

UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE

CENTRO DE EDUCAÇÃO E SAÚDE

UNIDADE ACADÊMICA DE EDUCAÇÃO

LICENCIATURA EM QUÍMICA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTI-INFLAMATÓRIA E LARVICIDA DA MAPIRUNGA**

CUITÉ - PB

FEVEREIRO DE 2015

ERICK CAIQUE SANTOS COSTA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTI-INFLAMATÓRIA E LARVICIDA DA MAPIRUNGA**

Monografia apresentada ao Curso de Licenciatura Plena em Química
da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e
Saúde, como forma de obtenção do Grau de Licenciado em Química

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos

CUITÉ - PB

FEVEREIRO DE 2015



C837c Costa, Erick Caique Santos.
Contribuição ao estudo fitoquímico e avaliação das atividades anti-inflamatória e larvicida da mapirunga. / Erick Caique Santos Costa. - Cuité: [s. n.], 2015. 79fl. : il. fig. color.

Orientadora Profa. Dra. Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos.
Monografia do Curso de Licenciatura em Química.
Não disponível em CD.

1. Plantas medicinais. 2. Etnobotânica. 3. Fitoquímica. 4. Óleos essenciais. 5. Inseticidas. 6. Fármacos - anti-inflamatórios. I. Santos, Cláudia Patrícia Fernandes dos (orientadora). II. Navarro, Daniela Maria do Amaral Ferraz (coorientadora). III. Universidade Federal de Campina Grande. IV. Centro de Educação e Saúde. V. Título

CDU 633.88

ERICK CAIQUE SANTOS COSTA

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO FITOQUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES
ANTI-INFLAMATÓRIA E LARVICIDA DA MAPIRUNGA**

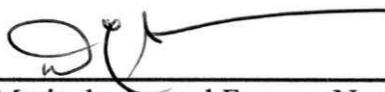
Monografia apresentada ao Curso de Química, para obtenção do grau de Licenciado em Química

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA



Prof.^a Dr.^a Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos (Orientadora)
UFCG



Prof.^a Dr.^a Daniela Maria do Amaral Ferraz e Navarro (2^a orientadora)
UFPE

Prof. Dr. Carlos Alberto da Garcia Santos (Avaliador)
UFCG

Prof.^a Dr.^a Camila Carolina de Menezes Patrício Santos (Avaliadora)
UFCG

Dedico este trabalho aos meus pais, meus maiores professores, a minha avó Rosinha que me ajudou a chegar aonde cheguei e a minha namorada Tácia, por estar ao meu lado em todas as horas.

AGRADECIMENTOS

A **Deus**, razão de minha existência, por sempre guiar meus passos e me conceder bênçãos e vitórias.

Ao meu pai, **Gilvan**, que hoje não está mais aqui para ver aonde cheguei, mas que, aonde ele estiver, sei que estará orgulhoso e intercedendo por mim. E a minha mãe, **Maria Lúcia**, guerreira que me deu todo apoio e incentivo para que eu chegasse até aqui.

A minha amada, **Tácia Thaisa**, pelo seu apoio, amor e carinho, e por estar sempre comigo nos momentos difíceis. E a seus pais, seu **Biu Félix** e dona **Maria Eunice**, e seus demais familiares, pela amizade e por me acolherem nos momentos em que precisei.

Ao amigo, **Damião**, seus pais e familiares, que me ajudaram a coletar o material estudado.

A minha orientadora, Profa. Dra. **Cláudia Patrícia Fernandes dos Santos**, que acreditou na minha capacidade e depositou em mim toda a sua confiança, me proporcionando um imenso aprendizado. E a minha co-orientadora Profa. Dra. **Daniela Navarro**, pelo seu apoio e confiança.

A minha avó, **Dona Rosinha** e a minha tia **Rosilene**, por não terem me desamparado nos momentos mais difíceis da minha vida, me ofertando amor e carinho.

Ao meu irmão, **Pablo Diêgo**, e a todos os meus familiares que acreditaram sempre em mim.

Aos meus padrinhos, **César Augusto** e **Valda Lopes**, por estarem sempre presentes em minha vida, me apoiando e me incentivando sempre.

Ao meu amigo, **Padre Luciano Guedes**, o qual me aconselhou e me fez encontrar os meus verdadeiros talentos.

Aos meus amigos de infância, **Natham Oliveira**, **Félix Kanamari**, **Rennan Porto**, **Hemerson Dantas**, e a todos os demais que participaram da minha trajetória de crescimento.

Ao Prof. Dr. **Carlos Alberto Garcia Santos** e a Profa. Dra. **Camila Carolina de M. Patrício Santos**, por terem aceitado compor a banca e por terem me ajudado e sido muito atenciosos no desenvolvimento deste trabalho.

A Profa. Dra. **Juliana Késsia**, aos amigos **Jaciel, Maciel, Nuclécia, Alana**, e a todos que compõe o biotério do **CES**, por sua ampla ajuda e por terem me acolhido muito bem.

Ao Prof. Dr. **José Carlos de Freitas Paula**, e a todos os alunos do **PET QUÍMICA** do **CES**, pela sua amizade e por me proporcionarem crescimento pessoal e momentos de muito aprendizado.

Ao coordenador do curso Prof. Dr. **Marciano Henrique** e ao diretor do campus Prof. Dr. **Ramilton Marinho**, e aos demais professores que contribuíram para minha formação, pela atenção e por estarem sempre disponíveis a aconselhar e ajudar.

Aos amigos, **Gracimário Bezerra, José Anderson, Jadson Farias**, e todos da turma de Química 2010.1 que me acompanharam nessa jornada, pela amizade, ajuda e atenção.

A todos os funcionários do **CES**, pelo seu empenho.

Aos amigos e irmãos do Ministério de Música **JUEBC**, pelas alegrias que passamos juntos e pela amizade.

Aos animais utilizados nos testes, meu profundo respeito.

A todos que contribuíram de forma direta e indireta para concretização de mais um sonho da minha vida.

MUITO OBRIGADO!

UFMG / BIBLIOTECA

“Nunca deixe que lhe digam que não vale a pena acreditar no sonho que se tem ou que seus planos nunca vão dar certo ou que você nunca vai ser alguém... Quem acredita sempre alcança”

Renato Russo.

RESUMO

A utilização de plantas medicinais para fins terapêuticos é uma das práticas mais remotas da civilização e, atualmente, em diversas regiões do mundo, o uso de medicamentos e compostos bioativos provenientes de plantas ainda é altamente importante. A Mapirunga é uma planta utilizada pela população do Curimataú Paraibano para fins medicinais, especificamente, como agente anti-inflamatório e, apresenta características peculiares como a liberação de um odor característico semelhante ao expelido pela Tacaca (*Conepatus semistriatus*). Desse modo, o presente estudo objetivou-se em investigar os aspectos botânicos e fitoquímicos da Mapirunga, bem como avaliar as atividades anti-inflamatória e larvicida desta espécie. A avaliação da atividade antiinflamatória do Extrato Aquoso das Folhas de Mapirunga (EAFM) foi realizada através do teste da formalina. A atividade larvicida contra as larvas do *Aedes Aegypti* foi realizada pelo método recomendado pela World Health Organization. Utilizou-se a literatura para investigação botânica e a Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa para a análise química do óleo essencial das folhas. A Mapirunga apresentou características morfológicas e filotaxonômicas semelhantes à das *Cordias*, da família das *Boraginaceae*, bem como, demonstrou atividade antiinflamatória provavelmente devido à presença de sesquiterpenos. Porém, não apresentou atividade larvicida, embora alguns constituintes possuam essa propriedade. A necessidade de estudos futuros para a exploração desta planta é altamente cogente, tendo em vista a ampla aplicabilidade dos seus metabólitos secundários.

Palavras chave: *Cordia*, sesquiterpenos, plantas medicinais.

ABSTRACT

The use of medicinal plants for therapeutic purposes is one of the remotest practices of civilization and currently in various regions of the world, the use of drugs and bioactive compounds from plants is still highly important. The Mapirunga is a plant used by the Paraíba Curimataú population for medicinal purposes, specifically as anti-inflammatory agent and has peculiar characteristics as the release of a characteristic odor similar to expelled by tacaca (*Conepatus semistriatus*). Thus, this study aimed to investigate in the botanical and phytochemical the Mapirunga aspects and evaluate the anti-inflammatory activities and larvicidal this species. Evaluation of anti-inflammatory activity of Aqueous Extract of Mapirunga Sheets (EAFM) was performed using the formalin test. The larvicidal activity against *Aedes aegypti* larvae was performed by the method recommended by the World Health Organization. Literature was used for botanical research and Gas Chromatography Coupled to Mass Spectrometry for the chemical analysis of the essential oil from the leaves. The Mapirunga showed morphological features similar to that of filotaxonômicas and *Cordias*, the family *Boraginaceae*, and demonstrated anti-inflammatory activity probably due to the presence of sesquiterpenes. However, showed no larvicidal activity, although some constituents have this property. The need for future studies to the exploitation is highly cogent, given the broad applicability of its secondary metabolites.

Keywords: Cordia, sesquiterpene, medicinal plants.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Ciclo biossintético dos metabólitos secundários.....	25
Figura 2: Estrutura química do ácido chiquímico e do acetil-coA.....	25
Figura 3: Aminoácidos aromáticos.....	27
Figura 4: Tipos de alcaloides.....	27
Figura 5: Exemplos de estruturas de lignanas.....	29
Figura 6: Exemplo de estrutura da neolignana.....	29
Figura 7: Exemplo de estrutura das alolignanas.....	30
Figura 8: Exemplo de estrutura da norlignana.....	30
Figura 9: Exemplo de estrutura de oligolignóides.....	30
Figura 10: Exemplo de estrutura dos heterolignóides.....	31
Figura 11: Processo biossintético da cumarina.....	32
Figura 12: Exemplo de derivados das cumarinas simples.....	33
Figura 13: Exemplo estrutural da quinona.....	34
Figura 14: Classificação dos terpenóides.....	36
Figura 15: Estrutura do colesterol.....	38
Figura 16: (A) Exemplo de uma saponina esteroidal. (B) Exemplo de uma saponina triterpênica.....	38
Figura 17: Exemplo estrutural de um heterosídeo cardioativo (digoxigenina).....	39
Figura 18: Localização do município de Sossêgo – PB no mapa Paraibano.....	45
Figura 19: Rato Wistar.....	47
Figura 20: Fotos de ramos e folhas da Mapirunga.....	51
Figura 21: Cromatograma do óleo essencial, obtido por CG-EM.....	52
Figura 22: Estrutura do δ -Elemene.....	53
Figura 23: Estrutura do β -Elemene.....	54

Figura 24: Estrutura do <i>Trans</i> -Caryophyllene.....	55
Figura 25: Estrutura do γ - Elemene.....	55
Figura 26: Estrutura do α -Humulene.....	55
Figura 27: Estrutura do Germacrene D.....	56
Figura 28: Estrutura do bicyclogermacrene.....	56
Figura 29: Estrutura do δ -Cadinene.....	57
Figura 30: Estrutura do Germacrene B.....	57
Figura 31: Estrutura do Spathulenol.....	58

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. Identificação dos constituintes do óleo essencial.....	52
-------------------------------------------------------------------------	----

UFMG/BIBLIOTECA

LISTA DE GRÁFICOS

GRÁFICO 1: Efeito do EAFM, da indometacina e da morfina na primeira fase do teste da formalina em ratos.....	60
GRÁFICO 2: Efeito do EAFM, da indometacina e da morfina na segunda fase do teste da formalina em ratos.....	61

UFMG / BIBLIOTECA

LISTA DE SÍMBOLOS E SIGLAS

%: Por cento

°C: Grau Celsius

a.C: Antes de Cristo

δ: Delta

β: Beta

α: Alfa

γ: Gama

μL: Microlitros

AA: Ácido araquidônico

ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária

AINE: Antiinflamatório não-esteroidal

CG-EM: Cromatografia Gasosa Acoplada a Espectrometria de Massa

COX: Ciclooxigenase

COX-1: Ciclooxigenase-1

COX-2: Ciclooxigenase-2

DQF: Departamento de Química Fundamental

EAFM: Extrato Aquoso das Folhas de Mapirunga

EUA: Estados Unidos da América

eV: Elétron-volt

g: Gramas

GC/EM: Gas chromatography-mass spectrometry

h: Horas

IBP: Inibidor da Bomba Prótica

ICAM: Intercellular Adhesion Molecule

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1

ICAM-2: Intercellular Adhesion Molecule 2

ICAM-3: Intercellular Adhesion Molecule 3

Kg: Quilogramas

Km²: Quilômetros quadrados

kPa: Quilopascal

LANEX: Laboratório de Nutrição Experimental

LOX: Lipooxigenase

m: Metros

mg: Miligramas

mg/Kg: Miligramas por quilogramas

min⁻¹: Minutos a menos um

mm: Milímetros

mL: Mililitros

m/z: Massa por carga

OMS: Organização Mundial de Saúde

PPM: Parte por Milhão

pH: Potencial Hidrogeniônico

SUS: Sistema Único de Saúde

UFPE: Universidade Federal do Pernambuco

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. REFERENCIAL TEÓRICO	20
2.1 Plantas medicinais.....	20
2.2 Etnobotânica.....	22
2.3 Fitoquímica	23
2.3.1 Metabólitos secundários	24
2.4 Óleos Essenciais.....	40
2.5 Processo inflamatório	41
2.5.1 Fármacos anti-inflamatórios.....	42
2.6 Inseticidas	43
3. METODOLOGIA.....	45
3.1 Coleta da planta	45
3.2 Extração	45
3.3 Bioensaio Larvicida	49
3.4 Análise Química do Óleo Essencial.....	46
3.5 Avaliação da Atividade Antiinflamatória pelo Teste da Formalina	47
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	50
4.1 Descrição da espécie em estudo	50
4.2 Caracterização Fitoquímica do Óleo Essencial.....	51
4.3 Atividade Antiinflamatória	59
4.4 Atividade Larvicida	62
5. CONCLUSÕES.....	63
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

1. INTRODUÇÃO

Os produtos naturais sempre foram utilizados pelo homem, em particular, as plantas medicinais, no tratamento de doenças, e, ainda nos dias atuais, o uso de medicamentos provenientes de plantas é de extrema importância em diversas regiões do mundo. As plantas tem sido uma importante fonte de agentes medicinais por milhares de anos e continua sendo uma extensa fonte de novos quimiotipos e farmacóforos.

O estudo ordenado possui hoje um papel importante na busca por novas substâncias farmacologicamente ativas. Este envolve uma multidisciplinaridade de áreas que engloba, principalmente, botânicos, químicos e farmacêuticos, propicia um enriquecimento na investigação e obtenção de produtos naturais bioativos, não somente de origem vegetal, mas também de origem (PINTO et al., 2002). Em se tratando de plantas, o levantamento de informações sobre a inter-relação das pessoas e o uso tradicional, a etnobotânica, é um dos caminhos alternativos que mais contribuiu para evolução das descobertas de novos produtos naturais bioativos.

As pesquisas com as plantas medicinais contribuem tanto no isolamento de compostos farmacologicamente ativos, quanto no isolamento de moléculas que não apresentam atividade farmacológica, que, após modificação química ou enzimática se tornam moléculas ativas. Além disso, também são fundamentais no isolamento de moléculas com estruturas desconhecidas que servirão de possíveis inspirações para obtenção de uma nova molécula farmacologicamente ativa.

Os Anti-inflamatórios não-esteroidais apresentam grande potencial no tratamento de doenças inflamatórias, as quais apresentam grande destaque na ciência por ser o primeiro sinal emitido pelo organismo diante de uma anormalidade. No entanto, estão associados a efeitos adversos em pacientes com distúrbios gastrointestinais, o que faz extremamente importante a idealização de novos fármacos com potencial atividade anti-inflamatória, incluindo os provenientes de plantas, que apresentem efeitos adversos reduzidos ou até ausentes.

Atualmente, muitos dos constituintes derivados de plantas estão sendo também utilizados como fontes alternativas precursoras de agentes inseticidas que combatam mosquitos, os quais são os principais intermediários de muitas doenças tropicais.

Os mosquitos possuem um predominante papel na transmissão de diversas doenças como: dengue, malária, febre amarela, filariose, dentre outras. Contudo, o *Aedes aegypti* representa um importante alvo no controle de tais doenças, tendo em vista que ele é responsável pela transmissão da dengue, febre amarela e febre hemorrágica da dengue. O controle de larvas de mosquitos em todo o mundo depende, principalmente, do uso contínuo de organofosforados.

Segundo Severo (2014), a Mapihunga é utilizada pela população do município de Cuité, situado no Curimataú Paraibano, para fins medicinais. Esta planta é empregada em quadros inflamatórios, sendo considerada pela população um potente anti-inflamatório. Além disso, apresenta a liberação de um odor característico semelhante ao expelido pela tacaca (*Conepatus semistriatus*), animal amplamente distribuído no Cerrado e Caatinga também conhecido como Ticaca.

Dentro desta perspectiva, este trabalho teve como finalidade contribuir para investigação botânica e para o estudo das atividades biológicas da Mapihunga, verificando a atividade anti-inflamatória do extrato aquoso das suas folhas e a atividade larvicida tanto do óleo essencial quanto do extrato, por meio de métodos in vivo, bem como, realizando o estudo fitoquímico da referida espécie a fim de caracterizar possíveis compostos responsáveis por tais atividades.

Portanto, o presente estudo foi de extrema relevância para investigar se a indicação popular do uso da Mapihunga possui fundamento científico, assim como, para elucidação de possíveis compostos com atividades biológicas que possam ser úteis no desenvolvimento de novos fármacos e/ou produtos naturais, tendo em vista que, produtos de origem vegetal possuem menor custo, possibilitando assim o fácil acesso ao produto e também a viabilização de novas substâncias.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Plantas medicinais

A utilização de plantas medicinais é, muitas vezes, o único recurso terapêutico de comunidades e grupos étnicos, sendo essa uma das formas mais antigas de prática medicinal. Estudos indicam que os primeiros registros de fitoterápicos foram feitos por volta de 2838-2698 a.C., sendo encontrados em um catálogo feito pelo imperador chinês Shen Nung, onde o mesmo catalogou 365 ervas medicinais e venenos que eram usados sob inspiração taoísta de Pan Ku, dito deus da criação (FRANÇA *et al.*, 2007). Segundo Veiga *et al.*, (2005), a OMS (Organização Mundial de Saúde) define planta medicinal como sendo “todo e qualquer vegetal que possui, em um ou mais órgãos, substâncias que podem ser utilizadas com fins terapêuticos ou que sejam precursores de fármacos semi-sintéticos”. Ainda nos dias atuais, a utilização de plantas medicinais é intensa. A OMS estima que cerca de 3,5 bilhões de pessoas nos países em desenvolvimento necessitam de medicamentos derivados de plantas para o tratamento de várias doenças (BEVILAQUA, 2007). Nos países ocidentais é cada vez maior a utilização de plantas medicinais derivadas da medicina tradicional indú e chinesa, as quais eram completamente desconhecidas pelos mesmos (JUNIOR *et al.*, 2005). No entanto, essas plantas são comercializadas de forma indevida, sendo ditas, muitas vezes, como milagrosas.

No Brasil, diante da grande biodiversidade presente, que está em torno de 15 a 20% da totalidade mundial, diversas espécies de plantas são utilizadas pela população para fins terapêuticos. Essas podem ser comercializadas em feiras livres, mercados populares, em lojas de produtos naturais, sendo encontradas também nos quintais residenciais. De acordo com Di Stasi (1996), 20% dos brasileiros utilizaram 63% dos fármacos disponíveis no mercado, a outra parte da população teve como principal recurso terapêutico os produtos naturais, em especial, as plantas medicinais. Atualmente, estima-se que 82% da população brasileira recorrem a produtos naturais como recurso terapêutico. Em estudos que relatam números da indústria farmacêutica, é estimado que a movimentação anual de fitoterápicos no Brasil, nos últimos 10 anos, é de 566 bilhões de dólares, o qual cresce em uma ordem de 15% ao ano (MARQUES; SOUZA, 2012).

No entanto, o consumo de plantas medicinais sem o devido conhecimento pode ser prejudicial à saúde, tendo em vista que alguns compostos indesejáveis podem ser extraídos juntamente com o princípio ativo e causar problemas que ocorrem comumente, como:

adulterações, toxicidade e ação sinérgica. Contudo, algumas políticas públicas de saúde foram adotadas para permitir às pessoas a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos de maneira correta e segura. Em 2008, foi lançado o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, onde o Sistema Único de Saúde (SUS) disponibilizou cerca de 12 fitoterápicos, para garantir à população o acesso de forma segura, eficaz e controlada. No intuito de fortalecer e ampliar o programa, o ministério da saúde repassou, em 2012, cerca de R\$ 6,7 milhões para 12 municípios (BRASIL, 2012).

O conhecimento popular sobre a aplicação e a eficácia de plantas medicinais é bastante relevante para a investigação das propriedades terapêuticas desses vegetais, os quais são utilizados constantemente pelos seus efeitos, mesmo sem seus constituintes ainda serem conhecidos. Dentro dessa perspectiva, o interesse por parte dos pesquisadores pela investigação dos componentes químicos das plantas aumentou significativamente, e as plantas medicinais passaram a constituir uma importante fonte de novas drogas, não somente quando seus constituintes são diretamente utilizados com agentes terapêuticos, mas também como modelo para desenvolvimento de compostos com atividade farmacológica ou até mesmo como matéria-prima para novas sínteses. Descobertas importantes como a da morfina, primeira substância pura, farmacologicamente ativa, iniciou uma era de estudos e desenvolvimento de novos compostos provenientes de plantas (LI & VEDERAS, 2009). Estudos estimaram que aproximadamente 40% dos medicamentos disponíveis foram desenvolvidos direta ou indiretamente de fontes naturais, onde 25% eram à base de plantas (CALIXTO, 2001). Segundo o Ministério da Saúde (2007), houve um crescimento significativo no assunto, tendo em vista que, cerca de 48% dos medicamentos foram provenientes direta ou indiretamente de produtos naturais, principalmente de plantas medicinais, foram empregados na medicina terapêutica, bem como, 400 fitoterápicos foram registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Atualmente, estima-se que o número de drogas oriundas de plantas medicinais é cerca de 25% de todos os medicamentos modernos, fato que possui como principal decorrência a associação do conhecimento popular com as tecnologias do mundo moderno (BRASIL, 2012). Além disso, em 2011 os fitoterápicos registrados somam apenas 382, fato decorrente da não constatação da qualidade dos produtos (PERFEITO, 2012)

Diferentes classes de princípios ativos podem ser encontradas nas plantas. Todavia, alguns ocorrem em maior destaque, o que determina uma característica específica ao vegetal e sua aplicabilidade farmacológica. Dessa maneira, é possível classificá-las de acordo com sua

ação no organismo, como: calmantes, emolientes, fortificantes, estimulantes, hipotensoras, coagulante, diuréticas, sudoríferas, de função reguladora intestinal, colagogas, depurativas, remineralizantes e reconstituintes.

As plantas medicinais mais utilizadas no Brasil para fins terapêuticos são: o boldo e a carqueja, com aplicabilidades digestivas; a babosa, utilizada no tratamento de queimaduras; a hortelã, como expectorante; a camomila, como um excelente calmante; o alho é empregado no tratamento de gripes e resfriados e na diminuição do colesterol. Dentre a diversidade de espécies de plantas utilizadas pela população e as suas amplas aplicabilidades, destacam-se as que possuem indicações para atividade anti-inflamatória. De acordo com HAEFFNER *et al.*, (2012), espécies como: *calêndula officinalis* L., *alternanthera* sp., *arctiumlappa*, *Salix alba*, dentre outras, que foram citadas em estudos por populares como agentes anti-inflamatórios, já possuem relatos na literatura que comprovam tal atividade.

2.2 Etnobotânica

O estudo etnobotânico é o ramo da ciência que se dedica ao estudo da inter-relação entre as sociedades humanas, do presente e do passado, e as diversidades ecológicas, genéticas, simbólicas e evolutivas das plantas existentes em seus meios culturais. O intuito principal desta ciência é a sistematização do conhecimento popular. O prefixo *Etno* significa a maneira na qual os seres humanos observam o mundo e, quando agregado a uma área da ciência, estabelece-se uma relação entre o campo científico e o conhecimento popular, de modo que as compreensões locais podem ser observadas dentro do enfoque acadêmico.

Durante vários anos, o estudo etnobotânico passou por mudanças, inclusive, de conceitos. Inicialmente, a preocupação dos estudos se resumia em apenas catalogar a utilização das plantas empregadas nas comunidades indígenas. No entanto, em meados do século XX, houve uma evolução no conceito, onde alguns pesquisadores sugeriram sua definição conforme realizavam seus estudos. Atualmente, a ciência etnobotânica destina-se não somente ao registro de plantas, mas também às formas de manuseio da população para obter e manter os recursos necessários, a inter-relação planta/homem e o entendimento de um povo sobre todas as fases da vida de uma planta e a importância desta para sua história.

A etnobotânica é umas das ferramentas mais importantes para estabelecer uma relação entre as plantas medicinais e a descoberta de produtos naturais bioativos. A probabilidade da descoberta de novos fármacos aumenta consideravelmente quando é levado em consideração

o estudo etnobotânico, e as chances de sucesso nas pesquisas são grandes. Alguns estudos demonstram que, na escolha aleatória, somente 43% das plantas apresentam atividade biológica, enquanto que para a coleta realizada através do método etnodirigido, 83% delas apresentam atividade.

A miscigenação de etnias e culturas do Brasil influencia diretamente na diversidade de conhecimentos e saberes, cada um com suas respectivas particularidades. Sendo assim, faz-se necessária a realização de estudos multidisciplinares que levam a compreender como, e quais são as espécies de plantas utilizadas, bem como analisar seus potenciais farmacológicos e desenvolver estratégias de utilização.

2.3 Fitoquímica

A fitoquímica, termo derivado do grego, pharmakon, que quer dizer “droga” e gnosis que significa “conhecimento”, é uma etapa de extrema importância na farmacognosia que se dedica ao estudo do uso, da comercialização, do processo de produção, do histórico, da armazenagem, da caracterização, da análise e isolamento de princípios ativo, inativo ou derivados de vegetais (RICARDO, 2011). Conhecer os componentes químicos das espécies e/ou investigar sua presença nas mesmas, é o seu principal objeto de estudo. Mesmo quando não há estudos químicos referentes à espécie de interesse, por meio de uma investigação fitoquímica, é possível identificar os metabólitos secundários relevantes presentes na mesma. Se o interesse for em um constituinte específico, a investigação se direciona ao isolamento e definição da forma estrutural dos mesmos.

Diversas substâncias são obtidas a partir de vegetais, sendo elas com as mais variadas aplicabilidades. Tal fato, tem se caracterizado como um fator importante para a realização do estudo químico de várias plantas. A química dos vegetais estuda e compreende a origem, a estrutura, a disposição, as transformações e as modificações no decorrer da vida, das substâncias ativas, bem como, a abordagem da preparação do remédio vegetal e seu armazenamento. Para que se tenha uma melhor compreensão da atividade farmacológica das plantas, é de extrema necessidade que se conheça os seus metabólitos, compostos químicos formados e eventuais processamentos destes pelo vegetal. A atividade metabólica é uma das principais características presentes nos seres vivos. Em se tratando de vegetais, esse metabolismo é dividido em primário e secundário.

No metabolismo primário, os processos metabólitos realizam as funções mais essenciais da planta, como fotossíntese, respiração e transporte de solutos. As substâncias provenientes desse processo são os aminoácidos, carboidratos, lipídios, ácidos nucleicos e clorofila, e possuem distribuição universal. Já o metabolismo secundário, não originam compostos que possuem distribuição universal, pois não apresentam necessidades de está em todas as partes, possibilitando a realização de estudos taxonômicos por meio da quimiosistemática. Tais compostos, apesar de não serem necessários para completar o ciclo de vida, têm uma importante função na interação das plantas com o ambiente.

Os metabólitos secundários constituem o grupo de substâncias que despertam um grande interesse por partes dos pesquisadores de várias áreas científicas, particularmente por serem consideradas promissoras para se encontrar novas moléculas com potenciais úteis ao ser humano, principalmente no que diz respeito a fármacos.

2.3.1 Metabólitos secundários

As informações descritas abaixo estão fundamentadas de acordo com SIMÕES et al. (2010); CUNHA et al. (2010); YUNES, R.A.; FILHO, V.C. (2009).

Os metabólitos secundários foram classificados ao longo de vários anos como produtos de excreção vegetal que possuíam estruturas químicas e propriedades biológicas interessantes. Todavia, atualmente, sabe-se que além destas substâncias estarem ligadas diretamente aos mecanismos que admitem a adaptação do produtor ao meio, também apresentam uma elevada capacidade biossintética, tanto no diz respeito à quantidade de substâncias produzidas quanto à variedade presente em uma única espécie.

Diversas funções ecologicamente importantes para os vegetais são atribuídas aos metabólitos secundários. Estes protegem as plantas contra a ação de herbívoros e infecções oriundas de agentes patogênicos, além de agirem como atrativos para animais polinizadores e dispersores de sementes, assim como na disputa entre planta-planta (TAIZ, 2004).

As reações bioquímicas não acontecem independentemente em um mesmo produtor, apesar de serem consideradas como de metabolismo primário ou secundário. A ocorrência de mudanças no primeiro pode acarretar alterações profundas no segundo e, por mais que a recíproca seja uma inverdade, alguns estudos já apontaram alguns metabólitos secundários que se converteram em primários.

A procedência de todos os metabólitos secundários é proveniente do metabolismo da glicose (figura 1), que parte de dois mediadores fundamentais: o ácido chiquímico e o acetil-CoA (figura 2).

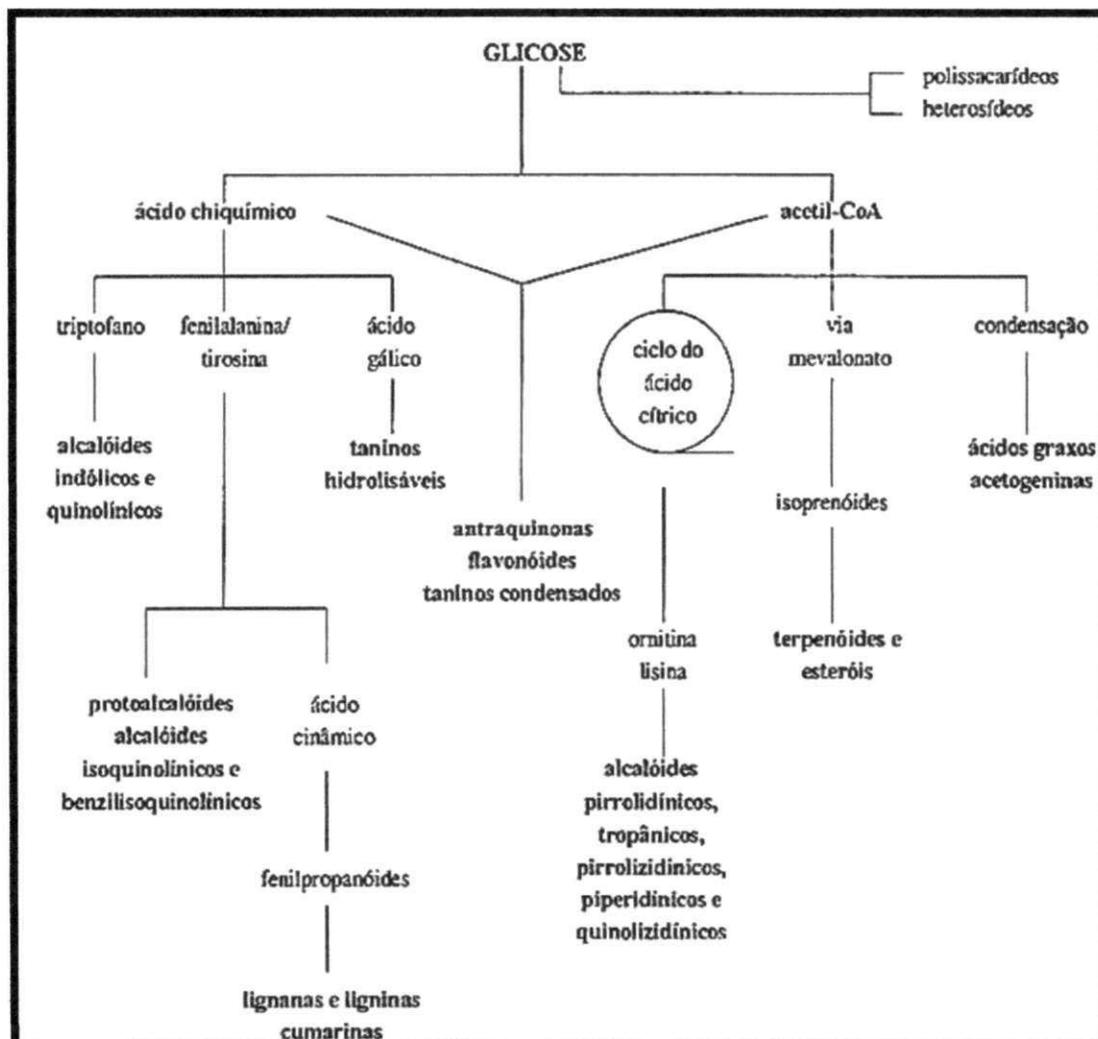


Figura 1: Ciclo biossintético dos metabólitos secundários
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

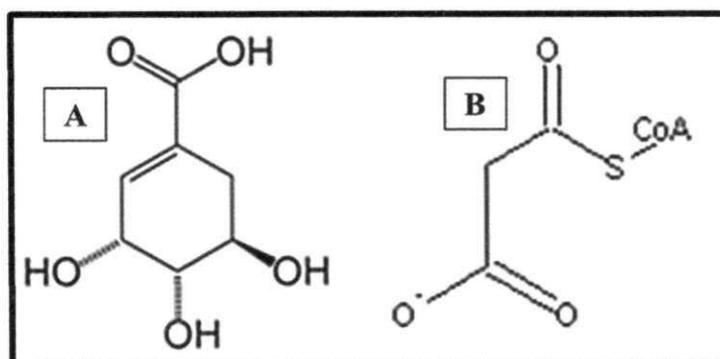


Figura 2: Estrutura química do ácido chiquímico (A) e do acetil-CoA (B).
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

A grande variedade dos grupos de princípios ativos gerados por tais mediadores podem ser separados por características físicas, por propriedades químicas ou atividades biológicas. Outro modo de classificar esses grupos é por meio da origem biossintética. Desta maneira, três vias principais são destacáveis: a via mevalonato (ácido mevalônico), a via chiquimato (ácido chiquímico) e a via acetato (acetil-CoA). A seguir estão descritas as origens biossintéticas de todos os metabólitos secundários, bem como suas características e classificações:

- *Alcalóides*

Segundo PELLETIER (1998), os alcalóides são substâncias orgânicas cíclicas, que têm origem natural e possuem um nitrogênio no estado de oxidação negativo com distribuição restringida entre os organismos vivos. Apresentam também atividade farmacológica e são encontrados abundantemente nas angiospermas. Na maioria das vezes, exceto a colchicina, oximas, piperina e sais quaternários como o cloridrato de laurifolina, apresentam caráter alcalino. De modo geral, possuem atividades biológicas como antitumorais, antitussígenas, anti-depressivas, antiviral, anestésicas e repelentes.

Os alcalóides são oriundos de aminoácidos. Quando contém em um anel heterocíclico um átomo de nitrogênio são chamados de alcalóides verdadeiros e são classificados de acordo com o sistema anelar presente na molécula. Quando o nitrogênio não pertence ao anel heterocíclico ele é um protoalcalóides. E quando eles não são derivados de aminoácidos, mas sim de terpenos e esteroides, classificam-se como pseudoalcalóides.

O ácido corísmico é o resultado da combinação de uma molécula de ácido chiquímico com uma de fosfoenolpiruvato. Esse é o precursor dos aminoácidos aromáticos (figura 3), os quais geram diversos tipos de alcalóides (figura 4) pela a via chiquimato.

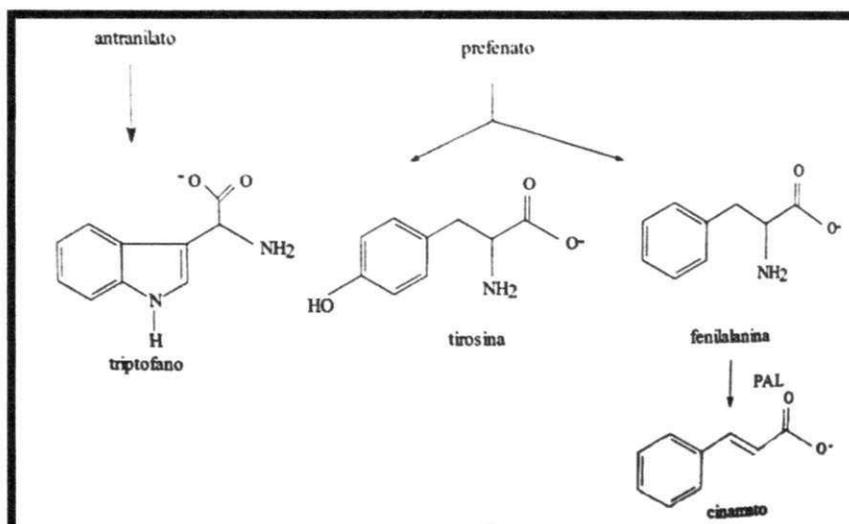


Figura 3: Aminoácidos aromáticos
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

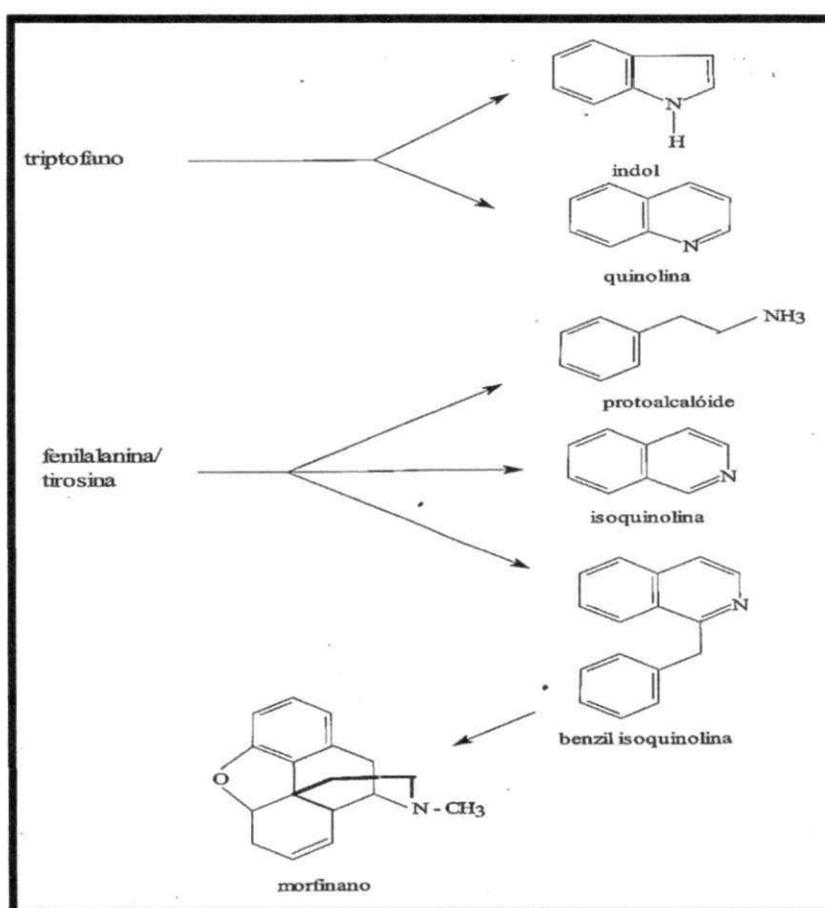


Figura 4: Tipos de alcalóides.
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

O triptofano, produto obtido da redução do corismato e da incorporação da amônia via ácido antranílico, além da possível contribuição de unidades C2 provenientes do piruvato ou

unidades C5 ou C9/10 provenientes do mevalonato são antecessores dos alcalóides indólicos. Os mais complexos alcalóides deste tipo são originados de três esqueletos de monoterpenos (C₁₀), resultando nos tipos aspidospermano, corinano e ibogano. A vincristina e a vimblastina, substâncias presentes na *Catharanthus roseus* (L.) G. Don (Apocynaceae), compõem um grupo importantíssimo de alcalóides indólicos aplicados no tratamento de leucemia linfocítica aguda e uma multiplicidade de neoplasmas.

A quinina e quinidina, que estão presentes na *Cinchona*, são conhecidas como alcalóides quinolínicos, onde uma parte da molécula é derivada do triptofano e a outra da loganina. Nessa reação, as substâncias primárias sofrem rearranjos para formar o núcleo quinolina.

O ácido prefênico, que é obtido de um rearranjo intramolecular do ácido corísmico, sofre uma descarboxilação seguida de uma aromatização e aminação redutiva produzindo o aminoácido fenilalanina. Por um caminho alternativo, o ácido prefênico também pode formar o aminoácido tirosina. Esses dois aminoácidos são geradores de vários protoalcalóides. Um exemplo clássico de um derivado da fenilalanina é a efedrina. Já da tirosina pode-se destacar o protoalcalóide mescalina, a dopamina e os alcalóides isoquinolínicos que são os morfínicos (papaverina, a morfina e a codeína), grupo de particular interesse denominados alcalóides benzilisoquinolínicos.

Pela via acetato, são originados os aminoácidos alifáticos: ornitina e lisina. A ornitina é o precursor dos alcalóides pirrolidínicos (higrina), tropânicos (hiosciamina e a escopolamina) e pirrolizidínicos, e a lisina dos alcalóides piridínicos, piperidínicos e quinolizidínicos.

- *Fenilpropanóides*

Produzidos através da via chiquimato, os fenilpropanóides são compostos aromáticos portadores de uma cadeia lateral de três átomos de carbono ligada ao anel aromático que têm como precursor o ácido cinâmico. Estão presentes em óleos voláteis como no do cravo da Índia e no da erva-doce. Eles possuem atividade inseticida e fungicida e servem como unidades que formam os compostos fenólicos.

- *Lignóides*

São um grupo de macromoléculas, com unidades poliméricas básicas C₆-C₃. Sua biogênese está relacionada à via chiquimato, sendo produzidos a partir da fenilalanina ou da tirosina, envolvendo a formação de ácidos cinâmicos, álcool cinâmicos, propenilfenóis e alifenóis. Ele é subdividido em:

- a) Lignanas: são unidades dimeras tendo como precursores o álcool cinâmico e o ácido cinâmico. Pode ser encontrada nas espécies *Pinus*, como pinoresinol (figura 5) e na *Araucaria angustifolia* como o ciclilariciresinol.

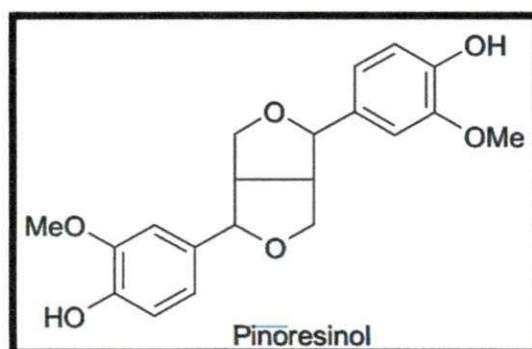


Figura 5: Exemplo de estrutura de lignanas.
Fonte: FILHO, 2007.

- b) Neolignanas: são dímeros oxidativos de alifenóis e de propenil fenóis que reagem entre si ou em conjunto, não tendo a presença do oxigênio no carbono gama. As neolignanas estão contidas na *Licaria aurea* na forma de grandisina (figura 6).

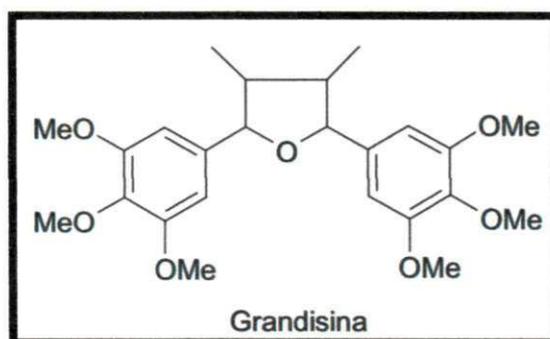


Figura 6: Exemplo de estrutura da neolignana.
Fonte: FILHO, 2007.

- c) Alolignanas: São dímeros mistos arilpropanóides. Estas substâncias podem ser formadas pela oxidação de uma neolignana, ou pela redução de uma lignana. Por exemplo: o furoguaiacidina (figura 7).

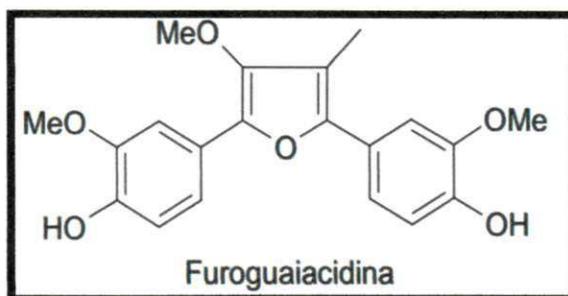


Figura 7: Exemplo de estrutura das alolignanas.
Fonte: FILHO, 2007.

- d) Norlignanas: são substâncias que pertencem as lignanas, neolignanas e alolignanas, porém, nos precursores primários possuem um átomo de carbono a menos, como a *Cryptomeria japonica* (criptoresinol).

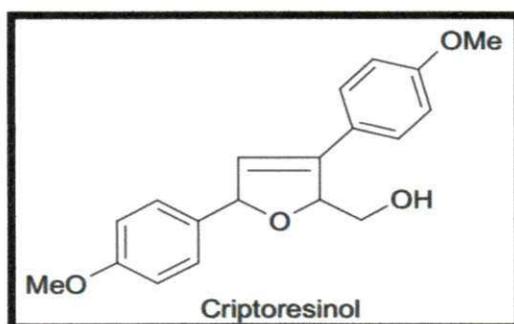


Figura 8: Exemplo de estrutura das norlignanas.
Fonte: FILHO, 2007.

- e) Oligolignóides: são produtos da condensação de três a cinco unidades de fenilpropanóides, exemplo: Herpetetradiona e herpetetrol presentes na *Herpetospermum caudigerum*.

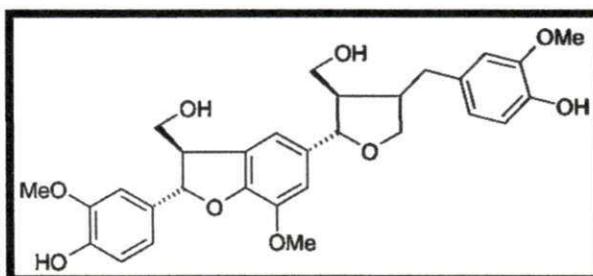


Figura 9: Exemplo de estrutura das oligolignóides (herpetetradiona).
Fonte: FILHO, 2007.

- f) Heterolignóides: são formados por diferentes estruturas moleculares onde um lignóide junta-se a outra classe de metabólitos secundários, como a propacina isolada da *Protium opacum* que é um cumarinolignóide.

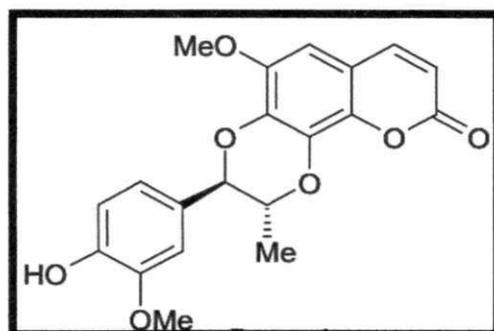


Figura 10: Exemplo de estrutura dos heterolignóides.
Fonte: FILHO, 2007.

Os lignóides são considerados modelos na síntese de fármacos e apresentam diversas atividade biológicas, como inseticida, antifúngica, antioxidante, antiinflamatória, antitumoral, dentre outras.

- *Cumarinas*

As cumarinas são substâncias derivadas da biossíntese da fenilalanina pela via chiquimato sendo um dos seus principais antecessores o ácido *p*-cumarínico. O processo biossintético da cumarina está representado na figura 11.

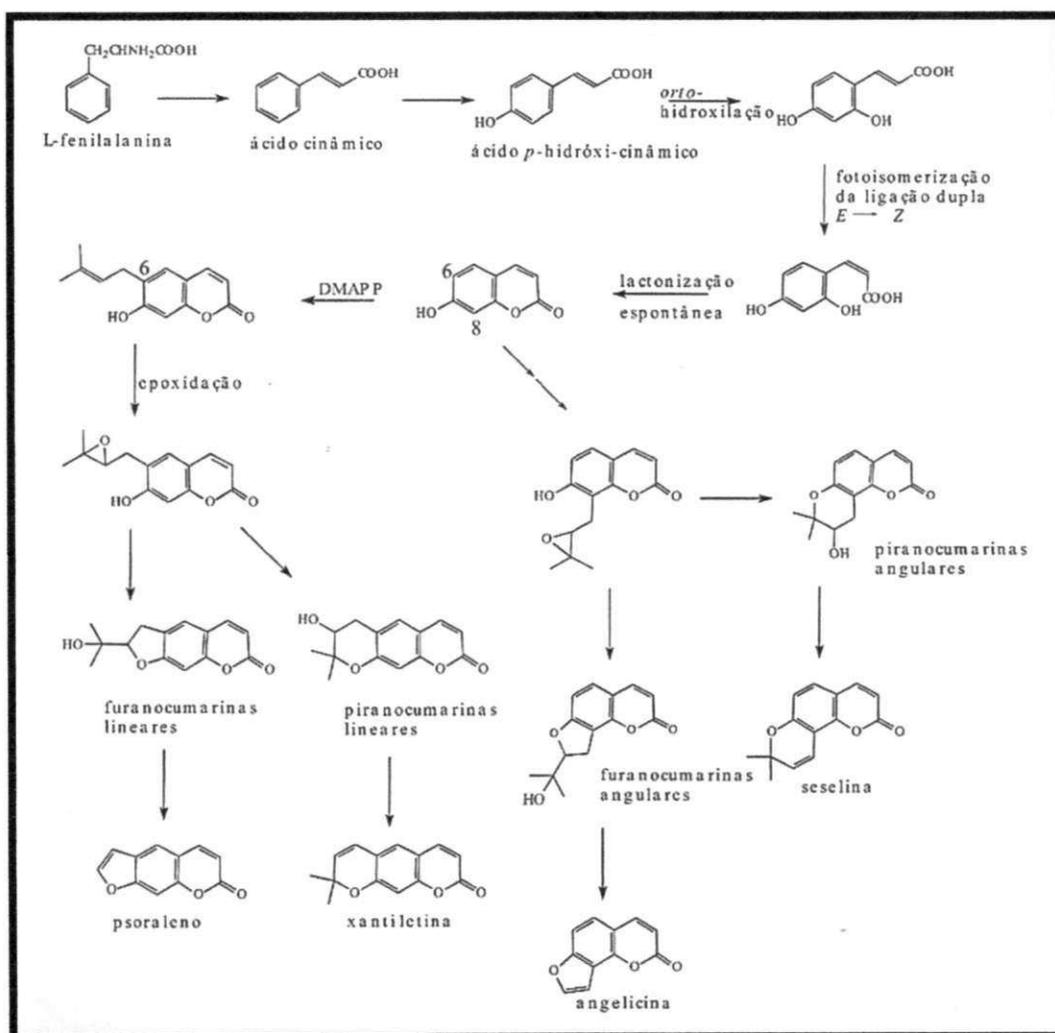


Figura 11: Processo biossintético da cumarina.

Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

Conhecem-se algumas substâncias que são derivadas das cumarinas simples, muitos deles com importância terapêutica tais como as furanocumarinas que possuem um anel furânico, as piranocumarinas lineares e angulares, cumarinas diméricas e as furanocromonas (figura 12).

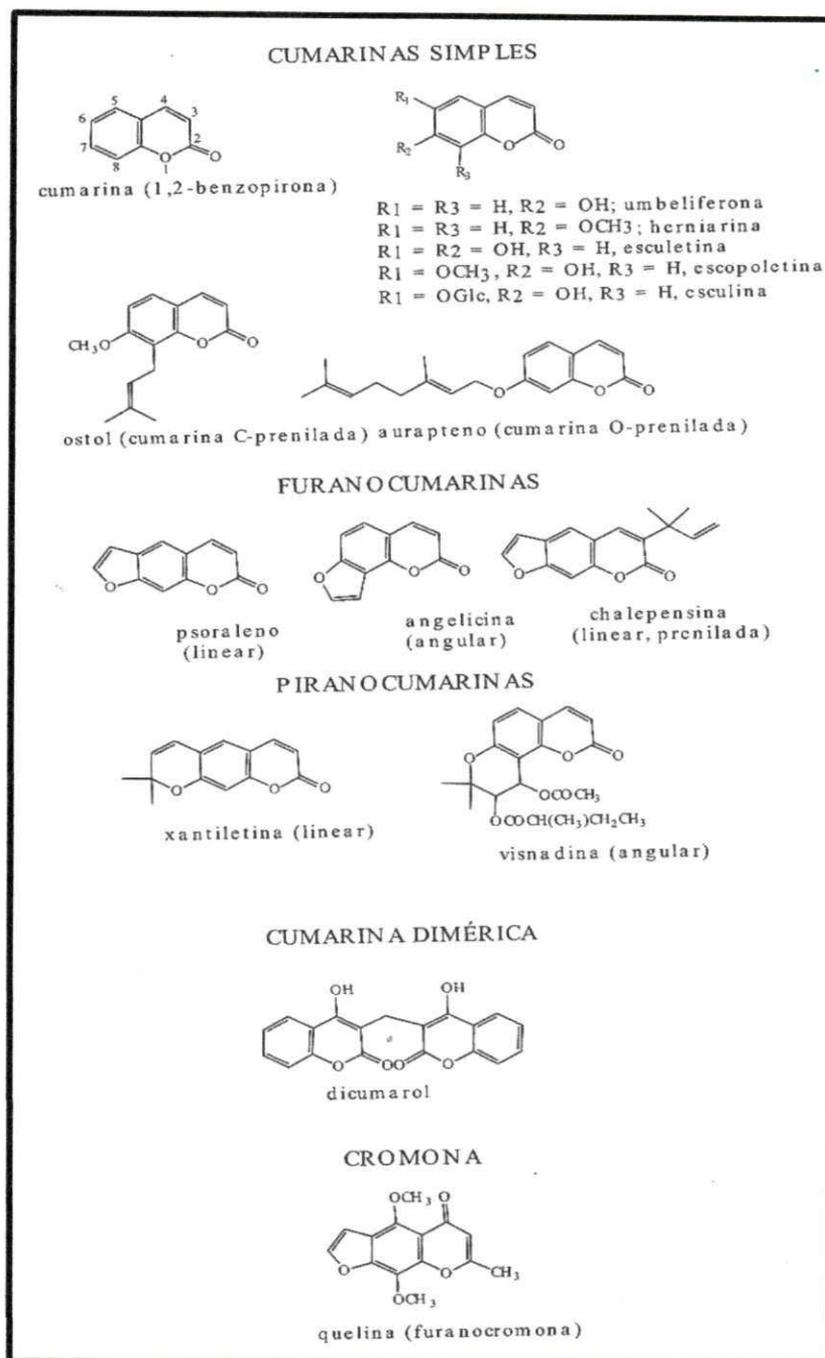


Figura 12: Derivados da cumarina simples.
 Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

Além destas, também são substâncias derivadas as xantonas, metabólitos secundários que possuem como precursor o dibenzodiazol- γ -pirona e são formadas pela junção da via chiquimato com a via acetato.

As cumarinas, de modo geral, apresentam diversas atividades biológicas, dentre elas destacam-se: anti-neoplásica, anti-inflamatória, anti-HIV, antiespasmódica, anti-depressiva, anticoagulante, analgésico, anti-leucêmica.

- *Quinonas*

São compostos orgânicos resultantes da oxidação de fenóis, sua principal característica está relacionada à presença de dois grupos carbonílicos de acordo com a figura 13. Apenas três substâncias dessa classe de metabólitos se apresentam na forma de aromáticos, são elas: antraquinonas, naftoquinonas e afenantraquinonas.

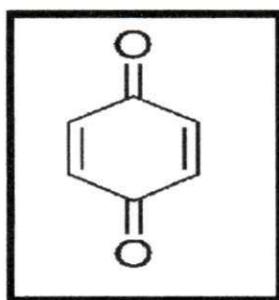


Figura 13: Exemplo estrutural da quinona.
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

Diversas vias metabólicas são capazes de realizarem a biossíntese das quinonas, podendo ser através de unidades derivadas de acetil ou malonilcoenzima A provenientes da via acetato/malonato e a partir do ácido *o*-succinilbenzóico resultante de via mista (chiquimato + acetato/mevalonato).

É aceito que algumas quinonas tenham um papel importante na defesa de plantas contra insetos. Apresentam também atividade antibacteriana, anti-inflamatória, laxante, antifúngica, antitumoral, anti-leucêmica, entre outras. As quinonas estão inseridas no grupo de pigmentos naturais mais utilizados como corantes alimentícios e como indicadores de pH.

- *Flavonóides*

Compõem uma classe de pigmentos presentes nos mais diversos vegetais e desenvolvem neles ações antifúngicas, antibacteriana, além de protegê-los contra os raios ultravioleta. Sua estrutura é formada por $C_6 - C_3 - C_6$ e são resultados da via chiquimato e da via acetato.

Atualmente se conhecem mais de 4.200 tipos de flavonoides. Para se ter uma ideia da diversidade desses compostos, em uma mesma planta pode se encontrar um tipo de flavonoide em cada parte da planta. Sua classificação varia de acordo com as suas características químicas e biossintéticas.

Possuem um alto valor comercial devido as suas diferentes características, que vão desde a utilização dos pigmentos até a valorização nutricional de alguns alimentos. Todavia, eles têm uma grande importância farmacológica devido as suas propriedades antiinflamatória, antitumoral, antioxidante, dentre outras. Além disso, os flavonóides normalmente são considerados substâncias com baixa toxicidade, sendo esta em algumas especialidades farmacêuticas consideradas inexistentes. Contudo, não há estudos suficientes que comprovem tal característica.

- *Taninos*

Os taninos são polifenóis com alto peso molecular e possuem grupos hidroxila fenólicos que permitem a formação de ligações cruzadas com proteínas. Quando no estado não oxidado, os taninos através de pontes de hidrogênio e/ou ligações hidrofóbicas reagem com proteínas, no entanto, quando está no estado oxidativo transformam-se em quinonas que reagem covalentemente com alguns grupos funcionais de proteínas.

A sua classificação ocorre de acordo com sua estrutura química e se divide em dois grupos:

- a) Taninos hidrolisáveis: derivados da via chiquimato, estes compostos têm como principal característica um poliol central, comumente β -D-glicose, onde as funções hidroxilas sofrem esterificação com o ácido gálico ou pelo ácido hexadihidroxifênico. São hidrolisados facilmente por ácidos ou enzimas, produzindo os ácidos fenólicos.
- b) Taninos condensados: também conhecidos como proantocianidinas, estes são polifenóis com peso molecular elevado, formados a partir da policondensação de duas ou mais unidades de flavonoides, geralmente flavan-3-óis e/ou flavan-3,4-dióis resultantes do metabolismo dos flavonoides via chiquimato e acetato.

De modo geral, os taninos possuem atividades biológicas com ação bactericida, fungicida, antiviral, antitumoral, além de serem empregados na medicina tradicional no tratamento de diversas patologias como diarreia, hipertensão arterial, reumatismo,

hemorragias, feridas, queimaduras, problemas estomacais, problemas renais e em processos inflamatórios.

- *Terpenóides e Esteróides*

Terpenos são produtos da condensação do isopreno (C5) através da via mevalonato e podem ser acíclicos, monocíclicos, bicíclicos, tricíclicos, tetracíclicos, pentacíclicos assim como aromáticos. São classificados de acordo com o número de unidades de isopreno presentes em sua estrutura (figura 14), sendo (C10) monoterpenos que são os óleos essenciais, (C15) sesquiterpenos como lactonas, (C20) os diterpenos como o retinol, (C30) os triterpenos que são os esteróides e (C40) tetraterpenos que são os carotenóides.

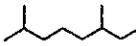
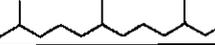
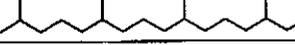
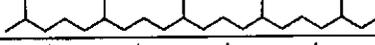
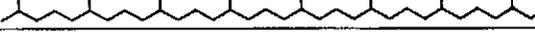
Nº de Unid.	Número de átomos de carbono	Nome ou classe
1	5 	isopreno
2	10 	monoterpenóides
3	15 	sesquiterpenóides
4	20 	diterpenóides
5	25 	sesterpenos
6	30 	triterpenóides
8	40 	tetraterpenóides
n	n	polisoprenóides

Figura 14: Classificação dos terpenóides
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

Os monoterpenos são formados pela condensação de uma unidade de pirofosfato de dimetilalil com uma de pirofosfato de isopentenila resultando no pirofosfato de geranila. Devido o seu baixo peso molecular, costumam ser substâncias voláteis comumente denominadas óleos essenciais. Atualmente, se conhece mais de 150 monoterpenos isolados a partir de óleos voláteis. Os de estrutura irregular participam da formação de inseticidas naturais como as peritrimas, além de serem responsáveis pelo aroma e as fragrâncias das plantas.

Os sesquiterpenos constituem a maior classe dos terpenóides, com ampla distribuição na natureza, sendo muitos deles voláteis como os monoterpenos. O ácido abscísico é um importante sesquiterpenóide que controla o desenvolvimento e o crescimento dos vegetais.

Estes apresentam como precursor o pirofosfato de farnesilina e possuem funções protetoras contra fungos e bactérias, além de atividades antitumoral e antimicrobiana.

Os diterpenos formam um grupo de compostos naturais não voláteis, geralmente com 20 átomos de carbono, originados a partir do *trans*-pirofosfato de geranylgeranilo. Encontram-se predominantemente em vegetais ou fungos, além de poderem ser localizados também em insetos e em alguns organismos marinhos (Celenterados e Espongiários).

Os diterpenos podem ser oxigenados ou não, e apresentar estrutura acíclica, porém, a maioria possui estrutura cíclica contendo, no máximo, cinco anéis.

Dentre as principais atividades biológicas destes compostos destacam-se as seguintes: anti-inflamatória, antioxidante, citotóxica e anticancerígena (paclitaxel e docetaxel).

Os triterpenos são compostos que possuem 30 átomos de carbono, originados do esqualeno e que podem ser tetracíclicos ou pentacíclicos. Estes podem apresentar sabor amargo e atividade inseticida.

Tetraterpenos são formados por 8 unidades isoprênicas e têm 40 átomos de carbono. O grupo mais importante são os carotenóides. Estes podem ser acíclicos ou conter anéis de 5 ou 6 átomos de carbono numa ou nas duas extremidades da molécula. Os carotenóides não oxigenados são os carotenos, e os oxigenados são as xantofilas. As suas atividades biológicas são antioxidante e reguladores da visão. Além disso, são utilizados na indústria como corantes naturais não tóxicos, nas margarinas, nas rações para animais e na indústria de confeitaria e charcutaria.

Derivado do triterpeno, o esteróide é qualquer composto com núcleo ciclopentanopendrofenantreno e encontram-se vastamente distribuídos na natureza. Os primeiros esteróides isolados da natureza foram os alcoóis C₂₇ e C₂₉, presentes nas frações lipídicas de muitos tecidos, e o mais comum é o colesterol (figura 15). Dentre as atividades biológicas mais destacáveis está o desenvolvimento e o controle do sistema reprodutor humano (estrógenos e progestinas semi-sintéticas), inseticida, cardiotônicos (digitoxina), precursores da vitamina D (ergosterol), agente anti-inflamatório (corticosteróides) e agentes anabolizantes (androgênios).

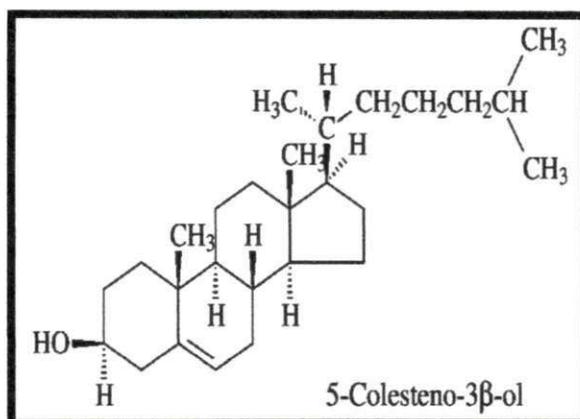


Figura 15: Estrutura do colesterol
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

- *Saponinas*

Os glicosídeos saponínicos, ou saponinas, são substâncias derivadas da via mevalonato, com elevado peso molecular, que apresentam em suas estruturas uma parte hidrofílica e outra lipofílica. A parte lipofílica (sapogenina ou aglicona) é formada por esteróides ou triterpenóides e a hidrofílica são constituídas pelos açúcares. Esta composição estrutural promove à saponina a propriedade surfactante (capacidade de redução da tensão superficial da água).

As saponinas são classificadas quimicamente de acordo com o núcleo fundamental aglicona, em esteroidais ou triterpênicas (figura 16). Saponinas esteroidais têm sua aglicona composta por 27 átomos de carbono arranjados estruturalmente em tetracíclico. As saponinas triterpênicas apresentam na estrutura da sua aglicona 30 átomos de carbono arranjados estruturalmente em tetracíclicos ou pentacíclicos. Sua classificação ainda pode ser de acordo com seu caráter ácido, básico ou neutro, pelo núcleo fundamental da aglicona, ou ainda, pelo número de estruturas de açúcares ligadas à aglicona.

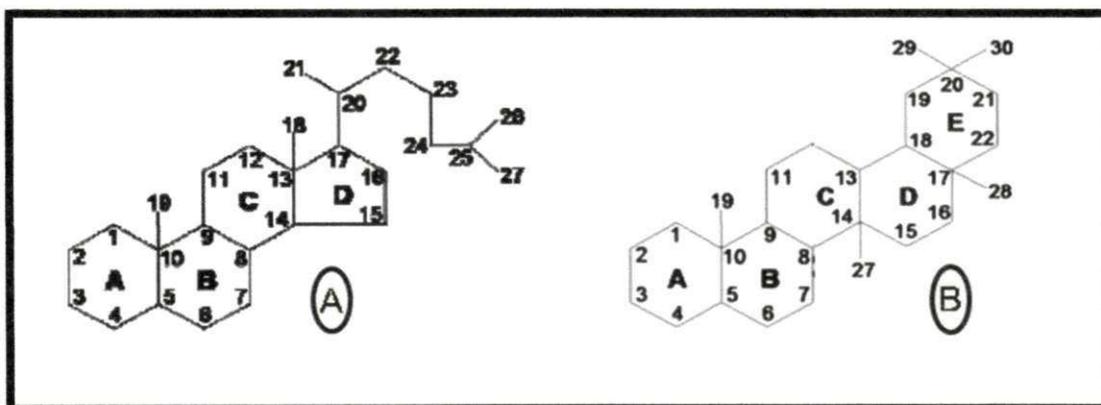


Figura 16: (A) Exemplo de uma saponina esteroidal. (B) Exemplo de uma saponina triterpênica
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

Devido ao comportamento anfifílico, as saponinas demonstram a capacidade de se complexar com esteroides, proteínas e fosfolídeos o que determina uma variedade de aplicabilidades biológicas. Dentre as mais citadas estão: anti-inflamatória, hemolítico, ictiotóxica e molusquicida, ação espermicida, hipocolesterolemiantes e antiviral.

- *Heterosídeos cardiotônicos*

Os heterosídeos cardioativos (figura 17) são glicosídeos esteroidais, tendo como precursor o esqualeno derivado da via mevalonato, que estão presentes na natureza com alta especificidade e poderosa ação sobre o músculo cardíaco.

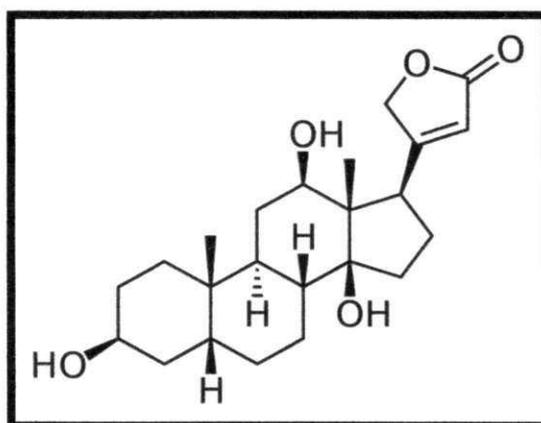


Figura 17: Exemplo estrutural de um heterosídeo cardioativo (digoxigenina)
Fonte: Simões C.M.O. et al. 2010.

A ação cardiotônica é caracterizada, quimicamente, pela presença dos heterosídeos cuja genina possui como núcleo fundamental o ciclopentano-per-hidrofenantreno. As principais indicações biológicas destes é no tratamento de insuficiência cardíaca congestiva e arritmias.

- *Compostos fenólicos*

Aqueles que, não sendo nitrogenados, possuem um ciclo ou ciclos aromáticos e são derivados principalmente das vias metabólicas do chiquimato ou do acetato, são denominados compostos fenólicos. Estes são encontrados amplamente distribuídos nas plantas, especialmente a hidroquinona que podem ser encontrada em diversas famílias (Ericaceae e Rosaceae).

Os compostos fenólicos são encontrados nas mais variadas estruturas abrangendo os taninos, as ligninas, proteínas, alcalóides e terpenóides. Sua classificação é dada segundo o tipo de cadeia carbônica principal, ou de acordo com sua ocorrência no reino vegetal, podendo ser divididos em:

- a) Compostos fenólicos com ampla distribuição, como produtos de ácidos cinâmicos e benzoicos, flavonóides, cumarinas, taninos e ligninas.
- b) Compostos fenólicos restritamente distribuídos, compreendendo as demais classes.

Muitos dos compostos fenólicos contribuem para o sabor, odor e coloração de várias plantas, além de serem utilizados como flavorizantes e corantes de bebidas e alimentos. Também fazem parte da composição de óleos voláteis e possuem atividades biológicas como antioxidante, antibacteriana, analgésica, antiviral, expectorante, ação colerética e hipocolesterolêmica.

2.4 Óleos Essenciais

Óleos essenciais são substâncias voláteis oriundas de vegetais, que são obtidas por processos físicos (hidrodestilação, destilação a pressão reduzida ou outro método adequado) e podem se apresentar isoladamente ou misturados entre si, retificados, desterpenados ou concentrados (BRASIL, 1999). Constituem uma mistura complexa de substâncias químicas com estruturas heterogêneas e de baixo peso molecular, que são encontradas em diversos gêneros de plantas superiores e inferiores, além de microrganismos. Estão presentes em sementes, lenhos, rizomas ou córtex, principalmente como misturas de fenilpropanóides e terpenóides, mais especificamente monoterpenos, encontrados em 90% dos óleos essenciais, e sesquiterpenos, apesar de haver possibilidades de ocorrência de diterpenos (quando utilizados solventes orgânicos). Contudo, alguns hidrocarbonetos alifáticos, ácidos, aldeídos, lactonas ou ésteres acíclicos, álcoois, além de compostos de enxofre e nitrogênio, também podem ser encontrados em óleos voláteis.

Podem ser obtidos por diversos processos, dependendo de sua localização no vegetal, das quantidades e das características desejadas para o produto final. Técnicas como prensagem, extração por solventes orgânicos ou gorduras, enfloração, fluido supercrítico ou por destilação por arraste de vapor, são as mais utilizadas.

A funcionalidade dos componentes de óleos essenciais pode ser agrupada em duas séries principais: série aromática e série terpênica. Os derivados do fenilpropano (C6-C3), que são provenientes do metabolismo do ácido chiquímico e formados pelas reações de transaminação enzimática da fenilalanina, é o que compõe a série aromática. Já na série terpênica, os monoterpenos e sesquiterpenos, são encontrados em maior quantidade e em grande variedade. As cumarinas e alguns aldeídos aromáticos são os derivados mais comuns dos óleos essenciais.

Os estudos com óleos essenciais que buscam por substâncias biologicamente ativas estão cada vez mais intensos, tendo em vista o fácil acesso, a variedade de compostos químicos e a sua frequente presença nos vegetais. Dentre a variedade de atividades biológicas oriundas de óleos essenciais, é possível destacar: antiinflamatória, antioxidante, analgésica, antimicrobiana, antiparasitária, anti-helmíntica, anticolinesterásica, antitumoral, sedativa, entre outras.

2.5 Processo inflamatório

O processo inflamatório consiste em uma resposta empregada pelo organismo a ação de agentes nocivos causadores de infecção, danos nos tecidos ou irritações celulares (STUTZ *et. al.*, 2009). Ao encontrarem tais agentes, as células imunes são ativadas e reagem lançando no organismo uma série de substâncias que submetem a sinais clínicos conhecidos como inflamação. A reação inflamatória é tem como principal característica, a presença de tumor (edema), rubor (eritema), dor e disfunção do tecido atingido. Tal resposta tem como função, proteger e restaurar a função tecidual.

A inflamação aguda caracteriza-se por uma resposta imediata e de curta duração, que apresenta ocorrências vasculares como: vasodilatação, que resulta no aumento do fluxo sanguíneo, na produção de calor e eritema; permeabilidade vascular, que viabiliza a migração de leucócitos ao local da inflamação. O aumento da pressão oncótica intersticial, causada pelo extravasamento de proteínas, expulsa a água dos vasos e o volume do líquido extravascular é aumentado. Com isso, ocorre um crescimento da concentração de hemácias nos vasos pequenos e o aumento da viscosidade sanguínea, quadro que denota a estase sanguínea. Uma vez que a estase se estabelece, os leucócitos se juntam ao endotélio e se direcionam quimiotaxicamente para o local da inflamação através da parede vascular. As moléculas de adesão responsáveis por facilitar a migração dos leucócitos, são: as selectinas

(sub-tipos P, E e L), de expressão primária, e as integrinas, que compõem à superfamília das imunoglobulinas (ICAM-1, ICAM-2, ICAM-3 e VCAM-1) de expressão secundária (VIZIOLI, 2009).

Uma grande quantidade de mediadores químicos liberados pelas células imunes são responsáveis pela resposta inflamatória. Dentre várias, a quimiocina, citocinas, espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, peptídeos antimicrobianos, são as mais citadas como substâncias mediadoras. A ação conjunta entre as células imunes e as do tecido local tem com principal objetivo a remoção do agente infeccioso e reparação do tecido, porém, em alguns casos a resposta imune pode acarretar danos ao tecido que pode gerar inflamações crônicas. Situações como essa requerem a intervenção clínica e/ou farmacológica, sendo possível empregar anti-inflamatórios ou imunodepressores (FERRARI, 2008).

A solução da inflamação, diferentemente do que se pensava anteriormente, é um processo ativo subordinado de inúmeros mediadores anti-inflamatórios e pró-resolutivos, sintetizados durante processo, que são as lipoxinas, as prostaglandinas ciclopentenonas, anexina I, resolvinas, fator nuclear kappa B (NF-kB) e mediadores da apoptose (PIORNEDO, 2010). As resolvinas, enzimas ciclooxigenase (COX) derivadas de ácidos graxos polinsaturados, e as lipoxinas, enzimas lipooxigenase (LOX) derivadas do ácido araquidônico (AA), do mesmo modo que participam da síntese de mediadores inflamatórios, também estão envolvidas na biossíntese de mediadores pró-resolutivos.

Entretanto, ao invés da resolução, o processo inflamatório pode seguir outro rumo e resultar na substituição por tecido conectivo, a fibrose, ou em um quadro de inflamação crônica proveniente da insistência do agente agressor ou de falhas nos processos de resolução (KUMAR *et al.*, 2005).

2.5.1 Fármacos anti-inflamatórios

O processo inflamatório é um dos mais destacados pela ciência, tendo em vista que é o primeiro sinal apresentado pelo organismo diante de uma anormalidade, e os anti-inflamatórios não esteróides (AINEs) são compostos que se destacam por proporcionar a melhora de dores musculares-esqueléticas e em doenças que apresentam um quadro crônico como artrite reumática e, conseqüentemente, aumentam o bem estar das pessoas. Os AINEs inibem alguns representantes do grupo dos eicosanóides, que são: as prostaglandinas, as prostaciclina e os tromboxanos, e são basicamente, substâncias que

agem sobre as enzimas prostaglandinas sintetases, especificamente ciclooxigenase-1 (COX-1), que possui uma extensa distribuição tecidual, e sobre a ciclooxigenase-2 (COX-2) a qual o gene, embora apresente semelhanças entre distribuição tecidual, na maioria das vezes, é expresso somente em condições patológicas. No entanto, o uso de AINEs está associado a efeitos adversos para pacientes com nível médio de distúrbios gastrointestinais. Em avaliação de agregados ligados ao controle de úlceras a partir da administração de AINEs, no intuito de minimizar os custos com internações e complicações, foram realizadas análises em 1000 pacientes tratados com Inibidores da Bomba Prótica (IBP) e 1000 não tratados, constatando-se que cerca de 95% dos não tratados apresentaram disfunções gastrointestinais, o que resultou no aumento dos custos totais do tratamento. (VONKEMAN et al., 2008).

Tendo em vista as barreiras de segurança e efetividade anteriormente citadas dos fármacos antiinflamatórios, bem como os danos pessoais e socioeconômicos das doenças inflamatórias crônicas, faz-se necessário novas propostas que busquem por novas substâncias, incluindo as provenientes de vegetais, que contribuam para o desenvolvimento de drogas que apresentem maior segurança e eficiência, além de promover menos efeitos colaterais e também custos menores.

2.6 Inseticidas

Diante do aumento da população mundial, a luta dos seres humanos contra os insetos cresceu grandemente, tendo em vista que os insetos são transmissores de doenças e infecções hospitalares, além de alguns serem altamente resistentes a maioria dos inseticidas. Atualmente, os inseticidas tradicionalmente mais empregados no combate a insetos vetores de patologias relevantemente importantes na área de saúde pública (ex.: mosquito transmissor da dengue) são os piretróides, os fosforados e os organoclorados (SIMÕES et al., 2010).

A utilização de inseticidas gera custos que giram a cerca de bilhões de dólares. Além disso, os impactos ambientais causados por diversos inseticidas e a contaminação dos alimentos por estes, fizeram novamente dos produtos naturais uma fonte importante de substâncias aplicadas no combate de insetos.

As principais plantas que possui constituintes com atividade inseticida são: *Nicotiana* (Solanaceae), precursora da nicotina e nornicotina; *Chrysanthemum*

UFRRJ BIBLIOTECA

(Asteraceae), geradora de piretrinas e *Azadirachta* (Melianaceae) que produz a azadiractina. Além destes, grupos como rotenóides, piretróides, quassinóides, alguns alcalóides, terpenóides, furanocumarinas e cromenos, também apresentam-se como inseticidas (SIMÕES et al., 2010).

3 METODOLOGIA

3.1 Coleta da planta

A coleta da planta foi realizada no município de Sossego-PB (figura 18), situado na Microrregião do Curimataú Paraibano e na Mesorregião Agreste Paraibano do Estado da Paraíba. Possui uma área 155 km² e está localizado entre as coordenadas 36.25° S e 6.76° W. O clima é quente e seco, típico do semi-árido, com uma altitude de aproximadamente 480m. O sítio São Bento, local exato da coleta, fica na zona rural de Sossego a uma distância de aproximadamente 6 km da sede municipal. Foram coletados ramos de acordo com a metodologia descrita por Rotta et al., (2008). A exsicata foi depositada no herbário da Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Educação e Saúde, campus de Cuité-PB. Além disso, foram coletados 600 g de folhas, as quais foram colocadas em sacos plásticos vedados e refrigeradas a uma temperatura de aproximadamente 5 °C.

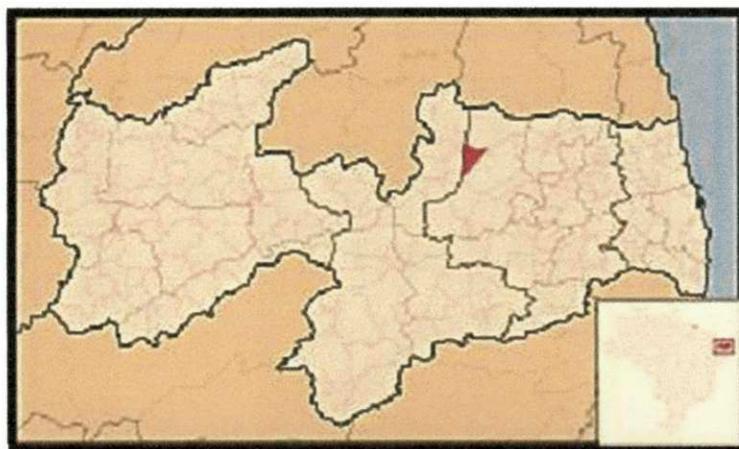


Figura 18: Localização do município de Sossego no mapa Paraibano.

Fonte: Imagens do Google.

3.2 Extração

Para a extração dos compostos presentes nas folhas da Mapirunga, utilizou-se o método da hidrodestilação.

Neste método, 500 g de folhas previamente trituradas foram adicionadas em um balão volumétrico, juntamente com 2500 mL de água destilada, e colocadas no aparelho

graduado de Clevenger com temperatura inicial de 100°C até a saída da primeira gota do líquido, reduzindo-se posteriormente para 70 °C, por um período de aproximadamente 3 horas. Ao final, os óleos essenciais foram então coletados com uma pipeta e armazenados em eppendorf protegidos da luz com papel alumínio e colocados rapidamente no freezer à temperatura aproximada de -4 °C. Em seguida, o extrato aquoso foi retirado do balão volumétrico e acondicionado em um frasco de vidro na geladeira a 5 °C.

Para a determinação do rendimento do óleo essencial extraído para cada 500 g das espécies vegetais, pesou-se inicialmente o eppendorf vazio em balança analítica e posteriormente os eppendorfs com os óleos essenciais extraídos da planta.

3.3 Análise Química do Óleo Essencial

A análise Química do óleo essencial foi feita por Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massa (CG/EM) através de um sistema quadrupolo Agilent 5975C Series CG-EM (Agilent Technologies, Palo Alto, EUA), equipado com uma coluna apolar DB-5 (Agilent J&W; 60 m x 0.25 mm d.i., 0.25 µm espessura da película), realizado no laboratório de cromatografia do Departamento de Química Fundamental (DQF) da Universidade Federal do Pernambuco (UFPE).

Inicialmente, foi injetado 1µL em split (1:20) do óleo essencial com concentração na faixa de 1000 a 2000 ppm. Posteriormente, injetou-se 1µL em split (1:20) da mistura de padrões de hidrocarbonetos: C₉-C₃₄. E finalmente, injetou-se a mistura do óleo essencial e a mistura de padrões de hidrocarbonetos, 1µL (0.2µL de alcanos e 0.8µL de óleo) em splitless. A temperatura do CG-EM foi mantida em 60 °C por 3 min, depois foi aumentada de 2.5 °C min⁻¹ até 240 °C sendo mantida por 10 min nesta. Manteve-se o fluxo de hélio a pressão constante de 100 kPa. A interface do EM foi definida em 200 °C e os espectros de massa registrados em 70eV (em modo EI) com uma velocidade de escaneamento de 0.5 scan^{-s} de *m/z* 20-350.

Partindo da análise dos tempos de retenção dos compostos na amostra do óleo essencial, dos padrões de hidrocarboneto e da combinação do óleo essencial com a mistura de padrões, calculou-se o índice de retenção para cada componente do óleo, de acordo com a equação de Kratz. (ADAMS, 2009).

$$I.R. = 100 \cdot i \cdot \frac{(trx - trhA)}{(trhD - trhA)} + 100 \cdot N$$

Onde:

IR: Índice de Retenção de Kratz.

i: Diferença do número de carbonos do hidrocarboneto que elui depois da amostra com o hidrocarboneto que elui antes.

trx: Tempo de Retenção do composto

trhA: Tempo de Retenção do hidrocarboneto que elui antes da amostra.

trhD: Tempo de Retenção do hidrocarboneto que elui depois da amostra.

N: Número de carbonos do hidrocarboneto que elui antes da amostra.

Os índices de retenção e os espectros de massa de cada um dos compostos foram comparados com os da biblioteca (CG/EM) e com os descritos por ADAMS (2009), identificando-se assim os principais componentes presentes no óleo essencial.

3.4 Avaliação da Atividade Antiinflamatória pelo Teste da Formalina

No total, utilizaram-se 40 ratos Wistar (figura 19) com aproximadamente 60 dias de vida, provenientes do biotério do Laboratório de Nutrição Experimental (LANEX) do Centro de Educação e Saúde (CES) da Universidade Federal de Campina Grande.



Figura19: rato Wistar

No biotério, manteve-se os animais em gaiolas de polietileno, sob condições monitoradas de temperatura (21 ± 1 °C) e em ciclo claro/escuro de 12 horas, sendo a fase clara de 6h00 às 18h00, com acesso livre a uma dieta à base de ração e água disponível em garrafas de polietileno com bicos de inox.

O teste da formalina realizado neste trabalho está baseado nos procedimentos seguidos por SANTOS (2011).

Inicialmente, os ratos foram separados em cinco grupos contendo oito indivíduos cada ($n=8$), sendo que três grupos receberam por gavagem durante 15 dias os seguintes pré-tratamentos:

- 1) água destilada (grupo controle);
- 2) Extrato Aquoso das Folhas de Mapiunga (EAFM) 100 mg/kg;
- 3) EAFM 200 mg/kg.

Os demais grupos foram pré-tratados via intraperitoneal com as drogas padrões morfina (6 mg/kg) e indometacina (10 mg/kg) 30 minutos antes do teste.

Inicialmente, injetou-se 20 μ L de uma solução de formalina a 2,5% na região subplantar da pata posterior do rato, que foi colocado de imediato na caixa de observação, onde foi registrado durante 5 minutos o tempo total de lambida da pata que recebeu a formalina (primeira fase). Em seguida, após 10 minutos contabilizou-se novamente o tempo de lambida da pata que recebeu a formalina por mais 15 minutos (segunda fase).

Os resultados obtidos foram analisados estatisticamente por meio do teste de Análise de Variância (ANOVA) com uma classificação "one-way", seguido por teste de Dunnett, e, posteriormente, aplicados no programa Graph Pad Prism, versão 5.0 (GraphPad Software Incorporated, San Diego, USA).

Os valores obtidos foram apresentados na forma de média \pm erro padrão da média (E.P.M), onde foram considerados significativos em $p < 0,05$. E, a percentagem de inibição, foi calculada com base na seguinte equação:

$$\% \text{ inibição} = 100 \times (\text{controle} - \text{experimental}) / \text{controle}$$

3.5 Bioensaio Larvicida

Inicialmente, o óleo passou por um teste de solubilidade para determinar qual o co-solvente mais adequado: etanol, dimetilsulfóxido (DMSO), acetona ou Tween 80. Com exceção do extrato aquoso, pois este é solúvel em água e não necessita de co-solvente.

Em seguida, preparou-se uma solução estoque (100 ppm), diluindo 0,005 g de óleo essencial em 0,7ml de etanol e completou-se com água destilada um volume de 50 mL. Partindo desse estoque, prepararam-se três soluções com concentrações 10, 50 e 100 ppm, sendo estas diluídas com água destilada. Vinte larvas no quarto estágio inicial (L4) do mosquito *Ae. aegypti* foram introduzidas em 20 mL de cada solução em copos de plástico descartáveis (50 mL). Posteriormente, as larvas foram mantidas e examinadas por 24 e 48 horas nas soluções. Por fim, contou-se o número de larvas mortas e vivas nesses intervalos de tempo. Uma solução controle foi preparada a partir de água destilada e 0,7 mL do co-solvente num balão volumétrico de 50 mL, seguindo o mesmo procedimento exposto anteriormente.

Considerou-se que as larvas estavam mortas quando estas não responderam a estímulos ou quando não mantiveram a oscilação de descida e subida até a superfície da solução.

Para os testes preliminares larvicidas do extrato da folha, preparou-se concentrações iniciais de água destilada mais o extrato em percentagens de 10, 50 e 100%. O procedimento adotado para a exposição das larvas foi o mesmo descrito para o teste com o óleo essencial.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Caracterização da planta em estudo

A Mapirunga (figura 20) é um arbusto, que pode chegar até 3 metros de altura. Possui folhas simples, alternas, lanceoladas, bordas inteiras, com estípulas e glândulas secretoras de óleo essencial em seu limbo. Geralmente é encontrada às margens de rios ou em ambientes úmidos e, mais raramente, em locais secos, porém sombreados. Possui um odor forte e característico, semelhante ao expelido pela tacaca (*Conepatus semistriatus*) (BODDAERT, 1785). Este animal ocorre no sul do México, norte da Colômbia, Venezuela, Peru e Brasil. É amplamente distribuído no Cerrado e na Caatinga, sendo conhecido também como ticaca, gambá, cangambá, amazonian hog-nosed skunk (inglês) e zorro hediondo (espanhol) (CAVALCANTI, 2013). Contudo, com o período de seca vivido na região, a floração não ocorreu, o que dificultou a sua identificação botânica. Entretanto, diante das características observadas na morfologia e filotaxia da planta, foi possível estabelecer uma comparação com dados da literatura, e percebeu-se que estas sugerem que a Mapirunga seja uma espécie do gênero *Cordia*, da família Boraginaceae (A. Jussieu).

A família Boraginaceae possui uma grande riqueza de espécies acumulando cerca de 130 gêneros e 2.500 espécies que se difunde pelos trópicos e regiões temperadas. No Brasil, é encontrado 9 gêneros e 150 espécies sendo o gênero *Cordia* L. o mais abundante no país. As *Cordias* apresentam-se como arbustos ou árvores, e é um dos mais importantes gêneros desta família, sendo reconhecidas na medicina popular por possuírem atividades biológicas como agentes cicatrizantes, anti-inflamatórios, diuréticos, antialérgicos e larvicidas por apresentarem em sua composição química diterpenos, sesquiterpenos e flavonóides (FREITAS, 2010).

Considerada rara pela população do Curimataú Paraibano, a Mapirunga é utilizada pela medicina popular local como uma planta que possui excelentes aplicabilidades farmacológicas, em especial, como agente anti-inflamatório natural (SEVERO, 2014). Na região, ela encontra-se distribuída.



Figura 20: fotos de ramos e folhas de Mapirunga.

4.2 Caracterização Fitoquímica do Óleo Essencial

O rendimento de óleos essenciais provenientes de diversas espécies de vegetais está relacionado com a época de coleta, tipo de solo, clima da região e umidade relativa do ar (OLIVEIRA, 2011). Experimentalmente, o rendimento do óleo essencial das folhas de Mapirunga foi de 5,8%, um bom rendimento, tendo em vista as altas temperaturas climáticas e o período de seca vivido na região. Apesar de se ter obtido um bom rendimento, tais fatores podem ter afetado diretamente a composição do óleo essencial, especificamente, em termos quantitativos.

O óleo essencial da Mapirunga apresenta algumas características destacáveis como cor amarelada, aparência límpida e aroma característico da planta que se assemelha ao da tacaca (*Didelphis albiventris*).

Na análise química do óleo essencial das folhas de Mapirunga, por meio da cromatografia gasosa acoplada a espectrometria de massa, foram identificados os compostos majoritários, representando 82,3% do total de compostos presentes no óleo, os quais estão representados na figura 21, seguindo a ordem de eluição.

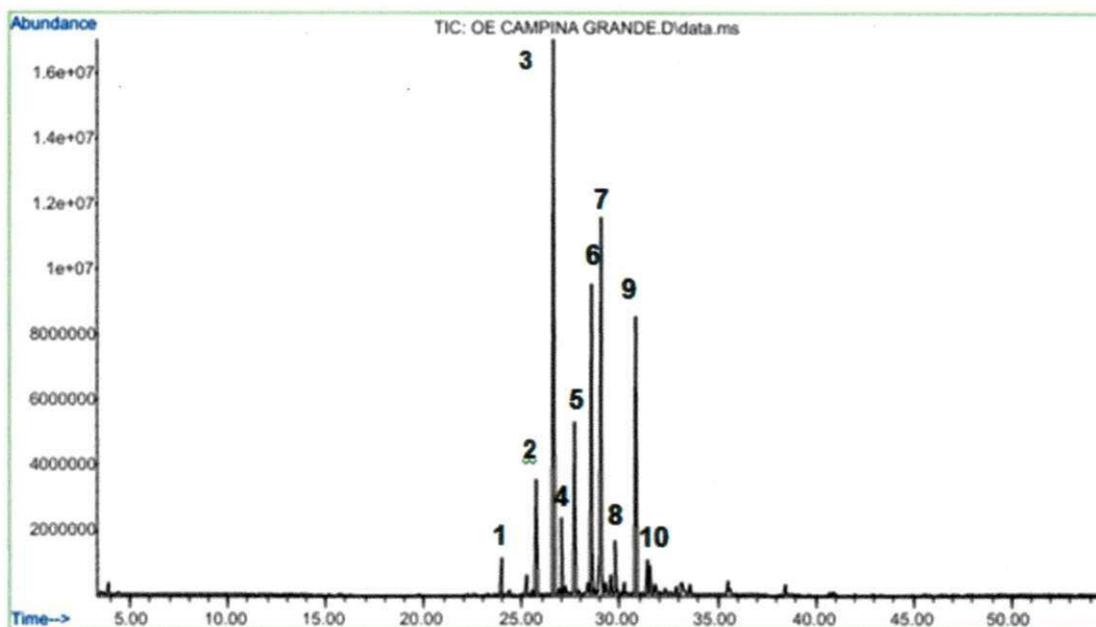


Figura 21. Cromatograma do óleo essencial, obtido por CG-EM.

Foram identificados dez picos que representam dez compostos que totalizam 82,3% da composição total do óleo essencial. Os compostos identificados na figura 19 estão listados na tabela 1 de acordo com a ordem de eluição, bem como seus respectivos tempos e índices de retenção e a percentagem que cada composto representa da massa total do óleo.

Tabela 1. Identificação dos constituintes do óleo essencial

N°	Composto ^a	Tempo de Retenção (min)	Índices de retenção		Área (% do total de óleo)
			Calculado ^b	Literatura ^c	
1	δ -Elemene	24	1339	1335	1,49
2	β -Elemene	26	1394	1389	4,70
3	trans-Caryophyllene	26,75	1422	1417	23,67
4	γ - Elemene	27	1435	1434	2,84
5	α -Humulene	27,75	1456	1452	6,47
6	Germacrene D	28,75	1484	1484	12,31
7	Bicyclogermacrene	29	1499	1500	15,82
8	δ -Cadinene	30	1526	1522	2,24
9	Germacrene B	31	1560	1559	11,35
10	Spathulenol	31,50	1580	1577	1,41

^aConstituintes listados em ordem de eluição numa coluna apolar DB-5; ^b Índices de retenção calculados através dos tempos de retenção em relação aos da série de n-alcenos (C₈-C₃₀), em uma coluna DB-5; ^c Referência: Adams, 2009.

Nota-se a partir da tabela 1, que o trans-Caryophyllene que representa 23,67% do total do óleo e o Bicyclogermacrene representando 15,82%, são os principais compostos majoritários. No entanto, compostos como Germacrene D (12,31%) e Germacrene B (11,35) representam também uma boa quantidade do óleo. Os demais compostos não estão presentes em grandes quantidades, o que não significa que não possam ser responsáveis por quaisquer atividades biológicas atribuídas a planta.

O δ -Elemene (figura 22) é um sesquiterpeno, com atividade antitumoral, consideravelmente eficaz no tratamento do câncer de pulmão (XIE et al., 2011).

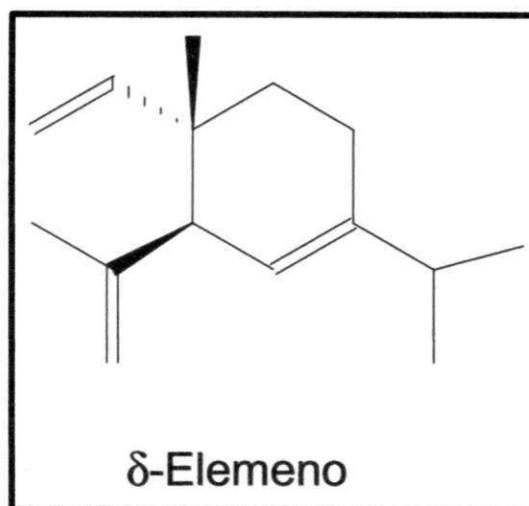


Figura 22: Estrutura do δ -Elemene.

Fonte: GUEDES, 2004.

O β -Elemene (figura 23), componente ativo da droga anti câncer Elemene, é um sesquiterpeno encontrado em plantas que apresentam uma baixa toxicidade. Sua principal aplicação farmacológica é como agente antitumoral.

Diversos estudos recentes têm demonstrado que o β -Elemene é altamente eficaz no tratamento de múltiplos tipos de câncer. De acordo com LIU et al.,(2011), este composto mostrou atividade significativa, podendo inibir em humanos a proliferação de células gástricas cancerosas através da apoptose, servindo como uma opção terapêutica favorável para o câncer gástrico avançado quando combinado com um inibidor da autofagia. Em estudos mais recentes, LEE *et al.* (2013) afirmam que o β -Elemene inibe por meio de apoptose o desenvolvimento e a sobrevivência de células cancerígenas no ovário humano. Além destes, outros estudos demonstram que o β -Elemene apresenta também atividade contra células leucêmicas, câncer no pulmão, na laringe, cérebro, próstata e colo retal (LIU et al. 2011; LEANDRO et al. 2012).

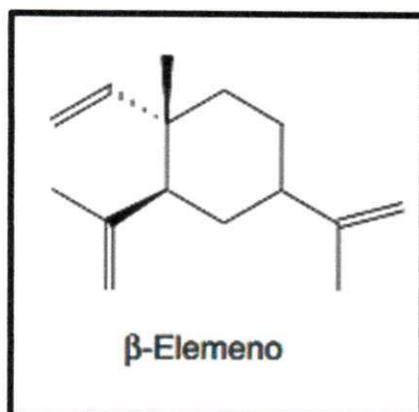


Figura 23: Estrutura do β -Elemene.

Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

O *Trans*-Caryophyllene (figura 24), composto majoritário encontrado no óleo essencial da Mapirunga, é um sesquiterpeno que apresentou atividade antiinflamatória satisfatória em diversos estudos. FERNANDES et al., (2007) diz que o *Trans*-Caryophyllene foi capaz de inibir significativamente o parâmetro inflamatório em diferentes modelos experimentais, podendo representar uma importante ferramenta no tratamento de diversas doenças inflamatórias. Este também, em alguns estudos, compõe predominantemente substâncias que apresentam atividades biológicas como: repelente, antioxidante, antibacteriana, antifúngica, anti-úlceras, antiespasmódico e mio-relaxante (SILVA, 2010).

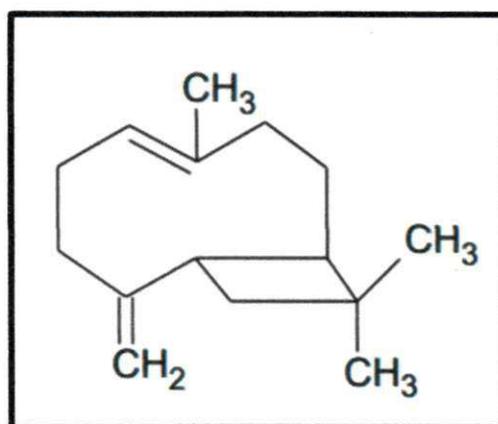


Figura 24: Estrutura do *Trans*-Caryophyllene.

Fonte: (CRAVEIRO et al., 1981).

O γ -Elemene (figura 25), quarto composto eluído, é mais um isômero do sesquiterpeno Elemene presente em drogas vegetais que tem se mostrado eficiente no tratamento de diversos tipos de câncer.

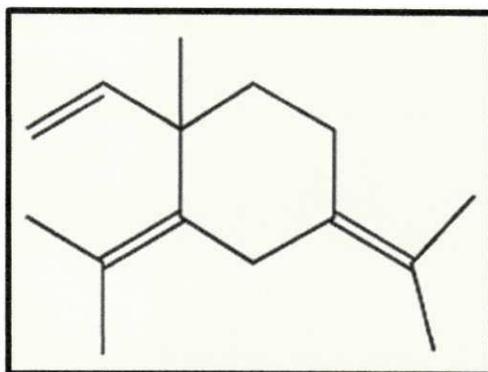


Figura 25: Estrutura do γ -Elemene
Fonte: GUEDES, 2004.

α -Humulene (figura 26) é um sesquiterpeno presente em plantas medicinais que possui excelente atividade anti-inflamatória, como a erva baleeira (*Cordia verbenacea*). Em estudos realizados por MEDEIROS et al., (2007), o α -Humulene foi capaz de inibir a migração de neutrófilos além de dificultar a produção de citocinas pró-inflamatórias. Alguns estudos sugerem que, misturas que possuem a presença de α -Humulene apresentaram atividade antitumoral, a qual é resultante da contribuição deste (PARISOTTO, 2011; HADRI et al., 2010).

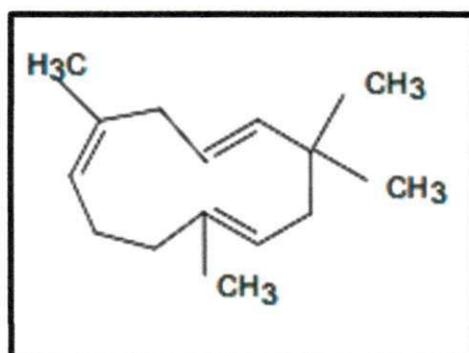


Figura 26: Estrutura do α -Humulene
Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

O germacrene D (figura 27) é um composto pertencente à classe dos sesquiterpenos que pode está presente em angiospermas, gimnospermas e em briófitas e pode ser precursor de diversos outros tipos sesquiterpenos. Algumas atividades biológicas são atribuídas a este composto, principalmente, antimicrobiana.

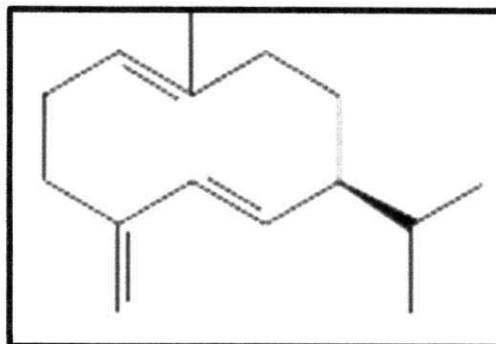


Figura 27: Estrutura do Germacrene D.
Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

O Bicyclogermacrene (figura 28), segundo composto maioritário (15,82%) encontrado no óleo essencial das folhas de Mapirunga, é um sesquiterpeno que apresenta atividade antifúngica, antimicrobiana, além de ser citado em estudos como componente de óleos essenciais que apresentaram atividade larvicida, antioxidante e anti-proliferativa contra células tumorais.

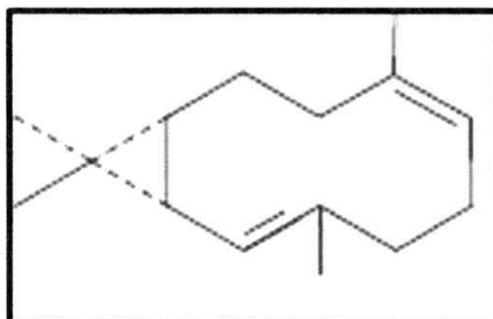


Figura 28: Estrutura do bicyclogermacrene.
Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

δ -Cadinene (figura 29) é também um sesquiterpeno encontrado em espécies de plantas que possuem atividades biológicas antifúngicas e bactericidas. Um estudo feito por INNOCENTI (2010) demonstrou que o óleo essencial de *Rhododendron anthopogon* composto por 17 substâncias, dentre as principais o δ -Cadinene, apresentou uma discreta atividade anti-inflamatória tópica, devido a eliminação de algumas bactérias Gram-positivas. Além disso, o óleo foi capaz de reduzir a proliferação de células cancerígenas.

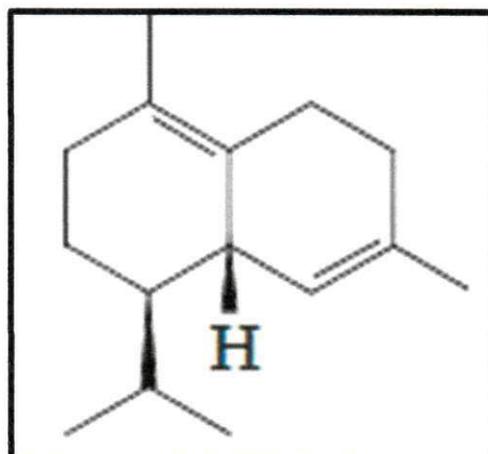


Figura 29: Estrutura do δ -Cadinene
Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

O nono composto obtido no óleo da Mapiirunga é o Germacrene B (figura 30), que representa mais um sesquiterpeno. Este possui estrutura extremamente semelhante a do germacrene D, diferindo apenas na posição da dupla ligação. Em um estudo recente, o óleo essencial de *Curcuma purpurascens* Bl. apresentou atividade antiproliferativa em algumas células tumorais, principalmente contra células HT29, tanto *in vitro* quanto *in vivo* (HONG et al., 2014). A atividade antitumoral de óleos essenciais que apresentam quantidades consideráveis de Germacrene B também foi comprovada por JE (2013) em modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*. Além destas, o Germacrene B possui atividade antibiótica contra bactérias Gram-positivas e negativas (SILVA, 2013).

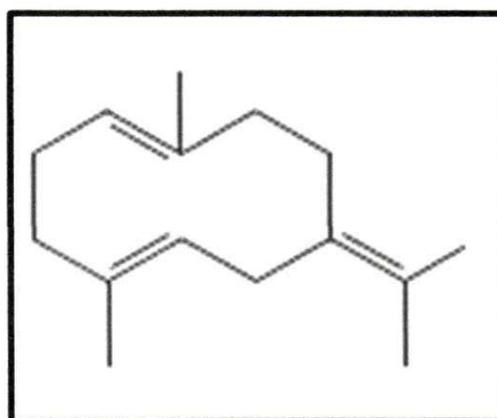


Figura 30: Estrutura do Germacrene B.
Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

O Spathulenol (figura 31) foi o composto obtido em menor quantidade no óleo essencial das folhas de Mapiirunga (1,41%). Este é um sesquiterpeno que possui

importantes atividades biológicas com propriedades antibacterianas e moderada ação citotóxica. O Spathulenol também é um dos componentes majoritários de óleos essenciais que apresentaram atividade antibacteriana, antinociceptiva e antimicrobiana.

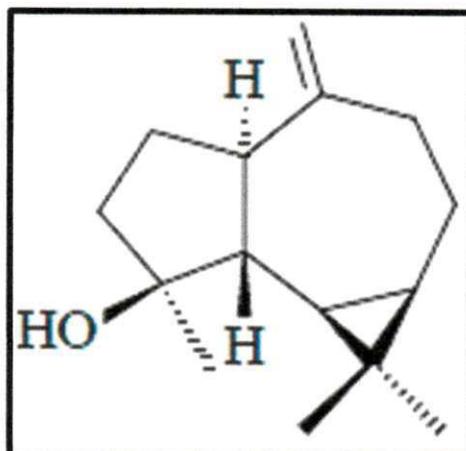


Figura 31: Estrutura do Spathulenol.
Fonte: GUEDES, V.R. 2004.

Diante da variedade das aplicabilidades biológicas dos compostos identificados no óleo essencial das folhas da Mapirunga, os resultados sugerem diversas possibilidades de aplicação desta planta para fins medicinais. A maioria dos seus compostos identificados apresentam, de acordo com a literatura, propriedades anti-inflamatórias, antibacteriana, antifúngica e antitumoral. Juntos o *trans*-Caryophyllene, Germacrene D, Bicyclogermacrene e o Germacrene B representam 63,15% da composição total do óleo essencial, o que evidencia a importância dos mesmos para diversas atividades biológicas possíveis para a Mapirunga. Estes possuem em comum, propriedades biológicas como antitumoral, antimicrobiana e antibactericida.

O *trans*-Caryophyllene, composto majoritário que representa 23,67% do óleo essencial, atribui a Mapirunga a grandes possibilidades de atuar como um potente antiinflamatório. Do mesmo modo, o Bicyclogermacrene, segundo composto majoritário (15,82%), atribui a Mapirunga grandes possibilidades de atuar como larvicida.

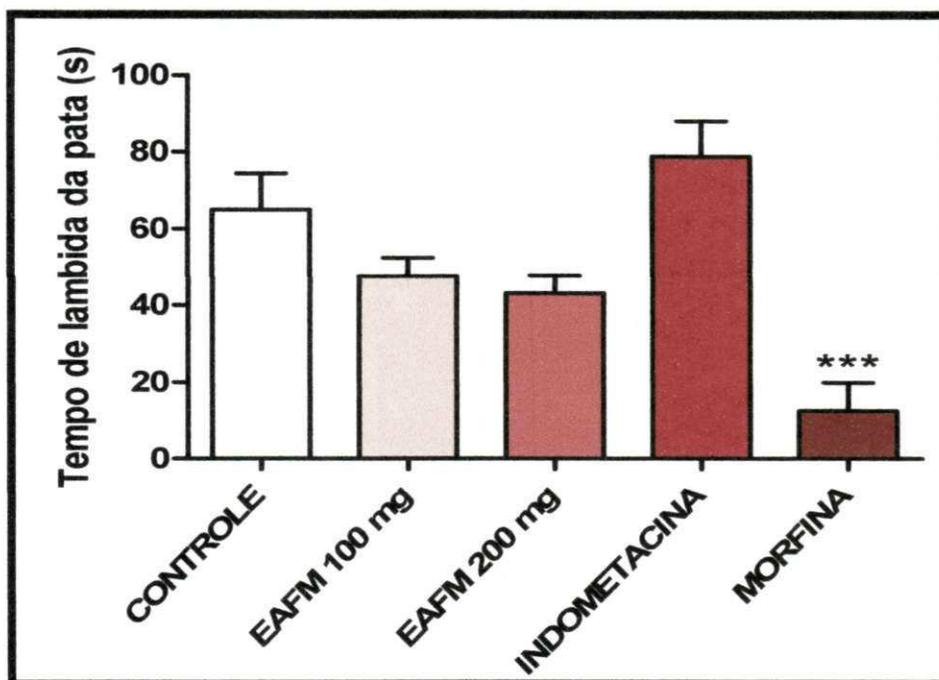
Todavia, apesar de cada composto identificado apresentar funções biológicas específicas que podem ser atribuídas a Mapirunga, não se pode descartar as possibilidades de ocorrer interações que promovam ações sinérgicas ou antagônicas que possam evidenciar, atrapalhar ou inibir tais funções, ou ainda, modificar estruturalmente alguns compostos de modo que surjam novas funções.

4.3 Atividade Antiinflamatória

A atividade antiinflamatória de substâncias provenientes do metabolismo secundário das plantas vem sendo cada vez mais estudada em todo o mundo. Compostos como morfina, fitol, paclitaxel (taxol), dentre outros, apresentaram em modelos experimentais uma excelente atividade antiinflamatória, sendo alguns fármacos já comercializados. Diversos métodos são aplicados para verificação de tal atividade, ocorrendo com mais frequência o teste da formalina.

Os resultados obtidos neste estudo através do teste da formalina dividem-se em duas fases. Na primeira fase (gráfico1), os ratos tratados com EAFM na dose de 100 mg/kg não apresentaram diferença significativa em relação ao controle, ocorrendo uma diminuição no tempo de lambida da pata de somente 15%. Contudo, para a dose de 200 mg/kg houve uma redução no tempo de lambida da pata de 33,8%. A indometacina não apresentou resposta a esse parâmetro, mas como esperado, a morfina inibiu significativamente (81%).

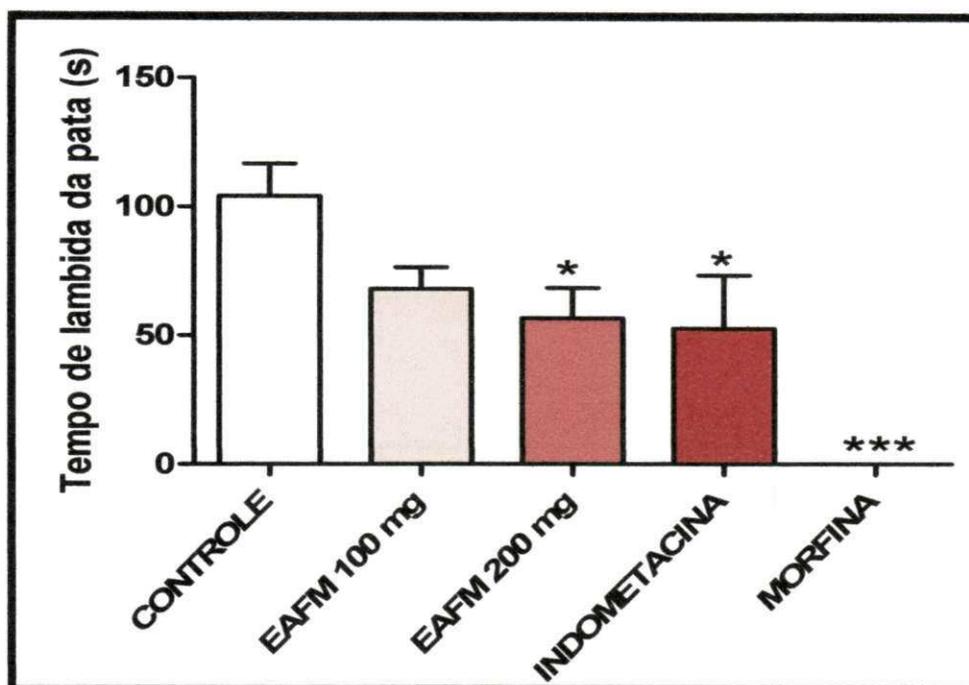
Gráfico 1: Efeito do EAFM, da indometacina e da morfina na primeira fase do teste da formalina em ratos.



Valores expressos em média \pm E.P.M. (n=8). ***p < 0,001 vs controle (ANOVA "one-way" seguido pelo Teste de Dunnett).

Na segunda fase do teste da formalina (gráfico 2), o EAFM na dose de 100 mg/kg obteve um resultado significativo de 34% de inibição. Já o EAFM na dose de 200 mg/kg inibiu 46% do tempo de lambida da pata, a indometacina inibiu 50% e a morfina 100%.

Gráfico 2: Efeito do EAFM, da indometacina e da morfina na segunda fase do teste da formalina em ratos.



Valores expressos em média \pm E.P.M. (n=8). *p < 0,05; ***p < 0,001 vs controle (ANOVA "one-way" seguido pelo Teste de Dunnett).

O índice de inibição da fase da nocicepção do EAFM na dose de 200 mg/kg, apesar de apresentar redução, não foi significativo. Esse fato pode está relacionado com uma quantidade reduzida de algum possível composto que apresente esta atividade. Essa primeira fase (0–5 min) do teste da formalina denominada fase neurogênica ocorre imediatamente após a aplicação da formalina e é caracterizada, provavelmente, do estímulo direto dos nociceptores resultantes da ativação das fibras C, originando a dor que é controlada centralmente pela liberação de substâncias P.

Na segunda fase do teste da formalina (15-30 min) denominada fase inflamatória, que possivelmente é resultante da liberação de diversos mediadores químicos pró-inflamatórios como prostaglandinas, serotonina, bradicinina, entre outros, os índices de inibição do EAFM teve maior respaldo do que na primeira fase do teste chegando a 46%, dado significativo em p < 0,05. Tal fato atribui a Mapirunga a possibilidade de atuar de maneira semelhante à

indometacina, pois, ambas as substâncias demonstraram atividade significativa somente na segunda fase do teste.

Deste modo, os resultados obtidos sugerem que o EAFM atua na primeira fase do teste e possua atividade antiinflamatória.

A atividade antiinflamatória do EAFM se assemelha à da indometacina, o que pode está relacionado com o mesmo mecanismo de ação, sendo a indometacina um antiinflamatório não-esteroidal (AINE) com ação inibitória a síntese de prostaglandinas vasodilatadoras através da inativação das cicloxigenases construtiva (COX-1) e induzível (COX-2) nas células inflamatórias.

Os metabólitos secundários provenientes desta planta podem estar diretamente relacionados com a atividade anti-inflamatória encontrada no presente estudo. Os sesquiterpenos obtidos na análise química do óleo essencial provavelmente apresentam ligação com esta atividade. Alguns destes compostos possuem a capacidade de inibir os mediadores químicos presentes no processo inflamatório.

No entanto, um composto presente em uma determinada parte ou fração da planta não estará necessariamente contido em outra, seja quantitativamente ou qualitativamente. Tal fato pode ser totalmente influenciável neste estudo, tendo em vista que a análise química realizada foi a do óleo essencial e o estudo anti-inflamatório foi realizado com o EAFM, o que caracteriza a possibilidade de não haver relação entre a atividade anti-inflamatória e os compostos supracitados na tabela 1, ou até mesmo ter ocorrido uma redução da quantidade desses compostos presentes no extrato, e conseqüentemente na atividade biológica da planta. Sendo assim, o presente estudo contribui e abre lacunas para que pesquisas futuras possam vir enriquecer e aprimorar o estudo dessa espécie.

4.4 Atividade Larvicida

Atualmente, no Brasil, o *Aedes aegypti* continua sendo o único vetor responsável pela transmissão da dengue, e em estudos recentes confirmou-se também a capacidade de se contaminar com o vírus da dengue e da febre amarela (BRAGA; VALE, 2007).

Diversas espécies de plantas que apresentaram em sua composição química sesquiterpenos demonstraram atividade larvicida contra as larvas do *Aedes Aegypti*. Em estudos, SANTOS (2006) relatou que plantas que continham β -Elemene, Caryophylleno, γ -Elemene, α -Humulene, Germacrene D, Bicyclogermacrene, δ -Cadinene, Germacrene B e Spathulenol em concentrações relativamente menores que as encontradas na Mapirunga apresentaram, na concentração de 100 ppm, aproximadamente 98% de mortalidade das larvas. De acordo com GARCEZ (2013), da família Boraginaceae, três espécies apresentam cerca de oito substâncias larvicidas, por exemplo: *Cordia linnaeie* *Cordia curassavica*.

No entanto, apesar da Mapirunga apresentar em sua composição compostos altamente favoráveis para tal atividade, não demonstrou atividade larvicida em quaisquer das partes e concentrações testadas pois, não houve morte de nenhuma larva. Tal fato pode ser devido a um impedimento, seja pela diminuição ou pela anulação desse efeito causado por interações entre os seus compostos.

5. CONCLUSÕES

Pode-se concluir com base no presente estudo, que a Mapirunga possivelmente seja uma planta do gênero *Cordia sp.* da família das Boraginaceae. Esta apresenta em seu óleo essencial um grande número de compostos sesquiterpênicos, sendo encontrados em quantidades majoritárias o trans-caryophyllene e o Bicyclogermacrene, os quais podem representar significativamente diversas atividades possíveis a Mapirunga relatadas no presente trabalho. O EAFM apresentou atividade anti-inflamatória satisfatória e torna necessária a realização de uma investigação química e o isolamento das substâncias presentes neste. A identificação do composto responsável por tal atividade e seu isolamento poderá potencializar essa atividade, além de possibilitar o entendimento do mecanismo de ação. No entanto, deve ser levada em consideração a possibilidade de esta atividade está atribuída a interações sinérgicas.

Os compostos presentes no óleo essencial e no extrato não foram capazes de reduzir significativamente as larvas de *Aedes aegypti* em nenhuma das concentrações testadas apesar de alguns de seus compostos já possuem essa atividade relatada na literatura, o que sugere uma baixa toxicidade contra esse tipo de larva ou houve um impedimento antagônico. Estudos posteriores atribuídos à composição química do óleo essencial das folhas serão altamente necessários para elucidar e compreender como e quais compostos podem ter influenciado este parâmetro, bem como seu mecanismo de ação. Além disso, os compostos identificados no óleo essencial abre lacunas para estudos posteriores investigar atividades como antitumoral, antimicrobiana e anti-proliferativa contra células tumorais, pois estes possuem tais atividades em comum e podem atribuir a Mapirunga estas propriedades.

Apesar do período de seca e das altas temperaturas vividas atualmente no Curimataú Paraibano, a quantidade de óleo essencial presente nas folhas não foi insignificante, o que pode ser característico de uma espécie nativa resistente a variações climáticas da região.

Diante da intensa busca por novos compostos que apresentem atividades biológicas e da frequente utilização de plantas para fins medicinais, o presente estudo contribui satisfatoriamente para a evolução deste ramo da ciência, e confirma a veracidade do conhecimento popular quanto à aplicabilidade antiinflamatória da Mapirunga. No entanto, ainda não existem dados suficientes que permitam a utilização desta de forma segura, nem mesmo que definam os seus efeitos adversos e/ou contra indicações, o que propicia um

holístico caminho de pesquisas e a necessidade de acompanhamentos especiais realizados por profissionais da saúde qualificados, para conscientizarem e instruir a população quanto ao uso de plantas medicinais.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACIOLE, S.D.G. **Avaliação da Atividade Inseticida dos Óleos Essenciais das Plantas Amazônicas Annonaceae, Boraginaceae e de Mata Atlântica Myrtaceae como Alternativa de Controle às Larvas de *Aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae).** Dissertação (Mestrado Biologia Humana e Ambiente). Universidade de Lisboa. 2009.

ADAMS, R.P. 2009. **Identification of essential oil omponents by Gas Chromatography Quadupole 988 Mass Spectroscopy.** Allured Publishing Corporation. Carol Stream, Illinois, 804p.

AGUIAR, U.N. **Análise dos constituintes químicos e avaliação das atividades biológicas do óleo essencial de *Lantana caatingensis* M., preparo e caracterização do complexo de inclusão do óleo essencial de *Croton zehntneri*.** Dissertação. (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Piauí. Teresina. 2013.

ALMEIDA, J.R.G.S. et all. **Plantas Medicinais como Fonte de Produtos Biologicamente Ativos.** Paraíba. [S.n]. 20-?.

ALVES, H.M. A Diversidade Química das Plantas como Fonte de Fármacos. **Química Nova na Escola.** Nº 3. Maio 2001.

ALVES, L. F. Produção de Fitoterápicos no Brasil: História, Problemas e Perspectivas. **Revista Virtual de Química.** 2013.

ALVIM, N.A.T. et al. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Revista Latino-americana de Enfermagem.** 2006.

ANDRADE, M.A. **Óleos essenciais de *Cinnamomum zeylanicum*, *Cymbopogon nardus* e *Zingiber officinale*: Caracterização química, atividade antioxidante e antibacteriana.** Dissertação (Mestrado em Agropecuária). Universidade Federal de Lavras. 2010.

ARAUJO, A.J. LORDELLO, A.L.L. MAIA, B.H.L.N.S. Análise Comparativa dos Óleos Essenciais de Folhas e Galhos de *Ocotea puberula* (Lauraceae). **Revista Visão Acadêmica.** Curitiba. v. 2. pg. 81-84. Jul-Dez. 2001.

- ASSINI, F.L.; FABRÍCIO, E.J; LANG, K.L. Efeitos Farmacológicos do Extrato Aquoso de *Solidago chilensis* Meyen em Camundongos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Botucatu. v.1. n.1. p.130-134. 2013.
- AUSTRAN, E.S. et al. Chemical Composition, Oviposition Deterrent and Larvicidal Activities Against *Aedes aegypti* of Essential Oils from *Piper marginatum* Jacq. (Piperaceae). **Bioresource Technology**. Elsevier. 2008.
- BADKE, M.R. et all. **Saberes e práticas populares de cuidado em saúde com o uso de plantas medicinais**. Enferm. 2012.
- BARRACA, S.A. **Manejo e Produção de Plantas Mediciniais e Aromáticas**. Universidade de São Paulo. Piracicaba, Julho de 2000.
- BARREIRO, E.J. Sobre a Química dos Remédios, Fármacos e Medicamento. **Química Nova na Escola**. N° 3. Maio 2001.
- BERNARDELLI, A.K. et all. **Estudo da Ação Antiinflamatória do Extrato Bruto de *Pereskia aculeata* em Camundongos**. V Mostra Interna de Trabalhos de Iniciação Científica. [S.l.]. 2010.
- BEVILAQUA, G. A. P; SCHIEDECK, G; SCHWENGBER, J. E. Identificação e Tecnologia de Plantas Mediciniais da Flora de Clima Temperado. **Circular Técnica – Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento**. Pelotas-RS, Dezembro, 2007.
- BRAGA, I.A.; VALLE, D. *Aedes aegypti*: inseticidas, mecanismos de ação e resistência. **Epidemiol. Serviço de Saúde**. Brasília. 2007.
- BRANDÃO, H.N. et all. Química e Farmacologia de Quimioterápicos Antineoplásicos Derivados de Plantas. **Química Nova**. Vol. 33. N° 6. Pg. 1359-1369. 2010.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Secretaria de Vigilância Sanitária. Resolução 104/99, de 26/04/1999. **Diário Oficial da República Federativa do Brasil**. 14/05/99 (1999).
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, **Portal Brasil**. 2012. Disponível em: <<http://www.brasil.gov.br/saude/2012/07/saude-repassa-r-6-7-milhoes-para-programa-de-plantas-mediciniais-e-fitoterapicos>>. Acesso em 15/02/2015, às 11:07.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos**. Brasília. 2007.
- BRUM, R.B.C.S. et al. **Avaliação *in Vitro* de Diferentes Métodos de Análises de Fungitoxicidade de Óleos Essenciais**. Biosci. J. 2013.

- CALIXTO, J. B. et al. **Biological activity of plant extracts: novem analgesic drugs.** *Expert Opinion Emerging Drugs*. v. 2, p. 261- 279, 2001.
- CANUTO, K.M.; SILVEIRA, E.R.; BEZERRA, A.M.E. Estudo Fitoquímico de Espécimens Cultivados de Cumaru (*Amburana cearensis* A. C. SMITH). **Química Nova**. Vol. 33. Nº. 3. Pg. 662-666. 2010.
- CARLI, R.B.G. **Desenvolvimento de Formas Farmacêuticas Semi-Sólidas Contendo Ácido Caurenóico e Avaliação da Atividade Antiinflamatória *in vivo*.** Dissertação (Ciências Farmacêuticas). Universidade do Vale do Itajaí. 2007.
- CASTRO, R.D. et al. Brazilian scientific production on herbal medicines used in dentistry. **Rev. Bras. Pl. Med.** Campinas.vol.16. Nº.3. pg. 618-627. 2014.
- CAVALCANTI, G. N. et al. **Avaliação do Risco de Extinção da Jaritaca *Conepatus semistriatus* (Boddaert, 1785) no Brasil.** *Icmbio. Avaliação do Estado de Conservação dos Carnívoros. Biodiversidade Brasileira*, 3(1), pg. 248-254. 2013.
- COSTA, J.F.O. et al. Immunomodulatory activity of extracts from *Cordia superba* Cham.and *Cordia rufescens* A. DC. (Boraginaceae), plant species native from Brazilian Semi-arid. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2008.
- COSTA, P.R.R. Produtos naturais como ponto de partida para a descoberta de novas substâncias bioativas: Candidatos a fármacos com ação antiofídica, anticâncer e antiparasitária. **Revista Virtual de Química**. 2009.
- CRAVEIRO, A. A. et al. **Óleos essenciais de plantas do nordeste.** UFC. pg 210. 1981.
- CUNHA, A. P. et al. **Farmacognosia e Fitoquímica.** Fundação Caloust Gulbenkian. 3ª edição. 2010.
- DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: arte e ciência. Um guia de estudo interdisciplinar.** São Paulo: UNESP, 1996.
- ESTRADA, A.C. et al. Insecticidal effects of plant extracts on immature whitefly *Bemisia tabaci* Genn. (Hemiptera: Aleyroideae). **Electronic Journal of Biotechnology**. [200?].
- FARIA, L.R.D. **Validação farmacológica do óleo essencial de *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim) – atividades anti-inflamatória e analgésica.** Dissertação. (Mestrado em Ciência Animal). Universidade José Rosário Vallano. 2005.

FERNANDE, E. S. et al. Anti-inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-trans-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordia verbenacea*. **Eur J Pharmacol.** Pg. 228-36. 2007.

FEITOSA, I.S. **Etnobotânica e Extrativismo de *Stryphnodendron coriaceum Benth.* Na Floresta Nacional do Araripe, Nordeste do Brasil.** Dissertação. (PósGraduação em Botânica). Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife. 2012.

FERRARI, F.C. **Estudo Fitoquímico da Fração Acetato de Etila, Avaliação da Atividade Antiinflamatória *In Vitro* e *In Vivo* e da Toxicidade em Camundongos de *Lychnophora trichocarpa* Spreng.** Dissertação. (Pós graduação em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Ouro Preto. 2008.

FERREIRA, R.C.S; RIFFEL, A; SANTANA. A.E.G. HIV: Mecanismo de Replicação, Alvos Farmacológicos e Inibição por Produtos Derivados de Plantas. **Química Nova.** v.33. n. 8. 2010.

FILHO, J.H.M. **Rosmarinus officinaleis L.: Uma revisão sobre suas possíveis ações analgésicas e anti-inflamatórias.** Monografia. (Curso de Farmácia). Universidade Estadual da Paraíba. 2010.

FILHO, J. M. B. **Farmacognosia da Planta ao medicamento.** Ed. da UFSC. 3ª ed. p. 481-483. Santa Catarina, 2007.

FILHO, V.C.; YUNES, R.A. Estratégias para a Obtenção de Compostos Farmacologicamente Ativos a Partir de Plantas Medicinais. Conceitos Sobre Modificação Estrutural para Otimização da Atividade. **Química Nova.** 1998.

FLORÃO, A. **Avaliação de Atividades Biológicas de Óleos Essenciais de Quatro Espécies de *Baccharis*, Asteraceae.** Dissertação. (Mestre em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Paraná. 2006.

FONSECA, K.V. S.; SILVA, I. M.; PINHEIRO, C. U. P. **O ensino acadêmico da etnobotânica no Brasil.** Rodriguésia. Nº. 56. Pg. 97-106. 2005.

FONTES, DO N. J. E. Antitumor Effect of the Essential Oil from Leaves of *Guatteria Pogonopus* (Annonaceae). **Chem Biodivers.** Pg.722-9. 2013.

FORESTIERI, A.M. et al. Antiinflammatory , Analgesic and Antipyretic Activity in Rodents of Plant Extracts used in African Medicine. **Phytotherapy Research**, Vol. 10. 1996.

FRANÇA, I.S.X. et al. **Medicina Popular: Benefícios e Malefícios das Plantas medicinais. Revista Brasileira de Enfermagem.** Brasília. 2008.

FREITAS, H.P.S. **Estudo químico e farmacológico de *Cordia polycephala* (Lam.) I. M. Johnston (Boraginaceae).** Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2010.

FREITAS, V.S.1; RODRIGUES, R.A.F; GASPI, F.O.G. Propriedades farmacológicas da *Aloe vera* (L.) Burm. f. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais.** Campinas. v. 16. n. 2. pg. 299-307. 2014.

FURTADO, E.P.G. et al. **Análise Química e Físico-Química dos Frutos de Mapirunga em Diferentes Estádios de Desenvolvimento e Armazenados à Temperatura Ambiente.** 62º Congresso Nacional de Botânica. Fortaleza. 2011.

GARCEZ, W.S. et al. Substâncias de Origem Vegetal com Atividade Larvicida Contra *Aedes aegypti*. **Revista Virtual de Química.** 2013.

GASPARINO, E.C. **Estudo polínico das espécies do gênero *Cordia* L. (Boraginaceae) ocorrentes no Estado de São Paulo.** Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal e Meio Ambiente). Instituto de Botânica da Secretaria do Meio Ambiente. São Paulo. 2005.

GOMES, P.B. **Avaliação dos efeitos centrais e antinoceptivos das frações isoladas da raiz de *Petiveria alliacea* L. (TIPI) em camundongos.** Dissertação (Mestrado em Farmacologia). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza. 2006.

GOMES, R.C. **Prospecção biológica por drogas antinociceptivas e antiinflamatórias provenientes do extrato de plantas medicinais “em ensaios préclínicos”.** Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade de Ribeirão Preto. 2007.

GUEDES, V.R. **Estudo Fitoquímico do Extrato Hexânico e dos óleos voláteis de *Acritopappus micropappus*.** Dissertação (Mestrado em química). Universidade Federal da Bahia. Salvador, 2004.

Hadri A, et al. Cytotoxic activity of α -humulene and transcaryophyllene from *Salvia officinalis* in animal and human tumor cells. **An. R. Acad Nac Farm.** 2010;76:343-56.

HAEFFNER, R. et al. Plantas medicinais utilizadas para o alívio da dor pelos agricultores ecológicos do Sul do Brasil. **Revista Eletrônica de enfermagem.** 2012.

- HEINZMAN, B.M.; BARROS, F.M.C. **Potencial das Plantas Nativas Brasileiras para o Desenvolvimento de Fitomedicamentos tendo como Exemplo *Lippia alba* (Mill.) N. E. *Brown* (Verbenaceae).** Saúde. Santa Maria. Vol 33. Nº 1. pg 43-48. 2007.
- HERNANDES, L.S. **Farmacologia e fitoquímica dos extratos de *Pothomorphe umbellata* (L). Miq. Direcionadas à atividade antúlcera.** Dissertação (Mestrado em fármacos e medicamento). Faculdade de Ciências Farmacêuticas. 2010.
- HONG, S. L. et al. **Essential Oil Content of the Rhizome of *Curcuma purpurascens* Bl. (Temu Tis) and Its Antiproliferative Effect on Selected Human Carcinoma Cell Lines.** *The Scientific World Journal*. 2014.
- HOLLENBACH, C.B. **Estudo da toxicidade produtiva do óleo essencial de orégano (*Origanum vulgare* L.) em ratos wistar.** Tese (Doutorado em Ciência Veterinária). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2013.
- INNOCENTI, G. **Chemical Composition and Biological Properties of *Rhododendron anthopogon* Essential Oil.** *Revista Molecules*, n .15. Pg. 2326-2338.2010.
- JUNIOR, V. F. V. et al. **Plantas Medicinais: cura segura?** *Quim. Nova*, Vol. 28, No. 3, 519-528, 2005.
- JUSSIEU, A. L. **genera lantarum ordines naturales disosita, justa methodum in horto régio parisiensis exaratum.** Herissant Typographum. Paris. Pg. 498. 1789.
- KEMPT, M. **Caracterização química e propriedades físico-químicas do óleo essencial de *Baccharis uncinella* dc.** Monografia (Curso de Ciências Exatas e Naturais). Universidade Regional de Blumenau. 2009.
- LADEIRA, R.S. **Preparação do Extrato Seco de *Cordia verbenácea*.** Monografia (Especialista em fitoterapia). Faculdade de Ciências da Saúde de São Paulo. Porto Alegre. 2002.
- LEE, R. X.; LI, Q.Q.; REED, E. **β -Elemene Effectively Suppresses the Growth and Survival of Both Platinum-sensitive and -resistant Ovarian Tumor Cells.** *Anticancer* Pg. 3103–3113. 2012
- LEANDRO, L. M. et al. **Chemistry and Biological Activities of Terpenoids from Copaiba (*Copaifera* spp.) Oleoresins.** *Revista Molecules*, Nº.17.Pg. 3866-3889.2012.

- LIMA, D.K.S. et al. Evaluation of the antinociceptive, anti-inflammatory and gastric antinuclear activities of the essential oil from *Piper aleyreanum* C.DC in rodents. **Journal of Ethnopharmacology**. Elsevier. 2012.
- LIU, J. et al. δ -Elemene-induced autophagy protects human gastric cancer cells from undergoing apoptosis. **BMC Cancer**. 2011.
- LUCENA, E.M.P. et al. **Fenologia da Floração à Frutificação da Mapiunga nos Tabuleiros Praieiros Cearenses**. 61º Congresso Nacional de Botânica. Manaus. 2010.
- MACIEL, M.A.M. et al. Aspectos sobre Produtos Naturais na Descoberta de Novos Agentes Antitumorais e Antimutagênicos. **Revista de Fitoterápicos**. v. 3. 2007.
- MACIEL, M.A.M. et al. Plantas Medicinais: A Necessidade de Estudos Multidisciplinares. **Química Nova**. v. 25. n. 3. Pg. 429-438. 2002.
- MARQUES, C.A. et al. Considerações anatômicas e análise de óleo essencial do hipanto e do fruto de *Hennecartia omphalandra* J. Poisson (Monimiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2008.
- MARQUES, L. C.; SOUZA, C. M. Pesquisa e desenvolvimento de fitoterápicos: relatos de experiência em indústria farmacêutica nacional. **Revista Fitos**, v. 07, n. 01, p. 50-66, 2012.
- MARTINS, R.C. **Efeito Antinociceptivo e Anti-Hiperálgico da Acupuntura no Teste de Formalina em Ratos Machos e Fêmeas**. Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas). Universidade Federal de Santa Catarina. 2011.
- MATOS, L.G. et al. Estudo farmacognóstico de folhas e raízes da *Spiranthera odoratissima* A. St.-Hil. (Rutaceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. Campinas. v. 16. n. 3. pg.574-584. 2014.
- MELO, J.I.M.; ANDRADE, W.M. Boraginaceae s.l. A. Juss. em uma área de Caatinga da ESEC Raso da Catarina, BA, Brasil. **Acta bot. bras.** n. 21. Pg.369-378. 2007.
- MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília. 2006.
- MONTANARI, R.M. **Composição química e atividades biológicas dos óleos essenciais de espécies de Anacardiaceae, Siparunaceae e Verbenaceae**. Tese (Doutorado em Ciências). Universidade Federal de Viçosa. 2010.

MOTA, D.K.A.S. et al. **Plantas medicinais indicadas como antiinflamatórias por "raizeiros" da região de Goiânia.** *Infarma*. v .16. n. 1,2. 2004.

MOTA, M.L. **Atividade antimalárica de plantas medicinais da biorregião do Araripe-CE em modelo murino - *Plasmodium berghel*.** Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas). Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal. 2009.

MOTTA, E.V.S. et al. Atividades antioxidante, antinociceptiva e anti-inflamatória das folhas de *Mucuna pruriens* (L.) DC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais.** Campinas. v .15. n .2. pg. 264-272. 2013.

MOURA, W.R.A. **Ensaio farmacológico das atividades antiinflamatória, citotoxicidade e toxicidade aguda da *Copaifera luetzelburgii*, harme *Sida santaremnensis*, monteiro.** Tese (Pós-Graduação em Ciência Animal). Universidade Federal do Piauí. 2010.

NECCHI, R.M.M. **Farmacobotânica, atividade anti-inflamatória e parâmetros bioquímicos de *Nopalea cochenillifera* (L.) Salm-Dick (Cactaceae).** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal de Santa Maria. 2011.

NETO, J.X.A. et al. Composição Florística, Estrutura e Análise Populacional do Feijão-Bravo (*Capparis flexuosa* L.) no Semiárido Paraibano, Brasil. **Revista Caatinga.** v. 22. n . 4. pg. 187-194. 2009.

NETO, L.G.;e LOPES, N.P. Plantas Mediciniais: Fatores de Influência no Conteúdo de Metabólitos Secundários. **Química Nova.** v. 30. n. 2. Pg. 374-381. 2007.

NICARETA, C. **Óleos Essenciais de Solanum e a Interação com Morcegos Frugívoros.** Dissertação (Mestrado em Química). Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2006.

NOLDIN, V.F. **Estudo fitoquímico das folhas e rizomas de *Simaba ferrugínea* ST. Hil. E avaliação da atividade antiúlcera e antinoceptiva dos extratos e compostos isolados.** Dissertação (Universidade do Vale do Itajaí). 2005.

NOZELLA, E.F. **Determinação de taninos em plantas com potencial forrageiro para ruminantes.** Dissertação (Mestrado em Ciências). Universidade de São Paulo. 2001.

NUNES, E.R. et al. Estudo do uso de medicamentos antiinflamatórios em drogaria da região central de Guarulhos (SP). **Conscientiae Saúde.** São Paulo. 2006.

PEREIRA, R.J.; CARDOSO, M.G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. Vegetable secondary metabolites and antioxidants benefits. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**. v . 3. n. 4. 2012.

PERFEITO, J.P.S. **O Registro Sanitário de Medicamentos Fitoterápicos no Brasil: Uma Avaliação da Situação Atual e das Razões de Indeferimento**. Dissertação (Ciências da Saúde) Universidade de Brasília. Brasília. 2012.

PELLETIER, S. W. **Alkaloids chemical and biological perspectives**. New York: Willey. v. 1-6. 1983-1988.

PINTO, A.C. et al. Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas. **Química Nova**. v . 25. 2002.

PIORNEDO, R.R. **Atividade Antiinflamatória de *Gochnatia polymorphassp. floccosa* em Camundongos**. Dissertação (Pós-Graduação em Farmacologia). Universidade Federal do Paraná. Curitiba. 2010.

PIRES, I.F.B. et al. Plantas medicinais como opção terapêutica em comunidade de Montes Claros, Minas Gerais, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. Campinas. v .16. n .2. pg.426-433. 2014.

PIRIZ, M.A. et al. Uso de plantas medicinais: impactos e perspectivas no cuidado de enfermagem em uma comunidade rural. **Revista Eletrônica de Enfermagem**. 2013.

PONTE, E.L. **Efeito Anti - Inflamatório do Óleo Essencial de *Croton Zehntneri Pax Et Hofmm* e do Anetol**. Dissertação (Curso de Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas). Universidade Estadual do Ceará. Fortaleza.2009.

RAMOS, J.M.O. et al. **Chemical constituents and potential antiinflammatory activity of the essential oil from the leaves of *Croton argyrophyllus***. Revista Brasileira de Farmacognosia. 2013.

REN LIA. et al. Chemical composition, antimicrobial and anti-inflammatory activities of the essential oil from Maqian (*Zanthoxylum myriacanthum* var. *pubescens*) in Xishuangbanna, SW China. **Journal of Ethnopharmacology**. Elsevier. 2014.

RICARDO, L.G.P.S. **Estudos Etnobotânicos e Prospecção Fitoquímica de Plantas Mediciniais Utilizadas na Comunidade do Horto, Juazeiro do Norte (CE)**. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Florestais). Universidade Federal de Campina Grande. Patos. 2011.

- RODRIGUES, I.V. **Estudo biomonitorado para avaliação da atividade anti-inflamatória e analgésica das folhas da espécie *Protium spruceanum* (Benth) Engler Burseraceae.** Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas). Ouro Preto. 2010.
- Rotta, E. et al. **Manual de Prática de Coleta e Herborização de Material Botânico.** Embrapa Florestas. Colombo, PR, 2008.
- SÁ, C.G. **Extração e testes de atividades farmacológicas do óleo essencial de *Citrus sinensis* (L.) Osbeck direcionados para a doença de Alzheimer.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Federal do Piauí. 2011.
- SÁ, R.A. et al. Larvicidal Activity of Lectins from *Myacrodrupon urundeuva* on *Aedes aegypti*. **Comparative Biochemistry and Physiology, Part C.** Elsevier. 2008.
- SANTOS, A.S. et al. **Descrição de Sistema e de Métodos de Extração de Óleos Essenciais e Determinação de Umidade de Biomassa em Laboratório.** Ministério da Agricultura, Pecuária e Abastecimento. 2004.
- SANTOS, C.C.M.P. **Atividade antinoceptiva e antioxidante do fitol em modelos *In vivo* e *In vitro*.** Tese (Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Universidade Federal da Paraíba. 2011.
- SANTOS, P.G.; SIANI, A.C. Consolidação dos Grupos de Pesquisa em Plantas Medicinais e Fitoterápicos no Brasil. **Revista Virtual de Química.** 2013.
- SANTOS, R. P. et al. Hemical Composition and Larvicidal Activity of the Essential Oils of *Cordia leucomalloides* and *Cordia curassavica* from the Northeast of Brazil. **J. Braz. Chem. Soc.** v. 17, n. 5. Pg. 1027-1030. 2006.
- SANTOS, R.L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais.** Botucatu. v. 13, n. 4, pg.486-491. 2011.
- SCALCO, S.R. **Avaliação da Atividade Anti-Inflamatória Tópica do Extrato Glicólico De *Calendula officinalis* L. (ASTERACEAE) Visitadas e Protegidas por Insetos.** Monografia (Curso de Farmácia). Universidade do Extremo Sul Catarinense. Criciúma. 2009.
- SEVERO, A. M. et al. **Conhecimento Popular e Uso de Plantas Mediciniais no Município de Cuité/PB.** Semana Nacional de Ciência e Tecnologia, UFCG-CES, 2014.
- SILVA, A.C.O.; Albuquerque, U.P. Woody medicinal plants of the caatinga in the state of Pernambuco (Northeast Brazil). **Acta bot. bras.** 2005.

SILVA, A.J.R.; ANDRADE, L.H.C.; Etnobotânica nordestina: estudo comparativo da relação entre comunidades e vegetação na Zona do Litoral - Mata do Estado de Pernambuco, Brasil. **Acta bot. Bras.** 2005.

SILVA, A. N.; UETANABARO, A. P.; LUCCHESI, A. M. **Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils from Myrcia Alagoensis (Myrtaceae).** Nat Prod Commun. 2013.

SILVA, J.C. et al. Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão. **Revista Brasileira de Farmácia.** 2013.

SILVA, L. P. **Ação Antiespasmódica do Trans-Cariofileno e o Bloqueio de Canais para Ca²⁺ em Músculo Liso Traqueal de Rato.** Dissertação (Mestrado Acadêmico em Ciências Fisiológicas). Universidade Federal do Ceará. Fortaleza, 2010.

SILVA, T.S.; FREIRE, E.M.X. Abordagem etnobotânica sobre plantas medicinais citadas por populações do entorno de uma unidade de conservação da caatinga do Rio Grande do Norte, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais.** Botucatu. v. 12. n.4. pg. 427-435. 2010.

SILVEIRA, M.A. et al. **Utilização das Plantas Mediciniais e Fitoterápicas o Conhecimento Popular em uma Revisão Bibliográfica Histórica.** XXI Seminário de Iniciação Científica. [S.I]. 2013.

SILVELLO, C.L.C. **O uso de plantas medicinais e fitoterápicos do SUS: Uma revisão bibliográfica.** Monografia (Curso de Enfermagem). Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2010.

SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento.** Editora UFSC. 6^a edição. 2010.

SIMÕES, C.M.O.; SCHNKE, E.P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: A necessária interação da indústria com a academia. **Revista Brasileira de Farmacognosia.** v. 12. n. 1. 2002.

SIQUEIRA, D.S. et al. Determinação de Compostos de Massa Molecular Alta em Folhas de Plantas da Amazônia. **Química Nova.** Vol. 26. Nº. 5. 633-640. 2003.

SOARES, A.O. et al. Estudo Químico das Folhas de *Trichilia silvatica* (Meliaceae). **Química Nova.** v. 37. n. 9. Pg. 1487-1490. 2014.

- SOARES, C.L.S. et al. Avaliação da atividade antiinflamatória e analgésica do extrato bruto hidroalcoólico do zoantídeo *Palythoa caribaeorum* (Duchassaing & Michelotti, 1860). **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2006.
- SOARES, M.A.A. et al. Levantamento Etnobotânico das Plantas Medicinais Utilizadas pela População do Município de Gurinhém Paraíba. **Revista Homem, Espaço e Tempo**. 2009.
- SOARES, Z.A. et al. **Local Botanical Knowledge About Useful Species in a Semi-Arid Region From Northeastern Brazil**. Editora Gaia Scientia. 2013.
- SOLON, S. **Análises fitoquímica e farmacognóstica da raiz de *Cochlospermum regium* (Mart. Et Schr.) Pilger, Cochlospermaceae**. Tese. (Doutorado em Ciências da Saúde). Faculdade em Ciências da Saúde. 2009.
- SOUSA, F.C.F. et al. Plantas medicinais e seus constituintes bioativos: Uma revisão da bioatividade e potenciais benefícios nos distúrbios da ansiedade em modelos animais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2008.
- SOUSA, O.V. et al. Efeitos farmacológicos e toxicológicos do extrato de *Posoqueria acutifolia* Mart. (Rubiaceae) em roedores. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28. n .1. pg.51-56. 2007.
- SOUSA, O.V. et al. Estudo comparativo da composição química e da atividade biológica dos óleos essenciais das folhas de *Eremanthus erythropappus* (DC) McLeisch. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2008.
- SOUSA, R.F. et al. Estudo Etnobotânico de *Myracrodruon urundeuva* *alemão* no Vale do Piancó (Paraíba, Nordeste, Brasil). **Biofar**. v. 7. n. 1. 2012.
- STUTZ, A.; GOLENBOCK, D.T.; LATZ, E. Inflammosomes: Too Big to Miss. **The Journal of Clinical Investigation**. 2009.
- SUNTAR, Ipek. et al. Appraisal on the Healing and Anti-Inflammatory Activities of the Essential Oils Obtained From the Cones and Needles of Pinus Species by in Vivo and in Vitro Experimental Models. **Journal of Ethnopharmacology**. Elsevier. 2011.
- TAIZ, L. et al. **Fisiologia vegetal**. 3ª edição. Porto Alegre: Artmed, 2004.
- TEIXEIRA, J.B.P. et al. **A Fitoterapia no Brasil: da Medicina Popular à regulamentação pelo Ministério da Saúde**. [S.l]. [S.n]. 201?.

- TOSCAN, C.M. **Atividade antimicrobiana e antioxidante de terpenóides**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia). Universidade de Caxias do Sul. 2010.
- TREVISAN, M.T.S. MACEDO, F.V.V. Seleção de Plantas com Atividade Anticolinesterase para Tratamento da Doença de Alzheimer. **Química Nova**. v. 26. n. 3. Pg. 301-304. 2003.
- VAN DEN DOOL, H.; Kratz, P. H.; J. **Chromatogr., A** 1963, 11, 463.
- VANDERLINDE, F.A. et al. Evaluation of the antinociceptive and anti-inflammatory effects of the acetone extract from *Anacardium occidentale* L. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**. v. 45. n. 3. 2009.
- VASCONCELOS, A.L.F. Validação de plantas medicinais com atividade anti-helmíntica. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**. Botucatu. v. 7. n. 3. pg.97-106. 2005.
- LI, J. W. H.; VEDERAS, J. C. Drug Discovery and Natural Products: End of an Era or an Endless Frontier? **Science**, v. 325, p. 161-165, 2009.
- VEIGA, V.F. Estudo do consumo de plantas medicinais na Região Centro-Norte do Estado do Rio de Janeiro: aceitação pelos profissionais de saúde e modo de uso pela população. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2007.
- VEIGA, V.F.; PINTO, A.C.; MACIEL, M.A.M. Plantas Medicinais: Cura Segura?. **Química Nova**. v. 28. n. 3. Pg. 519-528. 2005.
- VIDO, D.L.R. **Comparação da composição química e das atividades biológicas dos óleos essenciais de folhas de populações de *Hedyosmum brasiliense* Mart. ex Miq. provenientes da Serra do Mar e da Serra da Mantiqueira (Mata Atlântica)**. Dissertação (Mestrado Em Biodiversidade Vegetal E Meio Ambiente). São Paulo. 2009.
- VIEGAS, C.; BOLZANI, V.S; BARREIRO, E.J.; Os Produtos Naturais e a Química Medicinal Moderna. **Química Nova**. v. 29. n. 2. 2006.
- VIZIOLI, E.O. **Ensaio Pré-Clínicos de Híbridos Ftalimídicos e Pró-Fármacos Taurínicos Derivados de Antiinflamatórios não Esteróides**. Dissertação (Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas). Universidade Estadual Paulista. Araraquara.2009.
- VONKEMAN, H.E. et al. Incremental Cost Effectiveness of Proton Pump Inhibitors for the Prevention of Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Ulcers: a pharmaco-economic analysis linked to a case-control study. **Arthritis Res Ther**. v. 10 (6), p. R144, 2008.

Xie, C.Y.et al., B-cell lymphoma-2 over-expression protects δ -elemene-induced apoptosis in human lung carcinoma mucoepidermoid cells via a nuclear factor kappa B-related pathway. **Biol Pharm Bull.** n. 34(8). 2011.

YUNES, R.A; PEDROSA, R.C; FILHO, V.C. **Fármacos e Fitoterápicos: A Necessidade do Desenvolvimento da Indústria de Fitoterápicos e Fitofármacos no Brasil.** Quim. Nova. Vol. 24. Pg 147-152. 2001.

YUNES, R. A. et al. **Química de Produtos Naturais, Novos Fármacos e a Moderna Farmacognosia.** Univale. 2ª edição. 2009.

ZANUSSO, G. et al. Avaliação da atividade antiinflamatória do coentro (*Coriandrum sativum L.*) em roedores. **Rev. Bras. Pl. Med.** Botucatu, v.13. n. 1. pg. 17-23. 2011.

ZUCCHI, M.R. et al. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Ipameri – GO. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais.** Campinas. v. 15. n. 2. pg.273-279. 2013.