

PRINCIPAIS AVANÇOS E PERSPECTIVAS NA ÁREA DE PRODUTOS NATURAIS ATIVOS: ESTUDOS DESENVOLVIDOS NO NIQFAR/UNIVALI

Valdir Cechinel Filho

Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR) - UNIVALI - 88302-202 - Itajaí - SC

Recebido em 16/4/99; aceito em 01/12/99

ADVANCES AND PERSPECTIVES IN THE FIELD OF ACTIVE NATURAL PRODUCTS: STUDIES CONDUCTED AT NIQFAR/UNIVALI. This work describes the more promising chemical and pharmacological or biological results obtained with some selected Brazilian medicinal plants, which has been conducted at Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR)/UNIVALI in the last five years. It was found that several phytoconstituents exhibit different activities, such as antispasmodic, antiallergic, analgesic, antiinflammatory, antimicrobial and antiviral. Some of them were more potent than some well-known standard drugs used clinically.

Keywords: medicinal plants; therapeutic potential; active principles.

INTRODUÇÃO

Como parte de vários projetos desenvolvidos no Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR) ou em parceria com outras Instituições de pesquisa na área de química e atividade biológica de plantas medicinais, têm sido investigadas algumas plantas da flora brasileira usadas na medicina popular com finalidades terapêuticas. Tais estudos visam a obtenção de substâncias com potencial terapêutico que possam ser futuramente usadas como protótipos para a síntese de moléculas de interesse medicinal. Neste contexto, durante os cinco anos de existência do referido núcleo (implantado no início de 1995), muitos compostos com diferentes ações biológicas foram determinados, incluindo terpenóides, lactonas, flavonóides, entre outros.

No presente trabalho, foram selecionadas as plantas que apresentaram os resultados mais promissores sob o ponto de vista químico-medicinal, discorrendo-se sobre os efeitos farmacológicos ou biológicos verificados experimentalmente para os extratos, frações e compostos puros.

PLANTAS ESTUDADAS: RESULTADOS FARMACOLÓGICOS/BIOLÓGICOS X CONSTITUINTES QUÍMICOS

As plantas investigadas foram selecionadas levando-se em consideração alguns fatores considerados fundamentais, quando se buscam princípios ativos de fonte natural¹, e.g. indicações ou recomendações populares com finalidades terapêuticas e a abundância da planta. Foram escolhidas aquelas que vicejam no Estado de Santa Catarina, e a seguir são demonstrados os principais resultados obtidos, tanto no que se refere às atividades biológicas quanto seus aspectos químicos.

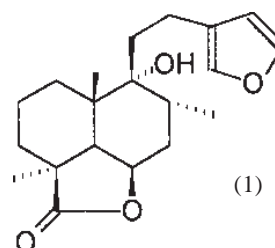
Marrubium vulgare L (Labiatae)

Planta herbácea nativa do planalto oeste europeu, a *M. vulgare* foi trazida para o Brasil por colonizadores, adaptando-se muito bem no planalto serrano catarinense. É popularmente conhecida como maromba ou marroio, sendo usada pelas comunidades rurais do Brasil e de outras partes do mundo como um importante agente terapêutico para o tratamento de diversas enfermidades, incluindo problemas gastroentéricos, doenças respiratórias e renais, febres, etc^{2,3}.

Devido ao amplo uso desta planta na medicina popular, procurou-se determinar cientificamente sua eficácia em diferentes

modelos experimentais “in vitro” e “in vivo”. Desta forma, verificou-se que o extrato hidroalcoólico obtido das raízes e partes aéreas de *M. vulgare* apresentou potente ação antiespasmódica em diversas preparações de músculos lisos, inibindo a ação de diferentes neurotransmissores, sendo mais seletivo para contrações colinérgicas⁴. Além disso, este extrato apresentou potente efeito analgésico quando analisado em vários modelos de dor em camundongos, sendo mais efetivo do que algumas drogas analgésicas disponíveis no mercado farmacêutico e usadas clinicamente⁵. Os estudos indicam que o mecanismo de ação analgésica desta planta envolve a inibição de diferentes agentes pró-inflamatórios, e não envolve os receptores opióides⁶. O efeito antiinflamatório foi confirmado no modelo de extravasamento vascular em orelhas de camundongos, onde o extrato hidroalcoólico desta planta promoveu inibição dose-dependente do extravasamento induzido pela histamina e pela bradicinina⁷.

Em relação à constituição química, foi evidenciada a presença de alguns compostos de interesse medicinal, como os conhecidos esteróides estigmasterol e Δ -sitosterol, os quais foram anteriormente relatados na literatura devido suas importantes propriedades antiinflamatórias^{8,9}. Estudos recentes têm demonstrado que estes compostos, associados a outros esteróides, são efetivos no tratamento da hiperplasia benigna de próstata (HBP), doença que atinge acima de 50% dos homens com idade superior a 50 anos⁹. O composto presente em maior concentração na planta foi identificado como a furanolactona marrubiina (1). Porém, foi verificado experimentalmente que este composto é produzido em maior concentração nas partes aéreas desta planta, e que o mesmo pode ser isolado com melhores rendimentos por cromatografia em coluna usando o polímero natural quitina como fase estacionária¹⁰. Sua ação analgésica é muito mais pronunciada do que a aspirina, indometacina e diclofenaco, quando analisado em alguns modelos clássicos de dor em camundongos¹¹.



Mais recentemente, foi também demonstrado que o extrato bruto de *M. vulgare* atua contra a hiperglicemia induzida pela aloxana em ratos¹².

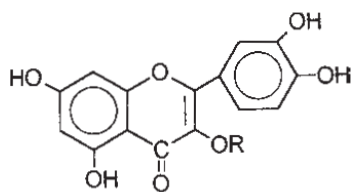
Os resultados obtidos até o presente momento sugerem que a *M. vulgare* produz distintos princípios ativos que atuam contra diferentes patologias, confirmando e validando assim o seu uso na medicina tradicional.

Bauhinia splendens HBK (Leguminosae)

É uma planta nativa, encontrada abundantemente na mata atlântica de diversas regiões do Brasil, sendo conhecida como “cipó-unha-de-boi”, “escada-de-macaco” ou “escada-de-jabuti”, devido à peculiaridade de sua casca, muito similar a uma escada. É amplamente empregada na medicina popular para combater diversas patologias, principalmente aquelas associadas a processos infecciosos e dolorosos¹³.

Foi verificado em nossos laboratórios que tanto as folhas como o caule desta planta possuem princípios ativos que atuam como analgésicos em modelos experimentais com camundongos^{14,15}. O mecanismo de ação analgésica do extrato hidroalcoólico dos caules não parece envolver os receptores opióides¹⁶. Também foi avaliado o perfil antibacteriano de alguns extratos e frações obtidos desta planta, cujos resultados indicaram a eficácia dos extratos mais polares contra distintas bactérias patogênicas, como *Staphylococcus aureus* e *Salmonella typhimurium*¹⁷.

A análise fitoquímica preliminar indicou a presença dos flavonóides rutina (2) e quercetina (3)¹⁸, dois compostos conhecidos que apresentam importantes efeitos farmacológicos^{19,20} além de uma mistura complexa de taninos¹⁸.



R= H (2)

R= Rutínósio (3)

Aleurites moluccana L. Willd. (Euphorbiaceae)

Consiste em uma árvore relativamente grande, sendo conhecida como “Nogueira-da Índia” ou “Nogueira-de-Iguape” e amplamente distribuída no território catarinense. Suas folhas e cascas do caule são frequentemente utilizadas para o tratamento de várias doenças, incluindo tumores, úlceras, febres, diarreias, desinteria, asma e processos dolorosos²¹.

Alguns estudos realizados anteriormente, por um grupo de pesquisa da Bélgica, demonstraram que os extratos da planta coletada no Havai exercem ações antivirais, especialmente contra o vírus HIV²², além de efeito antibacteriano contra *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*²³.

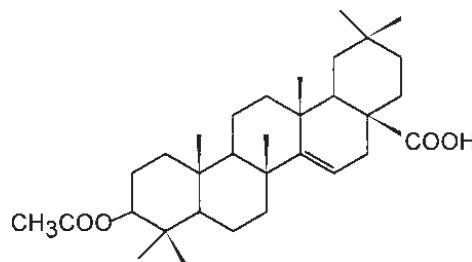
No entanto, estudos conduzidos em nossos laboratórios com a planta coletada em nossa região indicaram que os diferentes extratos obtidos de *A. moluccana* não foram eficazes contra bactérias, inclusive *S. aureus*²⁴ ou fungos²⁵ sugerindo a influência de fatores ambientais na biossíntese dos fitoconstituintes, que podem mudar a composição química das plantas^{1,26}. Isto pode ser confirmado pelo isolamento de outros compostos por diferentes pesquisadores, como a cumarina moluccanin²⁷ e os triterpenos moretenona e moretenol²⁸, os quais não foram detectados em nossos estudos. Por outro lado, demonstramos que os extratos brutos de diferentes partes da

A. moluccana e principalmente a fração hexânica apresentaram potencial analgésico em diferentes modelos experimentais de dor em camundongos. Os ensaios direcionados para o isolamento dos princípios ativos levaram à determinação do n-hentriacontano, alfa-amirina, beta-amirina, estigmasterol, beta-sitosterol, campesterol e ácido acetil aleuritólico (4), que inibiram significativamente as contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos²⁹⁻³².

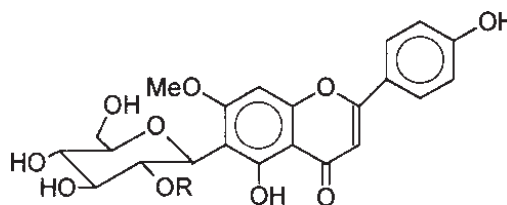
Mais recentemente, demonstramos que a swertisina (5), um flavonóide C-glicosídeo isolado das folhas desta planta³⁰, não exerce ação analgésica no modelo de contorções abdominais induzidas pelo ácido acético em camundongos³³. Ao contrário, seu derivado 2"-O-ramnose swertisina (6), foi cerca de 16 vezes mais potente do que a aspirina neste modelo, sugerindo que o grupo ramnosil é importante para a ação analgésica destes compostos³³.

Em relação à separação cromatográfica destes flavonóides, é importante mencionar que foram obtidos resultados promissores quando utilizou-se quitina complexada com átomos de ferro como fase estacionária em cromatografia em coluna³⁴.

A análise preliminar do mecanismo de ação analgésica do extrato hidroalcoólico das folhas desta planta sugere que o mesmo atua independente da ativação do sistema opióide ou da liberação de glicocorticóides endógenos³⁵.



(4)



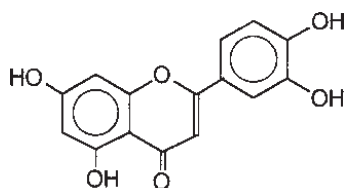
R= H (5)

R= Ramnose (6)

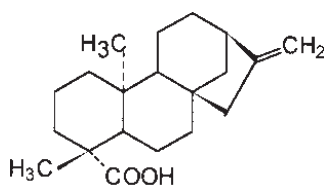
Wedelia paludosa D.C. (Compositae)

Planta ornamental usada em jardins e em residências, é conhecida popularmente pelos nomes de pseudo-arnica, margaridão, vedélia, pingo-de-ouro, etc. Muitas vezes é usada como remédio para curar várias moléstias, como problemas respiratórios, inflamações e dores^{36,37}. Os estudos desenvolvidos em nossos laboratórios com esta planta indicaram que a mesma produz vários compostos de interesse medicinal³⁸. Os extratos brutos desta planta apresentaram ações antibacterianas³⁹, analgésicas⁴⁰, antiespasmódicas⁴¹, antiinflamatórias⁴² e hipoglicemiantes⁴³. Os principais constituintes ativos foram identificados como sendo a luteolina (7), o ácido caurenóico (8) e uma nova lactona denominada paludolactona (9)^{44,45}. Um estudo comparativo envolvendo as diferentes partes da planta (flores, caules, folhas e raízes) demonstrou que apenas o extrato das flores não foi efetivo no combate a dor produzida pelo ácido

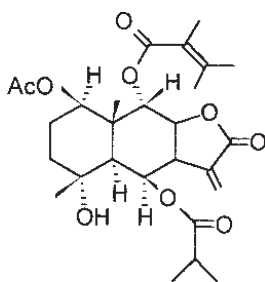
acético em camundongos. A análise fitoquímica indicou que as raízes apresentam a maior concentração de terpenóides, enquanto as flores produzem diferentes flavonóides que não são encontrados nas outras partes⁴⁶. Um destes flavonóides foi identificado como a chalcona coreopsina (10)⁴⁵.



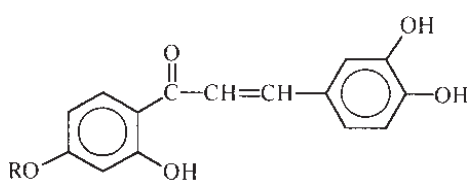
(7)



(8)



(9)



R= glicose (10)

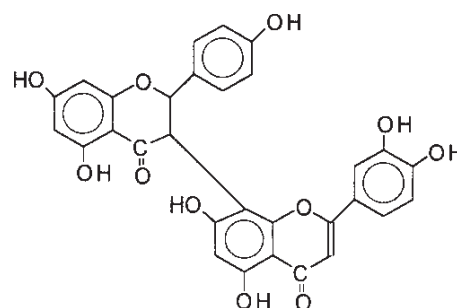
Rheedia gardneriana Pl. Tr. (Guttiferae)

Planta conhecida como bacopari, a *R. gardneriana* ocorre abundantemente em todo o país, sendo utilizada na medicina tradicional em vários quadros patológicos, incluindo inflamações, infecções e processos dolorosos^{47,48}. Embora alguns estudos tenham mostrado a presença de algumas importantes classes de metabólitos secundários, como esteróides e terpenóides⁴⁹, biflavonóides⁵⁰ e principalmente xantonas^{49,51-54}, não foram encontrados estudos que comprovassem cientificamente as apreçadas propriedades medicinais desta planta. Neste contexto, propusemos determinar quais os possíveis efeitos farmacológicos que esta planta poderia apresentar. Selecionou-se as folhas para um estudo inicial devido ser esta a parte mais usada na medicina

popular e também, devido à inexistência de investigação fitoquímica com esta parte da planta.

Um estudo fitoquímico orientado para o isolamento de substâncias com efeitos analgésicos possibilitou o isolamento de 4 biflavonóides, identificados como volkensiflavone (11), fukugetina ou morelloflavona (12), fukugesida (13) e GB-2a (14). Estes compostos, especialmente o 11, apresentaram considerável efeito analgésico quando testados no modelo de dor induzida pela formalina em camundongos, sendo mais eficazes do que a indometacina⁵⁵. Além disso, verificou-se que o extrato bruto hidroalcoólico das folhas de *R. gardneriana* foi efetivo como antiinflamatório em ratos, no modelo da pleurisia induzida pela carragenina⁵⁶, cujo efeito parece estar relacionado com a presença da fukugetina⁵⁷, composto presente em maior abundância nas folhas desta planta⁵⁵.

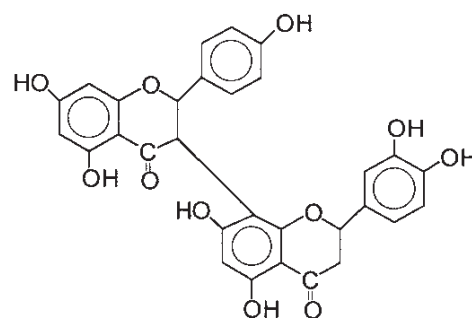
Recentemente, foi isolado um novo biflavonóide das folhas da *R. gardneriana*, que consiste no derivado metoxilado do GB-2a, que pode, com base nos dados espectroscópicos e comparação com os dados da literatura para moléculas similares, apresentar as estruturas (15) e (16). A exata posição do grupo metoxila não foi localizada inicialmente, devido a um efeito espectroscópico conhecido como atropimerismo⁵⁸, o qual parece ser característico de biflavonóides⁵⁸. No entanto, a comparação com outros flavonóides descritos na literatura contendo o grupo metoxila em posições 3 e 4 do anel aromático^{59,60}, permitiram evidenciar a estrutura 15 como a correta, a qual foi confirmada quando se realizou uma hidrólise básica, e se verificou a formação de vários derivados, incluindo o ácido isovanílico, o qual apresenta a metoxila na posição 4 do anel aromático. Este composto, submetido aos testes farmacológicos, apresentou efeitos analgésicos similares aos biflavonóides isolados anteriormente⁵⁷.



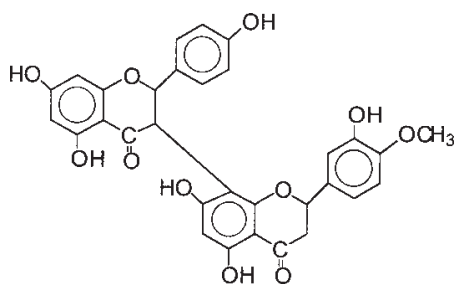
R₁ = R₂ = H (11)

R₁ = OH, R₂ = H (12)

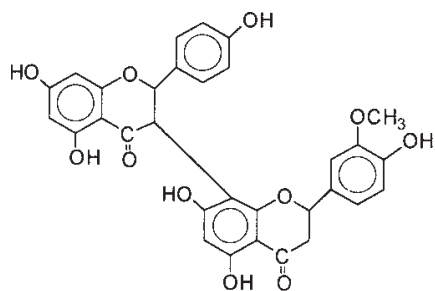
R₁ = OH, R₂ = ↑-D-gluc (13)



(14)



(15)



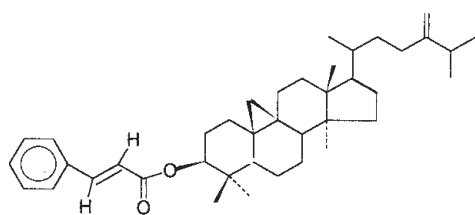
(16)

Epidendrum mosenii Rchb. f. (Orchidaceae)

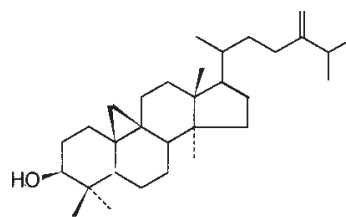
Conhecida popularmente como “orquídea-da-praia”, a *E. mosenii* viceja na região sul do país, especialmente no litoral catarinense, sendo empregada como ornamental e algumas vezes usadas na medicina popular com finalidades terapêuticas, especialmente contra as patologias relacionadas aos processos dolorosos e infecciosos⁶¹. Embora a família Orchidaceae contenha várias plantas com variada ação farmacológica^{62,63}, os estudos relativos ao gênero *Epidendrum* são raros e a *E. mosenii* foi investigada pela primeira vez por nosso grupo de pesquisa.

Os resultados indicaram um excelente efeito analgésico para o extrato metanólico obtido dos caules desta planta no modelo de dor induzida pelo ácido acético. Além dos esteróides campesterol, estigmasterol e beta-sitosterol, foram isolados os triterpenos folidotina (17) e 24-metileno-cicloartanol (18), os quais demonstraram potente efeito analgésico em vários modelos de dor^{61,64}. Considerando que na molécula da folidotina existe um grupo cinamoíla e que ligações desta natureza (éster) são quebradas com certa facilidade, ocorreram que talvez o composto 18 pudesse ser um artefato produzido pela hidrólise do composto 17. No entanto, os experimentos confirmaram que o composto 18 ocorre naturalmente na planta em questão.

Recentemente, foi analisado em nossos laboratórios se esta planta possui efeitos tóxicos que pudessem comprometer seus usos terapêuticos, mas os resultados preliminares não revelaram toxicidade em ratos ($DL_{50} > 5 \text{ g/kg}$)⁶⁵.



(17)



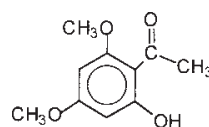
(18)

Sebastiania schottiana Muell. Arg. (Euphorbiaceae)

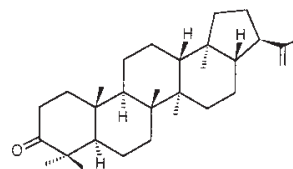
Planta conhecida como sarandí-negro, branquicho, branquilha ou simplesmente quebra-pedra, a *S. schottiana* ocorre abundantemente nas pequenas ilhas das corredeiras do rio Itajaí-açú, em Santa Catarina, sendo usada pela população como remédio para combater afecções renais e infecções⁶⁶.

Em 1986, Calixto e cols.⁶⁷ relataram que os extratos obtidos das partes aéreas desta planta possuíam ação antiespasmódica em diferentes preparações “in vitro”, efeito este comprovado posteriormente estar relacionado com a presença da acetofenona denominada xantoxilina (19), presente com bom rendimento na planta (~ 0,25 %)⁶⁸. Cabe mencionar que esta substância, usada como protótipo, originou inúmeros derivados com importantes ações farmacológicas, tais como antiespasmódicas^{69,70}, analgésicas⁷¹, antiinflamatórias⁷¹ e antifúngicas⁷².

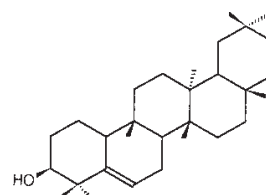
Por outro lado, o extrato apresentou efeito analgésico em camundongos, o qual não foi evidenciado para a xantoxilina⁷⁰ levando-nos a determinar os compostos que poderiam estar sendo responsáveis por este efeito do extrato. Assim, os estudos fitoquímicos realizados com as partes aéreas e com as raízes da *S. schottiana* revelaram a presença de dois triterpenos que apresentaram uma notável ação analgésica em diferentes modelos de dor, os quais foram identificados como o glutinol (20) e a moretenona (21), todos mostrando-se várias vezes mais potentes do que o extrato bruto e que alguns fármacos padrões^{73,74}.



(19)



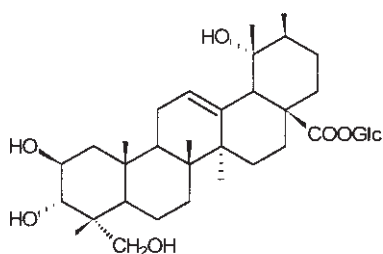
(20)



(21)

Rubus imperialis Chum. Schl. (Rosaceae)

O Gênero *Rubus* é constituído de muitas espécies que são empregadas na medicina popular de vários países para o tratamento de diferentes patologias, especialmente diabetes mellitus. A *R. imperialis* ocorre abundantemente no sul do Brasil, sendo conhecida como amora-branca, amora-do-mato ou amora-brava. Esta planta, além de ser usada pelas comunidades rurais para tratar de diabetes, é usada como remédio para combater outras enfermidades, algumas relacionadas à dor. Neste contexto, alguns extratos obtidos de diferentes partes da planta (folhas, caule, raiz) foram testados em alguns modelos de dor específicos, os quais mostraram-se ativos⁷⁵. O principal componente ativo foi identificado como o triterpeno Nigaichigoside F1 (22), o qual foi isolado com alto rendimento das folhas. Este composto foi aproximadamente 30 vezes mais potente do que a aspirina e o paracetamol no teste de contorções em camundongos, além de prevenir tanto a dor de origem neurogênica como a dor de origem inflamatória do teste da formalina em camundongos⁷⁶.



(22)

CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS

Como pode ser observado, muitos resultados promissores sob os aspectos químicos e farmacológicos foram obtidos nos 5 anos de implantação do Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR) na UNIVALI. Cabe ressaltar que muitos extratos, frações ou compostos puros estudados foram, em alguns casos, muitas vezes mais potentes do que alguns fármacos disponíveis no mercado e usados na terapêutica. Isto só foi possível, em muitos casos, devido às recomendações da medicina popular, que auxiliaram consideravelmente na seleção dos modelos farmacológicos a serem utilizados.

No entanto, muito há de se fazer, uma vez que novos testes estão sendo otimizados e em breve novas linhas de pesquisa nesta área serão implantadas, fato que permitirá um melhor conhecimento sobre o potencial terapêutico de nossa flora. Os avanços obtidos só foram possíveis devido à colaboração de várias Instituições do país e do exterior, que tem auxiliado sobremaneira no desenvolvimento destas pesquisas.

Espera-se que no futuro, o NIQFAR e muitos outros núcleos de pesquisa do Brasil tenham a atenção dos órgãos governamentais no sentido de que seja implantada uma política científica orientada para o desenvolvimento de novos e importantes fitofármacos, de origem essencialmente brasileira, o que é muito raro na atualidade. Espera-se também que as indústrias nacionais se manifestem, pois somente com universidades, poder público e iniciativa privada caminhando na mesma direção, poderemos impulsionar o desenvolvimento da fitoterapia no país.

AGRADECIMENTOS

O autor agradece a todos os professores e acadêmicos integrantes do NIQFAR, responsáveis pelos resultados descritos, ao CCS e à PropPEX/UNIVALI pela valiosa e constante cola-

oração. Agradece também aos órgãos de fomento do país (CNPq, CAPES, FINEP) e às Instituições/pesquisadores que participaram efetivamente no desenvolvimento de muitos projetos, possibilitando a obtenção de grande parte dos resultados descritos neste artigo.

REFERÊNCIAS

1. Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A.; *Quim. Nova* **1998**, *21*, 99.
2. Cirilo, V. K.; *Manual de Plantas Mediciniais*, Ed. Assessor, Francisco Beltrão, PR, 1993, p. 102.
3. Knöss, W. In *Biotechnology in Agriculture and Forestry* 43; Bajaj, Y. P. S, Ed.; Springer, Berlin, 1999; p. 275.
4. Schlemper, V.; Ribas, A.; Nicolau, M.; Cechinel Filho, V.; *Phytomedicine* **1996**, *3*, 211.
5. Souza, M. M.; Jesus, R. A. P.; Cechinel Filho, V.; Schlemper, V.; *Phytomedicine* **1998**, *5*, 103.
6. Bertani, A. C.; Jesus, R. A. P.; Monografia de Conclusão de Curso (Farmácia), UNIVALI, Itajaí, SC, 1997.
7. Molinari, M.; Cavalli, R.; Cechinel Filho, V.; Schlemper, V.; *XII Reunião Anual da FESBE*, Caxambu, MG, 1997, 17.025.
8. Handa, S. S.; Chawla, A. S.; Sharma, A. K.; *Fitoterapia* **1992**, *63*, 3.
9. Niero, R.; *Dissertação de Mestrado*, UFSC, Florianópolis, SC, 1994.
10. Rodrigues, C. A.; Savi, A. O. S.; Schlemper, V.; Reynaud, F.; Cechinel Filho, V.; *Chromatographia* **1998**, *47*, 449.
11. Jesus, R. A. P.; Cechinel Filho, V.; Oliveira, A. E.; Schlemper, V.; *Phytomedicine*, **2000**, *7*, 111.
12. Novaes, A. P.; Rossi, C.; Schlemper, V.; Cechinel Filho, V.; Burger, C.; *XV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil*, Águas de Lindóia, SP, p. 70, 1998.
13. Pio Correia, M.; *Dicionário de Plantas Úteis do Brasil*, IBDF, Brasília, DF, V. 2, 1984, p.295.
14. Cechinel Filho, V.; Breviglieri, E.; Willain Filho, A.; Santos, A. R. S.; *Rev. Bras. Farm.* **1995**, *76*, 115.
15. Breviglieri, E.; Monografia de Conclusão de Curso (Farmácia), UNIVALI, Itajaí, SC, 1997.
16. Willain Filho, A.; Breviglieri, E.; Cechinel Filho, V.; Santos, A. R. S.; *J. Pharm. Pharmacol.* **1997**, *49*, 823.
17. Savi, A.O.S.; Breviglieri, E.; Bella Cruz, A.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; *Rev. Biol. Trop.* **1997**, *45*, 601.
18. Breviglieri, E.; Willain Filho, A.; Santos, A. R. S.; Cechinel Filho, V.; *XIV Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil*, Florianópolis, SC, p. 153, 1996.
19. Pathak, D.; Pathak, K.; Sigla, A.K.; *Fitoterapia* **1991**, *62*, 371.
20. Calixto, J. B.; Santos, A. R. S.; Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A.; *Med. Res. Rev.* **1998**, *18*, 225.
21. Duke, J. A.; *Handbook of Medicinal Herbs*, CRC Press, USA, 1991; p.29.
22. Locher, C.P.; Witvrouw, M.; Béthune, M.P.; Burch, M.T.; Mower, H. F.; Davis, H.; Lasure, A.; Pauwels, R.; De Clercq, E.; Vlietinck, A. J.; *Phytomedicine* **1996**, *2*, 259.
23. Locher, C. P.; Burch, M. T.; Mower, H. F.; Davis, H.; Van-Poel, B.; Lasure, A.; Vanden-Berghe, D. A.; Vlietinck, A. J.; *J. Ethnopharmacol.* **1995**, *49*, 23.
24. Meyre-Silva, C.; Monografia de Conclusão de Curso (Farmácia), UNIVALI, Itajaí, SC, 1997.
25. Meyre Silva, C.; *Dissertação de Mestrado*, UFSC, Florianópolis, SC, 2000.
26. Júnior, A. A. S.; Vizzotto, V.; *Agrop. Catarinense* **1996**, *9*, 5.
27. Shansuddin, T.; Rahman, W.; Khan, S. A.; Shansuddin, K.; Kintzinger, J. B.; *Phytochemistry* **1988**, *27*, 1908.
28. Hui, W. H.; Ho, C. T.; *Aust. J. Chem.* **1968**, *21*, 1675.

29. Santos, A. R. S.; Niero, R.; Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A.; Pizzolatti, M. G.; Delle Monache, F.; Calixto, J. B.; *Planta Med.* **1995**, *61*, 329.
30. Meyre Silva, C.; Mora, T. C.; Santos, A. R. S.; Dal Magro, J.; Yunes, R. A.; Delle Monache, F.; Cechinel Filho, V.; *Acta Farm. Bon.* **1997**, *16*, 169.
31. Perez, M. T. L.; Delle Monache, F.; Pizzolatti, M. G.; Santos, A. R. S.; Beirith, A.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; *Phytother. Res.* **1998**, *12*, 209.
32. Meyre Silva, C.; Mora, T. C.; Biavatti, M. W.; Santos, A. R. S.; Dal Magro, J.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; *Phytomedicine* **1998**, *5*, 109.
33. Meyre Silva, C.; Yunes, R. A.; Santos, A. R. S.; Dal Magro, J.; Delle Monache, F.; Cechinel Filho, V.; *Planta Med.*, **1999**, *65*, 293.
34. Rodrigues, C. R. Comunicação pessoal.
35. Meyre Silva, C.; Yunes, R. A.; Dal Magro, J.; Cechinel Filho, V.; Santos, A. R. S.; Manuscrito em preparação.
36. Roque, N. F.; Gianella, T. L.; Giesbrecht, A. M.; Barbosa, R. de C. S. B. C.; *Rev. Latinameric. Quim.* **1987**, *18*, 110.
37. Michalak, E. *Apontamentos Fitoterápicos da Irmã Eva Michalak*, Ed. EPAGRI, Florianópolis, SC, 1997, p. 60.
38. Block, L. C.; Monografia de Conclusão de Curso (Farmácia), UNIVALI, Itajaí, SC, 1997.
39. Schlemper, S. R. M.; Cordeiro, F.; Block, L. C.; Cechinel Filho, V.; *Alcance* **1998**, *5*, 14.
40. Manczak, A.; Floriani, A. E. O.; Block, L. C.; Cechinel Filho, V.; Santos, A. R. S.; *XIV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Florianópolis, SC, 1996, p. 95.
41. De Bortoli, Monografia de Conclusão de Curso (Farmácia), UNIVALI, Itajaí, SC, 2000.
42. Santos, A. R. S.; Cechinel Filho, V.; manuscrito em preparação.
43. Rossi, C.; Novaes, A. P.; Niero, R.; Schlemper, V.; Cechinel Filho, V.; Burger, C.; *Thérapie*, submetido.
44. Block, L. C.; Santos, A. R. S.; Souza, M. M.; Scheidt, C.; Yunes, R. A.; Santos, M. A.; Delle Monache, F.; Cechinel Filho, V.; *J. Ethnopharmacol.* **1998**, *61*, 85.
45. Block, L. C.; Scheidt, C.; Santos, A. R. S.; Yunes, R. A.; Delle Monache, F.; Cechinel Filho, V.; *XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Águas de Lindóia, SP, 1998, p. 135.
46. Block, L. C.; Scheidt, C.; Quintão, N. L. M.; Santos, A. R. S.; Cechinel Filho, V.; *Pharmazie*, **1998**, *53*, 716.
47. Balmé, F. *Plantas Medicinais*. Ed. Hemus, São Paulo, 1982.
48. Verdi, L. G. Monografia, FURB, Blumenau, SC, 1996, p. 2.
49. Braz Filho, R.; Cavalcante de Magalhães, G.; Gottlieb, O. R.; *Phytochemistry* **1970**, *9*, 673.
50. Botta, R.; Mac-Quhae, M.; Delle Monache, G.; Delle Monache, F.; De Mello, J. F.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 1053.
51. Delle Monache, G.; Delle Monache, F.; Marini-Bettólo, G. B.; Alves de Lima, R.; *J. Nat. Prod.* **1983**, *46*, 655.
52. Delle Monache, G.; Botta, R.; De Mello, J. F.; Coelho, J. S. B.; Menichini, F.; *J. Nat. Prod.* **1984**, *47*, 620.
53. Delle Monache, G.; Delle Monache, F.; Waterman, P. G.; Crichton, E. G.; Alves de Lima, R.; *Phytochemistry* **1984**, *23*, 1757.
54. Mandal, S.; Das, P. C.; Joshi, P. C.; *J. Indian Chem. Soc.* **1992**, *69*, 611.
55. Luzzi, R.; Guimarães, C. L.; Verdi, L. G.; Simionatto, E. L.; Delle Monache, F.; Yunes, R. A.; Floriani, A. E. O.; Cechinel Filho, V.; *Phytomedicine* **1997**, *4*, 141.
56. Silva, R. E.; Vieceli, L. V.; Furlan, S. P.; Guimarães, C. L.; *IX Reunião Anual da FESBE*, Caxambu, MG, 1994, p. 193.
57. Cechinel Filho, V.; Silva, K. L.; Souza, M. M.; Oliveira, A. E.; Yunes, R. A.; Guimarães, C. L.; Verdi, L. G.; Simionatto; *Z. Naturforsch.*, no prelo.
58. Häfner, A.; Frahm, A. W.; *Planta Med. (Suppl.)* **1993**, *59*, A604.
59. Wagner, H.; Chari, V. M.; Sonnenblichler, J.; *Tetrahedron Let.* **1976**, *21*, 1799.
60. Agrawal, P. K. ¹³C NMR of Flavonoids, Elsevier, 1989, p. 106.
61. Floriani, A. E. O.; Ferreira, J.; Santos, A. R. S.; Delle Monache, F.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; *Pharmazie* **1998**, *53*, 426.
62. Lee, Y. H.; Park, J. D.; Baek, N. I.; Kim, S. I.; Ahn, B. Z.; *Planta Med.* **1995**, *61*, 178.
63. Wu, C. R.; Hsieh, M. T.; Huang, S. C.; Peng, W. H.; Chang, Y. S.; Chen, C. F.; *Planta Med.* **1996**, *62*, 317.
64. Ferreira, J.; Oliveira, A. E.; Delle Monache, F.; Cechinel Filho, V.; Santos, A. R. S.; *Life Sciences* **2000**, *66*, 791.
65. Zamban, C.; Maia, F.; Cardozo, A. H. M.; Souza, M. M.; Floriani, A. E. O.; Cechinel Filho, V.; Pedrosa, R. C.; Geremias, R. *XV Simpósio de Plantas Medicinais do Brasil*, Águas de Lindóia, SP, 1998, p. 172.
66. Miguel, O. G.; *Dissertação de Mestrado*, UFSC, Florianópolis, SC, 1987.
67. Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; Miguel, O. G.; Rae, G. A.; *Planta Med.* **1986**, *52*, 444.
68. Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; Miguel, O. G.; Rae, G. A.; *Planta Med.* **1990**, *56*, 31.
69. Cechinel Filho, V.; Nunes, R. J.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; *Quim. Nova* **1993**, *16*, 189.
70. Cechinel Filho, V.; Miguel, O. G.; Nunes, R. J.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; *J. Pharm. Sci.* **1995**, *84*, 473.
71. Cechinel Filho, V.; Vaz, Z. R.; Zunino, L.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; *Eur. J. Med. Chem.* **1996**, *31*, 833.
72. Pinheiro, T. R.; Zacchino, S.; Santecchia, C.; López, S.; Yunes, R. A.; Cechinel Filho, V.; *Drug Res.* **1999**, *49*, 1039.
73. Cechinel Filho, V.; Gaertner, M.; Santos, A. R. S.; Cani, G. S.; Roos, J. F.; Müller, L. *Alcance*, **1998**, *5*, 77.
74. Gaertner, M.; Müller, L.; Roos, J. F.; Cani, G. S.; Santos, A. R. S.; Niero, R.; Calixto, J. B.; Yunes, R. A.; Delle Monache, F.; Cechinel Filho, V.; *Phytomedicine* **1999**, *6*, 41.
75. Busato, A. C.; Moser, R.; Souza, M. M.; Cechinel Filho, V.; Yunes, R. A.; Niero, R.; *Fitoterapia*, no prelo.
76. Niero, R.; Cechinel Filho, V.; Souza, M. M.; Montanari, J. L.; Yunes, R. A.; Delle Monache, F.; *J. Nat. Prod.* **1999**, *62*, 1145.