



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO AMAPÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
DEPARTAMENTO DE PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

EDSON FÁBIO BRITO RIBEIRO

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FLORA AMAPAENSE:
AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO METANÓLICO DAS
SEMENTES DE *Vatairea guianensis* Aublet**

**MACAPÁ
2012**

Edson Fábio Brito Ribeiro

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FLORA AMAPAENSE:
AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO METANÓLICO DAS
SEMENTES DE *Vatairea guianensis* Aublet**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ensaios Biológicos.

Orientador: Prof. Dr. Fernando Antônio de Medeiros
Co-Orientadora: Prof.^a Dr.^a Alessandra Azevedo Nascimento de Medeiros

**MACAPÁ
2012**

Edson Fábio Brito Ribeiro

**CONTRIBUIÇÃO AO ESTUDO DA FLORA AMAPAENSE:
AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA DO EXTRATO METANÓLICO DAS
SEMENTES DE *Vatairea guianensis* Aublet**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Amapá, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde.

Área de concentração: Ensaios Biológicos.

Aprovado em: ____/____/____.

Banca examinadora

Prof. Dr. Fernando Antônio de Medeiros (Orientador)
Universidade Federal do Amapá-UNIFAP

Prof. Dr. Roberto Messias Bezerra
Universidade Federal do Amapá-UNIFAP

Prof. Dr. Flávio Henrique Ferreira Barbosa
Universidade Federal do Amapá-UNIFAP

Prof. Dr. Jorge Federico Orellana Segovia
Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária- EMBRAPA/AP

AGRADECIMENTOS

- A **Deus**, meu refúgio, minha fortaleza e meu socorro bem presente. A Ele que nunca me desamparou e, com Sua Palavra, me deu forças para seguir.
- Ao meu pai, **Edson Freitas Nogueira Ribeiro**, e minha mãe, **Ivanete Brito Ribeiro**, e meus irmãos, **Patrícia Brito Ribeiro Portal** e **Elison Henrique Brito Ribeiro**; esta família que, unida em Cristo, sempre me deu carinho, atenção, força e apoio para que eu pudesse realizar este trabalho.
- À minha futura esposa, **Suelen da Silva Almeida**, mulher guerreira, companheira e tão amável; a razão maior pela qual luto por um futuro melhor.
- Ao professor **Dr. Fernando Antônio de Medeiros**, por mais uma vez, desde a graduação, demonstrar que acredita em minha capacidade e por ter me orientado nesta pesquisa.
- À professora **Dr^a. Alessandra Azevedo Nascimento de Medeiros** pelo apoio técnico, profissionalismo, respeito e por me co-orientar neste trabalho.
- Ao professor **MSc. Aldo Aparecido Proietti Júnior**, por sua amizade, confiança e por sempre estar disposto a me dar forças e encorajamento nos momentos de dificuldade.
- Ao meu colega, parceiro de luta durante todo o mestrado, grande amigo e agora **MSc. Giovanni Mariano**, por todo apoio, coleta do material botânico e por ter tornado possível a minha estadia e realização da parte experimental na cidade de João Pessoa, na Paraíba.
- Ao meu grande amigo **Yuri Mariano**, por toda ajuda e atenção durante minha estadia na cidade de João Pessoa.
- Aos colegas de mestrado **MSc. Simone Lobato**, **Adilson Mendes**, pelas contribuições, apoio e amizade, durante a realização deste mestrado.
- Aos funcionários da Secretaria de Pós-Graduação da Unifap **Antônia Neura Oliveira Nascimento**, **Luciléia Santos Ayres da Silva** e **Flaviano Pereira Cardoso** por todo apoio, dedicação, educação e cuidado durante a realização deste mestrado.
- Ao Prof. **Dr. Josean Fachine Tavares**, por sua amizade e por autorizar e apoiar a realização da parte experimental deste projeto na Universidade Federal da Paraíba.
- Ao **Sr. Raimundo Nonato da Silva Filho**, Técnico do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica - UFPB, pela amizade e por todo apoio técnico durante a realização dos experimentos naquela instituição.

- Aos técnico **MSc. Vicente Carlos de Oliveira Costa** e **Dr. Alexsandro Fernandes Marinho**, do Núcleo de Caracterização e Análise - UFPB, pela amizade, por todo apoio técnico e pelo fornecimento dos espectros de RMN.
- Aos amigos e acadêmicos do Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da UFPB: **Doutorando Marcelo Duarte**, **Doutoranda Hellane Lucena**, **Mestrada Heloísa Fernandes**, **Mestrada Anne Dayse**, **Dr^a. Viviane Medeiros** e **Doutoranda Caroliane Siqueira**, por toda contribuição técnica, apoio e exemplos de cooperativismo, coleguismo e amizade.
- Aos amigos e acadêmicos da UFPB **Doutorando Fábio de Souza** e **Doutoranda Madalena Teles**, pelo apoio durante as dificuldades que enfrentei na cidade de João Pessoa.
- À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)** pelo apoio financeiro, possibilitando a realização deste trabalho.
- A todos os colegas e professores que, de alguma forma, fizeram parte desta história. Saibam que me lembro de cada um de vocês. Muito obrigado!

*Este trabalho eu dedico a tudo o que mais amo:
Deus, minha noiva e minha família.*

Edson Fábio Brito Ribeiro

Quanto melhor é adquirir a sabedoria do que o ouro! e quanto mais excelente é escolher o entendimento do que a prata!

Provérbios 16:16 (Bíblia Sagrada)

RESUMO

O uso de plantas medicinais para o tratamento de doenças é tão antigo quanto a própria história da civilização humana, porém, até os dias de hoje, esta prática é predominantemente empírica. Uma das espécies de uso tradicional na região amazônica é a *Vatairea guianensis* Aublet, conhecida popularmente, entre outros, como fava ou faveira de empigem. A *V. guianensis* é uma planta pertencente à família Fabaceae, uma das maiores famílias da flora brasileira, e que apresenta grande potencial econômico, ecológico e medicinal. A *V. guianensis* é tradicionalmente utilizada em marcenaria e carpintaria e, na medicina popular, suas sementes e folhas são usadas para o tratamento de afecções da pele. O presente trabalho visou contribuir para o conhecimento da flora amapaense através da realização do estudo fitoquímico do Extrato Metanólico das Sementes de *Vatairea guianensis* Aublet (EMSVg). As amostras da espécie foram coletadas na Vila de Mazagão Velho, distrito pertencente ao Município de Mazagão, Estado do Amapá. A partir das amostras coletadas, uma exsiccata foi depositada no Herbário amapaense – HAMAB, sob o registro HAMAB-18349, e as sementes foram conduzidas ao Laboratório de Tecnologia Farmacêutica da Universidade Federal da Paraíba para a análise fitoquímica. O isolamento e purificação dos constituintes químicos foram realizados através de técnicas cromatográficas clássicas. Parte do EMSVg (5,0 g) foi submetida à cromatografia em coluna de sílica gel 60, Art. 7734 da Merck (0,063-0,200mm), eluída com hexano, acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH), puros ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade, rendendo 96 frações, as quais foram monitoradas por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA) e reunidas de acordo com a semelhança de seus fatores de retenção (*R_f*). Neste processo, a fração Fr-3 foi denominada Vg-1 (16mg) e submetida à análise Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de Hidrogênio e Carbono 13. A fração Fr-16-33 foi submetida à cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP), utilizando como fase estacionária sílica gel 60 e como fase móvel Hex:AcOEt (99:1), obtendo-se Vg-2 (12mg). A fração Fr-41-47 foi ressuspensa em MeOH, ocorrendo precipitação de sólido laranja e, após filtração, obteve-se Vg-3 (9mg). A identificação das frações obtidas foi realizada através de Espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, uni e bidimensional. Após a análise espectroscópica, foi possível identificar as frações Vg-1, Vg-2 e Vg-3 como sendo as antraquinonas emodina, fisciona e crisofanol, respectivamente; já descritas pela literatura, porém ainda não relatadas para as sementes desta espécie. Este estudo corrobora para a caracterização química de *V. guianensis*, somando-se aos dados de pesquisas anteriores realizadas em diferentes partes desta espécie, como no tronco, cascas do caule e cascas do fruto, que têm identificado, entre outras substâncias, a presença de antraquinonas, demonstrando serem estes os principais marcadores químicos para a espécie, e provavelmente as substâncias que conferem à planta as atividades biológicas descritas na literatura.

Palavras-chave: plantas medicinais. *Vatairea guianensis*. faveira. estudo fitoquímico.

ABSTRACT

The use of medicinal plants for diseases treatments is as ancient as human civilization history. However, until nowadays, this practice is predominantly empirical. One of the most traditional species used in Amazon region is *Vatairea guianensis* Aublet, popularly know as “fava” or “faveira de empigem”. *V. guianensis* belongs to Fabaceae plant family, one of the largest families in brazilian flora and that holds big economic, ecological and medicinal potential. *V. guianensis* is traditionally used in woodworks and, in folk medicine, its seeds and leaves are used for skin deases treatment. This work has aimed to contribute to the knowledge about the native Amapá flora through the realization of a phytochemical study on *V. guianensis* Aublet seeds methanol extract (EMSVg). The species samples were collect in Mazagão Velho Village, Mazagão Town's district, Amapá state. From the collected samples, an exsiccate was deposited in the Amapá Herbarium – HAMAB, on the record HAMAB-18349, and the seeds were submitted to the Federal University of Paraíba's Pharmaceutical Technology Laboratory for phytochemical analysis. The isolation and purification of the chemical coumpounds were realized through classic chromatograpy tecniques. Part of EMSVg (0,5 g) was submitted to silica gel 60 column chromatography, Art. 7734 da Merck (0,063-0,200mm), eluted in hexane, ethyl acetate (AcOEt) and methanol (MeOH), pure or in binary mixes, in crescent order of polarity, yielding 96 fractions which were monitored by analytical thin layer chromatography (CCDA) and clustered according to their retention factors (*R_fs*) similarities. In this process, the fraction Fr-3 was named Vg-1 (16 mg) and submitted to 1H and 13C Nuclear Magnetic Resonance (NMR) Spectroscopy analysis. The fraction Fr-16-33 was submitted to preparative thin layer chromatography (CCDP), using silica gel 60 as stationary phase and Hex:AcOEt (99:1) as mobile phase, obtaning Vg-2 (12mg). The fraction Fr-41-47 was re-suspended in MeOH, occuring orange solid precipitation and, after filtering, Vg-3 (9mg) was returned. The identification of the obtained fractions was realized by uni- and bidimensional Hydrogen and Carbon 13 NMR Spectroscopy. After spectroscopic analysis, it was possible to distinguish the Vg-1, Vg-2 and Vg-3 fractions as emodin, physcione and chrisophanol antraquinones, respectively, already described in literature but not reported for this seed species yet. This study confirms the *V. guianensis* chemical characterization, adding to the data of researches previously conducted on different parts of this plant, such as trunk, barks and peels, that have identified, among other substances, the presence of antraquinones, proving that those are the main chemical indicators to this species and, probably, the substances that give to the plant the biological activities described in literature.

Kay-words: medicinal plants. *Vatairea guianensis*. faveira. phytochemical study.

LISTA DE FIGURAS

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 1 - Papiro Ebers..... | 22 |
| Figura 2 - “ <i>De Materia Medica</i> ”, escrito por Dioscórides. Originalmente escrito em grego (b) foi posteriormente traduzido para o latim (a)..... | 22 |
| Figura 3 - Apresentação simplificada das principais vias do metabolismo secundário vegetal..... | 25 |
| Figura 4 - Estrutura química da saponina triterpênica ursano..... | 26 |
| Figura 5 - Estrutura química do tanino ácido elágico..... | 27 |
| Figura 6 - Estrutura química do alcalóide codeína, um derivado do ópio..... | 27 |
| Figura 7 - Mapa de referências sobre espécies da família Fabaceae no mundo..... | 32 |
| Figura 8 - Mapa de distribuição geográfica da espécie <i>V. guianensis</i> no Brasil..... | 40 |
| Figura 9 – Fotos de <i>V. guianensis</i> : (A) e (B) Espique; (C) Ramo; (D) Semente; (E) Folhas; (F) Flores; (G) Preparação de exsicata; (H) Semente germinada..... | 43 |
| Figura 10 - Localização geográfica do distrito de Mazagão Velho, Município de Mazagão, Estado do Amapá, Brasil (Mapa elaborado pelo autor) | 45 |
| Figura 11 – Resultado de CCDA de Vg-3 (a), Vg-2 (b) e Vg-1 (c)..... | 51 |
| Figura 12 - Estrutura química das antraquinonas 1, 2 e 3 isoladas do EMSVg..... | 54 |
| Figura 13 – Estrutura da antraquinona, mostrando os sinais δ_C atribuídos a C-9 e C10 e as ligações de hidrogênio intramolecular causada pela carbonila (linha tracejada)..... | 56 |
| Figura 14 – (A) Correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$), (B) correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e (C) correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) observadas para a subestrutura Vg1.A | 58 |
| Figura 15 – (A’) Correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$), (B’) correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e (C’) correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY e $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY) observadas para a subestrutura-Vg1.B..... | 69 |
| Figura 16 – Estrutura química de Vg-1 isolada de <i>V. guianensis</i> | 60 |
| Figura 17 – Espectro de RMN ^1H de Vg-1 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 61 |
| Figura 18 – Expansão do espectro de RMN ^1H de Vg-1 na região entre δ_{H} 6,45 – 7,65 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 61 |
| Figura 19 – Espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-1 (125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 62 |
| Figura 20 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-1 na região entre δ_{H} 100 – 150 (125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 62 |
| Figura 21 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-1 na região entre δ_{H} 161 – 166 (125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 63 |
| Figura 22 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-1 na região entre δ_{H} 180 – 192 (125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 63 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 23 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de Vg-1 (500 e 125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 64 |
| Figura 24 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de Vg-1 na região de 102 – 132 (500 e 125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 64 |
| Figura 25 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-1 (500 e 125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm). | 65 |
| Figura 26 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-1 na região de 90 – 190 (500 e 125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 65 |
| Figura 27 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-1 na região de 20 – 190 (500 e 125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 66 |
| Figura 28 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-1 na região de 105 – 155 (500 e 125 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 66 |
| Figura 29 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de Vg-1 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 67 |
| Figura 30 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de Vg-1 na região 2,0 – 8,0 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 67 |
| Figura 31 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de Vg-1 na região 6,0 – 8,5 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 68 |
| Figura 32 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de Vg-1 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm)..... | 68 |
| Figura 33 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de Vg-1 na região de 2,0 – 8,0 (500 MHz, DMSO-d ₆ , δ em ppm) | 69 |
| Figura 34 – (A) Correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$); (B) correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e (C) correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) observadas para a subestrutura Vg-2.A..... | 71 |
| Figura 35 – (A) Correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$); (B) correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e (C) correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) observadas para a subestrutura Vg-2.B..... | 72 |
| Figura 36 – Estrutura química de Vg-2 isolada de <i>V. guianensis</i> | 73 |
| Figura 37 – Espectro de RMN ^1H de Vg-2 (500 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm) | 74 |
| Figura 38 – Expansão do espectro de RMN ^1H de Vg-2 na região entre δ_{H} 6,6 – 7,7 (500 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm) | 74 |
| Figura 39 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de Vg-2 (500 e 125 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm).... | 75 |
| Figura 40 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de Vg-2 na região de 100 – 130 (500 e 125 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm) | 75 |
| Figura 41 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-2 (500 e 125 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm)..... | 76 |
| Figura 42 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-2 na região de 105 – 170 (500 e 125 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm) | 76 |
| Figura 43 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-2 na região de 10 – 140 (500 e 125 MHz, CDCl ₃ , δ em ppm) | 77 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figura 44 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de Vg-2 na região de 105 – 185 (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) | 77 |
| Figura 45 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de Vg-2 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm)..... | 78 |
| Figura 46 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de Vg-2 na região 2,5 – 8,0 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) | 78 |
| Figura 47 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de Vg-2 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm)..... | 79 |
| Figura 48 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de Vg-2 na região de 2,0 – 8,0 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) | 79 |
| Figura 49 – Estrutura química de Vg-3 isolada de <i>V. guianensis</i> | 81 |
| Figura 50 - Espectro de RMN ^1H de Vg-3 (500 MHz, DMSO-d_6 , δ em ppm) | 82 |
| Figura 51 – Expansão do espectro de RMN ^1H de Vg-3 na região de 7,05 – 7,85 (500 MHz, DMSO-d_6 , δ em ppm) | 83 |
| Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-3 (125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) | 83 |
| Figura 53 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-3 na região de 114 – 164 (125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) | 84 |
| Figura 54 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de Vg-3 na região de 179 – 197 (125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm) | 84 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1 – Comparação entre Vg-1 e a literatura (Choi, et al, 2005) dos dados de RMN ^1H e ^{13}C para Emodina | 56 |
| Tabela 2 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY e NOESY obtidos em DMSO-d ₆ a 500 e 125 MHz de Vg-1 | 60 |
| Tabela 3 – Comparação entre Vg-2 e literatura (GOIS, 2010) dos dados de RMN ^1H e ^{13}C para Fisciona .. | 70 |
| Tabela 4 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY e NOESY obtidos em CDCl ₃ -d ₆ a 500 e 125 MHz de Vg-2 | 73 |
| Tabela 5 – Comparação entre os Dados de RMN ^1H e ^{13}C de Vg-3, literatura (OTOBELLI et al., 2011), Vg-1 e Vg-2 | 82 |

LISTA DE QUADROS

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Quadro 1 – Alguns exemplos de drogas de origem vegetal | 28 |
| Quadro 2 – Estrutura de substâncias isoladas de algumas espécies da família Fabaceae | 32 |
| Quadro 3 – Classificação sistemática da Espécie <i>Vatairea guianensis</i> Aubl | 39 |
| Quadro 4 – Dados do fracionamento cromatográfico do EMSVg | 50 |

LISTA DE ESQUEMAS

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Esquema 1 - Fluxograma de realização da coleta, identificação e obtenção dos extratos das sementes de faveira | 52 |
| Esquema 2 - Fracionamento cromatográfico do EMSVg | 53 |

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

| | |
|---------------------------|---------------------------------------------------------------|
| AcOEt | Acetato de Etila |
| APT | Attached Proton Test |
| CC | Cromatografia em Coluna |
| CCDA | Cromatografia em Camada Delgada Analítica |
| CCDP | Cromatografia em Camada Delgada Preparativa |
| COSY | Correlation Spectroscopy |
| <i>d</i> | Dupleto |
| <i>dd</i> | Duplodupleto |
| DMSO | Dimetilsulfóxido |
| EMSVg | Extrato Metanólico das Sementes de <i>Vatairea guianensis</i> |
| Fr | Fração |
| HMBC | Heteronuclear Multiple Bond Correlation |
| HMQC | Heteronuclear Multiple Quantum Coherence |
| <i>J</i> | Constante de acoplamento |
| <i>m</i> | Multiplete |
| MeOH | Metanol |
| NOESY | Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy |
| ppm | Partes por milhão |
| RMN ¹³C | Ressonância Magnética Nuclear de Carbono - 13 |
| RMN ¹H | Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio |
| <i>s</i> | Simpleto |
| <i>sl</i> | Simpleto largo |
| TLC | Thin layer chromatography |
| δ_C | Deslocamento químico de Carbono |
| δ_H | Deslocamento químico de Hidrogênio |

SUMÁRIO

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 INTRODUÇÃO..... | 18 |
| 2 REFERENCIAL TEÓRICO | 21 |
| 2.1 BREVE HISTÓRICO SOBRE O USO DE PLANTAS MEDICINAIS..... | 21 |
| 2.2 CONSTITUINTES BIOATIVOS DE PLANTAS MEDICINAIS | 24 |
| 2.2.1 Classificação química de metabólitos secundários..... | 25 |
| 2.3 IMPORTÂNCIA ECONÔMICA DE PLANTAS MEDICINAIS..... | 29 |
| 2.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE A FAMÍLIA FABACEAE (LEGUMINOSAE)..... | 31 |
| 2.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE O GÊNERO <i>Vatairea</i> | 39 |
| 2.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESPÉCIE <i>Vatairea guianensis</i> Aublet | 39 |
| 2.6.1 Classificação taxonômica | 39 |
| 2.6.2 Aspectos botânicos da espécie <i>V. guianensis</i>..... | 41 |
| 2.6.3 Aspectos ecológicos da espécie <i>V. guianensis</i>..... | 42 |
| 2.6.4 Aspectos químicos da espécie <i>V. guianensis</i> | 42 |
| 2.7 IDENTIFICAÇÃO DA ÁREA DE COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO | 44 |
| 3 OBJETIVOS | 46 |
| 3.1 OBJETIVO GERAL | 46 |
| 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS | 46 |
| 4 MATERIAL E MÉTODOS | 47 |
| 4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS | 47 |
| 4.2 IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL BOTÂNICO..... | 47 |
| 4.3 ESTUDO FITOQUÍMICO | 47 |
| 4.3.1 Secagem e trituração | 48 |
| 4.3.2 Preparação do Extrato Metanólico das Sementes de <i>V. guianensis</i> (EMSVg)..... | 48 |
| 4.3.3 Isolamento dos constituintes químicos: métodos cromatográficos | 48 |

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.3.1 Cromatografia em Coluna (CC)..... | 48 |
| 4.3.3.2 Cromatografia em Camada delgada (CCD)..... | 49 |
| 4.3.3.3 Fracionamento cromatográfico | 49 |
| 4.3.4 Identificação dos constituintes isolados: espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)..... | 51 |
| 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO..... | 54 |
| 5.1. COMPOSTOS QUÍMICOS ISOLADAS DAS SEMENTES DE <i>V. guianensis</i> | 54 |
| 5.2 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DAS SEMENTES DE <i>V. guianensis</i> | 54 |
| 5.2.1 Determinação estrutural da fração o Vg-1 | 54 |
| 5.2.2 Determinação estrutural da fração o Vg-2..... | 69 |
| 5.2.3 Determinação estrutural da fração o Vg-3..... | 80 |
| 6 CONCLUSÃO..... | 85 |
| 7 PERSPECTIVAS | 86 |
| REFERÊNCIAS..... | 87 |

1 INTRODUÇÃO

É notória a crescente tendência mundial em utilizar produtos naturais e que possuam os chamados compostos bioativos (VALIM; MERACADANTE, 2005) e neste sentido, as plantas medicinais têm sido uma rica fonte de obtenção de moléculas para serem exploradas terapeuticamente (FOGLIO et al., 2006).

Nos últimos anos, o foco na investigação de plantas tem aumentado no mundo inteiro e um grande conjunto de pesquisas tem recolhido informações para mostrar o imenso potencial de plantas medicinais e produtos naturais usados em diferentes sistemas tradicionais (DAHANUKAR et al., 2000). No entanto, desde muito tempo o homem primitivo já buscava na natureza a solução para os diversos males que o assolava, fossem esses de ordem espiritual ou física (ALVIM et al., 2006). A China, por exemplo, utiliza o conhecimento popular das ervas há mais de cinco séculos, com mais de cinco mil espécies (FOGLIO et al., 2006).

Embora o uso de fármacos preparados através de produtos naturais bioativos remonte de centenas, ou até mesmo milhares de anos atrás, sua aplicação como compostos isolados e caracterizados para a descoberta e desenvolvimento de novas drogas só começa a partir do século XIX (LIANG; FANG, 2006).

As mais ricas fontes de conhecimento tradicional sobre uso de plantas medicinais são encontradas em países considerados subdesenvolvidos ou em desenvolvimento. Entre estes, o Brasil se destaca tanto por sua riqueza de recursos genéticos quanto por sua diversidade cultural (ALVES et al., 2008). A medicina popular brasileira e o conhecimento específico sobre o uso de plantas é o resultado de uma série de influências culturais, como a dos colonizadores europeus, dos indígenas e dos africanos. Diversas plantas hoje empregadas na medicina popular foram introduzidas no Brasil no início da colonização, como consequência do descobrimento e conquista de novas terras por parte dos colonizadores (OLIVEIRA et al., 2008).

O Brasil é considerado o país com a região de maior biodiversidade do planeta (VIEIRA et al., 2005; CONSERVAÇÃO INTERNACIONAL–BRASIL, 2003), possuindo a flora mais rica do mundo, com cerca de 50 a 56 mil espécies descritas de plantas superiores, ou entre 20 e 22% da flora mundial (BRASIL. Ministério do Meio Ambiente, 1998). A Amazônia possui ainda várias espécies vegetais nativas com largo emprego na medicina tradicional, e estas têm um grande potencial terapêutico e econômico a ser explorado (NUNOMURA; FERNANDES, 2006; SIMÕES; SCHENKEL, 2002). Muitas substâncias

isoladas de plantas vêm sendo utilizadas em nosso país como uma fonte alternativa de medicamentos. Porém, na grande maioria, a utilização destas restringe-se ao uso popular sem respaldo científico quanto a eficácia do tratamento (VEIGA JUNIOR et al., 2005).

Embora o uso de plantas com potencial farmacológico seja bastante comum entre as populações tradicionais brasileiras, com muita frequência, espécies pouco ou praticamente nunca estudadas são encontradas (SEGOVIA et al., 2010) e mesmo dominando a maioria das tecnologias para a produção de fitomedicamentos, no Brasil (BARATA, 2005), apenas 10% da Amazônia é conhecida pelos cientistas (BEGUOCI, 2009) e, infelizmente, a produção dos fitoterápicos fabricados atualmente pela indústria brasileira está fundamentada, na sua maioria, no uso popular das plantas sem nenhuma comprovação pré-clínica nem clínica, não podendo, portanto, ser competitivo a nível nacional e muito menos internacional (YUNES et al., 2001). A maioria dos produtos naturais, para os quais os ensaios clínicos já foram desenvolvidos com extratos padronizados e de composição química definida, vendidos no Brasil, é desenvolvida em países da Europa e América do Norte (SIMOES; SCHENKEL, 2002).

Como grande parte das espécies nativas brasileiras não tem estudos que permitam a elaboração de pesquisas completas, a utilização empírica destas espécies demonstra que em um país como o Brasil, com uma biodiversidade incomparável, existe uma enorme lacuna entre a oferta de plantas e as pesquisas aqui desenvolvidas (FOGLIO et al., 2006). Assim, em virtude da pouca quantidade de espécies estudadas (MESQUITA NETO; SOUZA; 2009; GUARIN NETO; MORAIS, 2003), o reino vegetal amazônico representa um vasto celeiro de moléculas a serem descobertas e para o desenvolvimento de novos fármacos (ANDRICOPULO, 2009).

Além do pouco conhecimento de nossas espécies, a cada ano, milhares de plantas e animais desaparecem da terra impossibilitando o seu conhecimento pela ciência. Por conta disso, desaparecem também os possíveis benefícios que essas espécies poderiam trazer a humanidade a partir da descoberta e possível utilização de compostos naturais bioativos (MMA/IBAMA, [ca. 2002]). Além disso, o Brasil vem sendo alvo de um processo de usurpação de conhecimento tradicional que grupos étnicos e comunidades tradicionais possuem no uso das plantas medicinais (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, [200-?]) e já que não dispomos de mecanismos eficientes de defesa do nosso patrimônio genético, facilmente, pessoas entram no Brasil, exportam, mapeiam e registram patentes com base nos recursos coletados livremente, levando-nos a pagar caro por uma riqueza nacional (SILVA, 2009).

É necessário, então, que a ciência busque a unificação do progresso com o que a natureza nos oferece, respeitando a cultura popular do uso de produtos naturais medicinais. Existem, no Brasil e, em especial, em comunidades amazônicas, muitas espécies utilizadas para fins medicinais de uso local, as quais possibilitam a geração de saúde e uma relação custo-benefício bem menor para a população mais carente onde as plantas são produzidas. No entanto, para se obter tais benefícios, algumas características das plantas medicinais precisam ser alcançadas, tais como eficácia, baixo risco de uso, constância na qualidade do produto e reprodutibilidade. Para isso, alguns pontos devem ser levados em conta na utilização de produtos obtidos a partir de fontes vegetais. Isso exige um trabalho multidisciplinar, para que seja alcançado o conhecimento integral das características da espécie selecionada através da avaliação dos teores de princípios ativos, ou marcadores biológicos, para que os produtos possam ser aplicados corretamente na medicina (ARNOUS et al., 2005).

Em relação ao estado do Amapá, sua diversidade biológica, típica de região Amazônica, é caracterizada por vegetação exuberante em extratos, constituindo-se entre os maiores reservatórios de diversidade genética, das mais diferentes espécies, encontrados em sistemas evoluídos e nos mais diferentes graus de complexidade. Neste sentido, é possível encontrar na Amazônia amapaense espécies com grande potencial à saúde, como plantas de ação farmacológica, além dos mais variados interesses comerciais, inclusive florestais (SEGOVIA et al., 2010).

Diante do exposto, verifica-se importância de pesquisas voltadas para o conhecimento científico de espécies nativas da região amazônica, como é o caso da faveira. Assim, a partir desta pesquisa, espera-se poder contribuir tanto para saúde, através de novas descobertas e aplicação para esta espécie na saúde humana, como o desenvolvimento de novos fármacos, quanto para a melhoria de vida de pequenos, médios e grandes produtores rurais locais que, através de mais estudos e uma maior notoriedade a planta, podem ter na “faveira” uma boa fonte de renda.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

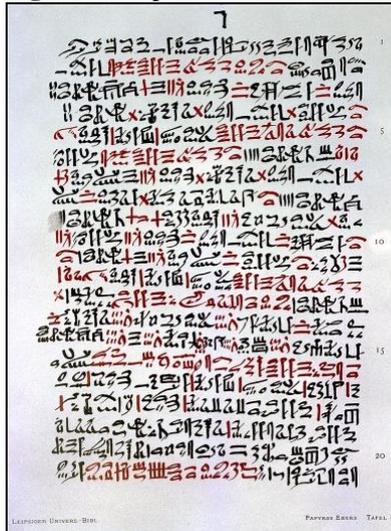
2.1 BREVE HISTÓRICO SOBRE O USO DE PLANTAS MEDICINAIS

O mundo das plantas pode ser considerado como a base da vida na terra. Sem a fotossíntese realizada por elas, por exemplo, quaisquer formas de vida superior como conhecemos hoje, não seria possível (ŠTARHA, 2001). Uma das mais antigas práticas medicinais da humanidade é a utilização de plantas para a prevenção, tratamento e cura de doenças (VEIGA JÚNIOR, 2005), uma prática quase tão antiga quanto à própria civilização humana, e se iniciou depois que o homem tomou consciência da necessidade de lutar contra as doenças que afligiam o corpo humano (PINTO et al., 2008).

Existem registros de que o homem pré-histórico já fazia uso de plantas com o objetivo de tratar, curar e prevenir doenças. Tais conhecimentos subsistiram durante milênios, diversificando-se e aprofundando-se, sem nunca, porém, caírem totalmente no esquecimento (MOREIRA, 1996; MARTINS et al, 2003). Ao longo de milênios, o homem, empiricamente vem aprofundando seus conhecimentos para a melhoria das condições de alimentação e cura para as suas enfermidades. Assim, o conhecimento sobre as plantas tem acompanhado a evolução do homem através dos tempos (DEVIENNE et al., 2004).

As primitivas civilizações cedo perceberam a existência de plantas dotadas de maior ou menor toxicidade que, ao serem experimentadas no combate à doença, revelaram, embora empiricamente, o seu potencial curativo. Toda essa informação foi sendo, de início, transmitida oralmente às gerações posteriores, para depois, com o aparecimento da escrita, passar a ser compilada e guardada como um tesouro precioso. Foram encontrados em documentos sumérios e babilônicos, alguns com mais de 3000 anos, escritos em placas de barro, com caracteres cuneiformes, como no conhecido código de Hamurabi com a descrição do ópio, o gálbano, a assafétida, o meimandro e muitos outros produtos vegetais. Em outro documento escrito, o famoso papiro decifrado em 1873 pelo egiptólogo alemão Georg Ebers, a seguinte introdução foi decifrada: *“Aqui começa o livro relativo à preparação dos remédios para todas as partes do corpo humano”*. Assim, o “Papiro Ebers” (Figura 1, p. 22) representa o primeiro tratado médico egípcio conhecido, da primeira metade do século XVI antes da era cristã, que inclui informações de mais de 7.000 substâncias medicinais em mais de 800 fórmulas (CUNHA et al., 2003; MENEZES, 2005).

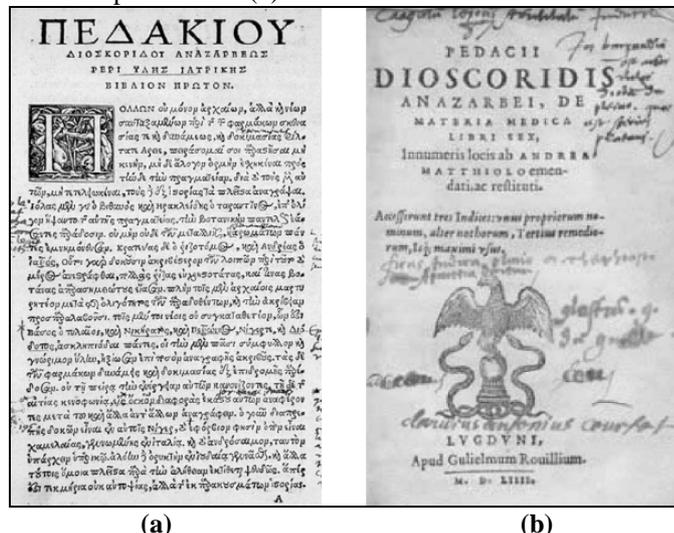
Figura 1 - Papiro Ebers



Fonte: EBERS, 1875.

Em relação a civilizações mais recentes, uma contribuição importante é dado pelos povos helênicos que, ao receberem dos persas muitos produtos orientais, tiveram grandes médicos como Hipócrates, o “pai da medicina”, Galeno e Teofrasto. Contudo, quem posteriormente, se destaca no campo das plantas medicinais é Dioscórides que, ao acompanhar os exércitos romanos na Península Ibérica, no Norte de África e na Síria, recolhe abundante informação sobre plantas dessas regiões. Escreve o tratado “*De Materia Medica*” (Figura 2) que representa um marco histórico no conhecimento de numerosos fármacos, muitos dos quais ainda hoje são usados. Nele, se descrevem cerca de 600 produtos de origem vegetal, animal e mineral, com indicações sobre o seu uso médico (CUNHA et al., 2003; JUBRAN, 2006).

Figura 2 - “*De Materia Medica*”, escrito por Dioscórides. Originalmente escrito em grego (a) foi posteriormente traduzido para o latim (b).



Fonte: MENDONÇA-FILHO, 2006.

Durante a Idade Média há uma estagnação e até um retrocesso na evolução da Arte de Curar com as plantas com a preparação misteriosa de “*unguentos maravilhosos*” por meio de fórmulas mágicas. Esta situação, pouco a pouco, vai-se alterando com o esforço exercido, em prol da saúde, pelas Ordens Religiosas, pois muitos dos seus membros utilizavam, criteriosamente, os conhecimentos greco-latinos sobre o emprego das plantas medicinais, que cultivavam junto aos mosteiros. Com o Renascimento, o charlatanismo e o empirismo da medicina e da farmácia da Idade Média, cedem lugar, pouco a pouco, à experimentação, ao mesmo tempo em que vão sendo introduzidos na terapêutica novos fármacos, com a chegada dos espanhóis aos países da América do Sul e de nossos antepassados à África, à Índia e ao Brasil (CUNHA et al., 2003).

A partir do final do século passado, com o isolamento dos constituintes dotados de ação farmacológica, a utilização científica das plantas medicinais entra em uma nova fase, com a substituição progressiva destas e dos seus extratos, pelos compostos reconhecidos como responsáveis pela sua ação farmacológica. O desenvolvimento da química analítica, designadamente, através dos modernos métodos cromatográficos, espectrométricos, e radioimunológicos, apoiados em aparelhos cada vez mais sofisticados, permitiu um melhor conhecimento da composição química dos fármacos vegetais e da estrutura dos seus componentes ativos. E mesmo com todas estas ferramentas e tendo em conta toda a investigação realizada até agora, esta acaba sendo pequena parte do que ainda está por fazer, já que é grande o número de plantas ainda não estudadas (CUNHA et al., 2003).

O Brasil, por exemplo, que possui a mais diversificada flora do mundo, continua sendo um país com muitas potencialidades neste campo já que menos de 1 % das espécies vegetais brasileiras foram analisadas sob o ponto de vista químico e farmacológico. Países, como a China, a Coreia do Norte, o Japão e outros, têm feito um esforço significativo, na investigação de fármacos de uso tradicional, o que tem conduzido a resultados de alto interesse sob o ponto de vista terapêutico, evitando a perda dessa informação, além de econômico, já que os fármacos de origem natural que apareceram no mercado são, quase que na totalidade, oriundos destes países. Por outro lado, a forma alarmante como se processa, em certas regiões, o extermínio de espécies vegetais, mesmo antes de serem investigadas química e farmacologicamente, justifica que se conceda prioridade em estudos desta natureza (CUNHA et al., 2003; FOGLIO et al., 2006).

Há algum tempo, a Organização Mundial de Saúde (OMS) tem demonstrado interesse nos sistemas terapêuticos indígenas, especialmente nos que usam medicamentos vegetais. É um fato, que aproximadamente 80 % da população mundial ainda utiliza medicamentos à base

de plantas e, com o adequado estudo e desenvolvimento destes sistemas, a OMS procura, ainda neste século, que melhores cuidados de saúde possam ser alargados a todos através do uso de plantas medicinais (CUNHA et al., 2003; VEIGA JÚNIOR, 2005).

2.2 CONSTITUINTES BIOATIVOS DE PLANTAS MEDICINAIS

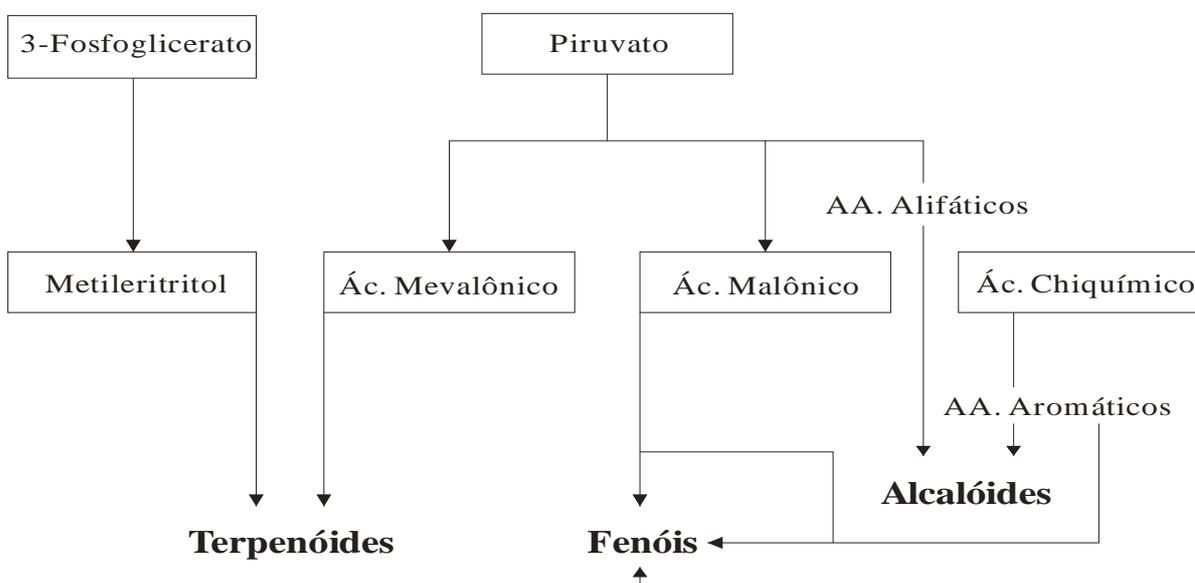
As plantas medicinais nos fornecem uma variedade enorme de produtos químicos essenciais à indústria e a nossa vida diária. Todas as plantas são uma verdadeira fábrica de produtos químicos capaz de sintetizar uma enorme quantidade de substâncias complexas que ultrapassa qualquer capacidade de produção humana. Em seus venenos, agentes antimicrobianos, espinho e gosto desagradável, elas desenvolveram as defesas contra herbívoros e patógenos, regulamento de simbiose, controle de germinação de sementes e inibição química das espécies de plantas concorrentes (alelopatia), muito antes dos humanos produzirem os pesticidas. Como as plantas não podem correr para longe de seus inimigos, sejam eles animais ou microrganismos, muitas das substâncias químicas produzidas por elas estão relacionadas com as estratégias engenhosas que têm desenvolvido para ajudá-las a crescer e sobreviver em seu ambiente (MAKKAR et al., 2007; HUXLEY, 2007).

Os cientistas dividem estes compostos em duas categorias: **metabólitos primários**, presentes em todas as células vegetais, que incluem carboidratos, óleos e gorduras, proteínas, que estão envolvidas nas reações bioquímicas fundamentais comuns para todas as plantas; e **metabólitos secundários** que, ao contrário dos primários, são geralmente peculiares a apenas uma planta ou espécie e tendem a ser mais especializados e produzidos em diferentes fases do desenvolvimento da planta, o que torna mais difícil sua extração e purificação em comparação aos metabólitos primários. Sua função biológica não é óbvia, mas eles não são formados sem uma razão. Alguns são projetados para atrair criaturas que podem polinizar suas flores ou distribuir suas sementes, por exemplo; outros são compostos defensivos, concebidos para dissuadir ou matar organismos patogênicos, predadores ou potenciais concorrentes. Curiosamente, muitas destas substâncias que são venenosas a diversos seres vivos podem ter ação farmacológica e serem usadas como medicamentos para os seres humanos (CHINO, 2008; HUXLEY, 2007, MONTANARI JÚNIOR, 2002).

2.2.1 Classificação química de metabólitos secundários

Estas substâncias são extremamente diversificadas e cada família de plantas, gênero e espécie produz uma classe de substâncias químicas característica ou uma combinação delas, e às vezes podem ser usados como caracteres taxonômicos na classificação das plantas. Os metabólitos secundários podem ser classificados com base na sua estrutura química, composição, biosíntese ou sua solubilidade em vários solventes. Uma classificação simples inclui três grandes grupos principais: **terpenóides**, sintetizados a partir do ácido mevalônico (no citoplasma) ou do piruvato e 3-fosfoglicerato (no cloroplasto), **fenóis**, derivados do ácido chiquímico ou ácido mevalônico, e **alcalóides**, também chamados de compostos que contém nitrogênio, derivados de aminoácidos aromáticos (triptofano, tirosina), os quais são derivados do ácido chiquímico, e também de aminoácidos alifáticos (ornitina, lisina) (CROZIER et al., 2006; TAIZ; ZEIGER, 2003; PERES, 2004).

Figura 3 - Apresentação simplificada das principais vias do metabolismo secundário vegetal.

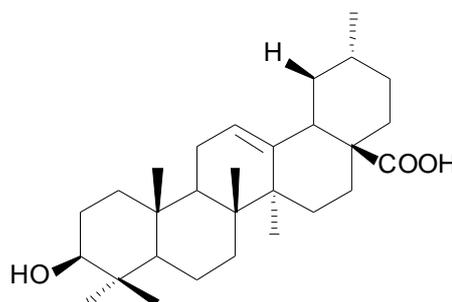


Fonte: (adaptado de TAIZ & ZEIGER, 2003).

Os terpenóides ou terpenos constituem uma larga classe de produtos secundários, os quais são geralmente insolúveis em água. São biosintetizados por acetil-CoA ou intermediários glicolíticos (TAIZ; ZEIGER, 2003). Esta classe de metabólitos, que inclui as saponinas esteroidais e triterpênicas, constitui um grupo de compostos praticamente onipresente nos vegetais, são a maior classe de metabólitos secundários (HUXLEY, 2007): mais de 30.000 tipos são listados pelo “*The Dictionary of Natural Products*”, principalmente

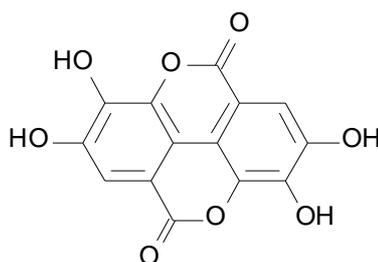
de origem vegetal, englobando sabores e fragrâncias, antimicrobianos, hormônios vegetal e animal, lipídios de membrana, mediadores dos processos essenciais de transporte de elétrons que fazem parte dos estágios de geração de energia da respiração celular e fotossíntese, entre outros (CROZIER et al., 2006). Incluem também os chamados esteróides, que, como os alcalóides, são particularmente úteis na medicina (HUXLEY, 2007). Os esteróides encontrados nas plantas são chamados de fitoesteróis (BRANDÃO et al., 2006) e tem se mostrado eficientes na redução plasmática do colesterol total (ILHA, 2009).

Figura 4 - Estrutura química da saponina triterpênica ursano.



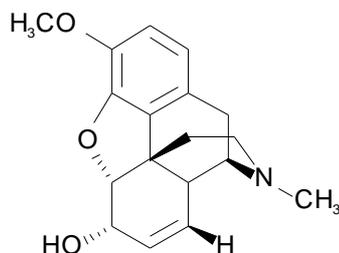
Fonte: VECHIA et al, 2009

Os fenóis são formados por um anel aromático ligado à hidroxila (fenol) e são um grupo heterogêneo que somam aproximadamente 10.000 compostos, entre eles as flavonas, isoflavonas, cumarinas, ligninas, antocianidinas e taninos (LIMA, 2009). Sua síntese é realizada por diversas rotas metabólicas, onde a maior parte é sintetizada pela via do ácido chiquímico, o qual transforma os carboidratos simples, derivados da glicose e da via das pentoses-fosfato, em aminoácidos aromáticos (DEWICK, 2009; HERRMANN; WEAVER, 1999). Os compostos fenólicos são bastante presentes no nosso dia a dia, embora nem sempre nos demos conta disso. Muito do sabor, odor e coloração de diversos vegetais que apreciamos são gerados por compostos fenólicos. Alguns desses compostos, como o aldeído cinâmico da canela (*Cinnamomum zeyllanicum*) e a vanilina da baunilha (*Vanilla planifolia*), são inclusive empregados na indústria de alimentos (PERES, 2004). Os fenóis, que incluem os taninos, são grandes moléculas produzidas por quase todas as plantas. Seu papel ecológico não é totalmente compreendido, mas alguns ácidos tânicos, como ácido elágico (Figura 5, p. 27) podem interferir nos processos digestivos de insetos, e é possível que eles também inibam o crescimento microbiano. Seu sabor adstringente é repelente para insetos e animais superiores (HUXLEY, 2007).

Figura 5 - Estrutura química do tanino ácido elágico.

Fonte: BATTESTIN et al, 2004.

Os alcalóides são um importante grupo de produtos químicos de bases orgânicas contendo aminas cíclicas, secundárias ou terciárias, dos quais aproximadamente 10.000 foram isolados. São encontrados principalmente nas plantas, mas também em menor grau, nos animais e microorganismos (HUXLEY, 2007). O termo não é completamente satisfatório, mas os alcalóides geralmente incluem “substâncias básicas que contêm um ou mais átomos de nitrogênio, geralmente em conjunto como parte de um sistema cíclico”. Muitos são extremamente tóxicos para o ser humano, porém a morfina, atropina e cocaína, são amplamente utilizadas na medicina (MAKKAR et al., 2007). Na sua grande maioria os alcalóides possuem caráter alcalino, já que a presença do átomo de N representa um par de elétrons não compartilhados que pode aceitar um próton de um ácido (base de Lewis) ou retirar um próton da água liberando um íon hidróxido (OH^-), gerando soluções aquosas básicas. Contudo, existem alcalóides de caráter ácido, como por exemplo, a colchicina. Os alcalóides são sintetizados no retículo endoplasmático, concentrando-se, em seguida, nos vacúolos e, dessa forma, não aparecem em células jovens. Essa classe de compostos do metabolismo secundário é famosa pela presença de substâncias que possuem acentuado efeito no sistema nervoso, sendo muitas delas largamente utilizadas como venenos ou alucinógenos (PERES, 2004).

Figura 6 - Estrutura química do alcalóide codeína, um derivado do ópio.

Fonte: MAURÍCIUS et al, 2012.

Devido às extensas atividades biológicas dos metabólitos secundários de plantas, estes são utilizados há séculos na medicina popular e nos dias atuais, como medicamentos,

cosméticos, matéria-prima para a química fina, ou mais recentemente como nutracêuticos (YUNES; CECHINEL, 2001; AMARAL et al., 2006; BRANDÃO et al., 2010; MORAES; COLLA, 2006). Estudos recentes estabeleceram que nos países ocidentais, onde a química sintética é a base da indústria farmacêutica, 25% das moléculas alvo foram originalmente isoladas de plantas (BARREIROS et al., 2006; VEIGA JÚNIOR et al., 2005). Apesar dos grandes avanços na química sintética, a produção de metabólitos secundários, ainda vem sendo feita por cultivo das plantas medicinais. Por outro lado, plantas originárias de biótipos específicos podem ter muitas dificuldades para crescer ou produzir certos tipos de metabólitos fora de seus ecossistemas locais, pois os metabólitos secundários representam uma interface química entre as plantas e o ambiente circundante, portanto, sua síntese é freqüentemente afetada por condições ambientais (FUMAGALI, 2008; GOBBO-NETO; LOPES, 2007).

A tabela abaixo apresenta uma lista com as mais conhecidas drogas derivadas de plantas:

Quadro 1 - Alguns exemplos de drogas de origem vegetal.

| Droga | Classificação Química | Indicação | Planta de origem |
|----------------|------------------------------|--------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| Aspirina | Silicilato | Analgésico, anti-inflamatório | <i>Salix alba</i> e <i>Filipendula ulmaria</i> |
| Atropina | Alcalóide | Pupilo-dilatador | <i>Atropa belladonna</i> |
| Cafeína | Xantina | Aumento da atividade metal | <i>Camellia sinensis</i> |
| Cocaína | Alcalóide | Anestésico oftalmológico | <i>Erythoxylum coca</i> |
| Codeína | Alcalóide | Analgésico e anti-tosse | <i>Papaver somniferum</i> |
| Dicumarol | Cumarina | Anti-coagulante | <i>Melilotus officinalis</i> |
| Digoxina | Esteróide | Aumento na contração do músculo cardíaco | <i>Digitalis purpurea</i> |
| Digitoxina | Esteróide | Aumento na contração do músculo cardíaco | <i>Digitalis purpurea</i> |
| Ipecac | Alcalóide | Emético | <i>Psychotria ipecacuanha</i> |
| Morfina | Alcalóide | Analgésico | <i>Papaver somniferum</i> |
| Pseudoefedrina | Alcalóide | Descongestionante nasal | <i>Ephedra sinica</i> |
| Quinina | Alcalóide | Anti-malárico | <i>Cinchona pubescens</i> |
| Reserpina | Alcalóide | Anti-hipertensivo (redução da pressão sanguínea) | <i>Rauwolfia serpentina</i> |
| Escopalamina | Alcalóide | Labirintiti | <i>Datura stramonium</i> |
| Taxol | Terpenóide | Câncer de mama e ovário | <i>Taxus brevifolia</i> |
| Teofilina | Xantina | Anti-asmático, diurético | <i>Camellia sinensis</i> |
| Vinblastina | Alcalóide | Doença de Hodgkin | <i>Catharanthus roseus</i> |
| Vincristina | Alcalóide | Leucemia | <i>Catharanthus roseus</i> |

Fonte: Walsh, 2003. p. 28.

2.3 IMPORTÂNCIA ECONÔMICA DE PLANTAS MEDICINAIS

Grande parte da população mundial faz uso de algum tipo de erva ou outros compostos à base de produtos naturais na busca de alívio de alguma sintomatologia dolorosa ou desagradável (MAIA et al., 2007) e o conhecimento etnobotânico farmacológico acumulado ao longo de gerações tem servido como base para o desenvolvimento de fármacos de grande importância, tais como: digoxina, quinina, morfina, hiosciamina, ácido salicílico e artemisina. Neste contexto, os metabólitos secundários de origem vegetal apresentam um grande valor do ponto de vista social e econômico, pois muitos medicamentos sintéticos disponíveis hoje no mercado foram desenvolvidos a partir de compostos vegetais cuja estrutura molecular serviu como unidade precursora em processos de síntese, agregando aos metabólitos secundários de plantas um alto valor de mercado por sua importância no desenvolvimento de novos medicamentos (MARASCHIN, 1999). Assim, recentemente, tem-se observado um entusiasmo sem precedentes na imprensa brasileira quanto às potencialidades de exploração e utilização dos recursos naturais (SIMOES; SCHENKEL, 2002), principalmente quanto ao uso de produtos à base de plantas medicinais que tem se tornado uma forte tendência mundial. Este é considerado um mercado promissor e apresenta números expressivos, tanto a nível nacional quanto internacional (CORRÊA; ALVES, 2008).

Os componentes da biodiversidade podem fornecer uma ampla gama de produtos de importância econômica (GUERRA; NODARI, 2007). Em uma pesquisa em 2001, o Instituto Brasileiro de Meio Ambiente (IBAMA), com o apoio do Instituto de Pesquisas Econômicas Aplicadas (IPEA), estimou o valor patrimonial da biodiversidade brasileira, que ficou em torno de 2 trilhões de dólares, quatro vezes o Produto Interno Bruto do país em 2002. Segundo o pesquisador, com esse patrimônio, o Brasil poderia se transformar na maior potência mundial em bioeconomia (ARNT, 2001).

Dentre estes componentes de importância econômica, destacam-se aqueles que podem ser obtidos a partir do metabolismo das plantas, como cosméticos, ingredientes alimentares, celulose, agroquímicos, sabores, inseticidas, pigmentos e produtos farmacêuticos, como fitoterápicos e fitofármacos (VASCONSUELO; BOLAND, 2007). Por conta do aumento das descobertas destes dois últimos em plantas e devido aos altos preços dos remédios convencionais, que necessitam de matéria prima e de altas tecnologias para sua produção (SCHENKEL et al., 2007), atualmente observa-se uma retomada do tratamento de doenças através das plantas medicinais, pois, considerando-se a baixa renda da população e as deficiências do sistema de saúde (LORENZETTI et al., 2009), as plantas medicinais

representam uma alternativa de baixo custo, fácil manutenção e comprovadamente eficientes (LAMEIRA et al., 2004). Além disso, os remédios baseados em extratos vegetais complexos, contendo diversos metabólitos, podem apresentar vantagens sobre as drogas alopáticas convencionais, as quais costumam ser baseadas em um único princípio ativo. A presença de vários compostos em um só remédio pode ter um efeito sinérgico benéfico no organismo humano, eliminando os efeitos colaterais problemáticos associados à predominância de um único composto (BRISKIN, 2000). Por outro lado, o uso indiscriminado de produtos naturais, devido à falsa idéia de que “planta não faz mal à saúde” (OMAZZONI et al., 2006) pode levar a casos de intoxicação e/ou morte (MAIA et al., 2007).

No entanto, as vantagens que o uso de plantas medicinais oferece, faz da fitoterapia uma forma de terapia alternativa que vem crescendo nos últimos anos. Pesquisas apontaram que o mercado mundial de fitoterápicos girava em torno de 15 bilhões de dólares por ano em 1998 (FERREIRA et al., 1998) e 22 bilhões de dólares por ano em 2001. Dentro desta perspectiva, esperar-se-ia que o Brasil fosse um país privilegiado, considerando sua extensa e diversificada flora, detendo aproximadamente um terço da flora mundial. No entanto, nosso país não tem uma atuação destacada no mercado mundial de fitoterápicos, ficando inclusive atrás de países menos desenvolvidos tecnologicamente (YUNES et al., 2001).

As estimativas de mercado para produtos derivados de plantas variam de acordo com a base de dados, mas, segundo pesquisas as vendas destes produtos representam aproximadamente 5% do mercado mundial de produtos farmacêuticos e segundo estimativas do Departamento de Comércio Americano, este número pode ser bem maior (FERREIRA et al., 1998). No Brasil, estima-se que o mercado de fitoterápicos gire em torno de 400 milhões de dólares por ano e empregue mais de 100 mil pessoas. De todos os remédios colocados nas prateleiras das farmácias brasileiras, 2,8% são feitos à base de fontes vegetais. E as vendas crescem em torno de 12% ao ano, segundo a consultoria do setor farmacêutico IMS *Health*. No setor dos medicamentos sintéticos, chamados de alopáticos, o crescimento é menor, de 5% (SEGATTO; RIBEIRO, 2010).

Diante desse cenário, a produção de plantas medicinais também se insere como uma alternativa econômica interessante para os produtores familiares. A partir dessas plantas, princípios ativos podem ser extraídos para a fabricação de medicamentos utilizados para o tratamento e cura de doenças. A sua produção sustentada, tanto a cultivada quanto a explorada (extrativismo), vislumbra grande potencial de mercado, seja para uso artesanal ou industrial, seja para o mercado interno ou externo. Assim, o debate sobre a inserção e viabilidade da agricultura familiar deve ser focado em um ambiente capitalista de produção. Exigências de

mercado, como alta escala de produção e aumento da qualidade dos produtos ofertados, forçam os empreendedores rurais a se adaptarem aos novos paradigmas competitivos. Nesse sentido, algumas estratégias vêm sendo consideradas como prioritárias para amparar e intermediar a adaptação da agricultura familiar às novas exigências de mercado (LOURENZANI et al., 2004), assim como o incentivo aos estudos fitoquímicos e bioensaios para um maior conhecimento e utilização das espécies vegetais de nossa região, a exemplo de espécies pertencente à família Fabaceae, como a faveira de empigem.

2.4 CONSIDERAÇÕES SOBRE A FAMÍLIA FABACEAE (LEGUMINOSAE)

A família Fabaceae, ou Legumiosae, dependendo da classificação utilizada (CARVALHO; GAIAD, [entre 2005 e 2010]), é considerada a terceira maior família de angiospermas e a de maior número de espécies. Possui distribuição cosmopolita, presente em diferentes habitats, latitudes e altitudes e nos mais diferenciados ecossistemas. Não é encontrada apenas nas regiões ártica e antártica e é pobremente representada na Nova Zelândia. Inclui entre 650 a 700 gêneros e aproximadamente 18 a 19 mil espécies (LEWIS et al, 2005; FORZZA et al, 2010). Apresenta gêneros lenhosos principalmente no hemisfério sul e nos trópicos; herbáceas principalmente em regiões temperadas e muito numerosas no clima das áreas do Mediterrâneo (XU LANGRAN et al, 2010). No Brasil, ocorrem cerca de 200 gêneros e 1.500 espécies. Tem como característica a presença de frutos em forma de vagem, embora haja exceções (CARVALHO; GAIAD, [entre 2005 e 2010]).

Devido, provavelmente, à grande variedade e complexidade morfológica deste grupo, inúmeras lacunas e discordâncias persistem, principalmente em nível específico da classificação desta espécie (JUCHUM, 2007). Atualmente, a família Fabaceae (Legumiosae) está dividida em três subfamílias: (1) Caesalpinoideae, constituída por 60 gêneros e cerca de 2.700 espécies que apresentam ampla dispersão em regiões tropicais e subtropicais; (2) Faboideae ou Papilionideae, constituída por 430 gêneros e aproximadamente 12.600 espécies de ampla distribuição pelo mundo. É considerada a subfamília mais evoluída dentre as leguminosas, e também a de maior importância econômica; e (3) Mimosoideae, constituída por 60 gêneros e cerca de 2.500 espécies que apresentam ampla dispersão geográfica (CARVALHO; GAIAD, [entre 2005 e 2010])

As Leguminosas ocupam lugar de destaque na composição florística dos diversos tipos vegetais presentes na Amazônia brasileira, constituindo elemento dominante na flora regional (SILVA et al., 1989). Juntamente com as gramíneas, a família Fabaceae representa

uma das mais importantes produtoras de alimentos vegetais para alimentação, como feijão, soja, entre outros, possuindo um grande valor econômico. Além disso, esta família produz importantes substâncias medicinais, azeites, inseticidas, bem como são usadas para ornamentação, alimentação animal e muitas outras funções (CARVALHO; GAIAD, [entre 2005 e 2010]).

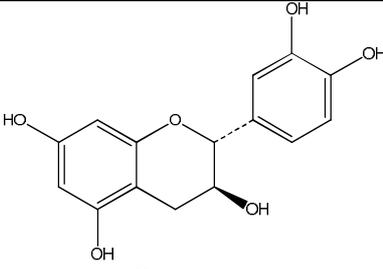
Figura 7 - Mapa de referências de espécies da família Fabaceae no mundo.

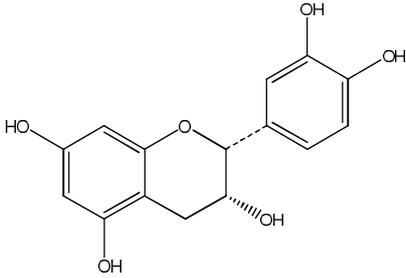
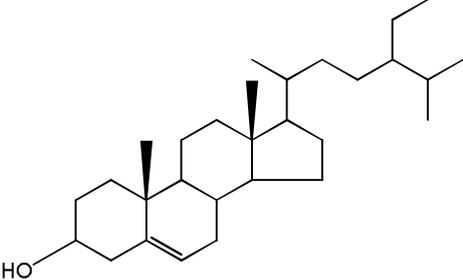
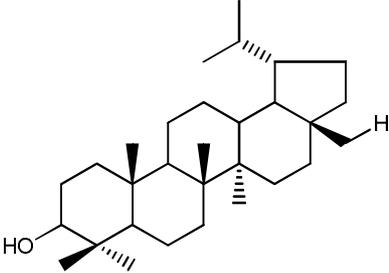
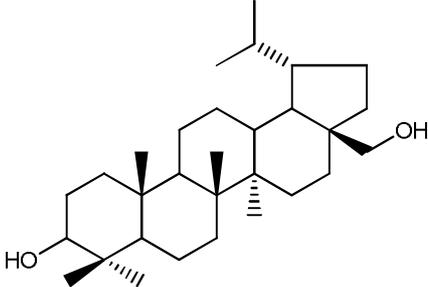
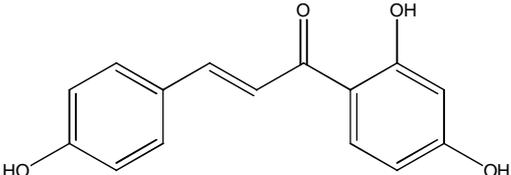


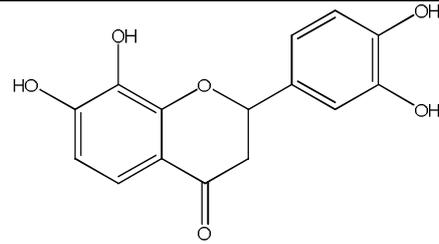
Fonte: TROPICOS.org

Quanto aos aspectos químicos desta família, vários metabólitos secundários têm sido isolados de muitas espécies da família Fabaceae. Em busca de informações químicas registradas para a família Fabaceae no SciELO, verificou-se que existem inúmeros artigos de avaliação fitoquímica de espécies desta família. Nesta pesquisa foi possível constatar que a família Fabaceae caracteriza-se pela presença de vários metabólitos, entre eles: taninos, catequinas, flavononas, fenóis, esteróides, diterpenos, triterpenóides e outros (LIMA et al, 2003).

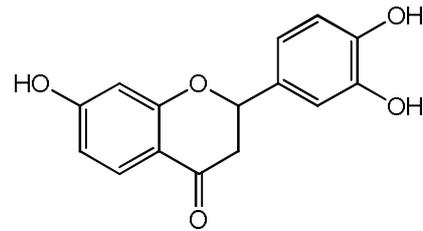
Quadro 2 - Estrutura de substâncias isoladas de algumas espécies da família Fabaceae.

| Espécie | Substância |
|--------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Tachigali myrmecophyla</i> ¹ |  <p style="text-align: center;">Catequina</p> |

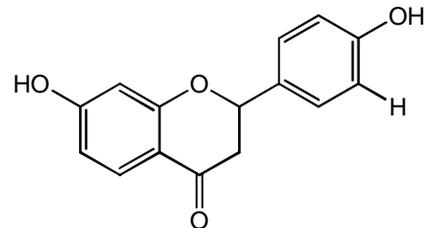
| | |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| |  <p>Epicatequina</p> |
| <i>Piptadenia rigida</i> ² |  <p>Sitosterol</p> |
| |  <p>Lupeol</p> |
| |  <p>Betulina</p> |
| |  <p>Isoliquiritigenina</p> |



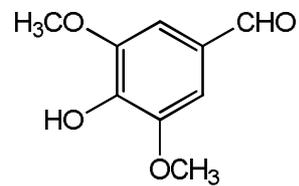
7,8,3',4'-tetraidroxiflavanona



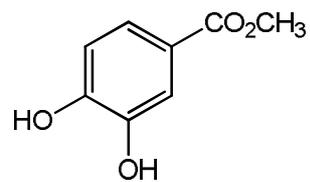
7,3',4'- triidroxiflavona



7,4'-diidroxiflavona

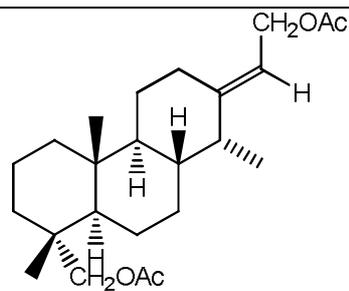


4-hidroxi-3,5-dimetoxibenzaldeido

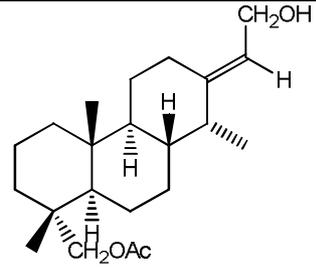


Metil-3,4-diidroxibenzoato

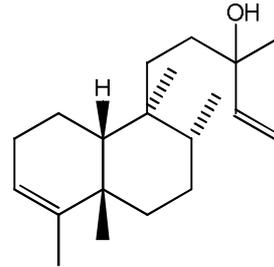
*Plathymenia reticulata*³



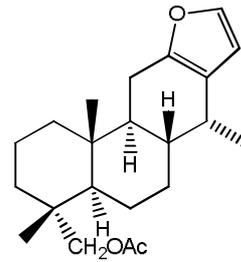
16,18-diacetoxicass-13(15)-eno



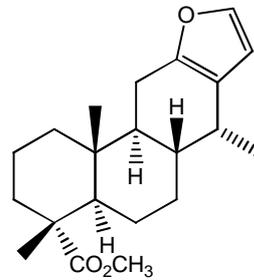
16-hidroxi-18-acetoxicass-13(15)-eno



Platiterpol

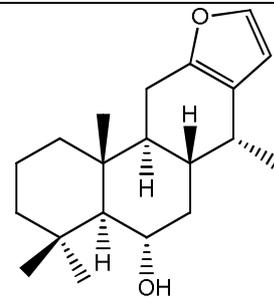


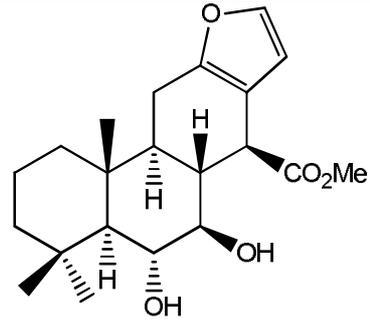
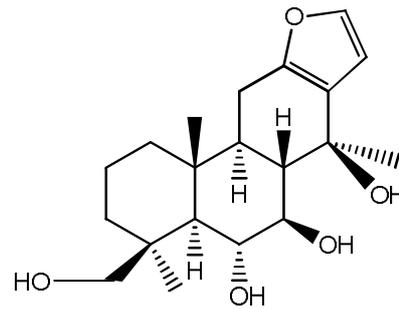
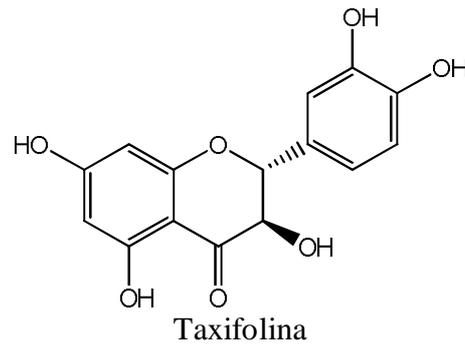
Acetato de vinhaticila



Vinhaticoato de metila

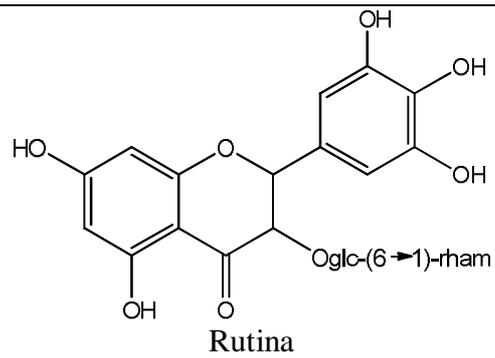
*Pterodon polygalaeflorus*⁴

6 α -hidroxivouacapano

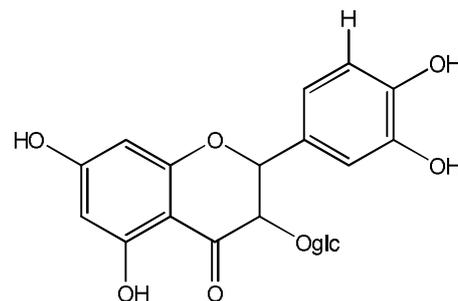
6 α ,7 β ,14 β ,19-tetraidroxivouacapano6 α ,7 β -diidroxivouacapan-17 β -oato de metila

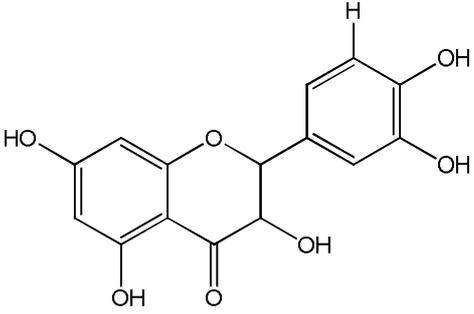
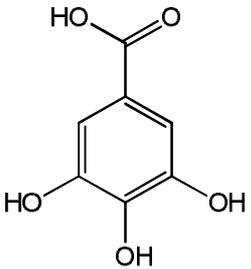
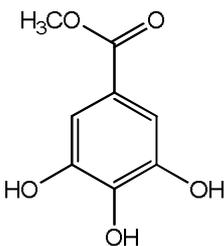
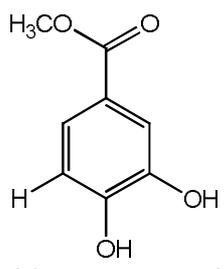
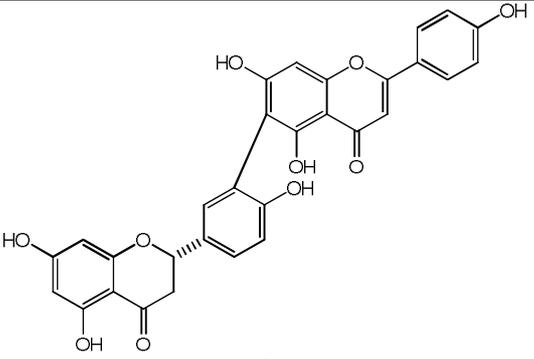
Taxifolina

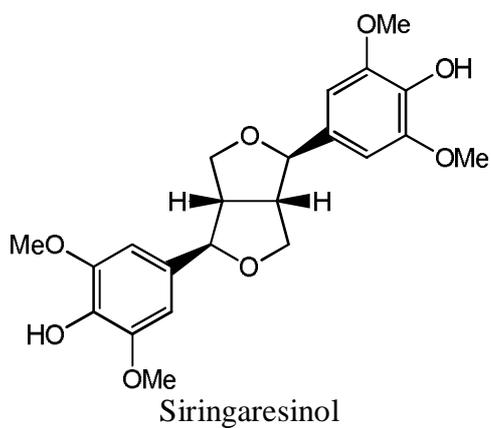
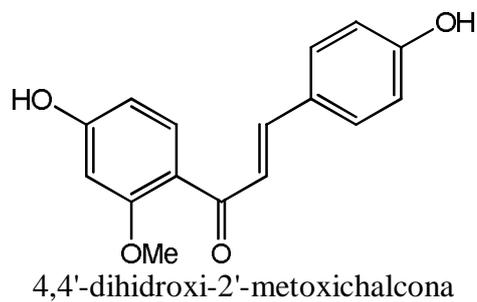
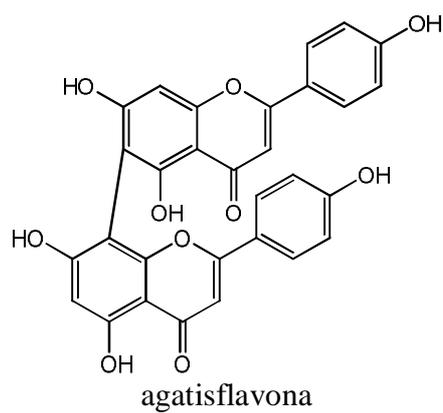
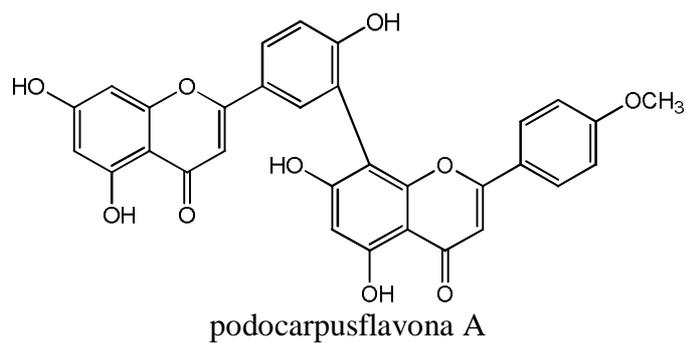
*Indigofera hirsuta*⁵



Rutina



| | |
|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p style="text-align: center;">Kaempferol-3-O-β-D-glucopiranosídeo</p>  <p style="text-align: center;">Kaempferol</p>  <p style="text-align: center;">Ácido gálico</p>  <p style="text-align: center;">Galato de metila</p>  <p style="text-align: center;">Ácido protocatecuico</p> |
| <p><i>Caesalpinia pyramidalis</i>⁶</p> |  <p style="text-align: center;">caesalflavona</p> |



Fonte: 1. LOBO et al, 2008; 2. CARVALHO et al, 2011; 3. LEAL et al, 2003; 4. ARRIAGA et al, 2000. 5. MOURA et al, 2011. 6. BAHIA et al, 2005.

2.5 CONSIDERAÇÕES SOBRE O GÊNERO *Vatairea*

O gênero *Vatairea* Aublet, pertencente à família Fabaceae, é nativo, mas não endêmico do Brasil. Está presente nos domínios fitogeográficos brasileiros da Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica. Apresenta apenas sete espécies arbóreas distribuídas por quase todas as regiões do país, exceto na região sul, além de Guiana e nas regiões litorais atlânticas da América Central e do México (CARDOSO, 2012).

As espécies pertencentes ao gênero *Vatairea* encontradas no Brasil são *V. erythrocarpa* (Ducke) Ducke, *V. fusca* (Ducke) Ducke, *V. guianensis* Aubl., *V. heteroptera* (Allemão) Ducke, *V. macrocarpa* (Benth.) Ducke, *V. paraensis* Ducke e *V. sericea* (Ducke) Ducke (CARDOSO, 2012).

As publicações existentes sobre *Vatairea* concentram-se em sua maioria nas espécies *V. guianensis* Aubl, *V. heteroptera* Ducke, *V. macrocarpa* Benth, *V. sericea* Ducke, e *V. paraensis* Ducke (SILVA, C., 2011), sendo que os estudos a respeito do gênero estão voltados principalmente para as áreas de ecologia e botânica, sendo poucos os trabalhos relacionados aos aspectos farmacológicos, químicos e toxicológicos (MARIANO, 2012).

2.6 CONSIDERAÇÕES SOBRE A ESPÉCIE *Vatairea guianensis* Aublet

2.6.1 Classificação taxonômica

Quadro 3 - Classificação sistemática da Espécie *Vatairea guianensis* Aubl.

| | |
|------------|----------------------------------|
| Divisão | Magnoliophyta (Angiospermae) |
| Classe | Magnoliatae (Dycotiledonae) |
| Subclasse | Rosidae |
| Ordem | Rosales |
| Família | Fabaceae* |
| Subfamília | Faboideae |
| Tribo | Dalbergieae |
| Gênero | <i>Vatairea</i> |
| Espécie | <i>Vatairea guianensis</i> Aubl. |

Fonte: BARROSO et al., 1991 (apud SILVA, C., 2011. p. 25).

* Antiga Leguminosae.

A *V. guianensis* é conhecida popularmente como faveira, faveiro, fava bolacha, fava mutum, anelím do igapó, fava ou faveira de empigem, entre outros. Este último nome vulgar está relacionado ao seu uso tradicional como uma preparação resultante das sementes amassadas com banha ou vinagre, para a cura de afecções da pele como impigens, sardas ou pano-branco. Além disso, como a árvore possui uma madeira forte e resistente, também é utilizada na construção civil, marcenaria e carpintaria (GUIMARÃES et al., 1993).

Em estudos sobre a alimentação de quelônios de água doce, em ambiente natural, foi observado que as flores da espécie *V. guianensis* são utilizados como alimento para quelônios da espécie *Podocnemis unifilis*, conhecidos popularmente como tracajá (PORTAL et al., 2002). A espécie também apresenta recursos florais, pólen e néctar, o que atrai vários visitantes, como abelhas do gênero *Trigona*, *Melipona*, *Bombus* e *Xylocopa* (VENTURIERI; FERNANDES, [21--?]).

A *V. guianensis* ocorre em toda região banhada pelo Rio Amazonas e seus afluentes. Alcança também as fronteiras da Guiana Francesa, Venezuela, Colômbia, Peru e Suriname (CORRÊA, 1982). É comumente encontrada em áreas de florestas sazonalmente inundáveis, como as matas de igapó e várzea da Amazônia e é raramente encontrada em áreas de terra firme (LIMA, 1982). É uma espécie nativa da Amazônia Oriental e não é endêmica no Brasil. Na região norte pode ser encontrada nos estados do Pará, Amazonas e Amapá e no nordeste pode ser encontrada no estado do Maranhão (FORZZA; LEITMAN, 2010). No Amapá, a espécie pode ser encontrada especialmente no município de Mazagão, mas, também pode ser encontrada em outros municípios, como de Porto Grande, e arquipélago do Bailique (SANTOS et al., 2003).

Figura 8 - Mapa de registros da espécie *V. guianensis* no Brasil.



Fonte: CARDOSO, 2011.

2.6.2 Aspectos botânicos da espécie *V. guianensis*

É uma árvore mediana, raramente de grande porte, possuindo entre 8 e 25 m de altura; tronco com grandes sapopemas na base, casca lisa ou levemente fissurada; cerne de castanho-amarelado a castanho-escuro; final dos râmulos, pecíolo, raque e peciólulos glabrescentes. As folhas apresentam de 14 a 35cm de comprimento; folíolos de 7 a 11, alternos ou subopostos, elípticos, oblongos ou obovado-oblongos, cartáceos a coriáceos; base obtusa, ápice agudo ou retuso; bordo fortemente revoluto, íntegro ou raramente diminuto-denticulado; face ventral nítida ou subnítida, glabra, face dorsal opaca, pubérula ou glabrescente, provida de papilas de 5 a 12cm de comprimento e de 2,5 a 6,5 cm de largura. Panículas curtas, compostas de poucos racemos mais ou menos compactos, indumento cano ou fulvo-tomentoso a glabrescente, 10 a 19 cm de comprimento e 6,5 a 15 cm de largura. Brácteas caducíssimas; bractéolas caducas, externa com 5 a 6 mm de comprimento, internas, com 3 a 3,5 mm de comprimento. Botão floral subgloboso ou elipsóide. Flores com 25 a 35 mm de comprimento; pedicelos com 4 a 7mm de comprimento; hipanto campanulado com 2 a 3 mm de comprimento; cálice fortemente coriáceo, cano ou fulvo-tomentoso ou glabrescente, 9 a 12 mm de comprimento; pétalas cartáceas, vexilo com 25 a 27 mm de comprimento, alas com 24 a 26 mm de comprimento, peças da carena com 25 a 27 mm de comprimento; estames monadelfos, raramente pseudodiadelfos, 22 a 25 mm de comprimento, anteras com 0,8 a 1 mm de comprimento; gineceu fusiforme com 24 a 26mm de comprimento, ovário não expandido lateralmente, desprovido de espessamentos nerviformes lateral-longitudinais, cano ou fulvo-tomentosos (LIMA, 1982).

O fruto, conhecido como “fava de bolacha” ou “fava de empigem” (PORTO, 1936), é drupáceo, suborbicular, castanho-escuro, glabro, opaco, possuindo de 10 a 13 cm de comprimento. É desprovido de ala apical, rudimento da ala percorrendo a margem ventral; mesocarpo muito desenvolvido, abundante; semente com 45 a 65 mm de comprimento e de 35 a 45 mm de largura. O embrião possui de 40 a 55 mm de comprimento, e de 30 a 40 mm de largura. Cotilédones muito carnosos com 4 a 6,5 mm de espessura” (LIMA, 1982).

A *V. guianensis* é a espécie de mais ampla distribuição do gênero *Vatairea*, suas flores são semelhantes às de *V. erythrocarpa*, diferenciando-se desta, principalmente, pela forma do fruto. Os indivíduos habitantes da mata de terra firme, em geral, são maiores, e possuem os contrafortes da base do tronco mais expandidos. O epíteto é alusivo à localidade da espécie (LIMA, 1982).

2.6.3 Aspectos ecológicos da espécie *V. guianensis*

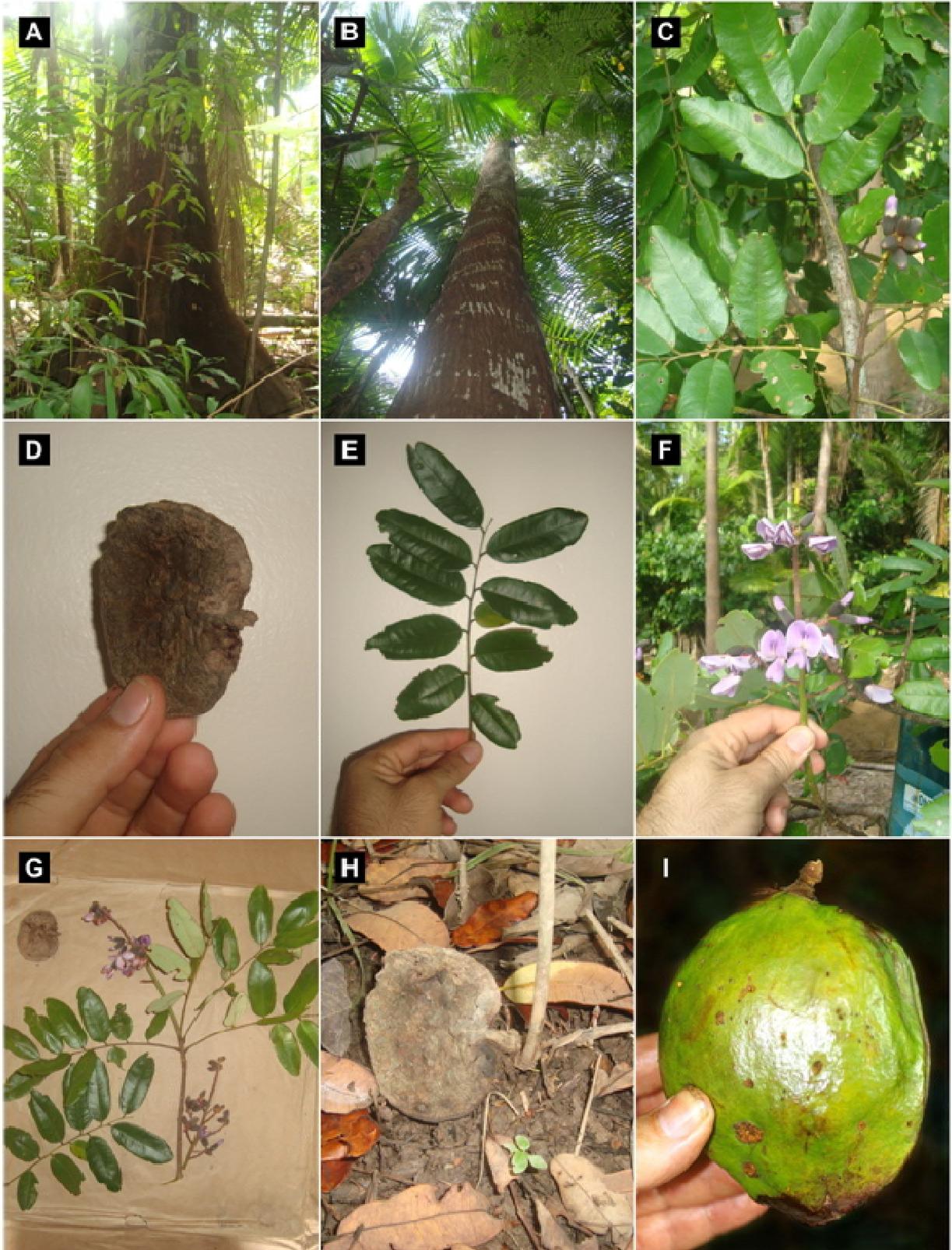
É uma árvore freqüente encontrada nas margens de rios, igapós de água preta (LE COINTE, 1947), matas inundáveis de várzea e restingas baixas, podendo ser encontrada em terra firme ou na interface da várzea com a terra firme (REVILLA, 2001). Não é pioneira e possui fenologia sempre verde (PAROLIN, 2001). No entanto, foi observada a subcaducifolia, com a perda apenas das folhas dos ramos em floração (LIMA, 1982). Vivem em temperaturas médias entre 25 e 30 °C e umidade relativa entre 70 e 90%. Habita locais de várzea, onde os solos possuem textura franco-argilo-limosa, com pH de 5,6 (moderadamente ácido), contendo boa quantidade de matéria orgânica entre 1,8 e 2,9% e boa drenagem. É amplamente distribuída na região e possui fácil reprodução, tanto por sementes como por estacas (REVILLA, 2001).

A espécie floresce de janeiro a junho, atingindo novembro. A frutificação tem início em novembro, estendendo-se até abril ou julho (GUIMARÃES et al., 1993). Quando a árvore cresce em terrenos pantanosos, os frutos maduros – redondos, grossos, achatados, de tecido esponjoso e leve – caem na água, onde flutuam, disseminando-se de forma hidrocórica; enquanto que em outras espécies, como *Vatairea paraensis* Ducke, *V. macrocarpa* (Benth.) Ducke e *V. trailata* Ducke, que produzem frutos pequenos, quando comprados aos produzidos pela *V. guianensis*, e que são providos de uma grande asa membranosa, disseminam-se de forma anemocórica (PESCE, 2009).

2.6.4 Aspectos químicos da espécie *V. guianensis*

Poucos estudos visando a identificação de compostos químicos presentes nesta espécie são relatados na literatura, sendo que os relatos encontrados foram realizados em partes diferentes da planta, como no tronco, onde foram isolados os compostos emodina (FORMIGA, 1975), ácido 9-antronacrisofânico, 9-antronafisciona e 10-antronafisciona (SIMATUPANG, 1967), nas cascas do caule, isolados os compostos fisciona, ácido oleanólico e lactona do ácido diidromacaerinico (PIEIDADE; FILHO, 1988), e nas cascas do fruto, onde foi possível identificar as antraquinonas crisofanol e fisciona (OTOBELLI et al., 2011).

Figura 9 – Fotos de *V. guianensis*: (A) Base do tronco; (B) Tronco; (C) Ramo secundário; (D) Semente; (E) Folhas; (F) Flores; (G) Preparação de exsicata; (H) Semente germinada. **Créditos:** Edson Ribeiro e Giovani Mariano; (I) Fruto. **Créditos:** Robin Foster*.



Fonte: Arquivo pessoal; * THE FIELD MUSEUM, 2005.

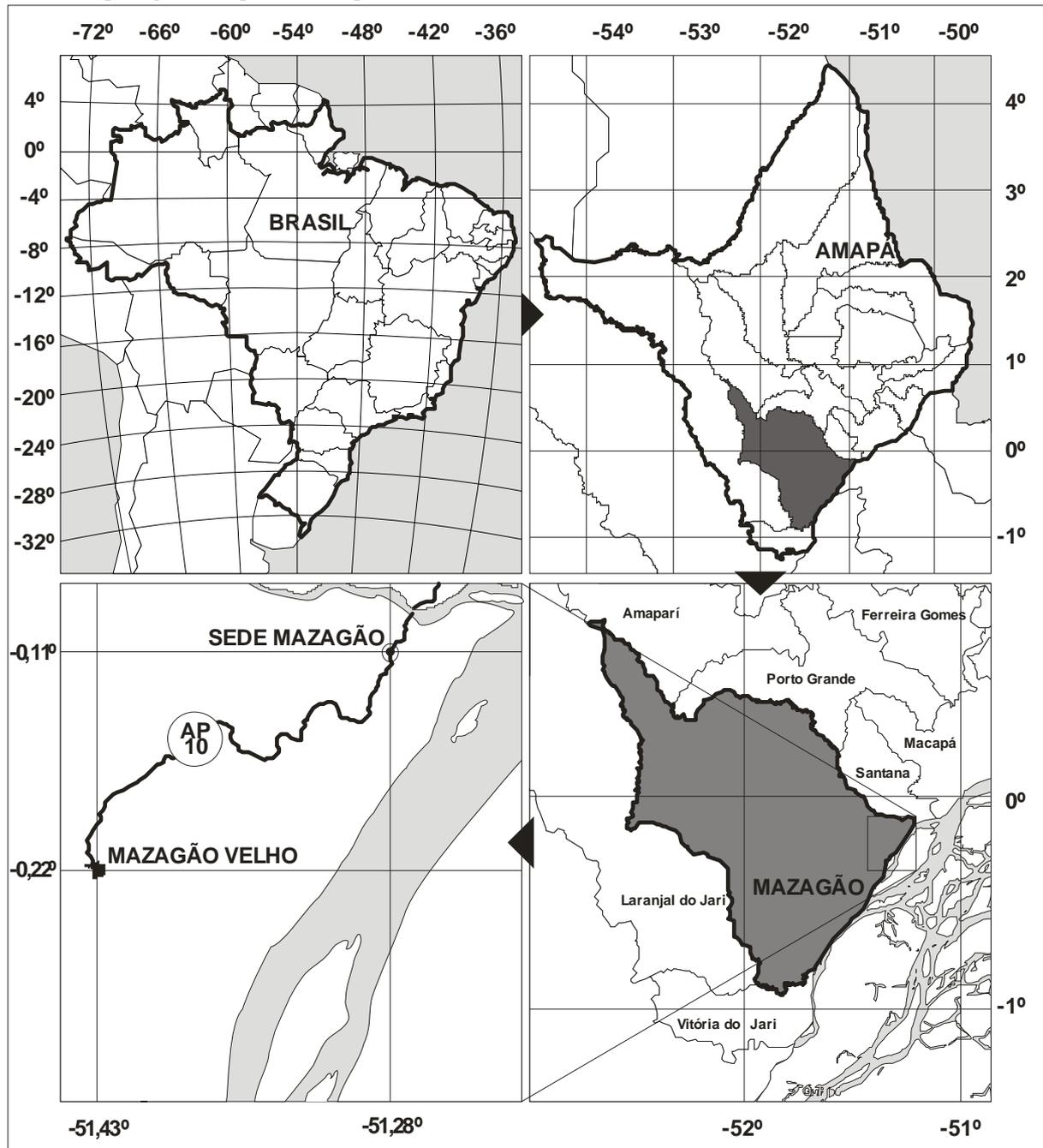
2.7 IDENTIFICAÇÃO DA ÁREA DE COLETA DO MATERIAL BOTÂNICO

As sementes de *V. guianensis* foram coletadas na vila de Mazagão Velho, distrito pertencente ao município de Mazagão, no estado do Amapá.

O município de Mazagão, onde está situada a Vila de Mazagão Velho, distante 27,5 Km da sede municipal em direção nordeste (SILVA, O., 2011), tem área aproximada 13.189 km² e uma população estimada em 17.030 habitantes (IBGE, 2010). Dados do Instituto Socioambiental ([2010?]) mostram que parte do município de Mazagão integra as Unidades de Conservação da Floresta Estadual do Amapá (8,56%), Reserva de Desenvolvimento Sustentável do rio Iratapuru (18,68%) e Reserva Extrativista do Rio Cajarí (44,44%).

A população residente na região do município possui um vasto conhecimento sobre a diversidade da floresta regional, devido ao desenvolvimento do agro-extrativismo, além de tradicional utilização de plantas medicinais para a cura de diversas patologias. No entanto, a vila de Mazagão Velho, apesar do grande potencial, não possui perfil agro-extrativista (SOARES; CARVALHO, 2009), destacando-se no segmento do turismo histórico-cultural do Amapá (SILVA, O., 2011).

Figura 10 - Localização geográfica do distrito de Mazagão Velho, Município de Mazagão, Estado do Amapá, Brasil (Mapa organizado pelo autor a partir de dados das fontes citadas).



Fonte: IBGE, 2009; MIRANDA; COUTINHO, 2004; RABELO et al, 2005.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Contribuir para o conhecimento de plantas medicinais da Amazônia amapaense através da realização do estudo fitoquímico do extrato metanólico bruto das sementes de *Vatairea guianensis* Aublet.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Realizar o isolamento de constituintes químicos presentes no extrato metanólico das sementes de faveira;
- Realizar a identificação de constituintes químicos isolados do extrato metanólico das sementes de faveira;
- Produzir e disponibilizar extratos, frações e substâncias isoladas para a realização de futuros estudos farmacológicos e/ou de controle de qualidade.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O trabalho intitulado “**Estudo Fitoquímico do Extrato Metanólico das Sementes de *Vatairea guianensis* Aublet**” foi protocolado junto ao comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Amapá (CEP/UNIFAP) e, de acordo com o que preconiza a Resolução de nº 196/96 do Conselho Nacional de Saúde e suas complementares obteve o certificado de isenção e aprovação de qualquer aquiescência.

4.2 IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL BOTÂNICO

Amostras da espécie *Vatairea guianensis* Aublet foram secas e prensadas destinadas à produção de exsicatas. Estas foram depositadas no Herbário Amapaense HAMAB do Instituto de Pesquisas Científicas e Tecnológicas do Estado do Amapá (IEPA) para a identificação botânica da espécie coletada.

E a identidade da planta foi confirmada pelo Drº Breno Marques da Silva e Silva, baseada na taxonomia (família, gênero, espécie e respectivos nomes vernáculos) e na morfologia floral. Foi observada a presença de caracteres secundários que favorecem o reconhecimento da espécie tais como: habito da planta, tamanho e forma da planta, cor, estrutura e aspecto das folhas e sementes; como também através da comparação a um espécime que se encontra depositada neste herbário, obtendo o seu número de registro HAMAB-18349.

A coleta do material vegetal foi realizada em área de várzea. O espécime tem como características observadas: Circunferência a Altura do Peito (CAP) de 329,7 cm (a 1,3 m), diâmetro de aproximadamente 105 cm e aproximadamente 26 m de altura.

4.3 ESTUDO FITOQUÍMICO

O estudo fitoquímico do extrato metanólico das sementes de faveira foi realizado no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) da Universidade Federal da Paraíba (UFPB), em parceria com o Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos (PgPNSB).

4.3.1 Secagem e trituração

O material vegetal coletado (sementes de *V. guianensis*) foi seco a 45 °C em estufa com circulação de ar forçado até completa desidratação. Em seguida foi triturado em moinho mecânico tipo faca até que o material adquirisse aparência de um pó seco (500g).

4.3.2 Preparação do Extrato Metanólico das Sementes de *V. guianensis* (EMSVg)

Inicialmente, a amostra das sementes secas e pulverizadas foi submetida à extração por maceração com hexano 100% para extração de material gorduroso. Em seguida, foi novamente submetido à maceração desta vez usando como líquido extrator metanol 100% a temperatura ambiente, por um período de 3 dias, por duas vezes, devido à saturação do solvente. A solução obtida foi concentrada em evaporador rotativo a 45 °C sob pressão negativa, obtendo-se 79,7g (15,94% de rendimento) do **EMSVg**, sob a forma de uma pasta de cor marrom escuro.

4.3.3 Isolamento dos constituintes químicos: métodos cromatográficos

O EMSVg foi submetido a técnicas cromatográficas clássicas, descritas por Matos, 2009, com adaptações, para separação e purificação de constituintes químicos, como Cromatografia em Coluna (CC), Cromatografia em Camada Delgada Analítica (CCDA) e Preparativa (CCDP).

4.3.3.1 Cromatografia em Coluna (CC)

Na cromatografia de adsorção em coluna (CC) foi utilizada uma coluna cromatográfica de vidro de aproximadamente 6 x 60 cm, empacotada com sílica gel 60, Art. 7734 da Merck, de partículas com dimensões entre 0,063-0,200mm, utilizando a “técnica seca” para a preparação da amostra (EMSVg-adsorvente 1:1 até 1:3). Como fase móvel foram utilizados os solventes hexano, acetato de etila (AcOEt) e metanol (MeOH) das marcas Merck, Vetec, ou solventes comerciais destilados no LTF-UFPB, puros ou em misturas binárias sempre em gradiente crescente de polaridade.

4.3.3.2 Cromatografia em Camada delgada (CCD)

O monitoramento das frações obtidas do processo cromatográfico supracitado foi realizado por cromatografia em camada delgada analítica (CCDA), sendo reunidas às frações de acordo com as semelhanças de seus fatores de retenção (*R_fs*). Para a realização da CCDA foram utilizadas placas industriais de TLC-Sílica Gel 60 F₂₅₄ da Merck.

As revelações das substâncias nas cromatoplasas analíticas foram realizadas pela exposição das mesmas à lâmpada de irradiação ultravioleta em aparelho da marca Mineralight, modelo UVGL-58 operando em dois comprimentos de onda (254 e 366 nm), ou ainda, pela exposição das placas em câmara de iodo.

Os critérios de pureza adotados em CCDA foram a observação de uma única mancha após eluição em, pelo menos, três sistemas de solventes diferentes (Figura 11, p. 51).

Para o isolamento e a purificação dos constituintes químicos foi utilizada técnica de cromatografia em camada delgada preparativa (CCDP). As placas de CCDP foram confeccionadas utilizando sílica gel 60 PF₂₅₄ da Merck (Art. 7749) na espessura 1,00 mm, suspensa em água destilada (1:2), distribuídas sobre placas de vidro, de 20x20 cm, por meio de um cursor do tipo “*Quick fit*”. Em seguida, as placas foram secas ao ar livre e ativadas em estufa a 110 °C durante 2 horas.

A recuperação das amostras isoladas em CCDP foi feita por extração com sistema de solvente mais polar do que o utilizado no desenvolvimento da cromatografia, seguida de filtração a vácuo. Os filtrados foram concentrados em evaporador rotativo e transferidos para frascos de vidro de 15 mL, armazenados em temperatura ambiente até a completa evaporação do solvente.

4.3.3.3 Fracionamento cromatográfico

O EMSVg foi cromatografado usando como adsorvente 150 g de fase estacionária empacotada em coluna de vidro. Após o empacotamento da coluna, procedeu-se a eluição com hexano puro até a compactação adequada da sílica. Em seguida, aplicou-se 5,0 g da mistura EMSVg-adsorvente (técnica seca) ao topo da coluna cromatográfica, procedendo-se a eluição com os solventes orgânicos puros, ou em misturas binárias, em ordem crescente de polaridade.

As frações foram obtidas a cada 100 mL (volume aproximadamente igual à metade do volume morto da coluna), concentradas em evaporador rotativo a 45 °C sob pressão negativa,

transferidas para frascos de vidro de 15 mL e armazenadas a temperatura ambiente até a completa evaporação do solvente. Neste processo foram obtidas 97 frações.

Quadro 4 - Dados do fracionamento cromatográfico do EMSVg.

| Sistema de Solvente (%) | Frações |
|-------------------------|---------------|
| Hexano (100) | Fr-1 a Fr-2 |
| Hexano:AcOEt (99:1) | Fr-3 a Fr-7 |
| Hexano:AcOEt (98:2) | Fr-8 a Fr-12 |
| Hexano:AcOEt (97:3) | Fr-13 a Fr-15 |
| Hexano:AcOEt (95:5) | Fr-16 a Fr-24 |
| Hexano:AcOEt (93:7) | Fr-25 a Fr-29 |
| Hexano:AcOEt (90:10) | Fr-30 a Fr-45 |
| Hexano:AcOEt (80:20) | Fr-47 a Fr-55 |
| Hexano:AcOEt (70:30) | Fr-56 a Fr-57 |
| Hexano:AcOEt (60:40) | Fr-58 a Fr-63 |
| Hexano:AcOEt (50:50) | Fr-64 a Fr-69 |
| Hexano:AcOEt (40:60) | Fr-70 a Fr-71 |
| Hexano:AcOEt (30:70) | Fr-72 a Fr-75 |
| Hexano:AcOEt (20:80) | Fr-76 a Fr-77 |
| Hexano:AcOEt (10:90) | Fr-78 a Fr-79 |
| AcOEt (100) | Fr-80 |
| AcOEt:MetOH (50:50) | Fr-81 a Fr-95 |
| MetOH (100) | Fr-97 |

Após o fracionamento cromatográfico, a análise em CCDA revelou semelhança entre os *R_f*s de várias das frações obtidas. Assim, as frações que apresentaram perfil cromatográfico semelhante foram reunidas da seguinte forma: **Fr11-15, Fr-16-33, Fr-34-36, Fr-37-38, Fr-39-40, Fr-41-47, Fr-48-53, Fr-54-55, Fr-58-60, Fr-65-82, Fr-83-86, Fr-87-88.**

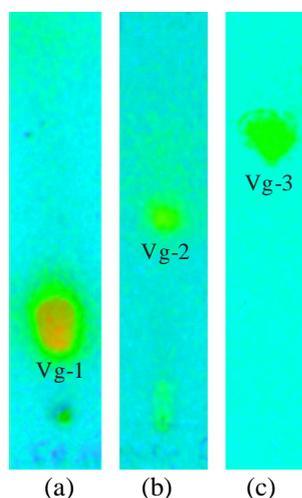
As frações de **Fr-1** a **Fr-10**, foram submetidas à CCDA, em sistema Hexano:AcOEt (1%), e revelaram perfis cromatográficos diferentes. Sendo assim, optou-se por não reuni-las. No entanto, a fração **Fr-3** mostrou-se como ponto isolado e foi encaminhado para espectroscopia de RMN de ¹H e ¹³C, codificada como **Vg-3** (16mg).

A fração **Fr-16-33** foi submetida à CCDA, utilizando como fase móvel o sistema Hex:AcOEt (1%), mostrando boa separação dos pontos. Em seguida, a mesma foi submetida à CCDDP, eluída com o mesmo sistema utilizado em CCDA. Após boa separação das bandas, a faixa 3 foi recuperada e testada a pureza da substância, como descrito anteriormente. Assim, foi possível obter a substância codificada como **Vg-2** (12mg), que foi encaminhada para análise espectroscópica.

A fração **Fr-41-47** foi ressuspensa em MeOH, a temperatura ambiente, havendo formação de precipitado na forma de cristais de coloração laranja. Em seguida, o líquido sobrenadante foi retirado com o auxílio de uma pipeta *Pasteur* para o isolamento dos cristais.

Assim, a fração foi codificada como **Vg-1** (9mg) e posteriormente encaminhada à análise espectroscópica.

Figura 11 – Resultado da CCDA de Vg-1 (a), Vg-2 (b) e Vg-3 (c).

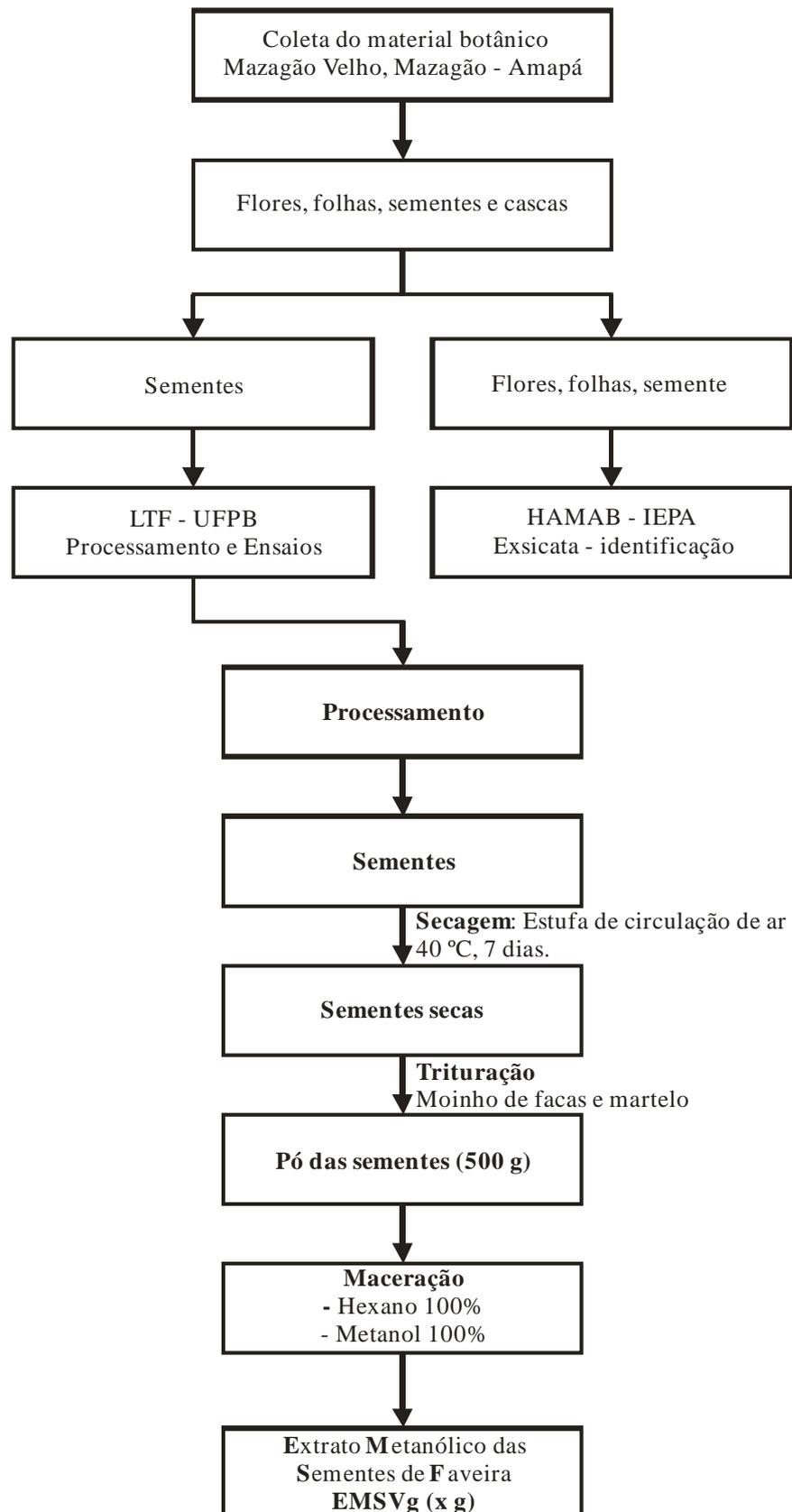


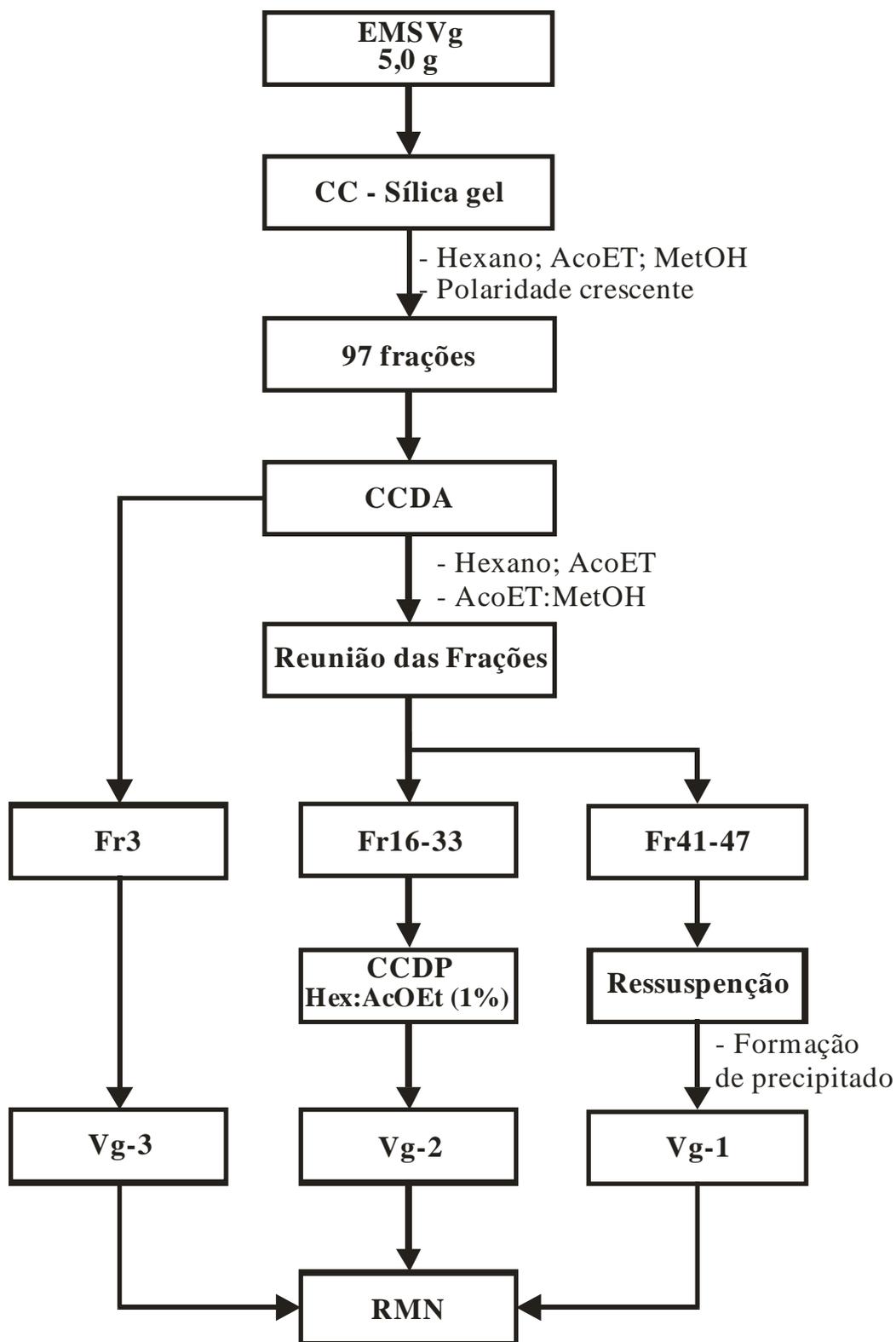
4.3.4 Identificação dos constituintes isolados: espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

A identificação dos constituintes químicos isolados do EMSVg foi realizada através de técnica espectroscópica de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) de ^1H e ^{13}C (RMN de ^1H e ^{13}C) uni e bidimensionais. Os espectros de RMN foram obtidos no Núcleo de Caracterização e Análise (Nucal) do LTF-UFPB em espectrômetros da Varian, modelos Mercury e System, operando na frequência de 200 MHz para hidrogênio e a 50,3 MHz para carbono-13 ou a 500 MHz para hidrogênio e 125 MHz para carbono-13.

As amostras submetidas à análise por RMN foram preparadas dissolvendo-se pequena quantidade destas em solventes deuterados da CIL (*Cambridge Isotopes Laboratories*): dimetil sulfóxido (DMSO- d_6), para Vg-1, e clorofórmio (CDCl_3), para Vg-2 e Vg-3. Os deslocamentos químicos de ^{13}C (δ_{C}) e ^1H (δ_{H}) foram referenciados para RMN de ^1H pelos picos característicos dos hidrogênios pertencentes à fração não deuterada destes solventes em relação ao TMS: CDCl_3 ($\delta_{\text{H}} = 7,24$) e DMSO- d_6 ($\delta_{\text{H}} = 2,50$) e para os espectros de RMN de ^{13}C pelos picos dos carbonos da fração não deuterada em relação ao TMS: CDCl_3 ($\delta_{\text{C}} = 77,23$) e DMSO- d_6 ($\delta_{\text{C}} = 39,51$).

Os deslocamentos químicos foram expressos em parte por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz. As multiplicidades dos sinais em RN ^1H foram indicadas segundo a convenção: *s* (simpleto), *sl* (simpleto largo), *d* (duplete), *dd* (duploduplete) e *m* (multiplete).

Esquema 1 - Fluxograma de realização da coleta, identificação e obtenção dos extratos das sementes de faveira.

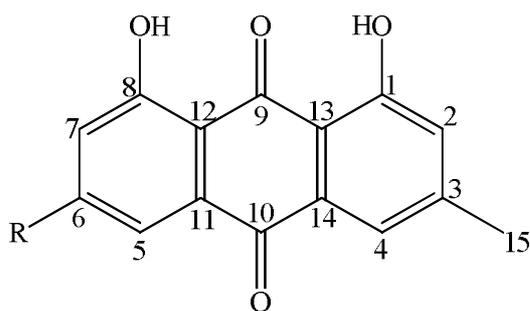
Esquema 2 - Fracionamento cromatográfico do EMSVg.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. COMPOSTOS QUÍMICOS ISOLADAS DAS SEMENTES DE *V. guianensis*.

A partir do estudo fitoquímico do **EMSVg** foi possível isolar e purificar três sólidos cristalinos de coloração que varia de amarelo a laranja, codificadas como **Vg1**, **Vg2** e **Vg3**. As estruturas destas frações foram identificadas por análise dos espectros de RMN de ^1H e ^{13}C , uni e bidimensionais, aliada a comparação com dados da literatura. Através da análise dos resultados obtidos e a comparação destes com os dados da literatura para antraquinonas, foi possível identificar as frações Vg1, Vg2 e Vg3 como sendo: (1) emodina, (2) fisciona e crisofanol (3), respectivamente.

Figura 12 - Estrutura química das antraquinonas 1, 2 e 3 isoladas do EMSVg.



| R | |
|-----|------------------|
| (1) | OH |
| (2) | OCH ₃ |
| (3) | H |

5.2 DETERMINAÇÃO ESTRUTURAL DOS CONSTITUINTES QUÍMICOS ISOLADOS DAS SEMENTES DE *V. guianensis*.

5.2.1 Determinação estrutural da fração o Vg-1

A substância codificada como **Vg-1** apresentou-se como cristais de coloração laranja, solúveis em DMSO-d₆-delterado.

O espectro de RMN ^1H (500 MHz, DMSO-d₆) de **Vg-1**, mostrado na Figura 17 (p. 63) e sua expansão mostrado na Figura 18 (p. 64), apresentou quatro sinais na região característica de absorção de átomos de hidrogênio ligados a carbonos aromáticos de anéis

benzênicos conjugados (SILVERSTEIN et al., 1994), sendo três duplodupletos em δ_H 7,49 (dd, $J = 1,1; 0,5$ Hz, 1H), 7,12 (dd, $J = 2,45; 0,4$ Hz, 1H) e 6,59 (dd, $J = 2,4; 0,53$ Hz, 1H) e um multipletto em δ_H 7,17 (m, 1H). A observação das multiplicidades e a magnitude das constantes de acoplamento (J) sugeriu a presença de átomos de hidrogênio com acoplamento em *meta*. Este espectro mostrou ainda um simpleto integrado para três hidrogênios em δ_H 2,41 (3H, s), característico de átomos de hidrogênios benzílicos ($Ar-CH_3$) (PAVIA et al., 2010). Foram observados ainda dois simpletos em δ_H 12,09 e em δ_H 12,02, sinais característicos de hidrogênios de hidroxilas fenólicas queladas a grupos carbonila (Figura 13). A formação desta ligação de hidrogênio intramolecular causada pela carbonila (C=O) desloca o sinal do próton da hidroxila para campo mais baixo (maior valor de δ), entre 12,0 e 10,0 (SILVERSTEIN et al., 1994).

Na Figura 19 (p. 64), correspondente ao espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, DMSO- d_6) de **Vg-1**, foi observado um total de 15 sinais espectrais. Através dos valores de deslocamentos químicos e da diferença de fase em que se encontram cada sinal foi possível definir o padrão de hidrogenação relativo a cada átomo de carbono e distinguir aqueles não hidrogenados dos demais. Dessa forma, foi constatada a presença de dez sinais referentes a carbonos não hidrogenados (C); quatro a carbonos metínicos (CH) e um a carbono metílico (CH_3).

Através da análise desse mesmo espectro foi possível observar um sinal característico da presença de carbono metílico em δ_C 21,54 (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994). Também foi observado que os sinais em δ_C 107,97; 108,88; 108,94; 113,43; 120,47; 120,53; 124,18; 132,86; 135,15; 148,26 (Figura 20, p. 65), característicos de deslocamento químico de carbonos aromáticos, e que os sinais em δ_C 161,42; 164,47 e 165,7 (Figura 21, p. 65) característicos de carbonos aromáticos ligados a hidroxilas (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994). Desta forma, a substância em estudo apresentou um total de doze sinais de ^{13}C compatíveis com a presença de dois anéis aromáticos. Além disso, a presença dos “sinais norteadores” característicos de carbonos de grupos carbonila de cetonas conjugadas em δ_C 189,68 e δ_C 181,46 (Figura 22, p. 66), típicos de quinonas, sugerindo portanto **Vg-1** como uma antraquinona. Em comparação com valores reportados na literatura foi possível atribuir os sinais em δ_C 189,68 e δ_C 181,46 a C-9 e C-10, respectivamente (CHOI, et al, 2005). Essas atribuições são reforçadas pela tese de que a presença de hidroxilas queladas a um dos grupos carbonila desloca o sinal deste carbono para campo sensivelmente mais baixo (PAVIA et al., 2010).

A observação destes dados aliada a comparação com dados reportados na literatura, permitiu sugerir que a substância tratava-se de uma quinona do tipo antraquinona, como mostra a Figura 13.

Figura 13 – Estrutura da antraquinona, mostrando os sinais δ_C atribuídos a C-9 e C10 e as ligações de hidrogênio intramoleculares causada pela carbonila (linha tracejada).

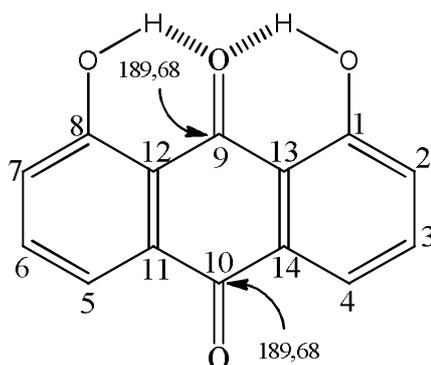


Tabela 1 – Comparação entre Vg-1 e a literatura (Choi, et al, 2005) dos dados de RMN ^1H e ^{13}C para Emodina.

| H | Vg-1 (500 MHz, DMSO) | Choi, et al, 2005 (500 MHz, acetona) |
|------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| H-2 | 7,17 (m, 1H) | 7,23 (d, $J=2.0$ Hz, 1H) |
| H-4 | 7,49 (dd, $J = 1,1; 0,5$ Hz, 1H) | 7,55 (m, 1H) |
| H-5 | 7,12 (dd, $J = 2,45; 0,4$ Hz, 1H) | 7,12 (m, 1H) |
| H-7 | 6,59 (dd, $J = 2,4; 0,53$ Hz, 1H) | 6,64 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H) |
| H-15 | 2,41(s, CH ₃ , 3H) | 2,47 (s, CH ₃ , 3H) |
| OH-1 | 12,02 (s, 1H) | - |
| OH-6 | - | - |
| OH-8 | 12,09 (s, 1H) | - |
| C | (125 MHz, DMSO) | (125 MHz, acetona) |
| 1 | 161,42 | 162,4 |
| 2 | 124,18 | 124,2 |
| 3 | 148,26 | 148,8 |
| 4 | 120,47 | 120,8 |
| 5 | 108,88 | 109,1 |
| 6 | 165,70 | 166,0 |
| 7 | 107,97 | 108,1 |
| 8 | 164,47 | 165,4 |
| 9 | 189,68 | 190,9 |
| 10 | 181,46 | 181,5 |
| 11 | 135,15 | 135,9 |
| 12 | 108,94 | 109,6 |
| 13 | 113,43 | 113,8 |
| 14 | 132,86 | 133,6 |
| 15 | 21,54 | 21,30 |

Através da análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC (Figura 23, p. 66), foi possível assinalar os carbonos ligados diretamente a

hidrogênio, o qual mostrou que o átomo de carbono com sinal em δ_C 21,45 correlaciona-se com os hidrogênios em δ_H 2,41 (3H), corroborando, portanto, com a presença de grupo metila. Ainda através desta análise, foi verificado que as absorções dos hidrogênios em δ_H 7,49; 7,17; 7,12 e 6,59 correlacionam-se aos sinais de carbonos em δ_C 120,47; 124,18; 108,88 e 107,97, respectivamente (Figura 24, p 67).

Através da análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear $^1H \times ^{13}C$ -HMBC (Figura 25, p. 67) foi possível assinalar inequivocamente os carbonos de Vg-1, o qual mostrou as seguintes correlações: o sinal em δ_H 12,09 mostrou uma correlação a duas ligações ($^2J_{CH}$) com o sinal de carbono em δ_C 164,47 e a três ligações ($^3J_{CH}$) com os sinais de carbono em δ_C 107,97 e δ_C 108,93 (Figura 26, p. 68), confirmando estes sinais para os carbonos C-8, C-7 e C-12, respectivamente, e confirmando os dados reportados na literatura (CHOI, et al, 2005). O carbono em δ_C 107,97 também apresentou correlação a três ligações ($^3J_{CH}$) com o sinal de hidrogênio em δ_H 7,12 (Figura 27, p. 68), confirmando esse para H-5, o qual, pela análise do espectro de RMN 1H (Figura 18, p. 64), apresentou acoplado na posição *meta* ($J=2,45$) com o hidrogênio em δ_H 6,59 (H-7; $J=2,4$). Foi ainda observada a correlação a três ligações ($^3J_{CH}$) entre o sinal de hidrogênio em δ_H 6,59 (H-7) com o sinal em δ_C 108,88 (C-12).

Nesta mesma análise (Figura 27, p. 68), observou-se a correlação a duas ligações ($^2J_{CH}$) do sinal em δ_C 165,7, característico de deslocamento de carbono ligado à hidroxila, com os hidrogênios em δ_H 6,59 (H-7) e δ_H 7,12 (H-5), confirmando esse para C-6; o sinal de hidrogênio em δ_H 7,12 (H-5) correlacionou-se a três ligações ($^3J_{CH}$) com o sinal de carbono em δ_C 181,46, confirmando este para o carbono carbonílico C-10.

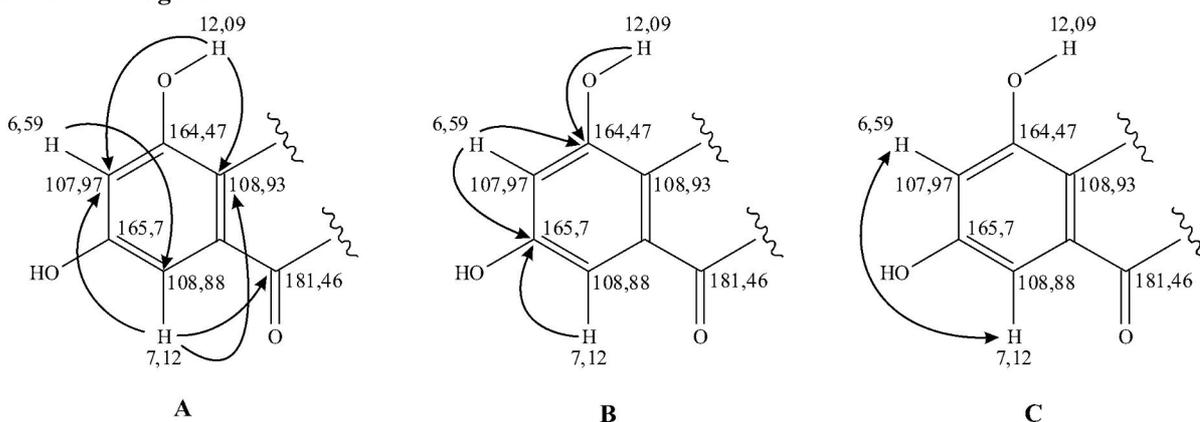
Através da análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear $^1H \times ^1H$ -COSY (Figura 29, p. 69) e suas expansão (Figura 31, p. 70) notou-se correlação entre o hidrogênio em δ_H 6,59 com o hidrogênio em δ_H 7,12; confirmando as correlações atribuídas a estes hidrogênios no espectro HMBC.

O sinal em δ_C 165,7 sugere que este carbono possua uma terceira hidroxila fenólica não quelada ligada ao mesmo. No entanto, observa-se a ausência do sinal deste no espectro de RMN 1H que, segundo a literatura, quando solubilizada em DMSO, deveria aparecer em δ_H 9,5 (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994). Tal fato pode ser atribuído a dois fatores: (1) a realização da maceração, para a extração dos constituintes químicos presentes no extrato das sementes; e (2) a prévia ressuspensão da fração Vg-1, à temperatura ambiente, para a precipitação dos cristais de antraquinona, ambos utilizando MeOH como solvente, o que pode ter causado a desprotonação da hidroxila fenólica, tornando a molécula ionizada (C-O⁻), corroborando com a hipótese descrita por NGUYEN et al (2008) que, medindo o espectro

de absorção da emodina na região UV-Visível, indicou que esta antraquinona em solução polar sofre processo de desprotonação. A explicação dos aspectos químicos e/ou físicos para o processo de desprotonação da molécula foge do escopo deste trabalho.

Assim, através da análise desses dados e a comparação com a literatura, pôde-se propor a subestrutura abaixo (**Vg1.A**), apontando as correlações descritas acima.

Figura 14 – (A) Correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$), (B) correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e (C) correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) observadas para a subestrutura **Vg1.A**.



Continuando a análise com o espectro HMBC (Figura 26, p 68), verificou-se que o sinal em 12,02; característico de hidrogênio de hidroxila quelada a carbonila, e atribuído ao hidrogênio da hidroxila ligado a C-1, correlacionou-se a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) com o sinal de carbono em δ_{C} 161,42 e a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$) ao sinal em δ_{C} 113,43 e em δ_{C} 124,18, confirmando estes para C-1, C-13 e C-2, respectivamente. O sinal de hidrogênio em δ_{H} 7,17 (H-2), com acoplado em posição *meta* com o sinal de hidrogênio em δ_{H} 7,49 (H-4; $J=1,1$), apresentou correlação a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) ao carbono em δ_{C} 161,42 e a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$) ao carbono em δ_{C} 120,47 (Figura 27, p. 68), confirmando estes para C-2 e C-4, respectivamente.

A mesma análise (Figura 27, p. 68) ainda mostrou que o sinal de hidrogênio em δ_{H} 7,49 (H-4) correlacionou-se a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$) aos sinais de carbonos em δ_{C} 124,18; δ_{C} 113,43; δ_{C} 21,45 e δ_{C} 181,46, confirmando estes para C-2, C-13, C-15 e C-10, respectivamente, além de apresentar correlação a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) com o sinal de carbono em δ_{C} 148,26, confirmando esse para C-3, o qual correlacionou-se a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) com o sinal dos hidrogênios metílicos em δ_{H} 2,41 (H-15) (Figura 28, p. 69).

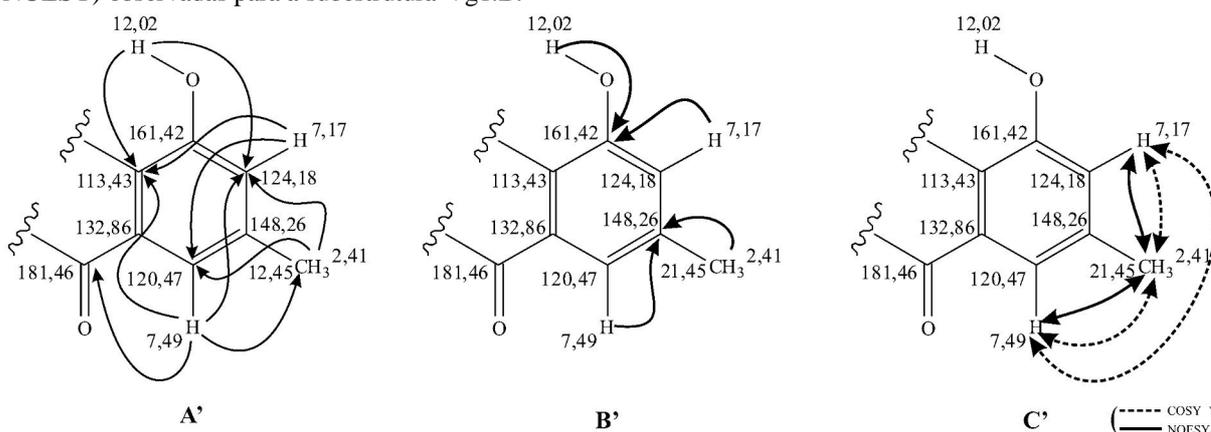
Analisando o mesmo espectro, observou-se que os hidrogênios em δ_H 2,41 correlacionaram-se a três ligações (${}^3J_{CH}$) aos carbonos em δ_C 124,18 e em δ_C 120,47, corroborando com a confirmação destes para C-2 e C-4, respectivamente (Figura 28, p. 69).

Através da análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear ${}^1H \times {}^1H$ -COSY (Figura 29, p. 69) e sua expansão (Figura 30, p. 70) foram também observadas as correlações entre o hidrogênio metílico em δ_H 2,41 com os hidrogênios em δ_H 7,17 (H-2) e em δ_H 7,49 (H-4).

E através da análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear espacial ${}^1H \times {}^1H$ -NOESY (Figura 32, p. 71) e sua expansão (Figura 33, p.71) notou-se correlação entre os hidrogênios em δ_H 2,41 (H-15) e os hidrogênios em δ_H 7,49 (H-4) e em δ_H 7,17 (H-2), corroborando com as disposições destes na molécula e com as correlações observadas no espectro COSY.

A presença do oxigênio ligado ao carbono em δ_C 165,7; provavelmente, torna o ambiente próximo a ele uma região mais eletronegativa, desprotegendo e deslocando o sinal dos carbonos adjacentes para campo sensivelmente mais baixo (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994). Isso nos permite atribuir os sinais em δ_C 135,15 e δ_C 132,86 aos carbonos C-11 e C-14, respectivamente. Assim, através da análise dos dados descritos acima, pôde-se propor a subestrutura abaixo (**Vg-1.B**).

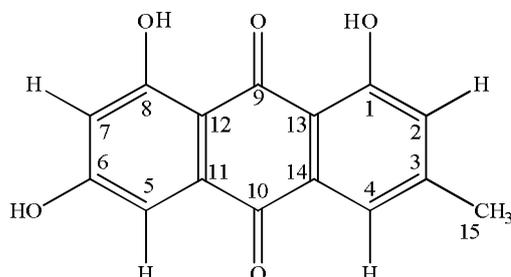
Figura 15 – (A') Correlação heteronuclear (${}^1H \times {}^{13}C$ -HMBC) a três ligações (${}^3J_{CH}$), (B') correlação heteronuclear (${}^1H \times {}^{13}C$ -HMBC) a duas ligações (${}^2J_{CH}$) e (C') correlação homonuclear (${}^1H \times {}^1H$ -COSY e ${}^1H \times {}^1H$ -NOESY) observadas para a subestrutura-Vg1.B.



Com esses dados foi possível definir a posição da metila, das hidroxilas queladas, da provável posição de uma terceira hidroxila não quelada e dos demais hidrogênios. Baseados nos dados espectrais aqui apresentados e na comparação com os dados da literatura (CHOI, et al., 2005), foi possível determinar a estrutura de **Vg-1** como sendo a substância **1,6,8-**

trihidroxi-3-metil-antraquinona, conhecida como **Emodina** (Figura 16), já descrita anteriormente para esta espécie, porém ainda não descrita para as sementes.

Figura 16 – Estrutura química de Vg-1 isolada de *V. guianensis*.



As figuras 14 (p. 60) e 15 (p. 62) mostram as correlações fornecidas pelos espectros bidimensionais de correlação homo ($^1\text{HX}^1\text{H}$ -COSY e $^1\text{HX}^1\text{H}$ -NOESY) e heteronuclear ($^1\text{HX}^{13}\text{C}$ -HMQC e $^1\text{HX}^{13}\text{C}$ -HMBC). Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C de Vg-1 estão descritos na Tabela 2 (p. 63) e a comparação entre os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C de Vg-1 da literatura para a antraquinona Emodina no Tabela 1 (p. 59).

Tabela 2 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY e NOESY obtidos em DMSO- d_6 a 500 e 125 MHz de Vg-1.

| | | <i>HMQC</i> | <i>HMBC</i> | <i>COSY</i> | <i>NOESY</i> |
|------|---------------------|-----------------------------------|-----------------|-------------|--------------|
| C | δ_{C} | δ_{H} | | | |
| 1 | 161,42 | - | OH-1; C-2 | | |
| 2 | 124,18 | 7,17 – 7,16 (m, 1H) | OH-1; C-15; C-4 | H-4; H-15 | H-15 |
| 3 | 148,26 | - | C-15; C-3 | | |
| 4 | 120,47 | 7,49 (dd, $J = 1,1; 0,5$ Hz, 1H) | C-15; C-2 | H-2; H-15 | H-15 |
| 5 | 108,88 | 7,12 (dd, $J = 2,45; 0,4$ Hz, 1H) | C-7 | H-7 | |
| 6 | 165,70 | - | C-7; C-5 | | |
| 7 | 107,97 | 6,59 (dd, $J = 2,4; 0,53$ Hz, 1H) | OH-8 | H-5 | |
| 8 | 164,47 | - | OH-8; C-7 | | |
| 9 | 189,68 | - | - | | |
| 10 | 181,46 | - | C-5; C-4 | | |
| 11 | 135,15 | - | - | | |
| 12 | 108,94 | - | OH-8; C-7; C-5 | | |
| 13 | 113,43 | - | OH-1; C-4; C-2 | | |
| 14 | 132,86 | - | - | | |
| 15 | 21,54 | 2,41 (s, 1H) | C-4; C-2 | H-2; H-4 | H-2; H-4 |
| OH-1 | - | 12,02 (s, 1H) | C-1; C-2; C-13 | | |
| OH-6 | - | - | - | | |
| OH-8 | - | 12,09 (s, 1H) | C-7; C-8; C-12 | | |

Figura 17 – Espectro de RMN ^1H de **Vg-1** (500 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

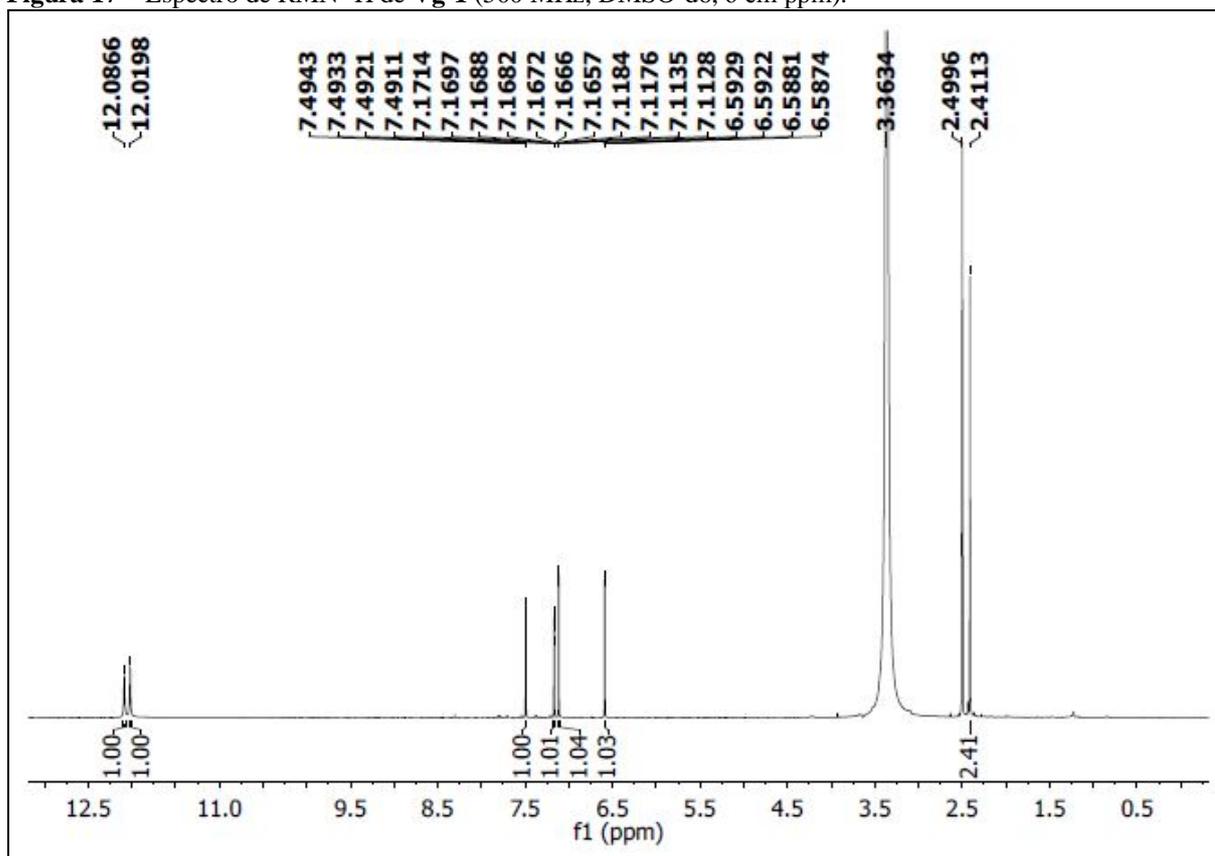


Figura 18 – Expansão do espectro de RMN ^1H de **Vg-1** na região entre δ_{H} 6,45 – 7,65 (500 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

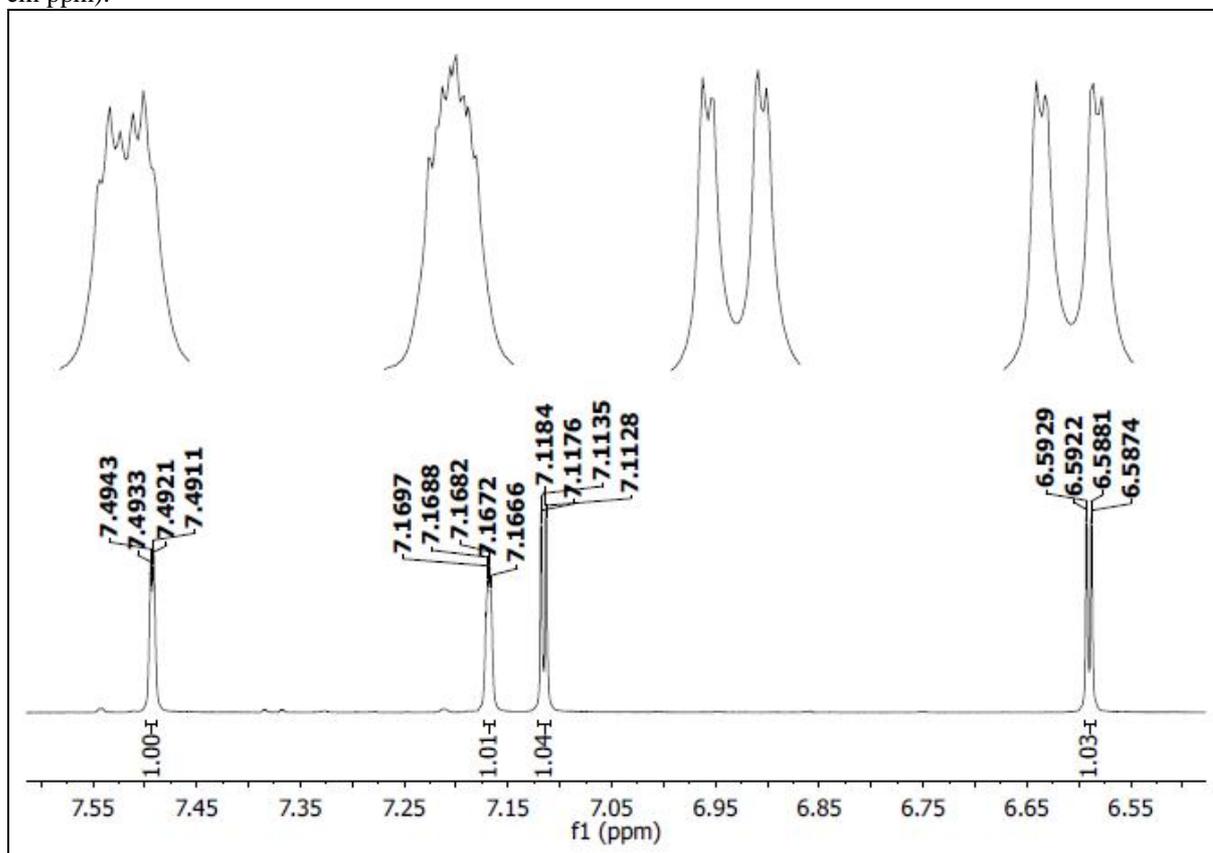


Figura 19 – Espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-1** (125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

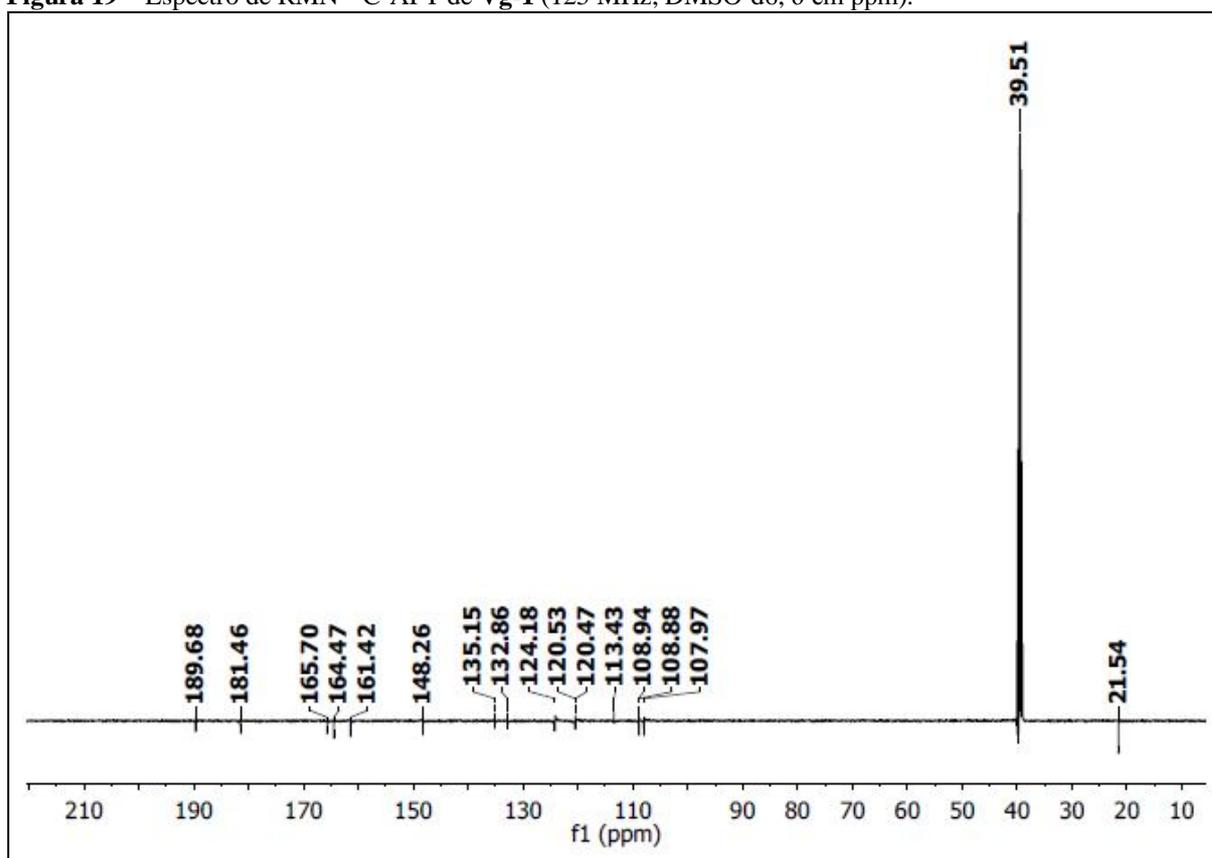


Figura 20 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-1** na região entre δ_{H} 100 – 150 (125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

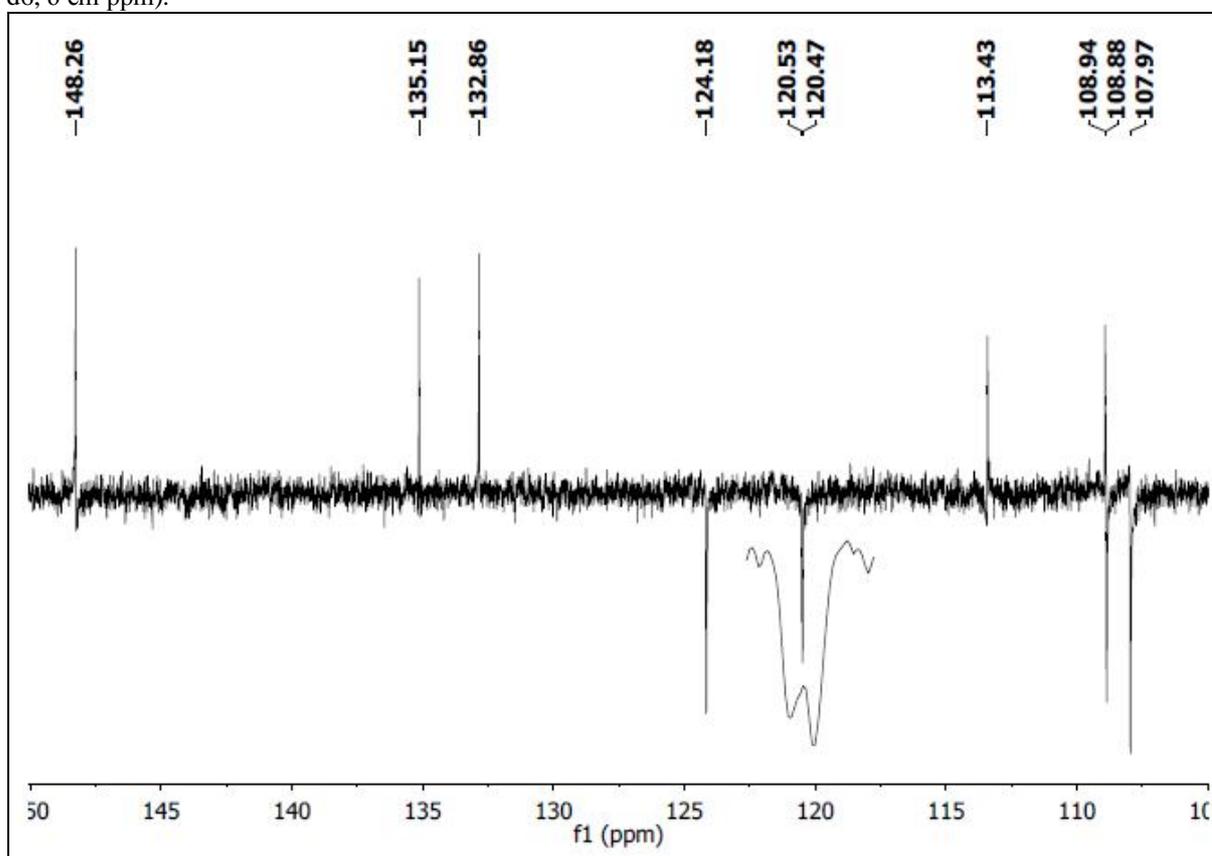


Figura 21 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-1** na região entre δ_{H} 161 – 166 (125 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

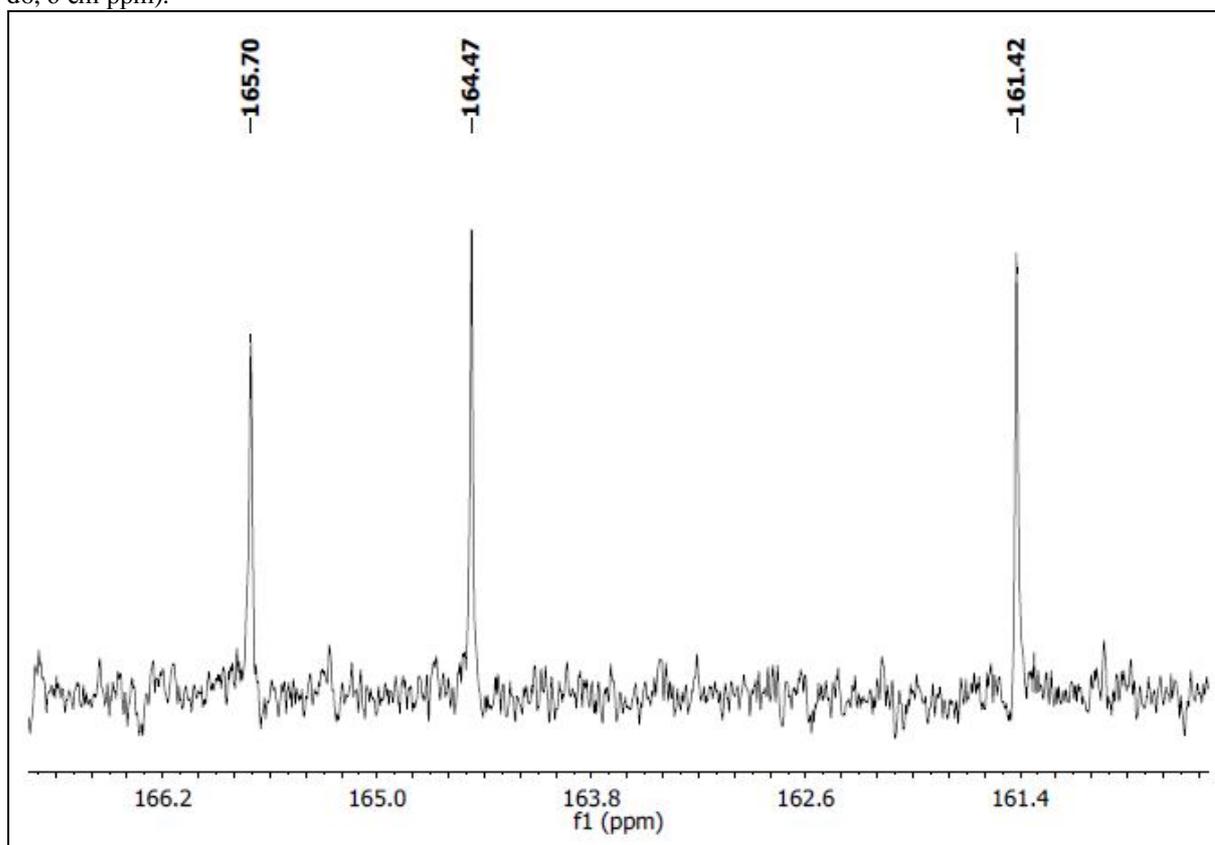


Figura 22 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-1** na região entre δ_{H} 180 – 192 (125 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

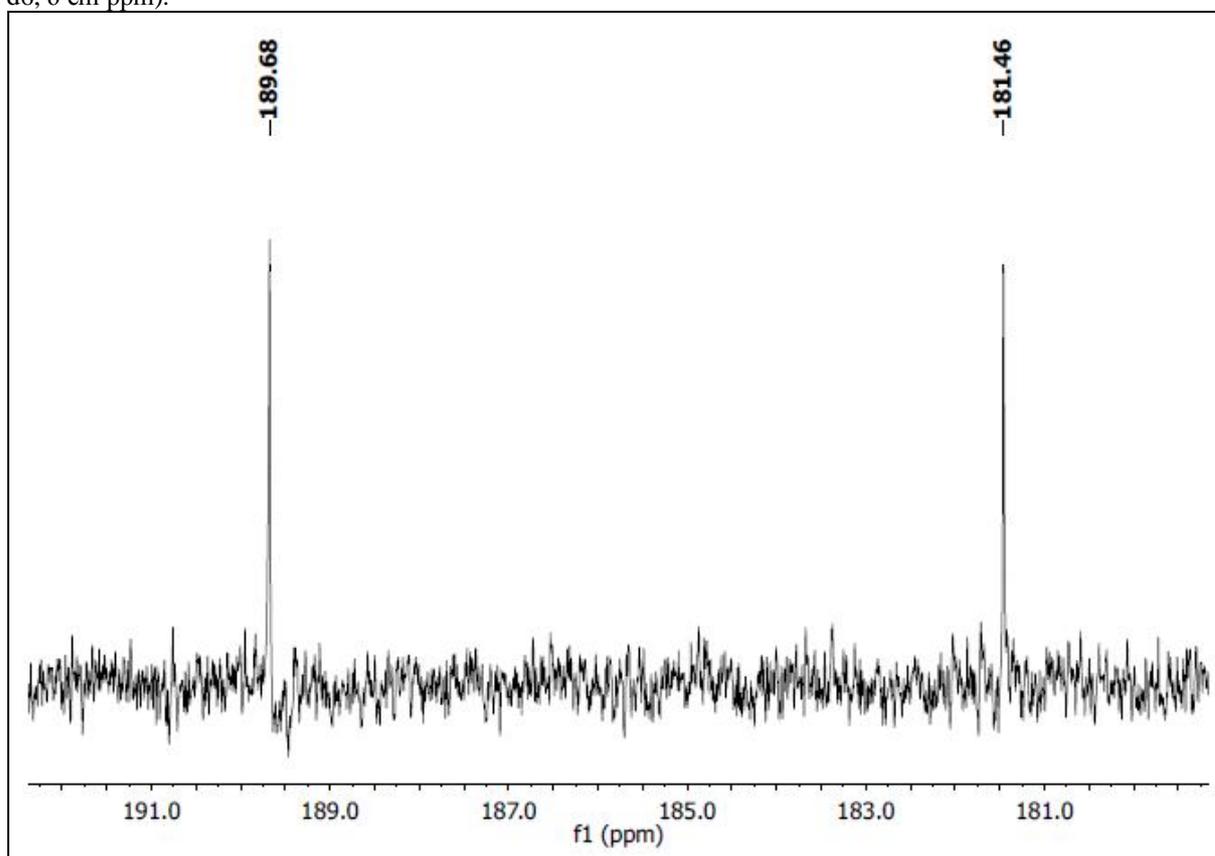


Figura 23 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de **Vg-1** (500 e 125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

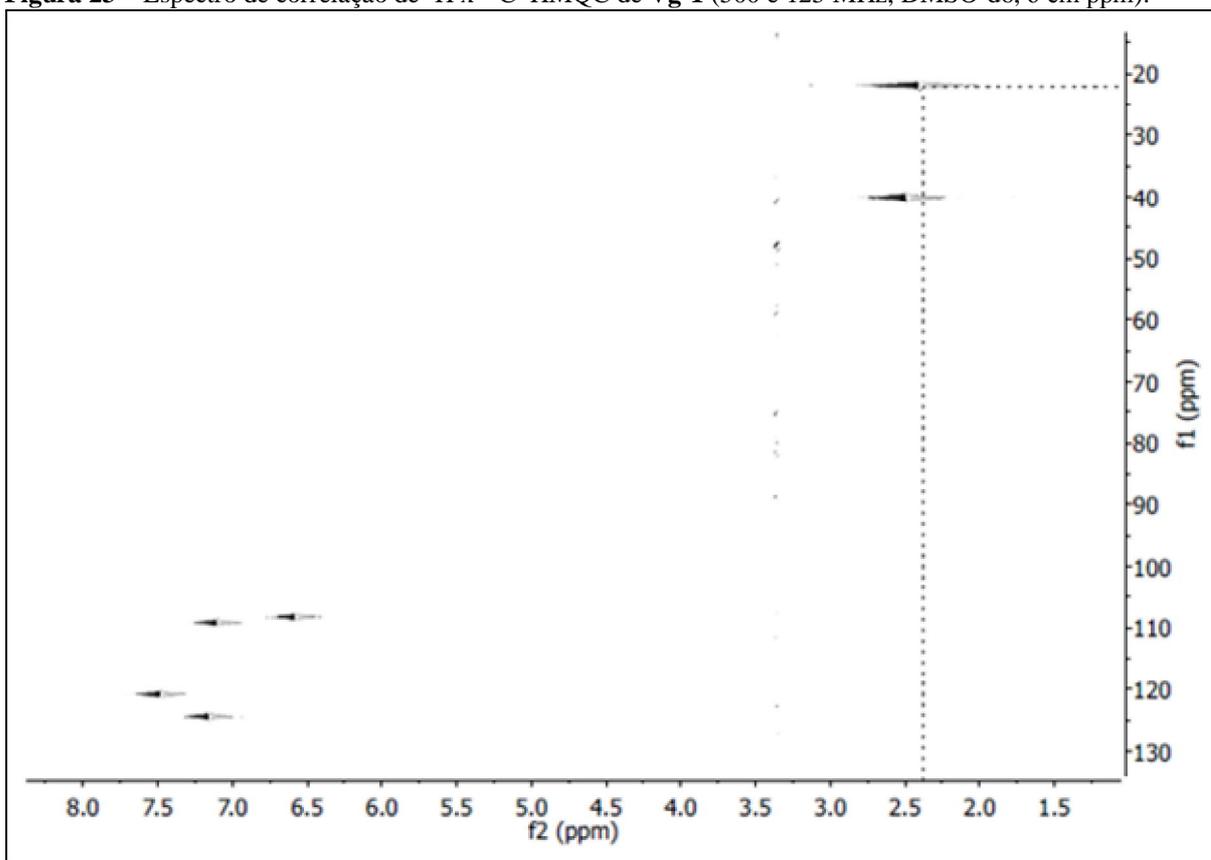


Figura 24 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de **Vg-1** na região de 102 – 132 (500 e 125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

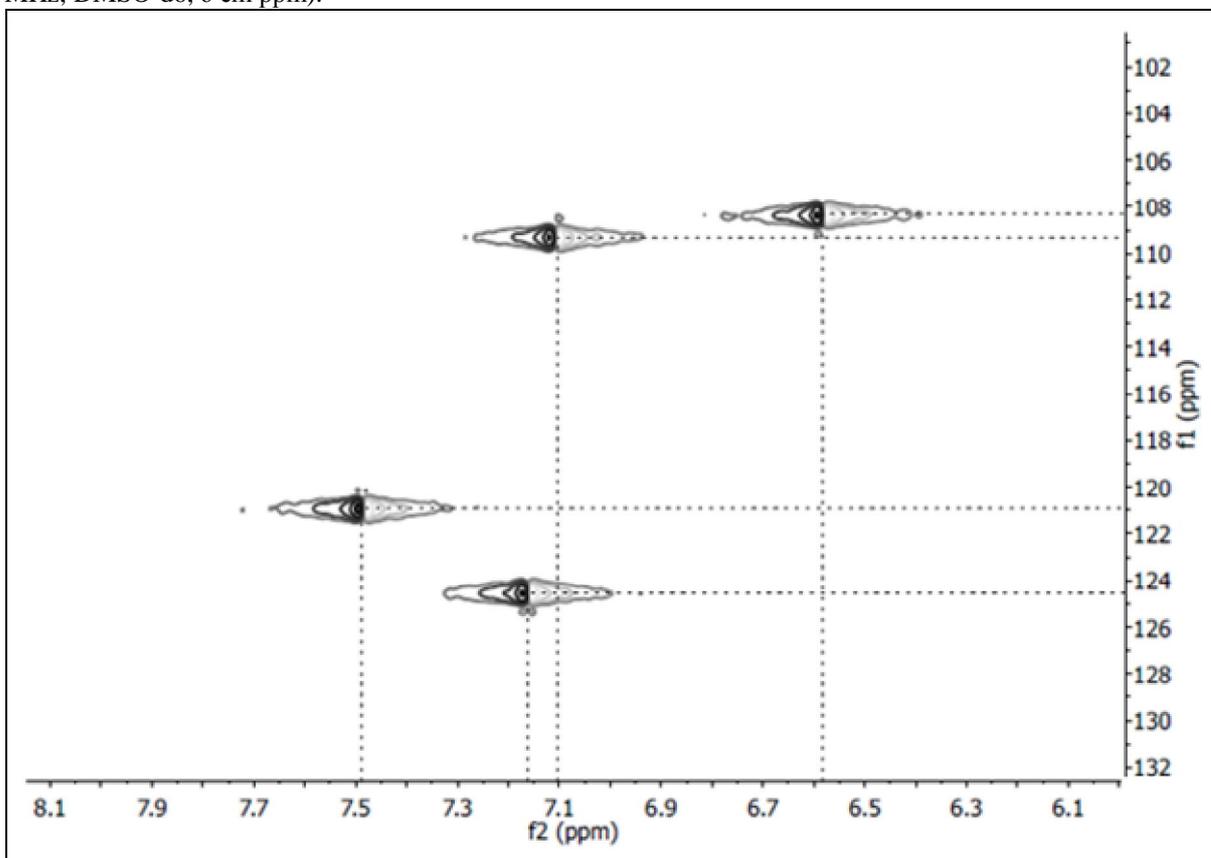


Figura 25 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-1** (500 e 125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

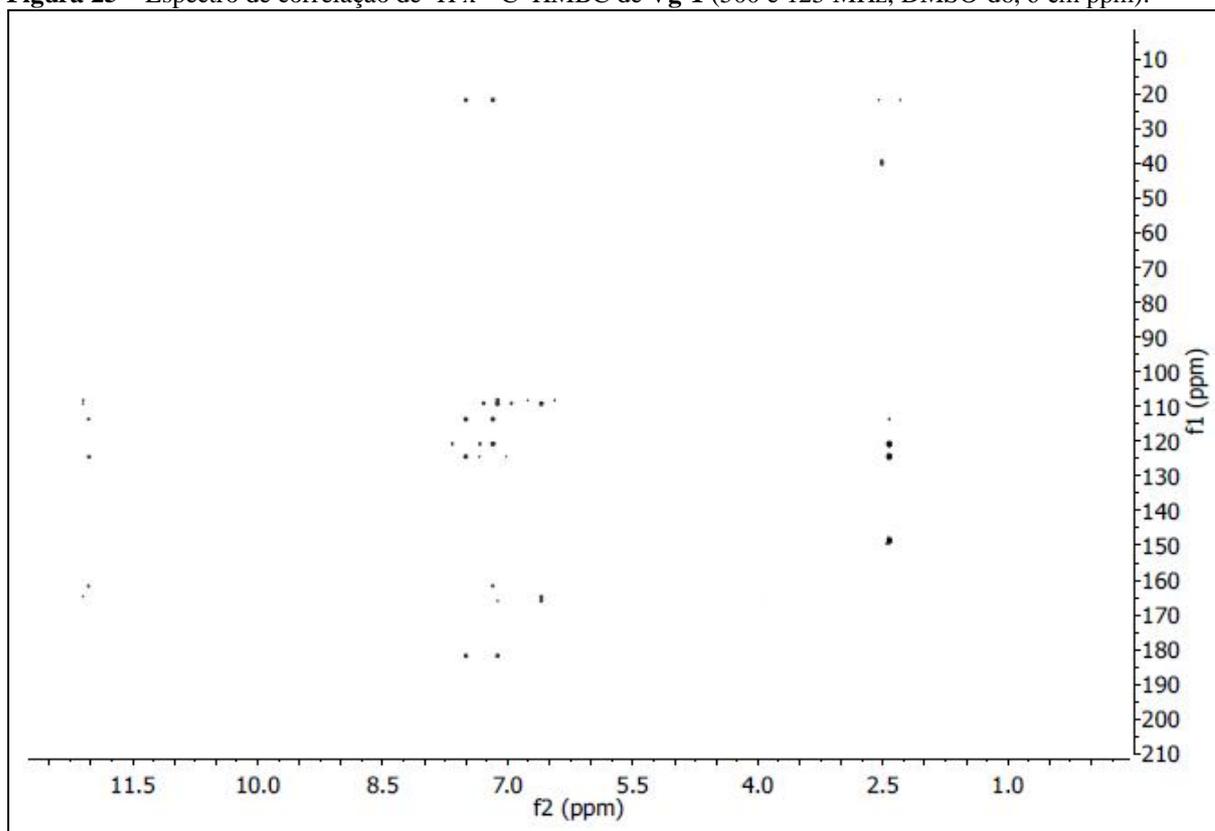


Figura 26 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-1** na região de 90 – 190 (500 e 125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

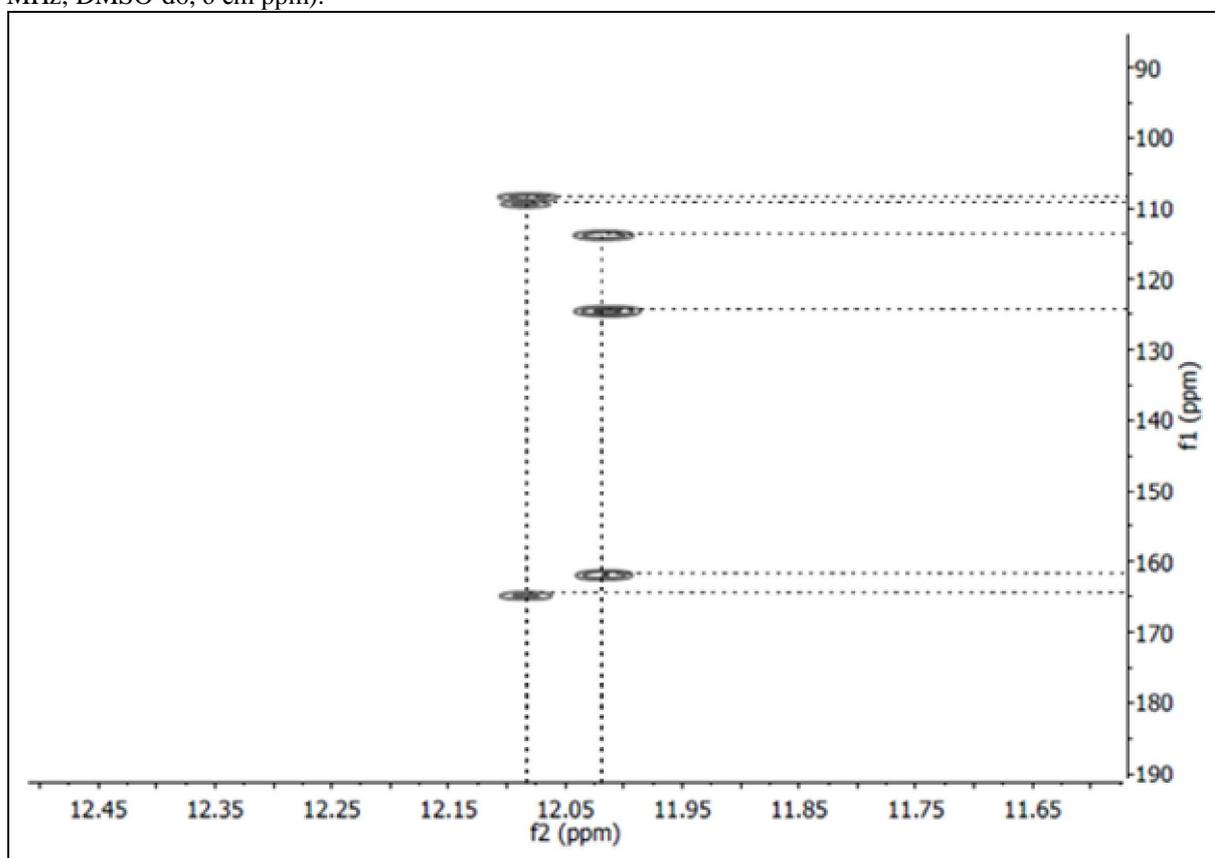


Figura 27 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-1** na região de 20 – 190 (500 e 125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

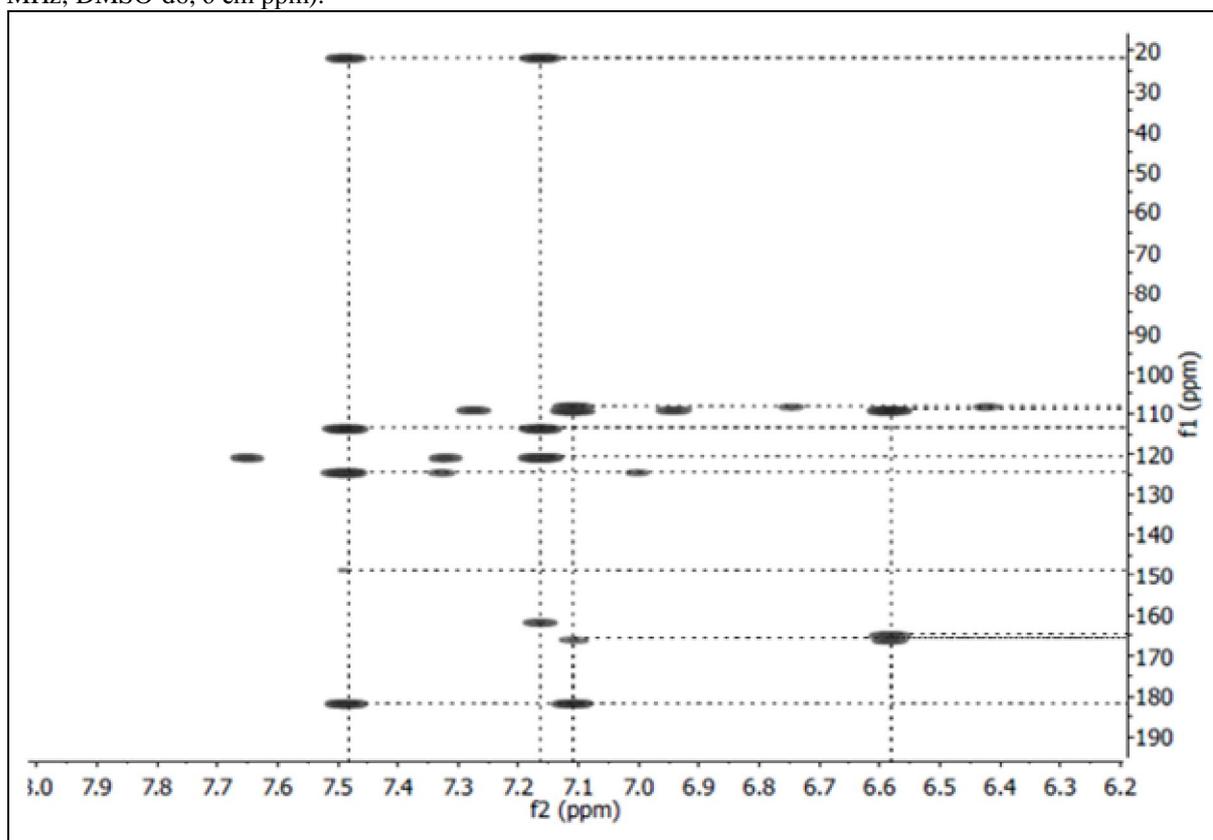


Figura 28 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-1** na região de 105 – 155 (500 e 125 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

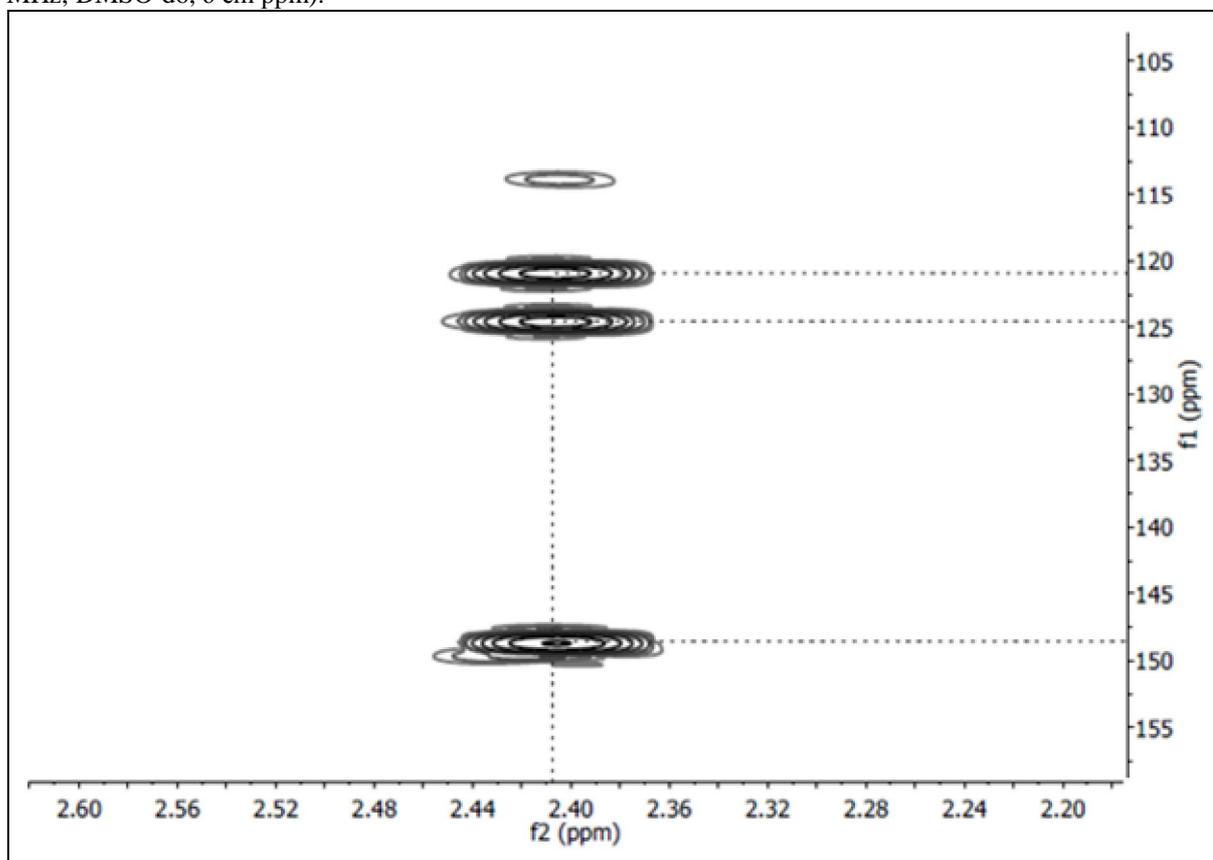


Figura 29 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de **Vg-1** (500 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

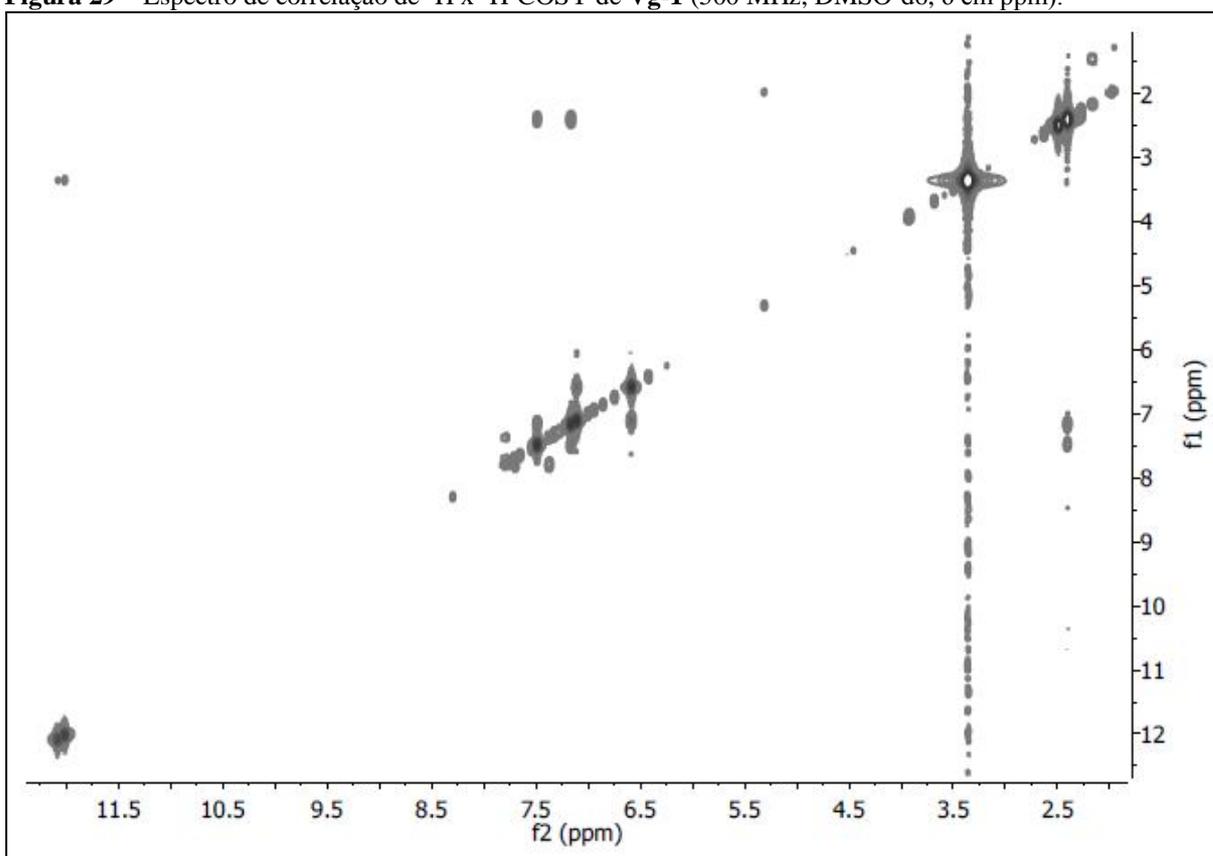


Figura 30 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de **Vg-1** na região 2,0 – 8,0 (500 MHz, DMSO-d₆, δ em ppm).

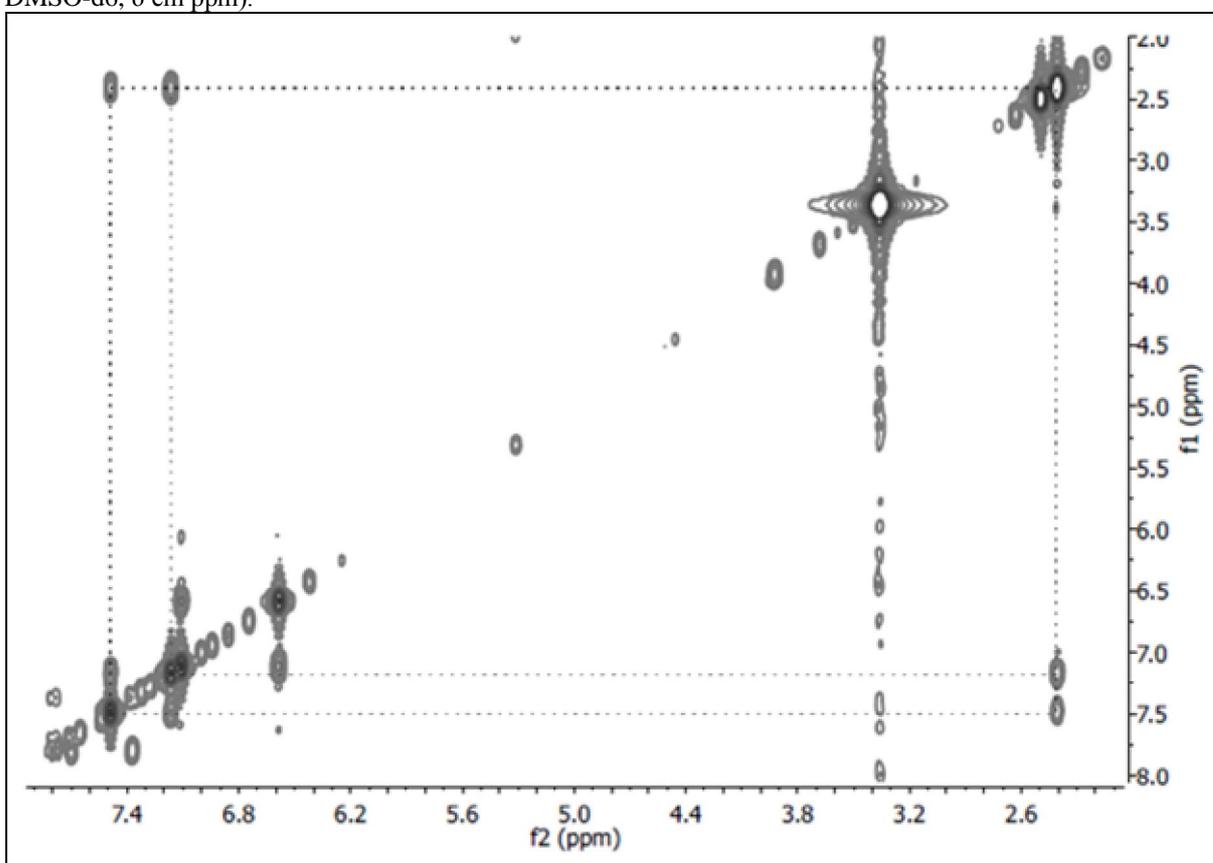


Figura 31 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de **Vg-1** na região 6,0 – 8,5 (500 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

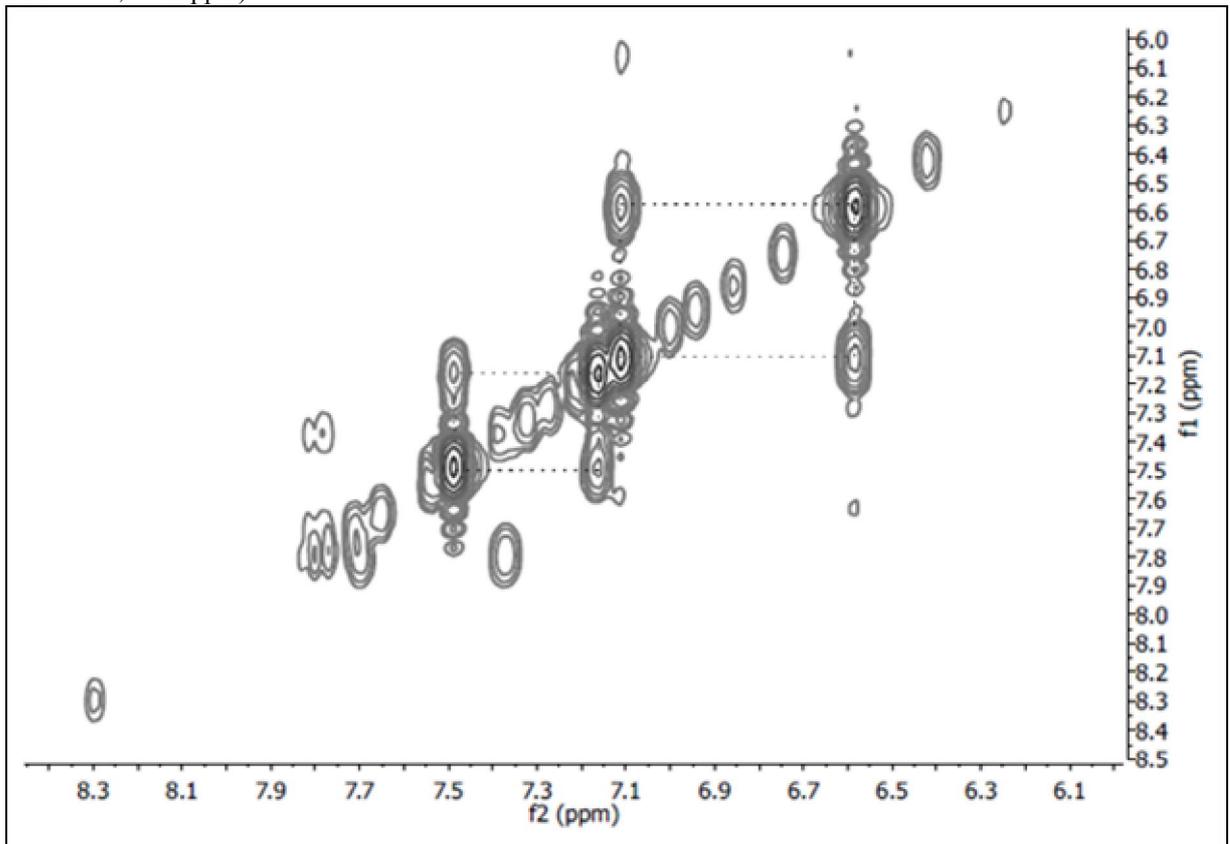


Figura 32 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de **Vg-1** (500 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

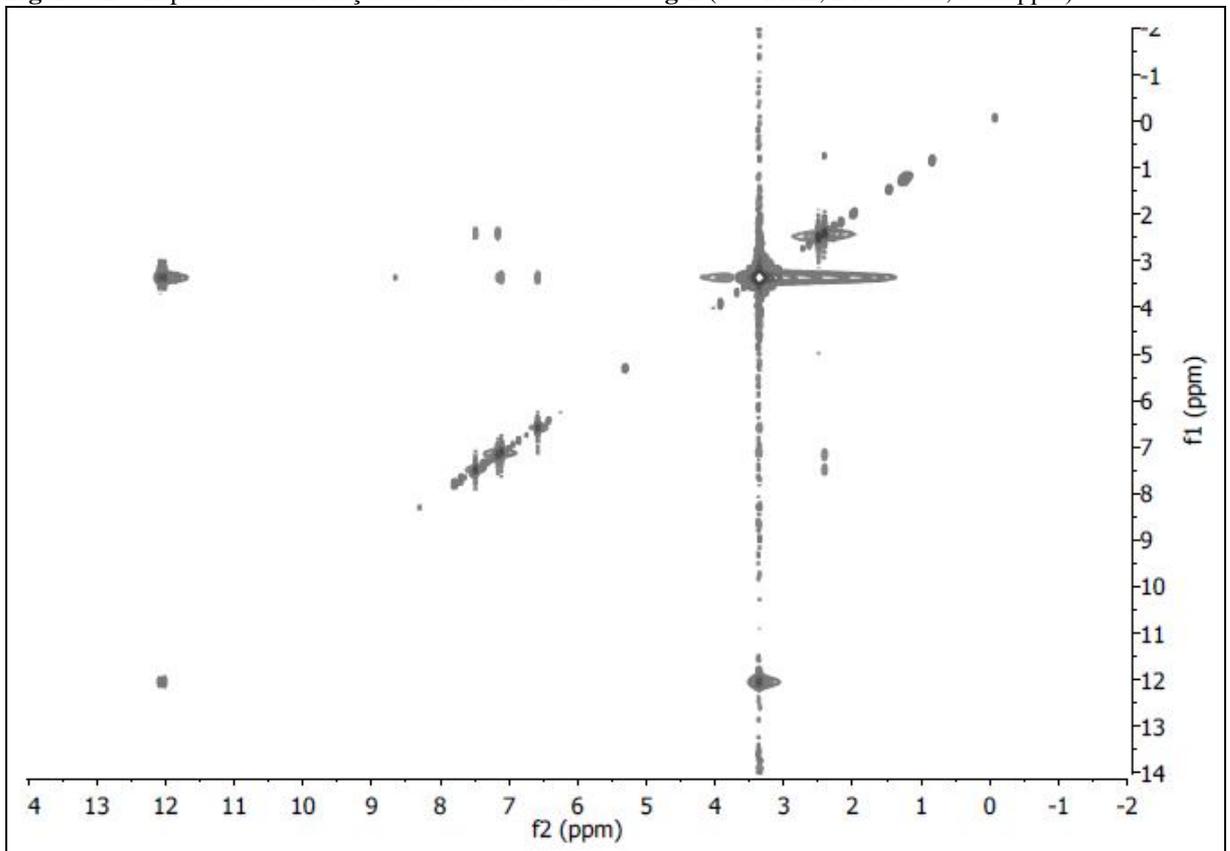
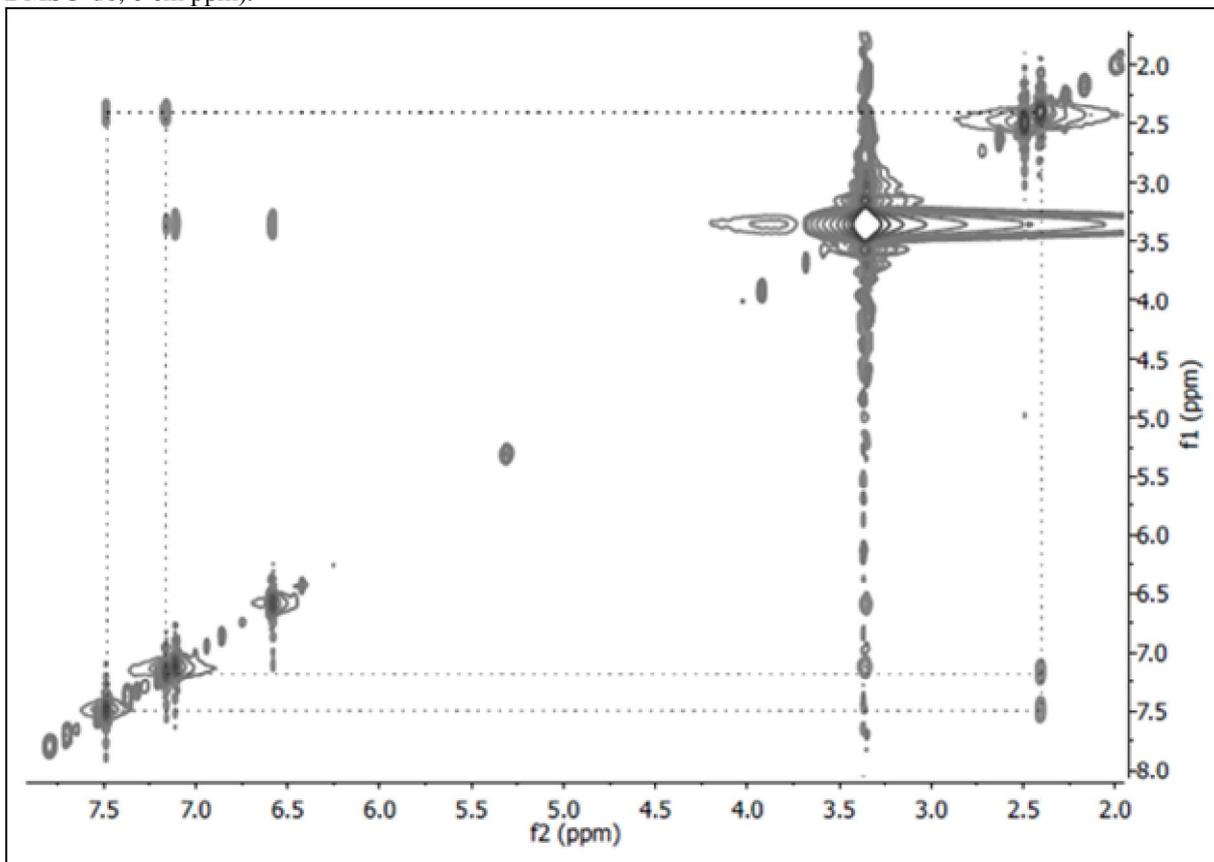


Figura 33 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de **Vg-1** na região de 2,0 – 8,0 (500 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).



5.2.2 Determinação estrutural da fração o **Vg-2**

A substância codificada como **Vg-2** apresentou-se como cristais e coloração amarela, solúveis em CDCl_3 -delterado.

O espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **Vg-2** mostrado na Figura 37 (p. 76), apresentou grande semelhança ao espectro de RMN ^1H de **Vg-1**, exceto pela presença de um simpleto integrado para 3 hidrogênio em δ_{H} 3,92 (3H, s), característico de sinal de hidrogênio de grupo metoxíla (Ar-O-CH_3) ligado a carbono aromático (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994). Este espectro (Figura 38, p. 77) exibiu quatro sinais na região de absorção de átomos de hidrogênio ligados a carbonos aromáticos, sendo dois dupletos em δ_{H} 6,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) e 7,36 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H); e dois duplodupletos em 7,07 (dd, $J = 1,6$; 0,8 Hz, 1H) e 7,62 (dd, $J = 1,6$; 0,5 Hz, 1H). A observação dos dupletos e duplodupletos, aliada a magnitude das constantes de acoplamento (J), permitiu sugerir a presença de átomos de hidrogênio com acoplamento em *meta* (PAVIA et al., 2010). Este espectro mostrou ainda um simpleto integrado para três hidrogênios em δ_{H} 2,43 (3H, s), característico de átomos de

hidrogênio de um grupo metila (CH₃). E, assim como em **Vg-1**, também foram observados dois simpletos em δ_H 12,02 e em δ_H 12,10; o que permitiu sugerir que a substância em estudo também se tratava de uma quinona, do tipo antraquinona, com duas hidroxilas queladas a grupo carbonila (Figura 13, p. 58).

A análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear de ¹H x ¹³C-HMQC (Figura 39, p. 77) indicou que os hidrogênios metílicos em δ_H 2,43 correlacionaram-se com átomo de carbono com sinal em δ_C 22,23; corroborando, portanto, a presença de grupo metila. Também se observou que o sinal de hidrogênios metoxílicos em δ_H 3,92 correlacionou-se com carbono em δ_C 56,15, característico de sinal de carbono de grupo metoxila (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994), corroborando, portanto a presença deste grupo. Ainda através desta análise (Figura 40, p. 77) foi verificado que as absorções dos hidrogênios em δ_H 6,67; 7,08; 7,36 e 7,62 correlacionam-se a carbonos em δ_C 106,89; 124,56; 108,2 e 121,33, respectivamente, corroborando com a presença de hidrogênios ligados a carbonos aromáticos, que em comparação com dados reportados na literatura (GOIS, 2010) e com dados de Vg-1, foi possível assinalar para os carbonos C-7, C-2, C-5 e C-4, respectivamente.

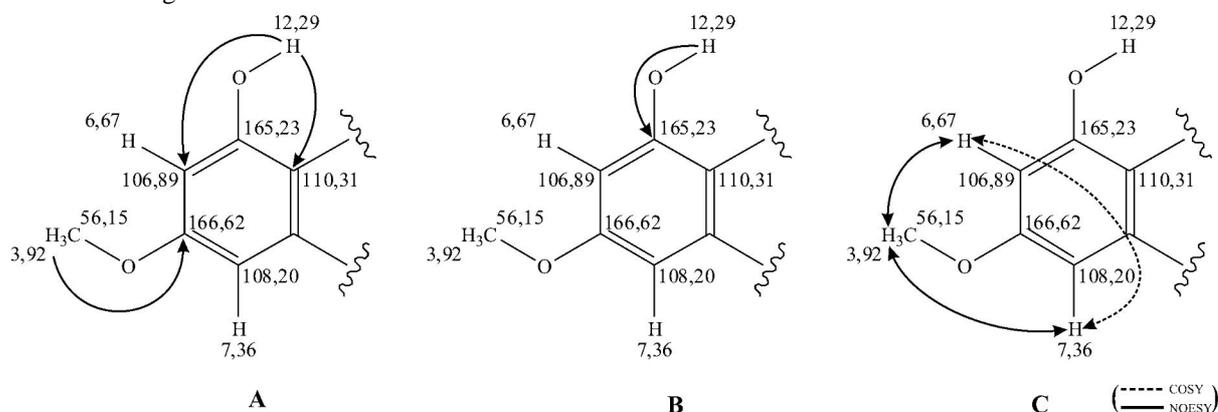
Tabela 3 – Comparação entre Vg-2 e literatura (GOIS, 2010) dos dados de RMN ¹H e ¹³C para Fisciona.

| H | Vg-2 (500 MHz, DMSO) | Gois, 2010 (500 MHz, CDCl ₃) |
|------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| H-2 | 7,07 (dd, <i>J</i> = 1,6; 0,8 Hz, 1H) | 7,08 (sl) |
| H-4 | 7,62 (dd, <i>J</i> = 1,6; 0,5 Hz, 1H) | 7,62 (sl) |
| H-5 | 7,36 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H) | 7,37 (d; 2,5) |
| H-7 | 6,67 (d, <i>J</i> = 2,6 Hz, 1H) | 6,69 (d; 2,5) |
| H-15 | 2,43 (3H, s) | 2,45(s) |
| OH-1 | 12,1 | 12,13 |
| OH-8 | 12,29 | 12,32 |
| MeO | 3,92 (3H, s) | 3,94 |
| C | (125 MHz, DMSO) | (125 MHz, CDCl ₃) |
| 1 | 162,67 | 162,5 |
| 2 | 124,56 | 124,5 |
| 3 | 148,46 | 148,4 |
| 4 | 121,33 | 121,3 |
| 5 | 108,2 | 108,2 |
| 6 | 166,62 | 166,5 |
| 7 | 106,89 | 106,8 |
| 8 | 165,23 | 165,2 |
| 9 | - | 190,8 |
| 10 | - | 182,0 |
| 11 | - | 133,2 |
| 12 | 110,31 | 113,7 |
| 13 | 113,8 | 110,3 |
| 14 | - | 135,2 |
| 15 | 22,23 | 22,1 |
| MeO | 56,15 | 56,1 |

Através da análise do espectro bidimensional de correlação heteronuclear $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC (Figura 41, p. 78) foi possível assinalar inequivocamente os carbonos de Vg-2, o qual mostrou as seguintes correlações: o sinal de hidrogênio em δ_{H} 12,29 (Figura 42, p. 79) exibiu correlação a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) com o átomo de carbono em δ_{C} 165,23 e a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$) com os sinais de carbono em δ_{C} 110,31 e em δ_{C} 106,89; o qual está diretamente ligado ao hidrogênio em δ_{H} 6,67, confirmando estes aos carbonos C-8, C-12 e C-7, respectivamente, além do sinal do hidrogênio em δ_{H} 6,67 para H-7, confirmando os dados reportados na literatura (GOIS, 2010). Nesta mesma análise (Figura 44, p. 80), observou-se que o hidrogênio em δ_{H} 3,92 apresentou correlação a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$) com carbono em δ_{C} 166,6; confirmando que a metoxila está ligada a ele.

Através da análise do espectro de correlação homonuclear espacial $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY (Figura 47, p. 81) e sua expansão (Figura 48, p.82) notou-se correlação dos hidrogênios em δ_{H} 3,92 com os hidrogênios em δ_{H} 6,67 (H-7); e em δ_{H} 7,36, o qual está ligado ao carbono em δ_{C} 108,2 (C-5) e acoplado em *meta* ($J = 2,6$) ao H-7 ($J = 2,6$), confirmando o sinal do hidrogênio em δ_{H} 7,36 para H-5 e o sinal de carbono em δ_{C} 166,6 para C-6. E, através da análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY (Figura 45, p. 80) e sua expansão (Figura 46, p. 81), o hidrogênio em δ_{H} 7,36 (H-5) apresentou correlação com o hidrogênio em 6,67 (H-7); corroborando as correlações observadas no espectro NOESY. Desta forma, através da análise desses dados e a comparação com a literatura, pôde-se propor a subestrutura abaixo (Vg-2.A), apontando as correlações descritas acima.

Figura 34 – (A) Correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{\text{CH}}$); (B) correlação heteronuclear ($^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{\text{CH}}$) e (C) correlação homonuclear ($^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY) observadas para a subestrutura Vg-2.A.



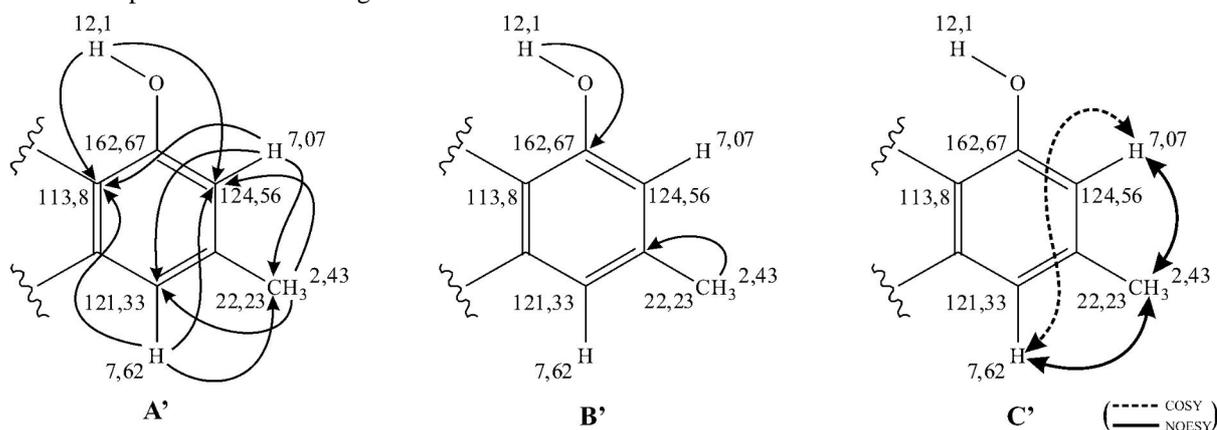
Continuando a análise com o espectro HMBC, verificou-se que o hidrogênio δ_{H} 12,1; característico de hidrogênio de hidroxila quelada a carbonila, e atribuído ao hidrogênio da

hidroxila ligada a C-1, correlacionou-se a duas ligações ($^2J_{CH}$) ao carbono em δ_C 162,67 e a três ligações ($^3J_{CH}$) aos carbonos em δ_C 124,56; ligado ao hidrogênio em δ_H 7,07 e em δ_C 113,8; confirmando estes sinais para C-1, C-2 e C-13, respectivamente. Verificou-se também que o hidrogênio em δ_H 7,07; atribuído a H-2, apresentou correlação a três ligações ($^3J_{CH}$) ao carbono metílico, com sinal em δ_C 22,23; e aos carbonos em δ_C 113,8 (C-13) e 121,33; o qual está ligado ao hidrogênio em δ_H 7,62 que, segundo o espectro de RMN 1H , está acoplado em *meta* ($J = 1,6$) com o hidrogênio em δ_H 7,07 (H-2, $J = 1,6$). Esta análise aliada a comparação com dados da literatura (GOIS, 2010) permitiu confirmar os sinais de carbono em δ_C 22,23 e 121,33 para C-15 e C-4, respectivamente, e o sinal de hidrogênio em δ_H 7,62 para H-4.

Nesta mesma análise, observou-se que o hidrogênio metílico em δ_H 2,43 (H-15) correlacionou-se a três ligações ($^3J_{CH}$) com os carbonos em δ_C 124,56 (C-2) e δ_C 121,33 (C-4) e a duas ligações ($^2J_{CH}$) ao carbono em δ_C 148,46; confirmando este sinal para C-3 e a posição da metila. O mesmo espectro também apresentou sinais de correlação a três ligações ($^3J_{CH}$) entre os carbonos em δ_C 22,23 (C-15); 113,8 (C-13) e 124,56 (C-2) e o hidrogênio em δ_H 7,62 (H-4), corroborando a atribuição destes sinais.

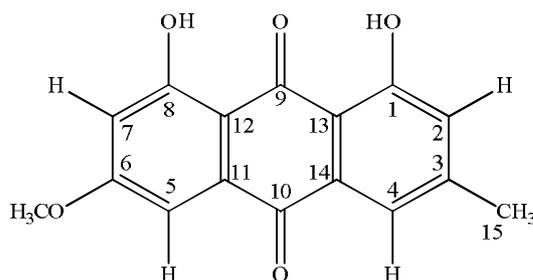
Através da análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear espacial $^1H \times ^1H$ -NOESY (Figura 48, p. 82) notou-se correlação entre o hidrogênio em δ_H 2,43 (H-15) e os hidrogênios em δ_H 7,07 (H-2) e em δ_H 7,62 (H-4). E, através da análise do espectro bidimensional de correlação homonuclear $^1H \times ^1H$ -COSY, notou-se também a correlação entre os hidrogênios em δ_H 2,43 (H-15) com os hidrogênios em δ_H 7,07 (H-2) e em δ_H 7,62 (H-4); corroborando as correlações observadas no espectro NOESY. Assim, através da análise desses dados, pôde-se propor a subestrutura abaixo (**Vg-2.B**), apontando as correlações descritas acima.

Figura 35 – (A') Correlação heteronuclear ($^1H \times ^{13}C$ -HMBC) a três ligações ($^3J_{CH}$); (B') correlação heteronuclear ($^1H \times ^{13}C$ -HMBC) a duas ligações ($^2J_{CH}$) e (C') correlação homonuclear ($^1H \times ^1H$ -COSY) observadas para a subestrutura Vg-2.B.



Através dos dados descritos acima foi possível definir a posição da metila, da metoxila e dos demais hidrogênios. Baseado nos dados espectrais aqui apresentados, no conhecimento das classes de substâncias já conhecidas para a espécie e na comparação com os dados da literatura (GOIS, 2010), foi possível concluir que **Vg-2** trata-se da substância **1,8-dihidroxi-3-metil-6-metoxi-antraquinona**, conhecida vulgarmente como **Fisciona** (Figura 36), já descrita anteriormente para esta espécie, porém ainda não descrita para as sementes

Figura 36 – Estrutura química de Vg-2 isolada de *V. guianensis*.



As figuras 34 (p. 74) e 35 (p. 74) mostram as correlações fornecidas pelos espectros bidimensionais de correlação homo ($^1\text{HX}^1\text{H-COSY}$ e $^1\text{HX}^1\text{H-NOESY}$) e heteronuclear ($^1\text{HX}^{13}\text{C-HMQC}$ e $^1\text{HX}^{13}\text{C-HMBC}$). Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C uni e bidimensionais de Vg-2 estão descritos na Tabela 4 e a comparação entre os dados de Vg-2 e a literatura estão descritos na Tabela 3 (p. 73).

Tabela 4 – Dados de RMN ^1H e ^{13}C , HMQC, HMBC, COSY e NOESY obtidos em $\text{CDCl}_3\text{-d}_6$ a 500 e 125 MHz de Vg-2.

| | <i>HMOC</i> | <i>HMBC</i> | <i>COSY</i> | <i>NOESY</i> |
|----------|---------------------|----------------------------------|-----------------|--------------|
| C | δ_{C} | δ_{H} | | |
| 1 | 162,67 | - | OH-1 | |
| 2 | 124,56 | 7,07 (dd, $J = 1,6; 0,8$ Hz, 1H) | OH-1; C-15; C-4 | H-4 |
| 3 | 148,46 | - | C-15 | H-15 |
| 4 | 121,33 | 7,62 (dd, $J = 1,6; 0,5$ Hz, 1H) | C-15; C-2 | H-2 |
| 5 | 108,2 | 7,36 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) | - | H-7; MeO |
| 6 | 166,62 | - | MeO | |
| 7 | 106,89 | 6,67 (d, $J = 2,6$ Hz, 1H) | OH-8 | H-5; MeO |
| 8 | 165,23 | - | OH-8 | |
| 9 | - | - | - | |
| 10 | - | - | - | |
| 11 | - | - | - | |
| 12 | 110,31 | - | - | |
| 13 | 113,8 | - | - | |
| 14 | - | - | - | |
| 15 | 22,23 | 2,43 (3H, s) | C-4; C-3; C-2 | H-2; H-4 |
| OH-1 | - | 12,1 | C-1; C-2; C-13 | |
| OH-8 | - | 12,29 | C-7; C-8; C-12 | |
| MeO | 56,15 | 3,92 (3H, s) | C-6 | H-5; H-7 |

Figura 37 – Espectro de RMN ^1H de Vg-2 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

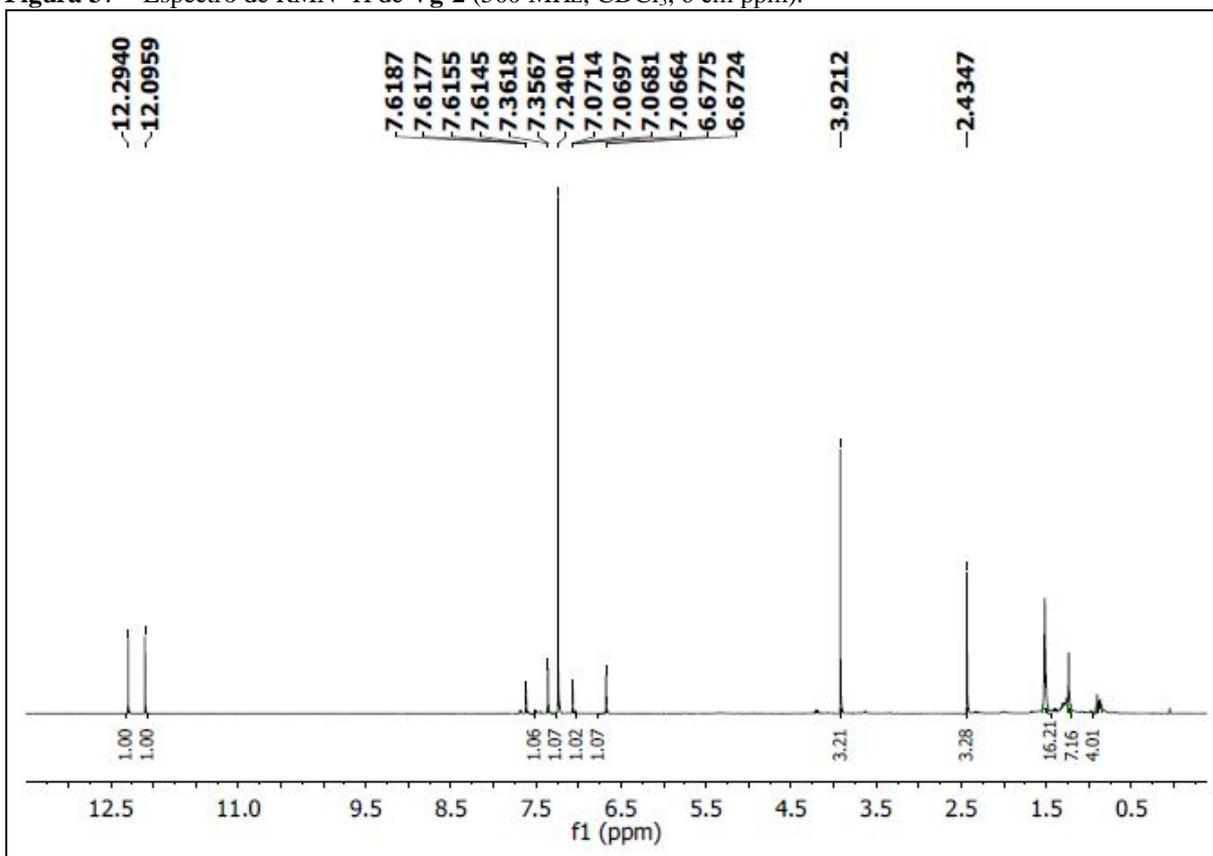


Figura 38 – Expansão do espectro de RMN ^1H de Vg-2 na região entre δ_{H} 6,6 – 7,7 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

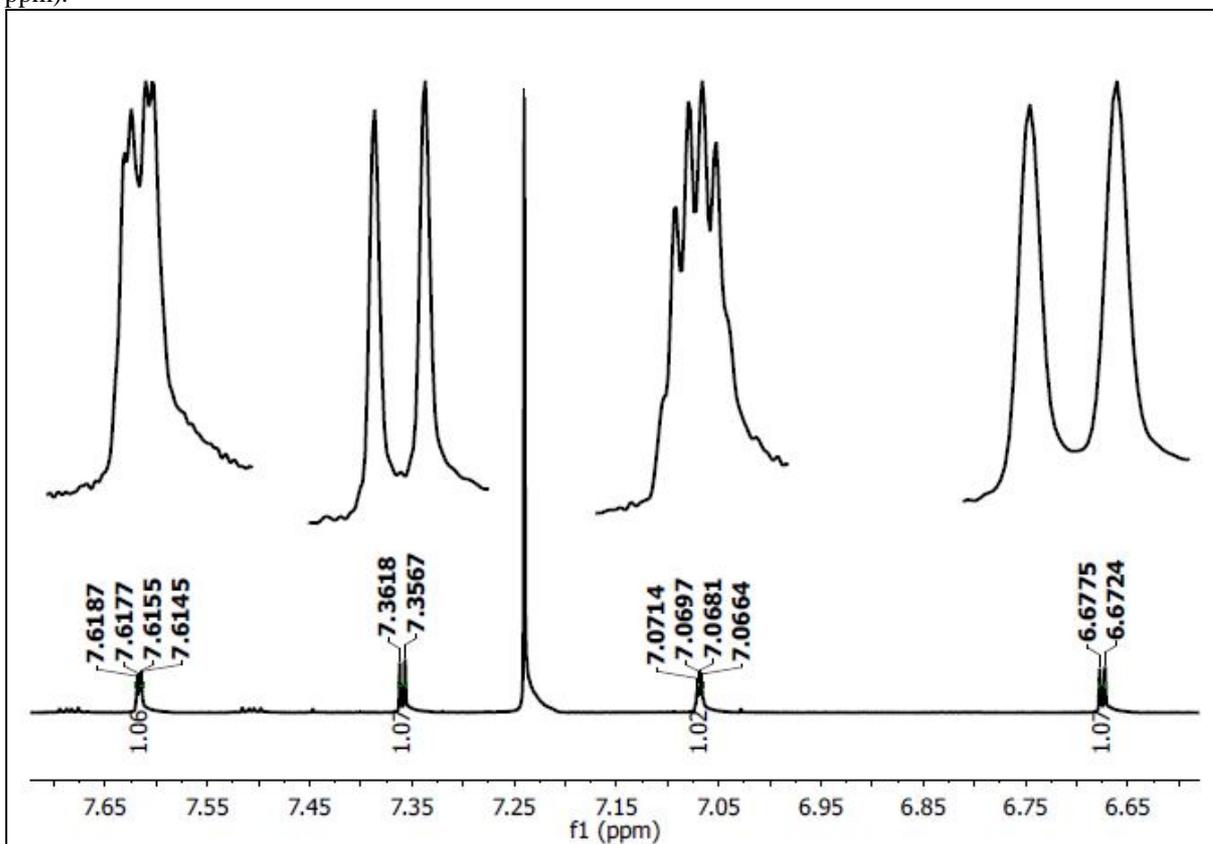


Figura 39 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de **Vg-2** (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

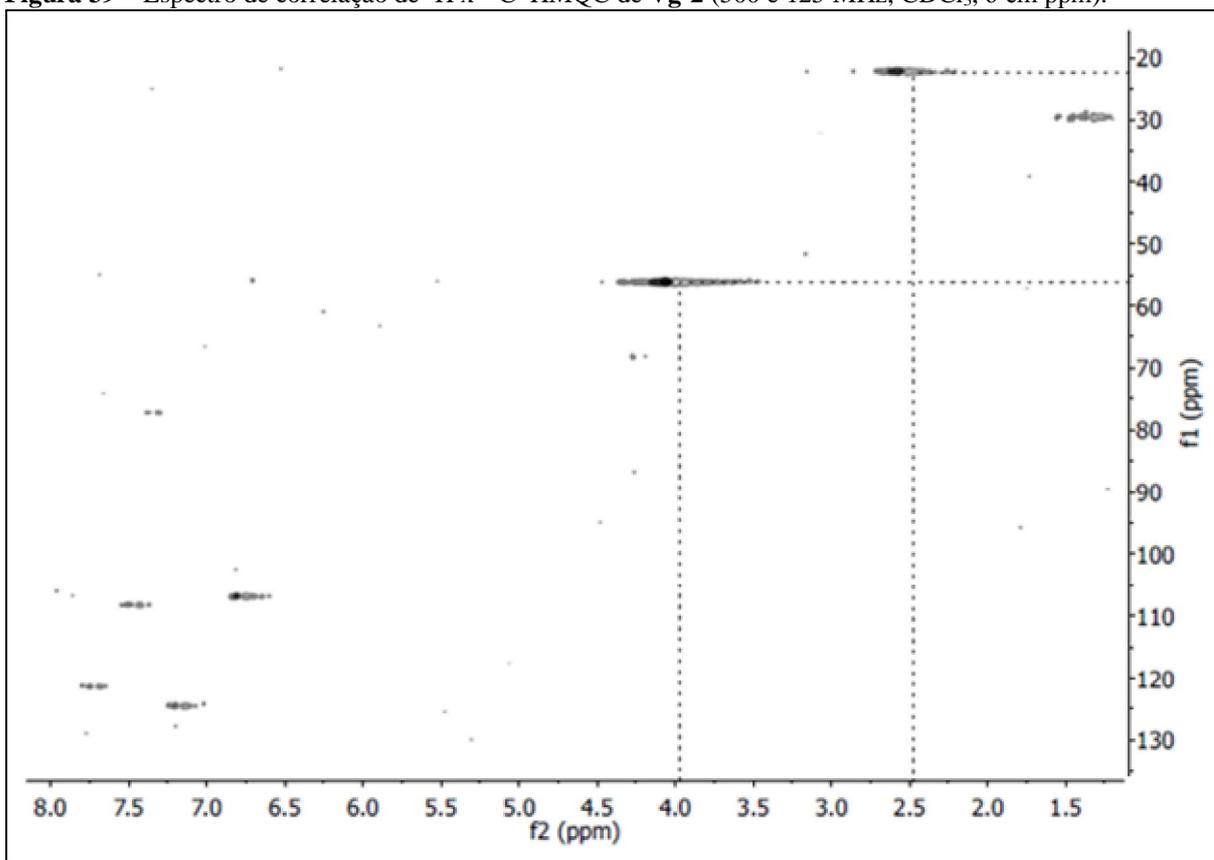


Figura 40 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMQC de **Vg-2** na região de 100 – 130 (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

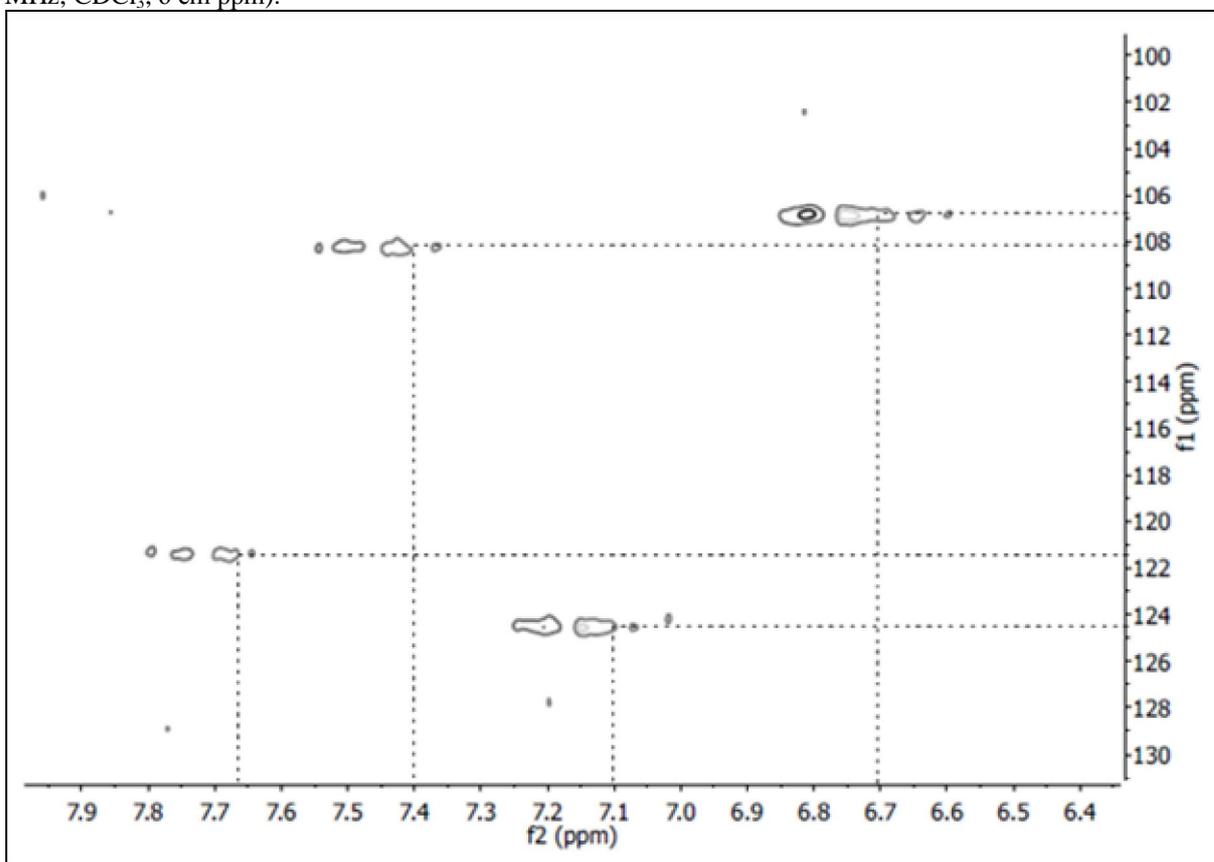


Figura 41 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-2** (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

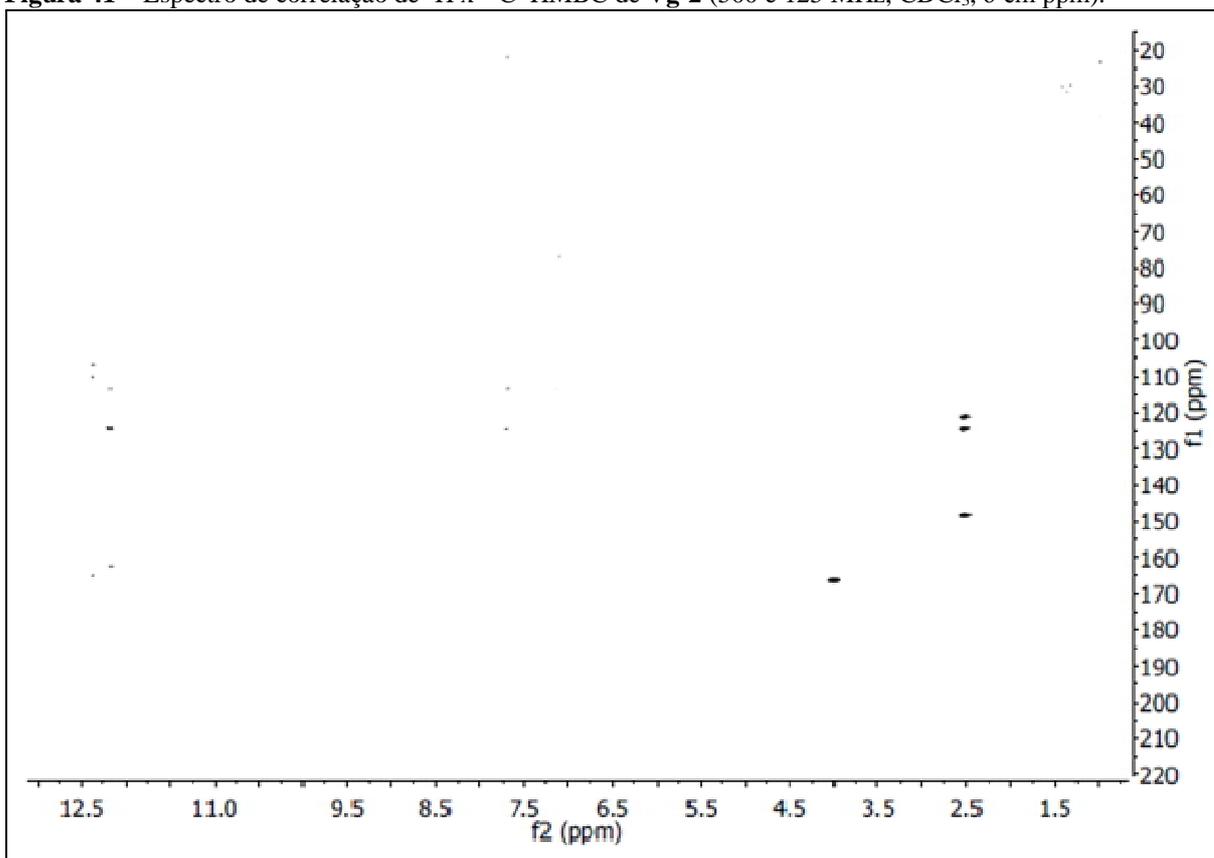


Figura 42 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-2** na região de 105 – 170 (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

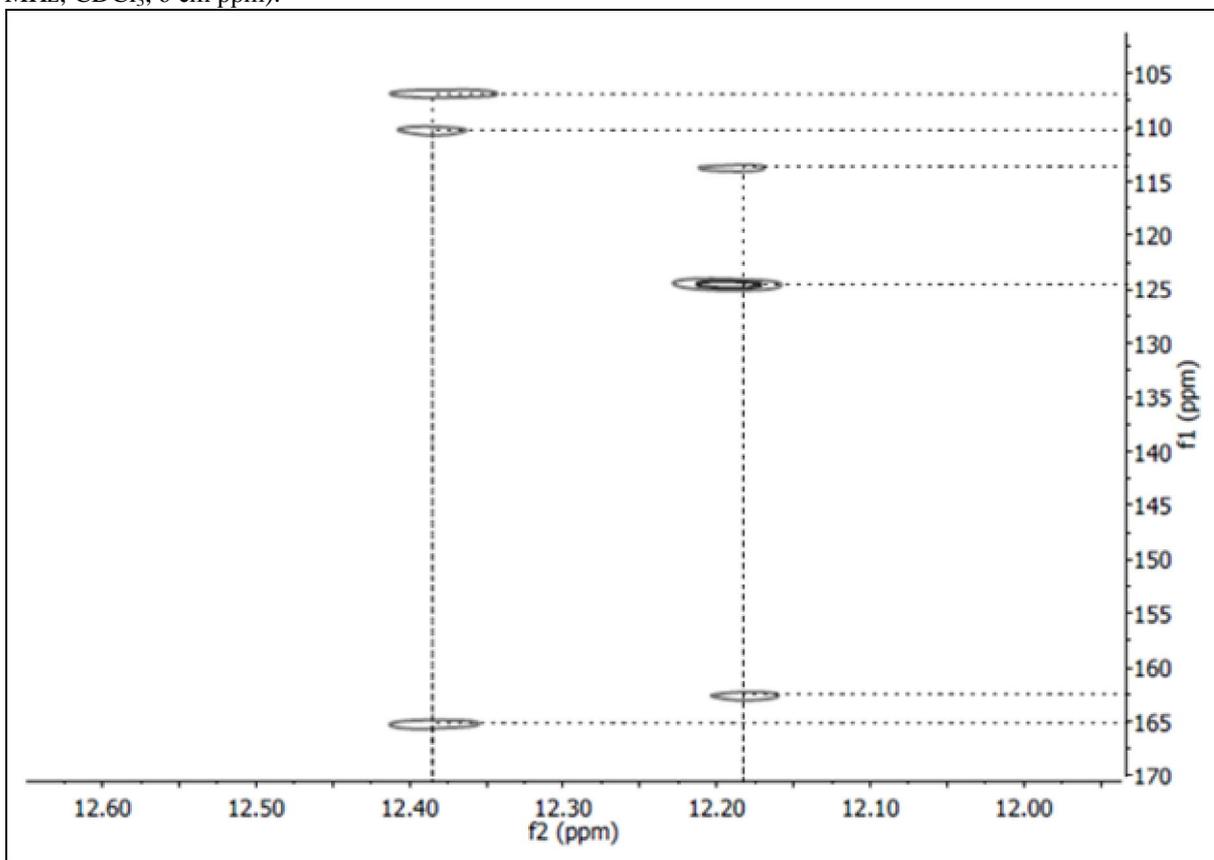


Figura 43 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-2** na região de 10 – 140 (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

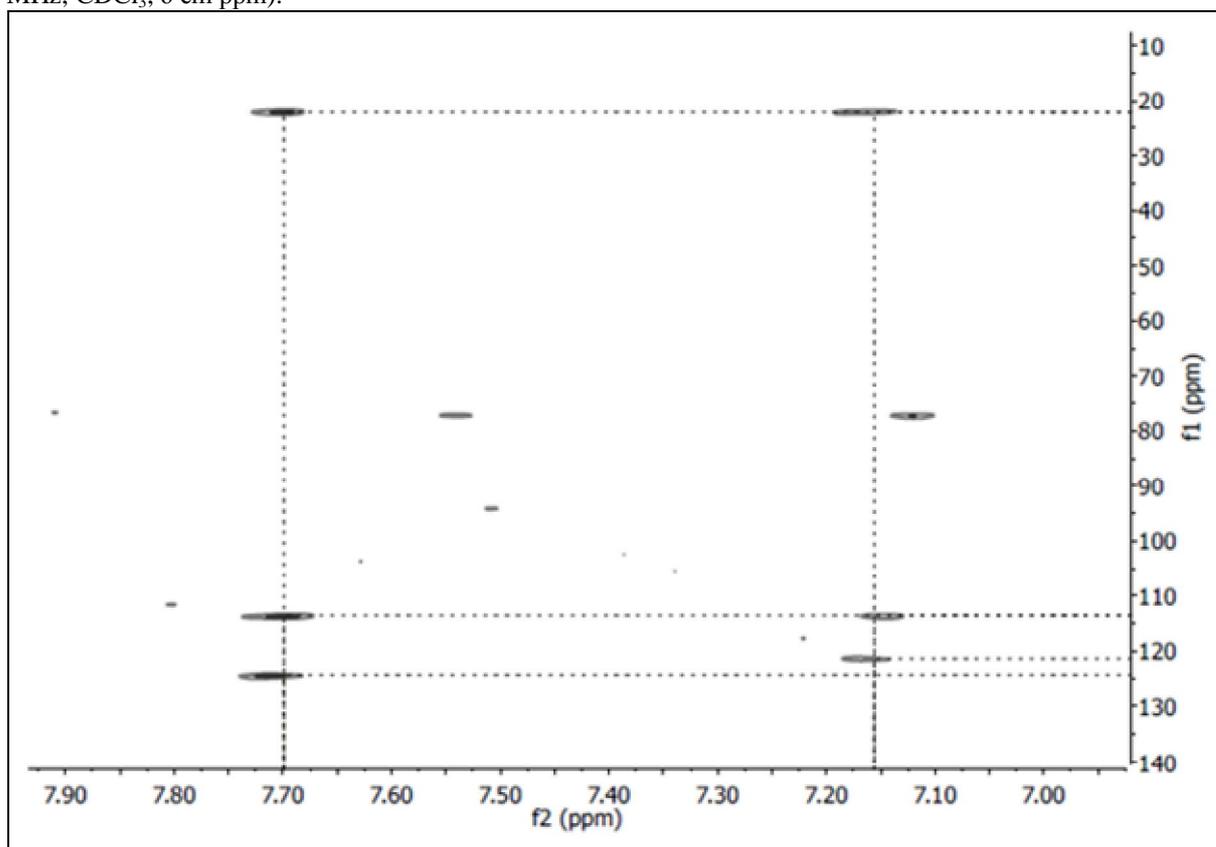


Figura 44 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^{13}\text{C}$ -HMBC de **Vg-2** na região de 105 – 185 (500 e 125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

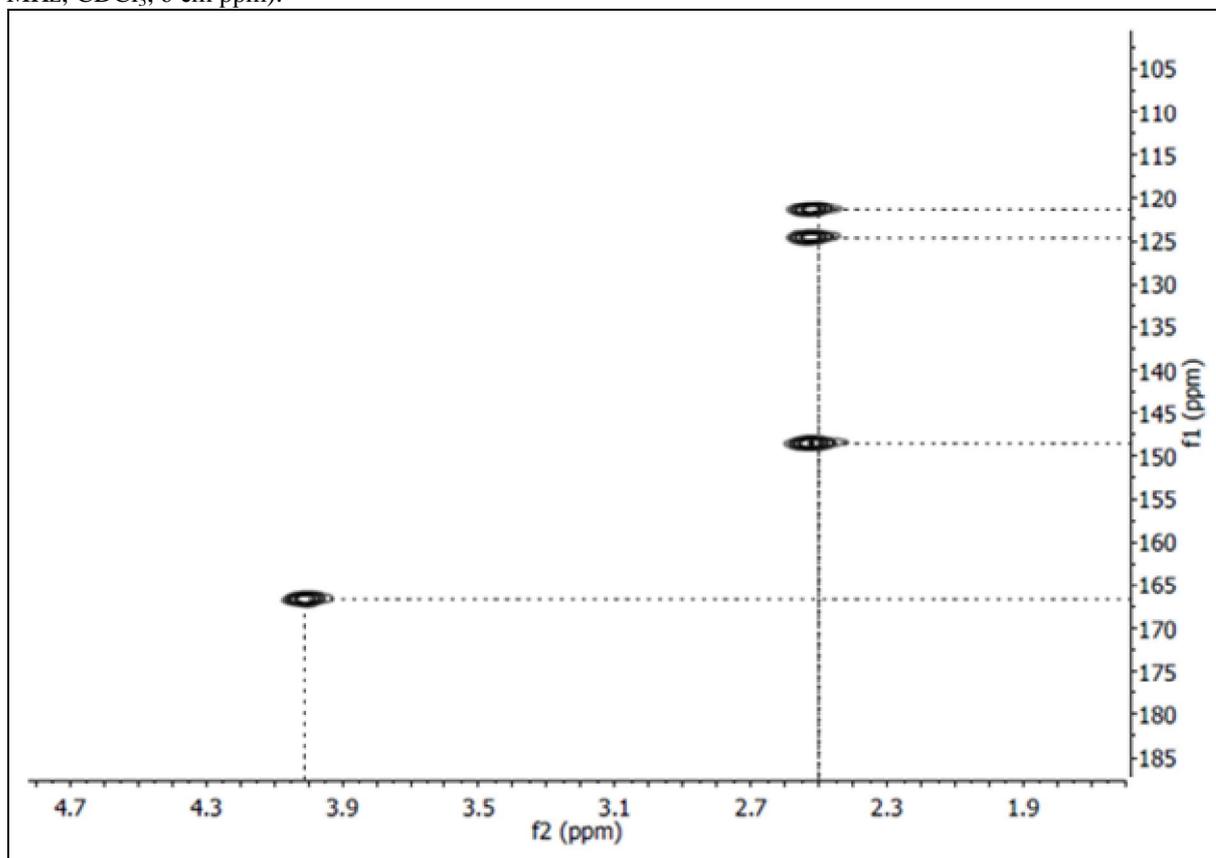


Figura 45 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de **Vg-2** (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm)

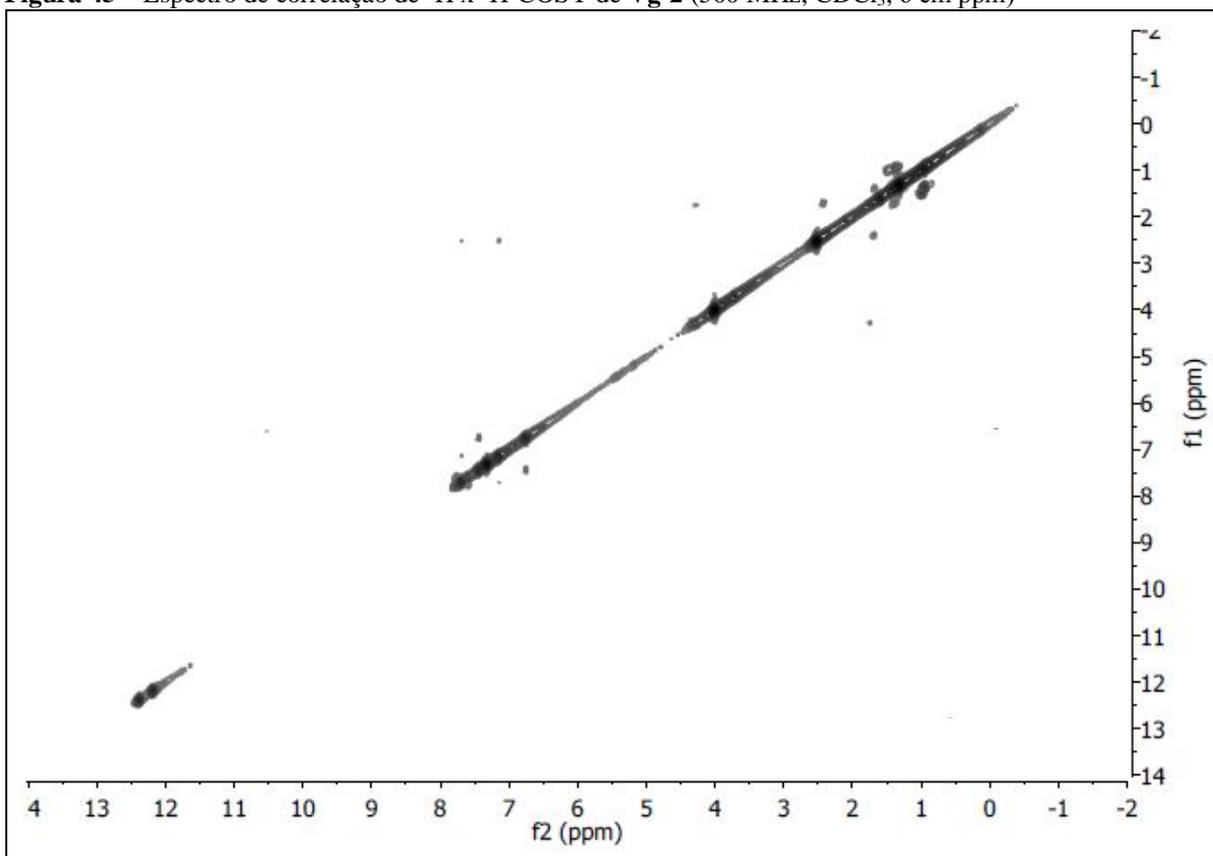


Figura 46 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -COSY de **Vg-2** na região 2,5 – 8,0 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

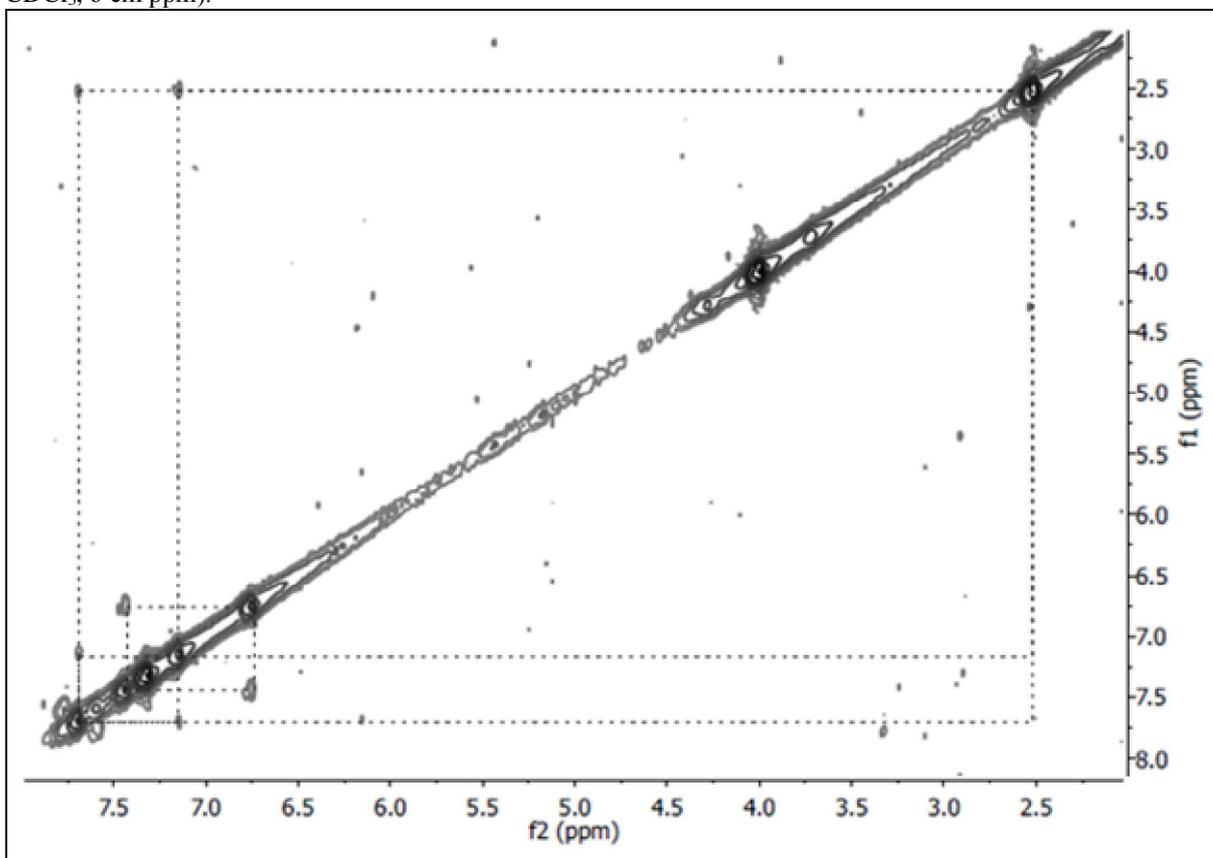


Figura 47 – Espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de **Vg-2** (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

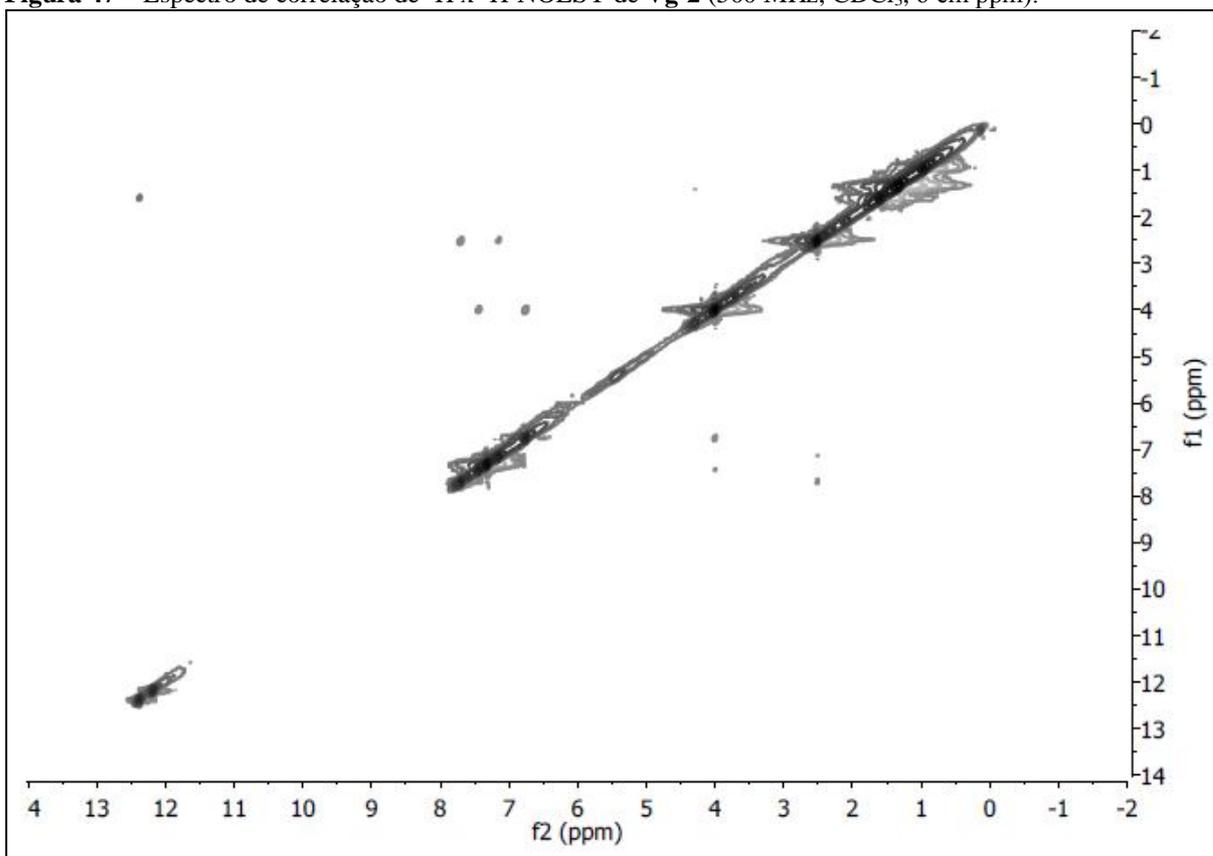
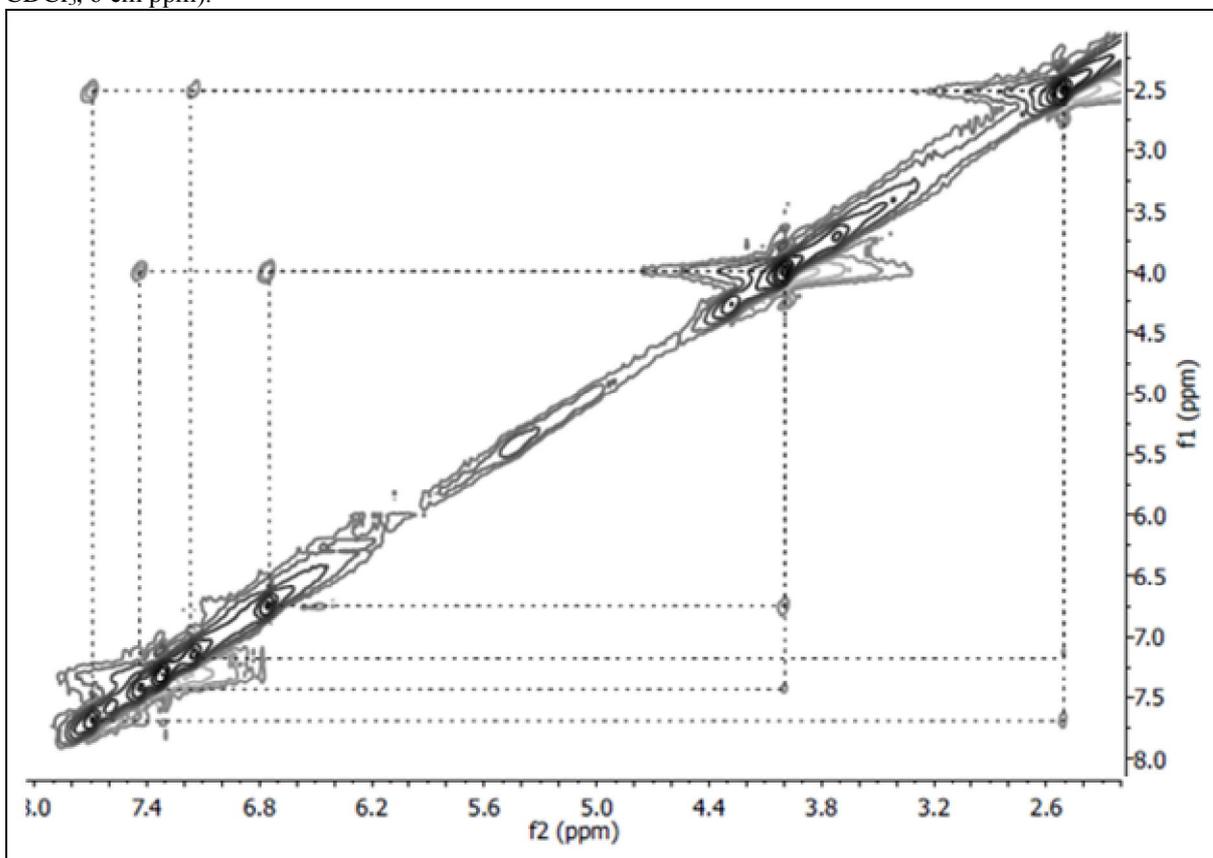


Figura 48 – Expansão do espectro de correlação de $^1\text{H} \times ^1\text{H}$ -NOESY de **Vg-2** na região de 2,0 – 8,0 (500 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).



5.2.3 Determinação estrutural da fração o Vg-3

A substância codificada como **Vg-3** apresentou-se como cristais de coloração amarela, solúveis em clorofórmio (CHCl_3). O espectro de RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3) de **Vg-3** mostrado na Figura 50 (p. 85), apresentou grande semelhança aos espectros RMN ^1H tanto de **Vg-1** como com o espectro de RMN ^1H de **Vg-2**, com algumas exceções.

Este espectro exibiu cinco sinais na região de absorção de átomos de hidrogênio ligados a carbonos aromáticos (Figura 51, p. 85), sendo quatro duplodupletos em δ_{H} 7,80 (dd, $J = 7,5; 1,1$ Hz, 1H); 7,64 (dd, $J = 1,1; 0,5$ Hz, 1H); 7,27 (dd, $J = 8,4; 1,1$ Hz, 1H) e 7,08 (dd, $J = 1,6; 0,8$ Hz, 1H); e um dupletos em 7,66 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H). A observação do desdobramento dos sinais de hidrogênios em dupletos e duplodupletos, aliada a magnitude das constantes de acoplamento (J), permitiu sugerir a presença de átomos de hidrogênio com acoplamento em *orto* e *meta* (PAVIA et al., 2010; SILVERSTEIN et al., 1994). E, assim como em **Vg-1** e **Vg-2**, este espectro mostrou ainda um simpleto integrado para três hidrogênios em δ_{H} 2,45 (3H, s), característico de átomos de hidrogênio de um grupo metila (CH_3) e também exibiu dois simpletos em δ_{H} 12,09 e em δ_{H} 11,99; o que permitiu sugerir que a substância em estudo também se tratava de uma quinona, do tipo antraquinona, com duas hidroxilas queladas a grupo carbonila.

Sendo assim, as diferenças observadas entre os espectros de RMN ^1H de **Vg-3** e os espectros de RMN ^1H de **Vg-1** e de **Vg-2**, estão na ausência do sinal da metoxila em δ_{H} 3,92 (3H, s); exibido em RMN ^1H de **Vg-2**, e a presença do quinto hidrogênio ligado a carbono aromático, acoplado em *orto*, com sinal em δ_{H} 7,66; exibido no espectro RMN ^1H de **Vg-3**.

Na Figura 52 (p. 86), correspondente ao espectro de RMN ^{13}C -APT (125 MHz, CDCl_3) de **Vg-3** foi observado um total de 15 sinais. Através da observação dos valores de deslocamentos químicos e da diferença de fase em que se encontram cada sinal foi possível definir o padrão de hidrogenação relativo a cada átomo de carbono e distinguir aqueles não hidrogenados dos demais. Dessa forma, foi constatada a presença de nove sinais referentes a carbonos não hidrogenados (C); cinco a carbonos metínicos (CH), corroborando com o achado no espectro de RMN ^1H de **Vg-3** que exibiu cinco sinais de hidrogênios aromáticos, e um a carbono metílico (CH_3).

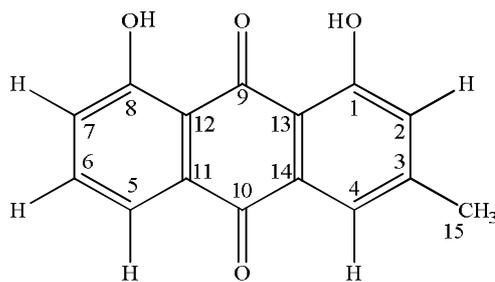
Através da análise desse mesmo espectro o sinal do carbono metílico foi observado em δ_{C} 22,49. Também foram observados doze sinais na região de carbonos aromáticos em δ_{C} 114; 116,14; 120,15; 121,58; 124,59; 124,78; 133,55; 133,92; 137,17 e 149,57; 162,68 e 162,96 (Figura 53, p. 86); sendo que os valores de deslocamento químico dos dois últimos sinais de

carbonos aromáticos sugerem que estes estejam ligados a hidroxilas (PAVIA et al., 2010), corroborando com o achado no espectro de RMN ^1H de **Vg-3** que exibiu dois sinais de hidrogênios de hidroxilas aromáticas queladas a grupos carbonila.

Desta forma, a substância codificada como **Vg-3**, também apresentou um total de doze sinais de ^{13}C compatíveis com a presença de dois anéis aromáticos. Além disso, assim, como em Vg-1, observou-se a presença dos “sinais norteadores” característicos de carbonos de grupos carbonila de cetonas conjugadas em δ_{C} 192,8 e δ_{C} 182,23 (Figura 54, p. 87).

Assim, através destes resultados, da comparação com os resultados obtidos para Vg-1 e Vg-2, aliado aos dados reportados na literatura (OTOBELLI et al., 2011), foi possível sugerir que **Vg-3** tratava-se da substância **1,8-dihidroxi-3-metil-antraquinona**, conhecida vulgarmente como **Crisofanol** (Figura 49, p. 84), já descrita anteriormente para esta espécie, mas ainda não descrita para as sementes.

Figura 49 – Estrutura química de Vg-3 isolada de *V. guianensis*.



Os dados de RMN ^1H e RMN ^{13}C de Vg-3, Vg-1, Vg-2, bem como os descritos na literatura para a antraquinona Crisofanol, estão descritos na Tabela 5.

Tabela 5 – Comparação entre os Dados de RMN ^1H e ^{13}C de Vg-3, literatura (OTOBELLI et al., 2011), Vg-1 e Vg-2.

| C | Vg-3 (CDCl_3) | | OTOBELLI et al., 2011 (CDCl_3) | | Vg-1 (DMSO-d_6) | | Vg-2 (CDCl_3) | |
|------|--------------------------|---------------------|----------------------------------------------|---------------------|----------------------------|---------------------|--------------------------|---------------------|
| | δ_{C} | δ_{H} | δ_{C} | δ_{H} | δ_{C} | δ_{H} | δ_{C} | δ_{H} |
| 1 | 162,98 | - | 162,7 | - | 161,42 | - | 162,67 | - |
| 2 | 124,59 | 7,08 | 124,4 | 7,23 | 124,18 | 7,17 | 124,56 | 7,07 |
| 3 | 149,57 | - | 149,3 | - | 148,26 | - | 148,46 | - |
| 4 | 121,58 | 7,27 | 121,4 | 7,37 | 120,47 | 7,49 | 121,33 | 7,62 |
| 5 | 120,15 | 7,8 | 119,9 | 7,79 | 108,88 | 7,12 | 108,2 | - |
| 6 | 137,17 | 7,66 | 136,9 | 7,7 | 165,7 | - | 166,62 | 7,36 |
| 7 | 124,78 | 7,63 | 124,5 | 7,56 | 107,97 | 6,59 | 106,89 | 6,67 |
| 8 | 162,68 | - | 162,4 | - | 164,47 | - | 165,23 | - |
| 9 | 192,8 | - | 192,5 | - | 189,68 | - | - | - |
| 10 | 182,23 | - | 181,9 | - | 181,46 | - | - | - |
| 11 | 133,92 | - | 133,6 | - | 135,15 | - | - | - |
| 12 | 116,14 | - | 115,9 | - | 108,94 | - | 110,31 | - |
| 13 | 114 | - | 113,7 | - | 113,43 | - | 113,8 | - |
| 14 | 133,55 | - | 133,3 | - | 132,86 | - | - | - |
| 15 | 22,49 | 2,45 | 21,6 | 2,43 | 21,54 | 2,41 | 22,23 | 2,43 |
| OH-1 | - | 12,09 | - | 12,12 | - | 12,02 | - | 12,1 |
| OH-6 | - | - | - | - | - | - | - | - |
| OH-8 | - | 11,99 | - | 12,02 | - | 12,09 | - | 12,29 |
| MeO | - | - | - | - | - | - | 56,15 | 3,92 |

Figura 50 - Espectro de RMN ^1H de Vg-3 (500 MHz, DMSO-d_6 , δ em ppm).

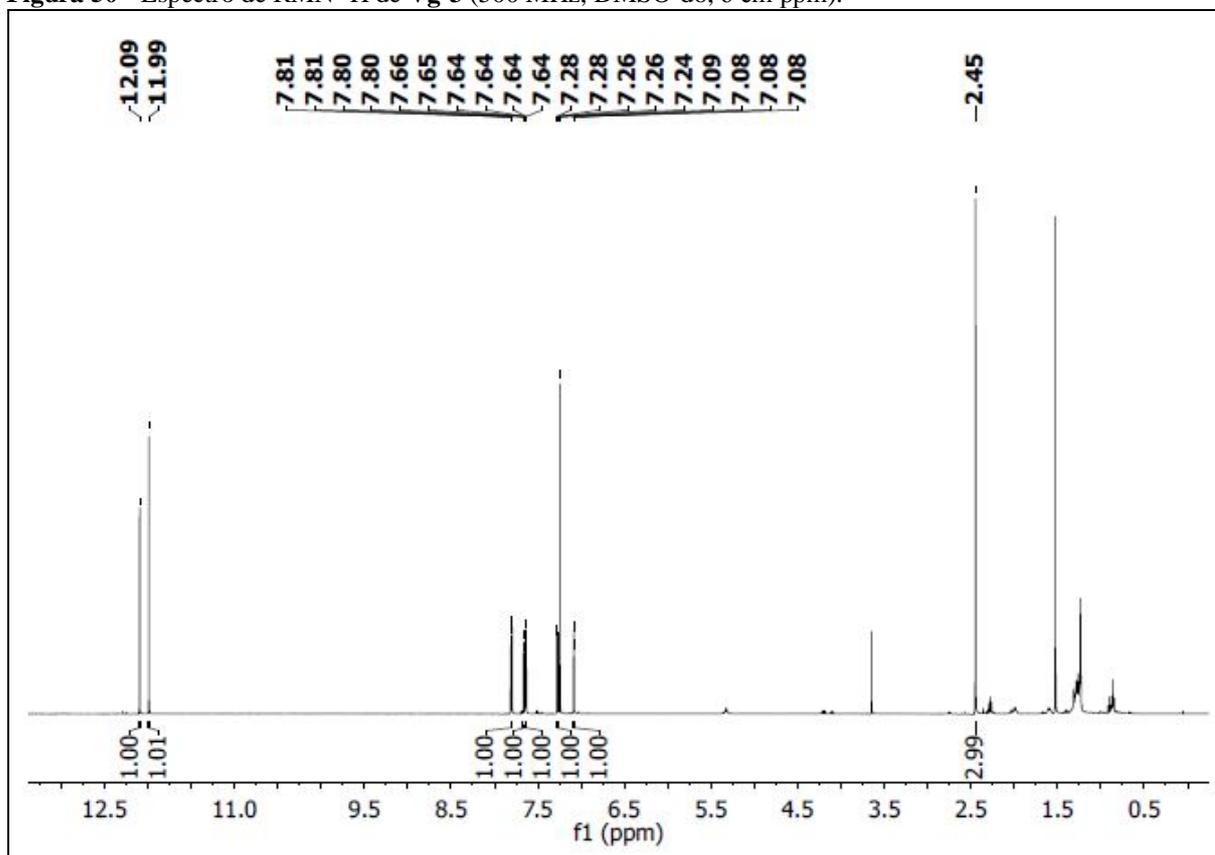


Figura 51 – Expansão do espectro de RMN ^1H de **Vg-3** na região de 7,05 – 7,85 (500 MHz, DMSO- d_6 , δ em ppm).

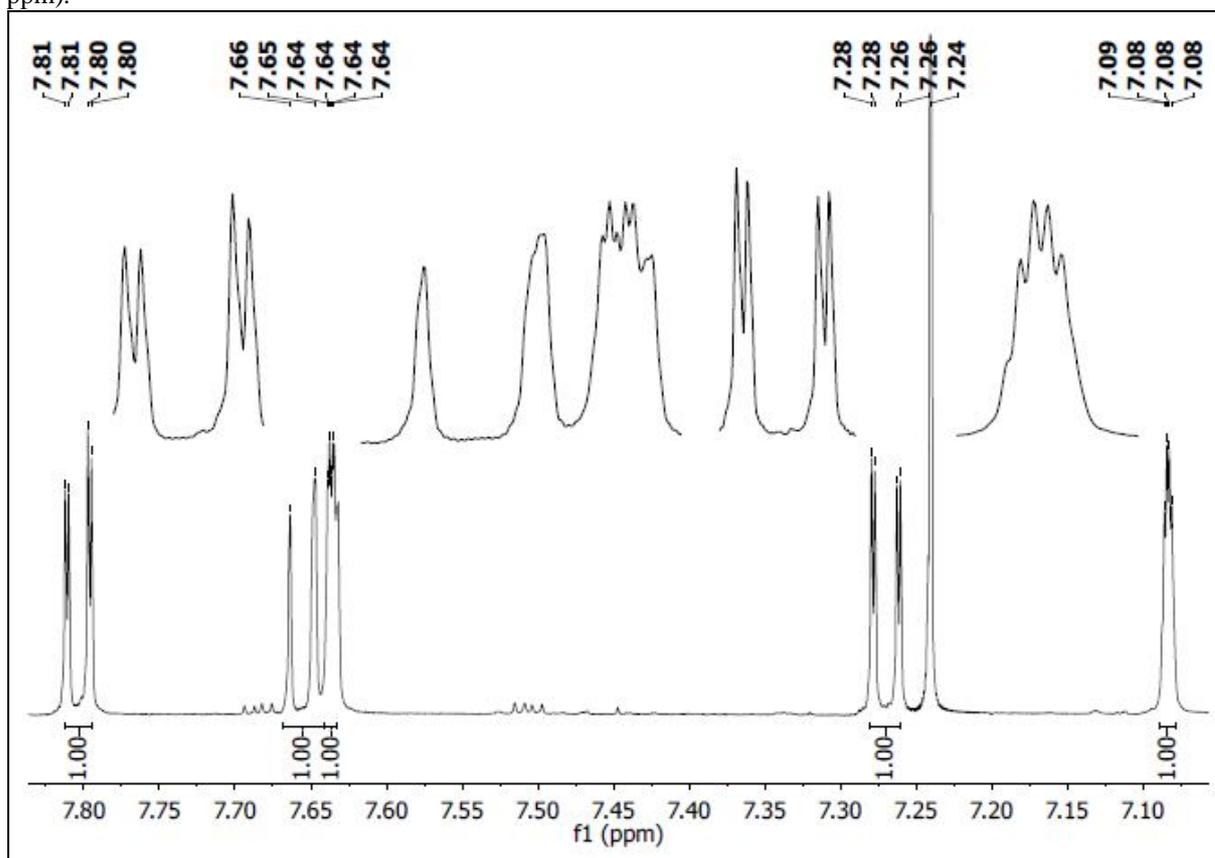


Figura 52 - Espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-3** (125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

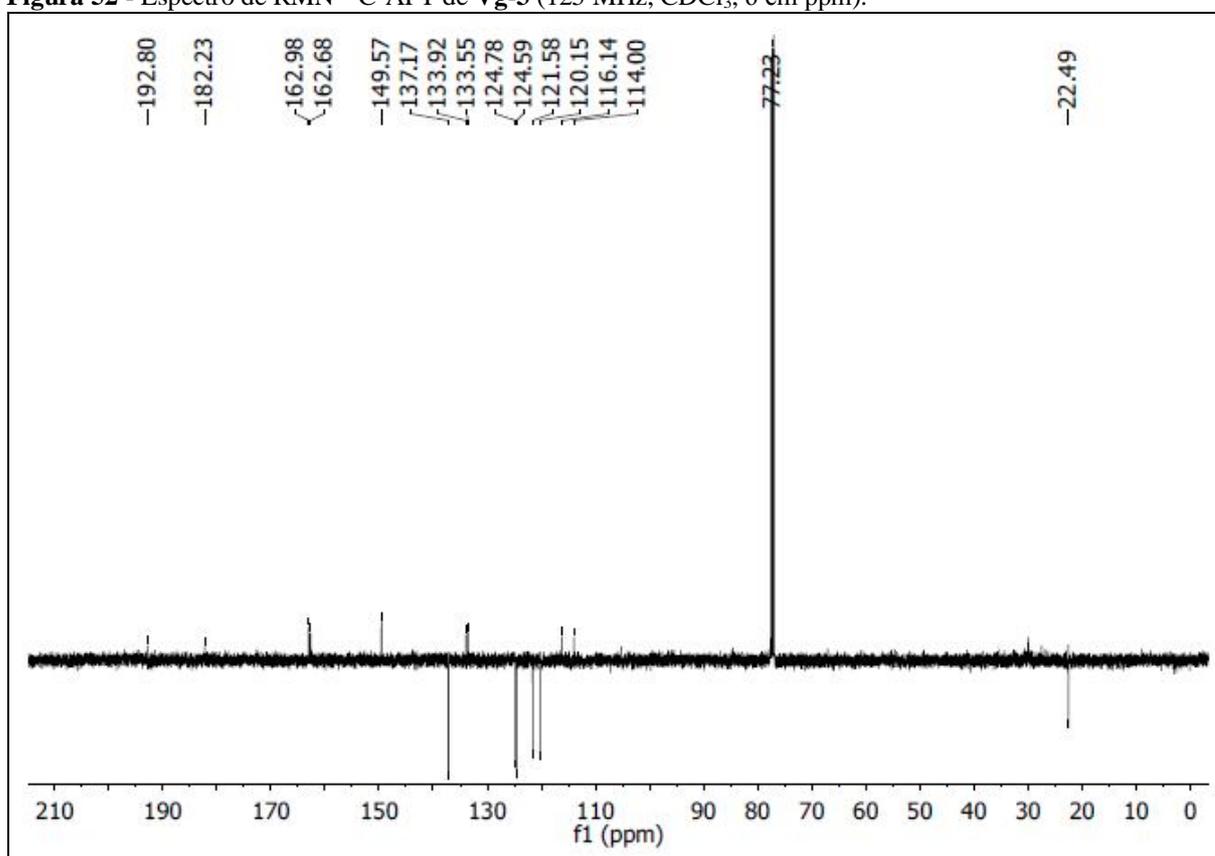


Figura 53 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-3** na região de 114 – 164 (125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).

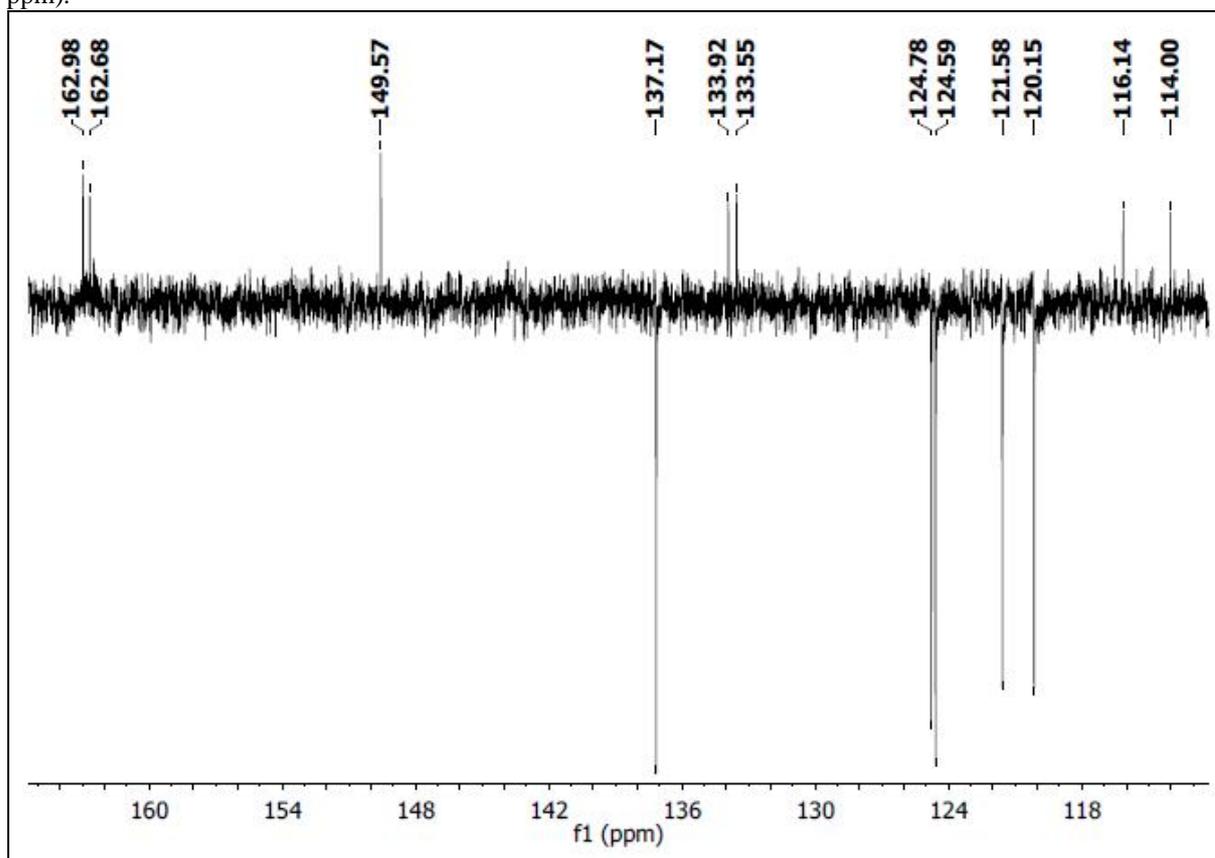
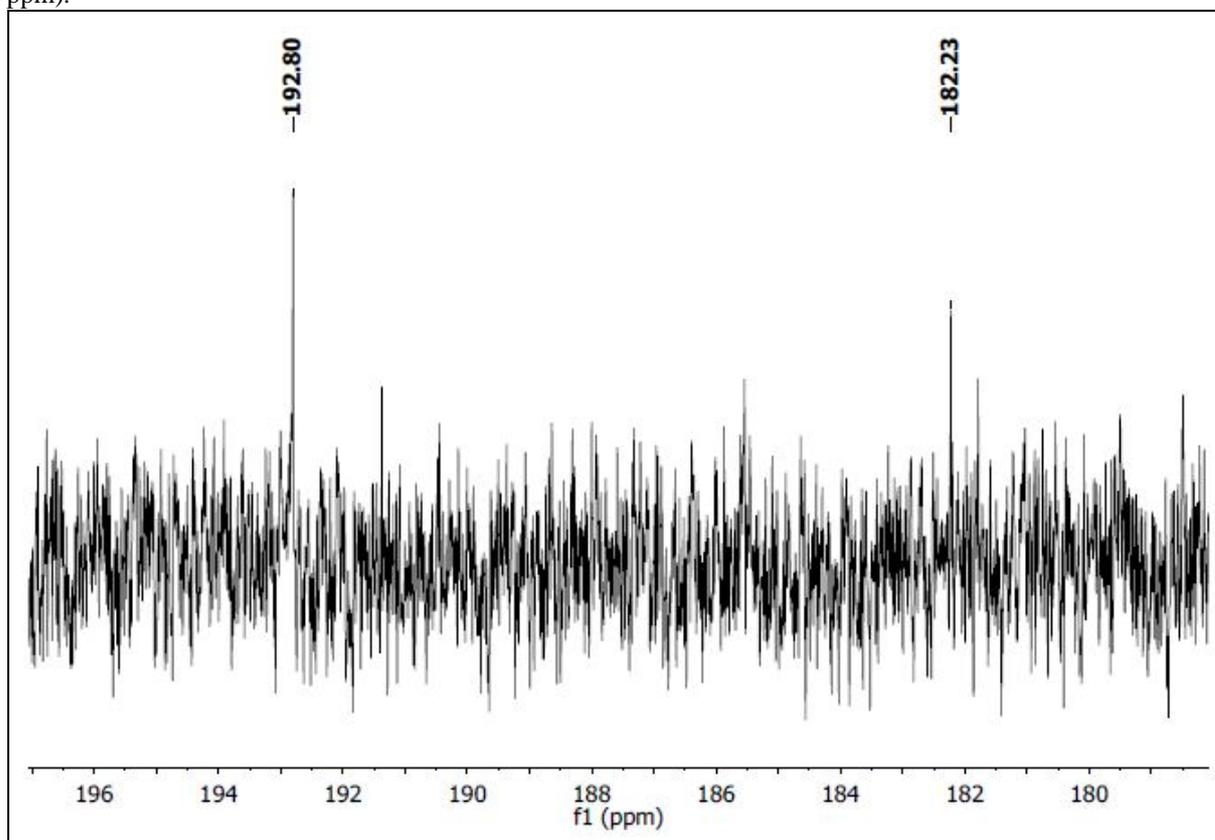


Figura 54 – Expansão do espectro de RMN ^{13}C -APT de **Vg-3** na região de 179 – 197 (125 MHz, CDCl_3 , δ em ppm).



6 CONCLUSÃO

Através do estudo fitoquímico do extrato metanólico das sementes da espécie *Vatairea guianensis* conclui-se que:

- O extrato metanólico das sementes desta espécie apresentou, até o momento, em sua constituição química três antraquinonas (crisofanol, fisciona e emodina) já conhecidas pela literatura, mas que foram descritas pela primeira vez nas sementes desta planta;
- O perfil cromatográfico indica a existência de grande quantidade de substâncias químicas que ainda podem ser isoladas e identificadas em estudos posteriores.
- O estudo aqui realizado corrobora com as pesquisas anteriores realizadas em diferentes partes desta espécie (tronco, cascas do caule e cascas do fruto) que têm identificado, entre outras substâncias, estas mesmas antraquinonas, mostrando que, provavelmente, são os marcadores químicos e as substâncias que conferem à planta as atividades farmacológicas descritas na literatura para a espécie *V. guianensis*.

7 PERSPECTIVAS

Vários estudos vêm sendo desenvolvidos com o intuito de avaliar as atividades biológicas das antraquinonas e uma gama de resultados vem lhes atribuindo diversas atividades, entre elas, antimicrobiana, antifúngica, hipoglicêmica (FERNAND et al., 2008), catártica e laxativa, sendo indicadas em situações onde há a necessidade de efeito laxativo suave (CÁSCARA SAGRADA, 2010); antioxidante (BARROS et al., 2010) e antineoplásica contra células leucêmicas (MÜLLER, 2001); atividade antiplasmódica *in vitro*, contra espécies de *Plasmodium falciparum* sensível a cloroquina (OSMAN et al., 2010) e potente atividade tripanocida em pequenas concentrações nanomolares, extinguindo permanentemente a infectividade do tripanossoma africano *in vitro* (WILLIAMSON et al, 1981).

Considerando-se que a população amazônica é vista ainda hoje como de alta vulnerabilidade e carente de ações e serviços públicos essenciais oferecidos pelos governos, entre eles o de saúde, (BRASIL. Ministério da Saúde, 2006) observa-se a importância deste trabalho ao contribuir para o conhecimento de plantas medicinais que possuem em sua composição uma classe de substâncias com grande potencial farmacológico, a exemplo das antraquinonas aqui isoladas. As atividades atribuídas a esta classe de substâncias, as quais estão amplamente difundidas no meio vegetal, nos mostram o seu imenso potencial econômico e social.

A questão de saúde na região amazônica tem sido uma grande preocupação desde o início do desenvolvimento da moderna saúde pública no Brasil e o governo federal vem, desde então, tentado, de forma eventual, organizar planos de intervenção sanitária direcionados para a região (SCHWEICKARDT; LIMA, 2007). Quanto ao perfil de saúde e doença das populações amazônicas, as doenças infecciosas e parasitárias têm demonstrado uma alta relevância regional, entre elas, a doença de chagas e a malária, por exemplo, constituem importantes questões de saúde pública em razão de suas conseqüências sociais e econômicas (CONFALONIERI, 2005).

Desta forma, espera-se dar continuidade com este trabalho através da realização do doutorado com a utilização dos extratos, frações e constituintes químicos aqui isolados para a realização de ensaios biológicos; além da continuidade dos estudos fitoquímicos para a identificação e/ou descoberta de novas substâncias com possíveis atividades biológicas oriundas desta e de outras espécies da região amazônica com o intuito de contribuir para o estudo de soluções viáveis para o combate e tratamento do diversos males que assolam a população amazônica.

REFERÊNCIAS

- ALVES, R. R. N.; SILVA, C.C.; ALVES, H. N. Aspectos sócio-econômicos do comércio de plantas e animais medicinais em área metropolitanas do Norte e Nordeste do Brasil. **Revista de Biologia e Ciências da Terra**. v. 8, n. 1, p. 181, 2008.
- ALVIM, N. A. T. et al. O uso de plantas medicinais como recurso terapêutico: das influências da formação profissional às implicações éticas e legais de sua aplicabilidade como extensão da prática de cuidar realizada pela enfermeira. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 14, n. 3, jun., 2006.
- AMARAL, F. M. M. et al. Plants and chemical constituents with giardicidal activity. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**. João Pessoa, p. 696 – 720, 2006.
- ANDRICOPULO, A. D. Novas Moléculas para Doenças Negligenciadas. **Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência - SBPC Online**, 26 jun. 2009. Disponível em: <<http://www.sbpcnet.org.br/site/busca/mostra.php?id=1009>>. Acesso em: 27 nov. 2010.
- ARNOUS, A. H.; SANTOS, A. S.; BEINNER, R. P. C. Plantas medicinais de uso caseiro - conhecimento popular e Interesse por cultivo comunitário. **Revista Espaço para a Saúde**, Londrina, v.6, n.2, p.1-6, jun. 2005.
- ARNT, R. O negócio verde. **Biblioteca Virtual**. FAPESP: São Paulo, 2001. Disponível em: <<http://www.bv.fapesp.br/namidia/noticia/18227/negocio-verde/>>. Acesso em: 25 nov. 2010.
- ARRIAGA, A. M. C. et al. Further diterpenoids isolated from *Pterodon polygalaeflorus*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 11, n. 2, p. 187 – 190, abr. 2000.
- BAHIA, M. V. et al. Biflavonoids and other phenolics from *Caesalpinia pyramidalis* (Fabaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, v. 16, n. 6b, p. 1402-1405, nov. 2005.
- BARATA, L. E. S. Empirismo e ciência: fonte de novos fitomedicamentos. **Ciência e Cultura**, São Paulo, n. 4, v. 57, p. 4-5, dez. 2005.
- BARREIROS, A. L. B. S.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P. Estresse oxidativo: relação entre geração de espécies reativas e defesa do organismo. **Química Nova**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 113-123, fev. 2006.
- BARROS, I. B. et al. Toxicity, antioxidant activity and phytochemical characterization of *Coccoloba mollis* roots and leaves. **Semina: Ciências Exatas e Tecnológicas**, Londrina, v. 31, n. 2, p. 101-106, jul./dez. 2010.
- BARROSO, G.M. et al. **Sistemática de Angiospermas do Brasil**, v. 2, Minas Gerais: Imprensa Universitária, 1991. 377 p.
- BATTESTIN, V; MACEDO, G. A.; KATSUDA, L. M. Fontes e aplicações de taninos e tanases em alimentos. **Alimentos e Nutrição**, Araraquara, v. 15, p. 63-72, 2004.

BEGUOCI, L. Biodiversidade: O tesouro escondido na selva. **Veja Amazônia**, Manaus, set. 2009. Edição especial. Disponível em: <<http://veja.abril.com.br/especiais/amazonia/tesouro-escondido-na-selva-p-072.html>>. Acesso em: 25 Nov 2010.

BRANDÃO, H. N. et al. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 6, p. 1359, 2010.

BRANDÃO, M. T. et al. Alimentos enriquecidos com fitoesteróis: efeitos no organismo e caracterização físico-química. In.: III Encontro de Pesquisa de IES do Sistema Estadual de Educação de Minas Gerais: Conhecimento e Inovação. Caratinga. **Anais do III Encontro de Pesquisa de IES**. Caratinga: FUNEC Editora, 2006. p. 127.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Saúde Brasil 2006**: uma análise da desigualdade em saúde. Brasília : Ministério da Saúde, 2006. 620 p.

BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Apresentação da Diversidade Biológica Brasileira. In: _____. **Primeiro Relatório Nacional para a Convenção sobre Diversidade Biológica**. Brasília: Ministério de Meio Ambiente, 1998. p. 12–13.

BRISKIN, D. P. Medical plants and phytomedicines. Linking plant biochemistry and physiology to human health. **Plant Physiology**, v. 124, p. 507–514, Out. 2000.

CARDOSO, D. B. O. S. *Vatairea*. **Lista de Espécies da Flora do Brasil**, Rio de Janeiro, Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2012/FB023208>>. Acesso em: 12 set. 2012.

CARDOSO, D. B. O. S. *Vatairea guianensis* Aubl. **Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2011. Disponível em: <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/2011/FB083856>>. Acesso em: 13 nov. 2011.

CARVALHO, M. G. et al . Chemical constituents from *Piptadenia rigida* Benth, Fabaceae, "angico". **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, Curitiba, v. 21, n. 3. p. 397-401, Jun. 2011

CARVALHO, P. E. R.; GAIAD, S. Espécies arbóreas brasileiras: Fabaceae. **Agência de Informações da Embrapa**, Brasília, [entre 2005 e 2010]. Disponível em: <http://www.agencia.cnptia.embrapa.br/gestor/especies_arboreas_brasileiras/arvore/CONT000fu17wvyo02wyiv807nyi6s9ggg9il.html>. Acesso em: 12 dez. 2011.

CÁSCARA SAGRADA. Responsável técnica Milena C. G. Zanini. São José do Rio Preto: Bionatus, 2010. Bula de remédio.

CHINO, I. Primary and Secondary Metabolites and Their Biological Activity. In: WAKSMUNDZKA-HAJNOS, M.; SHERMA, J.; KOWALSKA T. **Chromatographic science series: Thin Layer Chromatography in Phytochemistry**. v. 99. New York: CRC Press, 2008. p. 60.

CHOI, S. Z. et al. Antidiabetic Stilbene and Anthraquinone Derivatives from *Rheum undulatum*. **Archives of Pharmacal Research**. [S.l.]. v. 28, n. 9, p. 1027-1030, 2005.

CONFALONIERI, U. E. C. Saúde na Amazônia: um modelo conceitual para a análise de paisagens e doenças. **Estudos Avançados**, São Paulo, v. 19, n. 53, 2005. p. 221-236.

CONSERVAÇÃO INTERNACIONAL–BRASIL. **Amazônia**. [S.l.], 2003. Disponível em: <<http://www.conservation.org.br/onde/amazonia/>>. Acesso em: 27 nov. 2010.

CORRÊA, C. C.; ALVES, A. F. Plantas medicinais como alternativa de negócios: caracterização e importância. In: XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural/SOBER, jun. 2008. Rio Branco. **Anais do XLVI Congresso da Sociedade Brasileira de Economia, Administração e Sociologia Rural**. [S.l.]: SOBER, 2008.

CORRÊA, M. P. **Dicionário de Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas**. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional. v. 6, 1982. 111 p.

CROZIER, A.; JAGANATH, I. B. CLIFFORD, M. N. Phenols, Polyphenols and Tannins: An Overview. In: CROZIER, A.; JAGANATH, I. B.; ASHIHARA, H. **Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet**. Oxford: Blackwell Publishing, 2006. p.1.

CUNHA, A. P; SILVA, A. P; ROQUE, O. R. **Plantas e Produtos Vegetais em Fitoterapia**. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2003. 701 p.

DAHANUKAR, S. A.; KULKARNI, R. A.; REGE, N. N. Pharmacology of medicinal plants and natural products. **Indian Journal of Pharmacology**, [Mumbai], p. 82, 2000.

DEVIENNE, K. F.; RADDI, M. S. G.; POZZETTI, G. L. Das plantas medicinais aos fitofármacos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 6, p. 11-14, 2004.

DEWICK, P. M. Secondary metabolism: the building blocks and construction mechanisms. In: _____. **Medicinal Natural Products A Biosynthetic Approach**. 3rd ed. John Wiley & Sons Ltd: West Sussex, 2009. p. 8-38.

EBERS, G. **Papyrus Ebers**. Leipzig: Wilhelm Engelmann, 1875. 1 gravura. Disponível em: <<http://catalogue.wellcome.ac.uk/record=b1296213>>. Acesso em: 2 dez. 2010.

FERNAND, V. E. et al. Determination of pharmacologically active compounds in root extracts of *Cassia alata* L. by use of high performance liquid chromatography. **Talanta**, v. 74, 2008, p. 896- 902.

FERREIRA, S. H. (Org.) et al. Indústria farmacêutica e de Fitoterápicos. In: _____. **Medicamentos A Partir de Plantas Mediciniais No Brasil**. v. 1. Rio de Janeiro: Academia Brasileira de Ciências, 1998. p. 7-9.

FOGLIO, M. A. et al. Plantas Mediciniais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Revista MultiCiência**, São Paulo, n. 7. out. 2006.

FORMIGA, M. D. et al. Constituintes of Brazilian Leguminosae. **Phytochemistry**, v.14, n.3, p. 828, 1975.

FORZZA, R. C. (Org.) et al. As angiospermas do Brasil. In.: _____. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. v. 1. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010. p. 83.

FORZZA, R. C.; LEITMAN, P. Angiospermas. In.: FORZZA, R. C. (Org.) et al. **Catálogo de plantas e fungos do Brasil**. v. 2. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2010. p. 1098.

FUMAGALI, E. et al. . Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernaemontana* e *Aspidosperma*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. João Pessoa, v. 18, n. 4, p. 627-641, dez. 2008.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Química Nova**, São Paulo, v. 30, n. 2, p. 374-381. abr. 2007.

GOIS, R. W. S.. Estudo Fitoquímico e Biológico de *Bauhinia acuruana* Moric. 2010, 128 f. Dissertação (Mestrado em Química)-Departamento de Química Orgânica e Inorgânica, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2010.

GUARIN NETO, G.; MORAIS, R. G.. Recursos medicinais de espécies do Cerrado de Mato Grosso: um estudo bibliográfico. **Acta Botânica Brasilica**, v. 17, n.4. p. 1, 2003.

GUERRA, M. P.; NODARI, R. O. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos legais e éticos. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora UFRGS; Florianópolis: Editora UFSC, 2007. p. 15-28.

GUIMARÃES, E.F. et al. **Árvores do Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico, 1993. 198 p.

HERRMANN, K. M.; WEAVER, L. M. The shikimate pathway. **Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology**. v. 50. Indiana: [s.n.], 1999. p. 473–503.

HUXLEY, A. Chemical Plants. **The Open University**. 27 Sept. 2007. Disponível em: <<http://www.open2.net/sciencetechnologynature/worldaroundus/chemicalplants.html>>. Acesso em: 11 out. 2010.

IBGE. **Mapas Político-Administrativo**. [S.l.], 2009. Disponível em: <http://www.ibge.gov.br/mapas_ibge/pol_estaduais.php>. Acesso em: 20 dez. 2011.

IBGE. **Primeiros Dados do Censo 2010**. [S.l.], 2010. Disponível em: <http://www.censo2010.ibge.gov.br/primeiros_dados_divulgados/index.php?uf=16>. Acesso em: 20 dez. 2011.

ILHA, A. O. G. Fitoesteróis reduzem endotelina-1 em indivíduos moderadamente hipercolesterolêmicos. 2009, 70 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)-Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

INSTITUTO SOCIOAMBIENTAL. **Unidades de Conservação na Amazônia Brasileira**. [S.l.], [2010?]. Disponível em: <<http://uc.socioambiental.org>>. Acesso em: 20 dez. 2011.

JUBRAN, S. A. A. C. A assimilação das idéias tradicionais em matéria médica e farmácia no LTA: um estudo de caso, a Cuscuta. In: XV Reunião da RIHECQB, 2006, Buenos Aires/São Paulo. **Atas do Cesima Ano X**. São Paulo: PUC/SP-FAPESP-Thomson Gale, 2006. p. 395-502.

JUCHUM, F. S. Análise filogenética das variantes morfológicas foliares de *Caesalpinia echinata* LAM (PAU-BRASIL) na região sul baiana com base em sequências de DNA. 2007, 90 f. Dissertação (Mestrado em Genética e Biologia Molecular)-Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, 2007.

LAMEIRA, O. A. et al. Plantas Medicinais: Uso e Manipulação. **Comunicado Técnico 128**. 1. ed. Embrapa: Belém, dez. 2004. 2 p.

LEAL, R. S.; LIMA, M. A. S.; SILVEIRA, E. R. Cassane diterpenes from *Plathymenia reticulata*. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, São Paulo, n. 1, v. 14, p. 120–25, jan. 2003.

LE COINTE, P. **Árvores e plantas úteis (indígenas e aclimadas)**: nomes vernáculos e nomes vulgares, classificação, botânica, habitat, principais aplicações e propriedades. 2. ed. São Paulo: Companhia editora Nacional, 1947. 506 p.

LEWIS, G. et al. **Legumes of the world**. Royal Botanic Gardens, Kew, 2005, p. 577.

LIANG, X. T.; FANG, W. S. **Medicinal chemistry of bioactive natural products**. New Jersey: John Wiley & Sons, 2006. p. xiii.

LIMA, A. K. et al. Estudo farmacognóstico de *Indigofera microcarpa* Desv. (Fabaceae). **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, n. 4, v. 39, p. 374–379, dez. 2003.

LIMA, H. C.; Revisão Toxonômica do Gênero *Vatairea guianensis* Aublet (Leguminosa Faboideae). **Arquivos do Jardim Botânico do Rio de Janeiro**, Rio de Janeiro, v. 26, n.3, p.173-203, 1982.

LIMA, J. F. Estabelecimento da cultura de células de *Bauhinia forficata* Link como fonte de metabólitos bioativos. 2009, 77 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)-Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Riebeirão Preto, São Paulo, 2009.

LOBO, L. T. et al. Potencial alelopático de catequinas de *Tachigali myrmecophyla* (LEGUMINOSAE). **Química Nova**, São Paulo, n. 3, v. 31, p. 493-497, 2008.

LORENZETTI, E. R. et al. Estímulo ao cultivo de plantas medicinais e aromáticas em Botucatu - SP. In: IV Congresso de Extensão da UFLA - I Fórum Regional de Extensão, 2009, Lavras. **Anais do IV Congresso de Extensão da UFLA - I Fórum Regional de Extensão**. Lavras: UFLA, 2009. p. 1-3.

LOURENZANI, A. E. B. S.; LOURENZANI, W. L.; BATALHA, M. O. Barreiras e oportunidades na comercialização de plantas medicinais provenientes da agricultura familiar. **Informações Econômicas**, São Paulo, n. 3, v. 34, p. 15-25, mar. 2004.

MAIA, C. S. et al. Avaliação da toxicidade do Extrato de *Petiveria alliacea* sobre *Artemia salina* Leach. In: **XXX Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**. Águas de Lindóia, 2007.

MAKKAR, H. P.S.; SIDDHURAJU, P.; BECKER, K. Alkaloids. In: _____. **Methods in Molecular Biology: Plant Secondary Metabolites**. n. 393. Totowa: Humana Press, 2007. p. 7.

MARASCHIN, M. ; R, V. . Engenharia do metabolismo secundário - otimização da produção de metabólitos secundários em culturas de células vegetais. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v. 10, Brasília, p. 24-28, 1999.

MARIANO, G. R. C. Avaliação da toxicidade pré-clínica aguda do extrato hidroalcoólico bruto das sementes de *Vatairea guianensis* (AUBLET). 2012. 114 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2012.

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. **Plantas Mediciniais**. 5. ed. Viçosa: Editora UFV, 2003. p. 15–19.

MATOS, F. J. A. Técnicas utilizadas nas operações de fracionamento. In: _____. **Introdução à fitoquímica experimental**. 3. ed. Fortaleza: Editora UFC, 2009. p. 107–122.

MAURÍCIUS, S. P. et al. Uma Abordagem Diferenciada para o Ensino de Funções Orgânicas através da Temática Medicamentos. **Química Nova na Escola**, v. 34, n. 1, p. 21-25, fev., 2012.

MENDONÇA-FILHO, R. R. Bioactive Phytochemicals: New Approaches in the Phytosciences. In: AHMAD, I.; AQIL, F.; OWAIS, M (Ed.). **Modern Phytomedicine: Turning Medicinal Plants into Drugs**. Weinheim: WILEY-VCH, 2006. p. 2. 1 gravura.

MENEZES, R. F. **De Histórias de Medicamentos, Reações Adversas e Vigilância Sanitária: O Pioneirismo do Centro de Vigilância Sanitária de São Paulo - Parte I**. São Paulo: Sociedade Brasileira de Vigilância de Medicamentos. n. 44/45. ago. de 2005. p. 2-21.

MESQUITA NETO, J. N.; SOUZA, L. F. Etnoecologia de plantas medicinais: uma compilação de dados do cerrado goiano. In: IX Congresso de Ecologia do Brasil, 2009, São Lourenço. **Anais do IX Congresso de Ecologia do Brasil**. São Lourenço: Sociedade de Ecologia do Brasil, set. 2009. p. 1-3.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Flora**: Plantas Mediciniais. Brasília, DF: IBAMA, [200-?]. Disponível em: <http://www.ibama.gov.br/flora/plantas_mediciniais.htm>. Acesso em: 10 out. 2010.

MIRANDA, E. E.; COUTINHO, A. C. (Coord.). **Brasil Visto do Espaço**. Campinas: Embrapa Monitoramento por Satélite, 2004. Disponível em: <<http://www.cdbrazil.cnpm.embrapa.br>>. Acesso em: 20 dez. 2011.

MMA/IBAMA. Contexto Federal. In: _____. Plano de Manejo da Estação Ecológica de Carijós. Brasília, DF: ICMBio, [ca. 2002]. p. 1.

- MONTANARI JÚNIOR, I. **Aspectos da produção comercial de plantas medicinais nativas**, Campinas: CPQBA-UNICAMP, 2002. 7 p. Disponível em: <<http://www.cpqba.unicamp.br/plmed/artigos/producao.htm>>. Acesso em: 23 nov. 2010.
- MORAES, F. P. COLLA, L. M. Alimentos funcionais e nutracêuticos: definições, legislação e benefícios à saúde. **Revista Eletrônica de Farmácia**, Goiás, v 3, p. 109-122, 2006.
- MOREIRA, F. **Plantas que Curam: cuide de sua saúde através da natureza**. 5. ed. São Paulo: Hemus, 1996. p. 183.
- MOREIRA, F. **Plantas que Curam: cuide de sua saúde através da natureza**. São Paulo, Ed. Hemus LDTA, 1996. 5 ed., p. 183.
- MOURA, A. C. S.; VILEGA, W.; SANTOS, L. C. Identificação de alguns constituintes químicos de *Indigofera hirsuta* Linn. (Fabaceae) por CLAE-IES-EM (TOF) e avaliação da atividade antirradicalar. **Química Nova**, São Paulo, n. 7, v. 34, p. 1136-1140, 2011.
- MÜLLER K. Pharmaceutically relevant metabolites from lichens. **Applied Microbiology and Biotechnology**. v. 56, 2001, p. 9-16.
- NGUYEN, S. C. et al. Electronic states of emodin and its conjugate base: Synchrotron linear dichroism spectroscopy and quantum chemical calculations, **Chemical Physics**. v. 352, 2008, p. 167-174.
- NUNOMURA, S. M. ; FERNANDES, A. L. C. Avaliação da atividade antioxidante dos frutos de camu-camu, *Myrciaria dubia* (Myrtaceae). In: XXIV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química, 2006, Águas de Lindóia. **Resumos da XXIV Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, São Paulo: SBQ., p. 1-2. 2006.
- OLIVEIRA, R. R. C.; FÉRRER, J. A. C.; FIGUEIREDO, C. A. Educação em saúde e o uso de plantas medicinais como estratégias de enfrentamento das doenças mais comuns em uma comunidade carente. **X Encontro de Extensão**. Paraíba: PRAC/UFPB, 2008. 6 p.
- OMAZZONI, M. I.; NEGRELLE, R. R. B.; CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. **Texto & Contexto – Enfermagem**, Florianópolis, Fev 2006. p. 115 – 121.
- OSMAN et al. Anthraquinones with Antiplasmodial Activity from the Roots of *Rennellia elliptica* Korth. (Rubiaceae), **Molecules**, v. 15, 2010, p. 7218-7222.
- OTTOBELLI, I. et al. Estudo químico de duas plantas medicinais da amazônia: *Philodendron scabrum* k. Krause (Araceae) e *Vatairea guianensis* Aubl. (Fabaceae). **Acta Amazônica**, Manaus, n. 3, v. 41, p. 393–399, 2011.
- PAROLIN, P. Seed germination and early establishment of 12 tree species from nutrientrich and nutrient-poor Central Amazonian floodplains. **Aquatic Botany**, v.70, p.89-103, 2001.
- PAVIA, D. L. et al. **Introdução à Espectroscopia**. 4. ed., São Paulo: Cengage Learning, 2010. p. 101–310.

PERES, L. E. P. **Metabolismo secundário**, Piracicaba: Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz/USP, 2004. p. 01-26.

PESCE, C. **Oleaginosas da Amazônia**. 2. ed. rev. e atual. Belém: Museu Paraense Emílio Goeldi; Brasília: Núcleo de Estudos Agrários e Desenvolvimento Rural, 2009. p. 161.

PIEIDADE, L. R.; FILHO, W. W. Antraquinonas de *Vatairea guianensis* Aubl. (Fabaceae). **Acta Amazônica**, Manaus, v. 18, p. 185–187, 1988.

PINTO, D. S. et al. Secondary metabolites isolated from *Richardia brasiliensis* Gomes (Rubiaceae). **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, João Pessoa, n. 3, v. 18, p. 367-372, sept. 2008.

PORTAL, R. R. et al. Espécies vegetais utilizadas na alimentação de *Podocnemis unifilis*. Troschel 1948 (*Reptilia, Testudiniae, pelomedusidae*) na região do Pracuúba- Amapá Brasil. **Ciência Animal Brasileira** v. 3. p. 11-19, jan/jun. 2002.

PORTO, P. C. Plantas indígenas e exóticas provenientes da Amazônia, cultivadas no Jardim Botânico do Rio de Janeiro. **Rodriguésia**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 5, p. 93-157, jun./set. 1936.

RABELO, B. V. et al. Terra que concentra a maior População rural do município. In: _____. **Mazagão**: realidades que devem ser conhecidas. Macapá: IEPA, 2005. p. 18.

REVILLA, J. **Plantas da Amazônia**: oportunidades econômicas e sustentáveis. Manaus: SEBRAE-AM/INPA, 2001. 405 p.

SANTOS, M. A. C. et al. Estudo botânico/ecológico e análise qualitativa de espécies medicinais extrativas utilizadas na produção de fitoterápicos pelo IEPA. **Relatório técnico**, Macapá: IEPA/BASA, 80 p. 2003.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos. In: SIMÕES, C. M. et al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre: Editora UFRGS; Florianópolis: Editora UFSC, 2007. p. 371-400.

SCHWEICKARDT, J. C.; LIMA, N. T. Os cientistas brasileiros visitam a Amazônia: as viagens científicas de Oswaldo Cruz e Carlos Chagas (1910-1913). **História, Ciências, Saúde – Manguinhos**, v. 14, 2007, p. 15-50.

SEGATTO, C.; RIBEIRO, A. Você confia nas ervas medicinais?. **Revista Época**, São Paulo, 29 ago. 2010. Disponível em: <<http://revistaepoca.globo.com/Revista/Epoca/0,,EMI166873-15257,00-VOCE+CONFIA+NAS+ERVAS+MEDICINAIS.html>>. Acesso em: 01 dez. 2010.

SEGOVIA, J. F. O.; et al. A detecção de produtos naturais biologicamente ativos em espécies da flora do estado do Amapá. In: AMAPÁ. Secretaria de Estado da Ciência e Tecnologia (Org.). **Programa Primeiros Projetos**. Macapá: SETEC, 2010. p. 93-117.

SILVA, C. T. L. **Avaliação Biológica dos extratos obtidos das sementes de *Vatairea guianensis* (Aublet)**. 118 f. Dissertação (Mestrado em Ciências farmacêuticas)-Unversidade Federal do Pará, Belém, 2011.

- SILVA, M. F. da et al. As leguminosas da Amazônia brasileira: lista prévia, **Acta Botanica Brasilica**, n. 1, v. 2, p. 193, 1989.
- SILVA, O. F. Aportes para o desenvolvimento do turismo na vila de Mazagão Velho-AP: mapeamento e sinalização como estratégias de comunicação, **Estação Científica**, Macapá, v. 1, p. 41-55, 2011.
- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C. MRRILL, T. C. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1994. p. 156-230.
- SIMATUPANG, M. H.; DIETRICH, H. H.; GOTTWALD, H. Über die hautreizenden Stoffe in *Vatairea guianensis* Aubl. **Holzforchung - International Journal of the Biology, Chemistry, Physics and Technology of Wood**, v. 21, p. 89, Jan. 1967.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. **Revista brasileira de farmacognia**, Maringá, n. 1, v. 12, p. 24-27, 2002.
- SOARES, C. L.; CARVALHO, J. C. T. Uso e Manejo da Copaíba nas comunidades de Mazagão Velho e Maracá. In: 61ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira para o Progresso da Ciência-SBPC, 2009, Manaus. **Anais da 61ª Reunião Anual da SBPC**, São Paulo: SBPC, 2009.
- ŠTARHA, R. Sekundární Metabolity Celedi Cactaceae. **Spisy Scripta. Prací přírovedecké fakulty Ostravské Univerzity**. Ostrava: Universitas Ostraviensis, Jun 2001. p. 5.
- TAIZ, L.; ZEIGER, E. Secondary Metabolites and Plant Defense. In: _____. **Plant Physiology**, 3rd. Sinauer Associates, 2003. p. 283-286.
- THE FIELD MUSEUM. Plant guides: *Vatairea guianensis*, Chicago, 2005. Disponível em: <<http://fm2.fieldmuseum.org/plantguides/view.asp?checkbox=3939>>. Acesso em: 8 Nov. 2011.
- TROPICOS.org. **Fabaceae Lindl.** Missouri Botanical Garden.. Disponível em: <<http://www.tropicos.org/Name/42000184?tab=maps>>. Acesso em: 10 Nov. 2011.
- VALIM, D. D. ; MERCADANTE, A. Z. Estabilidade de Antocianinas de Camu-Camu em Sistema Tampão. In: XIII Congresso Interno de Iniciação Científica da Unicamp, 2005, Campinas. **Caderno de resumos do XIII Congresso Interno de Iniciação Científica**, Campinas: UNICAMP, 2005. p. 229-230.
- VASCONSUELO, A.; BOLAND, R. Molecular aspects of the early stages of elicitation of secondary metabolites in plants. **Plant Science**, Shannon, p. 861-875, 2007.
- VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, Â. C.; MACIEL, M. A. M.. Plantas medicinais: cura segura?. **Química Nova**, São Paulo, n. 3, v. 28, jun. 2005.
- VENTURIERI, G. C.; FERNANDES, M. M. **Plantas Apícolas**. Belém: EMBRAPA, [21--?]. Disponível em: <<http://mel.cpatu.embrapa.br/plantas>>. Acesso em: 15 Out. 2011.

VECHIA, L. D.; GNOATTO, S. C. B.; GOSMANN, G. Derivados oleananos e ursanos e sua importância na descoberta de novos fármacos com atividade antitumoral, anti-inflamatória e antioxidante, **Química Nova**, São Paulo, v. 32, n. 5, 1245-1252, 2009.

VIEIRA, I. C. G.; SILVA, J. M. C.; TOLEDO, P. M. Estratégias para evitar a perda de biodiversidade na Amazônia. **Estudos Avançados**, São Paulo, n. 54, v. 19, p. 153, 2005.

WALSH, G. Pharmaceuticals, biologics and biopharmaceuticals. In: WALSH, G. **Biopharmaceuticals: biochemistry and biotechnology**. 2. ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2003. p. 28.

WILLIAMSON, J. et al. Trypanocidal activity of daunorubicin and related compounds. **Nature**, v. 292, p. 466-467, jul. 1981.

XU LANGRAN et al. FABACEAE (LEGUMINOSAE). **Flora of China**, St. Louis, v. 10, p. 1, 2010.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, São Paulo, n. 1, v. 24, p. 150-151, fev. 2001.

YUNES, R. A., CECHINEL, F. V. Breve análise histórica da química de plantas medicinais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. In: YUNES R. A., CALIXTO J. B. **Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna**. Chapecó: Argos, 2001. p. 18-44.