

ESTUDO DA ATIVIDADE ANTI-BACTERIANA DO EXTRATO AQUOSO DE PARADICSOM PAPRIKA

Leonardo Gomes da Rosa¹; Nathália Anhesini²; Anelise Carletti Pereira³; Adriana de Melo⁴

Resumo

Os tratamentos empregados hoje pela medicina no tratamento antibacteriano são destituídos de toxicidade seletiva, provocando efeitos adversos graves como mielossupressão, a qual é um dos fatores limitantes da terapêutica. Atualmente, observa-se um aumento na busca por soluções na fitoterapia para o tratamento de diversas doenças, bem como, convalidações científicas das propriedades terapêuticas dos fitoterápicos que justifiquem seu uso popular. Diante disso, faz-se necessário investigar o potencial terapêutico da planta *Paradicsompaprika* classificada como *Capsicum annuum* L. var. *grossum*, além das suas propriedades antibacterianas.

Palavras-chave: Tratamento antibacteriano, toxicidade seletiva, fitoterapia, *paradicsompaprika*.

Abstract

The treatments used today in medicine to treat bacterial infections are devoid of selective toxicity, causing serious side effects such as myelosuppression, which is one of the limiting factors of therapy. Currently, there is an increase in the search for solutions in herbal medicine to treat various diseases, as well as scientific convalidations the therapeutic properties of herbal justifying its popular use. Given this, it is necessary to investigate the therapeutic potential of plant *Paradicsompaprika* classified as *Capsicum annuum* L. var. *grossum* in addition to its antibacterial properties.

Keywords: antibacterial treatment, selective toxicity, phytotherapy, *paradicsompaprika*.

Introdução

A *Paradicsompaprika* é classificada como *Capsicum annuum* L. var. *grossum* da família *Solanaceae*, sendo a primeira espécie Húngara plantada no Japão avaliada como TOMA-P (MORI et al., 2002). Estudos realizados demonstraram que o TOMA-P contém níveis elevados de carotenóides incluindo a capsanthin e o β -caroteno, os quais exercem importante papel na prevenção do câncer (RAO AND AGARWAL, 1999). Além das suas propriedades antioxidantes, os carotenóides ativam a comunicação

¹ Graduado em Biologia pelo Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UNIPINHAL). E-mail: Leo_kfz@hotmail.com.

² Graduada em Biologia pelo Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UNIPINHAL). E-mail: nathalia.anhesini@facebook.com.

³ Graduada em Biologia pelo Centro Regional Universitário de Espírito Santo do Pinhal (UNIPINHAL). E-mail: anelise_pinhal@hotmail.com.

⁴ Doutora em Farmacologia pela Universidade Estadual de Campinas (2004), professora da Etec Dr. Carolino da Motta e Silva e da Fundação Pinhalense de Ensino (UNIPINHAL). E-mail koymelo@yahoo.com.br.

intercelular (ZHANG *et al.*, 1991), a modulação hormonal e imunológica, além de outras vias metabólicas (FUHRAMN *et al.*, 1997; ASTORG *et al.*, 1997).

WATZL *et al.* (2000) demonstraram que uma dieta rica em carotenóides reduz a formação de espécies reativas do oxigênio e promove a secreção de IL-2 e a atividade de células Natural Killer (NK), permitindo a predominância da resposta celular para o padrão Th1 com o consequente aumento de interferon endógeno, fundamental para a defesa antitumoral do hospedeiro.

A infecção pela *Listeria monocytogenes* em camundongos tem sido extensivamente utilizada como modelo de interação entre parasita e hospedeiro para o estudo da resposta imunológica (MACKANESS, 1962; HAHN AND KAUFMANN, 1981). *Listeria monocytogenes* é uma bactéria gram-positiva, de multiplicação intracelular que provoca reações semelhantes no homem e em roedores. A infecção produz 100% de mortalidade nos animais inoculados e não tratados e caracteriza-se por duas fases distintas. Uma fase inicial de imunidade inespecífica, onde há predominância da resposta das células originárias da medula óssea e, uma fase mais tardia onde há o envolvimento das células T (MACKANESS, 1962; North, 1970; HAHN AND KAUFMANN, 1981; LEPAY *et al.*, 1985; CONLAN AND NORTH, 1991). Na resposta imunológica inespecífica, os macrófagos infectados com a *Listeria monocytogenes* produzem IL-12 e TNF- α que estimulam as células NK e a produção de INF- γ (HSIEH *et al.*, 1993; TRIPP *et al.*, 1993, 1994; WAGNER *et al.*, 1994). As células NK junto às células T γ/δ parecem ser os maiores produtores de INF- γ durante a listeriose.

1 Objetivos

Os objetivos do presente estudo visam avaliar os efeitos antibacterianos *in vivo* de diferentes concentrações (100, 200, 250 e 300 mg/Kg) do extrato de Paradicom paprika sobre o peso do baço e do timo de camundongos infectados com *Listeria monocytogenes*. Além de avaliar a sobrevivência de camundongos infectados com *Listeria monocytogenes* e tratados com diferentes doses do extrato da planta.

2 Material e métodos

2.1 Animais

Para realização dos experimentos serão utilizados camundongos BALB/c machos, com idade de 6 semanas, fornecidos pelo Centro de Bioterismo da UNICAMP. Os animais serão divididos em grupos e submetidos ao tratamento de acordo com o protocolo experimental a seguir:

- a) animais infectados com *Listeria monocytogenes*;
- b) animais tratados com o extrato aquoso de Paradiscsompaprika e, em seguida infectados com *Listeria monocytogenes*.

A administração do extrato aquoso de Paradiscsompaprika será realizada por via oral em doses padronizadas, utilizando-se água destilada como veículo de administração. Os animais receberam extrato aquoso de Paradiscsompaprika durante 10 dias consecutivos, sendo infectados com *Listeria monocytogenes* 3 horas após a última dose do extrato. As doses utilizadas de Paradiscsompaprika serão: 150, 200, 250 e 300 mg/Kg.

2.2 *Listeria monocytogenes*

A bactéria *Listeria monocytogenes* utilizada para infectar os animais, é um cocobacilo gram-positivo, anaeróbio facultativo, móvel por flagelos peritríquios a temperatura ambiente, facilmente cultivável em ágar-sangue.

Esta cepa foi cedida pelo Laboratório de Microbiologia do Departamento de Patologia Clínica (Hospital das Clínicas - UNICAMP). Após a aquisição, a bactéria foi submetida a vários testes bioquímicos que confirmaram sua identidade.

Para a manutenção da patogenicidade desta bactéria, a mesma foi periodicamente repassada por vinte e cinco vezes em camundongos, através da inoculação intraperitoneal da *Listeria monocytogenes* em solução salina 0,9%. Quarenta e oito horas após a inoculação deste microrganismo, os baços dos camundongos foram isolados em ambiente estéril, macerados e mantidos em BHI por 24-48 horas. Para obtenção das colônias, a *Listeria monocytogenes* foi plaqueada em ágar-sangue e incubada por 24 horas em estufa a 37°C. Após o isolamento das colônias de bactérias, estas foram diluídas até atingir a concentração apropriada para o uso.

No momento da infecção dos animais, é necessário determinar o número ideal de microrganismos a ser injetado. Dessa forma, a bactéria é incubada em meio de cultura BHI por 24-48 horas a 37°C. As colônias obtidas das culturas frescas de ágar-sangue

foram diluídas em solução salina a 0,9% e as concentrações determinadas por espectrofotometria através da Escala de McFarland (Vitek Colorimeter). Para o estudo dos efeitos do tratamento com o extrato aquoso de *Paradiscompaprika* na sobrevivência dos animais utilizamos uma dose letal de 2×10^5 bactérias/mL.

2.3. Tratamento

O extrato aquoso de *Paradiscompaprika* foi obtido do Kobayashi Laboratories for Intelligent Remote Services (Aichi, Japan). Para o tratamento dos animais, o extrato aquoso de *Paradiscompaprika* é ressuspensão em água destilada e administrado nas doses de 150, 200, 250 e 300 mg/kg por via oral, durante 10 dias consecutivos.

3 Peso do Baço e do Timo dos Animais submetidos aos referidos tratamentos

3.1. Peso do Baço

O baço dos camundongos submetidos aos tratamentos com *Paradiscompaprika* (150, 200, 250 e 300 mg/Kg) será removido assepticamente com auxílio de pinça, através de uma pequena incisão na região lateral esquerda da cavidade peritoneal. Em seguida será lavado em solução salina estéril e transferido para um tubo contendo 9 mL de meio RPMI-1640 (Cultilab). A seguir o baço dos animais será mensurado em gramas para posterior análise.

3.2 Peso do Timo

Após sacrificar o animal por deslocamento cervical, realizou-se uma incisão na região do tórax, estendendo-se até o pescoço e o timo foi removido com auxílio de uma pinça, transferindo para um tubo contendo salina e mensurando em gramas para posterior análise.

4 Curva de Sobrevida

Para o estudo da resistência dos animais tratados com extrato aquoso de *Paradiscompaprika* e infectados com *Listeria monocytogenes*, os mesmos serão divididos em dois grupos experimentais: infectados e tratados/infectados (n=20/grupo). Todos os animais serão infectados intraperitonealmente com uma dose

letal de 2×10^5 bactérias/mL da bactéria após a última dose do extrato. A seguir, os animais foram observados por um período de 30 dias.

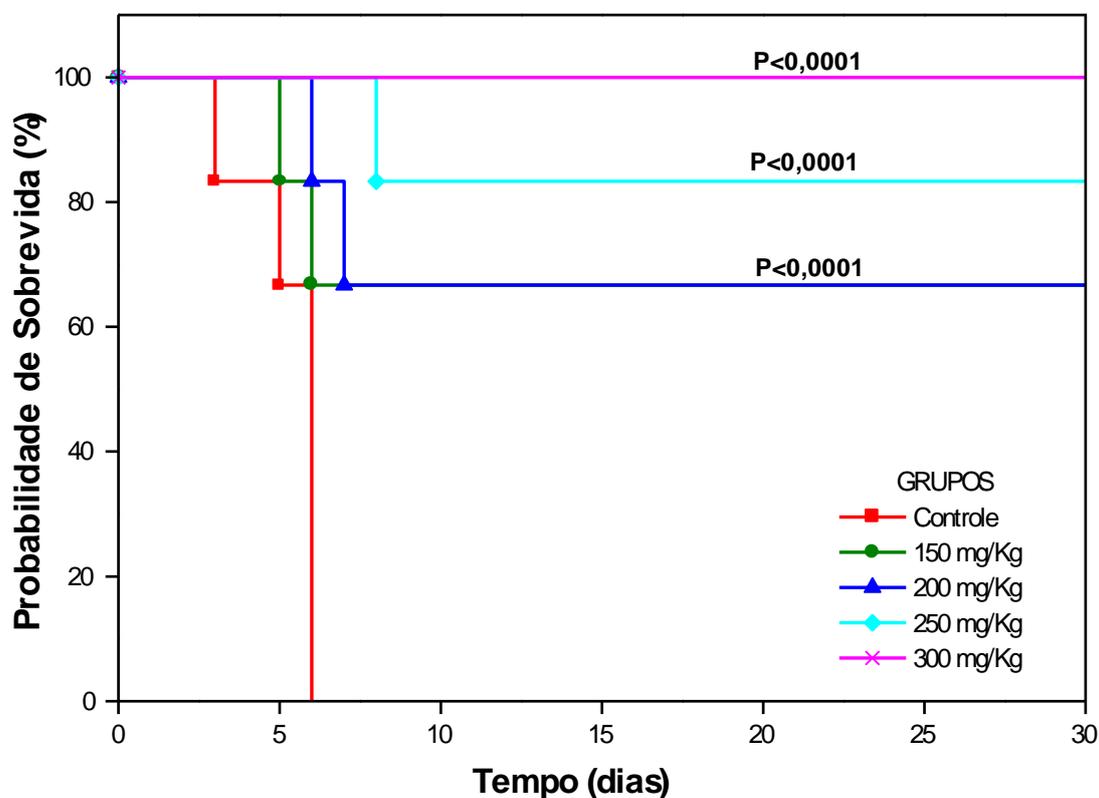
5 Métodos estatísticos

A curva de sobrevida será testada pela comparação da porcentagem cumulativa de sobrevivência utilizando-se o teste de Gehan-Wilcoxon. Todos os valores de P representam testes bilaterais. Significância estatística será considerada para valores de $p < 0,05$.

6 Resultados e discussão

Os resultados obtidos nesta avaliação estão apresentados na figura 1. Nesta figura, podemos observar que os animais apenas infectados apresentaram uma mortalidade de 100% até o sexto dia após a infecção. O tratamento prévio dos camundongos com 150, 200, 250 e 300 mg/kg do extrato aquoso de *Paradicsompaprika* aumentou significativamente a resistência destes animais, resultando em 70% de sobrevida nos grupos de 150 e 200 mg/kg, 90% na dose de 250 mg/kg e 100% de sobrevida na dose de 300 mg/kg ($p < 0,0001$ - teste de Gehan-Wilcoxon).

Figura 1 - Efeitos de diferentes doses extrato aquoso de *Paradicsompaprika* sobre a sobrevivência de animais infectados com *Listeria monocytogenes*. Os animais foram tratados com doses de 150, 200, 250 e 300 mg/kg por via oral (gavagem), por 10 dias consecutivos e infectados com uma dose letal da bactéria.



Fonte: Elaborada pelos autores

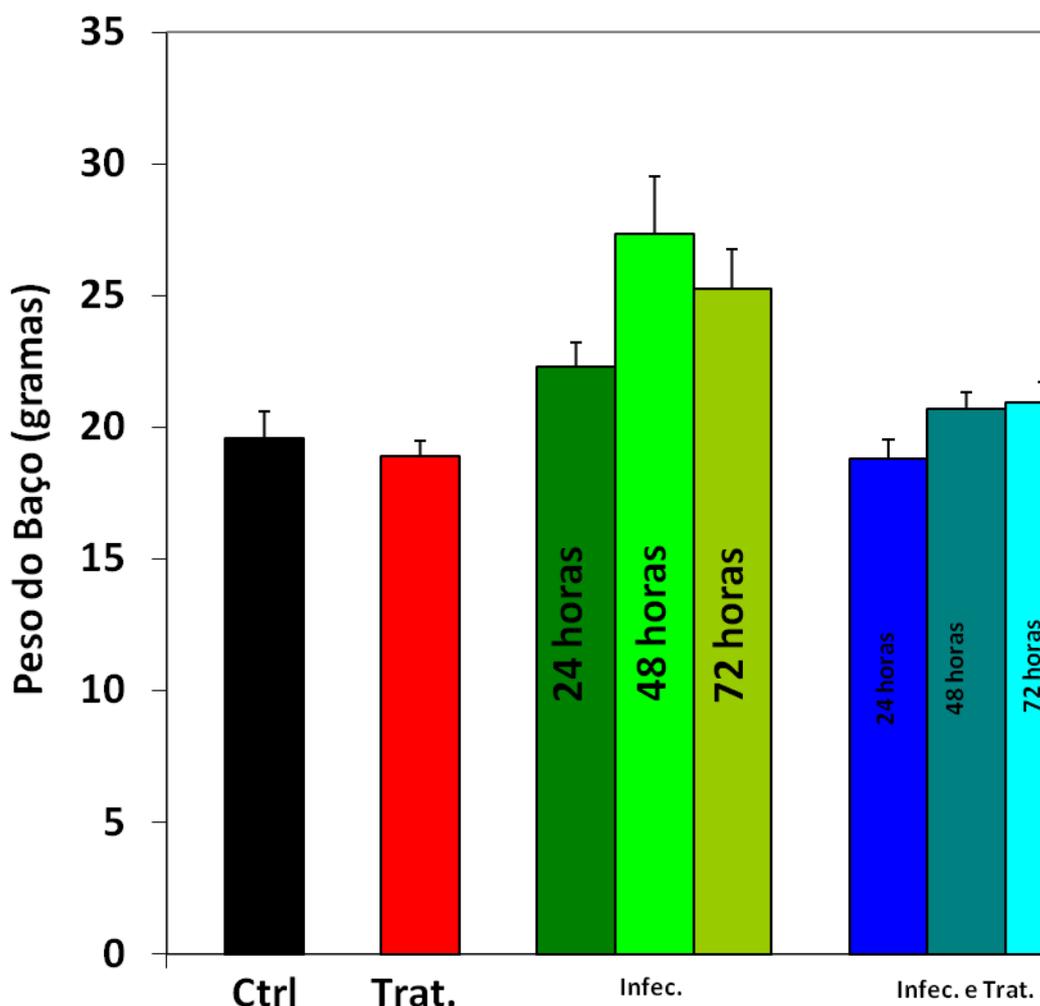
Os resultados do estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Paradicsompaprika* (300 mg/Kg) sobre o peso do baço de animais BALB/c infectados com *Listeria monocytogenes* (4×10^4 bactérias/animal – i.p.) e sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção estão apresentados na figura 2.

O peso do baço dos animais apenas tratados com 300 mg/Kg do extrato aquoso de *Paradiscompaprika* não apresentou diferença significativa em relação ao controle.

Nos grupos infectados, nas primeiras 24 horas observou-se um aumento significativo deste órgão, em relação ao controle ($n=6$, $p<0,05$ – ANOVA, Tukey). O aumento do baço (esplenomegalia) foi mais evidente em 48 e 72 horas após a infecção, uma vez que o peso do baço destes animais aumentou significativamente em relação ao grupo de animais infectados e sacrificados 24 horas após a infecção com *Listeria monocytogenes* ($n=6$, $p<0,05$ – ANOVA, Tukey).

Entretanto, quando os grupos infectados (24, 48, 72 horas) foram tratados com 300 mg/Kg do extrato aquoso de *Paradicsompaprika* por 10 dias consecutivos, verificou-se que o aumento do baço foi revertido, atingindo valores similares aos dos controles.

Figura 2 - Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Paradicsompaprika* (300 mg/Kg) sobre o peso do baço de animais BALB/c infectados com *Listeria monocytogenes* (4×10^4 bactérias/animal – i.p.). Os animais foram sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção. n=6, p<0,05 ANOVA – Tukey



Fonte: Elaborada pelos autores

Legendas:

Ctrl. = controle

Trat. = tratados com *Paradicsompaprika* (300 mg/Kg) por 10 dias consecutivos

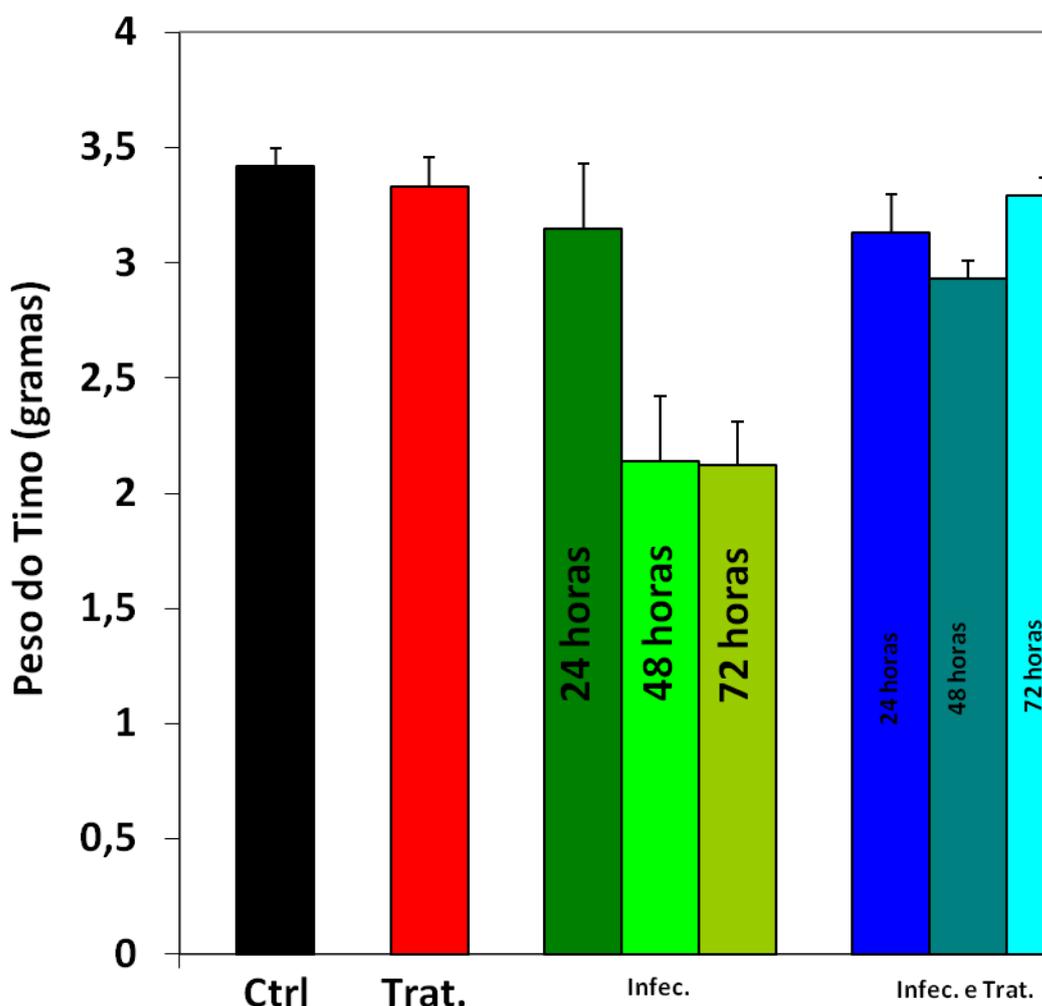
Infec. = infectados com *Listeria monocytogenes* e sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção.

Infec. E Trat. = infectados com *Listeria monocytogenes*, tratados com *Paradicsompaprika* e sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção.

Os resultados do peso do timo estão apresentados na figura 3. Assim como no baço, nenhuma alteração foi observada no peso do timo dos animais apenas tratados com o extrato de *Paradicsompaprika*, quando comparada ao controle.

A presença da infecção causou redução no peso do timo nas 48 e 72 horas, em relação ao controle e infectados 24 h ($p < 0,05$ – ANOVA, Tukey). O tratamento com o extrato de *Paradicsompaprika* foi capaz de reverter este quadro de atrofia induzido pela bactéria *Listeria monocytogenes*.

Figura 3 - Estudo dos efeitos do extrato aquoso de *Paradicsompaprika* (300 mg/Kg) sobre o peso do timo de animais BALB/c infectados com *Listeria monocytogenes* (4×10^4 bactérias/animal – i.p.). Os animais foram sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção. $n=6$, $P < 0,05$ ANOVA – Tukey.



Fonte: Elaborada pelos autores

Legendas

Ctrl. = controle

Trat. = tratados com *Paradicsompaprika* (300 mg/Kg) por 10 dias consecutivos

Infec. = infectados com *Listeria monocytogenes* e sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção.

Infec. E Trat. = infectados com *Listeria monocytogenes*, tratados com *Paradicsompaprika* e sacrificados 24, 48 e 72 horas após a infecção.

A *Paradicsompaprika* tem diversos sabores de acordo com o tipo doce ou picante, tem sido utilizada como estimulante da circulação. A cor vermelho-alaranjada se deve a pigmentos carotenóides, que protegem o organismo contra os danos dos radicais livres.

Por ser da mesma família da pimenta, a *Paradicsompaprika* tem alta concentração de capsaicina, que reduz as dores e traz benefícios cardiovasculares. Além disso, tem ação antiinflamatória (sendo eficaz contra a artrite), digestiva (estimula a saída de saliva, aumenta os movimentos peristálticos e vence a perda de apetite) e estimuladora da circulação sanguínea; apresenta grande quantidade de vitamina C, essencial para a pele e o sistema imunológico.

A *Paradicsompaprika*, cujo nome científico é *Capsiucum annume*, da família Solanaceae, tem sua origem na América Latina e apresenta vários sinônimos: alemão = Paprika, no Espanhol: Paprika, Pimiento dulce, Pimiento morrón, Pimentón, e no Inglês: Bell pepper, Pod pepper, Sweet pepper.

Seu nome deriva de pimenta, causando algumas confusões, sendo chamada pimenta-doce em alguns países. O pó obtido do fruto seco é denominado páprica, que tem origens sérvias, significando pimenta. O termo botânico *Capsiucum* deriva do grego kápsa, caixa, cápsula, numa referência ao formato das frutas. A espécie anuume, vem do termo latino que designa annual, apesar desta periodicidade não ser constante. Partes usadas: frutos. A remoção das sementes e veios resulta num produto menos picante e mais colorido, doce e aromático.

Os espanhóis foram os primeiros a plantar um tipo de pimentão que origina a páprica. Está muito ligado à cozinha húngara, que produz a melhor páprica do mundo que vai do doce ao picante. Mas quem introduziu a páprica aos espanhóis foram os turcos, que por ironia eram inimigos dos húngaros. Apesar de ser uma especiaria, a páprica tem um teor impressionante de vitamina C. Isto foi descoberto por um cientista húngaro que ganhou o prêmio Nobel por pesquisar o conteúdo de vitamina C da páprica, sendo mais rica do que as frutas cítricas. Os pimentões mais suaves são uma invenção europeia, disseminada posteriormente. O princípio picante, a capsaicina, está presente em quantidades ínfimas (0,005%) nas variedades suaves, podendo chegar a 0,1% em espécies mais picantes. O sabor de páprica é devido ao óleo essencial composto por hidrocarbonetos, ácidos graxos e ésteres, além de vitamina C. Sua coloração comum é vermelha ou amarela, podendo assumir cores similares à da berinjela em algumas variedades. Os pimentões moídos e secos que originam a páprica são utilizados pelo seu sabor compatível com temperos mais fortes e picantes e pela sua intensa coloração. Devido a seu alto conteúdo de açúcar, não deve ser queimado para que não se torne amargo. No golfo Pérsico, uma mistura aromática e picante de temperos chamada baharat utiliza a páprica como ingrediente (SIMÃO, 1985).

O maior consumo na Europa é na Hungria e nos Bálcãs, tendo sido introduzido provavelmente pelos árabes que encontraram pimentões em colônias portuguesas na Ásia, trazidos do Brasil. Mais tarde foi desenvolvida uma espécie húngara com moderada picância, consumida fresca, em conserva ou como condimento de mesa. O prato húngaro mais conhecido mundialmente, o Goulash, um tipo de caldo grosso feito de carne e algumas variações de vegetais, como batatas, cenouras e páprica, frita rapidamente em um refogado de cebolas e toucinho de porco. Existem ainda alguns pratos temperados de vegetais e cozidos que utilizam a páprica em suas receitas. Por serem ocos, os pimentões são perfeitos para serem servidos recheados. São ótimos em saladas, servidas com frango, ovos, arroz, atum, presunto ou carne de coelho. Antes do uso, as sementes e as membranas fibrosas devem ser removidas. Normalmente são usados em conserva e outros produtos derivados (SIMÃO, 1985).

A infecção com a *Listeria monocytogenes* é um modelo experimental de interação celular envolvida no comprometimento do sistema hematopoético (UNANUE, 1997; KOLB-MAUER et al., 2002). Sendo a medula óssea o sítio primário de geração e maturação de precursores hematopoéticos e estando as células maduras da série monocítica e granulocítica fundamentalmente envolvidas na resposta inicial à infecção (TRIPP et al., 1993), torna-se interessante avaliar os efeitos do extrato de *Paradicsompaprika* sobre a sobrevida de animais infectados com *Listeria monocytogenes* e tratados, bem como verificar proteção contra esplenomegalia e atrofia de timo.

Já está bem documentado na literatura que a infecção primária de camundongos BALB/c com *Listeria monocytogenes* provoca um rápido declínio no número de células progenitoras da medula óssea para macrófagos e granulócitos logo após a infecção. Este efeito pode ser atribuído ao aumento da diferenciação das células primitivas em células maduras e também à migração das células primordiais para tecidos hematopoéticos secundários, como por exemplo, o baço (NORTH, 1970; LEPAY et al., 1985; ROSEN et al., 1989; ROGERS et al., 1994).

Nossos resultados demonstram que o extrato de *Paradicsompaprika* aumentou significativamente a resistência destes animais, resultando em 70% de sobrevida nos grupos de 150 e 200 mg/kg, 90% na dose de 250 mg/kg e 100% de sobrevida na dose de 300 mg/kg ($P < 0,0001$ - teste de Gehan-Wilcoxon). Desta forma, a dose escolhida para o estudo do peso do baço e do timo foi de 300 mg/Kg, uma vez que foi mais efetiva contra a bactéria.

Da mesma forma, observamos que o extrato protegeu os animais infectados com a bactéria *Listeria monocytogenes* contra o aumento do peso do baço e a atrofia do timo quando tratados por 10 dias consecutivos.

Dessa maneira, os resultados aqui apresentados demonstraram que o tratamento profilático com *Paradisompaprika* pode modular favoravelmente a mielopoese na vigência da infecção e desta forma, contribuir para a resistência dos animais.

Trabalhos anteriores do grupo demonstraram a ação de outros compostos naturais, incluindo fitoterápicos, sobre o sistema hematopoético de camundongos BALB/c, utilizando o modelo de infecção com *Listeria monocytogenes* (QUADROS et al., 1999; DANTAS e QUEIROZ, 1999; MELO et al., 2001; QUEIROZ et al., 2001, 2002, 2003). Nossos resultados vêm enriquecer estes dados, visto que os grupos de animais tratados com *Paradisompaprika* apresentaram maior probabilidade de sobrevivência.

Além disso, esses resultados são encorajadores ao se considerar uma possível aplicação desta planta como adjuvante à terapia convencional, principalmente em situações de imunossupressão e resistência bacteriana aos antimicrobianos convencionais.

Conclusões

Os resultados deste estudo sobre a atividade do extrato de *Paradisompaprika* em camundongos BALB/c infectados com *Listeria monocytogenes* demonstraram:

- Prevenção da hematopoese extramedular nos animais infectados que receberam *Paradisompaprika* nas doses de 150, 200, 250 e 300 mg/kg;
- Redução do peso do baço em animais infectados e tratados com 300 mg/kg de *Paradisompaprika*;
- Além de proteção contra a atrofia do timo dos animais infectados e tratados com 300 mg/Kg de *Paradisompaprika*;
- Aumento significativo da sobrevivência destes animais, resultando em 70% de sobrevivência nos grupos de 150 e 200 mg/kg, 90% na dose de 250 mg/kg e 100% de sobrevivência na dose de 300 mg/kg ($p < 0,0001$ - teste de Gehan-Wilcoxon).

Referências

ASTORG, P.; GRADELET, S.; BERGES, R.; Suschetet, M. Dietary lycopene decreases the initiation of liver preneoplastic foci by diethylnitrosamine in the rat. **Nutr Cancer**, 29:60-8, 1997.

BUCHMEIER, N. A. e SCHREIBER, R. D. Requirement of endogenous interferon- γ production for resolution of *Listeria monocytogenes* infection. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 82:7404, 1985.

CICHEWICZ, R.H.; THORPE, P.A. The antimicrobial properties of chile peppers (*Capsicum* species) and their uses in Mayan medicine. **J. Ethnopharmacol.**, 52(2):61-7, 1996.

CONLAN, J. W. e NORTH, R. J. Neutrophil-mediated dissolution of infected host cells as a defense strategy against a facultative intracellular bacterium. **J. Exp. Med.**, 174, 744, 1991.

FUHRAM, B.; Elis, A.; AVIRAM, M. Hypocholesterolemic effect of lycopene and β -carotene is related to suppression of cholesterol synthesis and augmentation of LDL receptor activity in macrophage. **Biochem Biophys Res Comm**, 233:658-62, 1997.

Gonzalez de Mejia, E.; Quintanar-Hernandez, A.; Loarca-Pina, G. Antimutagenic activity of carotenoids in green peppers against some nitroarenes. **Mutat. Res.**, 416(1-2):11-9, 1998.

Hahn, H. e Kaufmann, S. H. E. The role of cell-mediated immunity in bacterial infections." **Rev. Infect. Dis**: 3:1221-50, 1981.

HEO, Y.; LEE, W. T.; LAWRENCE, D. A. Differential effects of lead and cadmium on development and activity of Th1- and Th2-lymphocytes. **Toxicol. Sci.**, 43:172-85.

HUANG, S.; HENDRIKS, W.; ALTHAGEA, A.; HEMMI, S.; BLUETHMANN, H.; KAMIJO, R.; VILCET, J.; ZINKERNAGEL, R. M. e AGUET, M. Immune response in mice that lack the interferon- γ receptor. **Science**, 259: 1745, 1993.

KOLB-MÄURER, A.; WILHELM, M.; WEISSINGER, F.; BRÖCKER, E.; GOEBEL, W. Interaction of human hematopoietic stem cells with bacterial pathogens. **Blood**, 100 (10): 3703-9, 2002.

LEPAY, D. A.; STEINMAN, R. M.; NATHAN, C. F.; MURRAY, H. W. e CHON, Z. A. Liver macrophages in murine listeriosis: cell-mediated immunity is correlated with an influx of macrophages capable of generating reactive oxygen intermediates. **J. Exp. Med.**, 161:1503-12, 1985.

LEPAY, D. A.; STEINMAN, R. M.; NATHAN, C. F.; MURRAY, H. W.; CHON, Z. A. Liver macrophages in murine listeriosis: cell-mediated immunity is correlated with an influx of macrophages capable of generating reactive oxygen intermediates. **J Exp Med**, 161: 1503-12, 1985.

MACKANESS, G. B. Cellular resistance to infections. **J. Exp. Med.**, 116: 381-90, 1962.

MELO, A.; JUSTO, G. Z.; QUEIROZ, M. L. S. Stimulation of myelopoiesis in *Listeria monocytogenes*-infected mice by an aggregated polymer isolated from *Aspergillus oryzae*. **Hum Exp Toxicol**, 20: 38-45, 2001.

- MORI, T.; OHNISHI, M.; KOMIYAMA, M.; TSUTSUI, A.; YABUSHITA, H.; OKADA, W. Growth inhibitory effect of paradicsompaprika in cancer cell lines. **Onc. Reports**, 9: 807-810, 2002.
- NEPOMUCENO, R. **Viagem ao maravilhoso mundo das especiarias** - 3ª ed. – Rio de Janeiro: José Olympio. 2004.
- NORTH, R. J. The relative importance of blood monocytes and fixed macrophages to the expression on cell-mediated immunity of infection. **J Exp Med**, 132: 521-34, 1970.
- NORTH, R. J. The relative importance of blood monocytes and fixed macrophages to the expression of cell-mediated immunity to infection. **J. Exp. Med.**, 132:531-34, 1970.
- PANIZZA, S. **Plantas na cozinha: ensinando a cuidar da saúde com temperos, especiarias e outros alimentos** – São Paulo: Prestígio, 2005.
- QUADROS, M. R.; SOUZA BRITO, A. R. M.; QUEIROZ, M. L. S. Petiveria alliacea L. extract protects mice against *listeria monocytogenes* infection – effects on bone marrow progenitor cells. **Immunopharmacol Immunotoxicol**, 21 (1): 109-24, 1999.
- QUEIROZ, M. L. S.; BINCOLETTO, C.; VALADARES, M. C.; DANTAS, D. C. M.; SANTOS, L. M. B. Effects of *Chlorella vulgaris* extract on cytokines production in *Listeria monocytogenes* infected mice. **Immunopharmacol Immunotoxicol**, 24 (3): 483-96, 2002.
- QUEIROZ, M. L. S.; JUSTO, G. Z.; VALADARES, M. C.; PEREIRA SILVA da, F. R. R. Evaluation of *Caesalpinia ferrea* extract on bone marrow hematopoiesis in the murine models of listeriosis and Erlich ascites tumor, **Immunopharmacol Immunotoxicol**, 23 (3), 367-82, 2001.
- QUEIROZ, M. L. S.; RODRIGUES, A. P. O.; BINCOLETTO, C.; FIGUEIREDO, C. A. V.; MALACRIDAS, S. Protective effects of *Chlorella vulgaris* in lead exposed mice infected with *Listeria monocytogenes*. **Int J Immunopharmacol**, 3: 889-900, 2003.
- RAO, A. V. and AGARWAL, S. Role of lycopene as antioxidant carotenoid in the prevention of chronic diseases: a review. **Nutr Res**, 19:305-23, 1999.
- RAO, A. V.; FLESHNER, N.; AGARWAL, S. Serum and tissue lycopene and biomarkers of oxidation in prostate cancer patients: a case-control study. **Nutr Cancer**, 33:159-64, 1999.
- ROGERS, H. W.; TRIPP, C. S.; SCHREIBER, R. D.; UNANUE, E. R. Endogenous IL-1 is required for neutrophil recruitment and macrophage activation during murine listeriosis. **J Immunol**, 153: 2093-101, 1994.
- ROSEN, H.; GORDON, S.; NORTH, R. J. Exacerbation of murine listeriosis by a monoclonal antibody specific for type 3 complement receptor of mielomonocytic cells. Absence of monocytes at infective foci allows *Listeria* to multiply in non phagocytic cells. **J Exp Med**, 170:37, 1989.
- SIMÃO, A. M. **Aditivos para alimentos sob aspecto toxicológico**. São Paulo: Nobel, 1985.

STOIBER, D.; STOCHINGER, S.; STEINLEIN, P.; KOVARIK, J.; DECKER, T. *Listeria monocytogenes* modulates macrophage cytokine responses through STAT serine phosphorylation and the induction of suppressor of cytokine signaling. **J. Immunol.**, 166:466-72, 2001.

TRIPP, C. S.; GATELY, M. K.; HAKIMI, J. e UNANUE, E. R. Neutralization of IL-12 decreases resistance to *Listeria* in SCID and CB-17 mice. **J. Immunol.**, 152: 1887, 1994.

TRIPP, C. S.; WOLF, S. H. e UNANUE, E. R. Interleukin 12 and tumor necrosis factor α are costimulants of interferon- γ production by natural killer cells in severe combined immunodeficiency mice with listeriosis, and IL-10 is a physiologic antagonist. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA**, 90:3725-29, 1993.

UNANUE, E. R. Inter-relationship among macrophages, natural killer cells and neutrophils in early stages of *Listeria* resistance. **Curr Opinion Immunol**, 9: 35-43, 1997.

WAGNER, R. D.; STEINBERG, H.; BROWN, H. e Czuprynski, C. J. Recombinant interleukin-12 enhances resistance of mice to *Listeria monocytogenes* infection. **Microbial Pathogenesis**, 17: 186, 1994.

WATZL, B.; BUB, A.; BLOCKHAUS, M.; HERBERT, B. M. Prolonged tomato juice consumption has no effect on cell mediated immunity of well nourished elderly men and women. **J. Nutr.**, 130:1719-23, 2000.

WATZL, B.; BUB, A.; BRANDSTETTER, B. R.; RECHKEMMER, G. Modulation of human T-lymphocyte functions by the consumption of carotenoid-rich vegetables. **Br J Nutr**, 82(5):383-9, 1999.

WEIL, R. **As ervas que curam** – 11^a ed. – São Paulo: Gaia, 2005.

YANG, J.; KAWAMURA, I. e MITSUYAMA, M. Requirement of initial production of gamma interferon in the generation of protective immunity of mice against *Listeria monocytogenes*. **Inf. and Immun.**, 65: 77, 1997.

ZHANG, L. X.; COONEY, R. V.; BERTRAM, J. S. Carotenoids enhance gap junctional communication and inhibit lipid peroxidation in C3H/10T1/2 cells: relationship to their cancer chemopreventive action. **Carcinogenesis**, 12:210, 1991.