

Perfil fitoquímico e avaliação toxicológica *Croton Heliotropiifolius* frente à *Artemia Salina* Leach**Phychemical Prospecting and Toxicological evaluation *Croton Heliotropiifolius* against *Artemia Salina* Leach**

DOI:10.34119/bjhrv3n4-272

Recebimento dos originais: 19/07/2020

Aceitação para publicação: 19/08/2020

Willams Alves da Silva

Mestre em Morfotecnologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE

E-mail: willams_alves@hotmail.com

Kristiana Cerqueira Mousinho

Doutora em Farmacologia

Instituição: Centro Universitário CESMAC

Rua Cônego Machado, 918, Farol, Maceió - AL

E-mail: kristianamousinho@gmail.com

Mary Anne Medeiros Bandeira

Doutora em Química

Instituição: Universidade Federal do Ceará

Endereço: Rua Capitão Francisco Pedro, Rodolfo Teófilo, Fortaleza - CE

E-mail: mambandeira@yahoo.com.br

Marcos Aurélio Santos da Costa

Mestrando no Programa de Pós-Graduação em Morfotecnologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE

E-mail: marcosxp17@gmail.com

Renatha Claudia Barros Sobreira

Doutoranda em Ciências Farmacêuticas

Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE

E-mail: renathasobreira@gmail.com

Tainá Maria Santos Silva

Mestra em Morfotecnologia

Instituição: Universidade Federal de Pernambuco

Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE

E-mail: taina_mariaa@hotmail.com

Jéssica de Andrade Gomes Silva

Doutoranda no Programa de Pós – Graduação em Inovação Terapêutica
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE
E-mail: jessica.andrase.gs@gmail.com

Rayane Siqueira de Sousa

Doutoranda no Programa de Pós – Graduação em Ciências Farmacêuticas
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE
E-mail: rayane-siqueira@hotmail.com.br

Luciano Souza de Lima

Mestre em Morfotecnologia
Instituto Federal de Pernambuco – IFPE
Endereço: Av. Prof. Luís Freire, Cidade Universitária, Recife - PE
E-mail: lucianolima@recife.ifpe.edu.br

Roberta Maria Leite Lima

Doutora em regime cotutela em Nutrição
Instituição: Centro Universitário Maurício de Nassau
Endereço: R. Jonathas de Vasconcelos, Boa viagem, Recife - PE
E-mail: romapele@hotmail.com

Sônia Pereira Leite

Doutora em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos
Instituição: Universidade Federal de Pernambuco
Endereço: Av. Prof. Moraes Rego, Cidade Universitária, Recife - PE
E-mail: spleite6@hotmail.com

RESUMO

A espécie *Croton heliotropiifolius* Kunth pertence ao gênero *Croton*, da família Euphorbiaceae, uma espécie bastante encontrada do Nordeste do Brasil, e devido aos seus tricomas esta espécie é popularmente conhecida como “velame”, “velaminho” e “marmeleiro”. Na medicina popular é utilizada para dores estomacais, mal estar gástrico, vômito, disenteria e antipirético. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil fitoquímico do extrato etanólico da casca do caule de *Croton heliotropiifolius* e o potencial toxicológico frente à *Artemia salina*. As cascas foram submetidas à extração com etanol a temperatura ambiente, subsequentemente foi realizado um estudo fitoquímico preliminar. O extrato etanólico da casca do caule de *Croton heliotropiifolius* nas concentrações de 50, 100, 250, 500, 750 e 1000 µg/mL foram submetidas ao teste de *A. salina*. O extrato etanólico da casca do caule de *Croton heliotropiifolius* apresentou um rendimento de 8%. A análise fitoquímica mostrou a presença dos seguintes metabólitos secundários: cumarinas, flavonoides e terpenos. O extrato etanólico mostrou uma CL₅₀ de 396,6 µg/ml classificada como toxicidade moderada. Este estudo contribui para o aprofundamento dos conhecimentos relativo à composição química e toxicidade desta espécie.

Palavras-Chave: *Croton*, fitoquímica, *Artemia salina*.

ABSTRACT

Croton heliotropiifolius Kunth belongs to the genus *Croton*, from the Euphorbiaceae family, a largely found species from Northeast Brazil, and due to its trichomes this species is popularly known as "velam", "velaminho" and "marmeleiro". In folk medicine it is used for stomach pains, gastric malaise, vomiting, dysentery and antipyretic. The objective of this study was to evaluate the phytochemical profile of the *Croton heliotropiifolius* stem bark ethanolic extract and the toxicological potential of *Artemia salina*. The peels were extracted with ethanol at room temperature, subsequently a preliminary phytochemical study was carried out. The ethanolic extract of the *Croton heliotropiifolius* stem bark at concentrations of 50, 100, 250, 500, 750 and 1000 µg / mL were subjected to the *A. salina* test. Phytochemical analysis showed the presence of the following secondary metabolites: coumarins, flavonoids and terpenes. The ethanolic extract showed a LC₅₀ of 396.6 µg / ml classified as moderate toxicity. This study contributes to the deepening of knowledge regarding the chemical composition and toxicity of this species.

Keywords: *Croton*, phytochemistry, *Artemia salina*.

1 INTRODUÇÃO

A utilização das plantas medicinais há vários anos vem sendo empregada como uma terapia farmacológica para o tratamento de várias doenças e na produção de medicamentos (PONZI et al., 2010). Segundo a Organização mundial de Saúde (OMS), dos 252 fármacos considerados básicos e essenciais, 11% são exclusivamente de origem vegetal (ZUANAZZI; MAYORGA BORGES, 2010). *Croton heliotropiifolius* Kunth é uma das espécies da família Euphorbiaceae, pertence ao gênero Croton, e bastante encontrada do Nordeste do Brasil, principalmente na vegetação da caatinga, porém, também se apresenta em cerrados e brejos. Devido aos seus tricomas, esta espécie é popularmente conhecida como “velame”, “velaminho” e “marmeleiro” (RANDAU et al., 2004; ARAÚJO et al., 2017). Esta espécie é um arbusto ou subarbusto, com altura de até dois metros e apresenta um látex incolor, ou laranja quando oxidado. A espécie possui um indumento denso em ambas as faces foliares, suas folhas dispõem de uma camada de epiderme simples com paredes ériclinais, externas espessas e cutícula delgada na face adaxial (SILVA et al., 2017).

Tende a florescer entre os meses de maio, junho, julho e novembro, e frutifica em maio e junho (RANDAU et al., 2004). De acordo com a medicina popular, essa espécie é bastante utilizada para o tratamento de dores estomacais, náuseas, vômito, disenteria e como antipirético (OLIVEIRA et al., 2016). Quanto à atividade farmacológica já comprovada desta espécie apresenta-se potencial antifúngico (QUEIROZ et al., 2014), antimicrobiano (ALENCAR FILHO et al., 2017) e efeito larvicida (DÓRIA et al., 2010). Segundo Oliveira e colaboradores (2016), as plantas desse gênero apresentam em sua composição química constituintes como terpenóides (díterpenos, triterpenos pentacíclicos), esteroides, proantocianidinas e flavonoides entre outras substâncias. O bioensaio com *Artemia salina* (microcrustáceo, invertebrado e pertence ao ecossistema aquático salino e marinho) é utilizado como indicador de toxicidade de diversas substâncias químicas, inclusive extratos de plantas (SILVA et al., 2017).

Apresenta vantagens, como rapidez, praticidade, simplicidade, baixo custo e também utiliza uma pequena quantidade da amostra, mantendo boa relação no teste *in vivo*, sugerindo ser um método útil e confiável (PARRA et al., 2001). Os ensaios de letalidade são largamente empregados em testes toxicológicos podendo-se obter a concentração letal mediana (CL50), que é a dose necessária para causar a morte de 50% de uma amostra em estudo (BEDNARCZUK et al., 2010). Neste contexto este estudo teve como objetivo realizar a prospecção fitoquímica do extrato etanólico da casca do caule de *Croton heliotropiifolius* e avaliar o potencial toxicológico frente à *Artemia salina* Leach.

2 PARTE EXPERIMENTAL

2.1 MATERIAL BOTÂNICO

A espécie *C. heliotropiifolius* foi coletada em Caruaru/PE, no sítio de Malhada de Pedra no Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA), no dia 02/03/2018. O material botânico foi depositado no Herbário Geraldo Mariz na Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências/Departamento de Botânica sob o N° 83425.

2.2 PREPARAÇÃO DO EXTRATO

Extrato foi preparado a partir de 50 g. O material botânico foi separado, pesado, triturado, extraído por maceração em etanol (PA) e mantidos em temperatura ambiente (25° C) por 72 horas. Após este período o extrato foi filtrado e concentrado em rota-evaporador.

2.3 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICO DE *C. HELIOTROPIIFOLIUS*

O extrato da casca do caule de *C. heliotropiifolius*, foi submetido à análise por cromatografia em camada delgada (CCD) para a investigação da presença de alcaloides, cumarinas e flavonoides. Tendo como fase móvel para alcaloides Acetato de etila-Ácido fórmico-Ácido acético-água (AcOEt-HCOOH-AcOH-H₂O, 100:11:11:27 v/v), para cumarinas Éter tolueno-AcOH 10% (50:50:50 v/v) e para flavonoides Acetato de etila-Ácido fórmico-Ácido acético-água (AcOEt-HCOOH-AcOH H₂O, 100:11:11:27 v/v). Os reveladores para alcaloides e flavonoides foram Dragendorff, ácido etilborilaminoéster (NEU), respectivamente. Para cumarinas, foi empregada a visualização por UV em 365 nm (WAGNER et al 1996). Para a identificação de saponinas, foi empregado o teste por agitação mecânica do extrato diluído em água destilada. A formação de espuma persistente por 15 minutos foi considerada como pesquisa de saponinas positiva (SIMÕES et al 2004).

Após a obtenção do extrato etanólico de cascas de caule de *C. heliotropiifolius* foi realizado o estudo fitoquímico através de cromatografia de camada delgada (CCD). Para detectar a presença dos metabólitos secundários (alcalóides, triterpenos, flavonóides, cumarinas e saponinas) foram utilizados os seguintes padrões: alcalóides - Catharanthus; Triterpenos - Lupeol; Flavonóides - Quercetina; Cumarinas - Ácido cumárico e Saponinas - Ziziphus e reveladores: alcalóides - Dragendoff; Triterpenos - Liberman; Flavonóides - Neu; Cumarinas - Koh-Etoh 10% e Saponinas - Não foi utilizado revelador (COSTA, 1982).

2.4 ENSAIO DA TOXICIDADE FRENTE À *ARTEMIA SALINA* LEACH SUBMETIDA AO EXTRATO DE CASCA DE CAULE *C. HELIOTROPIIFOLIUS*.

A realização do ensaio empregou a metodologia descrita por Meyer et al (1996) com adaptações, onde foram utilizadas as larvas na forma de metanúplios, utilizando-se como análise a Concentração Letal Média (CL₅₀). Os cistos de *Artemia salina* foram incubados em um recipiente contendo 500 mL de solução salina, com isso, obtendo o estágio metanúplio. O recipiente foi colocado dentro de uma incubadora iluminada por uma lâmpada fluorescente, no qual foram adicionados 0,2 mg de cistos de *A. salina*, mantendo a água em aeração constante, com auxílio de um compressor de aeração para aquário. A incubação foi feita durante o período de 48 horas. Logo em seguida, os organismos-testes foram expostos às diferentes concentrações (50, 100, 250, 500, 750 e 1000 µg/mL) do extrato etanólico da casca do caule de *C. heliotropiifolius*, por 24 horas, utilizando-se tubos de ensaio, cada um contendo 10 metanúplios de *A. salina*. Foi utilizado 0,3 mL de Carboximetilcelulose 1% (CMC) para a diluição do extrato. Os testes foram feitos em triplicatas para cada concentração. Um grupo controle foi preparado contendo os metanúplios em água do mar e 0,3 mL de Carboximetilcelulose (CMC). Logo em seguida, permaneceu em incubação sob luz artificial durante 24 h e foi realizada a contagem dos metanúplios vivos e mortos para a obtenção da CL₅₀. A vitalidade da *A. salina* foi definida considerando o movimento dos microcrustáceos.

2.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para a determinação da CL₅₀ foi utilizado o programa *GraphPadPrism 6.0*® e para a tabulação dos dados foi utilizado o programa *Microsoft Excel 2010*®.

3 RESULTADOS E DISCUSSÕES

3.1 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICO DO EXTRATO ETANÓLICO DA CASCA DO CAULE DE *C. HELIOTROPIIFOLIUS*

O rendimento do extrato bruto foi calculado em relação ao peso do material coletado e obtido após rota evaporação. Os respectivos valores foram, peso fresco das cascas de caule de *C. heliotropiifolius* 50g, extrato bruto 22g e o rendimento 8%. Nossos resultados do estudo fitoquímico utilizando extrato etanólico das cascas de caule de *C. heliotropiifolius* estão apresentados na tabela 1. O extrato mostrou a presença de alcalóides, triterpenos e flavonóides e ausência de cumarinas e saponinas.

Tabela 1. Metabólitos majoritários do extrato etanólico da casca de caule *C. heliotropiifolius*.

Classes de Metabólitos	Resultado
Alcaloides	-
Cumarinas	+
Flavonoides	+
Saponinas	-
Taninos	-
Terpenos	+

Expressão dos resultados: (+) positivo; (-) negativo

Os alcaloides mostraram presentes na espécie em estudo, essa classe de compostos químicos é encontrada diversas plantas medicinais. Esta classe abranja mais de 4000 compostos, que correspondem a cerca de 15 a 20% dos produtos naturais conhecidos (CORDELL et al., 2001; VERPOORTE, 1986). São bastante conhecidos devido a atividades farmacológicas marcantes como a morfina e a tubocurarina, sendo princípio ativo de importante anestésico atual (CUNHA; FILHO, 2009).

Em relação aos esteróides ou triterpenos presente em nosso estudo, são óleos essenciais ou voláteis.

O interesse terapêutico na classe do composto secundário justifica-se pela importância dos glicosídeos cardiotônicos, que fazem parte desse grupo, e pelo interesse no sitosterol, no estigmasterol e nas saponinas espirostânicas, que servem como matéria prima principalmente para a produção de contraceptivos, esteróides e antiinflamatório. Segundo Ventrella e Marinho (2008), um dos fatores relevantes que está relacionado à produção de metabólitos secundários é a sazonalidade, pois, engloba uma série de alterações de temperatura e umidade do solo, com isso, possibilitando o desvio de rotas biossintéticas (SOUZA et al., 2008).

Os flavonoides presentes em nosso estudo, constituem uma classe de polifenóis que estão presentes em relativa abundância entre os metabólitos secundários de vegetais. Esses compostos possuem também importância farmacológica, resultante de algumas propriedades atribuídas a alguns representantes dessa classe como ação anticarcinogênica, antiinflamatória, antialérgica, antiulcerogênica, antivirais, entre outras (SIMÕES et al., 2000).

Silva et al., (2017), em estudo similar usando extratos metanólicos de *C. heliotropiifolius* de diferentes partes da planta: caule, flores e folhas, detectou a presença de cumarinas na casca do caule e nas flores, e a presença de flavonoides nas flores e folhas.

Em nossos dados foi constatada a ausência de cumarinas e saponinas. As Cumarina – CUM (1,2 benzopirona) um composto aromático encontrado em diversas plantas medicinais e com atividades farmacológicas descritas, como ação antiinflamatória, antibacteriana e antinociceptica

(MONTAGNER et al., 2008). A ausência de saponina também foi detectada em outras espécies do gênero *Croton linearifolius* (SILVA et al., 2014)

3.2 POTENCIAL TOXICOLÓGICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE CASCA DE CAULE DE *C. HELIOTROPIIFOLIUS* FRENTE À *ARTEMIA SALINA* LEACH.

O extrato etanólico de cascas de *C. heliotropiifolius* foi testado nas concentrações 500, 250 e 125 µg/ml, apresentou *A. salina* viáveis de 27,5, 82,5 e 100% respectivamente como mostra a Figura 1. Os resultados mostraram que o extrato etanólico apresentou toxicidade moderada com CL₅₀ de 396,6 µg/mL. A Figura 1 mostra a porcentagem da viabilidade frente à *A. salina*, onde quanto menor a concentração do extrato maior o número de metanúplios vivos, enquanto para a mortalidade é o inverso, quanto maior a concentração do extrato maior a taxa de mortalidade (Figura 2).

Figura 1. Valores de DL₅₀ (µg/mL) frente à *Artemia salina* para o extrato de casca de caule da espécie *C. heliotropiifolius* Kunth .

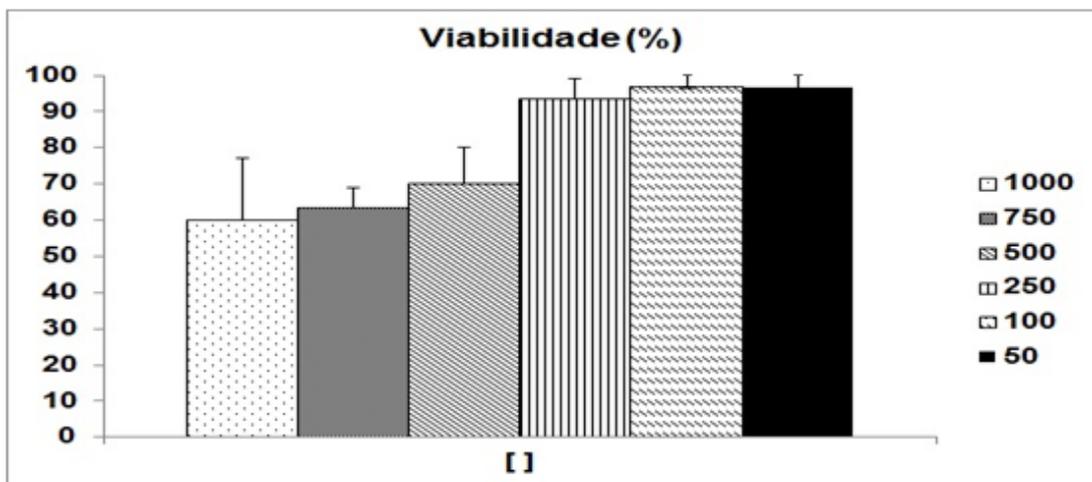
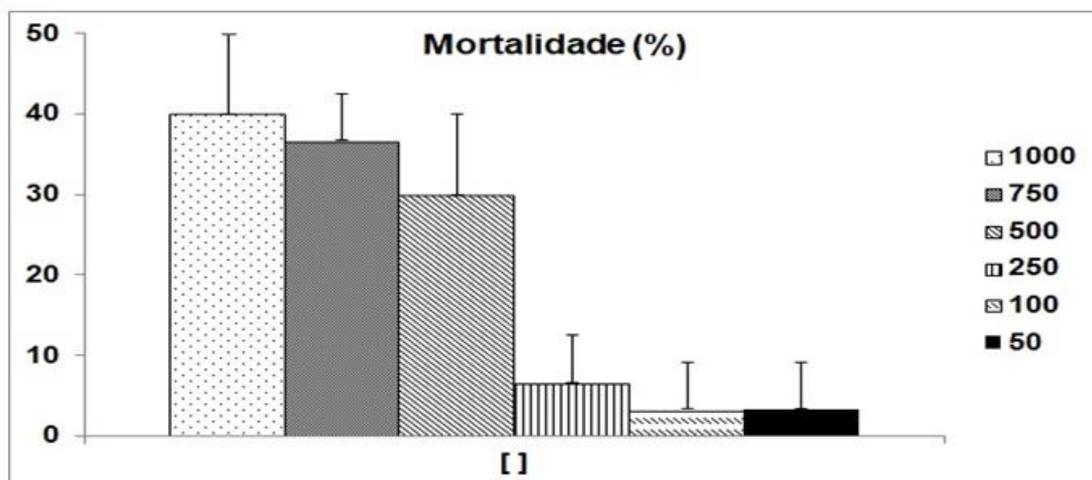


Figura 2. Valores de DL₅₀ (µg/mL) frente à *Artemia salina* para o extrato de casca de caule da espécie *C. heliotropiifolius* Kunth .



Segundo, Nguta et al., (2011) extratos com valores de CL_{50} menores que 100 $\mu\text{g/ml}$ apresentam alta toxicidade, CL_{50} entre 100 e 500 $\mu\text{g/ml}$ apresentam toxicidade moderada, CL_{50} entre de 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ apresentam fraca toxicidade e CL_{50} acima de 1000 $\mu\text{g/mL}$ são considerados atóxicos (não tóxicos). Bussmann et al., (2011), diz que extratos com valores de CL_{50} menores que 249 $\mu\text{g/mL}$ apresentam alta toxicidade, CL_{50} entre 250 e 499 $\mu\text{g/mL}$ apresentam toxicidade moderada, CL_{50} entre 500 e 1000 $\mu\text{g/mL}$ apresentam leve toxicidade, e CL_{50} acima de 1000 $\mu\text{g/mL}$ são considerados atóxicos. Dessa forma, o extrato etanólico de cascas de caule de *C. heliotropiifolius* apresentou toxicidade moderada frente a *Artemia salina*. Contudo, extratos metanólicos do caule, flores e folhas da espécie *C. heliotropiifolius* apresentaram alta toxicidade com valores de $CL_{50} < 80$ $\mu\text{g/mL}$ frente a *Artemia salina* (Silva et al., 2017).

Os representantes do gênero *Croton* costumam apresentar-se como ervas ou arbustos, que são utilizadas simplesmente como bebidas na forma de chás, sendo reconhecidos tanto por suas propriedades medicinais, quanto tóxicas. As espécies que compõe esse gênero são geralmente odoríferas e contém um látex cáustico que é responsável por causar dermatite e que pode ser venenoso. A toxicidade do gênero está associada à presença de diterpenóides (RODRIGUES et al., 2004) O fato de a espécie *C. heliotropiifolius* ter apresentado toxicidade moderada, revela a necessidade de mais estudos para que sejam ampliados os conhecimentos a respeito desta planta utilizada pela população no tratamento de dores de estômago, mal-estar gástrico, vômitos e diarreia. Estudos são necessários para saber como age, quais são os seus efeitos tóxicos e colaterais e se oferece risco a população quando utilizada por longos períodos.

4 CONCLUSÃO

A prospecção fitoquímica preliminar do extrato etanólico das cascas de *Croton heliotropiifolius* demonstrou a presença das classes de compostos químicos secundários: cumarinas, flavonoides e triterpenos potencialmente ativos em atividades biológicas. O extrato etanólico demonstrou toxicidade moderada frente à *Artemia salina* Leach, revelando a necessidade de mais estudos para que sejam ampliados os conhecimentos a respeito desta planta utilizada pela população.

AGRADECIMENTOS

Reconhecer o apoio financeiro recebido da CAPES/ UFPE.

REFERÊNCIAS

ALENCAR FILHO, J. M.; ARAÚJO, L. D. C.; OLIVEIRA, A. P.; GUIMARÃES, A. L.; PACHECO, A. G.; SILVA, F. S.; ARAÚJO, E. C. D. C. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of *Croton heliotropiifolius* in different seasons of the year. *Rev. Brasileira de Farmacognosia*, 2017, 27, 440-444.

ARAÚJO, F. M.; DANTAS, M. C.; SILVA, L. S.; AONA, L. Y.; TAVARES, I. F.; DE SOUZA-NETA, L. C. Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil of *Croton heliotropiifolius* Kunth from Amargosa, Bahia, Brazil. *Industrial Crops and Products*, 2017, 105, 203-206.

BEDNARCZUK, V.; VERDAM, M.; MIGUEL, M.; MIGUEL, O. G. Testes in vitro e in vivo utilizados na triagem toxicológica de produtos naturais. *Visão Acadêmica*, 2010, 11, 43-50.

DÓRIA, G. A., SILVA, W. J., CARVALHO, G. A., ALVES, P. B., CAVALCANTI, S. C. A study of the larvicidal activity of two *Croton* species from northeastern Brazil against *Aedes aegypti*. *Pharmaceutical biology*, 2010,48, 615-620.

GALLO, M.; KOREN, G. Can herbal products be used safely during pregnancy? Focus on Echinacea. *Canadian Family Physician*, 2001; 47,172-8.

MEYER, B. N.; FERRIGNI, N. R.; PUTNAM, J. E, JACOBSEN, L. B.; NICHOLS, D.E, MCLAUGHLIN, J.L. Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *Planta med*, 1982, 45, 31.

MONTAGNER, C.; DE SOUZA, S. M.; GROPOSO, C.; DELLE MONACHE, F.; SMÂNIA, E. F.; SMÂNIA JR, A. Antifungal activity of coumarins. *Zeitschrift für Naturforschung C*, 2008, 63(1-2); 21-28.

OLIVEIRA, D.D.; SILVA, C.V.; GUEDES, M.L.S.; VELOZO,E.S. Fixed and volatile constituents of *Croton heliotropiifolius* Kunth from Bahia-Brazil. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2016, 10, 540-545.

PARRA, A. L.; YHEBRA, R. S.; SARDINÃS, I.G.; BUELA, L. I. Comparative study of the assay of *Artemia salina* L. and the estimate of the medium lethal dose (LD50 value) in mice, to determine oral acute toxicity of plant extracts. *Phytomedicine*, 2001, 8, 395-400, 2001.

PONZI, E. A. C.; OLIVEIRA, T. L.; MORAIS, I. A. F, JÚNIOR, J. J. S.; GERBI, M. M.; SOUZA, A.; PSIOTTANO, M. N. C.; XAVIER, H.S. Atividade antimicrobiana do extrato de *Momordica charantia* L. *Rev. de Cirurgia e Traumatologia Buco Maxilo Facial*, 2010,10, 89-94.

QUEIROZ, M. M. F.; QUEIROZ, E. F.; ZERAIK, M. L.; MARTI, G.; FRAVE GODAL, Q.; SIMOES PIRES, C.; MARCOURT, L.; CARRUPT, P. A.; CUENDET, M.; PAULO, M. Q.; BOLZANI, V. S.; WOLFENDER, J. L. Antifungals and acetylcholinesterase inhibitors from the stem bark of *Croton heliotropiifolius*. *Phytochemistry Letters*, 2014, 10, 88-93.

RANDAU, K.P.; FLORÊNCIO, D.C.; FERREIRA, C.P.; XAVIER, H.S. Estudo farmacognóstico de *C. rhamnifolius* H.B.K e *C. rhaminifolioides* Pax & Hoffms (Euphorbiaceae). *Rev. Brasileira de Farmacognosia*, 2004, 14, 89-96.

RODRÍGUEZ, J. A.; HIRUMA-LIMA, C. A.; BRITO, A. R. S. Antiulcer activity and subacute toxicity of trans-dehydrocrotonin from *Croton cajucara*. *Human & experimental toxicology* 2004, 23, 455.

SILVIA E CUNHA S.L.; GUALBERTO, S.A CARVALHO, K. S; FRIES, D.D. Avaliação da atividade de extrato do caule de *Croton linerfolius* Mull. Arg. (Euphorbiaceae) sobre larvas de *aedes aegypti* (Linnaeus, 1762) (Diptera: Culicidae). *Rev. Biotemas*, 27(2) 2014.

SILVA, J. A. G.; LIMA, I. R.; SANTANA, M. A. N.; SILVA, T. M. S.; SILVA, M. I. A. G.; LEITE, S. P. Screening Fitoquímico e Avaliação da Toxicidade de *Croton heliotropiifolius* Kunth (Euphorbiaceae) frente à *Artemia salina* Leach. *Rev. Virtual de Química*, 2017, 9 (3), 934-941.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELL, O. J. C. P.; MENTZI, I. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao Medicamento*, 2a. ed., Porto Alegre: Rio Grande do Sul, 2000.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, 5ªed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora UFSC, 2004.

SOUZA, F. A.; SENA, J.; MARANHO, L. T.; OLIVEIRA, C. M. R.; GUIMARÃES, A. T. Caracterização Fitoquímica Preliminar de infusões populares obtidas das partes aéreas das espécies *Apium leptophyllum* (Pers) F. Muell. Ex. Benth. (Apiaceae), *Elvira biflora* L. (DC) e *Vernonia polyanthes* Less (Asteraceae). *Revista Brasileira de Farmácia*, 2008, 89(1); 24-7.

Veiga Junior, V. F.; Pinto, A. C, Maciel, N. A. M. Medicinal plants: safe cure?. *Química Nova*, 2005, 3, 519- 28.

VENTRELLA, M. C.; MARINHO, C. R. Morphology and histochemistry of glandular trichomes of *Cordia verbenacea* DC. (Boraginaceae) leaves. *Revista Brasileira de Botânica*, 2008, 31,457-467.

WAGNER, H.; BLADT, S.; *Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas*. Springer Science & Business Media, 1996.

ZUANAZZI, J. A. S.; MAYORGA BORGES, P. E. Fitoprodutos e desenvolvimento econômico. *Química nova*, 2010, 33, 1421-1428.