



Espécies vegetais descritas em área de reserva da biosfera da Mata Atlântica como fonte para novos compostos bioativos

Plant species described in an Atlantic Forest biosphere reserve area as a source for new bioactive compounds

<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2024.1731>

Silva, Fernando Vítor de Vasconcelos Rodrigues¹

 <https://orcid.org/0009-0005-9425-2712>

Silva, Gloria Narjara Santos da^{*}

 <https://orcid.org/0000-0002-6584-201X>

¹Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Farmácia. Rua Barão de Jeremoabo, Ondina, CEP 40170-115, Salvador, BA, Brasil.

*Correspondência: gloriasilva@ufba.br.

Resumo

Esse trabalho consistiu na revisão sistemática da literatura referente às espécies vegetais catalogadas no Parque das Dunas de Salvador - BA, região aclamada com o título de reserva da biosfera da Mata Atlântica pela UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). O critério de inclusão foram pesquisas sobre atividade farmacológica, perfil fitoquímico e tóxico das espécies, das bases de dados PubMed, SciELO e Science Direct, em português e inglês, sem período delimitado. Como descritores foram utilizados os nomes científicos das trinta espécies catalogadas. Os metabólitos secundários isolados e ativos tiveram os parâmetros físico-químicos e predição da toxicidade *in silico* avaliados. Verificou-se que, das trinta espécies doze foram investigadas quanto à atividade farmacológica e/ou perfil fitoquímico e tóxico, com maioria dos estudos envolvendo *Chrysobalanus icaco* L. (Chrysobalanaceae). Encontrou-se vinte cinco compostos bioativos, predominantemente das classes terpeno e flavonoide, e dezoito estudos com avaliação da segurança de sete espécies. A análise *in silico* mostrou que dez compostos não violaram as regras de Lipinski e Veber, e apenas três com alto potencial tóxico. Essa revisão reuniu dados que apontaram para a utilização de produtos naturais do território brasileiro em pesquisas que poderão culminar no desenvolvimento de fármacos inovadores.

Palavras-chave: Parque das Dunas. Espécies vegetais. Mata Atlântica. Propriedades Farmacológicas. Perfil Tóxico. Predição *in silico*. Metabólitos secundários.

Abstract

This work consists of a systematic review of the literature related to the plant species cataloged in Parque das Dunas, Salvador-BA, a region acclaimed by the title of Atlantic Forest biosphere reserve by UNESCO (United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization). We included studies containing data on pharmacological activity, phytochemical and toxic profile of the species, from PubMed, SciELO and Science Direct databases, in Portuguese and English, without a delimited period. The scientific names of the thirty cataloged species were used as descriptors. The physicochemical parameters and prediction *in silico* toxicity were evaluated for the isolated and active compounds. As result, it was verified that of the thirty species, twelve were investigated for pharmacological activity and/or phytochemical and toxic profile, and the majority of the studies involving *Chrysobalanus icaco* L. (Chrysobalanaceae). Twenty-five bioactive compounds isolated predominantly of the terpene and flavonoid classes, and in eighteen studies the safety of seven species was evaluated. The *in silico* analysis showed ten compounds did not violate the Lipinski and Veber rules, and only three with high toxic potential. This review gathers data that point to the use of natural products from Brazilian territory in research that may culminate in development of innovative drugs.

Keywords: Parque das Dunas. Plant species. Atlantic Forest. Pharmacological Properties. Toxic Profile. *In silico* prediction. Secondary metabolites.

Introdução

A dimensão continental do território brasileiro resulta em diferentes zonas climáticas e geográficas, que consequentemente culminam na formação de distintos biomas. Devido a suas florestas e todos os ecossistemas existentes, pode-se dizer que o Brasil é um dos 17 países megadiversos do mundo, com exuberante diversidade biológica, tanto em número de espécies quanto na variedade e na complexidade de seus biomas^[1]. Dentre estes biomas, vale ressaltar a Mata Atlântica que se estende desde o estado do Ceará até o Rio Grande do Sul, sendo considerada mundialmente como uma das áreas de prioridade para conservação, devido a sucessivos impactos resultantes de diferentes ciclos de exploração, o que levou a uma drástica redução na cobertura vegetal natural^[2].

Compondo o bioma da Mata Atlântica encontram-se as regiões de restinga, que são definidas como deposições arenosas recentes paralelas à costa, com vegetação rasteira ou inexistente, que podem variar de acordo com fatores como proximidade do ambiente marinho, geomorfologias distintas e nível de sucessão ecológica^[3,4].

A diversidade da flora que compõe a Mata Atlântica no Brasil é vasta e se constitui como um forte destaque para o cenário econômico e turístico, sendo também uma grande vantagem quando está vinculada à pesquisa e desenvolvimento de fármacos, através da obtenção de moléculas bioativas inéditas.

Como exemplo de iniciativa para a preservação do bioma Mata Atlântica pode-se citar o Parque Municipal das Dunas, na cidade de Salvador, Bahia, com extensão de 6 milhões de metros quadrados de cobertura vegetal original, conservando o último remanescente do ecossistema de dunas, lagoas e restingas da cidade. Essa área de cobertura vegetal original é administrada pela UNIDUNAS (uma OSCIP- Organização da Sociedade Cível de Interesse Público), e tem foco no desenvolvimento de pesquisas científicas e educação ambiental. Desde 1981, quando o Governo da Bahia decretou a área de preservação do Abaeté,

o Parque das Dunas tem tido importantes conquistas como o Título de Reserva da Biosfera da Mata Atlântica (RBMA) – UNESCO, em 2014, de grande relevância internacional, tendo vários países envolvidos na sua conservação e preservação [5].

Esse patrimônio baiano abriga grande quantidade de espécies vegetais que necessitam ser estudadas intensivamente, dentre as quais podem ser citadas o Guajuru (*Chrysobalanus icaco* L. (Chrysobalanaceae)), Velame-do-campo (*Croton campestris* A.St.-Hil. (Euphorbiaceae)) e a Mataíba (*Matayba guianensis* Aubl. (Sapindaceae)), utilizadas na medicina popular e descritas na literatura com variadas atividades biológicas, tais como, antimicrobiana [6], antifúngica [7], anti-inflamatória [8], antidiabética [9], entre outras.

Tendo em vista o potencial de pesquisa com produtos naturais para desenvolvimento de novos fármacos, essa revisão abrange os relatos da literatura sobre as propriedades farmacológicas das espécies vegetais catalogadas no Parque das Dunas, incluindo ainda estudos sobre o perfil fitoquímico e tóxico. A compilação dessas informações visa incentivar e auxiliar no avanço das pesquisas dessas espécies vegetais no âmbito da aplicação farmacoterapêutica.

Material e Método

Seleção dos estudos nas bases de dados

O trabalho foi desenvolvido através de uma revisão sistemática da literatura utilizando as seguintes bases de dados indexadas: PubMed (U.S National Library of Medicine), SciELO (Scientific Eletronic Library Online) e Science Direct. A busca do material para elaboração deste estudo considerou publicações nos idiomas português e inglês, sem delimitação de tempo. Como descritores foram utilizados os nomes científicos das trinta espécies vegetais catalogadas no Parque das Dunas: *Agarista coriifolia* (Thunb.) J.D. Hook. ex Nied. (Ericaceae), *Byrsonima microphylla* A.Juss. (Malpighiaceae), *Calycolpus legrandii* Mattos (Myrtaceae), *Catasetum roseoalbum* (Hook.) Lindl. (Orchidaceae), *Chamaecrista ramosa* (Vogel) H.S.Irwin & Barneby (Fabaceae), *Chrysobalanus icaco* L., *Coccoloba ramosissima* Wedd. (Polygonaceae), *Comolia ovalifolia* (DC.) Triana (Melastomataceae), *Comanthera imbricata* (Körn.) L.R.Parra & Giul. (Eriocaulaceae), *Croton campestris* A.St.-Hil., *Davilla flexuosa* A.St.-Hil. (Dilleniaceae), *Epidendrum cinnabarinum* Salzm. (Orchidaceae), *Gomphrena duriuscula* Moq. (Amaranthaceae), *Guapira pernambucensis* (Casar.) Lundell (Nyctaginaceae), *Guettarda platypoda* DC. (Rubiaceae), *Humiria balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. (Humiriaceae), *Kielmeyera reticulate* Saddi (Calophyllaceae), *Matayba guianensis* Aubl., *Manilkara salzmännii* (A.DC.) H.J.Lam (Sapotaceae), *Ouratea suaveolens* (A.St.-Hil.) Engl. (Ochnaceae), *Protium bahianum* Daly (Burseraceae), *Psittacanthus dichroos* (Mart.) Mart. (Loranthaceae), *Swartzia apetala* Raddi (Fabaceae), *Stigmaphyllon paralias* A.Juss. (Malpighiaceae), *Smilax rufescens* Griseb. (Smilacaceae), *Struthanthus polyrhizus* (Mart.) Mart. (Loranthaceae), *Vanilla bahiana* Hoehne (Orchidaceae), *Vellozia dasypus* Seub. (Velloziaceae), *Vitex cymosa* Bertero ex Spreng. (Lamiaceae) e *Waltheria cinerescens* A.St.-Hil. (Malvaceae). Durante a pesquisa, não foram utilizadas as sinônimas botânicas das espécies, mas somente o nome botânico principal. Para todas as espécies vegetais foi utilizado como critério de inclusão estudos contendo atividade farmacológica e/ou perfil fitoquímico e tóxico, em artigos disponíveis na integra nas bases de dados.

Predição *in silico*

Os metabólitos secundários isolados e ativos farmacologicamente nos estudos encontrados foram avaliados *in silico* quanto aos parâmetros de *Drug-likeness* e predição da toxicidade, utilizando *Swiss ADME web tool*^[10] e *Osiris DataWarrior 5.5.0*^[11], respectivamente. Para os estudos de *Drug-likeness* foram analisados os parâmetros das regras de Lipinski^[12] (Peso molecular, LogP, doadores e aceptores de ligações de hidrogênio) e de Veber^[13] (número de ligações rotativas e área de superfície polar topológica (TPSA)), os quais consistem na predição de informações que irão interferir, por exemplo, na farmacocinética dos fármacos, mais precisamente na biodisponibilidade oral.

Quanto à predição de toxicidade, calculada no software *Osiris*, foram considerados os parâmetros de mutagenicidade, tumorigenicidade, irritabilidade e efeito reprodutivo, codificados por cores, em que o potencial alto, intermediário e baixo de toxicidade é representado pelas cores vermelho, amarelo e verde, respectivamente.

Resultados e Discussão

A busca referente a pesquisas científicas das trinta espécies vegetais catalogadas no Parque das Dunas resultou em 77 artigos nas bases de dados PubMed, SciELO e Science Direct, que atendiam os critérios de inclusão definido para a revisão e após exclusão dos registros duplicados. Esses artigos foram publicados entre os anos de 1967 até fevereiro de 2024, nos idiomas: português ou inglês. Dentre as trinta espécies vegetais catalogadas no Parque das Dunas, doze apresentaram estudos referentes à propriedade farmacológica e/ou perfil fitoquímico e tóxico. Os estudos referentes à propriedade farmacológica são apresentados na sequência com destaque para oito espécies vegetais menos investigadas, a fim de corroborar com o aumento de pesquisas para as mesmas. Quanto ao perfil fitoquímico, no item *Metabólitos Secundários*, são apresentadas na **FIGURA 1** vinte e cinco estruturas químicas de compostos farmacologicamente ativos, pertencentes principalmente às classes dos terpenos e flavonoides. No item *Perfil Toxicológico*, são apresentadas dezoito pesquisas com investigação predominante para *C. icaco* L. em seis estudos. Na predição da toxicidade, no item *Predição in silico*, foram avaliados os vinte cinco metabólitos secundários isolados e descritos como responsáveis pela atividade farmacológica, uma vez que estudos neste sentido ainda são pouco explorados para as espécies vegetais revisadas. Os parâmetros que fazem parte das regras de Lipinski e Veber foram utilizados em estudos *Drug-likeness in silico* para esses metabólitos, a fim de contribuir com geração de dados referentes à biodisponibilidade por via oral.

Propriedade Farmacológica

Dez das doze espécies vegetais dessa revisão apresentaram em quarenta e nove pesquisas possuir diversas atividades biológicas, sendo as mais frequentemente relatadas: antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antitumoral, através de ensaios *in vitro*, *in vivo* e *in silico* para diferentes farmacógenos (folhas, caules, raízes e frutos) analisados na forma de extratos, frações, óleos essenciais e/ou seus compostos isolados. Em menor número, incluem estudos contendo a avaliação da atividade antioxidante, antidiabética e quimiopreventiva.

No que tange a propriedade farmacológica, a espécie vegetal com maior número de estudos nas bases de dados selecionadas foi *C. icaco* L., com dezoito artigos publicados entre os anos de 1991 e 2020. Esta espécie pertence à família Chrysobalanaceae que possui 18 gêneros, com aproximadamente 525 espécies. Popularmente

conhecida como guajuru ou abajeru possui um amplo uso popular de suas folhas, cascas e raízes para tratar doenças como diabetes, diarreia, inflamação, síndrome da imunodeficiência adquirida, infecções bacterianas e câncer^[14]. Nos dezoito artigos encontrados foram relatadas as atividades anti-HIV^[15] relacionada ao diterpeno ácido ent-15-oxo-kaur-16-en-19-óico (1; **FIGURA 1**), anti-angiogênese^[16], antitumoral^[17-20] atribuída à presença do triterpeno ácido pomólico (2; **FIGURA 1**), antioxidante^[21], antileishmania^[22], hipoglicêmica^[9], anti-proliferativa e anti-inflamatória^[23], analgésica^[24], antifúngica^[25], além de tratar ou prevenir a obesidade^[26-28], melhorar a homeostase da glicose e a resistência à insulina^[29,30] e demonstrar potencial protetor a danos ao DNA causados pelo quimioterápico doxorrubicina^[31,32].

A segunda espécie vegetal com maior número de investigação quanto à propriedade farmacológica foi *C. campestris* A.St.-Hil., com dez artigos publicados entre os anos de 2011 e 2020. Popularmente conhecida como velame-do-campo, a espécie pertence ao segundo maior gênero da família Euphorbiaceae, com cerca de 1.200 a 1.300 espécies distribuídas nas regiões tropicais e subtropicais^[33,34]. O velame-do-campo configura-se como uma espécie arbustiva que pode alcançar até 2 metros de altura, possuindo grande importância etnofarmacológica por ser benéfico para dores em geral, gripe, constipação, bronquite, pneumonia, asma, acidente vascular cerebral, problemas oculares e aftas^[8]. Os estudos científicos dos dez artigos mostraram para *C. campestris* A.St.-Hil. efeito potencializador da atividade antibiótica da norfloxacina^[35], canamicina e neomicina^[6], amicacina^[36], aminoglicosídeos^[37], atividade antimicrobiana^[38], antibacteriana e antifúngica^[39], efeito citoprotetor contra lesão gástrica^[40], antitumoral^[41], anti-inflamatória e anti-edematogênica^[9], sendo as duas últimas em termos de avaliação de composto isolado teve o β -cariofileno (3; **FIGURA 1**) avaliado, e neuroprotetora^[42], relacionada ao ácido gálico (4; **FIGURA 1**).

Na sequência as oito espécies vegetais menos investigadas (contendo entre um a seis artigos publicados), serão apresentadas em subitens com estudos descritos de forma mais detalhada, a fim de incentivar a ampliação das pesquisas para as mesmas.

***Byrsonima microphylla* A. Juss. (Malpighiaceae)**

O gênero *Byrsonima*, pertencente à família Malpighiaceae, é composto por aproximadamente 150 espécies^[43], sendo algumas destas utilizadas em rituais de indígenas brasileiros devido ao efeito alucinógeno e narcótico de seus constituintes^[44]. A espécie vegetal *B. microphylla* A. Juss. é endêmica no Brasil, sendo um arbusto com ocorrência no nordeste brasileiro, especialmente em região de restinga no estado baiano^[45]. As espécies do gênero *Byrsonima* são reconhecidas pelo uso com propósito medicinal como antiasmático, febre e infecções de pele^[46].

Para *B. microphylla* A. Juss. foi encontrado um artigo publicado em 2005, contendo estudo referente à investigação do seu potencial antioxidante. Nesta pesquisa, foi avaliado o perfil antioxidante dos metabólitos secundários (3-hidroxi-2-metoxi-8,8,10-trimetil-8H-antracen-1,4,5-triona, 3,7-dihidroxi-2-metoxi-8,8,10-trimetil-7,8-dihidro-6H-antracen-1,4,5-triona, (2S*,10aR*)-2,8-dihidroxi-6-metoxi-1,1,7-trimetil-2,3,10,10a-tetrahidro-1H-fenantren-9-ona, (2S,3S)-30-hidroxi-40,5,7-trimetoxi-flavan-3-ol) isolados do caule de *B. microphylla* A. Juss.. Os ensaios empregados foram referentes à avaliação da inibição de autooxidação do β -caroteno em suspensão de ácido linoleico e o DPPH (1,1-difenil-2-picrilhidrazil). Os compostos isolados não apresentaram atividade antioxidante quando comparados com antioxidantes comerciais (galato de propila e α -tocoferol)^[45].

***Guettarda platypoda* DC. (Rubiaceae)**

O gênero *Guettarda* é composto por cerca de 180 espécies distribuídas em região tropical e neotropical, sendo 24 espécies distribuídas no território brasileiro^[47]. *G. platypoda* DC., conhecida popularmente como angélica ou angélica-do-mato, é uma espécie vegetal arbustiva pertencente à família Rubiaceae, encontrada no nordeste brasileiro^[48]. No aspecto etnofarmacológico, a raiz de *G. platypoda* DC. é utilizada na medicina popular como febrífugo^[49], no período do puerpério^[50] e para regular o ciclo menstrual^[51]. Para *G. platypoda* DC. foram encontrados dois estudos referentes à investigação do seu potencial farmacológico, publicados em 1989 e 2012.

Aquino e colaboradores^[52] descreveram a atividade antiviral de três glicosídeos de ácido quinóico (**5, 6, 7; FIGURA 1**) isolados de *G. platypoda* DC.. Foi evidenciado um efeito inibitório para as três saponinas triterpênicas avaliadas frente ao vírus da estomatite vesicular com CIM₅₀ na faixa de 0,040 a 0,087 mmol, e concentração tóxica nas células hospedeiras (células epiteliais respiratórias- CER) de 150 µg/mL. Porém, apenas um dos glicosídeos apresentou atividade frente ao rinovírus tipo 1B, com redução de 50% do efeito citopático na concentração de 20 µg/mL, sendo a concentração máxima não tóxica para a célula hospedeira de 100 µg/mL.

O segundo estudo encontrado foi desenvolvido por Pina e colaboradores^[48], que investigaram a atividade anti-inflamatória, antitumoral e citotóxica do extrato seco das cascas das raízes de *G. platypoda* DC.. Para avaliação da atividade anti-inflamatória *in vivo* com o teste de peritonite induzida por carragenina onde os camundongos receberam o extrato seco em doses de 30, 50, 100, 150 e 200 mg/kg, em seguida foram sacrificados e o exsudato coletado foi utilizado para contagem de leucócitos polimorfonucleares. Os resultados mostraram que houve redução significativa na migração de leucócitos polimorfonucleares nas doses testadas acima de 50 mg/kg, indicando atividade anti-inflamatória promissora para o extrato. A avaliação da atividade antitumoral também utilizou modelo *in vivo* através primeiramente do transplante de sarcoma tumoral 180 e carcinoma Ehrlich nos animais, que após 48 h receberam a quimioterapia experimental (extrato seco nas concentrações de 100 e 200 mg/kg para o grupo teste ou o fármaco metotrexato para o grupo controle). Após a quimioterapia experimental com o extrato seco foi verificado nos animais tratados a redução do peso do sarcoma 180, porém não apresentou efeito significativo no carcinoma Ehrlich. A atividade citotóxica foi avaliada *in vitro* através do ensaio MTT (3-(4,5-dimetiltiazol-2il)-2,5-difenil brometo de tetrazolina), onde o extrato seco diluído em DMSO (Dimetilsufóxido) a uma concentração de 50 µg/mL foi testado contra três linhagens de células: HT29 (carcinoma de cólon humano), MCF-7 (carcinoma de mama humano) e NCI H-292 (câncer de pulmão humano). O extrato não apresentou atividade citotóxica nas linhagens avaliadas.

***Humiria balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. (Humiriaceae)**

A família Humiriaceae inclui plantas lenhosas e arbustivas de médio porte^[53]. Dentre as 39 espécies pertencentes à família Humiriaceae pode-se citar *H. balsamifera* (Aubl.) A. St.-Hil. conhecida popularmente como mirim, umiri, umiri-de-cheiro, umiri-do-pará, umirizeiro, e muréua^[54,55], com distribuição tropical, sendo encontrada no Brasil no norte, nordeste, centro-oeste e sudeste^[56,57]. Trata-se de uma espécie vegetal arbórea, utilizada na Amazônia como perfume com importância na medicina popular para tratar hepatite,

diarreia, hemorroidas^[58], e também usada como anti-helmíntico, expectorante, cicatrizante contra dor de dente e feridas crônicas^[54].

Para a espécie vegetal *H. balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. foram encontrados três estudos abrangendo pesquisas referentes à investigação do seu potencial farmacológico, no período de 2021 a 2024.

Dias e colaboradores^[55] prepararam os extratos metanólico, hexânico e acetato de etila das folhas e caule de *H. balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. para a avaliação da atividade antimicrobiana. As cepas bacterianas de origem alimentar *Escherichia coli* ATCC (American Type Culture Collection) 25922, *Listeria monocytogenes* ATCC 15313, *Salmonella enterica*, *Typhimurium* ATCC 14028 e *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 foram selecionadas para o estudo *in vitro* da determinação da concentração inibitória mínima (CIM) e atividade antibiofilme. A melhor atividade foi obtida frente *S. aureus* para os extratos metanólico (780 µg/mL), acetato de etila (780 µg/mL) e hexânico (1560 µg/mL) das folhas. A partir destes resultados *S. aureus* foi selecionada para avaliação da atividade antibiofilme para os extratos das folhas. O extrato hexânico e acetato de etila inibiram a formação de biofilme na maior concentração testada (390 µg/mL) em aproximadamente 25%. Com base nestes resultados a pesquisa teve sequência com o extrato acetato de etila das folhas em ensaio *in vivo* com a larva de *Tenebrio molitor*. O tratamento com este extrato prolongou a vida média das larvas infectadas com *S. aureus* em 6,5 dias, sendo que após o período de avaliação 50% das larvas ainda estavam vivas. Assim, o extrato acetato de etila das folhas apresentou eficácia nos três ensaios realizados (CIM, potencial antibiofilme e ensaio *in vivo*), a qual foi relacionada à presença de flavonoides.

A atividade anti-inflamatória dos extratos e frações das folhas e cascas secas de *H. balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. foi avaliada através de ensaios *in vitro*. As frações hexânica (IC₅₀ 9,26 µg/mL), diclorometânica (IC₅₀ 15,43 µg/mL) e acetato de etila (IC₅₀ 19,34 µg/mL) das folhas apresentaram maior potencial de inibição do NO, enquanto a fração diclorometânica (IC₅₀ 44,92 µg/mL) e acetato de etila (IC₅₀ 52,52 µg/mL) tiveram maior atividade inibitória para TNF-α. Em comparação aos demais compostos isolados, o flavonoide quercetina (**8**; **FIGURA 1**) isolado da fração acetato de etila apresentou a melhor atividade inibitória na produção de NO e moderada inibição da produção de TNF-α, 84,73% e 95%, respectivamente, em 100 µg/mL^[59].

Matos e colaboradores^[60] recentemente publicaram pesquisa referente à investigação do potencial antioxidante das folhas e cascas de *H. balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil., pelo método de DPPH. Foi verificado que o método de extração influencia a atividade antioxidante das folhas, com porcentagem de inibição de oxidação dos radicais livres de 91,7% para o extrato etéreo, enquanto o extrato aquoso foi quase três vezes menor. No entanto, para as cascas a porcentagem de inibição foi similar para ambos os extratos (extrato aquoso 80,8% e extrato etéreo 87,3%).

***Kielmeyera reticulata* Saddi (Calophyllaceae)**

O gênero *Kielmeyera*, pertencente à família Calophyllaceae, é endêmico na América do Sul, sendo a maioria das espécies encontradas no Brasil com distribuição em região de restinga, cerrado e campo rupestre^[61]. A espécie *K. reticulata* Saddi é um arbusto endêmico no estado baiano^[62] ainda pouco investigado quanto ao seu potencial farmacológico. Algumas espécies do gênero *Kielmeyera*, têm descrito na literatura o uso na medicina popular para o tratamento de doenças como esquistossomose, leishmaniose, malária, além de infecções bacterianas e fúngicas^[63]. Para *K. reticulata* Saddi foi encontrado apenas um artigo publicado em 2021, abordando a investigação do potencial anti-inflamatório da espécie.

Inicialmente, a pesquisa descreve o isolamento de quatro cromonas, denominadas Kielmeieronas A–D das raízes de *K. reticulada* Saggi. A investigação farmacológica foi realizada para o composto Kielmeierona A (**9**; **FIGURA 1**), descrito como majoritário, utilizando ensaios de dor e inflamação *in vitro* e *in vivo*. Os resultados dos ensaios *in vitro* demonstraram que em concentrações não citotóxicas (0,097–1,56 μM), ocorreu a inibição da produção de óxido nítrico pelos macrófagos J774 estimulados com LPS e IFN- γ . Para os testes *in vivo*, foram utilizados camundongos SwissWebster machos em modelos de edema de pata, teste da formalina e teste Rota-rod. Os resultados mostraram uma redução significativa do edema de pata de maneira dose-dependente. O efeito antinociceptivo também aconteceu de maneira dose-dependente, mas apenas na fase tardia, a qual está relacionada com inflamação local e liberação de substâncias inflamatórias mediadoras, sendo o efeito similar ao fármaco dexametasona. Os animais tratados com Kielmeierona A (100 mg/kg) não apresentaram alteração na performance motora no teste Rota-rod. Assim, a pesquisa conclui que uma nova cromona, Kielmeierona A, isolada de *K. reticulada* Saggi possui atividade anti-inflamatória e antinociceptiva^[64].

***Matayba guianensis* Aubl. (Sapindaceae)**

A família Sapindaceae ocorre no Brasil em 25 gêneros e 411 espécies^[65], sendo que o gênero *Matayba* distribuído desde o México até o Norte da Argentina^[66]. Dentre as 17 espécies endêmicas no Brasil pode-se citar *M. guianensis* Aubl., conhecida popularmente como mataíba, espécie arbustiva de grande ocorrência no Cerrado brasileiro e de rápido crescimento^[67]. A *M. guianensis* Aubl. tem uso na medicina popular descrito para o tratamento da malária^[68], tratamento de doenças respiratórias e para aliviar dores nas costas e nas pernas^[69]. Para *M. guianensis* Aubl. foram encontrados cinco artigos publicados no período entre 2005 a 2020 que relatam a investigação da atividade farmacológica.

Os compostos denominados mataiosídeos A-D (**10**, **11**, **12**, **13**; **FIGURA 1**), éter diglicosídeos, foram isolados a partir do extrato hexânico das cascas das raízes de *M. guianensis* Aubl., que em estudos prévios apresentou atividade antimalárica com IC_{50} 6,1 $\mu\text{g/mL}$. Subsequentemente os compostos foram avaliados quanto ao seu potencial antimalárico *in vitro* frente à cepa FcB1 de *Plasmodium falciparum*, resistente à cloroquina. O ensaio de hemólise foi empregado para verificar se atividade antimalárica estaria relacionada à hemólise dos eritrócitos. Os resultados revelaram valores de IC_{50} entre 2,5 e 8,9 $\mu\text{g/mL}$ para mataiosídeos A-D, sendo considerada uma moderada atividade. Diferentemente de outros compostos isolados de espécies vegetais da família Sapindaceae que apresentaram ação hemolítica^[70], os compostos éter diglicosídeos não apresentaram ação hemolítica, levando a conclusão de que a atividade antimalárica não está relacionada com a hemólise dos eritrócitos^[68,71].

Posteriormente, o composto mataiosídeo D isolado de *M. guianensis* Aubl. teve rota sintética planejada, tendo sido sintetizado em onze etapas reacionais com rendimento global 5%. Nesta pesquisa foi avaliada a atividade antimalárica frente à cepa 3D7 (sensível à cloroquina) de *P. falciparum*, tendo como resultado atividade considerada moderada com IC_{50} 24,59 μM , significativamente maior que a cloroquina (IC_{50} 0,06 μM). Na avaliação frente à cepa W2 (resistente à cloroquina) de *P. falciparum*, o mataiosídeo D mostrou IC_{50} ligeiramente menor (17,28 μM), enquanto a cloroquina apresentou IC_{50} 1,11 μM ^[72].

Os extratos hexânico e etanólico das cascas das raízes de *M. guianensis* Aubl. foram investigados quanto à propriedade antifúngica. Os ensaios *in vitro* com diferentes cepas fúngicas demonstraram que o extrato etanólico apresentou atividade inibitória frente aos fungos *Candida albicans* ATCC 10231 (CIM= 1,95

$\mu\text{g/mL}$) e *Candida parapsilosis* ATCC 22019 (CIM= 0,97 $\mu\text{g/mL}$); e frente aos dermatófitos isolados clínicos: *Trichophyton mentagrophytes* LMGO 09 (CIM= 15,62 $\mu\text{g/mL}$) e *Trichophyton rubrum* LMGO 06 (CIM= 31,25 $\mu\text{g/mL}$). Já o extrato hexânico apresentou atividade apenas frente *T. rubrum* LMGO 06 (CIM= 125 $\mu\text{g/mL}$). A partir do extrato etanólico foram isolados os compostos mataiosídeo E (**14; FIGURA 1**), mataiosídeo F (**15; FIGURA 1**), cupanosídeo e stigmasterol. Os três primeiros compostos tiveram a atividade antifúngica avaliada, sendo que mataiosídeo E e mataiosídeo F foram ativos frente *C. parapsilosis* ATCC 22019 com CIM= 6,31 e 3,15 μM , respectivamente. Cabe ressaltar que estes resultados encontram-se na faixa do valor obtido para o controle positivo Anfotericina B (CIM= 4,33 μM), podendo ser tais compostos promissores na busca de novos antifúngicos^[7].

O óleo essencial das folhas de *M. guianensis* Aubl. foi obtido por hidrodestilação, com rendimento de 0,2% após 8 h de extração. O óleo foi avaliado frente às cepas padrão *E. coli* NEWP0022 e NEWP0018, *S. aureus* NEWP 0023, *P. aeruginosa* NEWP0027 e, também, isolados clínicos de bactérias multirresistentes *Staphylococcus* sp. 841 e 873 e *Salmonella typhi* 905. Foi verificada atividade moderada frente às cepas *E. coli* NEWP0022 e NEWP0018, *S. aureus* NEWP 0023, *P. aeruginosa* NEWP0027 com CIM= 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Para *Staphylococcus* sp. 841 foi relatada boa atividade com CIM= 125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ e moderada atividade frente *Staphylococcus* sp. 873 com CIM= 500 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. Quando avaliado frente à *S. typhi* o óleo essencial apresentou CIM >1000 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, sendo considerado inativo^[69].

Swartzia apetala Raddi (Fabaceae)

Swartzia é um dos 650 gêneros da família da Fabaceae que possui mais de 18000 espécies de distribuição mundial. O gênero *Swartzia* compreende cerca de 130-140 espécies sendo que apenas nove foram quimicamente estudadas^[73,74]. A espécie vegetal *S. apetala* Raddi é arbórea de distribuição tropical conhecida popularmente no Brasil como arruda rajada, além de coração de negro, fruto de aracúá ou fruto de urubu^[75,76]. A espécie tem sua utilização focada principalmente na construção civil e obras hidráulicas em razão da durabilidade e impenetrabilidade da sua madeira^[75].

A revisão da literatura, quanto às propriedades farmacológicas de *S. apetala* Raddi, resultou em dois estudos de 2009 e 2013, relacionados à investigação do potencial antifúngico da espécie.

O primeiro estudo descreve a obtenção por maceração do extrato hexânico, diclorometânico e metanólico do caule de *S. apetala* Raddi. O extrato hexânico foi particionado e os compostos 3-metoxi-5-estirilfenol, pinocembrina, maackiaína, campesterol, β -sitosterol e stigmasterol foram isolados por cromatografia em coluna. A avaliação da atividade antifúngica *in vitro* foi realizada pelo método da difusão em ágar frente a nove cepas do gênero *Candida* (*C. albicans* ATCC 36802, *C. lusitanae* ATCC 34449, *C. guilliermondii* ATCC 6260, *C. glabrata* ATCC 2001, *C. inconspicua* ATCC 16783, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. krusei* ATCC 34135, *C. tropicalis* ATCC 13803 e *Candida spp.* 34147). Os resultados mostraram que os compostos 3-metoxi-5-estirilfenol (**16; FIGURA 1**), pinocembrina (**17; FIGURA 1**), maackiaína (**18; FIGURA 1**) apresentaram atividade inibitória frente todas as cepas testadas, com exceção de *C. glabrata* para a maackiaína. Da mesma maneira, o extrato hexânico bruto também apresentou atividade inibitória frente a quase todas as cepas testadas, exceto *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *Candida spp.*^[77].

Em 2013, De Araújo e colaboradores^[78] obtiveram a partir das folhas secas os extratos diclorometânico, metanólico e hidroalcoólico (MeOH:H₂O 8:2). O extrato metanólico foi particionado, obtendo-se as frações

acetato de etila e butanólica, que posteriormente foram purificadas em cromatografia em coluna resultando em quatro compostos denominados éster de ácido 3 β -o-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-xilopiranosil] oleanólico-(28 \rightarrow 1)- β -D-glicopiranosil (**19**; FIGURA 1), mauritanina (**20**; FIGURA 1), kaempferol (**21**; FIGURA 1) e β -D-glucopiranosil 3 β -hidroxi-olean-12-en-28-oato (**22**; FIGURA 1). O extrato metanólico e os compostos isolados foram testados *in vitro* pelo ensaio de difusão em ágar frente a nove cepas: *C. albicans* ATCC 36802, *C. inconspicua* ATCC 16783, *C. glabrata* ATCC 2001, *C. tropicalis* ATCC 13803, *C. krusei* ATCC 34135, *C. guilliermondii* ATCC 6260, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. lusitaniae* ATCC 34449 e *Candida spp.* ATCC 34147. O extrato metanólico mostrou-se mais ativo frente às cepas de *C. parapsilosis* (16 mm \pm 0,1) e *C. krusei* (18,0 mm \pm 0,4). Já entre os compostos, **19** e **20** demonstraram melhor atividade frente *C. albicans*, com halo de inibição de 21,0 e 20 mm \pm 0,1, respectivamente. Cabe destacar que *C. parapsilosis* foi sensível ao extrato e a todos os compostos testados, contrariamente aos resultados obtidos para *C. inconspicua*, cepa resistente a todas as amostras teste avaliada.

***Vellozia dasypus* Seub. (Velloziaceae)**

A família Velloziaceae engloba monocotiledôneas com cerca de 200 espécies tropicais localizadas na América do Sul e África, como exemplo o arbusto *V. dasypus* Seub.^[79]

Ayenu^[80] descreveu que espécies dessa família demonstraram atividade anticâncer. Com relação ao gênero *Vellozia* a literatura descreve o uso na medicina popular brasileira como anti-inflamatório e antirreumático^[81].

Com relação às propriedades farmacológicas da espécie vegetal *V. dasypus* Seub. foi encontrado um artigo publicado em 2021.

No referido estudo foi obtido o extrato acetato de etila das partes aéreas de *V. dasypus* Seub., que após purificação por cromatografia em coluna resultou em fração contendo a mistura dos flavonoides quercetina 3-O-metil éter (**23**; FIGURA 1) e 6-C-metil quercetina 3-O-metil éter (**24**; FIGURA 1). Tanto o extrato quanto a fração enriquecida com os flavonoides mencionados foram avaliados quanto ao seu efeito sobre mieloperoxidase (MPO), uma enzima envolvida não só na resposta imune inata, como também tem papel importante na progressão de doenças cardiovasculares e neurodegenerativas. Para verificar o efeito das amostras citadas, foram realizados ensaios *in vitro* através da verificação da cloração de MPO demonstrada pela formação de taurina cloramina, além de avaliação *in silico* com análise de docking, dinâmica molecular e cálculo da afinidade energética de ligação por MM-GBSA. Os resultados dos estudos *in vitro* e *in silico* foram favoráveis e complementares. No ensaio *in vitro* a fração enriquecida dos flavonoides metoxilados apresentou IC₅₀ 40 μ g/mL demonstrando maior inibição da enzima MPO que o extrato acetato de etila (IC₅₀ 64 μ g/mL). *In silico* foi verificada a interação dos flavonoides com o sítio ativo da enzima de forma semelhante ao hidroxamato aromático substituído por trifluorometil, um conhecido inibidor de MPO, co-cristalizado ao sítio de ligação (PDB ID: 4C1M). Os estudos de dinâmica molecular também mostraram que a interação das duas moléculas com o sítio de ligação da MPO possui um perfil energético similar ao do ligante cristalográfico^[79].

***Vitex cymosa* Bertero ex Spreng. (Lamiaceae)**

O gênero *Vitex*, pertencente à família Lamiaceae, é constituído por arbustos amplamente distribuídos em regiões tropicais e subtropicais. No Brasil, o gênero é representado por cerca de 35 espécies, entre estas pode-se citar *V. cymosa* Bertero ex Spreng., conhecida popularmente como “tarumã-do-igapó” e “tarumã-

do-alagado". *V. cymosa* Bertero ex Spreng. é encontrada especialmente na região Central e Amazônia brasileira, com utilização na medicina popular para tratar dores reumáticas^[82,83].

Nas bases de dados foram encontrados seis artigos que descrevem pesquisas referentes à propriedade farmacológica de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. no período entre 2010 a 2020.

O composto (\pm)-trans-4-hidroxi-6-propil-1-oxociclohexan-2-ona (**25; FIGURA 1**) foi isolado do extrato diclorometânico das cascas de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. através de cromatografia em coluna e avaliado quanto ao seu potencial antinociceptivo em camundongos através dos testes como movimento da cauda, da formalina, de placa quente, de contorções abdominais induzidas por ácido acético e de campo aberto. Os resultados obtidos mostram atividade antinociceptiva após administração oral do composto com aumento dessa atividade em 150% após 1 h, sendo a área sob a curva (AUC) do mesmo na dose de 300 mmol/kg semelhante ao analgésico morfina. A (\pm)-*d*-Lactona também apresentou um efeito dose-dependente na inibição de contorções e no teste da placa quente e apresentou inibição tanto na fase neurogênica quanto na fase inflamatória no teste da formalina. Ademais, através dos resultados obtidos no método de movimento de cauda e no teste térmico foi confirmado que a substância estudada possui efeito antinociceptivo central, uma vez que o método de movimento de cauda é um reflexo predominantemente espinhal, e os estímulos dolorosos térmicos são conhecidos por serem seletivos para drogas analgésicas de ação central, e não periférica. Tal efeito também pode estar relacionado com a redução na produção e liberação de NO, já que a administração prévia de L-NAME ou L-arginina potencializou a ação do composto^[84,85].

A partir das folhas secas e pulverizadas de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. foi produzido o extrato etanólico, o qual foi fracionado utilizando os solventes: diclorometano, acetato de etila e *n*-butanol. A partir das frações obtidas foram isolados vinte e três compostos por cromatografia em coluna classificados como iridoides, triterpenos, flavonoides e fenóis simples. A ação antinociceptiva dos extratos e frações de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. foi avaliada utilizando modelo de analgesia periférico, espinhal e supraespinhal *in vivo*, tais como contorções abdominais induzidas por ácido acético, teste de formalina, teste de movimento da cauda e teste de placa quente. O mecanismo de ação também foi investigado. Os dados obtidos mostraram que todas as frações de *V. cymosa* Bertero ex Spreng causaram uma redução significativa no número de contorções em todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg), com melhor resultado para a fração butanólica. No teste da formalina, as frações não apresentaram efeito na primeira fase, sendo que na segunda fase todas as frações tiveram efeito, com destaque para fração diclorometânica em todas as doses testadas (10, 30 e 100 mg/kg). No teste de movimento de cauda, todas as frações aumentaram o tempo de latência, em contrapartida nenhuma fração demonstrou atividade antinociceptiva no teste de placa quente. Na investigação do mecanismo de ação foi possível verificar que a ação antinociceptiva das frações é mediada pelo sistema opioide, uma vez que na administração prévia de naloxona (antagonista opioide não seletivo) o efeito antinociceptivo das frações foi reduzido^[82].

Outra propriedade atribuída a *V. cymosa* Bertero ex Spreng. é a atividade antimicrobiana do extrato hidroalcolólico (10, 20 e 30%, m/v) de partes dos frutos (cascas, polpa e sementes). Foi utilizado o método da difusão em disco e método da microdiluição para determinar a CIM e concentração microbicida mínima (CMM) frente *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *C. albicans*. Como resultados para o teste da difusão em disco, o extrato a 30% da polpa do fruto de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. apresentou melhor resultado, com halo de inibição frente *S. aureus* de 5,0 mm \pm 0,37. Já frente *E. coli* o maior halo foi obtido com o extrato da casca a 30% (1,17 mm \pm 0,17), frente *P. aeruginosa* o extrato da casca e semente a 30% (2,17

mm \pm 0,17), e frente *C. albicans* com o extrato de semente de 30% (1,67 mm \pm 0,21). Para o método de microdiluição, os extratos de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. a 30% exibiram CIM e CMM entre 150 μ g/mL e 1000 μ g/mL frente a todos os microrganismos, exceto *C. albicans*^[86].

O extrato hidroalcolólico bruto proveniente dos frutos pulverizados de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. foi avaliado quanto a sua eficiência em neutralizar danos induzidos por oxidação quando incubado por 24 h com fibroblastos dérmicos humanos da linhagem PCS-201-012. Os níveis intracelulares de Espécie Reativas de Oxigênio (EROs) foram determinados usando Ensaio com Fluorescência, enquanto os níveis de ATP celulares foram mensurados através do Ensaio ATP Cell Titer Glo[®]. A atividade da catalase e da superóxido dismutase foi determinada espectrofotometricamente. Como resultados, obteve-se que a incubação com o extrato permitiu a redução significativa dos níveis de EROs intracelulares, melhorou os níveis de ATP intracelular, protegeu lipídios e proteínas contra os danos oxidativos, além de melhorar significativamente a atividade das enzimas antioxidantes como catalase e superóxido dismutase, em comparação com o grupo controle sem pré-tratamento com o extrato^[87].

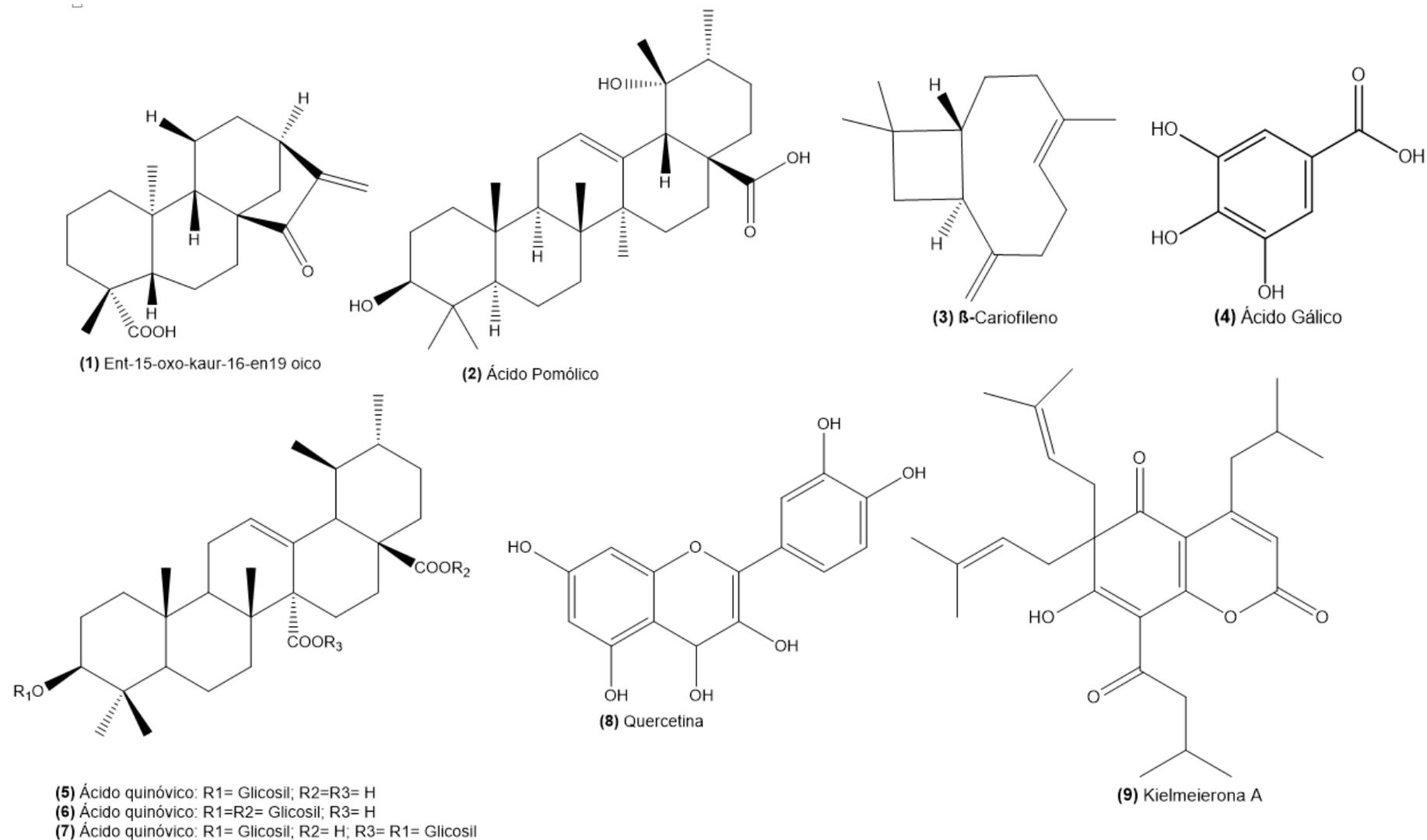
Diversos parâmetros como ganho de peso corporal, ingestão de energia, acúmulo de gordura, perfil lipídico hepático, homeostase da glicose e regulação da permeabilidade intestinal pela expressão do gene de junção estreita na obesidade induzida por dieta foram avaliados em camundongos após a administração diária de 100 mg/kg do extrato aquoso das frutas de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. por 8 semanas. Os métodos utilizados para geração de dados foram o teste de tolerância à insulina, teste oral de tolerância à glicose, ensaio de proteína BCA e RT-PCR. Os resultados mostraram que o extrato testado é um potencial agente terapêutico a proteção contra o ganho de peso corporal e prevenção da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA), pois este aumentou o gasto energético e reduziu os níveis de triglicerídeos e colesterol no fígado, sem suprimir a absorção de nutrientes. Essa redução, possivelmente está associada à estimulação da β -oxidação via AMPK^[88].

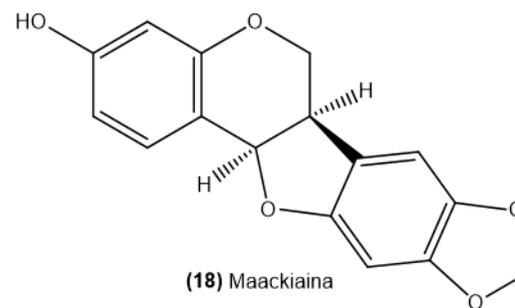
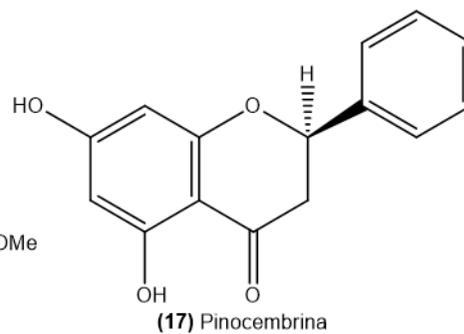
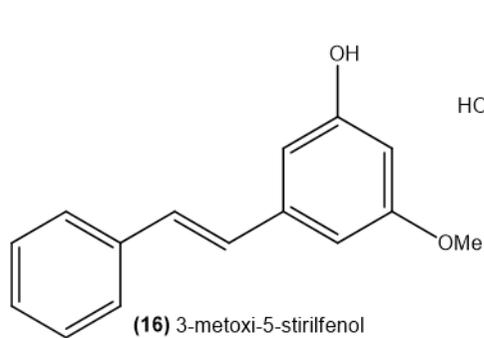
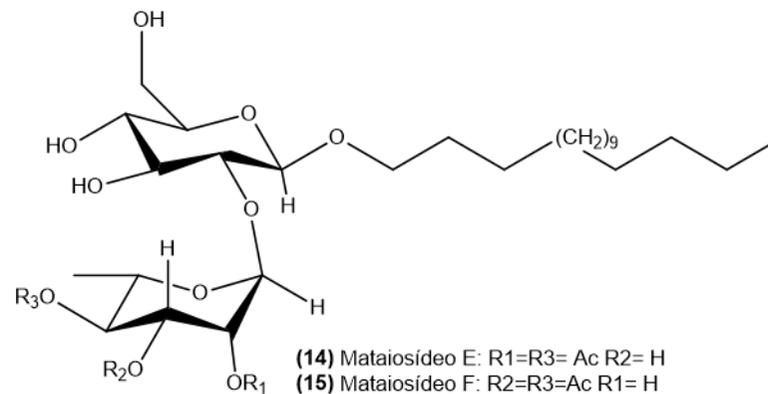
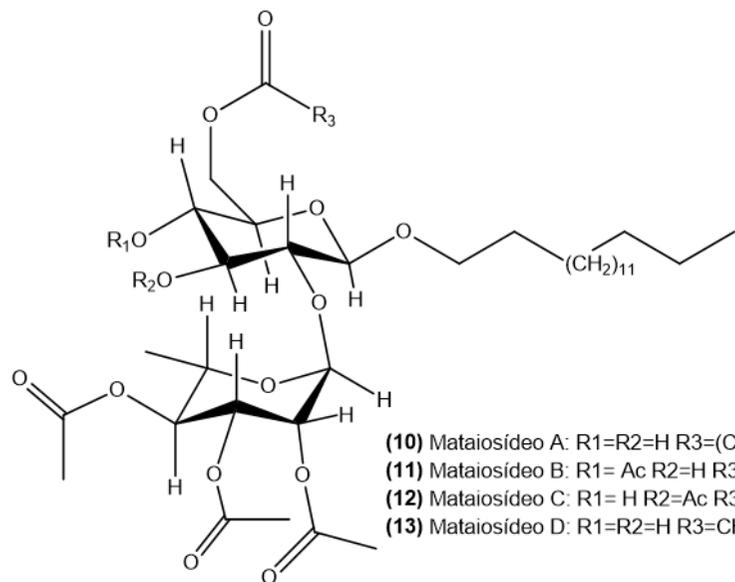
Metabólitos Secundários

A pesquisa nas bases de dados resultou em quarenta e nove estudos incluídos no período entre 1967 e fevereiro de 2024, contendo informações relevantes sobre os metabólitos secundários como a presença de Kielmeierona A isolada da espécie vegetal *K. reticulata* Saddi e os mataiosídeos A-F, isolados de *M. guianensis* Aubl. inéditos na literatura. Ainda, foi verificado que os flavonoides quercetina e rutina, quercitrina e kaempferol foram os mais prevalentes.

As informações coletadas estão organizadas nas **TABELAS 1 a 12**, contendo os principais metabólitos secundários identificados em cada estudo. Para os metabólitos secundários isolados e ativos nos estudos apresentados no item *Propriedade Farmacológica*, a estrutura química encontra-se disponibilizada na **FIGURA 1**.

FIGURA 1: Estrutura química dos metabólitos secundários isolados e bioativos.





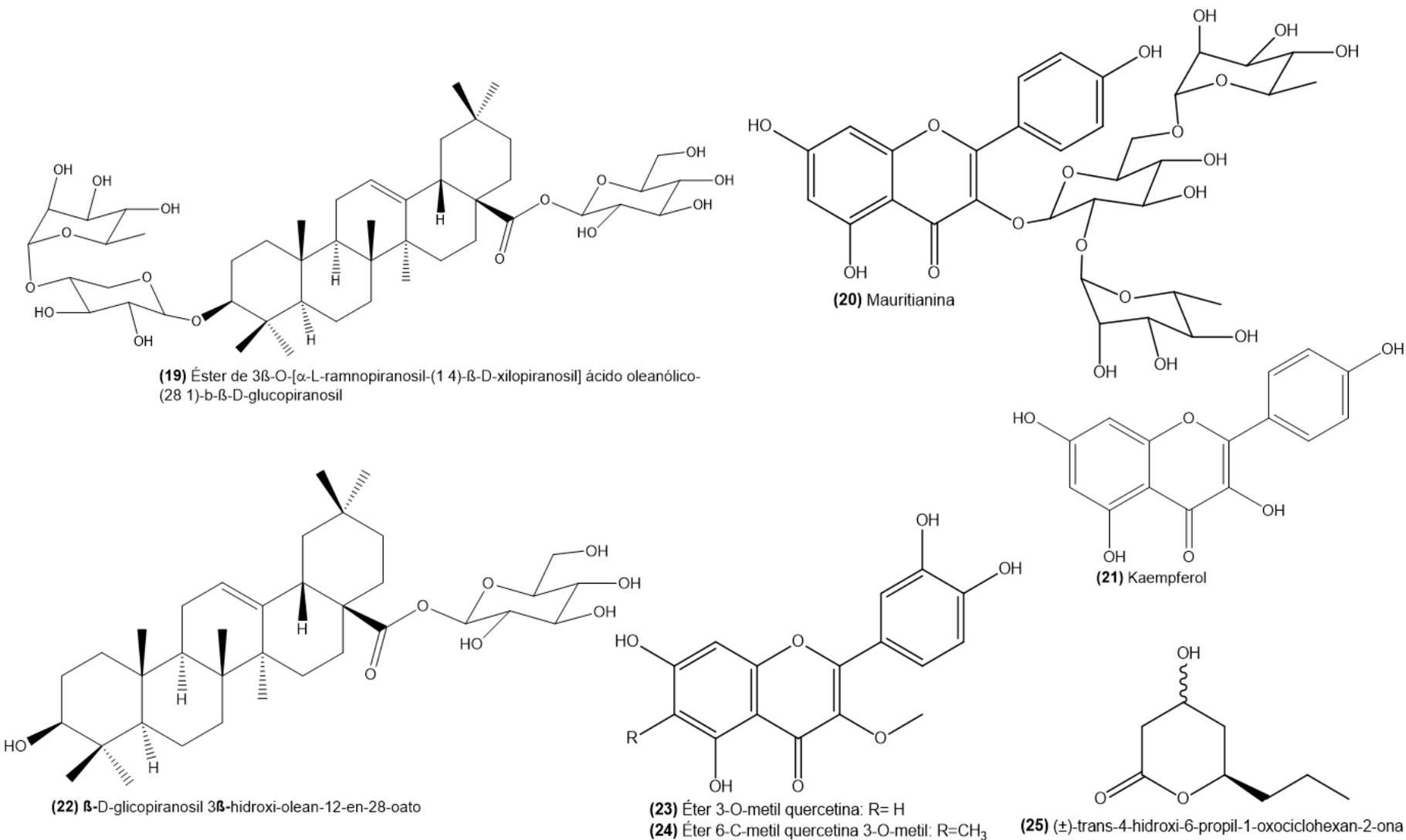


TABELA 1: Metabólitos secundários descritos para *Byrsonima microphylla* A.Juss. (Malpighiaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
3 β -Eicosanato, -estearato e -palmitato de 24-hidroxi-urs-12-enila, 3 β -Eicosanato, -estearato e -palmitato de 24-hidroxi-olean-12-enila, 3 β -Eicosanato, -estearato e -palmitato de 24-hidroxi-olean-12-enila, ácido oleanólico, galato de metila, quercetina.	Folhas	Extrato Hexânico e Metanólico/ Maceração	CC	CG-EM, IV, RMN, UV	Mendes <i>et al.</i> ^[46]
Δ^1 -lupenona, lupeol, β -amirina, betulina, 3-hidroxi-2-metoxi-8,8,10-trimetil-8H-antracen-1,4,5-triona, 3,7-dihidroxi-2-metoxi-8,8,10-trimetil-7,8-dihidro-6H-antracen-1,4,5-triona, (2S*,10aR*)-2,8-dihidroxi-6-metoxi-1,1,7-trimetil-2,3,10, 10a-tetrahydro-1H-fenantren-9-ona, (2S,3S)-30-hidroxi-40,5,7-trimetoxi-flavan-3-ol	Caule	Extrato Metanólico/ *NI	CC, CCD preparativa	EM, RMN, UV	Aguiar <i>et al.</i> ^[45]
metil 3,5-dicloro-6-(6-hidroxi-4-metoxi-3-metoxicarbonil-2-metilfenoxi)-2-hidroxi-4-metilbenzoato	Caule	Extrato Metanólico/ *NI	CC, CCDAP, CLAE	EM, RMN, UV	Rocha <i>et al.</i> ^[89]

CC: Cromatografia em Coluna; CCD: Cromatografia em Camada Delgada; CCDAP: Cromatografia em Camada Delgada de Alta Performance; CG-EM: Cromatografia Gasosa acoplada a Espectro de massas; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; EM: Espectrometria de Massas; IV: Infravermelho; RMN: Ressonância Magnética Nuclear; UV: Ultravioleta. *NI: Não informado.

TABELA 2: Metabólitos secundários descritos para *Chrysobalanus icaco* L. (Chrysobalanaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Ésteres palmítico, esteárico, oleico, linoleico, eleostearico, 4-oxoparinarico, araquídico, parinário, licânico e ácidos α -eleostearico, α - parinário, α -licânico e 4-oxo-octadeca-cis-9,trans-11,trans-13,cis-15-tetraenóico	Sementes	Óleo Essencial/ Soxhlet	CG, CCD preparativa	IV, UV	Gunstone, Subbarao ^[90]
Ácido ent-15-oxo-kaur-16-en-19-óico e éster metílico do ácido ent-11S-hidroxi-15-oxo kaur-16-en-19-óico	Raízes	Extrato Metanólico/ Maceração	CC Flash, CLAE	EM, IV, RMN	Gustafson <i>et al.</i> ^[15]
Ácido pomólico	Folhas	Extrato Metanólico, Fração Diclorometano/ *NI	CC	EM-CG, RMN	Fernandes <i>et al.</i> ^[17]

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Miricitrina, miricetina 3-O-glicuronídeo, rutina e quercitrina	Folhas	Extrato Hidroalcoólico/ Maceração	CLAE	CLAE-DAD, CLAE-EM, CL-EM-DAD	Barbosa <i>et al.</i> ^[91]
Hentriacontano, Nanocosane, Triacotano, Stigmast-4-en-3-ona, Dotriacontano, Stigmasta-5,23-dien-3-ol, Stigmast-5-en-3-ol, lupenona, lupenol, Triacotano.	Folhas	Óleo Essencial/ Fluído supercrítico, Hidrodestilação, Soxhlet	CG	CG-DIC, CG-EM	Vargas <i>et al.</i> ^[92]
Miricetina, quercetina	Folhas	Extrato Aquoso/ Infusão Extrato Metanólico/ Agitação em banho maria	CLAE	CLAE-DAD	Port's <i>et al.</i> ^[21]
Miricitrina, miricetina 3-O-glicuronídeo, rutina e quercitrina	Folhas	Extrato Aquoso/ Infusão	*AEP	*AEP	White <i>et al.</i> ^[26]
Derivado de ácido elágico, pentosídeo de miricetina, derivado de quercetina, petunidina 3-glicosídeo + delfinidina 3-(6"-acetil) galactosídeo, trans-luteína, 9'-cis- neoxantina, trans-β-caroteno (79,2 ± 12,4), 9-cis-violaxantina e trans-violaxantina	Frutos	Liofilização	CLAE	CLAE-DAD-EM	Venâncio <i>et al.</i> ^[32]
Rutina e miricetina	Folhas	Extrato Hidroalcoólico/ Maceração	CLAE	CLAE, UV	Silva <i>et al.</i> ^[25]
Miricetina 3-O-glicuronídeo, miricetina 3-O-pentosídeo, quercetin-pentosilhexosídeo, miricetina-ramnosilpentosídeo, miricetina-ramnosilpentosídeo sulfato, quercetina-3-O-ramnosídeo, quercetin-ramnosilpentosídeo, quercetina-ramnosilpentosídeo e derivados triterpenos.	Folhas	Extrato Aquoso/ Infusão	CLUE	CLUE-DAD-IES-Q-TOF-EM	Ribeiro <i>et al.</i> ^[93]
Delfinidina 3-galactosídeo, petunidina 3-galactosídeo, delfinidina 3-(6"-acetil)galactosídeo, petunidina 3-(6"-acetil)galactosídeo, delfinidina 3-(6"-acetil)glicosídeo, delfinidina 3-(6"-succinil)ramnosídeo, petunidina 3-(6"-acetil)glicosídeo, petunidina 3-(6"-succinil)ramnosídeo, peonidina 3-(6"-succinil)ramnosídeo	Frutos	Extrato Metanólico com 10% de ácido fórmico	CLAE	EM-IES	Brito <i>et al.</i> ^[94]

CCD: Cromatografia em Camada Delgada; CG: Cromatografia Gasosa; CG-DIC: Cromatografia Gasosa com Detector de Ionização de Chama; CG-EM: Cromatografia Gasosa acoplada com Espectrometria de Massas; CL-EM-DAD: Cromatografia Líquida-Espectrometria de Massas-Detector de Diodos; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; CLAE-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Detector de Arranjo de Diodos; CLUE: Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência; CLUE-DAD-IES-Q-TOF-EM: Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência- Detector de Diodos-Ionização por Eletrospray-Quadrupolo tempo de voo- Espectrometria de Massas. EM: Espectrometria de Massas; EM-IES: Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray; IV: Infravermelho; RMN: Ressonância Magnética Nuclear; UV: Ultravioleta. *AEP: Avaliado em Estudos Prévios. *NI: Não informado.

TABELA 3: Metabólitos secundários descritos para *Croton campestris* A.St.-Hil. (Euphorbiaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Velamona, Velamolona e Velamolona acetato	Cascas das raízes	Extrato Diclorometânico/ Maceração	CC	IV, RMN, UV	El Babili <i>et al.</i> ^[95]
3-O-β-D-apiofuranosil-(1→2)-galactopiranosil quercetina, hiperina, guaijaverina, quercitrina	Partes aéreas	Extrato Metanólico/ Maceração	CLMP	CLAE-UV, EM-IES, RMN	Dos Santos <i>et al.</i> ^[96]
Espatuleno, borneol, óxido de cariofileno e isopatuleno	Cascas das raízes	Extrato Diclorometânico/ Hidrodestilação	CG	CG-EM	El Babili <i>et al.</i> ^[39]
α-Pineno, Camfeno, Sabinense, β-Pineno, 1-Octeu-3-ol, Mirceno, α-Felandreno, α-Terpineno, p-Cineno, Limoneno, Y-Terpineno, cis-Sabineno, Terpinoleno, Linalol, p-Ment-2-eu-1-ol, L-Canfora, (-)-Borneol, Terpine-4-ol, α-Terpeneol, Bornil-acetato, 2-Undecanona, α-Elemeno, α-Copaeno, β-Elemeno, α-Gurjuneno, β-Cariofileno, Bergamoteno (α-trans), α-Guaieno, Aromadendreno, α-Humuleno, Germacreno-D, α-Curcumeno, Bicyclogermacreno, Germacreno-A, α-Amorfeno, Y-Cadineno, Elemol, (+)-Espatuleno, Globulol, Viridiflorol, Guaiol, Torreiol, Cedrol, Eudesmol, Murolo-4,10(14)-dien-1-ol, epi-α-Cadinol, α-Cadinol, Bulnesol	Folhas e ramos	Óleo Essencial/ Hidrodestilação	CG	CG-EM	De Almeida <i>et al.</i> ^[6]
Ácido gálico, Epicatequina, Ácido clorogênico, Ácido caféico, Catequina, Quercetina, Quercitrina, Isoquercitrina, Rutina, Kaempferol.	Raízes	Extrato Hidroalcoólico/ Maceração	CLAE	CLAE-DAD	Júnior <i>et al.</i> ^[97]
Ácido gálico, Ácido clorogênico, Ácido caféico, Quercetina, Rutina, Kaempferol.	Folhas	Extrato Hidroalcoólico/ Maceração	CLAE	CLAE-DAD	Júnior <i>et al.</i> ^[98]
3-(Z)-Hexenol, Mirceno, Limoneno, 1,8-Cineol, Y-Terpineno, (Z)-Cariofileno, α-Humuleno, Y-Elemeno, Germacreno B, epi-α-Muurolo	Folhas	Óleo Essencial/ Hidrodestilação	CG	CG-EM	Monteiro <i>et al.</i> ^[41]
α-Pineno, Sabineno, Mirceno, p-cimeno, Eucaliptol, Y-Terpineno, Linalool, Bornil acetato, α-Terpinil acetato, α-Copaeno, β-Cariofilleno, α-Humuleno, Germacreno D, Bicyclogermacreno, δ-Cadineno, Spathuleno, óxido de cariofileno, Viridiflorol, α-Cadinol	Folhas	Óleo Essencial/ Destilação por arraste de vapor	CG	CG-EM	Oliveira-Tintino <i>et al.</i> ^[8]
Ácido gálico, Ácido clorogênico, Ácido caféico, Catequina, Quercetina, Quercitrina, Rutina, Kaempferol.	Folhas	Extrato Hidroalcoólico/ Maceração	CLAE	CLAE-DAD	Gomes <i>et al.</i> ^[42]

CC: Cromatografia em Coluna; CG: Cromatografia Gasosa; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; CLAE-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Detector de Arranjo de Diodos; CLAE-EM: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Espectrometria de Massas; CLAE-UV: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência- Ultravioleta; CLMP: Cromatografia Líquida de Média Pressão; EM-IES: Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray; IV: Infravermelho; RMN: Ressonância Magnética Nuclear; UV: Ultravioleta.

TABELA 4: Metabólitos secundários descritos para *Guettarda platypoda* DC. (Rubiaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Ácido quinóvico 3β-O-β-D-glucopiranosil-(27→1)-β-D- glucopiranosil ester, ácido quinóvico 3β-O-β-D-glucopiranosil- (28→1)-β-D- glucopiranosil ester e ácido quinóvico 3β-O-β-D-glucopiranosídeo	Raízes	Extrato Metanólico/*NI	CC, CLAE, DCCC	EM, RMN	Aquino <i>et al.</i> ^[99]
Ácido logânico, loganina, secoxiloganina, morronosídeo e swerosídeo	Raízes	Extrato Metanólico/*NI	CC, CCD, CLAE, DCCC	EM, RMN	Aquino <i>et al.</i> ^[100]
Ácido quinóvico(28→1)-β-D-glucopiranosil ester, ácido quinóvico(28→1)-β-D-fucopiranosil ester, ácido quinóvico 3β-O-[β-D-glucopiranosil- (1→3)-α-L-ramnopiranosil- 28→1)-β-D-glucopiranosil ester, ácido quinóvico 3β-O-[β-D-glucopiranosil- (1→3)-α-L-ramnopiranosídeo, ácido quinóvico 3β-O-[β-D-fucopiranosil- β-D-glucopiranosídeo	Raízes	Extrato Metanólico/ Maceração	CC, CCD, CLAE, DCCC	EM, RMN	Aquino <i>et al.</i> ^[101]

CC: Cromatografia em Coluna; CCD: Cromatografia em Camada Delgada; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; DCCC: Cromatografia Contracorrente; EM: Espectrometria de Massas; RMN: Ressonância Magnética Nuclear. NI: Não informado.

TABELA 5: Metabólitos secundários descritos para *Humiria balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. (Humiriaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Friedelina, Borneol, éter terc-butildimetilsilílico, 4βH,5α-Eremofil-1(10)-eno, 11-(trimetilsiloxi), β-Citronelol, éter trimetilsilílico, ácido hexadecanóico, éster trimetilsilílico, diidroactinólida, β-amirona, betulina, citronelol, eremophilleno, quercetina, quercetina-3-α-O-arabinopiranosídeo, bergenina	Folhas e cascas do caule	Extrato Etanólico/ Maceração	CG, CC, CCD, CLAE	CG-EM, CLAE-DAD, RMN	Couto <i>et al.</i> ^[59]
Galocatequina, kaempferol, 3-neohesperidosídeo, soforicosídeo, quercetina 3-arabinosídeo, quercetina-O-ramnosídeo, kaempferol-dirhamnosídeo, vitexina-dirhamnosídeo, bergenina, galloilbergenina e hidroxibenzoil bergenina	Folhas e cascas do caule	Extrato Hexânico, Acetato de Etila e Metanólico/ Percolação	CLAE	CLAE-IES-EM	Dias <i>et al.</i> ^[55]

CC: Cromatografia em Coluna; CCD: Cromatografia em Camada Delgada; CG: Cromatografia Gasosa; CG-EM: Cromatografia Gasosa- Espectrometria de Massas; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; CLAE-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência- Detector de Arranjo de Diodos; CLAE-IES-EM: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Ionização por Eletrospray- Espectrometria de Massas; EM: Espectrometria de Massas; RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

TABELA 6: Metabólitos secundários descritos para *Kielmeyera reticulata* Saddi (Calophyllaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
7-hidroxi-8-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-4-fenil-2',2'-dimetil 2H,6H-benzo[1,2-b:3,4-b']-dipiran-2-ona, 7-hidroxi-8-(4-hidroxi-3-metil-1-oxobutil)-4-fenil-2',2'-dimetil-2H,6H-benzo [1,2-b :3,4-b']-dipiran-2-ona, 5-hidroxi-6-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-4-fenil-2',2'-dimetil-2H,6H -benzo [1,2-b:3,4-b']-dipiran-2-ona, 5,7-dihidroxi-6-(4-cinamoil-3-metil-1-oxobutil)-8-(3- metil-2-butenil)-4-fenil-2H-1-benzopiran-2-ona e 5,7-di-hidroxi-6-(4-hidroxi-3-metil-1-oxobutil)-8-(3-metil -2-butenil)-4-fenil-2H-1-benzopiran-2-ona.	Cascas do caule	Extrato Hexânico/ *NI	CC	EM-IES, RMN, UV	Cruz <i>et al.</i> ^[62]
5,7-diidroxi-6-(2'-hidroxi-3'-metil-3'-butenil)- 8-(4"-cinamoil-3"-metil-1"-oxobutil)-4-fenilcumarina, 7- hidroxi-8-(4"-cinamoil-3"-metil-1"-oxobutil)-2'-(2-hidroxiisopropil)diidrofurano (5',4':5,6)-4-fenilcumarina e 5,7- diidroxi-8-(4"- cinamoil-3"- metil-1"-oxobutil)-4-fenilcumarina.	Caule	Extrato Hexânico e Extrato Metanólico/ *NI	CC	EM-IES, RMN	Cruz <i>et al.</i> ^[102]
Kielmeieronas A-D	Raízes	Extrato Hexânico e Extrato Acetato de Etila/ *NI	CC, CLAE	EM-IES, RMN, UV	Boness <i>et al.</i> ^[64]

CC: Cromatografia em Coluna; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; EM-IES: Espectrometria de Massas com Ionização por Eletrospray; RMN: Ressonância Magnética Nuclear; UV: Ultravioleta; NI: Não informado.

TABELA 7: Metabólitos secundários descritos para *Matayba guianensis* Aubl. (Sapindaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Mataiosideos A – D	Cascas das raízes	Extrato Hexânico/ Maceração	CC, CLMP	EM-IES, IV, RMN	De Mesquita <i>et al.</i> ^[71]
Mataiosideo E, mataiosideo F, cupanosideo e estigmasterol	Cascas das raízes	Extrato Etanólico/ Maceração	CLMP	EM-IES, IV, RMN	De Assis <i>et al.</i> ^[7]
Biciclogermacreno, germacreno D, β-cariofileno, germacreno B, δ-elemeno, β-elemeno, α-cubebeno, α-ylangeno, isodenedo, α-Copaeno, β-bourboneno, α-gurjuneno, aromadendreno, α-humuleno, α-patchouleno, α-amorfenol, β-selineno, α-muuroleno, δ-cadineno, espatulenol, viridiflorol e 5-epi-7-epi-α-eudesmol	Folhas	Óleo Essencial/ Hidrodestilação	CG	CG-EM	De Jesus <i>et al.</i> ^[69]

CC: Cromatografia em Coluna; CG: Cromatografia Gasosa; CG-EM: Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas; CLMP: Cromatografia Líquida de Média Pressão; EM-IES: Espectrometria de Massas com ionização por Eletrospray; IV: Infravermelho; RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

TABELA 8: Metabólitos secundários descritos para *Swartzia apetala* Raddi (Fabaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
3-metoxi-5-estirilfenol, pinocebrina, maackiína, campesterol, β -sitosterol e estigmasterol	Caule	Extrato Hexânico/ Maceração	CC, CCD preparativa	CG-EM, RMN	De Araújo <i>et al.</i> ^[77]
Éster de ácido 3 β -O-[α -L-ramnopiranosil-(1 \rightarrow 4)- β -D-xilopiranosil]oleanólico-(28 \rightarrow 1)- β -D-glicopiranosil, mauritianina, kaempferol e β -D-glucopiranosil 3 β -hidroxiolean-12-en-28-oato	Folhas	Extrato Metanólico/ Maceração	CC	CLAE, EM-IES, IV, RMN	De Araújo <i>et al.</i> ^[78]

CC: Cromatografia em Coluna; CCD: Cromatografia em Camada Delgada; CG-EM: Cromatografia Gasosa acoplada a Espectrometria de Massas; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; EM-IES: Espectrometria de Massas com ionização por Eletrospray; IV: Infravermelho; RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

TABELA 9: Metabólitos secundários descritos para *Vanilla bahiana* Hoehne (Orchidaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Pirogalol, vanilina e ácido <i>p</i> -cumárico	Frutos	Extrato Metanólico/ Extração Assistida por Ultrassom	CLAE	CLAE-DAD	Lopes <i>et al.</i> ^[103]
Ácido acético, 2,3-butanodiol, furfural, metoxi-fenil-oxima, 2-pentil-furano, <i>p</i> -cresol, <i>o</i> -guaiacol, álcool feniletílico, octanoato de metila, 4-etil-fenol, ácido octanóico, salicilato de metila, metila-chavicol, octanoato de etila, <i>p</i> -anisalaldeído, álcool <i>p</i> -anísico, decanoato de metila, vanilina, acetato de anisila, anisato de etila, dodecanoato de metila, ácido láurico, dodecanoato de etila, tetradecanoato de etila, benzoato de benzila, nonadecano, palmitato de metila, eicosano	Frutos	Extrato Hidroalcolólico/ Maceração	SPME, CG	CG-EM	Silva <i>et al.</i> ^[104]

CG: Cromatografia Gasosa; CG-EM: Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massas; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; CLAE-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Detector de Arranjo de Diodos; SPME: Microextração de fase sólida.

TABELA 10: Metabólitos secundários descritos para *Vellozia dasypus* Seub. (Velloziaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Quercetina 3-O-metil éter e 6-C-metil quercetina 3-O-metil éter	Partes aéreas	Extrato de Acetato de Etila/ Maceração	CC	CLAE-DAD, EM-IES	Almeida <i>et al.</i> ^[79]

CC: Cromatografia em Coluna; CLAE-DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência-Detector de Arranjo de Diodos; EM-IES: Espectrometria de Massas com ionização por Eletrospray.

TABELA 11: Metabólitos secundários descritos para *Vitex cymosa* Bertero ex Spreng. (Lamiaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
20-hidroxiecdisona e 26-hidroxi-pinnasterona	Cascas do Caule	Extrato Etanólico/ Percolação	CC	EM, RMN	Dos Santos <i>et al.</i> ^[105]
Tarumal, agnusida e viteóide II	Folhas	Extrato Etanólico/*NI	CC	CLAE, EM, RMN	Dos Santos <i>et al.</i> ^[106]
Ácido 3,5-dicafeoilquínico	Frutos	Extrato Etanólico/*NI	CC	RMN	Leitão <i>et al.</i> ^[107]
(±)-trans-4-hidroxi-6-propil-1-oxociclohexan-2-ona	Cascas do Caule	Extrato Etanólico/*NI	CC	RMN	De Maris e Miranda <i>et al.</i> ^[84]
Tarumal, agnusida, kampferol, 1, 3-O-metil-luteolina, luteolina, paquipodol, apigenina, ácidos 2α,3α hidroxi-oleanólico, 2α,3β-hidroxi-oleanólico, 2α,3α-hidroxi-ursólico, 2α,3β hidroxi-ursólico, 2β,3β,19α-hidroxi-ursólico, e éster de ácido 28-O-glucosil 2α,3α,19α-hidroxi-ursólico	Folhas	Extrato Etanólico/*NI	CC, CCD preparativa	EM, RMN	Leitão <i>et al.</i> ^[82]

CC: Cromatografia em Coluna; CCD: Cromatografia em Camada Delgada; CLAE: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência; EM: Espectrometria de Massas; RMN: Ressonância Magnética Nuclear. *NI: Não informado.

TABELA 12: Metabólitos secundários descritos para *Waltheria cinerescens* A.St.-Hil. (Malvaceae).

Metabólitos Secundários	Farmacógeno	Extrato/Método	Método de Separação	Método de Detecção	Referências
Retusina, 5-hidroxi-3,7,4'-trimetoxiflavona, ácido betulônico e ácido betulínico	Caule	Extrato Hexânico/ Maceração	CC, CCD	RMN	Caridade <i>et al.</i> ^[108]

CC: Cromatografia em Coluna; CCD: Cromatografia em Camada Delgada; RMN: Ressonância Magnética Nuclear.

Perfil toxicológico

Foram encontrados dezoito estudos relacionados à avaliação da toxicidade para sete das doze espécies vegetais, que utilizaram modelos *in vivo* e *in vitro*. Relato de potencial tóxico foi encontrado majoritariamente para *C. icaco* L. e *C. campestris* A. St.-Hil. em quatro e três pesquisas, respectivamente. A segurança no uso das espécies vegetais catalogadas no Parque ainda é questionável, uma vez que, por exemplo, *B. microphylla* A.Juss., *S. apetala* Raddi e *V. bahiana* Hoehne não tiveram seu efeito tóxico investigado. Além disso, as espécies vegetais avaliadas na fase pré-clínica, carecem de pesquisas em um contexto clínico.

Na sequência serão apresentados os dezoito estudos mencionados, sendo que para *C. icaco* L. será enfatizado aqueles que apresentaram efeito tóxico nos modelos avaliados.

***Chrysobalanus icaco* L. (Chrysobalanaceae)**

Para *C. icaco* L. foram encontrados seis artigos com a abordagem referente à toxicidade. Venâncio e colaboradores^[32] mostraram que as antocianinas extraídas de *C. icaco* L. não exerceram citotoxicidade nas linhagens de células humanas (fibroblasto de cólon humano não canceroso CCD-18Co) avaliadas, e Rodrigues e colaboradores^[109] mostraram que o extrato aquoso das folhas não apresenta toxicidade reprodutiva. No entanto, os estudos da sequência mostram *C. icaco* L. com potencial tóxico nos modelos avaliados.

A análise *in vitro* do extrato aquoso das folhas de *C. icaco* L. em concentrações crescentes (0,7, 1,75, 3,5 e 7 mg/mL) foi realizada para investigar a genotoxicidade por análise de densitometria, frente a cepas de *E. coli* AB1157, PQ35, PQ37 e plasmídeo pUC 9.1 (cepa DH5 α F'Iq). Os resultados mostraram que o extrato foi capaz de induzir quebras de fita simples do DNA bacteriano, embora sem padrão dose-resposta. Também houve um aumento significativo no número de lesões do DNA plasmidial quando tratado com *C. icaco* L., nas formas de círculo aberto e superenrolado^[110].

Presta e colaboradores^[111] também avaliaram o efeito genotóxico do extrato aquoso das folhas de *C. icaco* L., incubando o plasmídeo pBSK de *E. coli* DH5 α F'Iq com três diferentes concentrações (0,5, 5 e 50 mg/mL) do extrato. Foi observado que na maior concentração ocorreu dano ao DNA da bactéria, além de alteração do perfil eletroforético, sugerindo também dessa forma, um efeito genotóxico dose dependente.

O extrato aquoso das folhas de *C. icaco* L. também foi avaliado em modelo *in vivo* utilizando camundongos, e aspectos como letalidade e alterações no comportamento dos animais foram observados. Os animais receberam doses de 5000 mg/kg e foram observados diariamente por 14 dias. Os estudos não mostraram sinais de letalidade na dose avaliada e a triagem comportamental mostrou algumas alterações, como sedação, analgesia, ptose palpebral, perda do reflexo auditivo e diminuição da defecação^[9].

Ribeiro e colaboradores^[93] avaliaram a toxicidade aguda do extrato aquoso das folhas da espécie *C. icaco* L. através da utilização de modelo animal. Para a toxicidade aguda, uma dose única de 2000 mg/kg foi administrada em camundongos por gavagem, enquanto o grupo controle recebeu apenas água. Esses animais foram observados individualmente em campo aberto aos 5, 10, 15, 30, 60, 120 e 240 min e uma vez ao dia, por um período de 14 dias, registrando-se os sinais de toxicidade ou mortalidade. Para avaliação da toxicidade por doses repetidas, os animais receberam doses de 100, 200 e 400 mg/kg ou água (grupo controle) por 28 dias consecutivos. Como resultados, verificou-se que a administração de uma dose única oral de 2000 mg/kg do extrato aquoso de *C. icaco* L. não levou a nenhuma mortalidade ou manifestação de

sinais clínicos anormais. Nos estudos que envolveram a administração de doses repetidas, houve uma diminuição do peso corporal dos camundongos tratados, bem como um aumento das enzimas hepáticas, alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST). Além disso, as análises histopatológicas revelaram alterações no fígado dos animais que receberam o extrato aquoso de *C. icaco* L., porém, tais efeitos não demonstraram relação dose-resposta evidentes.

***Croton campestris* A.St.-Hil. (Euphorbiaceae)**

Para *C. campestris* A.St.-Hil. foram encontrados quatro artigos com pesquisas realizadas em diferentes modelos *in vitro* e *in vivo*, sendo que em três estudos foi evidenciado efeito tóxico, resumidamente compilado na sequência.

O óleo essencial das folhas de *C. campestris* A.St.-Hil. foi avaliado em linhagem de célula humana não tumoral HaCat, queratinócito. Os resultados mostraram que as células foram afetadas na maior concentração testada, 250 µg/mL. Após 48 h de tratamento, foi verificado que o valor da concentração do óleo essencial capaz de inibir o crescimento de 50% das células foi igual a 29,9 µg/mL^[41].

O extrato hidroalcoólico das raízes de *C. campestris* A.St.-Hil. foi administrado via oral e intraperitoneal em camundongos, para avaliação da toxicidade aguda. Os animais que receberam dose única do extrato (concentração entre 17,5–5000 mg/kg) por via oral, após 14 dias de monitoramento, não demonstraram nenhuma evidência de toxicidade aguda, morbidade, morte, alteração do peso, em comparação com o grupo controle, que receberam apenas solução salina, com DL₅₀ = 2000 mg/kg. No entanto, os animais que receberam o extrato por via intraperitoneal na dose de 2000 mg/kg apresentaram letargia, diarreia, tremores e morte após 24 h de tratamento^[97].

A toxicidade do extrato hidroalcoólico das folhas de *C. campestris* A.St.-Hil. também foi investigada em outro modelo *in vivo*, utilizando moscas adultas, com os dados analisados através de uma curva dose-resposta. Os resultados mostraram efeito tóxico do extrato, com indução de estresse oxidativo causando mortalidade e alteração no comportamento das moscas com DL₅₀ = 26,51 mg/mL. A formação de espécies reativas de oxigênio foi observada na concentração de 1 mg/mL, com indução de marcadores do estresse celular^[98]. Já Oliveira-Tintino e colaboradores^[8] mostraram que a administração oral do óleo essencial das folhas de *C. campestris* A.St.-Hil. não causou efeitos tóxicos centrais em camundongos, além de nenhuma morte observada (DL₅₀ > 5000 mg/kg/ 14 dias de tratamento). O β-cariofileno, um dos metabólitos majoritários do óleo, também foi avaliado e não causou efeito tóxico a nível central.

***Guettarda platypoda* DC. (Rubiaceae)**

Na revisão nas bases de dados por estudos relacionados à toxicidade da espécie vegetal *G. platypoda* DC. foi encontrada apenas a pesquisa de Pina e colaboradores^[48]. Essa descreve que o extrato metanólico bruto das cascas das raízes de *G. platypoda* DC. obtido por infusão seguido de maceração, provocou diversas alterações comportamentais em camundongos como agitação, aumento da resposta ao toque, taquicardia e tremores, juntamente com sonolência, piloereção e tremor na cauda. No entanto, nenhuma morte foi observada durante 14 dias mesmo em altas doses do extrato (2000 e 3000 mg/kg), além de que os animais não apresentaram nenhuma mudança na ingestão de água e alimentos e seus órgãos mantiveram aspectos normais.

***Humiria balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. (Humiriaceae)**

O perfil citotóxico do extrato etanólico das cascas e folhas, extrato aquoso das folhas e as frações (hexânica, diclorometânica, acetato de etila e butanólica) da espécie vegetal *H. balsamifera* (Aubl.) A.St.-Hil. foi avaliado sob a linhagem celular de macrófagos de murinos RAW 264.7. O ensaio utilizado para extratos e frações foi o de liberação de lactato desidrogenase (LDH). Os compostos friedelina, quercetina e quercetina-3-O- α -arabinopiranosídeo, isolados das frações hexânicas e acetato de etila, foram avaliados pelo método MTT e os resultados demonstraram uma baixa citotoxicidade para a fração diclorometânica do extrato etanólico das folhas e para os compostos friedelina e quercetina-3-O- α -arabinopiranosídeo. Para os extratos, demais frações e a quercetina não foi observada citotoxicidade significativa nas concentrações testadas (até 100 $\mu\text{g/mL}$)^[59].

***Kielmeiera reticulata* Saddi (Calophyllaceae)**

O composto Kielmeierona A purificado a partir do extrato hexânico das raízes de *K. reticulata* Saddi foi avaliado quanto à sua citotoxicidade em macrófagos J774 de murinos. O ensaio de viabilidade celular mostrou que o composto não induziu efeitos citotóxicos nos macrófagos em concentrações testadas até 1,56 μM ^[64].

***Matayba guianensis* Aubl. (Sapindaceae)**

A pesquisa nas bases de dados por toxicidade relacionada à *M. guianensis* Aubl. resultou em três estudos *in vitro*.

O primeiro avaliou os compostos éteres diglicosídeos, denominados mataiosídeos A – D, extraídos e isolados do extrato hexânico das cascas das raízes de *M. guianensis* Aubl. em ensaio de hemólise. Como resultado, não foi observada a contribuição desses compostos na hemólise das células sanguíneas humanas^[71]. Posteriormente, outros diglicosídeos como mataiosídeo E, mataiosídeo F e cupanosídeo extraídos do extrato etanólico da casca da raiz de *M. guianensis* Aubl. foram investigados quanto à sua citotoxicidade em células mononucleares do sangue periférico humano em ensaio MTT, com a doxorubicina como controle positivo. Os compostos denominados mataiosídeos E e F não apresentaram citotoxicidade para as células mononucleares, porém o cupanosídeo foi citotóxico com IC_{50} 25,45 μM após 72 h de incubação^[7].

O extrato hexânico das cascas das raízes de *M. guianensis* Aubl. foi avaliado quanto à sua citotoxicidade em mamíferos através da cultura de células pulmonares embrionárias diplóides humanas MRC-5 e, também, de células derivadas de mioblastos de rato L-6 em microplacas de 96 poços. Os valores de IC_{50} foram determinados através do ensaio colorimétrico MTT. O extrato hexânico inibiu o crescimento de células L-6 e MRC-5 de forma incipiente (61,1 e >100 $\mu\text{g/mL}$; IS= 10 e 16,4), apresentando, portanto, uma baixa ação citotóxica para essas células^[68].

***Vitex cymosa* Bertero ex Spreng. (Lamiaceae)**

Para *V. cymosa* Bertero ex Spreng. foram encontrados dois estudos *in vivo* referentes à investigação do potencial tóxico da espécie.

As frações diclorometânica, acetato de etila e butanólica do extrato etanólico das folhas secas de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. tiveram a toxicidade aguda determinada através da administração oral em camundongos

em dose única (500 mg/kg). Durante cinco dias os animais tiveram os parâmetros comportamentais como convulsão, hiperatividade, sedação, aliciamento, perda do reflexo de endireitamento, aumento ou diminuição respiração e ingestão de alimentos e água observados. Os resultados mostraram que os animais não apresentaram alterações comportamentais nem lesões ou sangramento no estômago após a dissecação^[82].

O extrato de etanólico dos frutos liofilizados de *V. cymosa* Bertero ex Spreng. foi avaliado na dose de 100 mg/kg em camundongos, que foram observados rotineiramente durante 8 semanas para registro em caso de ganho de peso, alterações no comportamento, doenças de pele e diarreia. Além disso, órgãos como fígado, coração, pâncreas, intestinos, músculos (gastrocnêmio, sóleo), tecidos adiposos (marrom interescapular, epididimal, retroperitoneal, intraperitoneal) foram coletados e analisados. Os resultados mostraram que não houve nenhuma alteração nos animais tratados com o extrato^[88].

Predição *in silico*

Propriedades físico-químicas

O estudo de *Drug-likeness* com a análise das propriedades físico-químicas (**TABELA 13**) dos compostos bioativos isolados das espécies vegetais (**FIGURA 1**) foi realizada através do servidor online SwissADME, que possibilita o cálculo de descritores físico-químicos, parâmetros ADME (absorção, distribuição, metabolismo e excreção) na farmacocinética, contribuindo dessa forma no processo de desenvolvimento de novos fármacos^[10].

A análise *in silico* realizada considerou a regra dos cinco ou de Lipinski^[12], em que a avaliação de quatro propriedades físico-químicas são descritas como necessárias para o desenvolvimento de um candidato a fármaco apresentar boa solubilidade em água e permeabilidade intestinal, que resulta em adequada biodisponibilidade oral. Para tanto, o composto deve apresentar LogP <5; Peso molecular ≤500 daltons, e o número de doadores de hidrogênio ≤5 e de aceptores de hidrogênio ≤10.

Ao mesmo tempo, foi avaliada a regra de Veber^[13] que considera a influência da flexibilidade da molécula e a distribuição de grupamentos polares na biodisponibilidade oral. Segundo essa análise, o tamanho da área de superfície polar (TPSA) devem ser ≤140 Å² e o número de ligações rotacionáveis ≤10 para uma melhor permeabilidade do fármaco.

Como resultado, dentre os vinte e cinco metabólitos secundários analisados, dez (**1, 3, 4, 16, 17, 18, 21, 23, 24 e 25**) não violaram nenhum parâmetro da regra de Lipinski e quatorze (**1, 2, 3, 4, 8, 9, 16, 17, 18, 21, 22, 23, 24 e 25**) não violaram nenhum parâmetro da regra de Veber, o que torna os compostos **1, 3, 4, 16, 17, 18, 21, 23, 24 e 25** em especial, fortes candidatos a serem administrados por via oral.

TABELA 13: Parâmetros teóricos calculados *in silico* referentes às regras de Lipinski e Veber para os metabólitos secundários ativos.

Espécie Vegetal/ Metabólitos Secundários	Atividade Farmacológica	PM (G/Mol) (≤ 500)	Log <i>P</i> (< 5)	HBA (≤ 10)	HBD (≤ 5)	TPSA (Å^2) (≤ 140)	Ligações Rotacionáveis (≤ 10)	Violações da Regra de Lipinski
<i>C. icaco</i> L.								
(1)	Anti-HIV ^[15]	316,43	3,76	3	1	54,37	1	0
(2)	Antitumoral ^[19]	472,70	5,15*	4	3	77,76	1	1
<i>C. campestris</i> A.St.-Hil.								
(3)	Anti-inflamatória e Anti-edematogênica ^[9]	204,35	4,24	0	0	0	0	0
(4)	Neuroprotetora ^[42]	170,12	0,21	5	4	97,99	1	0
<i>G. platypoda</i> DC.								
(5)	Antiviral ^[52]	634,80*	2,96	10	6*	173,98*	5	2
(6)	Antiviral ^[52]	796,94*	1,16	15*	6*	253,13*	8	3
(7)	Antiviral ^[52]	796,94*	1,18	15*	9*	253,13*	8	3
<i>H. balsamifera</i> (Aubl.) A.St.-Hil.								
(8)	Anti-inflamatória ^[59]	318,36	1,29	7	6	130,61	1	1
<i>K. reticulata</i> Saddi								
(9)	Antinociceptiva e Anti-inflamatória ^[64]	454,60	5,55*	5	1	84,58	9	1
<i>M. guianensis</i> Aubl.								
(10)	Antimalárica ^[68,71]	915,24*	9,67*	14*	2	142,12*	41*	3
(11)	Antimalárica ^[68,71]	944,86*	3,67	14*	1	171,58*	28*	2
(12)	Antimalárica ^[68,71]	944,86*	3,67	14*	1	171,58*	28*	2
(13)	Antimalárica ^[68,71,72]	718,87*	4,68	14*	2	182,58*	27*	2
(14)	Antifúngica ^[7]	1002,71*	2,39	10	4	136,30	21*	1
(15)	Antifúngica ^[7]	1002,71*	2,39	10	4	136,30	21*	1

S. apetala Raddi								
(16)	Antifúngica ^[77]	226,27	3,30	2	1	29,46	3	0
(17)	Antifúngica ^[77]	256,25	2,26	4	2	66,76	1	0
(18)	Antifúngica ^[77]	284,26	2,42	5	1	57,15	0	0
(19)	Antifúngica ^[77]	897,10*	2,19	16*	9*	254,52*	8	3
(20)	Antifúngica ^[78]	740,66*	3,13	19*	11*	308,12*	8	3
(21)	Antifúngica ^[78]	286,24	1,58	6	4	111,13	1	0
(22)	Antifúngica ^[78]	618,84*	4,32	8	5	136,68	4	1
V. dasypus Seub.								
(23)	Anti-mieloperoxidase ^[79]	316,26	1,75	7	4	120,36	2	0
(24)	Anti-mieloperoxidase ^[79]	330,29	2,07	7	4	120,36	2	0
V. cymosa Bertero ex. Spreng								
(25)	Antinociceptiva ^[84]	158,19	1,07	3	1	46,53	2	0

*Indica violação da regra de Lipinski ou Veber

HBA: H-bound acceptor

HBD: H-bound donor

PM: Peso Molecular

TPSA (Å²): Topological polar surface area

Predição da toxicidade

Diante da escassez de informações relacionadas à toxicidade, este trabalho também contemplou avaliação *in silico* dos compostos bioativos quanto à predição da toxicidade (**TABELA 14**), calculada através do software *Osiris DataWarrior* 5.5.0. Foram incluídos os parâmetros de mutagenicidade, tumorigenicidade, irritabilidade da pele e efeito reprodutivo. O resultado é apresentado na forma de códigos por cores, em que o potencial alto, intermediário e baixo de toxicidade é representado pelas cores vermelho, amarelo e verde, respectivamente. Apenas três metabólitos secundários (**4**, **18** e **21**) apresentaram alto risco da ocorrência de mutagenicidade e/ou efeito reprodutivo, indicando que estes compostos apresentam maior probabilidade de efeitos tóxicos quando forem avaliados em modelos *in vivo*. Mais especificamente os compostos **4** e **21** são potencialmente mutagênicos, enquanto os compostos **4** e **18** com potencial toxicidade no efeito reprodutivo (destaque em vermelho na **TABELA 14**).

TABELA 14: Predição da toxicidade *in silico* dos metabólitos secundários ativos.

Código do metabólito secundário	Mutagenicidade	Tumorigenicidade	Irritabilidade da pele	Efeito reprodutivo
(1)	Verde	Verde	Verde	Verde
(2)	Verde	Verde	Verde	Verde
(3)	Verde	Verde	Verde	Verde
(4)	Vermelho	Verde	Verde	Vermelho
(5)	Verde	Verde	Verde	Verde
(6)	Verde	Verde	Verde	Verde
(7)	Verde	Verde	Verde	Verde
(8)	Verde	Verde	Verde	Verde
(9)	Verde	Verde	Verde	Verde
(10)	Verde	Verde	Verde	Verde
(11)	Verde	Verde	Verde	Verde
(12)	Verde	Verde	Verde	Verde
(13)	Verde	Verde	Verde	Verde
(14)	Verde	Verde	Verde	Verde
(15)	Verde	Verde	Verde	Verde
(16)	Verde	Verde	Verde	Verde
(17)	Verde	Verde	Verde	Verde
(18)	Verde	Verde	Verde	Vermelho
(19)	Verde	Verde	Verde	Verde
(20)	Verde	Verde	Verde	Verde
(21)	Vermelho	Verde	Verde	Verde
(22)	Verde	Verde	Verde	Verde
(23)	Verde	Verde	Verde	Verde
(24)	Verde	Verde	Verde	Verde
(25)	Verde	Verde	Verde	Verde

Conclusão

A presente revisão bibliográfica e análise *in silico* ratificaram o potencial significativo das espécies vegetais estudadas para obtenção de compostos bioativos que poderão ser destinados ao desenvolvimento de novos fármacos e estratégias terapêuticas. Os metabólitos secundários identificados, majoritariamente da classe dos flavonoides e terpenos, demonstraram uma gama de atividades biológicas, incluindo propriedade antifúngica, antimalárica, antiviral, anti-inflamatória, antitumoral, entre outras. Cabe ressaltar que essas espécies vegetais mostraram ser fontes de compostos inéditos, o que amplia a possibilidade de inovação das pesquisas no âmbito farmacoterapêutico. No entanto, a segurança no uso dessas espécies vegetais permanece incerta devido ao restrito número de estudos toxicológicos pré-clínicos e a falta de estudos clínicos. Portanto, é imperativo que futuras pesquisas invistam em análise toxicológica rigorosa para validar esses promissores achados farmacológicos, que em alguns casos corroboram com o uso na medicina popular. Sendo assim, será alcançado não só conhecimento científico sobre a eficácia, mas também quanto à segurança dessas espécies vegetais na prática clínica.

Fontes de Financiamento

Nenhuma.

Conflito de Interesses

Não há conflito de interesse.

Agradecimentos

Parque Municipal das Dunas de Salvador, Bahia.

Colaboradores

Concepção do estudo: FVRS; GNSS

Curadoria dos dados: FVRS; GNSS

Coleta de dados: FVRS

Análise dos dados: GNSS

Redação do manuscrito original: FVRS

Redação da revisão e edição: GNSS.

Referências

1. Pimentel VP, Vieira VAM, Mitidieri TL, Oliveira FFS, Pieroni JP. Biodiversidade brasileira como fonte de inovação farmacêutica: uma nova esperança? **Rev BNDES**. Rio de Janeiro. 2015; 43: 41-89. ISSN: 0104-5849. Disponível em: [<http://web.bndes.gov.br/bib/jspui/handle/1408/5602>].
2. Pinto LP, Bedê L, Paese A, Fonseca M, Paglia A, Lamas I. Mata Atlântica Brasileira: os desafios para a conservação da biodiversidade de um *Hotspot* mundial. In: Rocha CFD *et al.* (Eds.). **Biologia da conservação**: essências. São Carlos, Rima Editora. 2006; 91-118. Disponível em:

[https://www.researchgate.net/publication/262910585_Mata_Atlantica_brasileira_Os_desafios_para_a_conservacao_da_biodiversidade_de_um_hotspot_mundial].

3. Azevedo NH, Martini AMZ, Oliveira AA, Scarpa DL. **Ecologia na restinga: uma sequência didática argumentativa**. 1st ed. São Paulo: Edição dos autores, 2014. ISBN-13: 9788591694808. [<https://doi.org/10.11606/9788591694808>].
4. Santos AR. **Restinga**. 2018. Disponível em: [<https://sigep.eco.br/glossario/>]. Acesso em: 28 fev. 2024.
5. UNIDUNAS. – **Parque das Dunas**. Disponível em: [<https://unidunas.com.br/>]. Acesso em: 18 de janeiro 2023.
6. De Almeida TS, Rocha JBT, Rodrigues FFG, Campos AR, Costa JGM. Chemical composition, antibacterial and antibiotic modulatory effect of *Croton campestris* essential oils. **Ind Crops Prod**. 2013; 44: 630–3. ISSN: 0926-6690. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.09.010>]
7. De Assis PA, Theodoro PNET, Paula JE, Araújo AJ, Costa-Lotufo LV, Michel S *et al*. Antifungal ether diglycosides from *Matayba guianensis* Aublet. **Bioorg Med Chem Lett**. 2014; 24(5): 1414–6. ISSN: 0960-894X. [<https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2014.01.022>]
8. Oliveira-Tintino CDM, Pessoa RT, Fernandes MNM, Alcântara IS, Silva BAF, Oliveira MRC *et al*. Anti-inflammatory and anti-edematogenic action of the *Croton campestris* A. St.-Hil (Euphorbiaceae) essential oil and the compound β -caryophyllene in *in vivo* models. **Phytomedicine**. 2018; 41: 82–95. ISSN: 0944-7113. [<https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.02.004>].
9. Barbosa AP, Silveira GO, Menezes IAC, Rezende Neto JM, Bitencurt JLC, Estavam CS *et al*. Antidiabetic effect of the *Chrysobalanus icaco* L. aqueous extract in rats. **J Med Food**. 2013; 16(6): 538-43. ISSN: 1557-7600. [<https://doi.org/10.1089/jmf.2012.0084>].
10. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Sci Rep**. 2017; 7(42717). ISSN: 2045-2322. [<https://doi.org/10.1038/srep42717>].
11. Osiris Data Warrior 5.5.0. Disponível em: [<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>].
12. Lipinski CA. Lead-and drug-like compounds: the rule-of-five revolution. **Drug Discov Today Technol**. 2004; 1(4): 337-41. ISSN: 17406749. [<https://doi.org/10.1016/j.ddtec.2004.11.007>].
13. Veber DF, Johnson SR, Cheng HY, Smith BR, Ward KW, Kopple KD. Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates. **J Med Chem**. 2002; 45(12): 2615-23. ISSN: 0022-2623. [<https://doi.org/10.1021/jm020017n>].
14. Onilude HA, Kazeem MI, Adu OB. *Chrysobalanus icaco*: A review of its phytochemistry and pharmacology. **J Integ Med**. 2021; 19(1): 13-9. ISSN: 2095-4964. [<https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.10.001>].
15. Gustafson KR, Munro MHG, Blunt JW, Cardellina JH, McMahon JB, Gulakowski RJ *et al*. HIV inhibitory natural products. 3. Diterpenes from *Homalantus acuminatus* and *Chrysobalanus icaco*. **Tetrahedron**. 1991; 47(26): 4547-54. ISSN: 0040-4020. [<https://doi.org/10.1002/chin.199136246>].
16. De Paulo AS, Balassiano IT, Silva NH, Castilho RO, Kaplan MAC, Cabral MC *et al*. *Chrysobalanus icaco* L. extract for antiangiogenic potential observation. **Int J Mol Med**. 2000; 5(6): 667-76. ISSN: 1107-3756. [<https://doi.org/10.3892/ijmm.5.6.667>].
17. Fernandes J, Castilho RO, Costa MR, Souza KW, Kaplan MAC, Gattass CR. Pentacyclic triterpenes from Chrysobalanaceae species: cytotoxicity on multidrug resistant and sensitive leukemia cell lines. **Cancer Lett**. 2003; 190(2): 165-9. ISSN: 0304-3835. [[https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(02\)00593-1](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(02)00593-1)].

18. Fernandes J, Weinlich R, Castilho RO, Kaplan MAC, Mendes GPA, Gattass CR. Pomolic acid triggers mitochondria-dependent apoptotic cell death in leukemia cell line. **Cancer Lett.** 2005; 219(1): 49-55. ISSN: 0304-3835. [<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.09.001>].
19. Vasconcelos FC, Gattas CR, Fernandes J, Rumjanek VMD, Maia RC. Pomolic Acid-Induced apoptosis in cells from chronic myeloid leukemic patients is not affected by the MDR Phenotype and Status of Disease. **Blood.** 2005; 106(11): 4889. ISSN: 0006-4971. [<https://doi.org/10.1182/blood.V106.11.4889.4889>].
20. Fernandes J, Weinlich R, Castilho RO, Mendes GPA, Gattass CR. Pomolic acid may overcome multidrug resistance mediated by overexpression of anti-apoptotic Bcl-2 proteins. **Cancer Lett.** 2007; 245(1-2): 315–20. ISSN: 0304-3835. [<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2004.09.001>].
21. Port'S PS, Chisté RC, Godoy HT, Prado MA. The phenolic compounds and the antioxidant potential of infusion of herbs from the Brazilian Amazonian region. **Food Res. Int.** 2013; 53: 875-81. ISSN: 0963-9969. [<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2013.02.010>].
22. Ribeiro TG, Fumagalli MAC, Valadares DG, Franca JR, Lage PS, Duarte MC *et al.* Antileishmanial activity and cytotoxicity of Brazilian plants. **Exp Parasitol.** 2014; 143: 60-8. ISSN: 0014-4894. [<https://doi.org/10.1016/j.exppara.2014.05.004>].
23. Venâncio VP, Cipriano PA, Kim H, Antunes LMG, Talcott ST, Mertens-Talcott AU. Cocoplum (*Chrysobalanus icaco* L.) anthocyanins exert anti-inflammatory activity in human colon cancer and non-malignant colon cells. **Food Funct.** 2017; 8(1): 307-14. ISSN: 2042-6496. [<https://doi.org/10.1039/c6fo01498d>].
24. Araujo-Filho HG, Dias JDS, Quintans-Júnior LJ, Santos MRV, White PAS, Barreto RSS *et al.* Phytochemical screening and analgesic profile of the lyophilized aqueous extract obtained from *Chrysobalanus icaco* leaves in experimental protocols. **Pharm Biol.** 2016; 54(12): 3055-62. ISSN: 1388-0209. [<https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1204618>].
25. Silva JPB, Peres ARMN, Paixão TP, Silva ASB, Baetas AC, Barbosa WLR *et al.* Antifungal activity of hydroalcoholic extract of *Chrysobalanus icaco* against oral clinical isolates of *Candida* Species. **Pharmacogn Res.** 2017; 9(1): 96-100. ISSN: 0976-4836. [<https://doi.org/10.4103/0974-8490.199772>].
26. White PAS, Araújo JMD, Cercato LM, Souza LA, Barbosa APO, Quintans-Junior LJ *et al.* *Chrysobalanus icaco* L. Leaves Normalizes Insulin Sensitivity and Blood Glucose and Inhibits Weight Gain in High-Fat Diet-Induced Obese Mice. **J Med Food.** 2016; 19(2): 155-60. ISSN: 1557-7600. [<https://doi.org/10.1089/jmf.2015.0034>].
27. White PAS, Cercato LM, Batista VS, Camargo EA, Lucca Jr W, Oliveira AS *et al.* Aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* leaves, in lower doses, prevent fat gain in obese high-fat fed mice. **J Ethnopharmacol.** 2016; 179: 92-100. ISSN: 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.12.047>].
28. Portela-de-Sá HHP, Freitas PA, Oliveira KA, Vasconcelos YAG, Vasconcelos RP, Fonseca SGC *et al.* Effect of an aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* on the adiposity of Wistar rats fed a high-fat diet. **Nutr Hosp.** 2020; 37(4): 763-9. ISSN: 1699-5198. [<https://dx.doi.org/10.20960/nh.03030>].
29. Liu I, Tzeng TF, Liou SS, Lan TW. Myricetin, a naturally occurring flavonol, ameliorates insulin resistance induced by a high-fructose diet in rats. **Life Sci.** 2007; 81(21-22): 1479–88. ISSN: 0024-3205. [<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2007.08.045>].
30. Babujanarthanam R, Kavitha P, Pandiam MR. Quercitrin, a bioflavonoid improves glucose homeostasis in streptozotocin-induced diabetic tissues by altering glycolytic and gluconeogenic enzymes. **Fund Clin Pharmacol.** 2010; 24: 357–64. ISSN: 0767-3981. [<https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.2009.00771.x>].

31. Venâncio VP, Almeida MR, Antunes LM G. *Cocoplum* (*Chrysobalanus icaco* L.) decreases doxorubicin-induced DNA damage and downregulates Gadd45a, Il-1 β , and Tnf- α *in vivo*. **Food Res Int.** 2018; 105: 996-1002. ISSN: 0963-9969. [<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2017.12.009>].
32. Venâncio VP, Marques MC, Almeida MR, Mariutti LRB, Souza VCO, Barbosa Jr F *et al.* *Chrysobalanus icaco* L. fruits inhibit NADPH oxidase complex and protect DNA against doxorubicin-induced damage in Wistar male rats. **J Toxicol Environ Health A.** 2016; 79(20): 885-93. ISSN: 1528-7394. [<https://doi.org/10.1080/15287394.2016.1193454>].
33. Govaerts R, Frodin RG, Radcliffe-smith A. *Croton* Pp. In: **World checklist and bibliography of Euphorbiaceae (and Pandaceae)**. Kew, Royal Botanic Gardens Kew. 2000. ISBN: 1900347830.
34. Berry PE, Hipp AL, Wurdack KJ, Ee BV, Riina R. Molecular phylogenetics of the giant genus *Croton* and tribe Crotoneae (Euphorbiaceae *sensu stricto*) using ITS and trnL-trnF sequence data. **Am J Bot.** 2005; 92(9): 1520-34. ISSN: 0002-9122. [<https://doi.org/10.3732/ajb.92.9.1520>].
35. Coutinho HDM, Matias EFF, Santos KKA, Santos FAV, Morais-Braga MFB, Souza TM *et al.* Modulation of the norfloxacin resistance in *Staphylococcus aureus* by *Croton campestris* A. and *Ocimum gratissimum* L. **Biomedica.** 2011; 31: 608-12. ISSN: 0120-4157. [<https://doi.org/10.1590/S0120-41572011000400016>].
36. Lavor AKLS, Matias EFF, Alves EF, Santos BS, Figueredo FG, Lima LF *et al.* Association between drugs and herbal products: *In vitro* enhancement of the antibiotic activity by fractions from leaves of *Croton campestris* A. (Euphorbiaceae). **Eur J Integr. Med.** 2014; 6(3): 301-6. ISSN: 1876-3820. [<https://doi.org/10.1016/j.eujim.2014.03.002>].
37. Matias EFF, Santos KKA, Almeida TS, Costa JGM, Coutinho HDM. A. Phytochemical Prospection and Modulation of Aminoglycoside Antibiotic Activity by *Croton campestris* A. **Chemotherapy.** 2011; 57: 305-9. ISSN: 0009-3157. [<https://doi.org/10.1159/000328975>].
38. Pereira EM, Gomes RT, Freire NR, Aguiar EG, Brandão MGL, Santos VR. *In vitro* antimicrobial activity of Brazilian medicinal plant extracts against pathogenic microorganisms of interest to dentistry. **PI Med.** 2011; 77(4): 401-4. ISSN: 0032-0943. [<https://doi.org/10.1055/s-0030-1250354>].
39. El Babilli F, Roques C, Haddioui L, Bellvert F, Bertrand C, Chatelain C. Velamo do Campo: Its volatile constituents, secretory elements, and biological activity. **J Med Food.** 2012; 15(7): 671-6. ISSN: 1557-7600. [<https://doi.org/10.1089/jmf.2011.0252>].
40. Júnior FEB, Oliveira DR, Bento EB, Leite LHI, Souza DO, Siebra ALA *et al.* Antiulcerogenic activity of the hydroalcoholic extract of leaves of *Croton campestris* A. St.-Hill in rodents. **Evid Based Complem Altern Med.** 2013. ISSN: 1741-427X. [<https://doi.org/10.1155/2013/579346>].
41. Monteiro PA, Zelioli ÍAM, Sousa IMO, Ruiz ALTG, Costa DBV, Foglio MA *et al.* Chemical composition and antiproliferative activity of *Croton campestris* A. St.-Hil. essential oil. **Nat Prod Res.** 2017; 33(4): 580-3. ISSN: 1478-6419. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1399377>].
42. Gomes KK, Macedo GE, Rodrigues NR, Ziech CC, Martins IK, Rodrigues JF *et al.* *Croton campestris* A. St.-Hill Methanolic Fraction in a Chlorpyrifos-Induced Toxicity Model in *Drosophila melanogaster*. Protective Role of Gallic Acid. **Oxid Med Cell Longev.** 2020; 22. ISSN: 1942-0994. [<https://doi.org/10.1155/2020/3960170>].
43. Joly AB. Botânica: **Introdução à Taxonomia Vegetal**. Companhia Ed. Nacional, 1998. ISBN-13: 978-8504002317.
44. Hashimoto Y, Kawanishi, K. New alkaloids from *Banisteriopsis caapi*. **Phytochemistry.** 1976; 15(10): 1559-60. ISSN: 0031-9422. [[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)88936-0](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(00)88936-0)].

45. Aguiar R M, David JP, David JM. Unusual naphthoquinones, catechin and triterpene from *Byrsonima microphylla*. **Phytochemistry**. 2005; 66(19): 2388–92. ISSN: 0031-9422. [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2005.07.011>].
46. Mendes CC, Cruz FG, David JM, Nascimento IP, David JP. Triterpenos esterificados com ácidos graxos e ácidos triterpênicos isolados de *Byrsonima microphylla*. **Quím Nova**. 1999; 22(2): 185-8. ISSN: 0100-4042. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40421999000200007>].
47. Mól DFF. **Rubiaceae em um remanescente de floresta atlântica no Rio Grande do Norte, Brasil**. Natal; 2010. Dissertação de Mestrado [Programa de Pós-graduação em Ciências Biológicas] Universidade Federal do Rio Grande do Norte, UFRN, Natal; 2010.
48. Pina EML, Araújo FWC, Souza IA, Bastos IVGA, Silva TG, Nascimento SC *et al*. Pharmacological screening and acute toxicity of bark roots of *Guettarda platypoda*. **Rev Bras Farmacogn**. 2012; 22(6): 1315-22. ISSN: 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2012005000118>].
49. Ferrari F, Messana I, Botta B, Mello JF. Constituents of *Guettarda platypoda*. **J Nat Prod**. 1986; 49(6): 1150-1. ISSN: 1520-6025. [<https://doi.org/10.1021/np50048a041>].
50. Matos FJA. **O formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha**. UFC Edições; 1997. ISBN: 8572820353.
51. Bahia. Governo do Estado. **Inventário de plantas medicinais do Estado da Bahia**. Seplanteq-Subsecretaria de Ciência e Tecnologia, 1979.
52. Aquino R, De Simone F, Pizza C, Conti C, Stein ML. Plant metabolites. Structure and *in vitro* antiviral activity of quinovic acid glycosides from *Uncaria tomentosa* and *Guettarda platypoda*. **J Nat Prod**. 1989; 52(4): 679-85. ISSN: 1520-6025. [<https://doi.org/10.1021/np50064a002>].
53. Herrera F, Manchester SR, Vélez-Juarbe J, Jaramillo C. Phylogeographic history of the humiriaceae (part 2). **Int J Plant Sci**. 2014; 175(7): 828–40. ISSN: 1058-5893. [<https://doi.org/10.1086/676818>].
54. Lorenzi H, Matos FJA, Cavalleiro AS, Brochini VFG, Souza VC. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas**. Nova Odessa: Jardim Botânico Plantarum. 2021. ISBN: 9786587655031.
55. Dias EJS, Cantanhede Filho AJ, Carneiro FJC, Rocha CQ, Silva LCN, Santos JCB. Antimicrobial Activity of Extracts from the *Humiria balsamifera* (Aubl). **Plants**. 2021; 10(7): 1479. ISSN: 2223-7747. [<https://doi.org/10.3390/plants10071479>].
56. BFG - The Brazil Flora Group. Brazilian Flora: innovation and collaboration to meet Target 1 of the Global Strategy for Plant Conservation (GSPC). **Rodriguésia**. 2020; 69(4): 1513-27. ISSN: 2175-7860. [<https://doi.org/10.1590/2175-7860201869402>].
57. Balbach AA. **Flora nacional na medicina doméstica**. Edições Vida Plena, São Paulo; 2012.
58. Coelho-Ferreira M. Medicinal knowledge and plant utilization in an Amazonian coastal community of Marudá, Pará state (Brazil). **J Ethnopharmacol**. 2009; 126(1): 159-75. ISSN: 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.07.016>].
59. Couto JFO, Araújo MH, Muzitano MF, Leal ICR. *Humiria balsamifera* extract inhibits nitric oxide and tumor necrosis factor production in LPS-stimulated macrophages. **Rodriguesia**. 2021; 72. ISSN: 2175-7860. [<https://doi.org/10.1590/2175-7860202172086>].
60. Matos JM, Costa ARC, Justino MN, Camara MBP, Vasconcelos OLS, Marques JC *et al*. Chemical prospection and antioxidant activity of *Humiria balsamifera* (Aubl.) A. St. Hil. and *Hymenaea courbaril* L. **Nat Prod Res**. 2024; 38(4): 614-8. ISSN: 1478-6419. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2023.2189708>].

61. Caddah MK, Mayer JLS, Bittrich V, Amaral MCE. Species limits in the *Kielmeyera coriacea* complex (Calophyllaceae) – a multidisciplinary approach. **Bot J Linn Soc.** 2012; 168(1): 101-15. ISSN: 0024-4074. [<https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.2011.01192.x>].
62. Cruz FG, Moreira LM, David JM, Guedes MLS, Chávez JP. Coumarins from *Kielmeyera reticulata*. **Phytochemistry.** 1998; 47(7): 1363–66. ISSN: 0031-9422. [[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00767-X](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00767-X)].
63. Pinheiro L, Cortez DAG, Vidotti GJ, Young MCM, Ferreira AG. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade moluscicida da *Kielmeyera variabilis* Mart. (Clusiaceae). **Quim Nova.** 2003; 26(2): 157-60. ISSN: 0100-4042. [<https://doi.org/10.1590/S0100-40422003000200002>].
64. Boness HVM, Oliveira MS, Batista CSC, Almeida LS, Boffo EF, Villarreal CF *et al.* Anti-Inflammatory and Antinociceptive Properties of Kielmeyerone A, a Chromenone Isolated from the Roots of *Kielmeyera reticulata*. **J Nat Prod.** 2021; 84(8): 2157–64. ISSN: 1520-6025. [<https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.1c00157>].
65. Souza VC, Lorenzi H. **Botânica sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de Angiospermas da flora brasileira, baseado em APG II.** Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2005. ISSN: 8586714216.
66. Ferrucci MS. Flora del Paraguay (Sapindaceae). In: Spichier Raven PH. (Ed.). **Conservatoire et Jardin botaniques de la Ville de Genève (Genève).** St. Louis: Missouri Botanical Garden, 1991.
67. Somner GV, Ferrucci MS. Sapindaceae. In: **Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo.** (Wanderlay MGL, Shepherd GJ, Melhem TS, Giulietti & amp AM; Martins SE, eds.). Rima, São Paulo, 2009.
68. De Mesquita ML, Grellier P, Mambu L, Paula JE, Espindola LS. *In vitro* antiplasmodial activity of Brazilian Cerrado plants used as traditional remedies. **J Ethnopharmacol.** 2007; 110(1): 165-70. ISSN: 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.015>].
69. De Jesus GS, Micheletti AC, Padilha RG, Paula JS, Alves FM, Leal CRB *et al.* Antimicrobial potential of essential oils from cerrado plants against multidrug-resistant food borne microorganisms. **Molecules.** 2020; 25(14): 3296. ISSN: 1420-3049. [<https://doi.org/10.3390/molecules25143296>].
70. Voutquenne L, Guinot P, Thoison O, Sevent T, Lavaud C. Oleanolic glycosides from *Pometia ridleyi*. **Phytochemistry.** 2003; 64(3): 781–9. ISSN: 0031-9422. [[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00380-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00380-7)].
71. De Mesquita ML, Grellier P, Blond A, Brouard JP, Paula JE, Espindola LS, *et al.* New ether diglycosides from *Matayba guianensis* with antiplasmodial activity. **Bioorg Med Chem.** 2005; 13(14): 4499–506. ISSN: 0968-0896. [<https://doi.org/10.1016/j.bmc.2005.04.043>].
72. Zhang W, He Y, Yu Q, Liu HP, Wang DM, Li XB *et al.* Polyvalent effect enhances diglycosidic antiplasmodial activity. **Eur J Med Chem.** 2016; 121: 640-8. ISSN: 0223-5234. [<https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2016.05.069>].
73. Barroso GM, Peixoto AL, Ichaso CLF, Guimarães EF, Costa CG. **Sistemática de Angiospermas do Brasil.** Editora: UFV, Viçosa, MG. 1991. ISBN: 9788572691278. Disponível em: [https://minerva.ufv.br/F/?func=direct&doc_number=000695359&local_base=UFR01]. Acesso em: 28 fev. 2024.
74. Joly AB. Botânica: **Introdução à Taxonomia Vegetal.** Companhia Ed. Nacional, 2005. ISBN-13: 978-8504002317.
75. Rizzini CT, Mors WB. **Botânica Econômica Brasileira.** Âmbito Cultural, Rio de Janeiro: Editora Pedagógica e Universitária, 1991. ISBN: 9788586742187.
76. Horto Botânico. **Swartzia apetala.** Museu Nacional UFRJ, 2024. Disponível em: [<https://lapid.museunacional.ufrj.br/hortobotanico/restinga/Swartziaapetala.html>]. Acesso em: 26 fev. 2024.

77. De Araújo MF, Vieira IJC, Braz-Filho R, Motta OV, Mathias L. Chemical constituents from *Swartzia apetala* Raddi var. *glabra* and evaluation of their antifungal activity against *Candida* spp. **Rev Bras Farmacogn.** 2009; 19(2a): 366-9. ISSN: 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2009000300005>]
78. De Araújo MF, Vieira IJC, Sant'Anna CMR, Silva DR, Maia AIV, Braz-Filho R, et al. New triterpene glycoside and other chemical constituents from the leaves of *Swartzia apetala* Raddi var. *Glabra*. **Nat Prod Res.** 2013; 27(20): 1888-95. ISSN: 1478-6419. [<https://doi.org/10.1080/14786419.2013.782493>].
79. Almeida VM, Dias ER, Souza BC, Cruz JN, Santos CBR, Leite FHA et al. Methoxylated flavonols from *Vellozia dasypus* Seub ethyl acetate active myeloperoxidase extract: *in vitro* and *in silico* assays. **J Biomol Struct Dyn.** 2021; 40(16): 7574-83. ISSN: 1538-0254. [<https://doi.org/10.1080/07391102.2021.1900916>].
80. Ayensu ES. Biological and morphological aspects of the velloziaceae. **Biotropica.** 1973; 5(3): 135-49. ISSN: 1744-7429. [<https://doi.org/10.2307/2989806>].
81. De Souza CD, Felfili JM. The utilization of medicinal plants in the region of Alto Paraíso of Goiás, GO, Brazil. **Acta Bot Bras.** 2006; 20: 135-42. ISSN: 1677-941X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-33062006000100013>].
82. Leitão SG, Santos TC, Monache FD, Matheus ME, Fernandes PD, Marinho BG. Phytochemical profile and analgesic evaluation of *Vitex cymosa* leaf extracts. **Rev Bras Farmacogn.** 2011; 21(5): 874-83. ISSN: 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2011005000160>].
83. Dos Santos TC, Schripsemab J, Monache FD, Leitão SG. Iridoids from *Vitex cymosa*. **J Braz Chem Soc.** 2001; 12(6): 763-6. ISSN: 0103-5053. [<https://doi.org/10.1590/S0103-50532001000600012>].
84. De Maris e Miranda LS, Marinho BG, Costa JS, Leitão SG, Santos TC, Monache FD et al. Structural determination *Vitex cymosa* Bertero active principle: Diastereoselective synthesis of (\pm)-trans-4-hydroxy-6-propyl-1-oxocyclohexan-2-one and its antinociceptive activity. **Bioorg Chem.** 2010; 38(5): 181-5. ISSN: 0045-2068. [<https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2010.05.001>].
85. Marinho BG, Miranda LSM, Costa JS, Leitão, SG, Vasconcellos MLLA, Pereira VLP et al. The antinociceptive properties of the novel compound (\pm)-trans-4- hydroxy-6-propyl-1-oxocyclohexan-2-one in acute pain in mice. **Behav Pharmacol.** 2013; 24(1): 10-9. ISSN: 0955-8810. [<https://doi.org/10.1097/FBP.0b013e32835cf420>].
86. Dos Santos FB, Ramos MIL, Miyagusku L. Antimicrobial activity of hydroalcoholic extracts from genipap, baru and taruma. **Ciênc Rural.** 2017; 47(8): e20160252. E-ISSN 1678-4596. [<https://doi.org/10.1590/0103-8478cr20160252>].
87. Guevara M, Silverio LAV, Albuja MGG, Iturralde G, Jaramillo-Vivanco T, Giampieri F et al. Pechiche (*Vitex cymosa* Bertero ex Speng), a Nontraditional Fruit from Ecuador, is a Dietary Source of Phenolic Acids and Nutrient Minerals, in Addition to Efficiently Counteracting the Oxidative-Induced Damage in Human Dermal Fibroblasts. **Antioxidants.** 2020; 9(2): 109. ISSN: 2076-3921. [<https://doi.org/10.3390/antiox9020109>].
88. Ballard CR, Santos EF, Dubois MJ, Pilon G, Cazarin CBB, Maróstica Junior MR et al. Two polyphenol-rich Brazilian fruit extracts protect from diet-induced obesity and hepatic steatosis in mice. **Food Funct.** 2020; 11(10): 8800-10. ISSN: 2042-6496. [<https://doi.org/10.1039/d0fo01912g>].
89. Rocha JHC, Cardoso MP, David JP, David JM. A novel chlorinated diphenyl ether from *Byrsonima microphylla* (Malpighiaceae). **Biosci Biotechnol Biochem.** 2006; 70(11): 2759-61. ISSN: 09168451. [<https://doi.org/10.1271/bbb.60196>].
90. Gunstone FD, Subbarao R. New tropical seed oils. Part I. conjugated trienoic and tetraenoic acids and their oxo derivatives in the seed oils of *Chrysobalanus icaco* and *Parinarium laurinum*. **Chem Physics Lipids.** 1967; 1(4): 349-59. ISSN: 0009-3084. [[https://doi.org/10.1016/0009-3084\(67\)90012-6](https://doi.org/10.1016/0009-3084(67)90012-6)].

91. Barbosa WRL, Peres A, Gallori S, Vincieri FF. Determination of myricetin derivatives in *Chrysobalanus icaco* L. (Chrysobalanaceae). **Rev Bras Farmacogn.** 2006; 16(3): 333-7. ISSN: 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2006000300009>].
92. Vargas CE, Mendes MF, Azevedo DA, Pessoa FLP, Uller AC. Extraction of the essential oil of abajeru (*Chrysobalanus icaco*) using supercritical CO₂. **J Supercrit Fluids.** 2010; 54(2): 171-7. ISSN: 0896-8446. [<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2009.12.007>].
93. Ribeiro NE, Pereira PS, Oliveira TB, Lima SMA, Silva TMS, Santana ALBD *et al.* Acute and repeated dose 28-day oral toxicity of *Chrysobalanus icaco* L. leaf aqueous extract. **Regul Toxicol Pharmacol.** 2020; 113: 104643. ISSN: 0273-2300. [<https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2020.104643>].
94. Brito ES, Araújo MCP, Alves RE, Carkeet C, Clevidence BA, Novotny JA. Anthocyanins Present in Selected Tropical Fruits: Acerola, Jambolão, Jussara, and Guajiru. **J Agric Food Chem.** 2007; 55: 9389–94. ISSN: 1520-5118. [<https://doi.org/10.1021/jf0715020>].
95. El Babilli F, Moulis C, Bon M, Respaud MJ, Fourasté I. Three furano-diterpenes from the bark of *Croton campestris*. **Phytochemistry.** 1998; 48(1): 165-9. ISSN: 0031-9422. [[https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(97\)00701-2](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(97)00701-2)].
96. Dos Santos PML, Schripsema J, Kuster RM. Flavonóides O-glicosilados de *Croton campestris* St. Hill. (Euphorbiaceae). **Rev Bras Farmacogn.** 2005; 15(4): 321-5. ISSN: 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2005000400011>].
97. Júnior FEB, Oliveira DR, Boligon AA, Athayde ML, Kamdem JP, Macedo GE *et al.* Protective effects of *Croton campestris* A. St-Hill in different ulcer models in rodents: Evidence for the involvement of nitric oxide and prostaglandins. **J Ethnopharmacol.** 2014; 153(2): 469-77. ISSN: 0378-8741. [<https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.03.005>].
98. Júnior FEB, Macedo GE, Zemolin AP, Silva GF, Cruz LC, Boligon AA *et al.* Oxidant effects and toxicity of *Croton campestris* in *Drosophila melanogaster*. **Pharm Biol.** 2016; 54(12): 3068-77. ISSN: 1388-0209. [<https://doi.org/10.1080/13880209.2016.1207089>].
99. Aquino R, Simone F, Pizza C, Cerri R, Mello JF. Quinovic acid glycosides from *Guettarda platypoda*. **Phytochemistry.** 1988; 27(9): 2927-30. ISSN: 0031-9422. [[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(88\)80690-3](https://doi.org/10.1016/0031-9422(88)80690-3)].
100. Aquino R, Simone F, Senatore F., Pizza C. Iridoids and secoiridoids from *Guettarda platypoda*. **Pharmacol Res Commun.** 1988; 20: 105-8. ISSN: 1879-2936. [[https://doi.org/10.1016/s0031-6989\(88\)80852-x](https://doi.org/10.1016/s0031-6989(88)80852-x)].
101. Aquino R, Simone F, Pizza C, Mello JF. Further quinovic acid glycosides from *Guettarda platypoda*. **Phytochemistry.** 1989; 28(1): 199-201. ISSN: 0031-9422. [[https://doi.org/10.1016/0031-9422\(89\)85037-X](https://doi.org/10.1016/0031-9422(89)85037-X)].
102. Cruz FG, Moreira LM, Santos NAS, Guedes MLS. Additional Coumarins from *Kielmeyera reticulata*. **J Braz Chem Soc.** 2002; 13(5): 704-7. ISSN: 0103-5053. [<https://doi.org/10.1590/S0103-50532002000500029>].
103. Lopes EM, Linhares RG, Pires LO, Castro RN, Souza GHMF, Koblitz MGB *et al.* *Vanilla bahiana*, a contribution from the Atlantic Forest biodiversity for the production of *Vanilla*: A proteomic approach through high-definition nanoLC/MS. **Food Res Int.** 2019; 120: 148-56. ISSN: 0963-9969. [<https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.02.038>].
104. Silva FN, Vieira RF, Bizzo HR, Gama PE, Brumano CN, Vidigal MCTR *et al.* Chemical characterization and sensory potential of Brazilian vanilla species. **Pesq Agropec Bras.** 2003; 58(e03308). ISSN: 1678-3921. [<https://doi.org/10.1590/S1678-3921.pab2023.v58.03308>].

105. Dos Santos TC, Monache FD, Leitão SG. Ecdysteroids from two Brazilian *Vitex* species. **Fitoterapia**. 2001; 72(3): 215-20. ISSN: 0367-326X. [[https://doi.org/10.1016/s0367-326x\(00\)00304-x](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(00)00304-x)].
106. Dos Santos TC, Schripsema J, Monache FD, Leitão SG. Iridoids from *Vitex cymosa*. **J Braz Chem Soc**. 2001; 12(6): 763-6. ISSN: 0103-5053. [<https://doi.org/10.1590/S0103-50532001000600012>].
107. Leitão SG, Fonseca EN, Santos TC, França F, Monache FD. Caffeoylquinic acid derivatives from two Brazilian *Vitex* species. **Biochem System Ecol**. 2008; 36(4): 312-5. ISSN: 0305-1978. [<https://doi.org/10.1016/j.bse.2007.09.004>].
108. Caridade TNS, Araújo RD, Oliveira ANA, Souza TSA, Ferreira NCF, Avelar DS *et al*. Chemical composition of four different species of the *Waltheria* genus. **Biochem System Ecol**. 2018; 80: 81-3. ISSN: 0305-1978. [<https://doi.org/10.1016/j.bse.2018.07.003>].
109. Rodrigues NER, Oliveira ARS, Lima SMA, Nunes DM, Albuquerque PBS, Cunha MGC *et al*. Effect of the aqueous extract of *Chrysobalanus icaco* leaves on maternal reproductive outcomes and fetal development in wistar rats. **Curr Issues Mol Biol**. 2023; 45(9): 7617-29. ISSN: 1467-3037. [<https://doi.org/10.3390/cimb45090479>].
110. Ferreira-Machado SC, Rodrigues MP, Nunes APM, Dantas FJS, Mattos JCP, Silva CR *et al*. Genotoxic potentiality of aqueous extract prepared from *Chrysobalanus icaco* L. leaves. **Toxicol Lett**. 2004; 151(3): 481-7. ISSN: 0378-4274. [<https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.03.014>].
111. Presta GA, Fonseca AS, Bernardo-Filho MA. *Chrysobalanus icaco* extract alters the plasmid topology and the effects of stannous chloride on the DNA of plasmids. **Rev Bras Farmacogn**. 2007; 17(3): 331-5. ISSN: 0102-695X. [<https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000300005>].

Histórico do artigo | Submissão: 05/06/2024 | Aceite: 03/07/2024 | Publicação: 09/10/2024

Como citar este artigo: Silva FVVR, Silva GNS. Espécies vegetais descritas em área de reserva da biosfera da Mata Atlântica como fonte para novos compostos bioativos. **Rev Fitos**. Rio de Janeiro. 2024; 18(1): e1731. e-ISSN 2446.4775. Disponível em: <<https://doi.org/10.32712/2446-4775.2024.1731>>. Acesso em: dd/mm/aaaa.

Licença CC BY 4.0: Você está livre para copiar e redistribuir o material em qualquer meio; adaptar, transformar e construir sobre este material para qualquer finalidade, mesmo comercialmente, desde que respeitado o seguinte termo: dar crédito apropriado e indicar se alterações foram feitas. Você não pode atribuir termos legais ou medidas tecnológicas que restrinjam outros autores de realizar aquilo que esta licença permite.

