ARTIGO ORIGINAL

# Prospecção fitoquímica e avaliação da atividade antimicrobiana da planta *Fridericia patellifera*

**Jussara Alice Beleza Macedo[1]*, Delcio Dias Marques[2], Renildo Moura da Cunha[2], Samara Motter Detoni da Silva[3], Kennedy Lima da Silva[2], Ilia Gilmara Carvalho dos Santos[3]**

[1]*Programa de Pós-Graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para Amazônia. Universidade Federal do Acre, Rodovia BR 364, km 04 Distrito Industrial, 69.915-900, Rio Branco, Brasil*

[2]*Universidade Federal do Acre, Rodovia BR 364, km 04 Distrito Industrial, 69.915-900, Rio Branco, Brasil*

[3]*Universidade Federal do Amazonas, Av. General Rodrigo Octávio Jordão Ramos, 6200 Coroado I, 69080-005, Manaus, Brasil*

**Autor para correspondência: jussara.alice@gmail.com*

**RESUMO:** O uso de plantas medicinais no tratamento de doenças é amplo em todo o mundo, no Brasil devido à dificuldade ao acesso aos medicamentos industrializados e a questões culturais essa prática é muito comum. Desta forma, estudos que possibilitem o conhecimento de espécies com atividades farmacológicas e a certificação científica de espécies já utilizadas são de extrema relevância. O presente estudo teve por objetivo realizar a prospecção fitoquímica e a avaliação das possíveis atividades biológicas da planta *Fridericia patellifera* (Schltdl.) L.G. Lohmann, pelo seu uso na medicina popular e pelo potencial farmacológico da sua família (Bignoniaceae), a qual possui muitos gêneros com atividades biológicas comprovadas. O levantamento fitoquímico da espécie verificou que os metabólitos secundários presentes na planta assemelham-se aos encontrados em outras espécies do gênero e da família, aos quais são atribuídas as atividades farmacológicas. Na avaliação da atividade biológica frente ao *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, o extrato metanólico da *F. patellifera* inibiu o crescimento dos micro-organismos.
**Palavras-chave:** Bignoniaceae*, Fridericia patellifera,* atividade antimicrobiana, fitoquímica.

**ABSTRACT - Phytochemistry prospecting and evaluation of the antimicrobial activity of plant *Fridericia patellifera (Schltdl.) L.G. Lohmann.*** The use of medicinal plants in the treatment of diseases is wide around the world, in Brazil due to the difficulty of access to manufactured drugs and cultural issues this practice is very common. Studies are needed for knowledge of species with pharmacological activities and scientific certification species already used are very important. This study aimed to carry out phytochemical screening and evaluation of possible biological activities of *Fridericia patellifera* plant, for its use in folk medicine and the pharmacological potential of his family (*Bignoniaceae*), which has many genres with proven biological activity. Phytochemical survey of the species found that the secondary metabolites present in the plant are similar to those found in other species of the genus and family, to which the pharmacological activities are assigned. In the evaluation of biological activity against the *S. aureus*, *S. saprophyticus*, *E. coli* and *P. aeruginosa*, the methanol extract of *F. patellifera* inhibited the growth of microorganisms.
Key words: Bignoniaceae*, Fridericia patellifera,* antimicrobial activity, phytochemistry.

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é milenar, entretanto, desde o início deste século, tem ocorrido um crescente interesse pelo estudo de espécies vegetais e seu uso tradicional em diferentes partes do mundo (Cheikhyoussef et al. 2011). Valdir-Filho e Yunes (1998) apontaram que a maioria das plantas é desconhecida sob o ponto

Recebido: 06/08/2018
Aceito: 02/08/2022
Publicado: 20/03/2024
**ISSN 1983-084X**

© 2021 **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**/Brazilian Journal of Medicinal Plants.
This is an open access article under the CC BY-NC-ND license
(http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/).

de vista científico. Dentro de um universo de 250-500 mil espécies, somente cerca de 5% têm sua fitoquímica estudada e uma porcentagem menor, avaliadas sob os aspectos biológicos.

A família Bignoniaceae é composta por diversos gêneros, cujas espécies são amplamente utilizadas na medicina popular, dentre eles temos o gênero *Fridericia*, anteriormente identificado de *Arrabidaea*. As espécies *Fridericia chica* (Bonpl.) L.G.Lohmann (*A. chica*) e *Fridericia brachypoda* (DC.) Bureau (*A. brachypoda*) foram bem estudas e têm comprovadas atividades farmacológicas atribuídas, principalmente como anti-inflamatória, antimicrobiana, incluindo ação contra fungos e protozoários. Esses fatos tornam relevante o estudo de outras espécies do mesmo gênero, a fim de verificar as potenciais atividades farmacológicas.

*Fridericia patellifera* (Schltdl.) L.G. Lohmann é uma liana com distribuição do México ao Brasil. A investigação fitoquímica do extrato metanólico das folhas de *F. patellifera* possibilitou o isolamento de 7 (sete) compostos poucos frequentes na família Bignoniaceae, entre eles, a mangiferina. Todas as substâncias isoladas apresentaram atividade antioxidante. Esses compostos foram também testados *in vitro* contra o protozoário *Plasmodium falciparum,* agente etiológico da malária, apresentando relativa atividade frente a este patógeno (Martin et al. 2008).

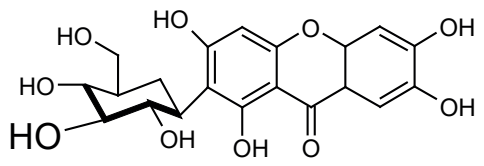


**Figura 1.** Mangiferina: xantona isolada das folhas de *Fridericia patellifera* com atividade antioxidante e antiprotozoária.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) incentiva a utilização de plantas medicinais e estudo para comprovação da eficácia destas (OMS 2014).

O ponto de partida para o desenvolvimento de novos fármacos são os ensaios pré-clínicos, onde se realizam análises *in vitro* e com animais. A partir desta primeira análise verificando-se os efeitos farmacológicos e excluindo-se os efeitos tóxicos o fármaco segue para outras fases de estudo. Quando se trata de plantas medicinais o procedimento é o mesmo e os estudos podem ser realizados tanto no extrato vegetal bruto, quanto em substâncias isoladas desses extratos.

Outro ponto importante em relação à pesquisa com plantas medicinais, em particular na investigação da atividade antimicrobiana é o aumento da resistência das bactérias frente aos antimicrobianos existentes.

Diversos estudos vêm sendo desenvolvidos e direcionados à descoberta de novos agentes antimicrobianos provenientes de extratos vegetais e outros produtos naturais, com o objetivo de descobrir compostos com atividade comparada a dos tradicionalmente utilizados, porém, com menor toxicidade, mais eficazes contra a resistência de micro-organismos patogênicos e com menor impacto ambiental (Bona et al. 2014).

Tendo em vista o grande potencial dos gêneros da família Bignoniaceae, em particular do *Fridericia,* foram realizadas a prospecção fitoquímica e a avaliação da atividade antimicrobiana de extratos das folhas da espécie *F. patellifera*. Este trabalho se justifica pela necessidade cada vez mais crescente de se estudar novos fármacos com potencial antimicrobiano, além de contribuir para o aproveitamento da grande biodiversidade brasileira.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta da espécie

A espécie vegetal foi coletada no mês de dezembro de 2012, no Parque Zoobotânico (PZ) da Universidade Federal do Acre (UFAC), localizado no município de Rio Branco, Estado do Acre, Brasil. Foram obtidas as exsicatas *in loco* e depositadas no Herbário do Parque Zoobotânico e identificadas por botânico do próprio herbário. A exsicata depositada neste herbário foi registrada com a numeração: *F. patellifera* (n. 2086).

### Preparação das amostras

As folhas frescas das quatro espécies foram separadas manualmente das partes lenhosas, limpas e secadas, separadamente à temperatura de 40 ºC, em estufa com circulação forçada de ar, no Laboratório da Unidade de Tecnologia de Alimentos (UTAL) da Universidade Federal do Acre. As folhas foram secas por 24 h, sendo em seguida trituradas em moinho de aço inox e armazenadas em saco plástico. O material triturado foi levado ao laboratório de Plantas Medicinais do Centro de Ciências Biológicas e da Natureza da UFAC, para a obtenção dos extratos.

### Preparação dos extratos

### Extrato hidroalcoólico

Os extratos hidroalcoólicos (EH) foram preparados conforme metodologia estabelecida por Mattos (1988). O material vegetal triturado foi

transferido para um Erlenmeyer, onde foi completado com o solvente extrator hidroalcoólico (etanol:água, 7:3, v/v) até a completa submersão do material. A extração foi procedida em recipiente fechado por 72 h à temperatura ambiente. Ao final, o extrato foi filtrado, utilizando inicialmente uma filtração simples com algodão e depois sobre papel filtro. O processo de extração foi repetido por três vezes. Os extratos obtidos foram concentrados em evaporador rotativo sob pressão reduzida e, posteriormente levado à estufa com circulação forçada de ar a 40 ºC, até completa secagem. Os extratos obtidos foram mantidos sob refrigeração até a realização dos ensaios fitoquimicos e biológicos.

**Preparação da fração aquosa do extrato hidroalcoólico**

A fração aquosa (FA) foi preparada com 500 mg do extrato hidroalcoólico (EH) a 30% (trinta por cento) em 100 ml de água destilada. A mistura foi solubilizada em sonicador e em seguida foi filtrada usando filtração simples com papel filtro. A fração aquosa (FA) depois de preparada foi armazenada em frasco âmbar e mantida em ambiente refrigerado.

**Preparação da fração metanólica do extrato hidroalcoólico**

A fração metanólica (FM) foi preparada com 500 mg do extrato hidroalcoólico (EH) em 100 ml de metanol. A mistura foi solubilizada em sonicador e em seguida foi filtrada usando filtração simples com papel filtro. A fração metanólica (FM) depois de preparada foi armazenada em frasco âmbar e mantida em ambiente refrigerado.

**Testes fitoquímicos**

As análises de prospecção fitoquímica visaram à caracterização qualitativa dos principais grupos químicos que representam os princípios ativos das drogas vegetais. As análises foram realizadas no laboratório de Plantas Medicinais do Centro de Ciências Biológicas e da Natureza da UFAC, conforme metodologia de Barbosa et al. (2004) e Matos (1988). A presença dos grupos metabólitos secundários se caracterizou pela utilização de reações de coloração ou de precipitação características desses grupos.

**Testes para fenóis e taninos**

A identificação dos fenóis e taninos foi realizada utilizando dois tubos de ensaio numerados. No primeiro foram adicionados 5 ml da FA e no segundo 5 ml de água destilada (ensaio branco). Posteriormente foi adicionado 3 gotas de solução alcoólica de $FeCl_3$ a 1% em cada tubo de ensaio. Após agitação foi observado a mudança na coloração ou formação de precipitado abundante, sempre comparando com o teste em branco (água + $FeCl_3$). A presença de:

- Coloração entre o azul e o vermelho é indicativo de presença de fenóis, quando o teste em branco for negativo;
- Precipitado de tonalidade azul indica a presença de taninos pirogálicos (taninos hidrolisáveis);
- Precipitado de tonalidade verde indica a presença de taninos flobafênicos (taninos condensados).

**Teste para saponinas**

A pesquisa de saponinas foi realizada usando uma alíquota de 5 ml da FA, em um tubo de ensaio. Em seguida foram adicionados 15 ml de água destilada e agitada vigorosamente durante 2 min, com o tubo de ensaio fechado. A formação de uma camada de espuma permanecendo estável por mais de 30 min é considerado positivo para saponinas.

**Teste para confirmação de saponinas**

A confirmação de saponinas foi realizada utilizando 2 ml de HCl concentrado ao conteúdo do tubo de ensaio onde foi realizado o teste de saponinas. Após a adição do ácido, deixar pelo menos 60 min imerso em banho-maria. Retirar e deixar esfriar e em seguida neutralizar com NaOH a 6 mol/l, usando gota a gota, até pH neutro. A presença de precipitado e a não formação de espuma confirma a presença de saponinas.

**Testes para ácidos orgânicos**

A identificação dos ácidos orgânicos foi realizada utilizando uma alíquota de 2 ml da FA em um tubo de ensaio. Posteriormente, foram adicionadas 18 gotas do reativo de Pascová A e em seguida 2 gotas do reativo de Pascová B. A descoloração do reativo representa reação positiva para ácidos orgânicos. O reativo de Pascová A foi preparado usando 0,075 g de verde de bromocresol mais 0,25 g de azul de bromofenol dissolvidos em etanol até completar a solução de 100 ml. Enquanto o reativo de Pascová B foi preparado uma solução aquosa, dissolvendo 0,25 g de $KMn0_4$, mais 0,25 g de $Na_2CO_3$ até completar 100 ml de solução.

**Teste para flavonoides**

A pesquisa de flavonoides foi realizada conforme a reação de Shinoda ou reação de cianidina. Em um tubo de ensaio foram adicionados 10 ml de FM, em seguida foi acrescentado 5 gotas de HCl concentrado e raspas de magnésio. O surgimento de uma coloração rósea na solução indica reação positiva de flavonoides.

**Teste para sesquiterpenolactonas e outras lactonas**

A identificação qualitativa de sesquiterpenolactonas e demais lactonas foi realizada com uma alíquota de 3 ml da FM em um tubo de ensaio. Ao tubo de ensaio foram adicionados 12 gotas de solução alcoólica de cloridrato de hidroxilamina ($NH_2OH.HCl$) a 10% e 2 gotas de solução metanólica de KOH a 10%. A mistura reacional foi aquecida suavemente em banho-maria por 2 min. Em seguida foi esfriada e acidificada com solução de HCl a 1 mol/l. Depois de acidificar, foi adicionado uma gota de $FeCl_3$ a 1%. O aparecimento de coloração violeta indica reação positiva para sesquiterpenolactonas e outras lactonas.

**Teste para alcaloides**

A pesquisa para alcaloides foi realizada usando os reativos característicos para identificação de alcaloides: reativo de Bouchardat, reativo de Dragendorff e reativo de Mayer. A presença de alcaloides ocorre com a formação de precipitado com a seguinte coloração:

Reativo de Bouchardat: precipitado laranja avermelhado

Reativo de Dragendorff: precipitado vermelho tijolo

Reativo de Mayer: precipitado branco

**Avaliação da atividade antimicrobiana**

Na avaliação da atividade antimicrobiana foram utilizadas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os extratos foram avaliados sua eficácia frente aos microrganismos: *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538P), *Staphylococcus saprophyticus* (ATCC 15305), *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 15442), doados pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS), Laboratório de Micro-Organismos de Referência da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), com sede no Rio de Janeiro-RJ.

A avaliação da atividade antimicrobiana foi realizada de acordo com o estabelecido pelo NCCLS (National Committe for Clinical Laboratory Standards) e foram realizados no Laboratório de Microbiologia do Instituto de Ciências Exatas e Tecnologia da UFAM.

**Preparação dos inóculos**

Os microrganismos liofilizados foram ativados em caldo Triptona Soja (TSB) e incubados por 24 h a 37,0 ºC. Após a incubação as cepas foram semeadas em tubo de ensaio com meio de cultura invertido Muller Hinton por 24 h a 37,0 ºC. Posteriormente, as cepas foram então semeadas em placa de Petri com meio de cultura Ágar Muller Hinton e novamente incubou-se por 24 h a 37,0 ºC.

A partir das colônias originadas na placa de Petri foi preparada a suspensão de bactérias (inóculo) em tubos de ensaio contendo caldo triptona de soja (TSB). A turbidez dos tubos foi ajustada com a escala 0,5 de MacFarland que apresenta aproximadamente 1,5 x $10^8$ células/ml, por meio de medida em espectrofotômetro em leitura no comprimento de onda de 530 nm.

**Preparação dos extratos**

Foram utilizados dois tipos de extratos para cada espécie, com base nos extratos preconizados para análise fitoquímica, sendo um extrato clorofórmico e outro metanólico. Os extratos clorofórmio e metanólico foram preparados em um béquer de 10 ml usando 500 mg de extrato hidroalcoólico (EH) que foi dissolvido com 5 ml de cada solvente (clorofórmio e metanol), obtendo no final uma solução de 100 mg/ml.

A atividade antimicrobiana foi avaliada testando os extratos frente aos microrganismos, realizada por meio do teste de difusão em disco no meio ágar. O inóculo foi semeado em placas de Petri contendo Ágar Muller Hinton. Com auxílio de um swab estéril, foi semeado em quatro direções, assegurando que a suspensão de bactérias fosse distribuída de forma uniforme por toda a placa de Petri. Após 5 min, para fixação da suspensão ao meio, foi adicionado discos de papel de filtro estéril impregnados com 10 µl dos extratos (0,1 mg/µl) e dos solventes. Como controle positivo foram utilizados discos de antibiograma de amoxicilina para as bactérias gram-positivas (gênero *Staphylococcus*) e norfloxacina para bactérias gram-negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*).

As placas foram incubadas por 24 h a 37,0 ºC, após a incubação as placas foram analisadas para verificação da formação dos halos de inibição.

A sensibilidade do microrganismo foi medida a partir do diâmetro do halo de inibição, sendo esta medida realizada com auxílio de um paquímetro digital Digimess®.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

**Testes fitoquímicos**

A espécie apresentou resultados muito semelhantes, aos encontrados na literatura para outras espécies do gênero e com a família Bignoniaceae. A Tabela 1 apresenta os resultados da prospecção fitoquímica.

Na pesquisa de taninos e compostos fenólicos a espécie apresentou alta intensidade de coloração, indicando grande concentração desses metabólitos secundários, corroborando o estudo de Martin (2008), que verificou a presença de compostos antioxidantes na espécie e com

estudos de outras espécies do gênero, esta confirmação ocorreu também para as saponinas. Alves et al. (2010) verificaram a presença de fenóis, antocianinas, antocianidinas, taninos condensados e saponinas na tintura da *F. chica.*

**Tabela 1.** Resultados da prospecção fitoquímica qualitativa das folhas de *Fridericia patellifera*

| Metabólitos Pesquisados | *Fridericia . patellifera* | | |
|---|---|---|---|
| | FAQ | FM | EH |
| Ácidos Orgânicos | - | | |
| Alcaloides | | | - |
| Fenóis | +++ | | |
| Taninos pirogálicos | - | | |
| Taninos flobafênicos | +++ | | |
| Flavonoides | | +++ | |
| Saponinas | +++ | | |
| Sesquiterpeno-lactonas | | - | |

**Teste microbiológicos**

A metodologia utilizada nesta pesquisa foi a difusão em ágar, sendo observada a Concentração Inibitória Mínima (CIM) que é a quantidade da substância necessária para inibir a ação do micro-organismo. Ostrosky et al. (2008), realizando uma revisão dos métodos utilizados em pesquisa, concluíram que o método de difusão em ágar é o método mais utilizado devido à simplicidade de execução e o baixo custo.

A CIM foi medida a partir do diâmetro do halo de inibição de crescimento bacteriano. Na literatura encontramos diferentes considerações sobre o diâmetro do halo em relação à sensibilidade microbiana. Em alguns trabalhos considerou sensível o aparecimento do halo, outros a sensibilidade do microrganismo foi relacionada à inibição do antimicrobiano utilizado como controle, sendo sensíveis as cepas que tiverem o crescimento igual ou superior ao controle, variando de sensível, moderadamente sensível e resiste (Karaman et al. 2003; Ostrosky et al. 2008). Neste trabalho foi considerado sensível o halo de inibição igual ou superior a 10 mm.

O extrato clorofórmico não inibiu o crescimento bacteriano, sendo assim os micro-organismos não foram sensíveis ao extrato na concentração testada 0,1 mg/µl. O extrato metanólico apresentou atividade frente a todas as cepas testadas (Tabela 2). Com base nos resultados foi verificada a necessidade de realizar um estudo microbiológico mais aprofundado, incluindo a utilização de diferentes concentrações dos extratos, a fim de se determinar um perfil de inibição microbiana para a espécie.

Os resultados da prospecção fitoquímica corroboram as informações verificadas na literatura, para a espécie, gênero e família, o que evidência a relevância dos estudos com a *F. patellifera*, pelo seu potencial farmacológico.

A resposta frente aos micro-organismos testados na avaliação da atividade biológica reforça a relevância do presente estudo, diante da necessidade de desenvolvimento de novos recursos terapêuticos para o combate de infecções e vencer os grandes problemas de resistência aos antimicrobianos da atualidade.

## CONCLUSÃO

Em síntese, sendo este estudo de caráter inovador, e de nível pré-clínico, é um ponto de partida para estudos mais detalhados e profundos da espécie. Espera-se que o mesmo sirva de incentivo e norteador metodológico para novas pesquisas com plantas medicinais, a fim de suprir as deficiências de suprimento de matérias primas de origem nacional e as necessidades de novos fármacos antimicrobianos e de outras classes farmacológicas.

## AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem à Fundação Oswaldo Cruz, Universidade Federal do Amazonas e Universidade Federal do Acre. Este trabalho foi financiado com recursos dos próprios autores.

**Tabela 2.** Resultados dos testes microbiológicos do extrato metanólico

| Espécies | Resultados em Halos (mm) | | | |
|---|---|---|---|---|
| | GRAM + | | GRAM - | |
| | *S. aureus* | *S. saprophyticus* | *E. coli* | *P. aeruginosa* |
| *Fridericia patellifera* | 15 | 16 | 15 | 14 |

## CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

J.A.B.M. foi responsável pelo desenvolvimento do trabalho, análises e preparação da versão final do manuscrito; D.D.M. e R.M.C. realizaram o desenvolvimento e execução do trabalho e análises fitoquímicas; K.L.S. colaborou nas análises fitoquímicas; S.M.D.S. e I.G.C.S. colaboraram na cultura de micro-organismos e nas análises microbiológicas.

## DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSES

Os autores declaram que não há conflito de interesse.

## REFERÊNCIAS


Alves MSM, Mendes PC, Vieira JGP, Ozela EF, Barbosa L R, Silva-Junior JO C (2010) Análise farmacognóstica das folhas de *Arrabidaea chica* (Humb. & Blonpl.) B. Verlot., Bignoniaceae. Rev Bras Farmacogn 20(2):215-221. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000200013

Barbosa WLR, Quinard E, Tavares ICC, Pinto LN, Oliveira FQ, Oliveira RM (2004) Manual para análise fitoquímica e cromatográfica de extratos vegetais. 2.ed. Belém: Ed. UFPA. 19p.

Bona EAM, Pinto FGS, Fruet TK, Jorge TCM, Moura AC (2014) Comparação de métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos vegetais aquosos e etanólicos. Arq Inst Biol 81(3):218-225. https://doi.org/10.1590/1808-1657001192012

Cheikhyoussef A, Shapi M, Matengu K, Ashekelle HM (2011) Ethnobotanical study of indigenous knowledge on medical plant use by traditional healers in Oshikoto region, Namibia. J Ethnobiol Etnomed 7(10):1-11. https://doi.org/10.1186/1746-4269-7-10

Karaman I, *Şahin* F, Güllüce M, *Ögütçü* H, *Şengül* M, Adigüzel A (2003) Antimicrobial activity of aqueous and methanol extracts of *Juniperus oxycedrus* L. J Ethnopharmacol 85:231-235. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(03)00006-0

Martin F, Hay AE, Cressend D, Reist M, Vivas L, Gupta MP, Carrupt PA, Hostettmann K (2008) Antioxidant C-glucosylxanthones from the leaves of *Arrabidaea patellifera*. J Nat Prod 71:1887-1890. https://doi.org/10.1021/np800406q

Matos FJA (1988) Introdução a Fitoquímica Experimental. Fortaleza: UFC.124p.

Ostrosky EA, Mizumoto MK, Lima MEL, Kaneko TM, Nishikawa SO, Freitas BR (2008) Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de plantas medicinais. Rev Bras Farmacogn 18(2):301-307. https://doi.org/10.1590/S0102-695X2008000200026

Organização Mundial de Saúde (OMS) (2015) em: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/95008/1/9789243506098_spa.pdf Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional - 2014-2023. Publicado na internet; https://www.who.int/

Valdir-Filho C, Yunes RA (1998) Estratégias para obtenção de compostos farmacologicamente ativos a partir de plantas medicinais: conceitos sobre modificação estrutural para otimização da atividade. Quím Nova 21(1):99-105. https://doi.org/10.1590/S0100-40421998000100015