Análise fitoquímica de plantas medicinais indicadas popularmente na forma de garrafadas para o tratamento da úlcera gástrica

Luciana Lopes Guimarães[1,2], Andréia Leite Ventura[1,2], Luciana Rodrigues Capellari[1,2], Vivian Vicente de Souza[1,2], Walber Toma[1,2]

[1]Curso de Farmácia, Universidade Santa Cecília (Santos, SP, Brasil)
[2]Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Santa Cecília (Santos, SP, Brasil)

Resumo:
A doença ulcerosa péptica (DUP) trata-se de uma patologia de evolução em geral crônica, com surtos de ativação e períodos de acalmia, que acomete cerca de 10% da população mundial. Apesar da vasta utilização de fármacos sintéticos para o tratamento da DUP, é ainda enorme a utilização de plantas medicinais em todo mundo para esta finalidade. Muitas destas plantas utilizadas pela população não apresentam dados científicos acerca de sua composição química, além de não existirem dados consistentes na literatura científica sobre as atividades farmacológicas esperadas a partir do uso destas plantas. Sendo assim, a junção entre os dados da medicina tradicional com as análises fitoquímicas e farmacológicas são de grande relevância para que, as plantas medicinais, possam servir como base para a elaboração de novas propostas terapêuticas. No presente trabalho realizou-se a triagem fitoquímica em preparações vegetais, conhecidas popularmente por "garrafadas", utilizadas no tratamento das úlceras gástricas. Foram analisadas cinco preparações distintas, adquiridas no município de Cubatão-SP, compostas por *Solanum p aniculatum* L., *Maytenus ilicifolia*, *Echinodorus grandiflorus*, *Anadenanthera colubrina*, *Amburana cearensis*, *Leonurus sibiricus* L. e *Psychotria ipecacuanha*. Os dados obtidos a partir das análises revelaram a presença flavonoides, alcalóides, taninos e saponinas, os quais em conjunto, podem ser os responsáveis pela atividade terapêutica das preparações avaliadas.
Palavras-chave: Plantas Medicinais; Garrafadas; Fitoquímica; Medicina Tradicional; Etnofarmacologia

Phytochemical analysis of six herbal mixtures used for treatment of gastric ulcer

Abstract:
Peptic ulcer disease (PUD) consists in a chronicle disease, with periods of activation, which affects about 10% of the world population. Despite the widespread use of synthetic drugs for the treatment of PUD, it is still enormous the use of medicinal plants worldwide for this purpose. For most of the plant used for PUD treatment, there are not scientific data about its chemical composition and no consistent data about the expected pharmacological activities. Therefore, the combination of traditional medicine with phytochemical and pharmacological studies are extremely relevant and may serve as a basis for the development of new therapeutic approaches for PUD treatment. The present work aimed analyze plants preparations, popularly known as "garrafadas", used in the treatment of gastric ulcers, through preliminary phytochemical analysis. It was analyzed five different preparations, acquired in the city of Cubatão-SP, Brazil, composed of *Solanum paniculatum* L., *Maytenus ilicifolia*, *Echinodorus grandiflorus*, *Anadenanthera colubrina*, *Amburana cearensis, Leonurus sibiricus* L. and *Psychotria ipecacuanha*. The analyzes revealed the presence flavonoids, alkaloids, tannins and

saponins, which together, may be responsible for the therapeutic activity of preparations evaluated.
Keywords: Medicinal Plants; Garrafadas; Phytochemistry; Traditional Medicine; Ethnopharmacology

Introdução

A doença ulcerosa péptica (DUP), que compreende as úlceras gástrica e duodenal, trata-se da doença de maior prevalência entre as doenças relacionadas ao trato gastrointestinal. Dados epidemiológicos demonstram que, atualmente a DUP afeta cerca de 10% da população mundial, sendo a infecção pela bactéria *Helicobacter pylori* (*Hp*) e o uso abusivo de drogas anti-inflamatórias não-esteroidais (DAINES) os principais fatores etiológicos associados com tal patologia[1].

Atualmente, os inibidores da bomba protônica, análogos das prostaglandinas e os antagonistas de receptores da histamina (Antagonistas H_2) são os fármacos de escolha para o tratamento desta patologia. No entanto, apesar da eficácia clínica destas classes de fármacos, a recorrência das lesões ulcerogênicas após retirada do tratamento farmacológico tem sido um importante fator que tem chamado a atenção de pesquisadores envolvidos nesta área[2]. Sendo assim, a busca de novas terapias farmacológicas para o tratamento de lesões ulcerogênicas, tais como as plantas medicinais, tem sido prática rotineira em todo o mundo.

As plantas medicinais têm sido ao longo de centenas de anos uma grande fonte de tratamento para as mais variadas patologias, tanto humanas, quanto animais[3]. Neste sentido, destaca-se o Brasil, país detentor da maior biodiversidade mundial. Estimativas apontam que no Brasil está presente cerca de 20% de tudo o que há de vida no planeta, em termos de diversidade biológica e, que em seu território de cerca de 8,5 milhões de Km^2, está presente a flora mais rica do mundo, com mais de 56.000 espécies de plantas, correspondendo a quase 19% da flora mundial[4,5].

Além de seu uso como substrato para a fabricação de medicamentos, as plantas são também utilizadas em práticas populares e tradicionais como remédios caseiros e comunitários, processo conhecido como medicina tradicional[6]. Tal fato contribui de maneira significativa para a ampla utilização das plantas medicinais, além de ser grande fonte inspiradora para valiosos estudos etnofarmacológicos.

Segundo estimativas, povos e comunidades tradicionais ocupam quase 25% do território nacional brasileiro, mas pouco disso é legalmente reconhecido[7]. No litoral sudeste e sul do Brasil existem, respectivamente, grupos populacionais de origem caiçara e açoriana, que habitam áreas de Mata Atlântica[8]. Muitas destas populações utilizam-se dos recursos naturais disponíveis nestas regiões para uso pessoal, bem como, para utilização comercial objetivando captação de recursos financeiros para seu sustento e estes são popularmente conhecidos como curandeiros, curandeiros ou ervateiros. Dentre os produtos vegetais mais amplamente utilizados como fonte de renda por estas populações, encontram-se preparações de plantas medicinais popularmente conhecidas como “garrafadas”.

Tal fato pode ser observado na Avenida 09 de Abril, centro da cidade de Cubatão-SP. No referido local, pode ser encontrada uma tenda administrada por um curandeiro da cidade que, por sua vez faz indicação de plantas medicinais na forma de "garrafadas" para o tratamento dos mais variados males. Dentre as diversas plantas indicadas pelo curandeiro, destacam-se no presente trabalho, cinco diferentes formulações na forma de "garrafadas" (Figura 1) indicadas para o tratamento das úlceras gástricas.

Sendo assim, considera-se relevante no presente trabalho análise fitoquímica das plantas utilizadas nas garrafadas utilizadas para o tratamento das úlceras gástricas, tendo em vista que a correlação entre a indicação popular e os dados fitoquímicos possam servir como importante suporte para futuras análises farmacológicas pré-clínicas, contribuindo deste modo para o desenvolvimento da Etnofarmacologia e consequentemente da Fitoterapia.



Figura 1. As cinco diferentes formulações na forma de "garrafadas", adquiridas para os estudos fitoquímicos.

Materiais e métodos

1. Aquisição do material vegetal

Para realização do estudo foram utilizadas cinco amostras distintas de garrafadas (G1, G2, G3, G4, G5) indicadas popularmente para o tratamento da úlcera gástrica. As mesmas foram adquiridas na Avenida 09 de Abril, centro da cidade de Cubatão-SP situada na cidade de Cubatão-SP, em abril de 2010.

Com relação à composição botânica das cinco garrafadas, de acordo as descrições e os nomes populares das plantas citadas pelo curandeiro fornecedor das garrafadas, a provável composição botânica de cada garrafada está demonstrada na tabela 1. O fornecedor mencionou também que estas plantas são as mais vendidas e utilizadas nesta região na forma de garrafadas para o tratamento de úlceras gástricas, sendo associadas e preparadas em água, deixando-se em maceração por quinze dias ao abrigo da luz, antes da comercialização.

Tabela 1. Provável composição botânica das cinco "garrafadas" (G1-G5) adquiridas para as análises fitoquímicas no presente trabalho

	COMPOSIÇÃO BOTÂNICA
GARRAFADA 01 (G1)	*Solanum paniculatum* *Maytenus ilicifolia* *Echinodorus Grandiflorus* *Anadenanthera colubrina* *Amburana cearenses* *Leonurus sibiricus* *Psychotria ipecacuanha*
GARRAFADA 02 (G2)	*Maytenus ilicifolia* *Amburana cearenses* *Psychotria ipecacuanha*
GARRAFADA 03 (G3)	*Echinodorus grandiflorus* *Amburana cearenses* *Leonurus sibiricus* *Anadenanthera colubrina* *Maytenus ilicifolia*
GARRAFADA 04 (G4)	*Maytenus ilicifolia* *Amburana cearenses* *Leonurus sibiricus*
GARRAFADA 05 (G5)	*Maytenus ilicifolia* *Amburana cearenses* *Psychotria ipecacuanha*

2. Preparação do material vegetal

Cada uma das cinco garrafadas (G1, G2, G3, G4, G5) foram filtradas através de funil e papel filtro. Foram separados 500 mL do filtrado de cada uma das amostras e submetidas ao rotaevaporador com temperatura controlada a 50º C obtendo-se deste modo 05 diferentes extratos aquosos secos. Os mesmos foram pesados e submetidos às análises fitoquímicas.

3. Análise fitoquímica para identificação cromática de alcalóides

Em 5 diferentes béqueres foram pesados 1,5 g de cada um dos extratos aquosos obtidos. A estes foram então adicionados 10 mL de água destilada e posteriormente 5 mL de ácido clorídrico 1%. As soluções obtidas foram colocadas em banho-maria por 30 min, objetivando deste modo a conversão dos alcalóides na forma de base livre para a forma de sal, aumentando assim a solubilidade. Após esfriar e filtrar a solução obtida, esta foi submetida às reações cromáticas de identificação.

3.1 Reação de Dragendorff

Em uma lâmina de vidro foram adicionadas algumas gotas do filtrado e 3 gotas do Reagente de Dragendorff. A reação é considerada positiva com o aparecimento de precipitado marrom-avermelhado. Para controle foram colocadas 3 gotas do filtrado sobre outra lâmina e realizou-se a comparação[9].

4. Análise fitoquímica para identificação de saponinas

4.1 Determinação do Índice de Espuma

Foram transferidos 5mL do extrato aquoso para cinco tubos de ensaio, sendo então agitados vigorosamente, vedando os tubos de ensaio com um filme plástico. A

reação é considerada positiva quando observado o aparecimento do anel de espuma persistente [9,10].

4.2 Teste de Ação Superficial

A um tubo de ensaio contendo extrato aquoso é realizada agitação enérgica, após agitação é verificada a formação de espuma, que não desaparece com a adição de um ácido mineral diluído (ácido clorídrico 10%), indicando presença de saponinas[10].

4.3 Reação de Salkowiski

Em 5 diferentes tubos de ensaio foram adicionados 25 mL do extrato aquoso e posteriormente 5mL de ácido clorídrico concentrado. As soluções obtidas foram submetidas a aquecimento por 10 minutos. Em seguida cada uma das soluções foi transferida para 5 diferentes funis de separação para procedimento de partição com 20 mL de clorofórmio em cada uma das amostras avaliadas. Após obtenção do extrato clorofórmico foram então separados 5 mL do mesmo em 5 diferentes tubos de ensaio e adicionou-se cuidadosamente pelas paredes do tubo, sem agitar, 2 mL do reagente de Salkowiski (H_2SO_4 concentrado). O aparecimento de um anel de coloração vermelha ou pardo-avermelhada caracteriza resultado positivo para saponinas que contenham o núcleo triterpênico, enquanto que, o anel de coloração rósea a violeta indica resultado positivo para saponinas que contenham o núcleo esteroidal[10].

5. Análise fitoquímica para identificação de taninos

Foram transferidos para 5 diferentes tubos de ensaio 2 mL extrato aquoso e posteriormente realizaram-se as reações descritas abaixo que foram comparadas com o controle. Para este, utilizou-se um tubo de ensaio contendo somente o extrato aquoso, sem nenhum reativo.

5.1 Reação com acetato de chumbo 10%

Foram adicionados 10 mL de ácido acético em 5 mL do extrato aquoso e cerca de 5mL de solução de acetato de chumbo 10%. Esta reação é considerada positiva para galhotaninos na presença de precipitado. Nestas circunstâncias, o ácido acético conserva dissolvidos as catequinas evitando sua precipitação[11].

5.2 Reação com sulfato de cobre 3 %

Foram adicionadas algumas gotas de solução aquosa a 3% p/v de acetato de cobre em 2 mL do extrato em cada um dos 5 tubos de ensaio. A formação de precipitado indica positividade para taninos[11].

5.3 Reação com cloreto férrico 2%

Em 5 diferentes tubos contendo 2 mL do extrato aquoso foram adicionados 5 mL de água destilada e algumas gotas da solução de cloreto férrico a 2%. Nesta reação os taninos hidrolisáveis produzem coloração azul-violeta e os taninos condensados coloração esverdeada[11].

6. Preparo do extrato aquoso seco para análise fitoquímica de flavonóides

Em 5 diferentes béqueres foram adicionados exatamente 1,5g do extrato aquoso seco de cada uma das garrafadas (G1, G2, G3, G4, G5). Em seguida cada uma das amostras foi tratada com 10 mL de éter de petróleo, agitando-se durante 10 minutos com aquecimento ocasional em banho-maria. Após a sedimentação do pó, retirou-se o líquido com uma pipeta de Pasteur. Foi em seguida adicionado ao pó que ficou dentro do béquer 10 mL de metanol aquecendo-se em banho-maria por 10 minutos, solubilizando com um bastão de vidro periodicamente. O material foi filtrado e evaporado na chapa de aquecimento sendo que no resíduo adicionou-se 5 mL de etanol, solubilizando com um bastão de vidro. Ao final foram obtidos 05 diferentes extratos etanólicos que, por sua vez, foram submetidos às reações de caracterização cromáticas conforme demonstrado a seguir.

6.1 Reação de Shinoda

Foram adicionados em 5 diferentes tubos de ensaio 2 mL do extrato etanólico obtido anteriormente e adicionados fragmentos de magnésio. Em seguida, adicionaram-se 5 gotas de HCl concentrado e observou-se a efervescência. O resultado é considerado positivo com a formação de coloração com tonalidade avermelhada (laranja, rosa, vermelho) comparada ao tubo controle[11].

6.2 Reação com hidróxido de sódio 2%

Foram adicionados em 5 diferentes tubos de ensaio 2 mL do extrato etanólico obtido anteriormente e adicionados 2mL de solução de hidróxido de sódio 2%. Considera-se o resultado positivo com a formação de coloração amarela comparada à solução controle[11].

6.3 Reação com cloreto férrico 4,5 %

Foram adicionados em 5 diferentes tubos de ensaio 2 mL do extrato etanólico e adicionadas 3 gotas da solução de cloreto férrico a 4,5%. Considera-se o resultado positivo com a formação da coloração amarela, verde, verde – castanho ou violeta comparada o tubo controle[11].

6.4 Reação com ácido sulfúrico concentrado

Foram adicionados em 5 diferentes tubos de ensaio 2 mL do extrato etanólico e adicionadas algumas gotas de ácido sulfúrico concentrado. Considera-se resultado positivo para flavonas e flavonóis com a formação de coloração fortemente amarelada. Para flavononas, o resultado é positivo com o aparecimento de coloração que podem variar de laranja a vermelho, e as chalconas e auronas formam coloração que variam do vermelho ao carmim[10].

Resultados

A triagem fitoquímica preliminar das garrafadas (G1, G2, G3, G4, G5) indicadas popularmente para o tratamento da úlcera gástrica indica a presença de metabólitos secundários vegetais pertencentes às classes dos Alcalóides, Flavonóides, Taninos e Saponinas (Tabela 2).

Tabela 2. Resultados das análises fitoquímicas das garrafadas.

	Identificação de Alcalóides	Identificação de Flavonóides				Identificação de Taninos		Identificação de Saponinas	
	Reação de Dragendorff	Reação de Shinoda	Reação com NaOH 2%	Reação com FeCl3 4,5%	Reação com H_2SO_4 Concentrado	Reação com Acetato de Chumbo 10%	Reação com Acetato de Cobre 3%	Reagente de Salkowiski	Índice de Espuma
GARRAFADA 01 (G1)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
GARRAFADA 02 (G2)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(-)	(+)
GARRAFADA 03 (G3)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(-)	(+)
GARRAFADA 04 (G4)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(-)	(+)
GARRAFADA 05 (G5)	(-)	(-)	(-)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)

(+) positivo; (-) negativo

Discussão

As plantas medicinais possuem um papel importante no desenvolvimento da busca de novas terapias farmacológicas. A amplitude de compostos químicos presentes nas mesmas aliadas às novas tecnologias favorece a trajetória para o desenvolvimento de novos fármacos. A triagem de plantas que apresentam potencial atividade terapêutica e que estimulem estudos científicos são fundamentadas através da busca de dados fitoquímicos e de informações acerca do uso das mesmas por parte da medicina tradicional[12].

Muitos são os trabalhos que geraram novas propostas terapêuticas a partir de estudos associando dados fitoquímicos com informações obtidas a partir da medicina tradicional. No entanto, apesar da vasta gama de informações no setor das plantas medicinais muitas plantas ainda não foram estudadas quanto à sua eficácia terapêutica. No entanto, muitas destas plantas ainda não estudadas já fazem parte integrante da prática médica popular. Dentre as mais variadas plantas utilizadas popularmente, destaca-se no presente trabalho as espécies *Amburana cearenses*; *Anadenanthera colubrina*; *Echinodorus grandiflorus*; *Leonurus sibiricus*; *Maytenus ilicifolia*;

Psychotria ipecacuanha e *Solanum paniculatum*. Estas, por sua vez, na forma de garrafadas têm ampla utilização terapêutica na cidade de Cubatão-SP para o tratamento das úlceras gástricas mediante prática da medicina tradicional.

A tempos a comunidade científica utiliza dos recursos vegetais na busca de novas propostas terapêuticas para o tratamento da patologia da úlcera gástrica. Exemplo clássico disto pode ser demonstrado através de estudos farmacológicos e clínicos, feitos a partir de 1988 com as folhas de *Maytenus officinalis* (Espinheira-Santa). Os resultados publicados a cerca desta planta entram em concordância com as experiências da medicina tradicional no tratamento de queixas dispépticas e suportam sua eficácia e segurança terapêutica no tratamento de úlcera péptica e dispepsia[13]. Tais dados serviram como suporte para que diversas indústrias farmacêuticas desenvolvessem diferentes formulações farmacêuticas a cerca de *Maytenus officinallis*, bem como a mesma atualmente integre a lista da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME) podendo oficialmente ser prescrita por médicos do sistema único de saúde[14].

A maior parte da flora medicinal é ainda desconhecida químico/farmacologicamente, e o saber tradicional a ela associado existe predominantemente em países em desenvolvimento. Este fato aplica-se no presente trabalho. Em pesquisa feita com curandeiros que atuam na Avenida 09 de Abril, centro da cidade de Cubatão-SP, foram citadas 7 plantas medicinais (*Amburana cearenses*; *Anadenanthera colubrina*; *Echinodorus grandiflorus*; *Leonurus sibiricus*; *Maytenus ilicifolia*; *Psychotria ipecacuanha* e *Solanum paniculatum*) preparadas em associação em 5 diferentes garrafadas (Tabela 1). Todos estes preparados foram indicados para o tratamento das úlceras gástricas. No entanto, apesar da indicação terapêutica destas formulações para o tratamento das úlceras gástricas, não foram encontrados em revisão na literatura nenhum dado científico que demonstre análise fitoquímica preliminar acerca de cada uma destas garrafadas. Os resultados obtidos (Tabela 2) demonstram que nas amostras avaliadas foram encontrados metabólitos secundários vegetais da classe dos alcalóides, flavonóides, saponinas e taninos.

Os alcalóides constituem um grupo heterogêneo de substâncias nitrogenadas, geralmente de origem vegetal, de caráter básico e que apresentam acentuada atividade farmacológica em animais. Diversos são os mecanismos atribuídos às atividades gastroprotetoras por parte dos alcalóides. Estudos realizados por Schmeller et al.[15], demonstram que alcalóides possuem afinidade aos receptores muscarínicos, contribuindo deste modo na redução da secreção ácida gástrica e consequentemente promovendo redução das lesões ulcerogênicas. Toma et al. [16], afirma em seus trabalhos que alcalóides tais como os pirrolizidínicos demonstram que são capazes de promover hipergastrinemia com consequente aumento da expressão do fator de crescimento epidermal (EGF) favorecendo deste modo o processo de cicatrização das lesões ulcerogênicas. Já Gyires e Zádori[17], atribuem as propriedades antiulcerogênicas de plantas ricas em alcalóides à capacidade destes em ativar os receptores α-2adrenérgicos e os receptores canabinóides. Sendo assim, muitos alcalóides promovem proteção gástrica mediante mecanismo de ação central. Sendo assim, é provável que parte da atividade gastroprotetora atribuída por parte dos ervateiros acerca da amostra correspondente à garrafada 04 (G4) esteja associada à presença de alcalóides.

Os compostos fenólicos correspondem a metabólitos secundários de grande interesse farmacêutico. Pertencem a esta classe os Flavonóides e Taninos, metabólitos encontrados em algumas das amostras avaliadas no presente estudo. Diversos trabalhos têm demonstrado que tais compostos fenólicos são capazes de promover tratamento das úlceras gástricas, sugerindo mecanismos antioxidantes, aumento dos níveis de prostaglandinas (PGE_2), inibição da secreção ácida-gástrica mediante bloqueio da H^+/K^+/ATPase e até mesmo capacidade de destruição da bactéria *Helicobacter pylori* [18]. Tais dados podem explicar os prováveis mecanismos antiulcerogênicos a cerca de amostras avaliadas uma vez que todas as amostras (G1, G2, G3, G4 e G5) apresentaram resultados positivos para a presença de Taninos. Os dados demonstram também que as amostras G2, G3 e G5 apresentaram positividade para a presença de Flavonóides.

Saponinas são metabólitos secundários vegetais que tem chamado atenção a alguns anos em virtude de sua diversidade estrutural, o que lhe confere uma série de atividades farmacológicas, tais como atividade hipocolesterolêmica, antitumoral, antidiabética, anti-inflamatória, antiagregante plaquetária, antifúngica e também antiulcerogênica[19]. Tais dados fortalecem a hipótese de que saponinas presentes na amostra (G5) também tenha contribuição para a atividade antiulcerogênica citada pelos curandeiros da cidade de Cubatão-SP.

Todos estes dados são de relevância científica, uma vez que fortalecem a Etnofarmacologia e estimula a busca de estudos mediante testes em animais de laboratório que possam evidenciar a provável atividade antiulcerogênica das garrafadas citadas no referido trabalho. Deste modo, espera-se que dados de análise fitoquímica preliminar associados às indicações populares a cerca destas garrafadas possam servir como suporte para futuros estudos científicos que, por sua vez, poderão contribuir no desenvolvimento de novas propostas terapêuticas para a patologia da úlcera gástrica.

Referências

1. Uyaniko A, Danalio, A, Akyuzi F, Ermis F, Gulluo M, Kapran Y, Demir K, Ozdil S, Besisiki F, Boztas G, MunganZ, Kaymako S. Etiological factors of duodenal and gastric ulcers. *Turk. J. Gastroenterol*. 2012; 23 (2): 99-103.
2. Arakawa T, Watanabe T, Tanigawa T, Tominaga K, Fujiwara Y, Morimoto K . Quality of ulcer healing in gastrointestinal tract: Its pathophysiology and clinical relevance. *World J. Gastroenterol*. 2012; 21; 18(35): 4811-4822.
3. Odhiambo JA, Lukhoba CW, Dossaji SF 2011. Evaluation of herbs of as potential drugs/medicines. *Afr. J. Tradit. Complemen.t Altern. Med*. 2011; 8(S):144-151.
4. Brasil - MMA (Ministério do Meio Ambiente). Primeiro relatório Nacional para a Convenção sobre Diversidade Biológica, Ministério do Meio Ambiente (MMA), Brasília. 1998.
5. Giulietti AM, Harley R M, De Queiroz, L P, Wanderley M G L.; Van Den Berg C. Biodiversidade e conservação das plantas no Brasil. *Megadiversidade*. 2005; 1, 52-61.
6. Brasil . Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde. 2006. 60 p.
7. Esterci N. Populações tradicionais. *In*: Ricardo, B. & Campanilli, M. (eds.). Almanaque Brasil Socioambiental. São Paulo, ISA. 2008.

8. Miranda TM, Hanazaki N. Conhecimento e uso de recursos vegetais de restinga por comunidades das ilhas do Cardoso (SP) e de Santa Catarina (SC), Brasil. *Acta Botan. Bras*. 2008; 22(1): 203-205.
9. Gambeta RM. Perfil Fitoquímico de Diferentes Extratos De Ilex paraguariensis St. Hilaire. Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões. Departamento De Ciências Da Saúde Curso De Farmácia. 2008.
10. Simões CMO, Schenkel EP, Gosman G, de Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. Farmacognosia da planta ao medicamento. Santa Catarina/ Rio Grande do Sul, UFRGS Editora, 5ª ed, p. 238. 2004.
11. Costa AF. Farmacognosia parte experimental III. 3ed., Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian. 2002.
12. Tang Y, Shang Q, Xiang J, Yang Q, Zhou Q, Li L, Zhang H, Li Q, Sun H, Guan A, Jiang W, Gai W. Integration of screening and identifying ligand(s) from medicinal plant extracts based on target recognition by using NMR spectroscopy. *Protocol Exchange*, 2012. doi:10.1038/protex.2012.060.
13. Santos-Oliveira R, Coulaud-Cunha S, Colaço W. Revisão da *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek, Celastraceae. Contribuição ao estudo das propriedades farmacológicas. *Rev. Bras. Farmacogn*. 2009; 19(2B): 650-659.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. Relação Nacional de Medicamentos Essenciais : RENAME 2017 / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos. – Brasília : Ministério da Saúde, 2017. 210 p.
15. Schmeller T, El Shazly A, Wink MJ 1997. Allelochemical Activities of Pyrrolizidine Alkaloids: Interactions with Neuroreceptors and Acetylcholine Related Enzymes. *Chem. Ecol*. 1997; 23, 399-416.
16. Toma W, Trigo JR, de Paula ACB, Souza Brito ARM. Modulation of gastrin and epidermal growth factor by pyrrolizidine alkaloids obtained from *Senecio brasiliensis* in acute and chronic induced gastric ulcers. *Can. J. Physiol. Pharmacol*. 2004; 82(5): 319-325.
17. Gyires K, Zádori Z. Analysis of central mechanisms involved in gastric mucosal integrity. *Neuropsychopharmacol. Hung*. 2008; 10(3): 121-12.
18. Sabiha S, Ahmad MA, Mohd A, Mohd A. Role of phenolic compounds in peptic ulcer: an overview. *J. Pharm. Bioallied. Sci*. 2011; 3(3): 361–367.
19. Haule EE, Moshi MJ, Nondo RS, Mwangomo DT, Mahunnah RL. A study of antimicrobial activity, acute toxicity and cytoprotective effect of a polyherbal extract in a rat ethanol-HCl gastric ulcer model. *BMC Res. Notes.* 2012; Oct 5(1): 546.