

Avaliação fitoquímica, microbiológica e citotóxica das folhas de *Gossypium arboreum* L. (Malvaceae)

Raimundo de Almeida Meira-Neto¹ e Sheylla Susan Moreira da Silva de Almeida²

1. Acadêmico do Curso de Farmácia. Laboratório de Farmacognosia e Fitoquímica. Universidade Federal do Amapá. Rod. Juscelino Kubitschek, KM-02 Jardim MarcoZero. CEP 68.903-419, Macapá-AP, Brasil. E-mail: neto_soushalom_ap@hotmail.com

2. Doutora em Química de Produtos Naturais. Laboratório de Farmacognosia e Fitoquímica. Universidade Federal do Amapá. Rod. Juscelino Kubitschek, KM-02 Jardim MarcoZero. CEP 68.903-419, Macapá-AP, Brasil. E-mail: sheyllasusan@yahoo.com.br

RESUMO: A espécie *Gossypium arboreum* L. (Malvaceae) é utilizada pela população para várias enfermidades, principalmente para doenças respiratórias. O objetivo desta pesquisa foi realizar a triagem fitoquímica, atividade microbiológica e análise citotóxica do extrato bruto etanólico das folhas dessa espécie. Utilizou-se para análise fitoquímica a metodologia analítico-qualitativa descrita por Barbosa et al. (2004), e a microbiológica pelo método de difusão em disco nas concentrações de 25 mg/mL, 50 mg/mL e 100 mg/mL do extrato bruto etanólico. Por meio da triagem fitoquímica, foram identificados alcalóides, fenóis, taninos, saponinas espumídicas, depsídeos e depsídonas, esteróides e triterpenos. Esses metabólitos apresentam algumas atividades que se correlacionam com as alegadas pela população. Com a análise citotóxica, foi possível obter a $CL_{50} = 238 \mu\text{g/mL}$, indicando que o extrato bruto etanólico apresenta moderada toxicidade. O extrato não apresentou nenhuma inibição frente à *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Escherichia coli* (ATCC 25922) nas concentrações de 25 mg/mL, 50 mg/mL e 100 mg/mL. Os resultados estão correlacionados com uso popular da espécie, sendo que a citotoxicidade deverá ser investigada com mais profundidade para que esta espécie seja usada de forma adequada e segura, ou seja, buscando sempre segurança e eficácia na utilização de plantas medicinais.

Palavras-chave: algodão, metabólitos secundários, *Artemia salina*, ensaio biológico.

Phytochemical, microbiological and cytotoxic evaluation of leaves *Gossypium arboreum* L. (Malvaceae)

ABSTRACT: The species *Gossypium arboreum* L. (Malvaceae) is used by local people for various diseases, mainly respiratory diseases. The objective of this research was to perform a phytochemical screening, microbial activity and cytotoxic analysis of crude ethanol extract of the leaves of this species. Was used for phytochemical analysis one analytical and qualitative methodology described by Barbosa (2004), and microbial by disk diffusion method at concentrations of 25 mg/mL, 50 mg/mL and 100 mg/mL of the crude ethanol extract. Through chemical screening alkaloids, phenols, tannins, saponins espumídicas, and depsídeos depsídonas, triterpenes and steroids, these metabolites have some activities that correlate with the alleged population. With the cytotoxicity analysis was possible to obtain the $LC_{50} = 238 \text{ mg/mL}$, indicating that a crude ethanol extract showed a moderate toxicity. The extract showed no inhibition against the *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) and *Escherichia coli* (ATCC 25922) at concentrations of 25 mg/mL, 50 mg/mL and 100 mg/mL. The results are correlated with the species popular use, and the cytotoxicity should be investigated in more depth so that this species is used properly and safely, always looking for safety and effectiveness in the use of medicinal plants.

Keywords: Cotton, secondary metabolites, *Artemia salina*, biological assay.

1. Introdução

Muitas espécies da família Malvaceae estão sendo estudadas, baseando-se no uso tradicional que a caracteriza com grande potencial fitoterapêutico. Essa família possui distribuição predominantemente pantropical, incluindo cerca de 250 gêneros e 4.200 espécies. No Brasil ocorrem cerca de 80 gêneros e 400 espécies. A família Malvaceae é uma valiosa fonte de matéria prima para obtenção de alimentos, bebidas, fármacos, madeira e paisagismo (CARVALHO; GAIAD, 2002).

Estudos etnobotânicos descrevem várias espécies da família Malvaceae que são usadas na medicina popular. Cita-se *Sida acuta* Burm. f., sendo utilizada como antimalárico, para doenças urinárias e impotência sexual (SINGH, 2002; ADEBAYO; KRETTLI, 2011), já *Hibiscus sabdariffa* é usada como diurética, antifúngica, para analgesia erisipela e inchaço (SILVA 2002; FERREIRA, 2009). Outra espécie descrita é *Waltheria indica* L. utilizada para tratar pústulas (RUYSSCHAERT, 2009). Há ainda o uso de *Malva sylvestris* L. para o tratamento de asma, roquidão, resfriado, catarro e antiinflamação

(LARDOS, 2006; CARRÍO, 2012). No campo da fitoquímica, os metabólitos mais encontrados na família foram flavonoides e esteroides (GOMEZ, 2008; SILVA, 2006; GOMES, 2011).

O gênero *Gossypium* pertencente à família Malvaceae e apresenta cerca de 50 espécies (45 espécies diploides e 5 alelotetraploides), distribuídas, principalmente, na África, Austrália, Peru, México, Arábia e Brasil (SILVA, 2010). No âmbito etnobotânico as espécies mais citadas pela população são *Gossypium hirsutum* como antimalárico (CHRISTO, 2006; ADEBAYO; KRETTLI, 2011), *Gossypium barbadense* disenteria e analgesia (VALADEAU, 2010; ADEBAYO; KRETTLI, 2011) e *Gossypium arboreum* para problemas respiratórios (ADEBAYO; KRETTLI, 2011; SILVA, 2002).

As folhas da espécie *Gossypium arboreum* L. apresentam diversificado uso pela população, como antimalárico (ADEBAYO; KRETTLI, 2011), antitussígeno, tonsilite, diurético, asma, queimaduras, problemas na circulação, gastrite e micoses. As flores para o tratamento de anemias, hemorragias, disenteria e expectorante. O fruto é utilizado

no combate de micoses (SILVA, 2002), e ainda, para a retenção da placenta (WONDIMU, 2007). No entanto, não foram encontrados estudos mais específicos no âmbito fitoquímico e farmacológico.

Para tanto, o objetivo deste estudo foi realizar a triagem fitoquímica, microbiológica e análise citotóxica das folhas *Gossypium arboreum* L., oriundas do entorno da APA do Curiaú, Macapá-AP.

2. Material e Métodos

Coleta do material botânico e obtenção do extrato bruto

O material botânico foi coletado em fevereiro de 2011, no entorno da área de preservação ambiental do Curiaú (APA do Curiaú), localiza no município de Macapá, Amapá, onde se produziu uma exsicata do vegetal. O material foi identificado e depositado no Herbário da Universidade Federal do Amapá (HUFAP), sendo catalogado com o número 427.

O material coletado foi posto em estufa a uma temperatura média de 45 °C, em seguida, foi realizada a moagem da matéria-prima por rasuração manual, com auxílio de almofariz e pistilo.

O extrato foi obtido por extração a quente sob refluxo, utilizando como solvente álcool etílico 96% (EtOH). Em seguida, o extrato foi filtrado e concentrado em roto evaporador sob temperatura de 50°C e pressão reduzida.

Triagem fitoquímica

A triagem fitoquímica foi realizada segundo a metodologia descrita por Barbosa et al. (2004), onde são realizadas reações analítico-qualitativas para identificar flavonoides, alcaloides, fenóis e taninos, esteroides e triterpenoides, depsídeos e depsidonas, ácidos orgânicos, polissacarídeos, açúcares redutores, saponinas espumílicas, antraquinonas e resinas.

Ensaio antimicrobiano

A bioprospecção do extrato foi realizada segundo a metodologia de Kirby Bauer apud Gonçalves (2011), utilizando as cepas de microrganismos padronizados *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883).

Realizaram-se três diluições do extrato, 25 mg/mL, 50 mg/mL e 100 mg/mL, em cada solução foram embebidos 10 discos de papel filtro e posteriormente os mesmos foram colocados em dessecador até a evaporação total do solvente.

Procedeu-se a semeadura de três placas para cada uma das cepas, cada placa continha um disco de antibióticos, que correspondia ao controle positivo, e ainda, um disco com extrato em uma das concentrações utilizadas. Após 24h de incubação em estudo BOD, mediu-se os halos de inibição.

Bioensaio de citotoxicidade em *Artemia salina*.

Utilizou-se a metodologia descrita por Meyer et al. apud Amaral (2008) com algumas adaptações. Os

cistos de *Artemia salina* foram colocados em um aquário com água do mar artificial, sob iluminação artificial e controle da temperatura (25-31 °C). Após 24h de incubação, as larvas em estágio de náuplio foram retiradas para o ensaio.

Para a análise, utilizou-se as concentrações de 50 µg/mL, 100 µg/mL, 250 µg/mL, 500 µg/mL, 750 µg/mL e 1000 µg/mL do extrato bruto. A população exposta foi de 10 náuplios por concentração e cada concentração em triplicata. Após 24h realizou-se a contagem do número de larvas que sobreviveram.

O cálculo da concentração letal média (CL₅₀) do extrato foi realizado utilizando-se o programa BioEstat 5.0, a partir das concentrações utilizadas.

3. Resultados e Discussão

Na análise fitoquímica foram cinco testes positivos (alcaloides, saponinas espumílicas, fenóis e taninos, esteroides e triterpenoides, e depsídeos e depsidonas) e 6 testes negativos (Tabela 1).

Tabela 1. Resultados da prospecção fitoquímica.

Metabólitos secundários	Resultado
Ácidos Orgânicos	-
Fenóis e Taninos	+
Açúcares redutores	-
Polissacarídeos	-
Alcaloides	+
Depsídeos e Depsidonas	+
Flavonoides	-
Esteroides e triterpenoides	+
Saponinas espumílicas	+
Resinas	-
Antraquinonas	-

Parâmetro: (+) presente; (-) ausente.

O teste fitoquímico foi positivo para os alcaloides, que segundo Henriques (2010) são compostos orgânicos nitrogenados que apresentam atividades farmacológicas relevantes, podem ser classificados biogeneticamente, sendo as principais classes: alcaloides tropânicos, indólicos, pirrolizidínicos, esteroidais e as metilxantinas. Rates (2010) diz que existem discordâncias quanto a classificação das metilxantinas como alcaloides, devido não serem originárias de aminoácidos, e sim de bases púricas, porém muitos as classificam, do ponto de vista químico-estrutural, como alcaloides purínicos.

Para Bacchi (2010) os alcalóides inibem as ações da acetilcolina em efetores autônomos inervados pela via parassimpática, ou seja, sua ação é antagonista. Esse mecanismo de ação está relacionado principalmente com efeitos antimuscarínicos que está correlacionado a sua ação antiespasmódica sobre o trato gastrointestinal, e com seu frequente emprego em distúrbios gastrointestinais e úlceras pépticas. A este metabólito a literatura também tem associado efeitos sobre a via simpática/noradrenérgica, como exemplo a ioimbina tem ação hipotensora e vasodilatadora da circulação periférica, ela também tem sido utilizada em casos de impotência masculina

(OLIVEIRA et al., 2009; SCHRIPEMA; DAGNINO; GOSMANN, 2010). Desse modo, são grandes as evidências que correlacionam esse metabólito ao seu uso popular.

Na classe das metilxantinas se destacam cafeína, teofilina e teobromina, que apresentam amplo espectro farmacoterapêutico, induzem relaxamento da musculatura lisa, principalmente a brônquica, biliar e dos ureteres. A teobromina apresenta notável efeito diurético, por aumentar o débito sanguíneo renal e a filtração glomerular. É válido dizer ainda que muitos derivados xantínicos são utilizados em emergências respiratórias, como o pró-farmacó aminofilina, que após o metabolismo de primeira passagem se transforma em teofilina. Corroborando assim com seu uso popular para o tratamento de asma e distúrbios na diurese (RATES, 2010).

A reação para fenóis e taninos foi positiva. Segundo a literatura, os fenóis são comumente utilizados como aromatizantes, em virtude muitos serem constituintes de óleos voláteis. Possuem ainda, propriedades antioxidantes, de modo que pode agir retardando o desenvolvimento de patologias causadas por reações oxidativas. Sua ação expectorante foi primeiramente identificada com o uso do guaiacol, que gerou a guaifenesina, um expectorante comercialmente utilizado (CARVALHO; GOSMANN; SCHENKEL, 2010).

Os taninos são caracterizados principalmente por sua capacidade de complexar com outras moléculas, incluindo macromoléculas tais como proteínas e polissacarídeos. Seu efeito sobre o processo de cura de feridas, queimaduras, úlceras pépticas está diretamente relacionado a formação do complexo tanino/proteína, que gera uma camada protetora sobre a área lesada, possibilitando que ocorra o processo fisiológico de cura (SANTOS; MELLO, 2010). Potente ação antifúngica é associada aos taninos, pressupõe-se que ocorra um processo de inibição enzimática e complexação dos taninos a membrana da célula fúngica, comprometendo assim o metabolismo celular, podendo assim ser caracterizado como um agente fungistático e/ou fungicida (SANTOS; MELLO, 2010; OLIVEIRA; RAMOS; ALMEIDA, 2013).

As saponinas espumílicas demonstram-se presentes no extrato de *Gossypium arboreum*. Essas biomoléculas possuem potencial antiinflamatório, como exemplo temos a glicirrizina oriunda da *Glycyrrhiza glabra*, sendo que seu mecanismo de ação envolve a inibição de enzimas catabolizadoras de prostaglandinas, aumentando assim a concentração das prostaglandinas endógenas que participam de processos fisiológicos antiinflamatórios (BIGHETTI; ANTÔNIO; CARVALHO, 2002; SCHENKEL; GOSMANN; ATHAYDE, 2010). Também apresentam atividade expectorante, porém o mecanismo não é bem elucidado, possivelmente aumentam o volume do fluido respiratório, hidratando a secreção brônquica e, assim, facilitando a expulsão/expectoração do muco. Essas substâncias têm também a capacidade de complexar com esteróides, sendo esta a razão por suas propriedades antifúngicas (ROS, 2006; SCHENKEL; GOSMANN; ATHAYDE, 2010).

Os metabólitos esteroides e triterpenoides também apresentaram reação positiva. Os triterpenoides são produtos biossintéticos gerados a partir de unidades de isopreno. Eles possuem atividade antiinflamatória, porém o mecanismo não está bem descrito, e apresentam ação secretolítica, pois promovem irritação na mucosa brônquica e aumentam também o volume da secreção, facilitando a expectoração (SIMÕES; SPINTZER, 2010). Os esteroides são formados a partir dos triterpenos por meio de descarboxilações, dentre suas principais atividades está a anti-inflamatória e a analgésica (RODRIGUES, 2010).

Os depsídeos e as depsídonas tiveram teste positivo. São moléculas de natureza fenólica que apresentam atividade antimicrobiana, antitumoral, antiviral, analgésica, antipirética e antioxidante (COSTA, 2009; RAMOS; RODRIGUES; ALMEIDA, 2014).

Os ensaios microbiológicos visam investigar o potencial antimicrobiano de extratos vegetais, visto que muitos compostos do metabolismo secundários possuem esta atividade (BARNECHE et al., 2010).

O ensaio antimicrobiano do extrato bruto etanólico de *Gossypium arboreum* não apresentou nenhuma inibição (Tabela 2) frente às cepas analisadas nas concentrações testadas. Entretanto, esse resultado não anula a possibilidade de ação frente a outros microrganismos, como os fungos ou mesmo outras cepas bacterianas e em outras concentrações, sendo assim necessário aumentar o espectro do bioensaio.

Tabela 2. Resultados do ensaio antibacteriano.

Microrganismos	halo de inibição (mm)/concentração (mg/mL)		
	25	50	100
<i>K. pneumoniae</i> (ATCC 13883)	0	0	0
<i>S. aureus</i> (ATCC 25923)	0	0	0
<i>E. coli</i> (ATCC 25922)	0	0	0

O bioensaio de citotoxicidade em *Artemia salina* é proposto para a realização na triagem de novos fármacos (LHULLIER et al., 2006). A análise citotóxica foi realizada e observou-se que, em um período de 24 h, o extrato apresentou toxicidade aguda para mais de 50% da população (Tabela 3) em todas as concentrações, sendo a $CL_{50} = 238 \mu\text{g/mL}$.

Tabela 3. Resultados da análise citotóxica do extrato bruto etanólico de *Gossypium arboreum*.

Concentração do extrato em $\mu\text{g/mL}$	Nº de indivíduos expostos (n) por série	Média (%) de indivíduos mortos (24 h)	CL_{50} $\mu\text{g/mL}$
50	10	66,6	
100	10	60	
250	10	66,6	
500	10	70	238
750	10	73,3	
1000	10	100	
Controle	10	46,6	

A atividade está possivelmente relacionada com a presença das saponinas que apresentam atividade larvicida (RODRIGUES, 2010) e aos alcalóides que também são associados a atividades tóxicas (STEGELMEIER, 2011).

A literatura associa extratos tóxicos (PILARSKY, 2010) e alcaloides (RODRIGUES, 2010; FREITAS 2011) a atividades antitumorais, sugerindo assim que o extrato desta espécie possa também apresentar essa mesma característica.

Sendo assim, o extrato bruto etanólico das folhas de *Gossypium arboreum* gerou resultados satisfatórios, pois em seu screening fitoquímico apresentou metabólitos que estão correlacionados biologicamente com seu uso popular, demonstrou em seus resultados citotóxicos uma $CL_{50} = 238 \mu\text{g/mL}$ que significa que o extrato apresenta moderada toxicidade.

As atividades descritas na literatura dos metabólitos secundários presentes na espécie vegetal e encontrados nesta pesquisa, corroboram com as atividades alegadas pela população, justificando o uso popular da espécie (Quadro 1). Sendo assim, o desenvolvimento de estudos mais específicos será fundamental para isolamento e elucidação estrutural dessas biomoléculas, como também de suas atividades farmacológicas.

Quadro 1. Correlação entre a atividade farmacológica das biomoléculas de *Gossypium arboreum* L. e seu uso popular.

Metabólito secundário	Atividade farmacológica	Uso popular correlacionado	Fontes
Alcaloides	- Antimalárico; - Antitussígeno; - Diurético;	- Antimalárico; - Tosse; - Diurético;	Henriques, 2010; Rates, 2010; Bacchi, 2010; Oliveira et al., 2010; Schrupsema, Dagnino e Gosmann, 2010;
Saponinas espumídicas	- Anti-inflamatório; - Expectorante; - Diurético;	- Garganta inflamada; - Tosse com catarro; - Diurético;	Ros, 2006; Schenkel, Gosmann e Athayde 2010;
Fenóis e taninos	- Expectorantes; - Antifúngica; - Antimalárica; - Diurético; - Antiúlcera;	- Tosse com catarro; - Micoses; - Antimalárico; - Diurético; - Gastrite;	Oliveira, Ramos e Almeida, 2013; Carvalho, Gosmann e Schenkel, 2010; Santos e Mello, 2010;
Esteroides e Triterpenoides	- Anti-inflamatória; - Secretolítica;	- Garganta inflamada; - Tosse com catarro;	Simões e Spintzer, 2010; Rodrigues, 2010;
Depsídeos e Depsidas	- Antimicrobiana;	- Micoses;	Ramos, Rodrigues e Almeida, 2014; Costa, 2009;

4. Agradecimentos

Ao Programa Educação Tutorial (PET) do Ministério da Educação (MEC), Universidade Federal do Amapá.

5. Referências Bibliográficas

ADEBAYO J. O.; KRETTLI A. U. Potential antimalarials from Nigerian plants: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 133, p. 289-302, 2011.

AMARAL, E. A.; SILVA, R. M. G. Avaliação da toxicidade aguda de Angico (*Anadenanthera falcata*), Pau-santo (*Kilmeyera coreacea*) e Cipó-de-São-João (*Pyrostegia venusta*), por meio do bioensaio com *Artemia salina*. **Perquirere**, v. 5, p. 1-16, 2008.

BACCHI, E. M. Alcalóides Tropicais. In: Simões CMO (org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 519-533, 2010.

BARNECHE, S.; BERTUCCI, A.; HARETCHE, F.; OLIVARO, C.; CERDEIRAS, M. P.; VÁZQUEZ, A. Prospección química y microbiológica del bosque de galería del río Uruguay. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, p. 878-885, 2010.

BIGHETTI, A. E.; ANTÔNIO, M. A.; CARVALHO, J. E. Regulação e modulação da secreção gástrica. **Revista de Ciências Médicas**. v. 11, p. 55-60, 2002.

Brasil, Portaria nº. 971/GM/MS, 2006. <http://www.portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/PNPIC.pdf>, acessado em

dezembro de 2011.

CARRIÓ, E.; VALLÉS, J. Ethnobotany of medicinal plants used in Eastern Mallorca (Balearic Islands, Mediterranean Sea). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 141, p. 1021-1040, 2012.

CARVALHO, J. C. T.; GOSMANN, G.; SCHENKEL, E. P. Compostos fenólicos simples e heterosídeos. In: Simões CMO (org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 519-533, 2010.

CARVALHO, P. E. R.; GAIAD, S. 2002. Agência de Informações Embrapa: Espécies Abóreas Brasileiras.

Malvacea. Disponível em: http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/especies_arboreas_brasileiras/arvore/CONT000f11ekyj602wyiv807ny6s9rqihfq.html. Acessado em: maio 2012.

CHRISTO, A. G.; GUEDES-BRUNI, R. R.; FONSECA-KRUEL, V. S. Uso de recursos vegetais em comunidades rurais limítrofes à reserva biológica de poço das antas, Silva Jardim, Rio de Janeiro: estudo de caso na gleba aldeia velha. **Rodriguésia**, v. 57, p. 519-542, 2006.

COSTA, R. C. S.; HONDA, N. K. Ácido protocetrárico – isolamento, modificações estruturais e avaliação da atividade antioxidante. Disponível em: <http://www.propp.ufms.br/gestor/titan.php?target=openFile&fileId=51>. Acessado em: dezembro de 2011.

FERREIRA, M. C. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará State (Brazil). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 126, p. 159-175, 2009.

FREITAS, M. C. R.; ANTÔNIO, J. M. S.; ZIOLLI, R. L.; YOSHIDA, M. I.; REY, N. A.; DINIZ, R. Synthesis and structural characterization of a zinc (II) complex of the mycobactericidal drug isoniazid – Toxicity against *Artemia salina*. **Journal Polymer**, v. 30, p. 1922-1926, 2011.

GOMES, R. A.; NOGUEIRA, T. B. S. S.; SILVA, D. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Constituintes químicos de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl Malvaceae. **34ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. 2011. Florianópolis, Brasil.

GOMES, R. A.; RAMIREZ, R. R. A.; SILVA, D. A.; SANTOS, M. N.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Estudo fitoquímico de *Sida sp.* **31ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. 2008. Águas de Lindóia, Brasil.

GONÇALVES, D. M.; ARAÚJO, J. H. B.; FRANCISCO, M. S.; COELHO, M. A.; FRANCO, J. M. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato de *Tabernaemontana catharinensis* A. DC. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, p. 197-202, 2011.

HENRIQUES, A. T.; LIMBERGER, R. P.; KERBER, V. A.; MORENO, P. R. H. Alcalóides: generalidades e aspectos básicos. In: Simões CMO (org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 2010. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 767-788.

LARDOS, A. The botanical *material medica* of the *Iatrosophikon-A* collection of prescriptions from a monastery in Cyprus. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 104, p. 387-406, 2006.

LHULLIER, C.; HORTA, P. A.; FALKENBERG, M. Avaliação de extratos de macroalgas bênticas do litoral catarinense utilizando o teste de letalidade para *Artemia salina*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 158-163, 2006.

OLIVEIRA, D. S. B.; RAMOS, R. S.; ALMEIDA, S. S. M. S. Phytochemical study, microbiological and cytotoxicity in *Artemia salina* Leach, aerial parts of *Petiveria alliacea* L. Phytolaccaceae. **Biota Amazônica**. v. 3, p. 76-82, 2013.

OLIVEIRA, V. B.; FREITAS, M. S. M.; MATHAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I. J. C. Atividade biológica e alcaloides Indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v. 11, p. 92-99, 2009.

PILARSKI, R.; FILIP, B.; WIETRZYK, J.; KURAS, M.; GULEWICZ, K. Anti cancer activity of the *Uncaria tomentosa* DC. Preparations with different toxicole alkaloid composition. **Phytomedicine**. v. 17, p. 1133-1139, 2010.

- RAMOS, R. S.; RODRIGUES, A. B. L.; ALMEIDA, S. S. M. S. Preliminary study of the extract of the barks of *Licania macrophylla* Benth: phytochemicals and toxicological aspects. **Biota Amazônica**. v. 4, p. 94-99, 2014.
- RATES, S. M. K. Metilxantinas. In: Simões CMO (org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 519-533, 2010.
- RODRIGUES, K. A. F.; DIAS, C. N.; FLORÊNCIO, J. C.; VILANOVA, C. M.; GONÇALVES, J. R. S.; MORAES, D. F. C. Prospecção fitoquímica e atividade moluscicida de folhas de *Momordica charantia* L. **Cadernos de Pesquisa**. v. 17, p. 69-76, 2010.
- ROS, E. Doble inhibición del colesterol: papel de la regulación intestinal y hepática. **Revista Española de Cardiología Supl**, v. 6, p. 52-62, 2006.
- RUYSCHAERT, S.; ANDEL, T.V.; PUTTE, K. V.; DAMME, P. V. Bathe the baby to make it strong and healthy: Plant use and child care among Saramaccan Maroons in Suriname. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 121, p. 148-170, 2009.
- SANTOS, S. C.; MELLO, J. C. P. Taninos. In: Simões CMO (org.) 2010. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 615-645.
- SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, M. L. Saponina. In: Simões C. M. O. (org.) 2010. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 711-734.
- SCHRIPSEMA, J.; DAGNINO, D. GOSMANN, G. Alcalóides Indólicos. In: Simões C. M. O. (org.). **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 519-533, 2010.
- SILVA, D. A.; NOGUEIRA, T. B. S. S.; MATIAS, W. N. M.; CAVALCANTE, J. M. S. C.; COSTA, D. A.; SOUZA, M. F. V. Estudo químico de *Sidastrum* sp (Malvaceae). **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química 2006**. Águas de Lindóia, Brasil.
- SILVA, R. B. L. A etnobotânica de plantas medicinais da comunidade quilombola de Curiaú, Macapá-AP, Brasil. Macapá, 172 p. 2002. Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-graduação em Agronomia, Universidade Federal Rural da Amazônia.
- SILVA, T. M. S.; CAMARA, C. A.; BARBOSA-FILHO, J. M.; GIULIETTI, A. M. Feoforbideo (Etoxi-purpurina-18) isolado de *Gossypium mustelinum* (Malvaceae). **Química Nova**. v. 33, p. 571-573, 2010.
- SIMÕES, C. M. O.; SPINTZER, V. Óleos voláteis. In: Simões C. M. O. (org.). 2010. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 7. ed. Porto Alegre: Editora da UFRGS; Florianópolis: Editora da UFSC, p. 467-492.
- SINGH, A. K.; RAGHUBANSHI, A. S.; SINGH, J. S. Medical ethnobotany of the tribals of Sonaghati of Sonbhadra district, Uttar Pradesh, India. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 81, p. 31-41, 2002.
- STEGELMEIER, B. L. Pyrrolizidine alkaloid-containing toxic plants (*Senecio*, *Crotalaria*, *Cynoglossum*, *Amsinckia*, *Heliotropium*, and *Echium* spp.). **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 27, p. 419-428, 2011.
- VALADEAU, C.; CASTILLO, J. A.; SAUVAIN, M.; LORES, A. F.; BOURDY, G. The rainbow hurts my skin: Medicinal concepts and plants uses among the Yanasha (Amuesha), an Amazonian Peruvian ethnic group. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127. p. 175-192, 2010.
- WONDIMU, T.; ASFAW, Z.; KELBESSA, E. Ethnobotanical study of medicinal plants around 'Dheeraa' town, Arsi Zone, Ethiopia. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 112, p. 152-161, 2007.