

Atividade biológica e alcalóides indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão**OLIVEIRA, V.B.*; FREITAS, M.S.M.; MATHIAS, L.; BRAZ-FILHO, R.; VIEIRA, I.J.C.***Laboratório de Ciências Químicas, Universidade Estadual do Norte Fluminense Darcy Ribeiro, Avenida Alberto Lamego 2000, Parque Califórnia, Campos dos Goytacazes, RJ, Brasil, 28013-602 * vilmalar@uenf.br*

RESUMO: Embora sejam conhecidas principalmente como fonte de madeira nobre para aplicação na construção de móveis, as espécies do gênero *Aspidosperma* apresentam muitos estudos na área da fitoquímica e poucos estudos na área da farmacologia. As espécies do gênero *Aspidosperma* são largamente aplicadas por populares como potenciais agentes antimaláricos, no tratamento da leishmaniose, de inflamações do útero e ovário, como anticonceptiva, em diabetes e em problemas estomacais, contra câncer, febre e reumatismo. Do ponto de vista químico, a grande maioria das espécies constituintes do gênero já foi submetida a algum estudo de isolamento e identificação dos alcalóides indólicos presentes nas mais diversas partes das plantas. Já do ponto de vista farmacológico poucos testes foram realizados até então para justificar a grande aplicação das mesmas por populares e a importância dos alcalóides indólicos presentes nas representantes do gênero. Visando contribuir para um maior conhecimento sobre a importância da presença dos alcalóides indólicos no gênero *Aspidosperma* e sua relação com as atividades farmacológicas atribuídas ou testadas, é que apresentamos uma revisão das principais publicações envolvendo estudos químicos e biológicos do gênero *Aspidosperma*.

Palavras-chave: *Aspidosperma*, alcalóides indólicos, atividade biológica, etnofarmacologia

ABSTRACT: Biological activity and indole alkaloids of the genus *Aspidosperma* (Apocynaceae): a review. Although mainly known as source of noble wood for furniture construction, species of the genus *Aspidosperma* have been extensively studied in Phytochemistry but scarcely investigated in Pharmacology. *Aspidosperma* species have been commonly used in folk medicine as potential antimalarial agents; in the treatment of leishmaniasis, and uterus and ovary inflammations; as contraceptive; in diabetes and stomach disorders; and against cancer, fever and rheumatism. From a chemical point of view, the great majority of *Aspidosperma* species have already been subjected to isolation and identification of indole alkaloids present in their several parts. From a pharmacological point of view, few tests have been carried out so far to justify the great applicability of these species in folk medicine besides the importance of the indole alkaloids present in the genus representatives. Aimed at improving the knowledge on the importance of indole alkaloids in the genus *Aspidosperma* and their relationship with attributed or tested pharmacological activities, we present a review of the main reports involving chemical and biological studies on the genus *Aspidosperma*.

Key words: *Aspidosperma*, indole alkaloids, biological activity, ethnopharmacology

INTRODUÇÃO

Espécies do gênero *Aspidosperma*, família Apocynaceae, são encontradas apenas nas Américas (Lorenzi, 1998), principalmente na Argentina, Brasil, Bolívia, México, Paraguai e Peru (Woodson, 1951). No Brasil foram catalogadas cerca de 52 espécies desse gênero, praticamente distribuídas em todos os

ecossistemas (Corrêa, 1931), tais como, caatinga, cerrado e florestas (Amorim et al., 2005). Várias espécies de *Aspidosperma* são conhecidas popularmente como perobas, guatambu, carapanaúba, pau-pereiro, amargoso e quina (Corrêa, 1931).

Apresentam grande importância tanto do ponto de vista econômico como científico, pois além de serem fornecedoras de madeira nobre, com larga aplicação na carpintaria (Lorenzi, 1998; Joly, 1991), a maioria das espécies deste gênero são objetos de extensas investigações na busca de novas substâncias com atividades biológicas (Di Stasi & Hiruma-Lima, 2002).

Segundo Barroso (1991), o gênero *Aspidosperma* está submetido ao reino Plantae, divisão Magnoliophyta, classe Magnoliopsida, subclasse Asteridae, ordem Gentianales, família Apocynaceae, subfamília: Plumerioidea e a Tribo Plumerieae.

Em 1951, o gênero *Aspidosperma* sofreu uma revisão sistemática, haja vista que espécies distintas vinham sendo classificadas com o mesmo nome. Esta revisão agrupou 52 espécies em nove séries, *Macrocarpa*, *Ramiflora*, *Pyracolla*, *Polyneura*, *Rigida*, *Nitida*, *Stegomeria*, *Quebrachines* e *Nobile*, levando em consideração suas características morfológicas (Woodson, 1951). Entretanto, ainda existia controvérsias quanto ao número exato de espécies que constituíam este gênero (Allorge & Poupat, 1991).

Então, em 1987 Bolzani propôs uma nova classificação das espécies deste gênero, compreendendo 48 espécies em 8 séries, *Rigida*, *Nitida*, *Quebrachines*, *Polyneura*, *Pyracolla*, *Nobile*, *Macrocarpa* e *Tomentosa*, levando em consideração os aspectos quimiotaxonômicos (Pereira et al., 2007).

O gênero *Aspidosperma* compreende tipicamente espécies arbóreas tropicais de grande porte (2 a 60 m de altura) (Woodson, 1951; Corrêa, 1931), com flores e sementes abundantes, copas amplas, folhas alternas espiraladas não agrupadas no ápice dos ramos, que podem apresentar látex abundante, sendo que, as mesmas não apresentam látex no tronco circular como a maioria das Apocynaceae (Vicentini & Oliveira, 1999).

Cerca de 20% das espécies de plantas conhecidas acumulam alcalóides, com maior frequência nas Dicotiledôneas (Luca & Laflamme, 2001). Essas substâncias podem ser encontradas em diferentes partes do vegetal (Sottomayor et al., 2004), e em representantes de diversas famílias (Lorenze & Nessler, 2004). Essa classe de substâncias do metabolismo secundário é famosa pela acentuada ação sobre o sistema nervoso central, sendo muitos deles utilizados como venenos ou alucinógenos (Luca & Pierre, 2000).

Neste contexto de plantas bioprodutoras de alcalóides, insere-se o gênero *Aspidosperma*, família Apocynaceae, o qual tem sido alvo de inúmeros trabalhos sobre a química de vários alcalóides indólicos.

Gilbert (1966) estudou 33 espécies de

Aspidosperma de ocorrência no Brasil, resultando no isolamento de mais de 100 alcalóides indólicos, o que levou a conclusão da predominância desta classe de alcalóides neste gênero. Especificamente foi observada a ocorrência de alcalóides indólicos com uma grande variedade estrutural, dos quais, muitos deles contendo esqueleto b-carbonílico simples, sistemas tricíclicos de anéis pirido-indólicos (Allen & Holmstedt, 1980).

Pereira et al. (2007) realizaram um vasto levantamento das estruturas dos alcalóides indólicos identificados em espécies do gênero *Aspidosperma*, nesta revisão foi possível observar a diversidade estrutural de cerca de 247 alcalóides indólicos isolados até 2006 neste gênero.

Com intensificação dos estudos fitoquímicos sobre os alcalóides de *Aspidosperma*, pode-se obter uma correlação entre a classificação taxonômica de 52 espécies proposta por Woodson (1951) e a química de 33 espécies proposta por Gilbert (1966).

O grande número de alcalóides indólicos encontrados nas espécies de *Aspidosperma*, confirmam a grande importância dessa classe de substâncias, no que tange a classificação, e divisão de espécies do gênero em sete grupos: *Polineura*, *Pyracolla*, *Tomentosa*, *Macrocarpa*, *Macroloba*, *Nobiles* e *Nitida*, de acordo com as semelhanças químicas das estruturas alcaloídicas (Woodson, 1951; Gilbert, 1966), fato este, que coloca os alcalóides indólicos como marcadores quimiotaxonômicos das espécies do gênero *Aspidosperma* (Nunes, 1980).

É atribuído aos alcalóides indólicos de espécies do gênero *Aspidosperma*, uma larga aplicação terapêutica (Bourdy et al., 2004). Este fato tem despertado nos pesquisadores, a necessidade de uma investigação mais apurada de uma correlação entre as atividades terapêuticas, com a grande ocorrência de alcalóides indólicos presentes no gênero *Aspidosperma*.

Dentre as várias atividades biológicas dos alcalóides indólicos, podemos destacar a ergometrina obtida de *Secale cornutum* (Esporão de centeio) que apresenta propriedade de contração intensa dos músculos uterinos e é contra indicada para pacientes com disfunção cardíaca, hepática e renal, hipertensão e problemas vasculares, mas é muito útil na prevenção e tratamento de hemorragia pós-parto e pós-aborto devido à atonia uterina após a expulsão da placenta (Schripsema et al., 2004).

De *Pausinystalia yohimbe* pode ser obtido o alcalóide ioimbina, um inibidor seletivo dos receptores alfa-2-adrenérgico. É, portanto um agente simpatolítico. Em doses fracas, é um hipotensor e, em doses maiores, é um hipotensor e vasodilatador das regiões vasculares periféricas. Sua ação sobre a musculatura lisa, determina um aumento do tônus e dos movimentos dos intestinos. Uma metanálise dos

efeitos da ioimbina sobre disfunção erétil em humanos foi publicada recentemente (Schripsema et al., 2004).

De *Rauvolfia serpentina* pode ser obtido o alcalóide reserpina, que em associação com um diurético é efetivo na prevenção da retenção sódica e edema. Entre seus principais efeitos adversos podem ser citados hipotensão, depressão do sistema nervoso central, sonolência e hipotermia. Como a depressão é um efeito adverso relacionado com a dose, a menor dose possível deve ser administrada, não podendo ser utilizado por pacientes com histórico de episódios depressivos ou úlcera péptica (Schripsema et al., 2004).

A maioria dos alcalóides indólicos atuam como agonistas parciais nos receptores α -adrenérgicos, serotoninérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e noradrenérgicos. As diferentes atividades dos vários compostos se devem, aparentemente, às diferenças de atividade frente aos vários receptores e pela maneira que cada um interage com os diferentes receptores. Já que cada classe de receptor possui diversos sub-tipos, com diferente sensibilidade aos vários compostos, a gama de atividades dos alcalóides indólicos em diferentes órgãos é enorme (Roberts & Wink, 1998; Biel et al., 1959).

Apesar de vários relatos na literatura sobre a química dos alcalóides indólicos de *Aspidosperma*, pouco se vê trabalhos relatando suas atividades biológicas. Sendo assim, o objetivo dessa revisão foi realizar um levantamento bibliográfico, enfatizando a importância biológica dos alcalóides de *Aspidosperma* relatados na literatura.

É importante salientar que das 52 espécies descritas na literatura somente 10 apresentam relatos sobre atividade biológica com extratos brutos e/ou substâncias puras, descritos na literatura, segundo esta revisão.

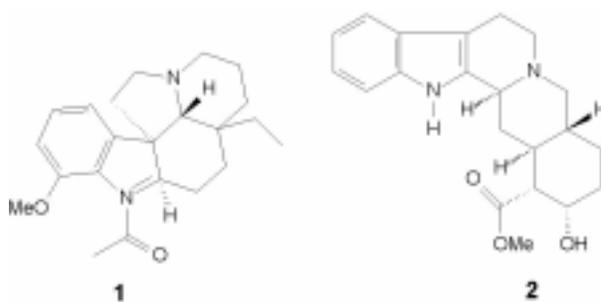
Etnofarmacologia, atividade biológica e alcalóides indólicos de espécies de *aspidosperma*

Del Vitto et al. (1997) realizaram a catalogação de 273 espécies de uso popular como medicamento na Argentina, das quais a *Aspidosperma quebracho blanco* relatada como antidisnéico, antiasmático, cicatrizante e febrífugo. Seguindo a mesma linha Scarpa (2000) realizou uma busca das espécies vegetais utilizadas contra transtornos digestivos na região do Chaco na Argentina e das espécies mais utilizadas foi relatada a aplicação da infusão em água das cascas e dos talos de *A. quebracho blanco* para curar diarreias.

Desta espécie já foram isolados e identificados cerca de 34 alcalóides (Marques, 1988), dentre os quais a aspidoaspermina (1), um alcalóide indólico com atividade sobre uma linhagem de *Plasmodium falciparum* resistente a cloroquina

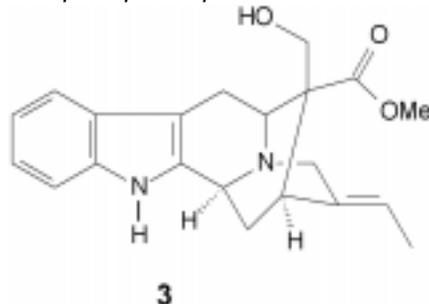
(Mitaine-Offer et al., 2002), e a ioimbina (2), que atua como bloqueador dos receptores α_2 -adrenérgicos, como serotoninérgicos, provocando excitação central, elevação da pressão sanguínea, aumento da frequência cardíaca, e aumento da atividade motora e antidiurética (Deutsch et al., 1994). O extrato de *A. quebracho blanco* é usado como droga prescrita para o tratamento da disfunção erétil e este efeito tem sido atribuída ao seu conteúdo de ioimbina (2), que é mais um inibidor seletivo dos receptores α_2 -adrenérgicos, um agente simpatolítico cujos efeitos mais pronunciados são a vasodilatação dos vasos sanguíneos periféricos, mas diferentemente ao uso da substância pura o extrato não é seletivo ao se ligar aos receptores α_1 ou α_2 (Sperling et al., 2002).

Aspidosperma quebracho blanco



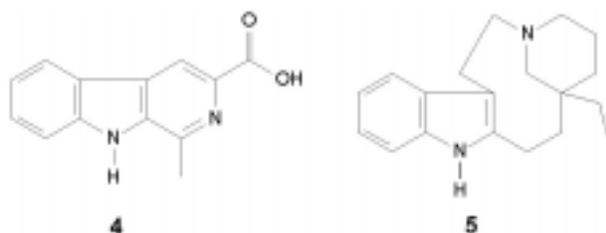
Os extratos etanólicos de folhas, raízes e caules de *A. polineuron* (peroba rosa) foram avaliados quanto à atividade antifúngica contra *Cladosporium herbarum*, *Aspergillus niger*, *Penicillium chrysogenum*, *Candida albicans*, *Trichoderma harzianum*, *Rhizoctonia sp.*, para que houvesse justificativas biológicas que embasasse seu estudo fitoquímico. Dessa forma foram testados os extratos etanólicos das folhas, raízes e caules dessa espécie, mas apenas o extrato etanólico do caule foi capaz de inibir o crescimento de *C. herbarum* (Ferreira et al., 2003). Estudos semelhantes foram conduzidos por Granato et al. (2005) que testaram o extrato etanólico de rejeitos de indústria madeireira de *A. polineuron*, resultando em atividade positiva contra *Pseudomonas mirabilis*, neste caso foram obtidos dados de espectroscopia de ultravioleta os quais demonstraram grande similaridade com valores descritos na literatura para o alcalóide polineuridina (3), o principal alcalóide

Aspidosperma polineuron



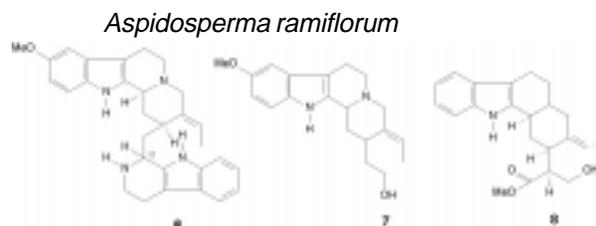
indólico isolado das cascas e das folhas de *A. polineuron* (Marques, 1988), espécie reconhecida também por apresentar alcalóides quaternários nas raízes (Alves, 1991).

As cascas do caule de *A. nitidum* (carapanaúba) são utilizadas por mais de 8.000 nativos em várias partes do Brasil para curar malária (Brandão et al., 1992). Os índios Makunas e Taiwanos relatam que o látex desta árvore é eficaz na cura de lesões provocadas pela Hanseníase (Tratado de Cooperação Amazonica-TCA, 1995). No estado do Amapá, a espécie *A. nitidum* é utilizada no tratamento de bronquites e diabetes, e em Manaus é utilizada como antiinflamatória, cicatrizante e contraceptivo (TCA, 1995). Pereira et al. (2006) tomando por base que *A. nitidum* era utilizada no tratamento de inflamações, avaliaram a atividade antinociceptiva do extrato etanólico do cerne, através dos testes de nocicepção induzida por formalina, da latência para o reflexo de retirada da cauda ("tail-flick"), de performance motora ("rota-rod"), e edema induzido pela injeção intraplantar da carragenina. O efeito antinociceptivo foi detectado em 2ª fase, indicando que não houve a participação do sistema opioidérgico, houve ainda uma redução do edema de pata em relação ao controle do teste (Pereira et al., 2006). Recentemente foi relatado o isolamento e a identificação de um novo alcalóide indólico de *A. nitidum* com um sistema 1,2,9-triazabicyclo[7.2.1], denominada braznitidumina (nome este em homenagem ao Professor Raimundo Braz-Filho) (4), o que poderia justificar a atividades biológicas relatadas (Pereira et al., 2006). De *A. nitidum* já são conhecidos pelo menos treze estruturas de alcalóides indólicos, merecendo destaque a aspidospermina (1), quebrachamina (5), e ioimbina (2), muito comuns em outros representantes do gênero, e na sua maioria presentes nas cascas, folhas e galhos (Marques et al., 1996).



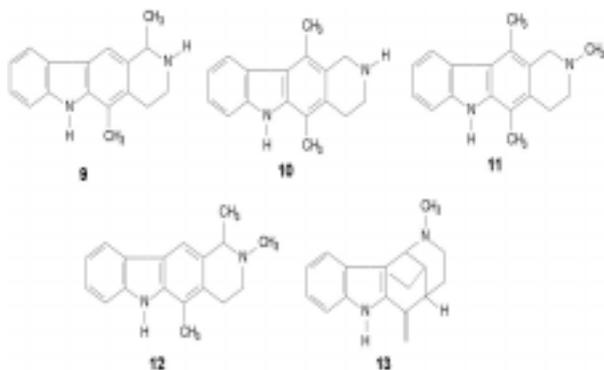
Do total de 114 extratos de 88 espécies de plantas diferentes ocorrentes na Mata Atlântica no estado de São Paulo, somente os extratos de folhas e cascas do caule de *A. ramiflorum* (guatambu) mostraram atividade antibacteriana contra *E. coli* (Agrisipino et al., 2004). Com o objetivo de se descobrir drogas menos tóxicas para o tratamento da leishmaniose, extratos de plantas brasileiras bioprodutoras de alcalóides vêm sendo avaliados

(Oliveira et al., 2002). Assim a atividade antileishmaniose do extrato alcaloidal das cascas do caule e substâncias puras de *A. ramiflorum* contra *Leishmania brasiliensis* e *L. amazonensis* foram avaliados e constatou-se uma maior efetividade contra *L. amazonensis* do que contra a *L. brasiliensis*, tanto para o extrato ($DL_{50} < 47 \mu\text{g mL}^{-1}$) quanto para as substâncias puras, ramiflorina A ($DL_{50} = 16,3 \pm 1,6 \mu\text{g mL}^{-1}$) e ramiflorina B ($DL_{50} = 4,9 \pm 0,9 \mu\text{g mL}^{-1}$) (6) (Tanaka et al., 2007; Ferreira et al., 2004). O mesmo grupo de trabalho avaliou a atividade antibacteriana, e neste foram constatados resultados de inibição de crescimento de *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* do extrato básico e das substâncias ramiflorinas A e B (6) (Oliveira, 1999; Tanaka et al., 2006), e antifúngica do extrato bruto metanólico e ramiflorinas A e B (6) contra *Cryptococcus neoformans* (Souza et al., 2006). Data de 1988 o primeiro trabalho de isolamento e identificação de alcalóides de *A. ramiflorum*, onde foram descritos os alcalóides β -ioimbina (OH-17 em β) (2), 10-metoxigeissoschizol (7) presentes nas cascas do caule e sementes com estruturas já relatadas em outras espécies, e ramiflorinas A e B (6), presentes nas cascas do caule (Marques, 1988; Marques et al., 1996). Somente dez anos depois um novo alcalóide foi isolado, a isositsiriquina (8) (Oliveira, 1999).

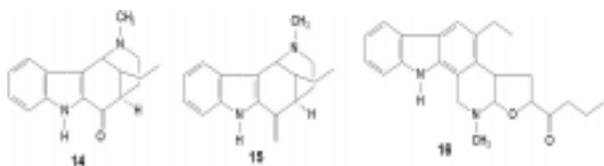


Campos et al. (2006) observaram o efeito pró-erétil de uma fração rica em alcalóides de cascas da raiz de *A. ulei* (piquiá) comparado ao padrão ioimbina (2) como controle positivo mediado por mecanismos dopaminérgicos, noradrenérgicos e nitrérgicos, resultados estes que, segundo os autores, juntamente com estudos posteriores serão suficientes para embasar o uso popular de extratos de *A. ulei* como remédio para disfunção erétil. *A. ulei* possui pelo menos cinco alcalóides indólicos isolados e identificados: 1,2-dihidro-olivacina (9), 1,2-dihidro-elipticina (10), *N*-metil-tetrahidro-elipticina (11), (D)-guatambuina (12) e uleina (13) (Marques, 1988).

A. subicanum (guatambu) foi submetida a análises de dados de coleta, análises macroscópicas e microscópicas das cascas, análise microscópica do pó da casca, prospecção fitoquímica e testes de pureza a fim de se obter dados padronizados a respeito das partes da planta que são aplicados por populares como medicamentos para tratamento do diabetes e da hipercolesterolemia. Dessa forma pode ser

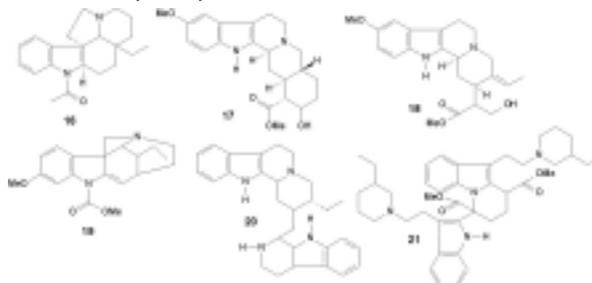
Aspidosperma ulei

assegurado um certo grau de confiança às populações consumidoras (Morais et al., 2005; Balzon et al., 2004). Outro aspecto importante é a toxicidade aguda presente em algumas espécies de plantas consumidas como medicinais, dessa forma, o extrato metanólico das cascas do caule de *A. subicanum* foi submetida a estudos de toxicidade aguda de dose única e dose letal aproximada. Não havendo resposta significativa de letalidade para nenhum dos métodos aplicados em doses variando de 500 mg Kg⁻¹ a 5000 mg Kg⁻¹, caracterizando a espécie praticamente como atóxica (Goloni et al., 2005). De *A. subicanum* foram isolados e identificados a partir das cascas, dez alcalóides indólicos, dentre os quais, *N*-metil-tetrahydro-elipticina (11), uleina (13), 3-*epi*-dasycarpidona (14), 3-*epi*-uleina (15), e subincamina (16) (Marques, 1988).

Aspidosperma subicanum

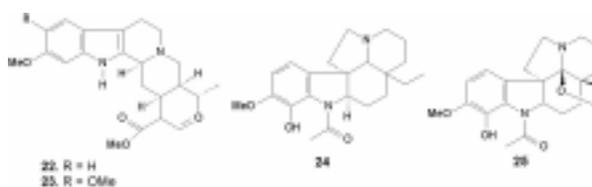
A. excelsum (sapopema) é uma espécie com grandes aplicações na medicina popular. No Peru é utilizada por Índios Shipibo-Conibo, para o tratamento da hepatite e malária, e por outros nativos como afrodisíaco, vasodilatador, antiséptico, antimicrobiano, cicatrizante, aumento da pressão sanguínea e bronquite. No Brasil, é utilizada como carminativa, estomáquica, contra bronquite, inflamação, febre, diabetes, câncer e malária (Mejia & Rengifo, 2000; Perez, 2002). Apesar das várias indicações terapêuticas e de sua grande aplicação como poderoso agente antimalárico (Perez, 2002) poucas pesquisas biológicas têm sido conduzidas com esta espécie. Os dados que provavelmente sustentam estas indicações etnofarmacológicas, em especial a atividade antimalárica, que é comum nas espécies do gênero, é a presença do conteúdo alcaloidal, da qual são conhecidos cerca de 18 alcalóides indólicos,

dos quais, α ioimbina (2), *N*-acetilaspidospermidina (16), excelsinina (17) e aspexcina (18), (Marques, 1988). A atividade antimicrobiana foi confirmada por Verpoorte et al. (1983) demonstrando a atividade inibitória no crescimento de *Bacillus subtilis* de pelo menos seis alcalóides desta espécie, tais como a 11-metoxitubotaivina (19), ochrolifuanina A (20), e tetrahydrosecamina (21), todos presentes nas raízes da planta (Marques, 1988).

Aspidosperma excelsum

A. marcgravianum (carapanaúba) é também uma espécie com indicações populares no tratamento da malária, além do diabetes e câncer, da qual são utilizadas madeira e cascas (Quiquard, 2003).

De *A. marcgravianum* já são conhecidos cerca de 50 alcalóides indólicos, dentre estes a reserpina (22), reserpilina (23), aspidoscarpina (24), e aspidolimidina (25) (Marques, 1988), os quais podem justificar sua atividade letal frente às larvas de *Artemia franciscana* na concentração de 500 mg mL⁻¹ (Quiquard, 2003), e atividade antimicrobiana contra *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *A. niger*, entre outros (Verpoorte et al., 1982).

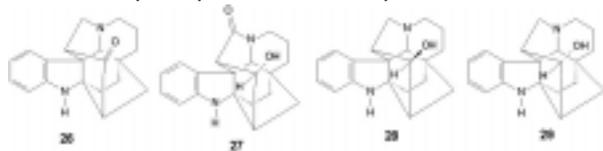
Aspidosperma marcgravianum

Mesquita et al. (2007) testaram os extratos hexânico e etanólico das folhas, madeira, casca do caule, raízes e cascas das raízes de *A. macrocarpon* frente à atividade antimalárica *in vitro* contra uma linhagem de *P. falciparum*, resistente a cloroquina e citotóxica contra células pulmonares embrionárias de humanos (MRC-5) e células retiradas dos músculos de ratos (L-6). O melhor resultado foi obtido com o extrato etanólico das cascas das raízes para a atividade contra *P. falciparum*, e não foram observados efeitos citotóxicos para nenhum dos extratos nas células ensaiadas.

Das cascas de *A. macrocarpon* foram isolados e identificados quatro alcalóides indólicos, kopsanona (26), *epi*-kopsanal-10-lactama (27),

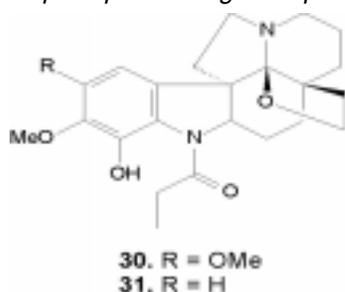
kopsanol (**28**), e *epi*-kopsanol (**29**), (Ferreira-Filho et al., 1966), o que poderia justificar os resultados obtidos por Mesquita et al. (2007).

Aspidosperma macrocarpon



A. megalocarpon foi avaliada quanto a sua atividade antimalárica por Weninger et al. (2001) realizando testes *in vitro* dos extratos obtidos em diclorometano e metanol contra *P. falciparum* obtendo-se bons resultados. Mitaine-Offer et al. (2002) testaram três dos quatro alcalóides isolados desta espécie, aspidolimidina (**25**), aspidolalbina (**30**) e fendlerina (**31**) (madeira) (Mitaine et al., 1998) demonstrando uma baixa atividade antimalárica ao testar os alcalóides purificados.

Aspidosperma megalocarpon



CONCLUSÃO

Foi evidenciado por esta revisão a existência de um grande número de trabalhos de isolamento e identificação de alcalóides indólicos nas espécies do gênero *Aspidosperma* e de poucos trabalhos que descrevem testes biológicos realizados com os alcalóides e/ou extratos destas espécies. Apesar disto é notável que estudos biológicos com *Aspidospermas* sejam facilmente justificados pela grande aplicação na medicina popular de algumas representantes do gênero como potenciais agentes antimaláricos, antimicrobianos, anticancerígenos, antiinflamatória, no tratamento do diabetes, como afrodisíaco, vasodilatador, anti-séptico, cicatrizante, estomáquica e outras indicações.

Concluimos então que a grande aplicação de espécies do gênero *Aspidosperma* por populares merece maior empenho dos pesquisadores no sentido de investigar as atividades biológicas a elas atribuídas e que maior importância deve ser dada ao grande número de alcalóides até então identificados neste gênero.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

- AGRIPINO, D.G. et al. Screening of Brazilian plants for antimicrobial and DNA-damaging activities. I. Atlantic rain forest-Ecological station Juréia-Itatins. **Biota Neotropica**, v.4, n.2, 2004.
- ALLEN, J.R.F.; HOLMSTEDT, B.R. The simple α -carboline alkaloids. **Phytochemistry**, v.19, n.8, p.1573-82, 1980.
- ALLORGE, L.; POUPAT, C. Position systématique et révision du genre *Aspidosperma* (Apocynaceae) pour les trios Guyanes. Le point sur leur chimique. **Letters Botaniques**, v.138, n.415, p.267-301, 1991.
- ALVES, C.F. **Alcalóides quaternários da *Aspidosperma Polyneuron***. 1991. p. Dissertação (Mestrado-Área de Concentração em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- AMORIM, I.L.; SAMPAIO, E.V.S.B.; ARAÚJO, E.L. Flora e estrutura da vegetação arbustiva-arbórea de uma área de caatinga do Seridó, RN, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v.19, n.3, p.615-23, 2005.
- BALZON, D.R.; SILVA, J.C.G.L.; SANTOS, A.J. Aspectos mercadológicos de produtos florestais não madeireiros - Análise retrospectiva. **Floresta**, v.34, n.3, p.363-71, 2004.
- BARROSO, G.B. **Sistemática de angiospermas do Brasil**. Viçosa: Imprensa Universitária, 1991. v.3, 326p.
- BIEL, J.H.; DRUKKER, A.E.; MITCHELL, T.F. Central stimulants chemistry and structure-activity relationship of alkyl hydrazines. **Journal American Chemical Society**, v.81, n.11, p.2805-13, 1959.
- BOURDY, G. et al. A search for natural bioactive compounds in Bolivia through a multidisciplinary approach. Part VI. Evaluation of the antimalarial activity of plants used by Isoceño-Guaraní Indians. **Journal of Ethnopharmacology**, v.93, p.269-77, 2004.
- BRANDÃO, M. et al. Survey of medicinal plants used as antimalarials in the Amazon. **Journal of Ethnopharmacology**, v.36, p.175-82, 1992.
- CAMPOS, A.R. et al. Pro-erectile effects of an alkaloidal rich fraction from *Aspidosperma ulei* root bark in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v.104, p.240-4, 2006.
- CORRÊA, M.P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Rio de Janeiro: Ministério da Agricultura. v.2.1931. 771p.
- DEL VITTO, L.A.; PETENATTI, E.M.; PETENATTI, M.E. Recursos herbolarios de San Luis (Republica Argentina). Primeira parte: Plantas Nativas. **Multequina. Latin American Journal of Natural Resources**, v.6, p.49-66, 1997.
- DEUTSCH, H.F. et al. Isolation and biological activity of aspidospermine and quebrachamine from an *Aspidosperma* tree source. **Journal Pharmacology and Biomedical Analysis**, v.12, p.1283-7, 1994.
- DI STASI, L.C. Asteridae medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. In: DI STASI, L.C.; HIRUMA-LIMA, C.A. **Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica**. 2.ed. São Paulo: Editora UNESP, 2002. p.372-93.
- FERREIRA, D.T. et al. Avaliação da atividade antifúngica dos extratos etanólicos de raiz, caule e folhas de *Aspidosperma polyneuron*. In: ENCONTRO DE QUÍMICA DA REGIÃO SUL, 11., 2003. Pelotas. **Resumos...** Pelotas, 2003.
- FERREIRA, I.C.P. et al. Anti-leishmanial activity of

- alkaloidal extract from *Aspidosperma ramiflorum*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.99, n.3, p.325-7, 2004.
- FERREIRA FILHO, J.M. et al. Four heptacyclic alkaloids from *Aspidosperma* species. **Journal Chemical Society C-Orgânico**, v.14, p.1260-6, 1966.
- GILBERT, B. Um estudo fitoquímico do gênero *Aspidosperma*. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v.38, supl., p.315-9, 1966.
- GOLONI, R. et al. Estudo da toxicidade aguda do *Aspidosperma subincanum* MARTIUS. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.2, n.2, p.89-91, 2005.
- GRANATO, D. et al. Chemical and biological evaluation of rejects from the wood industry. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.48, p.237-41, 2005.
- JOLY, A.B. **Botânica**: introdução à taxonomia vegetal. 10.ed. São Paulo: Editora Nacional, 1991. v.4, 777p.
- LORENCE, A.; NESSLER, E. Molecules of interest. Camptothecin over four decades of surprising findings. **Phytochemistry**, v.65, p.2735-49, 2004.
- LORENZI, H. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 2.ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 1998. 352p.
- LUCA, V.; LAFLAMME, P. The expanding universe of alkaloid biosynthesis. **Physiology and Metabolism**, v.4, p.225-33, 2001.
- LUCA, V.; PIERRE, B.S. The cell and developmental biology of alkaloid biosynthesis. **Trends in Plant Science**, v.5, p.168-73, 2000.
- MARQUES, M.F.S. **Contribuição ao estudo químico do gênero *Aspidosperma*: *Aspidosperma ramiflorum* Muell.** Arg. 1988. p. Dissertação (Mestrado-Área de Concentração em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- MARQUES, M.F.S. et al. Indole alkaloid from *Aspidosperma ramiflorum*. **Phytochemistry**, v.41, n.3, p.963-7, 1996.
- MEJIA, K.; RENGIFO, E. **Plantas medicinales de uso popular en la Amazonia Peruana**. 2.ed. Lima: Tarea Asociación Gráfica Educativa, 2000. 286p.
- MESQUITA, M.L. et al. *In vitro* antiparasitic activity of Brazilian cerrado plants used as traditional remedies. **Journal of Ethnopharmacology**, v.110, p.165-70, 2007.
- MITAINE, A.C. et al. Indole alkaloid from the trunk bark of *Aspidosperma megalocarpon*. **Planta Medica**, v.64, p.487, 1998.
- MITAINE-OFFER, A.C. et al. Antiparasitic activity of *Aspidosperma* indole alkaloids. **Phytomedicine**, v.9, p.142-5, 2002.
- MORAIS, I.C. et al. Levantamento sobre plantas medicinais comercializadas em Goiânia: abordagem popular (raizeiros) e abordagem científica (levantamento bibliográfico). **Revista Eletrônica de Farmácia**, v.2, n.1, p.13-6, 2005.
- NUNES, D.S. **Contribuição ao estudo químico do gênero *Aspidosperma*: *Aspidosperma pruinosum* Markgraf**. 1980. 177p. Dissertação (Mestrado - Área de Concentração em Química Orgânica) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- OLIVEIRA, A.J.B. **Estudo de seis espécies do gênero *Aspidosperma* utilizando GC, GC/MS e HPLC**: análise qualitativa e quantitativa. Teste bioautobiográfico; Cultura de tecidos e células vegetais e Rota de preparação dos compostos diméricos ramiflorina A e ramiflorina B. 1999. p. Dissertação (Mestrado-Área de Concentração em Química Orgânica) - Departamento de Química, Universidade Estadual de Campinas, Campinas.
- OLIVEIRA, A.J.B. et al. Callus culture of *Aspidosperma ramiflorum* Muell. Arg.: growth and alkaloid production. **Acta Scientiarum**, v.23, p.609-12, 2002.
- PEREIRA, M.M. et al. Alcalóides indólicos isolados de espécies do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae). **Química Nova**, v.30, n.4, p.970-83, 2007.
- PEREIRA, M.M. et al. Constituintes químicos e estudo biológico de *Aspidosperma nitidum* (Apocynaceae). **Revista Brasileira de Plantas Medicináveis**, v.8, n.3, p.1-8, 2006a.
- PEREIRA, M.M. et al. NMR structural analysis of Braznitidumine: A new Indole Alkaloid with 1,2,9-Triazabicyclo[7.2.1]System, Isolated from *Aspidosperma nitidum* (Apocynaceae). **Journal of The Brazilian Chemical Society**, v.17, n.7, p.1274-80, 2006b.
- PEREZ, D. Etnobotânica medicinal y biocidas para malaria en la región Ucayali. **Folia Amazónica**, v.13, p.87-108, 2002.
- QUIQNARD, E.L.J. Screening of plants found in Amazonas state for lethality towards brine-shrimp. **Acta Amazonica**, v.33, p.93-104, 2003.
- ROBERTS, M.F.; WINK, M. **Alkaloids**: biochemistry, ecology and medicinal applications. New York: Plenum Press, 1998. 486p.
- SCHRIPSEMA, J.; DAGNINO, D.; GOSMANN, G. Alcalóides indólicos. In: SIMÕES, C.M.O. et al. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 5.ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFSC, 2004. p.819-46.
- SOUZA, A.C.M. et al. Propriedades antifúngicas dos alcalóides de *Aspidosperma ramiflorum*. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE QUÍMICA. 29., 2006. Águas de Lindóia. **Resumo...** São Paulo, 2006.
- SOTTOMAYOR, M. et al. Peroxidases and the biosynthesis of terpenoid indole alkaloids in the medicinal plant *Catharanthus roseus* (L.) G. Don. **Phytochemistry Reviews**, v.3, p.159-71, 2004.
- SPERLING, H. et al. An extract from the bark of *Aspidosperma quebracho blanco* binds to human penile α -adrenoceptors. **The Journal of Urology**, v.168, p.160-3, 2002.
- TANAKA, J.C.A. et al. Antibacterial activity of indole alkaloids from *Aspidosperma ramiflorum*. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v.39, p.387-91, 2006.
- TANAKA, J.C.A. et al. Antileishmanial activity of indole alkaloids from *Aspidosperma ramiflorum*. **Phytomedicine**, v.16, n.6, p.377-80, 2007.
- TRATADO DE COOPERACIÓN AMAZONICA (TCA). **Plantas medicinales Amazónicas**: realidad y perspectivas. Ediciones TCA. Lima: Ediciones TCA, 1995. p.
- VERPOORTE, R.; PUIGROK, C.L.M.; BERARHEIM, S.A. Medicinal plants of Surinam. II- Antimicrobial active alkaloids from *Aspidosperma marcgravianum*. **Planta Medica**, v.46, p.149-52, 1982.
- VERPOORTE, R. et al. Medicinal plants of Surinam. **Planta Medica**, v.48, p.283-9, 1983.
- VICENTINI, A.; OLIVEIRA, A.A. Apocynaceae e Asclepiadaceae. In: _____. **Flora da reserva Ducke**:

guia de identificação das plantas vasculares de uma floresta de terra firme na Amazônia Central. Manaus: INPA – DFID, 1999. v.2, p.568-81.

WENINGER, B. et al. Antiprotozoal activities of Colombian plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v.78, p.193-200,

2001.

WOODSON, R.J. Studies in the Apocynaceae. VIII An Interim revision of the genus *Aspidosperma* Mart. & Zucc. **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v.38, p.119-204, 1951.