

Artigo

**Busca por Metabólitos Secundários na Espécie
Erythroxylum rimosum O. E. Schulz****Lins, J. S.;*** **Silva, A. R. R. A.;** **Dantas, C. A. G.;** **Duarte, M. C.;** **Prata, A. P. N.;** **Filho, R. N. S.;** **Tavares, J. F.;** **Silva, M. S.;** **Costa, V. C. O.***Rev. Virtual Quim.*, 2019, 11 (2), 468-474. Data de publicação na Web: 29 de março de 2019<http://rvq.s bq.org.br>**Search for Secondary Metabolites in the Species *Erythroxylum rimosum*
O. E. Schulz**

Abstract: *Erythroxylum rimosum* O. E. Schulz is a species restricted to the Northeast region of Brazil, occurring in Restinga, Cerrado and Carrasco vegetation. Previous research on the crude ethanolic extract of the leaves of *E. rimosum*, reported the identification of pentacyclic triterpenes, steroids, tropane alkaloids and flavonoids. In studies carried out in world databases, few phytochemical studies were found for this species, so we consider it as a source of natural resources to be explored. Thus, a phytochemical study of its crude ethanolic extract (BSE) was carried out. The botanical material was collected in the municipality of Pirambu, state of Sergipe. It was then oven dried (40 °C), triturated and macerated with 95 % EtOH. The BSE (105 g) was dissolved in a methanol:water (7:3) solution and partitioned with the solvents: hexane (Hex), dichloromethane (DCM) and ethyl acetate (AcOEt). The DCM phase was submitted to column chromatography, using silica gel as stationary phase and as mobile phase, and the solvents Hex, AcOEt and MeOH, pure and in binary mixtures with the increase of the polarity orders. There were obtained 55 fractions which were pooled according to their respective retention factors (Rf) by analytical thin-layer chromatography (CCDA). Fraction 30-43 and fraction 53-55 were encoded as Er-1 and Er-2, respectively. These substances had their structures identified by one and two dimensional NMR spectroscopy. After comparison of NMR data with those reported in literature the compounds were identified, for the first time in this species, as quercetin-3-O- α -L-rhamnoside (Er-1) and *cis*-4-hydroxy-1-methyl-2-pyrrolidine carboxylic acid (Er-2).

Keywords: Erythroxylaceae; flavonoid; alkaloid.**Resumo**

Erythroxylum rimosum O. E. Schulz é uma espécie restrita à região Nordeste do Brasil, ocorrendo em vegetação de Restinga, Cerrado e Carrasco. Pesquisas anteriores do extrato etanólico bruto das folhas de *E. rimosum*, reportaram a identificação de triterpenos pentacíclicos, esteroide, alcaloides tropicânicos e flavonoides. Em pesquisas realizadas em bancos de dados mundiais, foram encontrados poucos estudos fitoquímicos para esta espécie, por isso a consideramos como uma fonte de recursos naturais a ser explorada. Sendo assim, foi realizado um estudo fitoquímico de seu extrato etanólico bruto (EEB). O material botânico foi coletado no município de Pirambu, estado de Sergipe. Em seguida, foi seco em estufa (40 °C), triturado e submetido à maceração com EtOH a 95 %. O EEB (105 g) foi dissolvido em uma solução de metanol:água (7:3) e submetido a uma partição com os solventes hexano (Hex), diclorometano (DCM) e acetato de etila (AcOEt). A fase DCM foi submetida à cromatografia em coluna, utilizando sílica gel como fase estacionária e como fase móvel, os solventes Hex, AcOEt e MeOH, puros e em misturas binárias em ordem crescente de polaridade. Obteve-se 55 frações que foram reunidas de acordo com os seus respectivos fatores de retenção (Rf) através da cromatografia em camada delgada analítica (CCDA). A fração 30-43 e a fração 53-55 foram codificadas como Er-1 e Er-2, respectivamente. Estas substâncias tiveram suas estruturas identificadas por espectroscopia de RMN uni e bidimensional. Após a comparação dos dados de RMN com os relatados na literatura, os compostos foram identificados, pela primeira vez nesta espécie, como quercetina-3-O- α -L-ramnosídeo (Er-1) e *cis*-4-hidroxi-1-metil-2-pirrolidina ácido carboxílico (Er-2).

Palavras-chave: Erythroxylaceae; flavonoide; alcaloide.

* Universidade Federal da Paraíba, Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Campus I, CEP 58051-900, João Pessoa-PB, Brasil.

 jociano.ejc2012@gmail.com

DOI: [10.21577/1984-6835.20190035](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20190035)

Busca por Metabólitos Secundários na Espécie *Erythroxylum rimosum* O. E. Schulz

Jociano S. Lins,^{a,*} Ana Rita R. A. Silva,^a César A. G. Dantas,^a Marcelo C. Duarte,^b Ana Paula N. Prata,^b Raimundo Nonato da Silva Filho,^a Josean F. Tavares,^a Marcelo S. da Silva,^a Vicente Carlos O. Costa.^a

^a Universidade Federal da Paraíba, Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos, Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, Campus I, CEP 58051-900, João Pessoa-PB, Brasil.

^b Universidade Federal de Sergipe, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Biologia, CEP 49100-000, São Cristóvão-SE, Brasil

* jociano.ejc2012@gmail.com

Recebido em 6 de março de 2019. Aceito para publicação em 6 de março de 2019

1. Introdução

2. Material e Métodos

2.1. Métodos gerais

2.2. Material vegetal

2.3. Extração e isolamento

3. Resultados e Discussão

4. Conclusão

1. Introdução

Através dos milênios, o homem buscou a superação dos seus males através das plantas medicinais. Utilizando seus instintos, percebia a diferença entre as plantas comestíveis daquelas que poderiam proporcionar a cura, a cicatrização ou o alívio de uma doença.¹ A humanidade convive com uma grande variedade de espécies vegetais, desenvolvendo diversas maneiras de explorá-las para diferentes finalidades, usando-as como alternativa de sobrevivência. Dentre estas, podemos destacar o conhecimento

sobre o uso das plantas para fins terapêuticos.²

A utilização de plantas medicinais é a principal alternativa terapêutica para aproximadamente 80 % da população mundial de acordo com a Organização Mundial da Saúde.^{3,4} O extenso uso terapêutico de plantas, principalmente nos países em desenvolvimento, está relacionado ao alto custo à assistência médica e os medicamentos alopáticos.⁵ Assim como os medicamentos alopáticos, as plantas também possuem substâncias ativas que, muitas vezes, o efeito tóxico sobre o organismo é desconhecido ou ignorado pelos usuários. Mostrando assim a

importância sobre o conhecimento do consumo de plantas para uso seguro, consciente e eficaz na terapêutica.^{6,7}

De fato, as plantas possuem a capacidade de produzir substâncias químicas que podem colaborar com a sua sobrevivência, tendo como exemplo disto o desenvolvimento de mecanismos de defesa. Essas substâncias são metabólitos bioativos oriundos de seu metabolismo secundário. Esses componentes químicos que as plantas produzem e estocam, apresentam funções biológicas, desempenhando um papel ecológico que pode ser utilizado para diversos fins, tais como medicamentos, alimentos funcionais, inseticidas, herbicidas, perfumes, entre outros, podendo também receber a denominação de produtos naturais.⁸ Cozzolino referiu que esses metabólitos podem ser encontrados em vários vegetais que fazem parte da alimentação humana. O autor ressalta, também, a importância dos benefícios que os metabólitos secundários podem trazer à saúde humana, tais como a redução na incidência de certos tipos de câncer, estimulação do sistema imunológico, dentre outros.⁹

A imensa variedade de espécies vegetais no Brasil e o seu uso sustentável tornam-se um grande desafio para a comunidade científica nacional. Logo, cabe às nossas universidades transformar um vasto patrimônio natural em uma gama de compostos bioativos para serem utilizados na terapêutica, produzindo matéria-prima para a elaboração de novos fármacos capazes de debelar enfermidades como: infecções bacterianas e fúngicas, câncer, doenças neurológicas e doenças tropicais. A finalidade na pesquisa de produtos naturais baseia-se na identificação de compostos bioativos das plantas medicinais e posteriormente avaliado em relação à sua atividade biológica.¹⁰

A família Erythroxylaceae é composta por aproximadamente quatro gêneros e cerca de 240 espécies com distribuição pantropical, tendo seus principais centros de diversidade e endemismo na Venezuela, Madagascar e Brasil.¹¹ O gênero *Erythroxylum*, possui aproximadamente 230 espécies, sendo o

único gênero encontrado na região Neotropical, onde cerca de 187 espécies são exclusivas desta região, tendo como principal centro de diversidade e endemismo a América do Sul, especialmente o Brasil e a Venezuela.¹²

No Brasil, o gênero é composto por aproximadamente 74 espécies com distribuição restrita, correspondendo a 40 % de todas as espécies da região tropical, encontradas nos mais diversos tipos de vegetação do país, possuindo ocorrência que se estende desde as florestas da Amazônia e Mata Atlântica, até as matas do Cerrado e Caatinga.¹²

E. rimosum O. E. Schulz é uma espécie restrita à região Nordeste do Brasil, encontrada nos estados do Ceará, Piauí, Sergipe e Bahia, ocorrendo respectivamente em vegetação de Restinga, Cerrado e Carrasco.¹³

O estudo do extrato etanólico bruto das folhas de *E. rimosum* realizado por RIBEIRO (2011), reportou a identificação de triterpenos pentacíclicos (α -amirina, β -amirina), esteroide (β -sitosterol), alcaloide tropânico e flavonoides.¹⁴

Na flora brasileira, várias plantas se destacam, entre elas, as da família Erythroxylaceae, reconhecendo a riqueza de metabólitos secundários presentes em espécies da família, e que no levantamento bibliográfico realizado foram encontrados poucos relatos de estudos fitoquímicos e farmacológicos para a espécie *E. rimosum*. Diante disto, se faz necessário um estudo mais profundo da referida espécie.

2. Material e Métodos

2.1. Métodos gerais

As cromatografias de adsorção em colunas foram realizadas em colunas de vidro cilíndricas, com variações nas dimensões, de acordo com a quantidade de amostra a ser aplicada, utilizando como fase estacionária

sílica gel da Merck, 7734, com partículas de 0,063-0,200 mm de diâmetro.

Também foram empregadas cromatografias por exclusão molecular em colunas de vidro cilíndricas, cujas dimensões variaram de acordo com a quantidade de amostra a ser cromatografada, utilizando como fase estacionária Sephadex®.

As cromatografias em camada delgada analítica (CCDA) foram realizadas utilizando placas cromatográficas da Merck, contendo sílica gel com indicador de fluorescência F₂₅₄, diâmetro de 20 x 20 cm e espessura de 0,25 mm.

Para a realização das técnicas cromatográficas foram utilizados os solventes orgânicos: hexano (Hex), diclorometano (DCM), acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros e em misturas binárias em ordem crescente de polaridade. O MeOH não foi utilizado na forma pura, mas em mistura binária com o solvente acetato de etila até a proporção de 7:3 (AcOEt:MeOH).

As substâncias nas CCDA foram reveladas através da exposição à luz ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 366 nm e em câmara saturada com vapores de iodo.

Os espectros de RMN foram registrados em espectrômetros VARIAN SYSTEM, operando a 500 MHz para hidrogênio (RMN de ¹H) e 125 MHz para carbono-13 (RMN de ¹³C). As amostras a serem analisadas foram preparadas dissolvendo-as em solventes deuterados. Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. As multiplicidades da RMN de ¹H foram indicadas segundo a convenção: *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *dd* (duplo duplete), *ddd* (duplo duplo duplete), *dddd* (duplo duplo duplo duplete), *t* (tripleto), *tl* (tripleto largo), *q* (quadruplete) e *m* (multiplete).

2.2. Material vegetal

As partes aéreas (folhas) de *E. rimosum* foram coletadas no município de Pirambu, estado de Sergipe. Em seguida, o material vegetal foi identificado pela Prof. Dra. Ana Paula do Nascimento Prata, do Departamento de Biologia da Universidade Federal de Sergipe (UFS). Uma exsicata encontra-se depositada no Herbário da Botânica do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da UFS, sob a identificação AS 37756.

2.3. Extração e isolamento

As partes aéreas (1 Kg) foram secas em estufa com ar circulante à temperatura média de 40 °C durante 72 horas. Após secagem, o material vegetal foi submetido a um processo de trituração em moinho mecânico, obtendo-se 480 g de pó seco. O material vegetal seco e triturado foi submetido à maceração com etanol (EtOH) a 95 %, em um recipiente de aço inoxidável. Foram feitos quatro processos de extração num intervalo de 72 horas, para garantir uma máxima extração dos constituintes químicos. A solução etanólica obtida foi filtrada, fazendo-se, em seguida, a evaporação do solvente com o auxílio de um rotaevaporador a uma temperatura média de 40 °C. Após a evaporação do solvente, obteve-se 105 g do extrato etanólico bruto (EEB). Para obtenção das fases, foram utilizados 70 g do extrato etanólico bruto, este foi dissolvido numa mistura de metanol:água (7:3 v/v) e homogeneizado, obtendo-se uma solução hidrometanólica. Esta solução foi submetida a um processo de partição em ampola de separação, utilizando os solventes hexano, diclorometano e acetato de etila, em ordem crescente de polaridade. As respectivas fases foram tratadas com sulfato de sódio anidro para secagem, e posteriormente foram concentradas em rotaevaporador sob pressão reduzida a uma temperatura média

de 40 °C, fornecendo as fases hexânica (4,0 g), diclorometano (2,6 g) e acetato de etila (4,6 g). A fase diclorometano foi submetida a uma cromatografia em coluna, utilizando como fase estacionária sílica gel, e como fase móvel hexano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade, obtendo-se assim um total de 55 frações. Essas frações foram monitoradas por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) e reunidas de acordo com seus fatores de retenção (Rf), após visualização na luz ultravioleta e revelação em câmara saturada com vapores de iodo. As frações foram reunidas em grupos. A fração 30-43 foi codificada como Er-1, enquanto que a fração 53-55 foi codificada com Er-2.

Quercetina-3-O- α -L-ramnosídeo (Er-1):

RMN ^1H δ : 6,18 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-6), 6,34 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-8), 7,33 (1H, d, $J = 2,0$ Hz, H-2'), 6,90 (1H, d, $J = 8,5$ Hz, H-5'), 7,30 (1H, dd, $J = 2,0$ e 8,5 Hz, H-6'), 5,34 (1H, d, $J = 1,5$ Hz, H-1''), 4,22 (1H, dd, $J = 1,5$ e 3,5 Hz, H-2''), 3,75 (1H, dd, $J = 3,0$ e 9,5 Hz, H-3''), 3,34 (1H, d, $J = 9,5$ Hz, H-4''), 3,42 (3H, m, H-5''), 0,94 (1H, d, $J = 6,0$ Hz, H-6''). RMN ^{13}C δ : 158,4 (C-2), 136,2 (C-3), 179,5 (C-4), 163,0 (C-5), 99,8 (C-6), 165,7 (C-7), 94,7 (C-8), 159,2 (C-9), 105,9 (C-10), 122,9 (C-1'), 116,9 (C-2'), 146,3 (C-3'), 149,7 (C-4'), 116,4 (C-5'), 123,3 (C-6'), 103,5 (1''), 71,9 (C-2''), 72,1 (C-3''), 73,2 (C-4''), 71,9 (5''), 17,6 (C-6'').

Cis-4-hidroxi-1-metil-2-pirrolidina ácido carboxílico (Er-2): RMN ^1H δ : 2,98 (3H, s, NCH_3), 4,04 (1H, dd, $J = 10,5$ e 7,5 Hz, H-2), 2,43 (1H, ddt, $J = 14,0$; 7,6 e 2,0 Hz, Ha-3), 2,19 (1H, d, $J = 14,0$; 10,8 e 4,8 Hz, Hb-3), 3,06 (1H, dt, $J = 12,5$ e 2,0 Hz, Ha-5), 3,80 (1H, dd, $J = 12,5$ e 4,5 Hz, Hb-5). RMN ^{13}C δ : 170,2 (COOH), 44,0 (NCH_3), 71,9 (C-2), 40,3 (C-3), 70,9 (C-4), 64,2 (C-5).

3. Resultados e Discussão

A substância codificada como Er-1 foi isolada como um sólido marrom com 1,8 g. O espectro de ^{13}C obtido a 125 MHz em CD_3OD mostrou a presença de 21 sinais. Destes, 10

foram atribuídos a carbonos não hidrogenados, 10 a carbonos metínicos e 1 a carbono metílico. Os deslocamentos químicos em δ_c 163,0; 99,8; 165,7 e 94,7 foram atribuídos aos carbonos aromáticos C-5; C-6; C-7 e C-8 respectivamente, sugerindo-se tratar do padrão de substituição do anel A de flavonas oxigenadas em C-5 e C-7. Os sinais em δ_c 116,9; 116,4 e 122,9 correspondentes aos carbonos C-2'; C-5' e C-6', respectivamente, são característicos do anel B de flavonas em um sistema ABX. Os sinais em δ_c 158,4; 136,2 e 179,5 foram atribuídos aos carbonos C-2; C-3 e C-4, respectivamente, e foram condizentes com uma flavona oxigenada em C-3. De acordo com os dados de ^{13}C foi possível também sugerir a presença de uma ramnose devido ao sinal do carbono anomérico em δ_c 103,5 como também para o carbono metílico em δ_c 17,6, além dos demais sinais relativos aos carbonos da unidade ramnosídica entre δ_c 71,9 e 73,2.

No espectro de ^1H observou-se dois dupletos em δ_H 6,34 e 6,18 ($J = 2,0$ Hz), característicos de hidrogênios H-8 e H-6 de flavonas oxigenadas nas posições 5 e 7, além de um duplo duplete em δ_H 7,30 ($J = 8,0$ e 2,0 Hz), um duplete em δ_H 6,90 ($J = 8,5$ Hz) e um duplete em δ_H 7,33 ($J = 2,0$ Hz) que foram atribuídos aos hidrogênios H-6'; H-5' e H-2' do anel B de flavonas, respectivamente. Complementarmente, foi observado no espectro um duplete em δ_H 5,34 correspondente ao hidrogênio anomérico, um duplete em δ_H 3,34 ($J = 9,5$ Hz), um multiplete em 3,42, dois duplo dupletos em 4,22 ($J = 1,5$; 3,5 Hz) e 3,75 ($J = 3,0$; 9,5 Hz) e um duplete em 0,94 ($J = 6,0$ Hz). Esses dados corroboram a presença de uma unidade osídica do tipo ramnose.

A correlação observada no mapa de contorno HMBC de Er-1 em δ_H 5,34 (H-1'') com δ_c 136,2 confirmou a localização da unidade osídica em C-3. A constante de acoplamento $J = 1,5$ Hz observada no espectro de RMN de ^1H corrobora a presença da unidade de α -L-ramnose. Após estas análises, foi possível concluir que Er-1 trata-se da quercetina-3-O- α -L-ramnosídeo, um flavonoide glicosilado

que está sendo relatado pela primeira vez na espécie em estudo (Figura 1).

A substância codificada como Er-2 foi isolada como um sólido marrom com 12,7 mg. Os espectros de RMN de ^{13}C e bidimensionais mostraram a presença de 6 sinais. Destes, 2 foram atribuídos a carbonos metínicos, 2 a carbonos metilênicos, 1 a carbono metílico e 1 a carbono não hidrogenado. Os sinais em δ_{C} 71,9 e 70,9 foram atribuídos aos carbonos metínicos 2 e 4, respectivamente. Também foi observado os sinais em δ_{C} 40,3 e 64,2 que foram atribuídos aos carbonos metilênicos 3 e 5, e um sinal em δ_{C} 44,0 que foi atribuído à metila ligada ao nitrogênio. Todos esses deslocamentos químicos de ^{13}C foram comparados com a literatura, sugerindo-se tratar de um esqueleto pirrolizidínico.

No espectro de RMN de ^1H foi possível observar um singlete em δ_{H} 2,98 (3H) e sinais de prótons alifáticos acoplados geminalmente em δ_{H} 2,43, 2,19, 3,06 e 3,80, atribuídos aos hidrogênios 3a, 3b, 5a e 5b, respectivamente, sugerindo-se tratar de um grupo *N*-metil e dois metilenos alifáticos. Observou-se também os sinais em δ_{H} 4,04 (H-2) e 4,48 (H-4) atribuídos aos hidrogênios metínicos. Estes deslocamentos químicos foram devidos à ligação do H-2 ao nitrogênio e H-4 ao oxigênio.

No espectro de HMBC foi possível observar no mapa de contorno correlações do H-2 (δ_{H} 4,04) e Hb-3 (δ_{H} 2,19) com o carbono do ácido (COOH), confirmando que a substância contém um grupamento ácido carboxílico. A

correlação do Hb-3 com o C-2 (δ_{C} 71,9), juntamente com a correlação direta no HMQC do H-2 com o C-2, corroborou a inserção do grupo ácido no carbono C-2. As correlações do Ha-3 (δ_{H} 2,43) e Ha-5 (δ_{H} 3,06) com H-4 (δ_{H} 4,48) e o H-2 e Hb-5 (δ_{H} 3,80) com o *N*-metil (δ_{C} 44,0) confirmaram a inserção da hidroxila no carbono C-4 e do grupo *N*-metil ligado aos carbonos C-2 e C-5, respectivamente.

No COSY foram observadas correlações vicinais do H-2 com Ha-3 e Hb-3, e H-4 com Ha-3, Hb-3, Ha-4 e Hb-4, podendo-se inferir que C-2 e C-4 são carbonos metínicos. As correlações geminais do Ha-3 com Hb-3 e Ha-5 com Hb-5, foram compatíveis com os carbonos metilênicos (C-3 e C-5).

A estereoquímica de Er-2 foi definida pelo valor das constantes de acoplamento. A configuração espacial do grupo ácido foi confirmada pelos acoplamentos do Ha-3 com H-2 (equatorial-axial, $J = 7,6$ Hz) e Hb-3 com H-2 (axial-axial, $J = 10,5$ Hz). Assim, foi definido que o grupamento ácido se encontra na configuração β . Os acoplamentos entre Ha-5 com H-4 (equatorial-equatorial, $J = 2,0$ Hz) e Hb-5 com H-4 (axial-equatorial, $J = 4,5$ Hz) definiu a configuração da hidroxila em β . Após a análise dos dados de RMN e a comparação com os dados na literatura, pode-se identificar a substância codificada como Er-2 como sendo o *cis*-4-hidroxi-1-metil-2-pirrolidina ácido carboxílico (Figura 1), um alcaloide pirrolizidínico que está sendo relatado pela primeira vez na espécie em estudo.

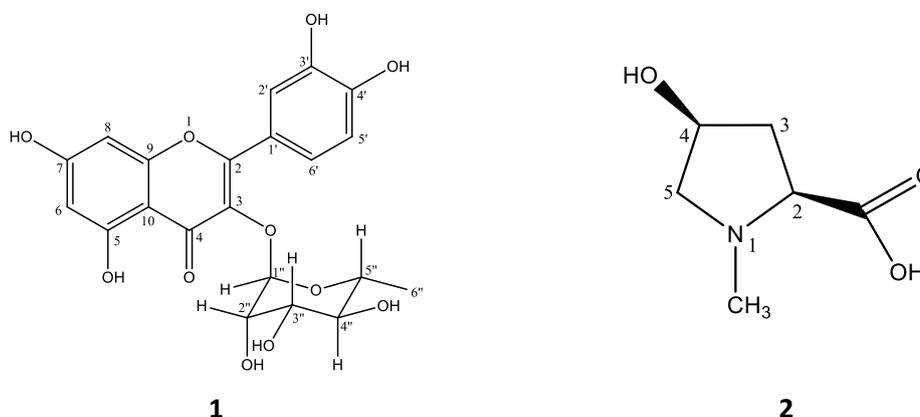


Figura 1. Constituintes químicos isolados das folhas de *E. rimosum*

4. Conclusão

A partir do estudo fitoquímico dos constituintes do extrato etanólico bruto das folhas de *E. rimosum* O. E. Schulz foram isoladas duas substâncias: um flavonoide glicosilado e um alcaloide pirrolizidínico, ambos relatados pela primeira vez na espécie em estudo.

Agradecimentos

Os autores agradecem à CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro, e ao LMCA-Central Analítica da UFPB pela obtenção dos espectros.

Referências Bibliográficas

- ¹ Bezerra, W. K. T.; Silva, M. G.; Bezerra, A. M. F.; Bezerra, K. K. S.; Vieira, A. L.; Pereira, D. S.; Borges, M. G. B. O uso de fitoterapia com ação anti-inflamatória que atuam no sistema gênito-urinário. *Intesa* **2014**, *8*, 24. [Link]
- ² Oliveira, F. C. S.; Barros, R. F. M.; Moita Neto, J.M. Plantas medicinais utilizadas em comunidades rurais de Oeiras, semiárido piauiense. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais* **2010**, *12*, 282. [Link]
- ³ Alves, D. L.; Silva, R. C.; *Fitohormônios: abordagem natural da terapia hormonal*. Atheneu: São Paulo, 2002. [Link]
- ⁴ WHO, World Health Organization. Fact sheet N°134: traditional medicine. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs134/en/print.html>>. Acesso em: 04 setembro. 2018. [Link]
- ⁵ Oliveira, F.Q.; Gonçalves, L. A. Conhecimento sobre plantas medicinais e fitoterápicos e potencial de toxicidade por usuários de Belo Horizonte, Minas Gerais. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2006**, *3*, 36. [Link]
- ⁶ Faria, P. G.; Ayres, A.; Alvim, N. A. T. O diálogo com gestantes sobre plantas medicinais: contribuições para os cuidados básicos de saúde. *Acta Scientiarum Health Sciences* **2004**, *26*, 287. [Link]
- ⁷ Bakke, L. A.; Leite, R. S.; Marques, M. F. L.; Batista, L. M. Estudo comparativo sobre o conhecimento do uso de plantas abortivas entre alunas da área de saúde e da área de humanas da Universidade Federal da Paraíba. *Revista Eletrônica de Farmácia* **2008**, *5*, 8. [Link]
- ⁸ Garcia, A. A.; Carril, E. P. Metabolismo secundário de plantas. *Reduca* **2009**, *2*, 119. [Link]
- ⁹ Cozzolino, S. M. F.; *Biodisponibilidade de nutrientes*, 3a ed. Manole: São Paulo, 2009. [CrossRef]
- ¹⁰ Cragg, G. M. Newmann. D. J. Natural Products as Sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *Journal of Natural Products* **2012**, *75*, 311. [CrossRef] [PubMed]
- ¹¹ Albuquerque, C. H.; Tavares, J. F.; Oliveira, S. L.; Silva, T. S.; Gonçalves, G. F.; Costa, V. C. O.; Agra, M. F.; Pessôa, H. L. F.; Silva, M. S. Flavonoides glicosilados de *Erythroxylum pulchrum* A. St.-Hil. (Erythroxylaceae). *Química Nova* **2014**, *37*, 663. [CrossRef]
- ¹² Plowman, T. C. & Hensold, N. Names, types and distribution of neotropical species of *Erythroxylum* (Erythroxylaceae). *Brittonia* **2004**, *56*, 1. [CrossRef]
- ¹³ Loiola, M. I. B.; Agra, M. F.; Baracho, G. S.; Queiroz, R. T. Flora da Paraíba, Brasil: Erythroxylaceae Kunth. *Acta Botanica Brasilica* **2007**, *21*, 473. [Link]
- ¹⁴ Ribeiro, E. M. O.; *Tese de Doutorado*, Universidade Federal da Bahia, 2011. [Link]
- ¹⁵ Dekebo, A.; Kashiwagi, T.; Tebayashi, S.; Kim, C. Nitrogenous ovipositional deterrents in the leaves of sweet pepper (*Capsicum annum*) at the mature stage against the leafminer, *liriomyzatrifolli* (burgess). *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry* **2014**, *71*, 421. [CrossRef]