. A interleucina-6 e a capacidade antioxidante total foram determinadas no soro das cobaias, enquanto avaliações patológicas e estereológicas foram realizadas nos tecidos. Os resultados sugeriram efeitos terapêuticos do derivado vegetal na mucosite, pois ocorreu diminuição de IL-6 e aumento da atividade antioxidante nos grupos que utilizaram o extrato e a fenitoína, quando comparados ao grupo ferido (250).

Um meroterpenoide (psidial F) isolado de extrato etanólico (95%) das folhas de *P. guajava* inibiu a produção de NO induzido (iNOS) por lipopolissacarídeo (LPS). As taxas de inibição foram de 62,62% para a substância isolada do extrato vegetal, e de 87,92% para o controle positivo (dexametasona), ambos na concentração de 10 μ M (191). Em outro trabalho, um extrato hidroalcolico de folhas de *P. guajava*

foi investigado quanto à atividade anti-inflamatória, por meio de ensaios *in vitro* e *in vivo*. O extrato vegetal inibiu significativamente a produção, por LPS, de iNOS e prostaglandina E2 (PGE2), em macrófagos murinos, de maneira dependente da dose. Houve supressão da expressão e da atividade da óxido-nítrico sintase, da citoquina IL-6 e da ciclooxigenase-2 (COX-2). Nas avaliações *in vivo*, no modelo de hiperalgesia induzida pelo adjuvante completo de Freund (CFA), o extrato reduziu o processo inflamatório quando comparado com o grupo controle, de forma dose dependente. No modelo de choque endotóxico, o extrato pareceu exercer um efeito protetor contra choque séptico em camundongos (26).

Em estudos de atividade anti-inflamatória utilizando albumina de ovo e albumina sérica bovina a partir de modelos de inibição da desnaturação induzida pelo calor, extratos de folhas de *P. guajava* apresentaram taxas de inibição expressivas. A atividade anti-inflamatória do derivado vegetal, no ensaio que utilizou a albumina do ovo, foi 30 vezes maior que o medicamento de referência utilizado (diclofenaco sódico); enquanto naquele que usou albumina sérica bovina, os resultados foram equivalentes (251).

Um extrato etanólico de folhas de *P. guajava* foi avaliado a partir de um modelo de osteoartrite (OA) induzida por transecção do ligamento cruzado anterior em ratos (TLCA). As doses foram equivalentes à humana. O ligamento cruzado anterior das duas pernas dos ratos (exceto o grupo G4) foi transectado. Após a cirurgia, os ratos foram alimentados com 20 g/dia de dieta por 10 semanas. Não houve alteração do peso dos animais. O grau Mankin (que classifica a severidade da osteoartrite) foi significativamente maior no G1 (controle) e foi estatisticamente semelhante entre os animais dos grupos G3 e G4. Os animais do grupo G2 e G3 apresentaram alta concentração de ácido elágico sérico e na membrana sinovial. Os autores sugeriram que o extrato suprimiu o desenvolvimento da osteoartrite sem apresentar qualquer efeito colateral (252).

Dutta e Das (2010) avaliaram o efeito anti-inflamatório do extrato hidroalcolico de folhas de

P. guajava em ratos. Os modelos experimentais utilizados foram o da inflamação aguda pelo edema de pata de rato induzido por carragenina, inflamação subaguda pelo método da bolsa de Granuloma e o modelo de inflamação crônica pelo método da artrite induzida por adjuvante de Freund. O grupo controle (A), recebeu dose de goma arábica a 3% em 10 mL/kg, o grupo teste (B) recebeu 250 mg/kg do extrato vegetal, outro grupo teste (C) recebeu 500 mg/kg do extrato vegetal e, por fim, o grupo padrão (D) recebeu aspirina 100 mg/kg. Os resultados revelaram efeitos positivos nos grupos B, C e D, em comparação com o grupo A, a saber: inibição significativa do edema, da formação de exsudatos e da redução de peso dos animais. A regulação negativa do índice de artrite também foi significativa nos Grupos B, C e D, em comparação com o Grupo A ($P < 0,05$) (29).

Os extratos, aquoso e hidroacetônico, de folhas de *P. guajava* foram avaliados em camundongos quanto à atividade anti-inflamatória e antinociceptiva. Os animais (fêmeas) foram divididos em grupos: G1: extrato aquoso (50 mg/kg, p.o.); G2: extrato aquoso (110 mg/kg, p.o.); G3: extrato aquoso (200 mg/kg, p.o.); G4: extrato hidroacetônico (50 mg/kg, p.o.); G5: extrato hidroacetônico (110 mg/kg, p.o.); G6: extrato hidroacetônico (200 mg/kg, p.o.); G7: indometacina (10 mg/kg, p.o.); e G8: controle negativo. Após 30 min., os animais receberam carragenina a 1% (0,25 mL, i.p.). Após 4 horas, os animais do grupo controle (G8) apresentaram um aumento no número de leucócitos no exsudato peritoneal. Todas as concentrações dos extratos reduziram a migração de leucócitos e os autores sugeriram que a atividade pode ser devida à presença de ácido gálico e catequina. Em um segundo experimento (placa quente), os animais foram tratados com os extratos e o grupo controle positivo recebeu morfina 10 mg/kg (i.p.). Os animais foram submetidos ao teste da chapa quente e o tempo de reação (tempo necessário até o animal lambar a pata ou pular fora da chapa) foi medido nos tempos 0, 30, 60, 90 e 120 min após o tratamento. Os extratos não apresentaram atividade analgésica central. Em um terceiro experimento, camundongos (fê-

meas) foram tratados com os extratos e o grupo controle positivo recebeu indometacina (10 mg/kg, p.o.). Após 30 minutos, os animais foram tratados com ácido acético 0,6 % (10 mL/kg, i.p.). O número de contorções foi computado após 20 min. Somente o extrato hidroacetônico (50 mg/kg) mostrou atividade significativa na analgesia periférica e os autores sugeriram que a atividade é devida ao bloqueio do efeito ou da liberação de substâncias endógenas que excitam as terminações nervosas da dor, de forma semelhante à indometacina e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINE), indicando uma atividade antinociceptiva de *P. guajava* pela inibição da ação ou da síntese de prostaglandinas (28).

Um extrato hidrometanólico de folhas de *P. guajava* foi avaliado quanto ao efeito na estabilidade de membrana, em sangue de ratos e inibiu a hemólise de forma dependente de dose e semelhante à aspirina na mesma concentração (10 mg/kg). Os autores sugeriram que essa atividade é importante na ação anti-inflamatória das folhas de *P. guajava* (253). Metodologia parecida foi utilizada para análise de um extrato etanólico das folhas da espécie vegetal. Neste caso, foi utilizada a metodologia de estabilização de membrana HRBC (*Human Red Blood Cells*). A estabilização máxima da membrana que descreve a atividade anti-inflamatória do extrato de *P. guajava* foi de 50%, na dose de 750 $\mu\text{g/mL}$ (254).

O extrato metanólico das folhas de *P. guajava* e as frações hexânica, diclorometanólica, acetato de etila, n-butanólica e aquosa, foram avaliados quanto à atividade inibitória da produção de óxido nítrico (NO), por células RAW 264.7 estimuladas com LPS. O extrato diminuiu a produção de NO de maneira dependente da concentração e, na maior dose (100 $\mu\text{g/mL}$), a concentração de NO foi igual ao controle. Diante do fato da fração n-butanólica ter apresentado a maior potência, foram isolados da mesma os compostos avicularina, guaijaverina, leucocianidina e ácido ursólico. Entre esses compostos, o ácido ursólico inibiu a produção de NO induzido (iNOS) por LPS de maneira dependente da dose, em uma faixa de concentração de 1 a 10 mM. Os outros

três compostos não apresentaram efeito. O ácido ursólico também inibiu a produção de PGE2 e a estimulação das enzimas cicloxigenases e óxido nítrico sintetase, todas induzidas por LPS, além de suprimir a produção de espécies reativas intracelulares de oxigênio em RAW 264.7. Os autores sugeriram ser o ácido ursólico um dos principais compostos anti-inflamatórios presente nas folhas de *P. guajava* (27).

Investigou-se o efeito de um extrato metanólico de folhas de *P. guajava* na ativação do fator de transcrição nuclear NFκB, importante regulador da expressão de vários genes que desempenham papéis críticos na apoptose e na imunomodulação. O extrato foi testado em fibroblastos L929sA transfectados com genes repórteres, contendo IL-6 ou gene repórter da luciferase NFB recombinante. Os transfectantes L929sA foram deixados sem tratamento ou foram tratados com 2000 UI/mL de TNF por 6 horas, isoladamente ou após um pré-tratamento de 1 hora com o extrato vegetal (62,5 g/mL). O derivado vegetal mostrou clara inibição da expressão gênica do gene repórter NFB (127).

A ação do óleo essencial de folhas de *P. guajava*, foi avaliada quanto aos efeitos nas fases de exsudação e proliferação da reação inflamatória em experimentos de atividade antiedematogênica e lesão granulomatosa. A dose de 0,8 mL/kg do óleo suprimiu o edema em 44 %, valor bem próximo daquele resultante do uso de 10 mg/kg de cetorolaco de trometamina. No ensaio de formação de granulomas por pellets de algodão, ratos foram tratados com 0,4 mL e 0,8 mL/kg/dia do derivado vegetal, por 10 dias. No 10º dia, os pellets foram dissecados e o peso do granuloma foi obtido. O óleo, inibiu a produção de tecido granulomatoso e, na maior dose, apresentou resultado semelhante ao do cetorolaco de trometamina (255). Em modelo de pleurisia induzida por LPS, óleos essenciais da espécie apresentaram taxas de inibição de migração de eosinófilos entre 67% e 76%, na dose de 100 mg/kg (256). A inibição da 5-lipoxigenase (5-LOX) também foi utilizada para avaliar a atividade anti-inflamatória do óleo essencial

das folhas, que apresentou valor de IC50 de $32,53 \pm 6,11 \mu\text{g/mL}$ (257).

A administração oral do óleo essencial de folha de *P. guajava* a camundongos produziu efeito antinociceptivo no teste da formalina. Os principais constituintes do óleo, β-cariofileno e α-pineno, na dose de 400 mg/Kg, também apresentaram efeito antinociceptivo. Contudo, nem o óleo essencial, nem os componentes principais, exerceram qualquer efeito significativo no teste da placa de aquecimento (258).

Em estudo que avaliou o potencial anti-giardicida de um extrato etanólico das folhas de *P. guajava*, os autores sugerem ação anti-inflamatória sobre a mucosa duodenal das cobaias. Sabendo-se que a produção de TNF-α prejudica a integridade epitelial e, portanto, contribui para a formação de úlceras do trato digestivo, se por um lado uma maior expressão de TNF-α foi encontrada no grupo não tratado, níveis baixos desse marcador foram encontrados nos camundongos tratados com o extrato vegetal (259).

A ação de uma fração acetato de etila, obtida a partir de um extrato etanólico (70%) das folhas de *P. guajava* foi avaliado em modelo de pancreatite crônica e os resultados sugerem que o derivado de *P. guajava* atenuou a inflamação pancreática e a fibrose por meio da prevenção da ativação do inflamasoma NLRP3 (142).

Ensaios clínicos. A fim de investigar a eficácia de folha de *P. guajava* na melhora da dor no joelho, que é um sintoma comum da osteoartrite, Kakuo e cols. (2018) realizaram um estudo clínico piloto, duplo-cego, paralelo, em indivíduos japoneses. Os sujeitos, com queixa de dor no joelho e sem histórico médico de tratamento do joelho, foram divididos aleatoriamente em dois grupos com escores totais similares da Medida Japonesa de Osteoartrite do Joelho (JKOM). Durante o período de 12 semanas, os indivíduos de cada grupo ingeriram, diariamente, após a refeição, cápsulas contendo 165 mg de folha pulverizada (grupo teste) ou placebo (grupo placebo). Apesar de não ter diferença significativa entre os grupos, na décima semana o grupo teste apresentou uma tendência a menor grau JKOM e Escala Visual Analógica (EVA). Na

décima segunda semana, a dor e rigidez nos joelhos (uma subcategoria do escore JKOM) no grupo teste foi menor do que no grupo placebo. Usando a Escala Visual Analógica (EVA) para dor no joelho, foi observada uma associação significativa entre o efeito do tratamento e o período do teste, e o grupo teste apresentou uma pontuação menor na EVA, quando comparado ao grupo placebo. Diante desses resultados, os autores sugeriram que a ingestão contínua do extrato das folhas de *P. guajava* pode aliviar a dor no joelho, indicando um potencial efeito preventivo contra os sintomas da artrose (260).

A eficácia de um extrato de folhas de *P. guajava*, padronizado em 0,33 % de flavonóis, foi avaliada na dismenorreia primária por meio de um estudo clínico randomizado, duplo-cego, realizado em 197 mulheres, com idade média de 19 anos. Quatro grupos de intervenção foram definidos: G1: uma cápsula (300 mg de extrato), 3 vezes/dia; G2: duas cápsulas (600 mg de extrato), 3 vezes/dia; G3: uma cápsula de placebo, 3 vezes/dia; G4: uma cápsula de ibuprofeno (400 mg), 3 vezes/dia. A intervenção durou cinco dias, com início 24h antes do início da menstruação, por três ciclos menstruais. As participantes foram acompanhadas por 4 meses, sendo o primeiro ciclo a linha-base. Durante o estudo, houve 23% de abandono no G1; 33,4% no G2; 26% no G3 e 26% no G4. Nenhum abandono foi devido a efeitos adversos. A principal variável de resultado foi a intensidade da dor abdominal, medida de

acordo com uma EVA. No primeiro ciclo, os quatro grupos apresentaram intensidade de dor semelhante, sem diferença estatística. Nos grupos G1, G2 e G4, houve diferença na intensidade de dor entre o primeiro ciclo e o terceiro, com redução da intensidade. A maior dose de extrato utilizada mostrou redução significativa da dor quando comparada ao tratamento convencional (ibuprofeno) e placebo (261).

Outro ensaio clínico randomizado foi realizado a fim de avaliar a ação de uma formulação em gel contendo 3% de extrato vegetal das folhas de *P. guajava* (adquirido comercialmente da Phytotech Extracts Pvt Ltd., Bangalore) na periodontite crônica. O estudo envolveu 15 pacientes, onde foram avaliados sítios contralaterais em cada um deles, totalizando assim, 30 locais de análises. Esses sítios foram tratados aleatoriamente com administração local de gel contendo 3% do extrato vegetal juntamente com raspagem e alisamento radicular (SRP) (grupo teste), ou apenas SRP (grupo controle). Foram avaliados a profundidade de sondagem da bolsa (PPD), nível de inserção clínica (CAL) e contagens de colônia para *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* e *Porphyromonas gingivalis*; além de índices de placa, gengival e de sangramento. A avaliação dos parâmetros se deu em três momentos, totalizando três meses de avaliações (262).

Quadro 4. Visão geral dos principais dados não clínicos e clínicos para ação anti-inflamatória e antinociceptiva de *Psidium guajava* L.

| Preparação vegetal | Posologia/ Concentração | Modelo experimental | Ref. | Principais conclusões |
|---|--|--|-------|---|
| Extratos hexânico (DER 22:1); acetato de etila (79:1); e metanólico (17:1) de folhas de <i>P. guajava</i> . | Doses de 20, 100, 500 e 1250 mg/kg. | 1. Teste de constrição abdominal, utilizando ácido acético a 0,6%, tratados 45 minutos mais cedo com diferentes doses de extratos. 2. Teste de placa quente (52,0°C) onde os animais foram colocados na placa e o tempo necessário para lambar a pata ou tentativa de fuga foi tomada como resposta. O teste foi realizado antes da administração oral dos extratos (0 min) e em 30 e 60 min após. | (248) | Todos os extratos exibiram efeito antinociceptivo nos testes de constrição abdominal e placa quente, em todas as doses, exceto com 20 mg/kg. O extrato de acetato de etila foi mais ativo, seguido pelo hexânico e metanólico. |
| Frações hexânica, clorofórmica e acetato de etila, obtidas de um extrato metanólico das folhas de <i>P. guajava</i> . | 400 mg/mL | Contorções induzidas por ácido acético. | (143) | A atividade analgésica das frações hexânica, clorofórmica e acetato de etila, na dose de 400 mg/kg, apresentaram 56,1%, 60,51% e 70,12% de resposta inibitória, respectivamente. A taxa de inibição do controle positivo (diclofenaco de sódio) foi de 77,22%. |
| Extrato bruto metanólico de folhas de <i>P. guajava</i> (DER 7,6:1). | Doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 200 mg/kg, p.o. | 1. Edema de pata induzido por carragenina. 2. Contorções induzidas por ácido acético. | (202) | A inflamação foi inibida de forma dose-dependente, reduzindo o edema em 46%, 65% e 77%, respectivamente, em relação ao grupo controle negativo. Ácido acetilsalicílico (150 mg/kg) usado como controle positivo, inibiu o edema em 83%. No segundo experimento, o extrato reduziu o número de contorções também de forma dose dependente, em 35%, 63% e 76%, respectivamente, em relação ao grupo controle, enquanto ácido acetilsalicílico reduziu as contrações em 80%. |
| Extrato aquoso das folhas de <i>P. guajava</i> . | Doses de 125, 250 e 500 mg/kg. | Edema de pata induzido por carragenina. Indometacina (10 mg/kg) foi utilizada como controle positivo. | (249) | O edema foi reduzido em 40,81; 55,45 e 43,61% nas doses de 125,250 e 500 mg/kg, respectivamente. |
| Extrato hidroalcolólico (1:5; etanol a 70%) de folhas de <i>P. guajava</i> . | Enxaguatório bucal contendo 10% do extrato vegetal, na foram de bochechos, uma vez ao dia. | Modelo de feridas de mucosa oral induzidas experimentalmente em ratos. Ratos (n=160) foram agrupados aleatoriamente em 5 grupos e as feridas da mucosa oral foram induzidas em todos, exceto no grupo controle. Fenitoína e o extrato vegetal foram utilizados como enxaguatório bucal. Cobaias foram sacrificadas no 7º, 10º e 14º dia. A IL-6 e a capacidade antioxidante total foram determinadas no soro das cobaias, enquanto avaliações patológicas e estereológicas foram realizadas nos tecidos. | (250) | Ocorreu diminuição de IL-6 e aumento da atividade antioxidante no grupo que utilizou o extrato vegetal, quando comparado ao grupo ferido não tratado. Os resultados sugeriram efeitos terapêuticos do derivado vegetal na mucosite. Além disso, no 14º dia houve aumento no número de células de fibroblastos e de densidade de volume de submucosa efetivamente na mesma espessura para ser considerada como mucosa cicatrizada. |
| Psidial F, isolado de extrato etanólico (95%) das folhas de <i>P. guajava</i> . | 10 µM | Atividade inibitória da produção de óxido nítrico induzido (iNOS), por macrófagos estimuladas com LPS. | (191) | As taxas de inibição foram de 62,62% para a substância isolada do extrato vegetal, e de 87,92% para o controle positivo (dexametasona), ambos na concentração de 10 µM. |
| Extrato hidroalcolólico (etanol 55%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER não informada). | <i>In vitro</i> : 0–50 µg/mL <i>In vivo</i> : 100–400 mg/kg | <i>In vitro</i> : produção de óxido nítrico induzido (iNOS) e prostaglandina E2 (PGE2) induzida por lipopolissacarídeo (LPS), em macrófagos murinos (RAW 264.7). <i>In vivo</i> : hiperalgesia induzida por adjuvante de Freund no rato e choque endotóxico induzido por LPS em camundongos. | (26) | O extrato inibiu significativamente a produção de óxido nítrico e prostaglandina E2 induzida por LPS de maneira dose-dependente, com inibição maior que 65% na dose de 50 µg/mL. Além disso, exibiu atividade anti-inflamatória significativa nos 2 modelos animais testados. No primeiro, o extrato reduziu o processo inflamatório quando comparado com o grupo controle, de forma dose dependente. Na dose de 200 mg/kg, o efeito foi semelhante ao produzido por diclofenaco 30 mg/kg. No modelo de choque endotóxico, o extrato pareceu exercer um efeito protetor contra choque séptico em camundongos. |

| Preparação vegetal | Posologia/ Concentração | Modelo experimental | Ref. | Principais conclusões |
|---|---|--|-------|---|
| Extrato aquoso de folhas de <i>P. guajava</i> L. (DER 10:0,67) | 31,25 - 1000 µg/mL | Método de desnaturação de albumina séria bovina e de albumina de ovo, <i>in vitro</i> . | (251) | Para o ensaio que utilizou albumina de ovo, maior taxa de inibição foi encontrada utilizando concentrações de 125 µg/mL; para albumina séria bovina, maiores taxas de inibição foram encontradas nas concentrações de 500 µg/mL. A atividade anti-inflamatória do derivado vegetal, no ensaio que utilizou a albumina do ovo, foi 30 vezes maior que o fármaco de referência utilizado (diclofenaco sódico), enquanto no ensaio que usou albumina séria bovina, os resultados encontrados para o grupo teste foram equivalentes ao controle positivo. |
| Extrato etanólico padronizado de folha de <i>P. guajava</i> (2,0% de ácido elágico, 1,0% quercetinas, 0,2% de catequinas). | Dieta contendo menor (0,2%) e maior (0,5%) dose de extrato vegetal. | Modelo de osteoartrite (OA) induzida por transecção do ligamento cruzado anterior em ratos (TLCA). Os ratos foram divididos em grupo: G1: controle; G2: 0,2% do extrato na dieta; G3: 0,5% do extrato na dieta; e G4: ratos submetidos à cirurgia. | (252) | A dieta com extrato de folha de <i>P. guajava</i> suprimiu a progressão da osteoartrite em ratos com transecção do ligamento cruzado anterior por meio da inibição da destruição articular precoce mediada por ácido elágico. |
| Extrato hidroalcolólico (95%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER 11:1). | Doses de 250 e 500 mg/kg | 1. Inflamação aguda pelo edema de pata de rato induzido por carragenina. 2. Inflamação subaguda pelo método da bolsa de Granuloma. 3. Modelo de inflamação crônica pelo método da artrite induzida por adjuvante de Freund. | (29) | O extrato vegetal mostrou atividade anti-inflamatória significativa. Houve inibição significativa do edema e da formação de exsudato na pata dos animais dos grupos tratados com o extrato e aspirina em comparação com os não tratados. A regulação negativa do índice de artrite também foi significativa nos grupos tratados, em comparação com o grupo não tratado. |
| Extratos aquoso e hidroacetônico (acetona 70%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER não informada). | Doses de 50, 100 e 200 mg/kg (p.o.) | 1. Peritonite induzida por carragenina. 2. Teste da placa quente. 3. Teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético. | (28) | Todas as concentrações dos extratos testadas reduziram o número de leucócitos no exsudato peritoneal, quando comparados ao grupo placebo. Os extratos não apresentaram atividade analgésica central e somente o extrato hidroacetônico (50 mg/kg) mostrou atividade significativa na analgesia periférica. |
| Extrato hidrometanólico (metanol 50%) de folhas de <i>P. guajava</i> (DER 5:1). | Doses de 5, 10 e 15 mg/kg | Modelo animal experimental de hemólise de eritrócitos induzida pelo calor. | (253) | O extrato inibiu a hemólise de forma dependente de dose e semelhante à aspirina, na mesma concentração (10 mg/kg). |
| Extrato etanólico de folhas de <i>P. guajava</i> (DER não informada). | Doses de 250 - 750 µg/mL | Modelo experimental de hemólise de membrana (HRBC). | (254) | Estabilização máxima da membrana foi de 50%, na maior dose testada (750 µg/mL). Para o controle positivo (diclofenaco, 100 µg/mL), essa porcentagem foi de 91,2%. |
| Extrato metanólico das folhas de <i>P. guajava</i> (DER 6,7:1) e as frações hexânica, diclorometanólica, acetato de etila, n-butanólica e aquosa. | 0-100 µg/mL | Atividade inibitória da produção de óxido nítrico (NO), por células RAW 264.7 estimuladas com LPS. | (27) | O extrato metanólico diminuiu a produção de NO de maneira dependente da concentração e, na maior dose testada, a concentração de NO foi igual ao controle. A fração n-butanólica foi a mais potente dentre as frações testadas. |

| Preparação vegetal | Posologia/Concentração | Modelo experimental | Ref. | Principais conclusões |
|---|---|---|-------|---|
| Extrato metanólico (DER não informada) de folhas de <i>P. guajava</i> (pré-extraídas com mistura contendo diclorometano e metanol 1:1). | 62,5 µg/mL | Ativação do fator de transcrição nuclear (NF-κB). Os testes foram realizados em fibroblastos L9295A transfectados com genes repórteres, contendo IL-6 ou gene repórter da luciferase NFB recombinante. | (127) | O derivado vegetal mostrou clara inibição da expressão gênica do gene repórter NFB, revelando potencial atividade imunomoduladora de NFκB. |
| Óleos essenciais de folhas de <i>P. guajava</i> . | 100 mg/kg | Modelo de pleurisia induzida por LPS, em camundongos. Avaliação da quantidade de leucócitos totais e da migração de neutrófilos e eosinófilos na lavagem pleural de camundongos. | (256) | Os derivados vegetais apresentaram taxas de inibição de migração de eosinófilos entre 67% e 76%, na dose de 100 mg/kg. |
| Óleo essencial de folhas de <i>P. guajava</i> . | 10-350 µg/mL | Inibição da 5-lipoxigenase (5-LOX) determinada espectrofotometricamente. | (257) | A inibição da 5-lipoxigenase (5-LOX) pelo óleo essencial das folhas da espécie vegetal, que apresentou valor de IC ₅₀ de 32,53 µg/mL; para o controle positivo, o IC ₅₀ foi 0,24 µg/mL. |
| Óleo essencial de folhas de <i>P. guajava</i> . | 0,2; 0,4 e 0,8 mL/kg/dia, por 10 dias. | Edema de pata induzido por carragenina em ratos machos e lesão granulomatosa (utilizando pellets de algodão). | (255) | A dose de 0,8 mL/kg do óleo suprimiu o edema em 44 %, valor semelhante ao encontrado para o controle positivo (51,6%). O óleo inibiu a produção de tecido granulomatoso de forma semelhante ao controle positivo. |
| Óleo essencial de folhas de <i>P. guajava</i> . | 100, 200 e 400 mg/kg (p.o). | Teste de contorções induzidas por ácido acético. Teste da formalina. Teste de placa quente. | (258) | O extrato produziu efeito antinociceptivo no teste da formalina. Nas doses de 100 mg/kg e 200 mg/kg, o óleo reduziu a quantidade de lambidas de pata em 72% e 76%, na segunda fase do teste. Na maior dose testada houve redução na primeira (37%) e na segunda fase (81%). Contudo, o óleo essencial não exerceu qualquer efeito significativo no teste da placa de aquecimento. |
| Extrato etanólico (70%) das folhas de <i>P. guajava</i> , DER 1:5 | 75 mg/kg | Camundongos infectados foram inoculados individualmente, por via intraesofágica, com cistos de <i>Giardia lamblia</i> . Tratamentos foram iniciados no 6º dia após infecção e continuaram por uma semana. Após o término da terapia, os camundongos foram sacrificados e iniciou-se avaliação da eficácia do tratamento. Estudo imuno-histoquímico duodenal (IHQ) para necrose tumoral fator-alfa (TNF-α) foi avaliado. | (259) | Uma maior expressão de TNF-α foi encontrada no grupo não tratado, enquanto níveis baixos desse marcador foram encontrados nos camundongos tratados com o extrato vegetal. Assim, os autores sugerem ação anti-inflamatória sobre a mucosa duodenal das cobaias. |
| Fração acetato de etila, obtida a partir de um extrato etanólico (70%) de folhas de <i>P. guajava</i> . | 0,372 e 0,186 g/kg | Modelo de pancreatite crônica induzida por ceruleína, em camundongos. | (142) | Os resultados histológicos para os grupos testes mostram redução significativa de infiltrado celular e fibrose. As expressões de NLRP3 e caspase-1 também foram significativamente diminuídas. O tratamento vegetal diminuiu ainda os níveis de genes alvo do inflamação NLRP3, como caspase-1, IL-1 e IL-18. |
| Extrato de folhas de <i>P. guajava</i> (DER e solvente extrator não informados). | 1 cápsula teste (165 mg extrato das folhas de <i>P. guajava</i>) ou placebo, após cada refeição (três vezes ao dia), por 12 semanas. | Estudo clínico piloto paralelo, duplo-cego, realizado em 53 indivíduos japoneses com dor no joelho. Foram definidos dois grupos (teste e placebo), que foram acompanhados por doze semanas. | (260) | A ingestão diária utilizada de extrato vegetal, durante 12 semanas, aliviou a dor no joelho em indivíduos japoneses sem tratamento médico. |
| Extrato de folhas de <i>P. guajava</i> (DER e solvente extrator não informados), padronizado em 0,33% de flavonóis. | Duas doses de extrato foram avaliadas (3 e 6 mg/dia) | Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, realizado em 197 mulheres com dismenorria primária. Foram definidos quatro grupos de intervenção: duas doses de extrato; ibuprofeno; placebo. As participantes foram acompanhadas por 4 meses. A principal variável de desfecho foi a intensidade da dor abdominal medida de acordo com uma escala visual analógica (VAS). | (261) | Na maior dose testada, o extrato padronizado reduziu significativamente a dor menstrual em comparação com o tratamento convencional e placebo. |

| Preparação vegetal | Posologia/Concentração | Modelo experimental | Ref. | Principais conclusões |
|---|--|---|-------|--|
| Folhas (Formulação Gel 3% com extrato de <i>P. guajava</i>). | Dose única. A aplicação do gel se deu diretamente na bolsa periodontal dos 30 sítios selecionados, a partir da introdução de uma cânula. Uma pressão firme dos dedos foi aplicada por 2 minutos para permitir que o gel fluísse uniformemente através da bolsa. O excesso do gel que fluiu para fora da bolsa foi limpo com algodão. | Ensaio clínico randomizado com 15 pacientes, totalizando 30 sítios de análises. Foram avaliados índices de placa, gengival e de sangramento, além da PPD, CAL e testes microbiológicos. | (262) | A administração local de gel contendo 3% do extrato vegetal juntamente com raspagem e alisamento radicular foi eficaz no tratamento de periodontite crônica. |

Houve melhora geral significativa nos parâmetros clínicos avaliados durante o período do estudo para o grupo teste, quando comparado ao grupo controle, a saber: redução significativa em índices específicos do local, PPD ($2,74 \pm 0,283$), e ganho em CAL ($2,8 \pm 0,152$) nos locais de teste em três meses. Houve também melhorias nos parâmetros microbiológicos. Os resultados mostram que o uso adjuvante do gel contendo o extrato vegetal é eficaz no tratamento da periodontite crônica (262).

SEGURANÇA TOXICOLÓGICA

Toxicidade de dose única. Um estudo toxicológico agudo avaliou as folhas de *P. guajava*, em dois modelos experimentais: 1) dose letal média (DL_{50}) em camundongos suíços e; 2) toxicologia alternativa (classes tóxicas agudas) em ratos Wistar. Nenhuma morte ocorreu com a utilização de doses até 2.000 mg/kg, e os resultados histológicos não sugeriram danos atribuíveis à toxicidade do material vegetal testado (263).

O extrato aquoso de folhas da espécie (DER não informada), administrado por via oral em camundongos, apresentou DL_{50} superior a 20,0 g/kg (264). Em outro estudo, o infuso (DER 9:1), foi administrado a camundongos e ratos, nas doses de 1 g/kg, 2,5 g/kg e 5 g/kg, p.o. Nenhum dos animais foi a óbito em até 14 dias após a administração, mesmo na maior dose. Não

foram observadas alterações comportamentais em comparação com o grupo controle (265).

Extratos de raízes e de folhas de *P. guajava* foram avaliados quanto à toxicidade a partir de uma dose única de 2000 mg/kg em ratos Wistar. Os extratos aquoso e etanólico (DER não informadas) não induziram mortalidade nos ratos tratados. Nenhum efeito significativo nos parâmetros hematológicos e bioquímicos foi observado em comparação ao grupo controle. Contudo, o extrato etanólico das raízes reduziu os valores de AST, apesar de os dados histológicos hepáticos e renais não mostrarem qualquer alteração (266).

Um extrato metanólico de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi administrado na dose de 5000 mg/kg (p.o) e não causou óbito ou sinais clínicos de toxicidade nos animais testados (ratos de ambos os sexos). Os animais foram observados durante 14 dias e nenhuma alteração histopatológica do fígado e rins mostrou alterações preocupantes. Os parâmetros hematológicos permaneceram na faixa do grupo controle. A DL_{50} do extrato foi estimada como sendo maior que 5000 mg/kg (267).

A administração oral de 100–500 mg/kg de um extrato aquoso de folhas de *P. guajava* (DER não informada) em ratos Wistar foi avaliada e não mostrou efeitos tóxicos significativos nos animais após 72 h. Insônia e aparente irritabilidade foram observadas em alguns animais, apenas com a utilização das maiores doses (400 e 500

mg/kg) (11). Outro estudo mostrou que a DL_{50} de um extrato aquoso das folhas da planta (DER 40:1) foi de 1534 mg/kg (31). A administração oral, em camundongos, de um extrato etanólico de folhas de *P. guajava* (DER não informada), nas doses 300 mg/kg, 2000 mg/kg e 5000 mg, mostrou que, até a dose de 2000 mg/kg, não foram observados óbitos (268).

A ação nefrotóxica de um extrato hidroetanólico (etanol a 80%) de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi avaliada e análises bioquímicas mostraram concentrações de ureia e creatinina sérica aumentadas no grupo tratado, quando comparadas com o grupo controle. Apesar disso, os níveis de sódio e potássio séricos mantiveram-se inalterados, com exceção dos dias 5 e 7, nos quais foi observada uma redução significativa do sódio sérico nos animais tratados, em comparação com o grupo controle. A análise histopatológica do fígado mostrou inflamação e necrose leves no trato portal dos animais tratados, avaliados nos dias 1 e 3. Foi observada congestão do trato portal no dia 5 e necrose hepática difusa, no dia 7. Quanto aos rins, no dia 1 não foi observada qualquer lesão; contudo, nos dias 3, 5 e 7 foi observada congestão leve dos vasos e túbulos (269).

Ogueri e cols. (2014) avaliaram a toxicidade hepática de um extrato aquoso de folhas de *P. guajava* (DER 10:1) em ratos com diabetes induzida por aloxano (i.p.) e não constataram qualquer alteração na atividade das enzimas hepáticas fosfatase alcalina (ALP), ALT e AST, nos grupos tratados, quando comparados aos grupos controles. Contudo, houve uma redução da atividade no grupo composto por animais diabéticos não tratados, o que sugere, por outro lado, uma possível ação hepatoprotetora do extrato (270).

Carvalho e cols. (2002) determinaram a toxicidade aguda e a DL_{50} de um extrato hidroalcoólico (etanol 70%) de caule e de folhas de *P. guajava* (DER não informada). Para o estudo toxicológico, trinta e seis camundongos *Mus musculus* receberam o derivado por via intraperitoneal e os resultados sugeriram que a atividade tóxica do extrato hidroalcoólico não foi relevante ($DL_{50}=779,17$ mg/kg) (271).

Toxicidade de dose repetida. Em teste de toxicidade de dose repetida, um extrato hidroalcoólico (etanol 80%) de folhas de *P. guajava* (DER 40:1) foi avaliado frente a suas ações sobre as enzimas consideradas marcadores das funções hepáticas e renais em ratos. Doses diárias (durante 7 dias) de 150 mg/kg do extrato foram administradas ao grupo teste (n=20). As análises bioquímicas e histopatológicas mostraram que a administração do extrato afetou as atividades enzimáticas de ALT (alanina aminotransferase), AST (aspartato aminotransferase), ALP (fosfatase alcalina) e ACP (8-fosfatase ácida) e também induziu seu extravasamento para o compartimento extracelular (272).

Um extrato aquoso de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi administrado, por gavagem, a 128 ratos de ambos os sexos. As doses utilizadas foram de 0,2, 2,0 e 20,0 g/kg/dia (1, 10 e 100 vezes a dose terapêutica normal para o tratamento de diarreia) durante 6 meses. Os resultados mostraram que, ao final do tratamento, o ganho de peso corporal em ratos machos tratados, foi menor. Ainda nos ratos, foram observados aumentos significativos de glóbulos brancos, na dosagem de ALP e de transaminase glutâmico pirúvica (TGP) e nos níveis de ureia, enquanto os níveis de sódio e o colesterol séricos apresentaram-se reduzidos, indicando hepatotoxicidade nos ratos. Nas fêmeas tratadas, os níveis de sódio, potássio e albumina séricos estavam aumentados e plaquetas e globulina sérica apresentaram-se reduzidas. A análise histopatológica mostrou leve hidronefrose, tanto no grupo tratado, quanto no grupo controle, de machos. Contudo, nas fêmeas tratadas, adicionalmente, a ocorrência de nefrocalcinose e pielonefrite crônica foi observada (264).

As doses 3200 e 6400 mg/kg de um extrato metanólico de folhas de *P. guajava* (DER 4:1) foram avaliadas em ratos, durante 14 dias. Não houve diferença entre os grupos (tratados e o controle) quanto ao peso corporal, temperatura corporal, ingesta de ração e água. Além disso, não houve óbitos nas primeiras 72 h de observação (273). Outro derivado das folhas da espécie, um extrato aquoso (DER 10:1), foi avaliado em ratos, de ambos os sexos, durante 30 dias e também

não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos quanto aos seguintes parâmetros: níveis séricos de ALT, AST, ALP, albumina sérica e proteína sérica total. A análise histopatológica do fígado mostrou que o tecido estava bem preservado, o citoplasma não estava vacuolado e os sinusoides bem demarcados. Nenhuma área de infiltração inflamatória e mudanças degenerativas foi observada, indicando integridade hepática (274).

Um extrato hidroetanólico (etanol a 75%) de folhas de *P. guajava* (DER 1:3 p/v) foi avaliado quanto aos efeitos no desenvolvimento de coelhos. Concentrações de 1, 2 e 3 mL/kg do extrato foram testadas e nenhuma causou alterações na ingesta de ração diária dos animais, que foram acompanhados até a 13ª semana de idade. Os grupos que utilizaram as maiores concentrações de extrato como suplementação tiveram maior taxa de desenvolvimento, com maior porcentagem de carcaça. O extrato não afetou a concentração de proteínas plasmáticas e reduziu os níveis de metabólitos lipídicos, exceto LDL. Houve redução significativa dos níveis de MDA e das células brancas (WBC) nos grupos que utilizaram 2 e 3 mL/kg do extrato. A concentração de hemoglobina, volume celular (PCV) e o número de células vermelhas (RBC) e de plaquetas não foram afetados (275).

Genotoxicidade. A avaliação genotóxica de dois extratos, um aquoso (DER 78,6:1) e um hexânico (DER 19:1), obtidos a partir das folhas secas pulverizadas de *P. guajava*, foi realizada em um sistema de teste de indução de segregação somática de curto prazo, *in vitro*, utilizando *Aspergillus nidulans*, linhagem D-30 (portador de 4 mutações recessivas para a cor dos conídios, considerado marcador de agentes genotóxicos); além da realização de ensaio de micronúcleos na medula óssea de camundongo. No ensaio utilizando a cepa fúngica, não foram observados efeitos genotóxicos nas concentrações estudadas dos extratos aquoso (0,0012 – 1,273 mg/mL de meio de cultivo) e hexânico (0,053 – 0,530 mg/mL de meio de cultivo). Os resultados obtidos a partir do ensaio de micronúcleos, não mostraram diferenças significativas no índice de citotoxicidade medular e na frequência de indu-

ção de micronúcleos, em termos de sexo, dose e interação sexo x dose e sugeriram ausência de genotoxicidade e efeito mutagênico nos extratos testados (263).

A avaliação de possíveis efeitos genotóxicos de um extrato aquoso de folhas de *P. guajava*, obtido por maceração (DER não informada), foi realizada em pontas de raízes de *Allium cepa*. O extrato, avaliado nas concentrações 0,01, 0,03, 0,06, 0,08 e 11,0 g/mL, mostrou inibição do crescimento da raiz dependente da concentração do extrato. O índice mitótico para o controle (sem tratamento) foi de 6,4%; de 6,0 % para a concentração de 0,01 g/mL do extrato; 2,0% para 0,03 g/mL; 4,2 % para 0,06 g/mL; 2,4% para a concentração de 0,08 g/mL; e 1,1 % para a concentração de 11 g/mL. Algumas aberrações cromossômicas foram observadas (cromossomos vagantes, c-mitose, células binucleadas, entre outras) (276).

O potencial genotóxico de duas concentrações de uma infusão de folhas de *P. guajava* (DER não informada) foi avaliado, por três métodos: em *Allium cepa*, por meio da análise de células meristemáticas provenientes de pontas de raízes tratadas; em células de medula óssea de ratos Wistar; e em linfócitos de sangue humanos. A concentração mais elevada (26,2 mg/mL) causou uma inibição da divisão celular nas células da ponta da raiz da cebola. Contudo, houve recuperação da divisão celular após a descontinuação do tratamento. Nenhuma alteração estatisticamente significativa foi encontrada, tanto no ciclo celular quanto no número de alterações cromossômicas, após os tratamentos, em células de rato ou em cultura de linfócitos humanos após os tratamentos (277).

A avaliação dos efeitos de uma infusão de *P. guajava* na germinação, pontas de raízes e células meristemáticas de *Latuca sativa* mostrou potencial efeito genotóxico da planta. As investigações foram realizadas para cinco concentrações de infusão, correspondendo a 2,5; 5,0; 10,0; 20,0 e 40,0 g de folhas, por 1 litro de infusão, preparada a partir de três variedades cultivares de goiaba (Paluma, Pedro Sato e Roxa). A germinação de sementes e o crescimento de raízes em *L. sativa* expostas à infusão diminuíram com o aumento

da concentração do derivado, independente da cultivar testada. Para o índice mitótico, nenhuma diferença estatística foi observada. Contudo, houve um aumento significativo na frequência de alterações do ciclo celular, especialmente para as concentrações mais altas. Assim, os autores sugeriram que a espécie vegetal não deve ser utilizada de forma indiscriminada na medicina popular (279). Contudo, é importante ressaltar que as alterações observadas se concentraram nas maiores doses. Em um estudo semelhante, o extrato fluido (etanol a 40%) de folhas *P. guajava* mostrou ausência de atividade genotóxica até a concentração de 0,856 mg/mL (279).

CONCLUSÃO

Os extratos obtidos a partir das folhas de *P. guajava* têm sido estudados por seus altos níveis de compostos e suas possíveis ações biológicas. Numerosos compostos químicos bioativos presentes em derivados da espécie vegetal, como flavonoides, triterpenoides, sesquiterpenos, glicosídeos, alcaloides e saponinas desempenham papel fundamental no tratamento de diversos processos patológicos.

As folhas de *P. guajava* possuem características peculiares que promovem diversas aplicações

como componente vegetal promissor na pesquisa medicinal. Alguns estudos trazem resultados experimentais que corroboram o uso tradicional das folhas de *P. guajava* L. no tratamento de inflamações. Todavia, muitos estudos deixam lacunas consideráveis, como por exemplo, os que carecem de informações detalhadas sobre os métodos de uso, tipo de preparo e administração.

Assim, derivados das folhas de *P. guajava* L., com suas múltiplas propriedades medicinais, precisam ser mais desenvolvidos para maior aplicabilidade. Em estudos futuros, a identificação e isolamento de substâncias químicas ativas da espécie vegetal para o desenvolvimento de produtos específicos, além da realização de ensaios clínicos abrangentes e robustos, pode garantir maior segurança na utilização de derivados foliares da espécie vegetal no tratamento de doenças inflamatórias.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Universidade de Brasília, ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq, processo 441203/2017-5) e pela bolsa concedida à doutoranda à Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF, processo 193-00001149/2021-92).

REFERÊNCIAS

1. Lorenzi H, Matos FJA. Plantas Medicinais no Brasil nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum. 2002.
2. Gilbert B, Ferreira JLP, Alves LF. Monografias de plantas medicinais brasileiras e aclimatadas. Curitiba: ABIFITO/Sépia Editora e Gráfica.; 2005.
3. BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6a ed. 6, editor. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2019.
4. TROPICOS (<http://www.tropicos.org>) [Internet]. Missouri Botanical Garden. 2019 [cited 10 de agosto 2019].
5. WHO. Monographs on selected medicinal plants. Geneva: World Health Organization; 2009. 456 p.
6. BRASIL. Farmacopeia dos Estados Unidos do Brasil. 1a ed. Silva RADS, editor. São Paulo: Companhia Editora Nacional; 1929.
7. BRASIL. Memento Fitoterápico da Farmacopeia Brasileira. Brasília: Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2016. 136 p.
8. BRASIL. Formulário de Fitoterápicos da Farmacopeia Brasileira. edição, editor. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2021.
9. Lin J, Puckree T, Mvelase TP. Anti-diarrhoeal evaluation of some medicinal plants used by Zulu traditional healers. J Ethnopharmacol. 2002;79:53-56. DOI:10.1016/S0378-8741(01)00353-1.

10. Lutterodt GD. Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhoea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *J Ethnopharmacol.* 1992;37:151-157. DOI:10.1016/0378-8741(92)90073-z.
11. Etuk EU, Francis UU. Acute Toxicity and Efficacy of *Psidium guajava* Leaves Water Extract on *Salmonella Typhi* Infected Wistar Rats. *Pak J Biol Sci.* 2003;6(3):195-197. DOI:10.3923/pjbs.2003.195.197.
12. Birdi T, Krishnan GG, Kataria S, Gholkar M, Daswani P. A randomized open label efficacy clinical trial of oral guava leaf decoction in patients with acute infectious diarrhoea. *J Ayurveda Integr Med* 2020;11:163-172. DOI:10.1016/j.jaim.2020.04.001.
13. Shetty S, Shankarapillai R, Vivekanandan G, Shetty RM, Reddy CS, Reddy H, Mangaleka SB. Evaluation of the Efficacy of Guava Extract as an Antimicrobial Agent on Periodontal Pathogens. *J Contemp Dent Pract.* 2018;19(6):690-697. DOI:10.5005/jp-journals-10024-2321.
14. Mehta VV, Rajesh G, Rao A, Shenoy R, Mithun Pai BH. Antimicrobial Efficacy of *Punica granatum* mesocarp, *Nelumbo nucifera* Leaf, *Psidium guajava* Leaf and *Coffea Canephora* Extract on Common Oral Pathogens: An In-vitro Study. *J Clin Diagnostic Res.* 2014;8(7):ZC65-ZC68. DOI:10.7860/JCDR/2014/9122.4629.
15. Vignesh R, Rekha CV, Baghkomeh PN, Annamalai S, Sharmin D. Comparative evaluation of antimicrobial efficacy of an alternative natural agent for disinfection of toothbrushes. *Eur J Dentistry.* 2017;11(1):111-116. DOI:10.4103/ejd.ejd_196_16.
16. Nayak N, Varghese J, Shetty S, Bhat V, Durgekar T, Lobo R, Nayak UY, U V. Evaluation of a mouthrinse containing guava leaf extract as part of comprehensive oral care regimen - a randomized placebo controlled clinical trial. *BMC Complement Altern Med.* 2019;19:1-10. DOI:1186/s12906-019-2745-8.
17. Wet H, Nkwanyana MN, van Vuuren SF. Medicinal plants used for the treatment of diarrhoea in northern Maputaland, KwaZulu-Natal Province, South Africa. *J Ethnopharmacol.* 2010;130(2):284-289. DOI:10.1016/j.jep.2010.05.004.
18. Ahmad F, Ismail G. Medicinal plants used by Kadazandusun communities around Crocker Range. *ARBEC.* 2003;1(3):1-10.
19. Madikizela B, Ndhkala AR, Finnie JF, Van Staden J. Ethnopharmacological study of plants from Pondoland used against diarrhoea. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(1):61-71. DOI:10.1016/j.jep.2012.01.053.
20. Stark TD, Mtui DJ, Balemba OB. Ethnopharmacological Survey of Plants Used in the Traditional Treatment of Gastrointestinal Pain, Inflammation and Diarrhea in Africa: Future Perspectives for Integration into Modern Medicine. *Animals.* 2013;3:158-227. DOI:10.3390/ani3010158.
21. Rawat P, Singh PK, Kumar V. Evidence based traditional anti-diarrheal medicinal plants and their phytochemicals. *Biomed Pharmacother.* 2017;96:1453-1464. DOI:10.1016/j.biopha.2017.11.147.
22. Bisi-Johnson MA, Obi CL, Samuel BB, Eloff JN, Okoh AI. Antibacterial activity of crude extracts of some South African medicinal plants against multidrug resistant etiological agents of diarrhoea. *BMC Complement Altern Med.* 2017;17(1):321. DOI:10.1186/s12906-017-1802-4.
23. Oh WK, Lee CH, Lee MS, Bae EY, Sohn CB, Oh H, Kim BY, Ahn JS. Antidiabetic effects of extracts from *Psidium guajava*. *J Ethnopharmacol.* 2005;96(3):411-5. DOI:10.1016/j.jep.2004.09.041.
24. Shen SC, Cheng Fc Fau - Wu N-J, Wu NJ. Effect of guava (*Psidium guajava* Linn.) leaf soluble solids on glucose metabolism in type 2 diabetic rats. *Phytother Res* 2008;22:1458-1464. DOI:10.1002/ptr.2476.
25. Tella T, Masola B, Mukaratirwa S. The effect of *Psidium guajava* aqueous leaf extract on liver glycogen enzymes, hormone sensitive lipase and serum lipid profile in diabetic rats. *Biomed Pharmacother.* 2019;109:2441-2446. DOI:10.1016/j.biopha.2018.11.137.
26. Jang M, Jeong S-W, Cho SK, Ahn KS, Lee JH, Yang DC, Kim J-C. Anti-inflammatory effects of an ethanolic extract of guava (*Psidium guajava* L.) leaves in vitro and in vivo. *J Med Food.* 2014;17(6):678-685. DOI:10.1089/jmf.2013.936.
27. Kim MH, Kim JN, Han SN, Kim HK. Ursolic acid isolated from guava leaves inhibits inflammatory mediators and reactive oxygen species in LPS-stimulated macrophages. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 2015;37(3):228-235. DOI:10.3109/08923973.2015.1021355.
28. Araújo AA, Soares LAL, Assunção Ferreira MR, Souza Neto MA, Silva GR, Araújo RF, Guerra GCB, Melo MCN.

- Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone–water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. *J Ethnopharmacol.* 2014;156(1):88-96. DOI:10.1016/j.jep.2014.07.031.
29. Dutta S, Das S. A study of the anti-inflammatory effect of the leaves of *Psidium guajava* Linn. on experimental animal models. *Pharmacognosy Res.* 2010;2(5):313-317. DOI:10.4103/0974-8490.72331.
 30. Cáceres A. *Vademécum Nacional de Plantas Medicinales.* Guatemala: Editorial Universitaria; 2009. 318 p.
 31. Ojewole JA, Awe Eo Fau - Chiwororo WDH, Chiwororo WD. Antidiarrhoeal activity of *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae) leaf aqueous extract in rodents. *J Smooth Muscle Res* 2008;44(6):195-207. DOI: 10.1540/jsmr.44.195.
 32. Gutierrez RM, Mitchell S Fau - Solis RV, Solis RV. *Psidium guajava*: a review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *J Ethnopharmacol.* 2008;117:1-27. DOI:10.1016/j.jep.2008.01.025.
 33. Morais-Braga MFB, Sales DL, Santos Silva F, Chaves TP, Bitu VCN, Avilez WMT, et al. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC. potentiate the effect of antibiotics against Gram-positive and Gram-negative bacteria. *Eur J Integr Med.* 2016;8(5):683-687. DOI:10.1016/j.eujim.2016.07.001.
 34. Winsa H. Property of *Psidium guajava* L. Leaves in Treatment of Diarrhea. *Maranatha J Med Health.* 2002;1(2):1-5.
 35. Semenya SS, Maroyi A. Medicinal plants used by the Bapedi traditional healers to treat diarrhoea in the Limpopo Province, South Africa. *J Ethnopharmacol.* 2012;144(2):395-401. DOI:10.1016/j.jep.2012.09.027.
 36. Kisangau DP, Lyaruu HVM, Hosea KM, Joseph CC. Use of traditional medicines in the management of HIV/AIDS opportunistic infections in Tanzania: a case in the Bukoba rural district. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2007;3(1):29. DOI:10.1186/746-4269-3-29.
 37. Rahman AHMM, Anisuzzaman M, Haider S, Ahmed F, Islam AKMR, Naderuzzaman ATM. Study of Medicinal Plants in the Graveyards of Rajshahi City. *J Agric Biol Sci.* 2008;4(1):70-74.
 38. Shanmugam S, Annadurai M, Rajendran K. Ethnomedicinal plants used to cure diarrhoea and dysentery in Pachalur hills of Dindigul district in Tamil Nadu, Southern India. *J Appl Pharm Sci.* 2011;1(08):94-97.
 39. Rahman AHMM. Ethno-botanical Survey of Traditional Medicine Practice for the Treatment of Cough, Diabetes, Diarrhea, Dysentery and Fever of Santals at Abdullahpur Village under Akkelpur Upazilla of Joypurhat District, Bangladesh. *Biomed Pharmacother.* 2013;1(2):27-30. DOI:10.12691/bb-1-2-6.
 40. Njume C, Goduka NI. Treatment of Diarrhoea in Rural African Communities: An Overview of Measures to Maximise the Medicinal Potentials of Indigenous Plants. *Int J Environ Res Public Health.* 2012;9(11):3911-3933. DOI:10.390/ijerph9113911.
 41. Díaz-de-Cerio E, Verardo V, Gómez-Caravaca AM, Fernández-Gutiérrez A, Segura-Carretero A. Health Effects of *Psidium guajava* L. Leaves: An Overview of the Last Decade. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4):897. DOI:10.3390/ijms18040897.
 42. Amri E, Kisangau D. Ethnomedicinal study of plants used in villages around Kimboza forest reserve in Morogoro, Tanzania. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2012;8(1):1. DOI:10.1186/746-4269-8-1.
 43. Anbuselvi S, Jeyanthi R. Phytochemical Biochemical and Antimicrobial Activity of *Psidium Guajava* Leaf Extract. *J Pharm Sci Res.* 2017;9(12):2431-2433.
 44. Palombo EA. Phytochemicals from traditional medicinal plants used in the treatment of diarrhoea: modes of action and effects on intestinal function. *Phytother Res.* 2006;20(9):717-24. DOI:10.1002/ptr.907.
 45. Chaudhary N, Tripathi S. A review on multipurpose plant: *Psidium guajava*. *Int J Pharmacogn Phytochem Res.* 2014;6(1):118-121.
 46. Chinsebu KC, Hedimbi M. An ethnobotanical survey of plants used to manage HIV/AIDS opportunistic infections in Katima Mulilo, Caprivi region, Namibia. *J Ethnobiol Ethnomed.* 2010;6(1):25. DOI:10.1186/746-4269-6-25.
 47. Chukwuma EC, Soladoye MO, Feyisola RT. Traditional medicine and the future of medicinal Plants in Nigeria. *J Med Plant Res.* 2015;3(4):23-29.
 48. Cole AT, Kayode J. Healing From Households: Urban Trees in the Management of Diarrhea and Dysentery in Ijesa Region, Nigeria. *Bio-Science Res Bull.* 2020;36(2):64-69. DOI:10.5958/2320-3161.2020.00009.7.
 49. Metwally AM, Omar AA, Ghazy NM, Harraz FM, El Sohafy SM. Monograph of *Psidium guajava* L. leaves. *Pharmacogn J.* 2011;3(21):89-104. DOI:10.5530/pj.2011.21.17.

50. Shittu OB, Ajayi OL, Bankole SO, Popoola TOS. Intestinal ameliorative effects of traditional Ogi-tutu, *Vernonia amygdalina* and *Psidium guajava* in mice infected with *Vibrio cholera*. *Afr Health Sci*. 2016;16(2):620-628. DOI:10.4314/ahs.v16i2.33.
51. Jahan R, Jannat K, Shoma JF, Khan MA, Shekhar HU, Rahmatullah M. Drug Discovery and Herbal Drug Development: A Special Focus on the Anti-diarrheal Plants of Bangladesh. In: Sen S, Chakraborty R, editors. *Herbal Medicine in India: Indigenous Knowledge, Practice, Innovation and its Value*. Singapore: Springer Singapore; 2020. p.363-400. DOI:10.1007/978-981-13-7248-3_23.
52. Thiel AM, Quinlan MB. Maya Medicinal Fruit Trees: Q'eqchi' Homegarden Remedies. *Econ Bot*. 2020;2020:1-7. DOI:10.1007/s12231-020-09506-z.
53. Amuri B, Maseho M, Simbi L, Duez P, Byanga K. Ethnobotanical survey of herbs used in the management of diabetes mellitus in Southern Katanga Area/DR Congo. *Pan Afr Med J*. 2018;30:218. DOI:10.11604/pamj.2018.30.218.718.
54. Abujam S, Shah R. Study on the ethnomedicinal system of local people of Dibrugarh, Assam. *J Pharm Innov*. 2012;2(2):17-28.
55. Borah PK, Gogoi P, Phukan AC, Mahanta J. Traditional medicine in the treatment of gastrointestinal diseases in upper Assam. *J Pharm Innov*. 2006;5(4):510-512.
56. Farhana A, Hossain M. Proximate analysis, phytochemical screening and antioxidant activity of *Psidium guajava* leaves growing in coastal area of Bangladesh. *World J Pharm Pharm Sci*. 2015;4(5):140-151.
57. Lemos ICS, Silva LG, Delmondes GA, Lima CNF, Fernandes GP, Barbosa R, et al. Natural resource use in traditional community for the treatment of diarrheal diseases in children from the Northeast of Brazil. *J Med Plant Res*. 2016;4(1):30-34.
58. Bisi-Johnson MA, Obi CL, Kambizi L, Nkomo M. A survey of indigenous herbal diarrhoeal remedies of OR Tambo district, Eastern Cape Province, South Africa. *Afr J Biotechnol*. 2010;9(8):1245-1254. DOI:10.5897/AJB09.1475.
59. Mohapatra SS, Sarma J, Roy RK, Panigrahi S, Ganguly SJ. Ethnomedicinal Plants Used in Balasore District of Odisha: A Comprehensive Report. *Int J Curr Microbiol Appl Sci*. 2018;7(1):1959-1963. DOI:10.20546/ijcmas.2018.701.237.
60. Rahman AHMM, Keya MA. Traditional Medicinal Plants Used by Local People at the Village Sabgram under Sadar Upazila of Bogra District, Bangladesh. *Int Res J Plant Sci*. 2015;3(2):31-37. DOI:10.12691/plant-3-2-2.
61. Khan SU, Khan RU, Mehmood S, Khan A, Ullah I, Bokhari TZ. Medicinal Plants Used to Cure Diarrhea and Dysentery by the Local Inhabitants of District Bannu, Khyber Pakhtoonkhwa, Pakistan. *Adv Pharm Ethnomed*. 2013;1(1):15-18.
62. Sharaibi OJ, Osuntogun OS. Ethnomedicinal information and phytochemical screening of medicinal plants used in the treatment of diarrhea in Lagos State, Nigeria. *Eur J Med Plants*. 2017;19(4):1-7. DOI:10.9734/EJMP/2017/26815.
63. Chimire K, Bastakoti RR. Ethnomedicinal knowledge and healthcare practices among the Tharus of Nawalparasi district in central Nepal. *For Ecol Manage*. 2009;257(10):2066-2072. DOI:10.1016/j.foreco.2009.01.039.
64. Henry SC, Francis A, Kofi A. Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diarrhoea and skin ulcer in the Brong Ahafo region of Ghana. *J Med Plant Res*. 2013;7(44):3280-325. DOI:10.5897/JMPR2013.5170.
65. Arquion R. Ethnobotanical Study of Medicinal Plants for Diarrhea in Agusan del Sur, Philippines. *Int J Ecol Conserv*. 2016;18(1):138-162. DOI:10.7718/ijec.v18i1.1115.
66. Magassouba FB, Diallo A, Kouyaté M, Mara F, Mara O, Bangoura O, Camara A, Traoré S, Diallo AK, Zaoro M, Lamah K, Diallo S, Camara G, Traoré S, Kéita A, Camara MK, Barry R, Kéita S, Oularé K, Barry MS, Donzo M, Camara K, Toté K, Berghe DV, Totté J, Pieters L, Vlietinck AJ, Baldé AM. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of some plants used in Guinean traditional medicine. *J Ethnopharmacol*. 2007;114(1):44-53. DOI:10.1016/j.jep.2007.07.009.
67. Noumi E, Yomi A. Medicinal plants used for intestinal diseases in Mbalmayo Region, Central Province, Cameroon. *Fitoterapia*. 2001;72(3):246-254. DOI:10.1016/S0367-326X(00)00288-4.
68. Barbalho SM, Farinazzi-Machado FMV, Goulart RdA, Brunnati ACS, Machado AM, Ottoboni B, Nicolau CCT. *Psidium Guajava* (Guava): A Plant of Multipurpose Medicinal Applications. *MedArom Plants*. 2012;1(4):1-6. DOI:10.4172/2167-0412.1000104.
69. Barrett B. Medicinal Plants of Nicaragua's Atlantic Coast. *Econ Botany*. 1994;48(1):8-20. DOI:10.1007/BF02901375.

70. Namsa ND, Tangjang S. Natural pharmacopoeia used in traditional system of medicine for the treatment of diarrhoea in Arunachal Pradesh. *Med Plants*. 2011;3(3):1-11. DOI:0.5958/j.0975-4261.3.3.032.
71. Komiazky M, Palczewska M, Sitkiewicz I, Groves P. Use of Plant Extracts to Control and Treat AB5 Enterotoxin-Related Diarrhea. *Pol J Microbiol*. 2014;63(1):3-14.
72. Rahman AHMM, Kabir EZMF, Sima SN, Sultana RS, Nasiruddin M, Zaman ATMN. Study of an Ethnobotany at the Village Dohanagar, Naogaon. *J Appl Sci*. 2010;6(9):1466-1473.
73. Palombo EA. Traditional Plants and Herbal Remedies Used in the Treatment of Diarrheal Disease: Mode of Action, Quality, Efficacy, and Safety Considerations. In: Aqil IAF, Owais M, eds. *Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drugs*; Wiley; 2006. p. 247-384.
74. Chassagne F, Butaud J, Torrente F, Conte E, Ho R, Raharivelomanana P. Polynesian medicine used to treat diarrhea and ciguatera: An ethnobotanical survey in six islands from French Polynesia. *J Ethnopharmacol*. 2022;292:1-17. DOI: 10.1016/j.jep.2022.115186.
75. Agra M, Freitas P, Barbosa-Filho J. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. *Rev Bras Farmacogn*. 2007;17:114-140. DOI:10.1590/S0102-695X2007000100021.
76. Matos FJA. *Plantas Medicinais – Guia de seleção e emprego de plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil 2ª*, editor. Fortaleza: Imprensa Universitária UFC2000. 346 p.
77. BRASIL. Dispõe sobre a notificação de drogas vegetais junto à Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e dá outras providências. Resolução da Diretoria Colegiada – RDC nº 10, de 09 de março de 2010. Diário Oficial da União, Poder Executivo, Brasília: Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). 2010.
78. Panizza ST, Veiga RS, Almeida C. *Uso tradicional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos*. 1, editor. São Luiz, MA: CONBRAFITO; 2012.
79. Lozoya X, Reyes-Morales H, Fau - Chavez-Soto MA, Chavez-Soto Ma Fau - Martinez-Garcia MdC, Martinez-Garcia Mdel C Fau - Soto-Gonzalez Y, Soto-Gonzalez Y Fau - Doubova SV, Doubova SV. Intestinal anti-spasmodic effect of a phyto drug of *Psidium guajava* folia in the treatment of acute diarrheic disease. *J Ethnopharmacol*. 2002;83:19-24. DOI:10.1016/S0378-8741(02)00185-X.
80. Juárez-Vázquez MC, Carranza-Álvarez C, Alonso-Castro AJ, González-Alcaraz VF, Bravo-Acevedo E, Chamarro-Tinajero FJ, Solano E. Ethnobotany of medicinal plants used in Xalpatlahuac, Guerrero, México. *J Ethnopharmacol*. 2013;148(2):521-527. DOI:10.1016/j.jep.2013.04.048.
81. Lutterrodt GD. Inhibition of Microlax-induced experimental diarrhoea with narcotic-like extracts of *Psidium guajava* leaf in rats. *J Ethnopharmacol*. 1992;37(2):151-157.
82. Lutterrodt GD. Inhibition of gastrointestinal release of acetylcholine by quercetin as a possible mode of action of *Psidium guajava* leaf extracts in the treatment of acute diarrhoeal disease. *J Ethnopharmacol*. 1989;25:235-241. DOI:10.1016/0378-8741(89)90030-5.
83. Montellano BO. *Empirical Aztec Medicine*. Science, New Series. 1975;188(4185):215-220. DOI: 10.1126/science.1090996.
84. Lipp FJ. Ethnobotany of the Chinantec Indians, Oaxaca, Mexico. *Econ Bot*. 1971;25(3):234-244. DOI:10.1007/BF02860760.
85. Gupta GK, Chahal J, Arora D. *Psidium guajava* Linn: Current Research and Future Prospects. *J Pharm Res* 2011;4(1):42-46.
86. van Vuuren SF, Nkwanyana MN, de Wet H. Antimicrobial evaluation of plants used for the treatment of diarrhoea in a rural community in northern Maputaland, KwaZulu-Natal, South Africa. *BMC Complement Altern Med*. 2015;15(1):1-8. DOI:10.1186/s12906-015-0570-2.
87. Rout SD, Panda SK. Ethnomedicinal plant resources of Mayurbhanj district, Orissa. *Indian J Tradit Knowl*. 2010;9(1):68-72.
88. Rahman AHMM, Sarker AK. Investigation of Medicinal Plants at Katakhalī Pouroshova of Rajshahi District, Bangladesh and their Appl Ecol Environ Sci. 2015;3(6):184-192. DOI:10.12691/aees-3-6-4
89. Smita R, Sangeeta R, Kumar SS, Soumya S, Deepak P. An Ethnobotanical survey of Medicinal Plants in Semiliguda of Koraput District, Odisha, India. *Res J Recent Sci*. 2013;2(8):20-30. DOI:10.5829/idosi.bri.2012.5.4.502.
90. Martins EEA. *Plantas medicinais*. Viçosa: Editora UFV2000.

91. Matos FJA. Plantas Medicinais - Guia de seleção e emprego de Plantas Medicinais do Brasil. Fortaleza: IOCE;1989. 164 p.
92. Duncan EJ. The Guava. Living World, J Trinidad Tobago Field Nat Club. 1982;1981-1982:37-38.
93. Martínez GM, Barajas B. Estudio etnobotánico de las plantas medicinales en el mercado Libertad del área metropolitana de Guadalajara, Jal. Guadalajara: Universidad de Guadalajara; 1991.
94. Pragada PM, Rao DS, Malleboyina V. Study of some ethnomedicinal plants for treatment of dysentery of North Coastal Andhra Pradesh, India. Int J Biosci. 2012;2(1):18-24.
95. Rai PK, Singh SK, Kesari AN, Watal G. Glycaemic evaluation of *Psidium guajava* in rats. Indian j med res. 2007;126:22-27.
96. Akram M, Daniyal M, Ali A, Khan I, Zainab R, Usmanghani K, et al. Current Knowledge and Therapeutic Strategies of Herbal Medicine for Acute Diarrhea. Perspective of Recent Advances in Acute Diarrhea: Intechopen; 2020. p. 1-108. DOI:10.5772/intechopen.82649.
97. Brandão MGL, Cosenza GP, Grael CFF, Netto Jr NL, Monte-Mór RLM. Traditional uses of American plant species from the 1st edition of Brazilian Official Pharmacopoeia. Rev Bras Farmacogn. 2009;19(2 A):478-487. DOI:10.1590/S0102-695X2009000300023.
98. Heinrich M, Ankli A, Frei B, Weimann C, Sticher O. Medicinal plants in Mexico: Healers' consensus and cultural importance. Soc Sci Med. 1998;47(11):1859-1871. DOI:10.016/s0277-9536(98)00181-6.
99. Leonti M, Vibrans H, Sticher O, Heinrich M. Ethnopharmacology of the Popoluca, Mexico: an evaluation. J Pharm Pharmacol. 2001;53(12):1653-1669. DOI:10.211/0022357011778052.
100. Mejía K, Rengifo E. Plantas Medicinales de Uso Popular en la Amazonía Peruana. 2ª, editor. Lima - Peru: Agencia Española de Cooperación Internacional; 2000. 286 p.
101. Mitchell SA, Ahmad MH. A review of medicinal plant research at the University of the West Indies, Jamaica, 1948-2001. West Indian Med J. 2006;55(4):243-269. DOI:10.1590/s0043-31442006000400008.
102. Poll E. Medicinal Plants of Guatemala with Hypoglycemic Effects. Acta Hort. 1999;500:197-202. DOI:10.17660/ActaHortic.1999.500.29).
103. Almeida C, Foletto R, Baldisserotto B. Analysis of anti-diarrhoeic effect of plants used in popular medicine. Rev Saúde Pública. 1995;29(6):429-433. DOI:10.1590/S0034-89101995000600002.
104. Chandra KA, Wanda D. Traditional Method of Initial Diarrhea Treatment in Children. Compr Child Adolesc Nurs. 2017;40(sup 1):128-136. DOI:10.1080/24694193.2017.1386980.
105. Jaradat NA, Ayeshe OI, Anderson C. Ethnopharmacological survey about medicinal plants utilized by herbalists and traditional practitioner healers for treatments of diarrhea in the West Bank/Palestine. J Ethnopharmacol. 2016;182:57-66. DOI:10.1016/j.jep.2016.02.013.
106. Daswani P, Cholkar M, Birdi T. *Psidium guajava*: A single plant for multiple health problems of rural Indian population. Pharmacogn Rev. 2017;11(22):167. DOI:10.4103/phrev.phrev_17_17.
107. Allabi A, Busia K, Ekanmian V, Bakiono F. The use of medicinal plants in self-care in the Agonlin region of Benin. J Ethnopharmacol. 2011;133(1):234-243. DOI:10.1016/j.jep.2010.09.028.
108. Islam MT, Rahman AHMM. Folk medicinal plants used by the Santal tribal practitioners against diarrhea and dysentery in Tanore Upazila of Rajshahi District, Bangladesh. Int J Pharmacogn Phytochem Res. 2018;5(6):360-365. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.
109. Maroyi A. Ethnomedicinal uses of exotic plant species in South-central Zimbabwe. Int J Pharmacol. 2018;17(1):717-7.
110. Pardo O. Estudio comparativo de ocho especies Americanas de uso medicinal en Mozambique [on-line]. In: Chloris Chilensis - Rev Chilena Flora Veget. 1999;6(1). Disponível em: <https://www.chlorischile.cl/mozambique/INTRODUCCION.htm>.
111. Langgaard TJH. Diccionario de medicina domestica e popular Rio de Janeiro, Eduardo e Henrique Laemmert. 1865.
112. Morton JF. Caribbean and Latin American Folk Medicine and Its Influence in the United States. Quart J Crude Drug Res. 1980;18(2):57-75. DOI:10.3109/13880208009065179.
113. Akram M, Iqbal N, Aqeel M, Khalid N, Alamri S, Hashem M, Abrar M, Manan A, Islam W, Noman A. Exploration of medicinal phyto-diversity of the semi-arid area in punjab

- province, Pakistan. *J Anim Plant Sci.* 2020;30:1442-1464. DOI: 10.36899/JAPS.2020.6.0166.
114. Antonio N, Tuasona R. Ethnobotanical and phytochemical study of the medicinal plants used by Kanawan Aytas in Morong, Bataan, Philippines. *Indian J Tradit Knowl.* 2022;21:595-604. DOI:10.56042/ijtk.v21i3.31614.
 115. Alves PM, Leite P, Pereira JV, Pereira LF, Pereira M, Higino JS, Lima EO. Atividade antifúngica do extrato de *Psidium guajava* Linn. (goiabeira) sobre leveduras do gênero *Candida* da cavidade oral: uma avaliação *in vitro*. *Rev Bras Farmacogn.* 2006;16(2):192-196. DOI:10.1590/S0102-695X2006000200010.
 116. Díaz DAI, Arrúa RLD. *Catálogo ilustrado de 80 plantas medicinales del Paraguay.* JICA, editor. Assunción, Paraguay: AGR Sa; 2011. 178 p.
 117. Ravi K, Divyashree P. *Psidium guajava*: A review on its potential as an adjunct in treating periodontal disease. *Pharmacogn Rev.* 2014;8(16):96-100. DOI:10.4103/0973-7847.134233.
 118. Girón LM, Freire V, Alonzo A, Cáceres A. Ethnobotanical survey of the medicinal flora used by the Caribs of Guatemala. *J Ethnopharmacol.* 1991;34(2-3):173-187. DOI:10.1016/0378-8741(91)90035-C.
 119. Chauhan K, Negi S. Anti-Diabetic Property of *Catharanthus roseus* leaves and *Psidium guajava* Leaves. *J Adv Res Ayurveda, Yoga, Unani, Siddha Homeopathy.* 2020;7(1/2):1-5. DOI:10.24321/2394.6547.202001.
 120. Rao RR, Jamir NS. Ethnobotanical studies in Nagaland. I. medicinal plants. *Econ Botany.* 1982;36(2):176-181. DOI:10.1007/BF02858714.
 121. Islam T, Pieroni A, Uddin SB, Faruque MO. Medical ethnobotany of the Marma community of Rangamati district of Bangladesh. *Nord J Bot.* 2021;1-42. DOI: 10.1111/njb.03247.
 122. Roy CK, Kamath JV, Asad M. Hepatoprotective activity of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *Indian J Exp Biol.* 2006;44(4):305-311.
 123. Badola HK, Pradhan BK. Plants used in healthcare practices by limboo tribe in south-west of Khangchendzonga biosphere reserve, Sikkim, India. *Indian J Tradit Knowl.* 2013;12(3):355-369.
 124. Abdelrahim SI, Almagboul AZ, Omer MEA, Elegami A. Antimicrobial activity of *Psidium guajava* L. *Fitoterapia.* 2002;73(7):713-715. DOI:10.1016/S0367-326X(02)00243-5.
 125. Giovannini P, Howes M-JR, Edwards SE. Medicinal plants used in the traditional management of diabetes and its sequelae in Central America: A review. *J Ethnopharmacol.* 2016;184:58-71. DOI:10.1016/j.jep.2016.02.034.
 126. Adam M, Ahmed A, Yagi A, Yagi S. Ethnobotanical investigation on medicinal plants used against human ailments in Erkowit and Sinkat areas, Eastern Sudan. *Biodiversitas* 2020;21:3255-3262. DOI:10.13057/biodiv/d210748.
 127. Kaileh M, Berghe WV, Boone E, Essawi T, Haegeman G. Screening of indigenous Palestinian medicinal plants for potential anti-inflammatory and cytotoxic activity. *J Ethnopharmacol.* 2007;113(3):510-516. DOI:10.1016/j.jep.2007.07.008.
 128. Odoh U, Uzor P, Eze C, Akunne T, Onyegbulam C, Osadebe P. Medicinal plants used by the people of Nsukka Local Government Area, south-eastern Nigeria for the treatment of malaria: An ethnobotanical survey. *J Ethnopharmacol.* 2018;218:1-15. DOI: 10.1016/j.jep.2018.02.034.
 129. Warriker PK. *Indian medicinal plants: a compendium of 500 species.* Chennai, Orient Longman. 1995.
 130. House P, Lagos-Witte S, Torres C. *Manual popular de 50 plantas medicinales de Honduras.* 3 ed 1989.
 131. Steggerda M. *Some Ethnological Data Concerning One Hundred Yucatan Plants.* Bureau of American Ethnology Boletim 136. 1943; Artigos antropológicos (29): 189-226.
 132. Chernoviz PLN. *Formulario e Guia Medico.* Blot A, editor. Paris: Antiga Casa Roger e Chernoviz; 1927.
 133. Halos S. Medicinal Uses of Selected Fruit Trees and Woody Perennials In: Withington D, MacDicken KG, Sastry CB, Adams NR, editors. *Multipurpose tree species for small-farm use: Proceedings of an international workshop held November 2-5. Pattaya, Thailand 1988.* p. 282.
 134. Le Grand A. Les phytotherapies anti-infectieuses de la forêt-savane, senegal (afrique occidentale) III: Un resume des substances phytochimiques et l'activite anti-microbienne de 43 species. *J Ethnopharmacol.* 1989;25(3):315-338. DOI:10.1016/0378-8741(89)90037-8.
 135. Park B-J, Matsuta T, Kanazawa T, Park C-H, Chang K-J, Onjo M. Phenolic compounds from the leaves of *Psidium guajava* L. quercetin and its glycosides. *Chem Nat Compd.* 2012;48(3):447-479. DOI:10.1007/s10600-012-0280-7.

136. Vargas Alvarez D, Soto Hernández M, González Hernández VA, Mark Engleman E, Martínez Garza Á. Kinetics of accumulation and distribution of flavonoids in guava (*Psidium guajava*). *Agrociencia*. 2006;40(1):109-115.
137. Begum S, Hassan SI, Siddiqui BS. Two new triterpenoids from the fresh leaves of *Psidium guajava*. *Planta Med*. 2002;68(12):1149-1152. DOI:10.055/s-2002-36353.
138. Fu HZ, Luo YM, Li C, Yang JZ, Zhang DM. Psidials A-C, three unusual meroterpenoids from the leaves of *Psidium guajava* L. *Organic Lett*. 2010;12(4):656-659. DOI:10.1021/ol9024869.
139. Kamath JV, Nair R, Ashok Kumar CK, Mohana Lakshmi S. *Psidium guajava* L: A review. *Int J Green Pharm*. 2008;2(1):9-12.
140. Dakappa Shruthi S, Roshan A, Timilsina SS, Sunita S. A review on the medicinal plant *Psidium guajava* Linn. (Myrtaceae). *J Drug Deliv Ther*. 2013;3(2):162-168. DOI:10.22270/jddtv3i2.404.
141. Shah D, Shah SS, Khan I, Khan JM, Nabi M, Zeb J, Imad J, Khan I, Shah I, Khan MW. A Review of the Phytochemistry, Traditional Uses and Antibacterial Potential of *Psidium guajava*. *Lett Appl NanoBioScience*. 2020;10(3):2506-2514. DOI:10.33263/LIANBS103.25062514.
142. Liu XC, Lin DM, Liu M, Zhang M, Li Q, Wang J, Xu LL, Gao Y, Yang J. Chemical constituents of *Psidium guajava* and their antitumor and antifungal activities. *Zhongguo Zhongyao Zazhi*. 2021;46(15):3877-3885.
143. Sultana C, Kundo N, Islam S, Ahmed R, Afrin S, Saqueeb N, Waheb MII. Antioxidant, analgesic and antimicrobial activities of different fractions from methanolic extract of *Psidium guajava* L. leaves. *Int J Pharm Sci Res*. 2020;11:2733-2738. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.11(6).2733-38.
144. Raj A, Menon V, Sharma N. Phytochemical screening, antimicrobial, antioxidant and cytotoxic potential of different extracts of *Psidium guajava* leaves. *Int J Plant Res*. 2020;1-12. DOI:10.1007/s42535-020-00151-4.
145. Sudira IW, Merdana IM, Qurani SN. Preliminary Phytochemical Analysis of Guava Leaves (*Psidium guajava* L.) as Antidiarrheal in Calves. *Adv Trop Biodivers Environ Sci*. 2019;3(2):21-24. DOI:10.24843/ATBES.2019.v03.i02.p01.
146. Gayathri V, Kiruba D. Preliminary Phytochemical Analysis of Leaf Powder Extracts of *Psidium guajava* L. *Int J Pharmacogn Phytochem Res*. 2014;6(2):332-334.
147. Thenmozhi S, Rajan S. GC-MS analysis of bioactive compounds in *Psidium guajava* leaves. *J Pharmacogn Phytochem*. 2015;3(5):162-166.
148. Tambe R, Singhal RG, Bhise K, Kulkarni M. Phytochemical screening and HPTLC fingerprinting of leaf extracts of *Psidium guajava* Linn. *J Pharmacognosy Phytother*. 2014;3(1):52-56.
149. Ngene AC, Aguiyi JC, Chibuikwe CJ, Ifeanyi VO, Ukaegbu-Obi KM, Kim EG, Ohaeri UC, Onyemegbulem BO. Antibacterial Activity of *Psidium guajava* Leaf Extract against Selected Pathogenic Bacteria. *Adv Microbiol*. 2019;9(12):1012-1022. DOI:10.4236/aim.2019.912066
150. Rana R, Thakur R, Singla S, Goya S. *Psidium Guajava* Leaves: Phytochemical Study and Pharmacognostic Evaluation. *Himalayan J H Sci*. 2020;5(1):12-17. DOI:10.22270/hjhs.v5i1.48.
151. Emmanuel A, Kubmarawa D, Sara GY, Wahu A. Phytochemical Screening, Antioxidant and Antimicrobial Activities of the Essential Oils and Ethanol Extract of *Psidium guajava* Leaf. *Asian j phys chem sci*. 2019;7(4):1-8. DOI:10.9734/ajopacs/2019/v7i430102.
152. Vijaya Anand A, Velayuthaprabhu S, Rengarajan RL, Sampathkumar P, Radhakrishnan R. Bioactive Compounds of Guava (*Psidium guajava* L.). In: Murthy HN, Bapat VA, editors. *Bioactive Compounds in Underutilized Fruits and Nuts*. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 503-527. DOI:10.1007/978-3-030-30182-8_37.
153. Kaewkod T, Tobe R, Tragoolpua Y, Mihara H. Medicinal plant extracts protect epithelial cells from infection and DNA damage caused by colibactin-producing *Escherichia coli*, and inhibit the growth of bacteria. *J Appl Microbiol*. 2020;1-17. DOI:10.1111/jam.14817.
154. Chouegouong MT, Majoumouo MS, Menkem EZ, Yimgang LV, Toghueo RMK, Etchu KA, Boyom FF. Ethnopharmacological survey and antibacterial activity of medicinal plant extracts used against bacterial enteritis in rabbits. *Adv Trad Med*. 2021;1-11. DOI:10.1007/s13596-021-00615.
155. Budianto B, Arumsari A, Inayah N, Fatmaningrum A, Suparmi A. Comparison of the Effectiveness of Leaf Extracts of *Anredera cordifolia*, *Psidium guajava* and *Pogostemon cablin* on Inhibitory Power Over *Escherichia coli* Bacteria. *Vitae*. 2022;28:1-11. DOI:10.17533/udea.vitae.v28n3a345386

156. Bezerra CF, Rocha JE, Silva MKN, Freitas TS, Sousa AK, Carneiro JNP, Leal ALAB, Santos ATL, Cruz RP, Rodrigues AS, Sales DL, Coutinho HDM, Ribeiro PRV, Brito ES, Costa JGM, Menezes IRA, Almeida WO, Morais-Braga MFB. UPLC-MS-ESI-QTOF analysis and Anti-Candida activity of fractions from *Psidium guajava* L. S Afr J Bot. 2020;131:421-7. DOI:10.1016/j.sajb.2020.03.020.
157. Manikandan R, Anand AV, Kumar S, Pushpa. Phytochemical and in vitro antidiabetic activity of *Psidium guajava* leaves. Pharmacogn J. 2016;8(4):392-394. DOI:10.5530/pj.2016.4.13.
158. Morais-Braga MFB, Carneiro JNP, Machado AJT, Sales DL, dos Santos ATL, Boligon AA, Athayde ML, Menezes IRA, Souza DSL, Costa JGM, Coutinho HDM. Phenolic composition and medicinal usage of *Psidium guajava* Linn.: Antifungal activity or inhibition of virulence? Saudi J Biol Sci. 2017;24(2):302-313. DOI:10.1016/j.sjbs.2015.09.028.
159. Morais-Braga MFB, Sales DL, Carneiro JNP, Machado AJT, Santos ATL, Freitas MA, Martins GMAB, Leite NF, Matos YMLS, Tintino SR, Souza DSL, Menezes IRA, Ribeiro-Filho J, Costa JGM, Coutinho HDM. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC.: Chemical composition and anti - Candida effect in association with fluconazole. Microb Pathog. 2016;95:200-207. DOI:10.1016/j.micpath.2016.04.013.
160. Shekar C, Nagarajappa R, Singh R, Thakur R. Antimicrobial efficacy of *Acacia nilotica*, *Murraya koenigii* L. Sprengel, *Eucalyptus hybrid*, and *Psidium guajava* on primary plaque colonizers: An in vitro comparison between hot and cold extraction process. J Indian Soc Periodontol. 2015;19(2):174-179. DOI:10.4103/0972-124X.145814.
161. Babatola LJ, Oboh G. Extract of varieties of guava (*Psidium guajava* L.) leaf modulate angiotensin-1-converting enzyme gene expression in cyclosporine-induced hypertensive rats. Phytomedicine Pl. 2021;1:1-9. DOI:10.1016/j.phyplu.2021.100045.
162. Akinmoladun A, Obuotor E, Farombi E. Evaluation of antioxidant and free radical scavenging capacities of some Nigerian indigenous medicinal plants. J Med Food. 2010;13(2):444-451. DOI:10.1089/jmf.2008.0292.
163. Ayoola GA, Coker HAB, Adesegun SA, Adepoju-Bello AA, Obaweya K, Ezennia EC, Atangbayila TO. Phytochemical Screening and Antioxidant Activities of Some Selected Medicinal Plants Used for Malaria Therapy in Southwestern Nigeria. Trop J Pharm Res. 2008;7(3):1019-1024. DOI:10.4314/tjpr.v7i3.14686.
164. Dutta K, Karmakar A, Jana D, Ballav S, Shityakov S, Panda AK, Ghosh C. Benzyl isocyanate isolated from the leaves of *Psidium guajava* inhibits *Staphylococcus aureus* biofilm formation. Biofouling. 2020;36:1000-1017. DOI:10.80/08927014.2020.184287.
165. Ashraf A, Sarfraz RA, Rashid MA, Mahmood A, Shahid M, Noor N. Chemical composition, antioxidant, antitumor, anticancer and cytotoxic effects of *Psidium guajava* leaf extracts. Pharm Biol. 2016;54(10):1971-1981. DOI:10.3109/13880209.2015.1137604.
166. Bar F, Habib M, El-Senduny F, Badria F. Cytotoxic activity of silver nanoparticles prepared from *Psidium guajava* L. (Myrtaceae) and *Lawsonia inermis* L. (Lythraceae) extracts Trop J Pharm Res. 2021;20:1791-1799. DOI:10.4314/tjpr.v20i9.3.
167. Jani N, Azizi N, Aminudin N. Phytochemical screening and antioxidant activity of *Psidium guajava*. Malays J Anal Sci. 2020;24:173-178. DOI: 10.1007/s42535-020-00151-4.
168. Divyaprabha M, Cithra P, Rameshwari K. Anti-ulcer activity of *Psidium guajava* on pylorus ligation induced gastric ulcer in albino rats. Int J Pharm Sci Res. 2021;12:443-449. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.
169. Fernandes KPS, Bussadori SK, Marques MM, Wadt NSY, Bach E, Martins MD. Healing and cytotoxic effects of *Psidium guajava* (Myrtaceae) leaf extracts. Braz J Oral Sci. 2010;9(4):449-454.
170. Kaneria M, Chanda S. Phytochemical and Pharmacognostic Evaluation of Leaves of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). Pharmacogn J. 2011;3(23):41-45. DOI:10.5530/pj.2011.23.6.
171. Parekh J, Chanda S. Antibacterial and phytochemical studies on twelve species of Indian medicinal plants. Afr J Biomed Res. 2007;10(2):175-181. DOI:10.4314/ajbr.v10i2.50624.
172. Chaturvedi S, Joshi A, Dubey BK. Pharmacognostical, phytochemical and cardioprotective activity of *Tamarinds indica* Linn. Bark. Int J Pharm Sci Rev Res. 2011;2(11):3019-3027. DOI:10.13040/IJPSR.0975-8232.
173. Huang J, Li C, Ma J, Xu K, Chen X, Jiang J, Zhang D. Chemical constituents of *Psidium guajava* leaves and their antibacterial activity. Phytochemistry. 2021;186:1-7. DOI: 10.1016/j.phytochem.2021.112746.
174. Díaz-de-Cerio E, Gómez-Caravaca AM, Verardo V, Fernández-Gutiérrez A, Segura-Carretero A. Determination of guava (*Psidium guajava* L.) leaf phenolic

- compounds using HPLC-DAD-QTOF-MS. *J Funct Foods*. 2016;22:376-388. DOI:10.1016/j.jff.2016.01.040.
175. Matsuzaki K, Ishii R, Kobiyama K, Kitanaka S. New benzophenone and quercetin galloyl glycosides from *Psidium guajava* L. *J Nat Med*. 2010;64(3):252-256. DOI:10.1007/s11418-010-0400-2.
 176. Lozoya X, Meckes M, Abou-Zaid M, Tortoriello J, Nozzolillo C, Arnason JT. Quercetin glycosides in *Psidium guajava* L. leaves and determination of a spasmolytic principle. *Arch Med Res*. 1994;25(1):11-15.
 177. Arima H, Danno G-i. Isolation of Antimicrobial Compounds from Guava (*Psidium guajava* L.) and their Structural Elucidation. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2002;66(8):1727-1730. DOI:10.271/bbb.66.
 178. Metwally AM, Omar AA, Harraz FM, El Sohafy SM. Phytochemical investigation and antimicrobial activity of *Psidium guajava* L. leaves. *Pharmacogn Mag*. 2010;6(23):212-218. DOI:10.4103/0973-1296.66939.
 179. Okuda T, Yoshida T, Hatano T, Yazaki K, Ikegami Y, Shingu T. Guavins A, C and D, complex tannins from *Psidium guajava*. *Chem Pharm Bull*. 1987;35:443-446. DOI:10.1248/cpb.35.443.
 180. Okuda T, Hatano T, Yazaki K. Guavin B, an ellagitannin of novel type. *Chem Pharm Bull*. 1984;32(9):3787-3788. DOI: 10.1248/cpb.32.3787.
 181. Ferreira MRA, Santiago RR, Silva-Rocha WP, Souza LBFC, Faria MGI, Mello JCP, Langassner MZ, Chaves GM, Milan EP, Svidzinski TIE, Soares LAL. *In vitro* antifungal activity and phytochemical characterization of *Eugenia uniflora*, *Libidibia ferrea* and *Psidium guajava*. *Braz J Pharm Sci* 2020;2020:1-9. DOI:10.1590/s2175-97902020000118456.
 182. Kokilananthan S, Bulugahapitiya VP, Manawadu H, Gangabadage CS. Comparative Evaluation of Different Extraction Techniques on Phytochemicals and Antioxidant Activity of *Psidium guajava* L. leaves. *Trop J Nat Prod Res* 2022;6(4):552-557. DOI:10.26538/tjnpr/v6i4.15.
 183. Begum S, Hassan SI, Siddiqui BS, Shaheen F, Nabeel Ghayur M, Gilani AH. Triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. *Phytochemistry*. 2002;61(4):399-403. DOI:10.1016/S0031-9422(02)00190-5.
 184. Begum S, Hassan SI, Ali SN, Siddiqui BS. Chemical constituents from the leaves of *Psidium guajava*. *Nat Prod Res*. 2004;18(2):135-1340. DOI:10.1080/14786410310001608019.
 185. Begum S, Ali SN, Hassan SI, Siddiqui BS. A new ethylene glycol triterpenoid from the leaves of *Psidium guajava*. *Nat Prod Res*. 2014;21(8):742-748. DOI:10.1080/14786410601083712.
 186. Igwe OU, Abii T. Characterization of bioactive sesquiterpenes, organic acids and their derivatives from the leaves of *Psidium guajava* Linn. *Int Res J Pure Appl Chem*. 2014;4(4):456-467. DOI: 10.9734/IRJPAC/2014/8592.
 187. Chao I-C, Chen Y, Gao M-H, Lin L-G, Zhang X-Q, Ye W-C, Zhang Q-W. Simultaneous Determination of α -Glucosidase Inhibitory Triterpenoids in *Psidium guajava* Using HPLC-DAD-ELSD and Pressurized Liquid Extraction. *Molecules*. 2020;25:1-12. DOI:0.3390/molecules25061278.
 188. Li Y, Xu J, Li D, Ma H, Mu Y, Zheng D, Huang X, Li L. Chemical Characterization and Hepatoprotective Effects of a Standardized Triterpenoid-Enriched Guava Leaf Extract. *J Agric Food Chem*. 2021;69:3626-3637. DOI:10.1021/acs.jafc.0c07125.
 189. Ji-Wu Huang, Chuang-Jun Li, Jing-Zhi Yang, Chuan Li, Yu Zhang, Ke Liu, Yue Yu, Jian-Dong Jiang, Dong-Ming Zhang. Guajamers A—I, Rearranged Polycyclic Phloroglucinol Meroterpenoids from *Psidium guajava* Leaves and Their Antibacterial Activity. *Chin J Chem* 2021;39:1129-37. DOI:10.002/cjoc.202000640.
 190. Liu Q, Wang Z, He J, Liu Z. Psidguajones A and B, a pair of complex meroterpenoid epimers from the leaves of *Psidium guajava*. *Org Biomol Chem*. 2021;19:5539-43. DOI:10.1039/D1OB00693B.
 191. Yu Y, Sun X, Xu K, Ma J, Zang Y, Hou Q, et al. Meroterpenoids with unknown skeletons from the leaves of *Psidium guajava* including one anti-inflammatory and anticoagulant compound: psidial F. *Fitoterapia*. 2022;159:1-7. DOI:10.1016/j.fitote.2022.105198.
 192. Huang J, Li C, Ma J, Zang Y, Sun X, Chen X, et al. Psiguamers A-C, three cytotoxic meroterpenoids bearing a methylated benzoylphloroglucinol framework from *Psidium guajava* and total synthesis of 1 and 2. *Chin Chem Lett* 2020:1-7. DOI:10.1016/j.ccllet.2020.11.028.
 193. Shao M, Wang Y, Liu Z, Zhang D, Cao H, Jiang R, et al. Psiguadials A and B, Two Novel Meroterpenoids with Unusual Skeletons from the Leaves of *Psidium guajava*. *Org Lett*. 2010;12:5040-3. DOI:10.1021/ol102179u.
 194. Shu J, Chou G, Wang Z. One new diphenylmethane glycoside from the leaves of *Psidium guajava* L. *Nat Prod*

- Res. 2012;26:1971-5. DOI:10.080/14786419.2011.633081.
195. Shao M, Wang Y, Huang X, Fan C, Zhang Q, Zhang X, et al. Four new triterpenoids from the leaves of *Psidium guajava*. J Asian Nat Prod Res. 2014;14(4):348-54. DOI:10.1080/10286020.2011.653964.
 196. Bazioli J, Costa J, Shiozawa L, Ruiz A, Foglio M, Carvalho J. Anti-Estrogenic Activity of Guajadial Fraction, from Guava Leaves (*Psidium guajava* L.). Molecules. 2020;25:1-21. DOI:10.3390/molecules25071525.
 197. Arain A, Sherazi STH, Mahesar S, Sirajuddin. Essential Oil from *Psidium guajava* Leaves: An excellent source of β -caryophyllene. Nat Prod Commun. 2019;14(5):1-5. DOI:10.1177/1934578X19843007.
 198. Jaradat NA, Ayeshe OI, Anderson C. Ethnopharmacological survey about medicinal plants utilized by herbalists and traditional practitioner healers for treatments of diarrhea in the West Bank/Palestine. J Ethnopharmacol. 2016;22:55-66. DOI: 10.1016/j.jep.2016.02.013
 199. Weli A, Al-Kaabi A, Al-Sabahi J, Said S, Hossain MA, Al-Riyami S. Chemical composition and biological activities of the essential oils of *Psidium guajava* leaf. J King Saud Univ Sci. 2019;31(4):993-998. DOI:10.1016/j.jksus.2018.07.021.
 200. Wang L, Wu Y, Huang T, Shi K, Wu Z. Chemical Compositions, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Essential Oils of *Psidium guajava* L. Leaves from Different Geographic Regions in China. Chem Biodivers. 2017;14(9):e1700114. DOI:10.1002/cbdv.201700114.
 201. Smith RM, Siwatibau S. Sesquiterpene hydrocarbons of fijian guavas. Phytochemistry. 1975;14:2013-2015. DOI:10.1016/0031-9422(75)83115-3.
 202. Olajide OA, Awe SO, Makinde JM. Pharmacological studies on the leaf of *Psidium guajava*. Fitoterapia. 1999;70(1):25-31. DOI:10.1016/S0367-326X(98)00010-0.
 203. Silva EAJ, Estevam EBB, Silva TS, Nicolella HD, Furtado RA, Alves CCF, Souchie EL, Martins CHG, Tavares DC, Barbosa LCA, Miranda MLD. Antibacterial and antiproliferative activities of the fresh leaf essential oil of *Psidium guajava* L. (Myrtaceae). Braz J Biol. 2019;79(4):697-702. DOI:10.1590/19-6984.189089.
 204. Joseph B, Priya RM. Phytochemical and biopharmaceutical aspects of *Psidium guajava* (L.) essential oil: a review. Res J Med Plant. 2011;5(4):432-442. DOI:10.3923/rjmp.2011.432.442.
 205. Cole RA, Setzer WN. Chemical Composition of the Leaf Essential Oil of *Psidium guajava* from Monteverde, Costa Rica. J Essent Oil-Bear Plants. 2007;10(5):365-373. DOI: 10.1080/0972060X.2007.10643568.
 206. Elchaghaby MA, El-Kader SFA, Aly MM. Bioactive composition and antibacterial activity of three herbal extracts (lemongrass, sage, and guava leaf) against oral bacteria: An in vitro study. J Oral Biosci. 2022;64:114-119. DOI:10.1016/j.job.2022.01.005.
 207. Chen HC, Sheu MJ, Lin LY, MWC. Chemical Composition of the Leaf Essential Oil of *Psidium guajava* L. from Taiwan. J Essent Oil Res. 2007;19(4):345-347. DOI:10.1080/10412905.2007.9699300.
 208. Jebashree HS, Kingsley SJ, Sathish ES, Devapriya D. Antimicrobial Activity of Few Medicinal Plants against Clinically Isolated Human Cariogenic Pathogens-An In Vitro Study. ISRN Dentistry. 2011;17:541421. DOI:10.5402/2011/.
 209. Souza W, Lucena F, Castro R, Oliveira C, Quirino M, Martins L. Exploiting the chemical composition of essential oils from *Psidium cattleianum* and *Psidium guajava* and its antimicrobial and antioxidant properties. J Food Sci 2021:1-13. DOI: 10.1111/750-3841.15889.
 210. Lima R, Cardoso MG, Andrade MA, Nascimento EA, Morais SAL, Nelson DL. Composition of the essential oil from the leaves of tree domestic varieties and one wild variety of the guava plant (*Psidium guajava* L., Myrtaceae). Braz J Pharmacog. 2010;20(1):41-44. DOI:10.1590/S0102-695X2010000100009.
 211. Hassan EM, El Gendy AEG, Abd-ElGawad AM, Elshamy AI, Farag MA, Alamery SF, Omer EA. Comparative Chemical Profiles of the Essential Oils from Different Varieties of *Psidium guajava* L. Molecules. 2021;26:1-11. DOI: 0.3390/molecules26010119.
 212. Idstein H, Schereier P. Volatile constituents from guava (*Psidium guajava*, L.) fruit. J Agric Food Chem. 1985;33(1):138-143. DOI:10.1021/jf00061a039.
 213. Chang C, Hsieh C, Wang H, Peng C, Chyaua C, Penga RY. Unique bioactive polyphenolic profile of guava (*Psidium guajava*) budding leaf tea is related to plant biochemistry of budding leaves in early dawn. J Sci Food Agric. 2012;93(4):944-954. DOI:10.1002/jfsa.5832.
 214. Hassan Rasouli, Farzaei MH, Khodarahmi R. Polyphenols and their benefits: A review. Int J Food Prop. 2017;20:1700-1741. DOI:10.080/10942912.2017.1354017.

215. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Woźniak K, Aprotosoie AC, Trifan A. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *CRC Crit Rev Food Sci Nutr*. 2020;60:626-659. DOI:10.1080/10408398.2018.1546669.
216. Chen X, Zou L, Liu W, McClements DJ. Potential of Excipient Emulsions for Improving Quercetin Bioaccessibility and Antioxidant Activity: An *in Vitro* Study. *J Agric Food Chem*. 2016;64:3653-3660. DOI:10.1021/acs.jafc.6b01056.
217. Hisanaga A, Mukai R, Sakao K, Terao J, Hou D. Anti-inflammatory effects and molecular mechanisms of 8-prenyl quercetin. *Mol Nutr Food Res*. 2016;60:1020-1032. DOI:10.02/mnfr.201500871.
218. Russo M, Spagnuolo C, Tedesco I, Bilotto S, Russo GL. The flavonoid quercetin in disease prevention and therapy: Facts and fancies. *Biochem Pharmacol*. 2012;83:6-15. DOI:10.1016/j.bcp.2011.08.010.
219. Kanadaswami C, Lee L, Lee P-PH, Hwang J-J, Ke F-C, Huang Y-T, Lee M-T. The Antitumor Activities of Flavonoids. *In Vivo*. 2005;19:895-909.
220. Bischoff SC. Quercetin: potentials in the prevention and therapy of disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:733-740. DOI:10.1097/MCO.0b013e32831394b8.
221. Perez-Vizcaino F, Duarte J, Andriantsitohaina R. Endothelial function and cardiovascular disease: Effects of quercetin and wine polyphenols. *Free Radic Res*. 2006;40:1054-1065. DOI:10.80/10715760600823128.
222. Liu H, Zhang L, Lu S. Evaluation of Antioxidant and Immunity Activities of Quercetin in Isoproterenol-Treated Rats. *Molecules*. 2012;17:4281-4291. DOI:10.3390/molecules17044281.
223. Gläßer G, Graefe EU, Struck F, Veit M, Gebhardt R. Comparison of antioxidative capacities and inhibitory effects on cholesterol biosynthesis of quercetin and potential metabolites. *Phytomedicine*. 2002;9:33-40. DOI:10.1078/0944-7113-00080.
224. Gullón B, Lú-Chau TA, Moreira MT, Lema JM, Eibes G. Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends Food Sci Technol*. 2017;67:220-235. DOI:10.1016/j.tifs.2017.07.008.
225. Chen L, Teng H, Jia Z, Battino M, Miron A, Yu Z, et al. Intracellular signaling pathways of inflammation modulated by dietary flavonoids: The most recent evidence. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;1-17. DOI:10.1080/10408398.2017.1345853.
226. Je HD, Shin CY, Park SY, Yim SH, Kum C, Huh IH, Kim JH, Sohn UD. Combination of vitamin c and rutin on neuropathy and lung damage of diabetes mellitus rats. *Arch Pharm Res*. 2002;25:184-190. DOI:10.1007/BF02976561.
227. Cai EP, Lin J-K. Epigallocatechin Gallate (EGCG) and Rutin Suppress the Glucotoxicity through Activating IRS2 and AMPK Signaling in Rat Pancreatic β Cells. *J Agric Food Chem*. 2009;57:9817-9827. DOI:10.1021/jf902618v.
228. Korkmaz A, Kolankaya D. Protective Effect of Rutin on the Ischemia/Reperfusion Induced Damage in Rat Kidney. *J Surg Res*. 2010;164:309-15. DOI:10.1016/j.jss.2009.03.022.
229. Kappel VD, Cazarolli LH, Pereira DF, Postal BG, Zamoner A, Reginatto FH, et al. Involvement of GLUT-4 in the stimulatory effect of rutin on glucose uptake in rat soleus muscle. *J Pharm Pharmacol*. 2013;65:1179-1186. DOI:10.11/jphp.12066.
230. Gadkari PV, Balaraman M. Catechins: Sources, extraction and encapsulation: A review. *Food Bioprod Process*. 2015;93:122-138. DOI:10.1016/j.fbp.2013.12.004.
231. Arts IC, Hollman PC, Feskens EJ, Bueno de Mesquita HB, Kromhout D. Catechin intake might explain the inverse relation between tea consumption and ischemic heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Am J Clin Nutr*. 2001;74:227-232. DOI:10.1093/ajcn/74.2.227.
232. Taylor PW, Hamilton-Miller JMT, Stapleton PD. Antimicrobial properties of green tea catechins. *Food Sci Technol Res*. 2005;2:71-81. DOI:10.1616/476-2137.14184.
233. Park KDP, Y. S.; Cho, S. J.; Sun, W. S.; Kim, S. H.; Jung, D. H.; Kim, J. H. . Antimicrobial Activity of 3-O-Acyl(-)-Epicatechin and 3-O-Acyl(+)-Catechin Derivatives. *Planta Med*. 2004;3:272-6. DOI:10.1055/s-2004-818923.
234. Zhao L, La VD, Grenier D. Antibacterial, Antiadherence, Antiprotease, and Anti-Inflammatory Activities of Various Tea Extracts: Potential Benefits for Periodontal Diseases. *J Med Food*. 2013;16:428-436. DOI:10.1089/jmf.2012.0207.
235. Chen AY, Chen YC. A review of the dietary flavonoid, kaempferol on human health and cancer chemoprevention. *Food Chem*. 2013;138:2099-2107. DOI:10.1016/j.foodchem.2012.11.139.
236. Zang Y, Zhang L, Igarashi K, Yu C. The anti-obesity and anti-diabetic effects of kaempferol glycosides from

- unripe soybean leaves in high-fat-diet mice. *Food Funct*. 2015;6:834-841. DOI:10.1039/c4fo00844h.
237. Escandón RA, del Campo M, López-Solis R, Obrique-Slier E, Toledo H. Antibacterial effect of kaempferol and (-)-epicatechin on *Helicobacter pylori*. *Eur Food Res Technol*. 2016;242:1495-1502. DOI:10.007/s00217-016-2650-z.
238. Del Valle P, García-Armesto MR, de Arriaga D, González-Donquiles C, Rodríguez-Fernández P, Rúa J. Antimicrobial activity of kaempferol and resveratrol in binary combinations with parabens or propyl gallate against *Enterococcus faecalis*. *Food Control*. 2016;61:213-220. DOI:10.1016/j.foodcont.2015.10.001.
239. Hassan STS, Masarčíková R, Berchová K. Bioactive natural products with anti-herpes simplex virus properties. *J Pharm Pharmacol*. 2015;67:1325-1336. DOI: 10.111/jphp.12436.
240. Kai H, Obuchi M, Yoshida H, Watanabe W, Tsutsumi S, Park YK, Matsuno K, Yasukawa K, Kurokawa M. In vitro and in vivo anti-influenza virus activities of flavonoids and related compounds as components of Brazilian propolis (AF-08). *J Funct Foods*. 2014;8:214-223. DOI:10.1016/j.jff.2014.03.019.
241. Mahat MYA, Kulkarni NM, Vishwakarma SL, Khan FR, Thippeswamy BS, Hebbali V, et al. Modulation of the cyclooxygenase pathway via inhibition of nitric oxide production contributes to the anti-inflammatory activity of kaempferol. *Eur J Pharm Sci*. 2010;642:169-176. DOI:10.1016/j.ejphar.2010.05.062.
242. Kim TH, Ku S-K, Lee I-C, Bae J-S. Anti-inflammatory effects of kaempferol-3-O-sophoroside in human endothelial cells. *Inflamm Res*. 2011;61:217-224. DOI:10.1007/s00011-011-0403-9.
243. Qiu Z, Zhou B, Jin L, Yu H, Liu L, Liu Y, Qin C, Xie S, Zhu F. In vitro antioxidant and antiproliferative effects of ellagic acid and its colonic metabolite, urolithins, on human bladder cancer T24 cells. *Food Chem Toxicol*. 2013;59:428-437. DOI:10.1016/j.fct.2013.06.025.
244. Le Donne M, Lentini M, Alibrandi A, Salimbeni V, Giuffrè G, Mazzeo F, Triolo O, D'Anna R. Antiviral activity of Ellagic acid and *Annona Muricata* in cervical HPV related pre-neoplastic lesions: A randomized trial. *J Funct Foods*. 2017;35:549-554. DOI:10.1016/j.jff.2017.06.006.
245. Abuelsaad ASA, Mohamed I, Allam G, Al-Solumani AA. Antimicrobial and immunomodulating activities of hesperidin and ellagic acid against diarrheic *Aeromonas hydrophila* in a murine model. *Life Sci*. 2013;93:714-722. DOI:10.1016/j.lfs.2013.09.019.
246. Nankar RP, Doble M. Hybrid drug combination: Anti-diabetic treatment of type 2 diabetic Wistar rats with combination of ellagic acid and pioglitazone. *Phytomedicine*. 2017;37:4-9. DOI:10.1016/j.phymed.2017.10.014.
247. Yin P, Yang L, Xue Q, Yu M, Yao F, Sun L, Liu Y. Identification and inhibitory activities of ellagic acid- and kaempferol-derivatives from Mongolian oak cups against α -glucosidase, α -amylase and protein glycation linked to type II diabetes and its complications and their influence on HepG2 cells' viability. *Arab J Chem*. 2017;1247-1259. DOI:10.016/j.arabjc.2017.10.002.
248. Shaheen HM, H AB, A AA, Bashir AK. Effect of *Psidium guajava* leaves on some aspects of the central nervous system in mice. *Phytother Res*. 2000;14(2):107-111. DOI:10.1002/(sici)99-573(200003)14:2<107::aid-pttr602>3.0.co;2-z.
249. Weni L, Harliansyah, Widayanti. Anti-Inflammatory Activity of The Extract of Guava Leaves (*Psidium guajava* L) in The Rat (*Rattus norvegicus* L). *Indonesian J Cancer Chemoprev*. 2011;2011:169-172. DOI:10.14499/indonesianjcanchemoprev2iss1pp169-172.
250. Ghaderi F, Ebrahimi E, Aslani FS, Koohi-Hosseiniabadi O, Koohpeyma F, Irajie C, Tanideh N, Irajie A. The effect of hydroalcoholic extract of *Psidium guajava* L. on experimentally induced oral mucosal wound in rat. *BMC Complement Altern Med*. 2022;22:1-15. DOI: 10.1186/s12906-022-03655-5.
251. Kariawasam K, Pathirana R, Ratnasooriya W, Handunnetti S, Abeysekera W. Phytochemical profile and in vitro anti-inflammatory activity of aqueous leaf extract of Sri Lankan variety of *Psidium guajava* L. *J Pharmacogn Phytochem*. 2017;6:22-26.
252. Kawasaki K, Fushimi T, Nakamura J, Ota N. Guava leaf extract suppresses osteoarthritis progression in a rat anterior cruciate ligament transection model. *Food Sci Nutr*. 2018;6(4):800-805. DOI:10.1002/fsn3.601.
253. Joyce OO, Chinwe ND, Kwaku JPP, Tabot PD. Membrane stabilizing activity – a possible Mechanism of action for the anti-inflammatory Activity of *Psidium guajava* in rats. *Am J PharmTech Res*. 2012;2(3):1-7.

254. Raghavi R, Mohamoodha N, Cholapandian K, Rajasekar T, Wilson A, Joseph J. In-vitro Anti-inflammatory and in-silico Anti-aging Properties of *Psidium guajava* Leaves. *BiosciBiotechResCommun* 2020;13:10-14. DOI: 10.21786/bbrc/13.1/3.
255. Kavimani S, Ilango R, Vertichelvan T. Anti-inflammatory activity of volatile oil of *Psidium guajava*. *Anc Sci Life*. 1998;17(4):300-304.
256. Siani AC, Souza MC, Henriques MGMO, Ramos MFS. Anti-inflammatory activity of essential oils from *Syzygium cumini* and *Psidium guajava*. *Pharm Biol*. 2013;51:881-887. DOI:10.3109/13880209.2013.768675.
257. El-Ahmady SH, Ashour ML, Wink M. Chemical composition and anti-inflammatory activity of the essential oils of *Psidium guajava* fruits and leaves. *J Essent Oil Res*. 2013;25:475-481. DOI: 10.1080/10412905.2013.796498.
258. Santos FA, Rao VSN, Silveira ER. Investigations on the Antinociceptive Effect of *Psidium guajava* Leaf Essential Oil and its Major Constituents. *Phytother Res*. 1998;12(1):24-27. DOI: 10.1002/(SICI)99-573(19980201)12:1<24::AID-PTR181>3.0.CO;2-B.
259. Khedr SI, Mokhamer EM, Hassan AAA, El-Feki AS, Elkhodary GM, El-Gerbed MSA. *Psidium guajava* Linn leaf ethanolic extract: In vivo giardicidal potential with ultrastructural damage, anti-inflammatory and antioxidant effects. *Saudi J Biol Sci*. 2021;28:427-439. DOI:10.1016/j.sjbs.2020.10.026.
260. Kakuo S, Fushimi T, Kawasaki K, Nakamura J, Ota N. Effects of *Psidium guajava* Linn. leaf extract in Japanese subjects with knee pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel pilot study. *Aging Clin Exp Res*. 2018;30(11):1391-1398. DOI:10.007/s40520-018-0953-6.
261. Doubova SV, Morales HR, Hernandez SF, Martínez-García M, Cossío Ortiz MG, Chavez Soto MA, et al. Effect of a *Psidium guajavae* folium extract in the treatment of primary dysmenorrhea: A randomized clinical trial. *J Ethnopharmacol*. 2007;110:305-310. DOI:10.1016/j.jep.2006.09.033.
262. Sharma HM, Deepika PC, Venkatesh MP, Chandan S, Shashikumar P. Efficacy of 3% *Psidium guajava* Local Drug Delivery in the Treatment of Chronic Periodontitis: A Randomized Controlled. *J Int Oral Health*. 2021;13:17-23. DOI:10.4103/jioh.jioh_249_20
263. Martínez MJ, López M, Betancourt Badell J, Barceló Pérez H, Montes ME, Regó R. Estudio toxicológico preclínico de la *Psidium guajava* L. (guayaba). *Rev Cuba de Plantas Medicinales*. 2001;6(2):56-61.
264. Attawish A. Toxicity study of *Psidium guajava* Linn. leaves. *Bull Dep Med Sci*. 1995;37:289-305.
265. Jaiarj P, Khoohaswan P, Wongkrajang Y, Peungvicha P, Suriyawong P, Saraya MLS, Ruangsomboon O. Anticough and antimicrobial activities of *Psidium guajava* Linn. leaf extract. *J Ethnopharmacol*. 1999;67(2):203-212. DOI:10.1016/S0378-8741(99)00022-7.
266. Legba B, Dougnon V, Deguenon E, Agbankpe J, Senou M, Aniambossou A, Gbaguidi C, Sintondji K, Baba-Moussa L, Dougnon J. Toxicological Characterization of Six Plants of the Beninese Pharmacopoeia Used in the Treatment of Salmonellosis. *J Toxicol*. 2019;2019:353065. DOI:10.1155/2019/3530659.
267. Yamssi C, Payne VK, Noumedem Anangmo CN, Tateng Ngouateu A, Megwi L, Kuate JR. Acute Toxicity of *Pentaclethra macrophylla* and *Psidium guajava* Use as Antiprotozoan Medicinal Plants. *J Drug Discov Develop and Deliv*. 2019;6(1):1037.
268. Verma S, Jain SK, Gautam OP. Anticonvulsant and myorelaxation activity of *Psidium guajava* L. leaf extract. *PharmacolOnline*. 2010;2:575-578.
269. Adeyemi O, Akanji M. *Psidium guajava* leaf extract: effects on rat serum homeostasis and tissue morphology. *Comp Clin Path*. 2012;21(4):401-407. DOI:10.1007/s00580-010-1106-2.
270. Ogueri CC, Elekwa I, Ude VC, Ugbogu AE. Effect of aqueous extract of guava (*Psidium guajava*) leaf on blood glucose and liver enzymes in alloxan induced diabetic rats. *J Pharm Res Int*. 2014;4(9):1079-1087. DOI:10.9734/BJPR/2014/7244.
271. Carvalho AAT, Sampaio MCC, Sampaio FC, Melo AFM, Souza IA, Higino JS. Estudos toxicológicos do extrato hidroalcoólico de *Psidium guajava* Linn. *Rev Bras Ciênc Saúde*. 2002;6(1):43-50.
272. Adeyemi O, Akanji M. Biochemical changes in the kidney and liver of rats following administration of ethanolic extract of *Psidium guajava* leaves. *Human Exp Toxicol*. 2011;30(9):1266-1274. DOI:10.1177/0960327110388534.
273. Tangpu TV, Yadav AK. Anticestodal efficacy of *Psidium guajava* against experimental *Hymenolepis diminuta* infection in rats. *Indian J Pharmacol*. 2006;38(1):29-32. DOI:10.4103/0253-7613.19849.

274. Uboh F, Okon I, Ekong M. Effect of Aqueous Extract of *Psidium Guajava* Leaves on Liver Enzymes, Histological Integrity and Hematological Indices in Rats. *Gastroenterol Res.* 2010;3(1):32-38. DOI:10.4021/gr2010.02.174w.
275. Morsy WA, Younan GE, El-Gabry HE. Effect of dietary guava (*Psidium guajava* L) leaf extract supplementation on productive performance, blood parameters and carcass traits of growing rabbits. *Egypt J Nutr Feeds.* 2019;22(Issue 2 Special):183-192. DOI:10.21608/ejnf.2019.103478.
276. Ofodile NL, Nwakanma NMC, Mordi M, Ademolu O, Ezimoke I, Owoso J. Genotoxic and antimicrobial studies of the leaves of *Psidium guajava*. *EurAsian J Biosci.* 2013;7:60-68. DOI:10.5053/ejobios.2012.7.o.8.
277. Teixeira RO, Camparoto ML, Mantovani MS, Vicentini VEP. Assessment of two medicinal plants, *Psidium guajava* L. and *Achillea millefolium* L., in in vitro and in vivo assays. *Genet Mol Biol.* 2003;26(4):551-555. DOI:10.1590/S415-47572003000400021.
278. Luber J, Palmieri MJ, Botelho CM, Rinaldo D, Andrade-Vieira LF. Investigation on the effects of guava (*Psidium guajava* L.) infusions on germination, root tips and meristematic cells of *Latuca sativa*. *An Acad Bras Ciênc.* 2015;87(2):903-913. DOI:10.1590/0001-3765201520140286.
279. Badell JB, Ruiz AR, Parra AV, Guerra MJM, Barreiro ML. Ausencia de actividad genotóxica del extracto fluido de *Psidium guajava* L. (guayaba) evaluada en un sistema de ensayo en *Aspergillus nidulans*. *Rev Cubana Plant Med.* 2000;5(2):38-40.