UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Análise fitoquímica e avaliação dos efeitos dos tipos de adubação,
da radiação solar e do estresse hídrico, no acúmulo de metabólitos
secundários em espécies do gênero *Mikania***

Carlos Alexandre Carollo

Ribeirão Preto
2008

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

**Análise fitoquímica e avaliação dos efeitos dos tipos de adubação,
da radiação solar e do estresse hídrico, no acúmulo de metabólitos
secundários em espécies do gênero *Mikania***

Tese de Doutorado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências
Farmacêuticas para obtenção do Título de
Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Produtos Naturais
e Sintéticos.

Orientado: Carlos Alexandre Carollo

**Orientadora: Dionéia Camilo Rodrigues
de Oliveira**

**Ribeirão Preto
2008**

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE.

Carollo, Carlos Alexandre

Análise fitoquímica e avaliação dos efeitos dos tipos de adubação, da radiação solar e do estresse hídrico, no acúmulo de metabólitos secundários em espécies do gênero *Mikania*. Ribeirão Preto, 2008.

228 p. : il. 30 cm.

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto/USP – Área de concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientador: Oliveira, Dionéia Camilo Rodrigues de

1. *Mikania*. 2. Fitoquímica. 3. Metabólitos secundários 4. Validação

FOLHA DE APROVAÇÃO

Carlos Alexandre Carollo

Análise fitoquímica e avaliação dos efeitos dos tipos de adubação, da radiação solar e do estresse hídrico, no acúmulo de metabólitos secundários em espécies do gênero *Mikania*.

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas para obtenção do Título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Produtos Naturais e Sintéticos.

Orientadora: Dionéia Camilo Rodrigues de Oliveira

Aprovado em:

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____ Assinatura: _____

Dedico este trabalho a minha querida Aline, por ser esta pessoa maravilhosa, conseguindo renovar a minha admiração diariamente; pelo apoio incondicional, estímulo e por trazer alegria em minha vida.

AGRADECIMENTOS

- A Deus, por me dar sabedoria para a realização deste trabalho;
- À Prof^a. Dr^a. Dionéia Camilo Rodrigues de Oliveira, pela confiança em mim depositada, pela orientação deste trabalho, pela amizade e, principalmente, por ter sido um grande exemplo de caráter e sabedoria. Muito Obrigado;
- Aos meus Pais, Carlos e Zoleide, e minhas irmãs, Camila e Claudia, que mesmo estando longe são meu porto seguro;
- Aos meus sobrinhos Pedro Affonso, Mariana e Max, vocês alegam minha vida;
- Ao Prof. Dr. Norberto Peporine Lopes (Betão), pela grande amizade, pelos conselhos e por ter me adotado em seu laboratório, sempre me estimulando e acreditando em meu potencial;
- Aos demais Profs. do Laboratório de Química Orgânica, Hosana, João e Diones, sempre colaborando de alguma forma para a realização desse trabalho;
- Ao Dr. Arnildo Pott, da EMBRAPA de Campo Grande, por se disponibilizar a entrar de “UNO” no pantanal, para realização da primeira coleta;
- À Prof^a. Dr^a. Maria do Carmo Vieira, pelas discussões, sugestões na etapa do cultivo e por aceitar realizar este trabalho e à sua aluna de doutorado Inez Aparecida de Oliveira Pelloso, que sempre me ajudou com as coletas e manutenção do cultivo;
- À Janaína Monteiro de Souza, orientada do Prof. Dr. Carlos Alberto Martinez y Huaman, pelo fornecimento dos cultivares submetidos a estresse luminoso e hídrico;
- Aos técnicos do laboratório, em especial ao Tomaz e à Cristina, pela contribuição para realização deste trabalho, sempre disponíveis e prontos para ajudar;
- À secretária do laboratório, Carla, pelas inúmeras vezes que me ajudou;
- Ao Gobbo, pela amizade, pelas experiências divididas e por me ajudar nas etapas iniciais das análises histoquímicas;
- Aos demais colegas de laboratório, Amanda, Ana Ligia, Cabeça, Dayana, Denise, Estela, Fernanda, Ganso, Mazza, Michel, Miller, Mineiro, Patricia, Rafael, Sakamoto, Silvia, Solange, Vessechi e a todos os outros da faculdade que eu tive convívio estes anos, pela amizade, discussões enriquecedoras e sugestões para o desenvolvimento do trabalho;
- A todos os amigos que tornaram a vida em Ribeirão Preto mais alegre, em especial: Alessandro, Ana, Luizão, Lu, Fernando, Paulinha, Daniel, Dalton, Fabio, Camila, Rose, Thais, Cleber e Lidiane;

- Ao Prof. Dr. Luiz Alberto Beraldo de Moraes e à Prof^a. Dr^a. Pierina Sueli Bonato, pelas importantes sugestões e correções durante a etapa de qualificação;
- Ao Prof. Dr. Marcelo Dias Baruffi, por permitir a utilização do microscópio de fluorescência em seu laboratório e à prof^a. Dr^a. Simone de Pádua Teixeira e suas alunas, pelas dicas e orientações para a obtenção dos cortes histológicos;
- Aos Profs. da FCFRP, que sempre estiveram prontos para ajudar, dividindo seus conhecimentos e experiências;
- À Virginia, sempre prestativa na obtenção dos espectros de RMN;
- Ao Prof. Dr Roberto Lourenço Esteves por ter identificado as espécies botânicas;
- Aos funcionários da seção de Pós-graduação, Rosana, Ana, Eleni e Carlos, pelo profissionalismo;
- À FAPESP pela bolsa concedida e pelo auxílio financeiro para realização deste projeto;
- Ao CNPq e CAPES pelo apoio financeiro;
- A todos aqueles que contribuíram de alguma forma para realização deste trabalho.

RESUMO

CAROLLO. C. A. **Análise fitoquímica e avaliação dos efeitos dos tipos de adubação, da radiação solar e do estresse hídrico, no acúmulo de metabólitos secundários em espécies do gênero *Mikania***. 2008. 228f. Tese (Doutorado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Mikania é o maior gênero da tribo Eupatorieae, com cerca de 430 espécies, sendo amplamente distribuído no Brasil, com aproximadamente 200 espécies descritas. Dentro deste gênero, *Mikania cordifolia*, *M. micrantha* e *M. glomerata* são comumente chamadas de “guaco” e estão entre as espécies mais usadas popularmente, principalmente para o tratamento de febre, reumatismo, doenças do trato respiratório e contra picadas de cobra. No presente trabalho, foram realizados estudos fitoquímicos destas três espécies e foram analisados os efeitos dos tipos de adubação, da radiação solar e do estresse hídrico sobre a produção de metabólitos secundários. Primeiramente, através de estudos fitoquímicos, foram identificados 62 compostos. As frações polares das espécies apresentaram como compostos majoritários derivados fenilpropanóicos, destacando-se o Ácido 3,5-dicafeoilquínico em *M. glomerata* e *M. micrantha* e o Ácido Fertárico em *M. cordifolia*. Na espécie *M. glomerata* também foram identificados derivados do Ácido glucárico di e tri esterificados por ácidos caféicos, até o momento não descritos na literatura, além de flavonóides sulfatados, os quais também estão presentes em *M. micrantha*. Nas frações apolares foi verificada a presença de triterpenos, principalmente em *M. cordifolia* e derivados do Ácido Caurenóico em *M. glomerata* e *M. micrantha*. As lactonas sesquiterpênicas foram encontradas em *M. cordifolia* (esqueleto melampolido) e em *M. micrantha* (esqueleto micranolido). A análise dos cultivares de *M. glomerata* e *M. cordifolia*, revelou uma grande influência das condições de cultivo na composição dos metabólitos secundários. Os experimentos mostraram uma grande variação entre a concentração dos compostos presentes nas duas espécies de *Mikania*, sendo verificado que as condições de cultivo e principalmente as taxas de luminosidade são de extrema importância na acumulação desses metabólitos. O estresse hídrico não apontou efeitos significativos no acúmulo de substâncias em *M. glomerata*. As análises histoquímicas se mostraram eficazes na obtenção de informações a respeito da localização de compostos fenólicos nas folhas de *M. glomerata*.

Palavras-chave: *Mikania*, Fitoquímica, Metabólitos secundários, Validação.

ABSTRACT

CAROLLO, C. A. **Phytochemical analysis and evaluation of the effects of the fertilization type, solar radiation and hydric stress, in accumulation of secondary metabolites in species of the gender Mikania.** 2008. 228p. Thesis (Doctoral). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2008.

Mikania is the largest gender of the tribe Eupatorieae, with about 430 species, being distributed thoroughly in Brazil, with approximately 200 described species. In this gender, *Mikania cordifolia*, *M. micrantha* and *M. glomerata* are commonly called "guaco" and are among the more popularly used species, mainly for the treatment of fever, rheumatism, diseases of the breathing tract and against snake bites. In the present work, phytochemical studies of these three species were carried out and the effects of the fertilization types, the solar radiation and the hydric stress upon the production of secondary metabolites were analyzed. Firstly, through phytochemical studies, 62 compounds were identified. The polar fractions of the species presented as majority compounds phenylpropanoic derivatives: 3,5-Dicaffeoylquinic acid in *M. glomerata* and *M. micrantha* and Fertaric acid in *M. cordifolia*. In *M. glomerata* were also identified glucaric acid derivatives di- and tri-esterified with cafeic acids, which are no described in the literature until the moment, besides sulfated flavonoids, which are also present in *M. micrantha*. In the apolar fractions the triterpenes presence were verified mainly in *M. cordifolia* and kaurenoic acid derivatives in *M. glomerata* and *M. micrantha*. The sesquiterpene lactones were found in *M. cordifolia* (melampolide skeleton) and in *M. micrantha* (micranolide skeleton). The analysis of *M. glomerata* and *M. cordifolia* cultivars revealed a great influence of the cultivation conditions in the secondary metabolites composition. The experiments showed a great variation among the concentration of the compounds in the two species of *Mikania*, being verified that the cultivation conditions and mainly the taxes of solar radiation are of extreme importance in the accumulation of these metabolites. The hydric stress didn't have significant effects in the accumulation of substances in *M. glomerata*. The histochemical analyses were effective in supply information regarding location of phenolic compounds in the leaves of *M. glomerata*.

Keywords: *Mikania*, Phytochemistry, Secondary Metabolites, Validation.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

2X, 3X e 4X	Número de vezes que as placas foram eluídas
3,5-DCQ	Ácido 3,5-dicafeoilquínico
ABAP	2,2'-azobis (2-amidinopropano)
AcOEt	Acetato de etila
BHA	Hidroxianisol butilado
BHT	Hidrotolueno butilado
CCDC	Cromatografia em camada delgada comparativa
CCDP	Cromatografia em camada delgada preparativa
CG	Cromatografia gasosa
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLV	Coluna líquida a vácuo
CPQBA	Centro Pluridisciplinar de Pesquisas Químicas, Biológicas e Agrícolas
CV	Coeficiente de variação
d	Dubleto
DAD	Detector de arranjo de diodos
DC	Dicroísmo circular
DCM	Diclorometano
dd	Duplo dubleto
ddl	Duplo dubleto largo
DEPT	Distortionless enhancement by polarization transfer
DEQ	Detector eletroquímico
DIC	Detector por ionização de chama
dl	Dubleto largo
DMSO	Sulfóxido de dimetila
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazil
ELSD	Detector evaporativo por dispersão da luz
EM	Espectro de massas
EM-EM	Espectro de massas acoplado
ESI	Ionização por electrospray
EtOH	Etanol
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HP-1	100% Dimetilpolisiloxano
HP-50	(50%-Fenil)-metilpolisiloxano
HTS	High-throughput screaning
Hx	Hexano
IE	Espectro de massas por impacto de elétrons
IV/FT	Espectro no infravermelho com transformada de Fourier
J	Constante de acoplamento
m	Multiplete

M	Multiplicidade
<i>m/z</i>	Relação massa/carga
O	Oxigênio singleto
P.I.	Padrão interno
PA	Para análise
PM	Peso molecular
ppm	Partes por milhão
Ppt-1	Precipitado 1
r	Coefficiente de correlação linear
Rf	Fator de retenção
RMN ¹³ C	Ressonância magnética nuclear de carbono 13
RMN ¹ H	Ressonância magnética nuclear de hidrogênio
rpm	Rotações por minuto
s	Singleto
SDS	Docedil sulfato de sódio
Si-gel	Sílica-gel
sl	Singleto largo
t	Tripleto
TIC	Cromatograma de íons totais
tl	Tripleto largo
TMS	Tetrametilsilano
TRR	Tempo de retenção relativa
uHTS	ultra High-throughput screening
<i>u.m.a.</i>	Unidade de massa atômica
UV	Ultravioleta
VIS	Visível
δ	Deslocamento químico em partes por milhão

SUMÁRIO

RESUMO	III
ABSTRACT	IV
LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	V
1 INTRODUÇÃO	2
1.1 O CULTIVO DE PLANTAS MEDICINAIS	3
1.2 A FAMÍLIA ASTERACEAE	4
1.3 O GÊNERO <i>MIKANIA</i>	6
1.3.1 Atividades biológicas	6
1.3.2 Composição Química	7
5 CONCLUSÕES	13
6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais pelo homem vem desde seus primórdios. Até o século XIX, as plantas medicinais e seus extratos constituíam a maioria dos medicamentos, que, naquela época, pouco se diferenciavam dos remédios usados na medicina popular (Schenkel; Gosmann; Petrovick, 2002).

Esta tendência persistiu até o início do século passado, quando ocorreu uma mudança nesta postura pelo descobrimento de diversas substâncias, como os anestésicos, os antibióticos e as sulfas, que tiveram um grande impacto no tratamento de doenças que afligiam a população e para as quais as plantas medicinais e seus extratos exibiam pouca eficácia. No entanto, as expectativas exageradas em torno destes produtos, fazendo crer que para cada moléstia existia um medicamento, os efeitos colaterais e tóxicos produzidos pelos mesmos e a dificuldade de acesso de amplas camadas da população aos medicamentos levaram ao ressurgimento das plantas medicinais como importantes recursos terapêuticos (Simões et al., 1989).

De fato, as plantas são reconhecidas por sua habilidade em produzir uma grande variedade de metabólitos secundários e pelo seu uso na medicina popular para o tratamento de uma ampla gama de doenças (Cragg et al., 1999). Estes metabólitos são biossintetizados pelas plantas para diferentes propósitos, que incluem regulação do crescimento, interações intra e interespecíficas, proteção contra radiação UV e defesa contra predadores e infecções (Verpoorte, 1998; Wills; Bone; Morgan, 2000; Gobbo-Neto; Lopes, 2007). Muitos destes produtos naturais têm apresentado interessantes atividades biológicas e farmacológicas e são usados como agentes quimioterápicos ou servem como ponto de partida para o desenvolvimento de novos medicamentos (Verpoorte, 2000).

Em uma recente revisão, Newman e Cragg (2007) mostraram a importância dos produtos naturais para o desenvolvimento de novas drogas nos últimos 25 anos, principalmente para o tratamento do câncer e doenças infecciosas, onde mais de 60% dos medicamentos provêm de produtos naturais ou derivados destes. Estas drogas também estão bem representadas entre os medicamentos mais vendidos no mundo: no período de 2000-2002, a percentagem destes derivados de origem natural foi de 40% em 2000, 24% em 2001 e 26% em 2002 (Butler, 2004).

A forma de analisar estes produtos naturais também tem sofrido grandes transformações nos últimos anos. Com o advento de numerosas tecnologias, os métodos de isolamento, identificação e avaliação das atividades biológicas dos compostos encontrados na natureza estão se tornando mais rápidos e eficazes. Uma ferramenta que tem tornado bastante evidente esta mudança é a inserção de técnicas de análise hifenadas como o CG-EM, CLAE-EM-EM, CLAE-RMN, CLAE-DC, CLAE-ELSD etc. Além disso, surgiram novas técnicas visando o descobrimento de medicamentos, entre elas a triagem virtual em bancos de dados na busca por compostos ativos “In silico screening” (revisado em Kerber et al., 2004) e a química combinatória (revisada em Miertus; Fassina; Seneci, 2000). Esta última teve sua ascensão na década de 90 e hoje se encontra em baixa devido à falta de resultados expressivos (Lahana, 1999). Mas, apesar disto, alguns pesquisadores estão retomando a química combinatória e utilizando como produtos de partida compostos naturais, sendo este novo conceito chamado de química biocombinatória (Ganesan, 2004; Lamb; Wright, 2005). A química combinatória gera uma quantidade enorme de moléculas, então, juntamente com ela, foram desenvolvidos os ensaios em larga escala chamados de “High-Throughput Screening” (HTS) e “ultra High-Throughput Screening” (uHTS) (revisados em Hoeffer; Zbinden, 2004). Todas estas técnicas visam aumentar a eficácia e diminuir o tempo de “desenvolvimento” de novos protótipos, conseqüentemente, diminuindo o custo dos mesmos. Estas técnicas têm um enorme potencial se for explorada a diversidade estrutural encontrada nos produtos naturais, a qual é maior do que a apresentada pelos produtos sintéticos (Feher; Schmidt, 2003).

1.1 O CULTIVO DE PLANTAS MEDICINAIS

A utilização de plantas medicinais nos países ocidentais é, atualmente, um importante fator na atenção à saúde (Wills; Bone; Morgan, 2000). Até mesmo nos países industrializados, os produtos feitos a partir de plantas medicinais têm se tornado muito populares, sendo considerados medicina complementar ou alternativa (Ernst, 2004; Sparreboom et al., 2004). O rápido e contínuo crescimento do mercado destas plantas têm sido estimulado, em parte, pela ampliação do conhecimento científico sobre como as plantas atuam e por provas clínicas de sua eficácia (Wills; Bone; Morgan, 2000).

Porém, o aumento do consumo de ervas medicinais tem levado à exploração da flora vegetal através da extração direta nos ecossistemas tropicais para obtenção, entre outros, de medicamentos. Esta extração tem causado reduções drásticas das populações naturais dessas espécies, seja pelo processo predatório de exploração, seja pelo desconhecimento dos mecanismos de perpetuação das mesmas. Levando-se em conta que algumas espécies são endêmicas, estas espécies podem ser extintas e seus constituintes junto com elas. Assim, a domesticação e o cultivo aparecem como opções para obtenção da matéria prima de interesse farmacêutico e redução do extrativismo nas formações florestais (Reis; Mariot, 2002).

O cultivo também se mostra importante sob o ponto de vista da homogeneidade da matéria prima obtida. Fatores genéticos, clima, solo, época de colheita, além de outros fatores de estresse, podem interferir na composição química de uma planta (Corrêa Junior; Ming; Scheffer, 1994; Gobbo-Neto; Lopes, 2007). Dentre estes fatores deve-se dar destaque à influência da radiação solar na composição dos metabólitos secundários. Diversos autores mostram que, com o aumento da radiação, as plantas tendem a produzir mais metabólitos secundários para se prevenir de processos oxidativos que ocorrem durante a fotossíntese (Kolb et al., 2001; Zavala; Ravetta, 2002, Tattini et al., 2000).

A fertilização e a irrigação também interferem de maneira significativa no acúmulo destas substâncias podendo ser responsável pelo aumento ou diminuição na suas concentrações, interferindo assim, na qualidade do produto final (Basso; Pisante; Basso, 1998).

Além disso, quando as plantas medicinais são produzidas por cultivo, os metabólitos secundários principais podem ser monitorados e isto permite definir qual o melhor período de colheita da espécie (Calixto, 2000).

A seguir, dentre as diversas famílias com importantes espécies usadas na medicina popular, destacaremos a Asteraceae.

1.2 A FAMÍLIA ASTERACEAE

Diversos autores têm estimado a extensão exata da família Asteraceae: Mabberley (1987) avaliou o tamanho da família em 1314 gêneros e 21000 espécies; Turner e Nesom (1989) calcularam 1500 gêneros e mais de 25000 espécies e

Bremer e cols (1994) estimaram em 1535 gêneros e aproximadamente 23000 espécies. Esta família encontra-se amplamente distribuída na América do Sul, com mais de 450 gêneros (Bremer et al., 1994), representando cerca de 10% das angiospermas registradas (Turner; Nesom, 1989).

Em geral, os vegetais pertencentes a esta família apresentam uma uniformidade básica de estruturas florais, como a agregação de flores em capítulos e características especiais de estame e corola (Heywood; Harbone; Turner, 1977).

As espécies da família Asteraceae caracterizam-se por apresentarem uma rica diversidade estrutural de substâncias dentro das classes químicas, como por exemplo flavonóides, para os quais já foram registradas 4700 ocorrências com aproximadamente 800 compostos diferentes (Emerenciano et al., 2001), além de lactonas sesquiterpênicas, poliacetilenos, substâncias voláteis, alcalóides pirrolizidínicos, entre outros. Várias destas espécies são vastamente utilizadas na medicina popular, como *Baccharis trimera*, conhecida popularmente como “carqueja”, cujas partes aéreas são utilizadas em infusos para tratamento de doenças gastrintestinais, angina, pressão baixa, diabetes e processos inflamatórios (Sousa et al., 1991). Estudos químicos revelaram a presença de flavonóides e terpenos em *B. trimera* (Bohlmann; Zdero, 1969; Herz et al., 1977) e extratos aquosos preparados com as partes aéreas da planta causaram uma diminuição da secreção de ácido gástrico e das lesões gástricas induzidas por etanol ou estresse em ratos (Gamberini et al., 1991). A *Achyrocline satureioides*, conhecida vulgarmente como “marcela” ou “macela”, é outra espécie muito utilizada na medicina popular como digestiva, antiespasmódica, carminativa, colagoga, antiinflamatória, eupéptica, emenagoga e na redução das taxas sanguíneas de colesterol (Simões et al., 1988). Diversas atividades foram descritas para esta espécie, entre elas a ação antimicrobiana (Gutking et al., 1981), atividade antiespasmódica e antiinflamatória (Simões et al., 1988).

A família Asteraceae é dividida em subfamílias que, por sua vez, dividem-se em tribos. Pertencente à tribo Eupatorieae temos o gênero *Mikania*, do qual algumas espécies são objeto de nosso estudo.

1.3 O GÊNERO *MIKANIA*

Eupatorieae é uma grande tribo com aproximadamente 170 a 180 gêneros e 2400 espécies, apresentando centros de maior ocorrência no México, América do Sul e Central (Bremer et al., 1994).

Mikania é o maior gênero da tribo Eupatorieae com cerca de 430 espécies (King; Robinson, 1987), sendo amplamente distribuído no Brasil com aproximadamente 200 espécies descritas. Muitas delas são endêmicas da região Sul, porém com grande número de espécies sendo encontradas na região amazônica (Barroso, 1958; 1986).

Apesar de o gênero ser facilmente reconhecido e o mais uniforme da tribo (subtribo Mikaniinae, monogenérica), a delimitação entre as espécies é difícil devido ao grande número de variantes taxonômicas e a existência de espécies que exibem um complexo polimorfismo (King; Robinson, 1987). Esta dificuldade faz com que, muitas espécies sejam utilizadas como sendo a mesma planta pela população, como acontece com o guaco, sendo necessária a análise destas espécies para se verificar se as mesmas podem ser usadas como sucedâneas.

As espécies são caracterizadas por seu capítulo, o qual é composto por quatro flósculos e um involúcro composto de quatro filárias que são envoltas por uma bráctea sub-involucral. Não há variação desta organização básica e diferenças específicas envolvem principalmente o tipo de capitulescência, porte, forma dos órgãos e textura da planta (Holmes, 1995).

Este gênero possui importantes representantes na medicina tradicional e apresenta espécies com amplo uso pela população, dentre estas, algumas mostram interessantes atividades biológicas, como descritas a seguir.

1.3.1 Atividades biológicas

Dentro do gênero *Mikania*, algumas espécies são usadas indistintamente na medicina popular, sendo conhecidas como “guaco”. Essas espécies são utilizadas para o tratamento de febre, reumatismo e doenças do trato respiratório (Martins et al., 1998). São também encontradas em muitas preparações fitoterápicas comerciais. As indicações para asma e bronquite são, provavelmente, devidas às suas propriedades broncodilatadoras (Lopes, 1997).

Apenas vinte e uma espécies foram estudadas quanto a suas atividades biológicas. Na Tabela 1 são apresentados os resultados destes estudos, realizados com extratos brutos, frações ou substâncias isoladas. Observa-se uma ampla variedade de atividades, das quais algumas justificam o uso pela medicina popular de determinadas espécies: *M. cordata*, usada tradicionalmente para tratamento de úlcera, teve esta atividade comprovada por Mosaddik e Alam (2000) e por Paul; Jabbar e Rashid (2000); a atividade broncodilatadora do extrato hidroalcoólico de *M. glomerata* (Soares, 2002), explica sua utilização no combate de doenças do trato respiratório e *M. cordifolia* teve sua atividade antiinflamatória atribuída à presença de ácidos dicafeoilquínicos (Peluso et al., 1995), entre outras. Além disto, outras espécies apresentam atividades interessantes, abrindo caminho para que estudos mais aprofundados sejam realizados com plantas deste gênero.

Então, torna-se importante conhecer melhor a química do gênero, sendo assim possível estabelecer um perfil farmacológico com mais segurança, através dos ensaios biológicos das substâncias isoladas. Deste modo, pode-se definir quais os compostos responsáveis pelas atividades biológicas e torna-se possível a monitoração destes metabólitos para garantir um maior controle das plantas medicinais.

1.3.2 Composição Química

O aumento do interesse da população por fitoterápicos, a maior preocupação com a segurança e eficácia dos mesmos, além da busca por novos protótipos, têm-se constituído os pilares do estudo fitoquímico de plantas medicinais nos últimos anos. Entre as plantas estudadas quimicamente, as espécies da família Asteraceae têm um grande destaque, principalmente por apresentarem uma composição química diversificada; com as plantas do gênero *Mikania* também não tem sido diferente. Entre as classes comumente encontradas em *Mikania* estão as lactonas sesquiterpênicas e diterpenos apresentados na Figura 1.

-Lactonas Sesquiterpênicas:

Germacrolido

Melampolido

Heliangolido

Germacradienolido

Elemanolido

Eudesmanolido

Guaianolido

Cadinanolido

-Diterpenos:

Caurano

Labdano

Pimarano

Abietano

Figura 1– Classes de lactonas sesquiterpênicas e de diterpenos encontrados em *Mikania*.

Herz (1998), em um artigo de revisão sobre o gênero, relata a ocorrência de lactonas e outros terpenos em *Mikania*, destacando as *Mikania*s do complexo *scandens*, onde ocorrem principalmente dilactonas sesquiterpênicas do tipo mikanolido, as quais, além da lactonização em C-6 ou C-8, também possuem uma lactonização em C-14.

Na literatura (SciFinder Scholar, 2008) existem relatos da análise química de 52 espécies de *Mikania*, o que o torna pouco conhecido quimicamente, pois representa pouco mais de 10% das integrantes do gênero. Na Tabela 2 encontram-se as ocorrências de compostos em espécies de *Mikania*. Lactonas do tipo germacrolido funcionalizadas em C-14 ou C-15 ou em ambos são os metabólitos secundários típicos de um significativo número de espécies; diterpenos com esqueleto caurano

também são comumente encontrados em *Mikania*. Uma melhor observação da ocorrência de metabólitos secundários em *Mikania* pode ser visualizada na Figura 2, que apresenta as ocorrências de compostos em espécies do gênero, separadas por classes.

Através da análise destes dados é possível estabelecer uma tendência sobre quais as classes com maior incidência no gênero *Mikania*, onde se nota claramente a prevalência de diterpenos do tipo caurano, seguidas por lactonas sesquiterpênicas do tipo germacrolido. Na maioria dos estudos, não se observa uma grande variação desta distribuição de metabólitos, sendo as principais exceções as espécies *M. officinalis*, *M. purpurascens*, *M. saltensis*, *M. shushunensis* e *M. smilacina*, onde não foram relatadas lactonas ou diterpenos. Em *M. saltensis* e *M. haenkeana* foram encontradas lignanas, classe rara em espécies de pequeno porte, sendo comumente associadas a plantas lenhosas.

Embora se observe na Tabela 1 uma clara preferência pela produção ou de lactonas sesquiterpênicas ou de diterpenos, sendo estes relatados juntos em apenas cinco espécies, não seria seguro estabelecer uma preferência do sistema metabólico das plantas para produção de uma classe ou outra. Uma das explicações para esta observação pode estar relacionada à maneira como alguns autores conduziram os estudos fitoquímicos, monitorando as frações através do espectro de IV, visando observar apenas a presença de lactonas, descartando as frações nas quais estas não estavam presentes; outro fator que também compromete esta afirmação é o pequeno número de espécies estudadas até o momento.

Os flavonóides, uma classe muito comum na família Asteraceae, foram relatados em apenas treze espécies. Isto também pode estar relacionado com o modo como os estudos fitoquímicos foram conduzidos, estudando na maioria das vezes apenas as frações apolares, onde normalmente se encontram as lactonas e diterpenos.

Assim, torna-se importante continuar os estudos fitoquímicos do gênero *Mikania*, principalmente voltando o foco destes estudos para as frações polares, as quais possuem a maioria dos metabólitos extraídos pelas formas usuais de utilização das plantas medicinais (chás, infusos, tintura, etc.).

Outra classe de compostos comum nesta Família é a dos óleos voláteis. Estes compostos têm despertado interesse da população desde os primórdios da sociedade. Por muito tempo foram considerados um desvio metabólico ou produtos

de excreção celular. Porém hoje, se reconhece sua grande importância dentro dos ecossistemas onde estão relacionados a diversas funções de regulação, entre estas: atração de insetos polinizadores, repelente de herbívoros, alelopatia, proteção contra perda de água, entre outras (Simões; Spitzer, 2002).

Em *Mikania*, estes óleos estão presentes em diversas espécies e algumas foram estudadas quanto suas atividades biológicas (Tabela 1). O óleo essencial de *M. cordata* mostrou atividade analgésica e antiinflamatória, *M. glomerata* atividade antifúngica e o óleo de *M. micrantha* apresentou atividade inseticida e alelopática. Encontram-se relatos do estudo da composição química dos óleos essenciais de doze espécies: *M. micrantha* (Feng et al., 2004; Zhang et al., 2003; Limberger et al., 2001; Nicollier; Thompson, 1981; Shao et al., 2001), *M. cordata* (Bedi et al., 2003; Rajalakshmi; Jose, 2002; Pelissier et al., 2001), *M. species* (Nunez et al., 2002), *M. glomerata* (Limberger et al., 2001; Duarte et al., 2005; 2007), *M. burchelli* (Limberger et al., 2001), *M. paranensis* (Limberger et al., 2001), *M. hirssutissima* (Limberger et al., 1998), *M. involucrata* (Limberger et al., 1998), *M. laevigata* (Limberger et al., 1998), *M. amara* (Da Silva et al., 1984), *M. banisteriae* (Da Silva et al., 1984) e *M. congesta* (Da Silva et al., 1984). Todos os estudos químicos revelaram a prevalência de sesquiterpenos e monoterpenos na composição dos óleos voláteis.

Finalmente, estando de posse destas informações e analisando os dados químicos e biológicos encontrados na literatura podemos ver, claramente, a grande diversidade estrutural de metabólitos secundários encontrados no gênero *Mikania*, o que deve refletir em suas atividades biológicas, sendo também responsável pelo amplo uso popular das espécies do gênero. Dentre estes indivíduos podemos destacar três espécies conhecidas popularmente como “guaco”, *Mikania cordifolia*, *M. micrantha* e *M. glomerata*, que são normalmente utilizadas na forma de chás, infusões ou xaropes para o tratamento de doenças do trato respiratório, como antiinflamatório ou contra picadas de cobra no caso de *M. cordifolia*. Estas plantas se caracterizam por serem cosmopolitas, de ampla distribuição e comumente confundidas pela população e utilizadas como sucedâneas.

Dentre estas espécies, *M. glomerata* é a mais utilizada em preparações fitoterápicas. O material vegetal utilizado para essas preparações normalmente provém de cultivos domésticos e, até o momento, não foram encontrados relatos de estudos fitoquímicos para esses ecótipos. Visto que Martins e colaboradores (1998) propuseram que fatores de estresse podem interferir na composição química de uma

planta, sendo a nutrição um dos que merecem destaque, uma vez que a deficiência ou excesso de nutrientes podem promover maior ou menor produção de princípios ativos, têm-se como objetivo neste trabalho a avaliação da influência do tipo de solo, estresse luminoso e hídrico sobre a produção de princípios ativos pelas espécies.

De acordo com o exposto acima, os estudos de espécies nativas e cultivadas de *Mikania cordifolia*, *M. micrantha* e *M. glomerata* permitirão, além da avaliação do comportamento das *Mikantias* em diferentes condições, constatar se estas plantas realmente podem ser usadas como sucedâneas e estabelecer padrões de solo para o cultivo de *M. glomerata*.

concl usões

5 CONCLUSÕES

Os estudos fitoquímicos das espécies mostraram uma ampla diversidade de metabólitos secundários, sendo possível a identificação de 62 compostos. Dentre os compostos isolados merecem destaque: os derivados do ácido tartárico esterificados por fenilpropanóides (Ácido *trans*-Fertárico (**25**); Ácido *trans*-coutárico (**26**); Ácido *cis*-coutárico (**27**) e Ácido *cis*-Fertárico (**51**)), sendo que o composto **25** é majoritário entre os compostos polares da espécie *M. cordifolia* e as substâncias **26**, **27** e **51** estão sendo relatados pela primeira vez na família Asteraceae; a ocorrência de flavonóides sulfatados em *M. glomerata* e *M. micrantha*, sendo isolado o flavonóide 3-O-sulfato de Mikanina a partir de *M. glomerata*; e os derivados do ácido glucárico di e tri esterificados pelo ácido caféico identificados em *M. glomerata*, dos quais até o momento não foram encontrados relatos na literatura. Os compostos polares identificados em *M. micrantha* foram semelhantes aos encontrados em *M. glomerata*.

Embora o perfil químico das espécies seja semelhante, alguns compostos ocorrem em apenas uma das espécies. Além deste fato, há uma grande variação na concentração dos compostos entre as espécies. Assim, conclui-se que estas plantas não podem ser utilizadas como sucedâneas.

O método desenvolvido para análises comparativas dos cultivares exibiu parâmetros analíticos adequados, conseguindo quantificar os principais compostos polares encontrados nas três espécies vegetais. A avaliação das espécies cultivadas com diferentes tipos de adubação mostrou que a adubação orgânica com cama-de-frango semidecomposta é mais interessante no cultivo de *M. glomerata* e *M. cordifolia*, ocorrendo um acúmulo maior dos compostos polares, sendo sua utilização durante o cultivo destas espécies recomendada, pois além de possuir um custo baixo, é um produto orgânico de baixo impacto ambiental.

Outro fator que interferiu no acúmulo destes metabólitos foi a quantidade de radiação solar a qual as plantas foram expostas, chegando a ocorrer diferenças de até 20 vezes na concentração dos compostos, como no caso do ácido 3,5-dicafeoilquínico em *M. glomerata*. O estresse hídrico não se mostrou capaz de interferir significativamente na produção de metabólitos secundários em *M. glomerata*.

Através das análises histoquímicas realizadas na folhas de *M. glomerata* foi possível determinar a localização dos principais compostos polares presentes nesta espécie: o flavonóide 3-O-sulfato de Mikanina, que se acumula no tricomas glandulares e na parte interna das células-guarda dos estômatos; e os derivados fenilpropanóicos, presentes em toda a folha, porém se acumulando com maior intensidade na cera cuticular e nas paredes das células que compõem o xilema e o floema. Esta localização ajudou a compreender melhor a função fisiológica destes compostos na planta, além de colaborar no entendimento dos resultados obtidos nos experimentos de estresse luminoso.

Pode-se concluir que este trabalho contribuiu para estabelecer melhor a fitoquímica de espécies de *Mikania* conhecidas popularmente como “guaco”, verificando que estas não podem ser utilizadas como sucedâneas. Além disso, foi demonstrado que a junção de técnicas tradicionais de análise de produtos naturais com técnicas modernas otimiza os resultados obtidos. Percebe-se também a importância da padronização das condições de cultivo para espécies medicinais, visando diminuir a variação dos metabólitos secundários, gerando fitoterápicos com uma maior uniformidade dos princípios ativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AABY, K.; HVATTUM, E.; SKREDE, G. Analysis of flavonoids and other phenolic compounds using high-performance liquid chromatography with coulometric array detection: relationship to antioxidant activity. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 4595-4603, 2004.
- ABOY, A. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; LANGELOH, A.; BASSANI, V. L. Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas de *Mikania glomerata* Sprengel (Asteraceae), guaco. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 36, p. 165-172, 2000.
- ABOY, A. L.; ORTEGA, G. G.; PETROVICK, P. R.; LANGELOH, A.; BASSANI, V. L. Antispasmodic activity of leaf extracts of *Mikania glomerata* Sprengel (guaco). **Acta Farmacéutica Bonaerense**, v. 21, p. 185-191, 2002.
- AGRAWAL, P. K.; THAKUR, R. S.; BANSAL, M. C. Flavonoids. In: AGRAWAL, P. K. **Carbon-13 NMR of Flavonoids – studies in organic chemistry**. New York: Ed. Elsevier, 1989, v. 39.
- AGUINALDO, A. M.; ABE, F.; YAMAUCHI, T.; PADOLINA, W. G. Germacranolides of *Mikania cordata*. **Phytochemistry**, v. 38, p. 1441-1443, 1995.
- AGUINALDO, A. M.; PADOLINA, W. G.; ABE, F.; YAMAUCHI, T. Flavonoids from *Mikania cordata*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, p. 665-668, 2003.
- AHMED, M. Further dilactones from *Mikania cordata*. **Pharmazie**, v. 45, p. 697, 1990.
- AHMED, M.; RAHMAN, M. T.; ALIMUZZAMAN, M.; SHILPI, J. A. Analgesic sesquiterpene dilactone from *Mikania cordata*. **Fitoterapia**, v. 72, p. 919-921, 2001.
- ALVES, T. M.; CHAVES, P. P. G.; SANTOS, L. M. S. T.; NAGEM, T. J.; MURTA, S. M.; CERAVOLO, I. P.; ROMANHA, A. J.; ZANI, C. L. A diterpene from *Mikania obtusata* active on *Trypanosoma cruzi*. **Planta Medica**, v. 61, p. 85-87, 1995.
- ANDERA, P.; SKERIKOVA, V.; REHOVA, L.; HAJEK, T.; BALDRIANOVA, L.; SKOPOVA, G.; KELLNER, V.; HORNA, A. RP-HPLC analysis of phenolic compounds and flavonoids in beverages and plant extracts using a coularray detector. **Journal of Separation Science**, v. 28, p. 1005-1022, 2005.
- ANVISA - Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução 899, 29 de maio de 2003. **Guia para Validação de Métodos Analíticos e Bioanalíticos**. Brasília, 2003.

ARAÚJO, A. **On diuresis and its medications under the influence of various fluid extracts of Brazilian plants**. 1929. Tese - Universidade de São Paulo, São Paulo, 1929.

ASADA, K. The water-water cycle in chloroplasts: scavenging of active oxygens and dissipation of excess photons. **Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology**, v. 50, p. 601-639, 1999.

BARDÓN, A.; CARDONA, L.; CATALAN, C. A. N.; PEDRO, J. R. 15-norguaianolides and germacranolides from *Mikania mendocina*. **Phytochemistry**, v. 41, p. 845-849, 1996.

BARRERO, A. F.; OLTRA, J. E.; RODRIGUEZ-GARCIA, I.; BARRAGAN, A.; ALVAREZ, M. Preparation, stereochemistry, and cytotoxic activity of the melampolides from *Mikania minima*. **Journal of Natural Products**, v. 63, p. 305-307, 2000.

BARROSO, G. M. Mikanieae do Brasil. Arquivo do Jardim Botânico do Rio de Janeiro, v. 16, p. 237-426, 1958. In: RUAS, P. M.; RUAS, C. F.; MAFFEI, E. M. D.; MARIN-MORALES, M. A.; AGUIAR-PERECIN, M. L. R. Chromosome studies in the genus *Mikania* (Asteraceae). **Genetics and Molecular Biology**, v. 23, p. 979-984, 2000.

BARROSO, G. M. **Sistemática de Angiospermas do Brasil**. Viçosa: Ed. Imprensa Universitária, Universidade Federal de Viçosa, v. 3, 1986.

BASSO, F.; PISANTE, M.; BASSO B. Agronomical aspects of officinal plant cultivation. **Phytotherapy Research**, v. 12, p.131-134, 1998.

BEDI, G.; TONZIBO, Z. F.; CHOPARD, C.; MAHY, J. P.; N'GUESSAN, T. Y. Study of the anti-pain effects of *Chromolaena odorata* and *Mikania cordata* essential oils by action on soybean lipoxygenase L-1. **Physical & Chemical News**, v. 15, p.124-127, 2004.

BEDI, G.; TONZIBO, Z. F.; N'GUESSAN, T. Y.; CHALCHAT, J. C. Chemical constituents of the essential oil of *Mikania cordata* (Burm.f.) B.L. Robinson from Abidjan (Ivory Coast). **Journal of Essential Oil Research**, v. 15, p. 198-199, 2003.

BERTOLINO, A. Z.; VIEIRA, M. C.; ZARATE, N. A. H.; TEIXEIRA, I. R.; RAMOS, M. B. M. Produção de biomassa e teor de óleos essenciais da camomila (*Chamomilla recutita* (L.) Rauschter) em função das adubações com fósforo e nitrogênio. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 8, p. 120-125, 2006.

BHAKUNI, O. S.; DHAR, M. L.; DHAR, M. M.; DHAWAN, B. N.; MEHROTRA, B. N. Screening of indian plants for biological activity. Part II. **Indian Journal of Experimental Biology**, v. 7, p. 250-262, 1969.

BHATTACHARYA, S.; MAHAPATRA, P. K.; CHAUDHURI, A. K. N. Some pharmacological actions of *Mikania cordata*. **Planta Medica**, v. 52, p. 539-540, 1986.

BHATTACHARYA, S.; PAL, S.; CHAUDHURI, A. K. N. Neuropharmacological studies on *Mikania cordata* root extract. **Planta medica**, v. 54, p. 483-487, 1988.

BHATTACHARYA, S.; PAL, S.; CHAUDHURI, A. K. N. Pharmacological studies of the anti-inflammatory profile of *Mikania cordata* (Burm) B.L. Robinson root extract in rodents. **Phytotherapy Research**, v. 6, p. 255-260, 1992.

BIGHETTI, A. E.; ANTONIO, M. A.; KOHN, L. K.; REHDER, V. L. G.; FOGLIO, M. A.; POSSENTI, A.; VILELA, L.; CARVALHO, J. E. Antiulcerogenic activity of a crude hydroalcoholic extract and coumarin isolated from *Mikania laevigata* Schultz. **Phytomedicine**, v. 12, p. 72-77, 2005.

BISHAYEE, A.; CHATTERJEE, M. Anti-stress potential of *Mikania cordata* root extract in mice. **International Journal of Pharmacology**, v. 32, p. 126-134, 1994.

BISHAYEE, A.; CHATTERJEE, M. Protective effects of *Mikania cordata* root extract against physical and chemical factors-induced gastric erosions in experimental animals. **Planta medica**, v. 60, p. 110-113, 1994a.

BLOIS, M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, v. 181, p. 1199-1200, 1958.

BOEKER, R.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F.; SCHMEDA-HIRSCHMANN, G. Germacra-1, 10z, 4e-dien-12,8-alpha-olides from *Mikania micrantha*. **Planta Medica**, v. 53, p. 105-106, 1987

BOHLMANN, F.; ADLER, A.; JAKUPOVIC, J.; KING, R. M.; ROBINSON, H. Naturally occurring terpene derivatives part 412: A dimeric germacranolide and other sesquiterpene lactones from *Mikania* species. **Phytochemistry**, v. 21, p. 1349-1355, 1982b.

BOHLMANN, F.; ADLER, A.; KING, R. M.; ROBINSON, H. Naturally occurring terpene derivatives part 374: Ent-labdanes from *Mikania alvimii*. **Phytochemistry**, v. 21, p. 173-176, 1982.

BOHLMANN, F.; ADLER, A.; KING, R. M.; ROBINSON, H. Naturally occurring terpene derivatives part 418: Germacranolides from *Mikania grazielae*. **Phytochemistry**, v. 21, p. 1169-1170, 1982c.

BOHLMANN, F.; ADLER, A.; SCHUSTER, A.; GUPTA, R. K.; KING, R. M.; ROBINSON, H. Diterpenes from *Mikania* species. **Phytochemistry**, v. 20, p. 1899-1902, 1981.

BOHLMANN, F.; NATU, A. A.; MAHANTA, P. K. Naturally occurring terpene derivatives part 122: New diterpenes and germacranolides from *Mikania* species. **Phytochemistry**, v. 17, p. 483-485, 1978.

BOHLMANN, F.; SINGH, P.; JAKUPOVIC, J.; ROBINSON, H.; KING, R. M. Naturally occurring terpene derivatives part 377: An epoxygermacranolide and further constituents from *Mikania* species. **Phytochemistry**, v. 21, p. 705-707, 1982a.

BOHLMANN, F.; TSANKOVA, E.; KING, R. M.; ROBINSON, H. Five mikanolide derivatives from *Mikania cynanchifolia* and their biogenetic relationships. **Phytochemistry**, v. 23, p. 1099-1101, 1984.

BOHLMANN, F.; ZDERO, C. Über neue terpendervate aus *Baccharis trimera*. **Tetrahedron Letters**, v. 28, p. 2419-2421, 1969.

BRAGA, J. M.; DEFELIPO, B. V. Determinação espectrofotométrica de fósforo em extratos de solo e material vegetal. **Revista Ceres**, v. 21, p. 73-85, 1974.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **Food Science and Technology**, v. 28, p. 25-30, 1995.

BREMER, K.; ANDERBERG, A. A.; KARIS, P. O.; LUNDBERG, J. Tribe Eupatorieae. In: BREMER, K. **Asteraceae, cladistics and classification**. Portland: Ed. Timber Press, 1994, p. 625-680.

BÚRIOVÁ, E.; MEDOVÁ, M.; MACÁSEK, F.; BRÚDER, P. Separation and detection of oxidation products of fluorodeoxyglucose and glucose by high-performance liquid chromatography-electrospray ionization mass spectrometry. **Journal of Chromatography A**, v. 1034, p. 133-137, 2004.

BURTON, G. W.; INGOLD, K. U. Autooxidation of biological molecules 1: the antioxidant activity of vitamin E and chain-breaking phenolic antioxidants *in vitro*. **Journal of the American Chemical Society**, v. 103, p. 6472-6477, 1981.

BUTLER, M. S. The Role of Natural Product Chemistry in Drug Discovery. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 2141-2153, 2004.

CABÁLKOVÁ, J.; ÍDKOVÁ, J.; PRIBYLA, L.; CHMELÍK, J. Determination of carbohydrates in juices by capillary electrophoresis, high-performance liquid chromatography, and matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight-mass spectrometry. **Electrophoresis**, v. 25, p. 487-493, 2004.

CABRAL, L. M.; DOS SANTOS, C.; ALHAIQUE, F. Development of a profitable procedure for the extraction of 2-h-1-benzopyran-2-one (coumarin) from *Mikania glomerata*. **Drug Development and Industrial Pharmacy**, v. 27, p. 103-106, 2001.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medicinal and Biological Research**, v. 33, p. 179-189, 2000.

CASELLA, I. G.; PIERRI M.; CONTURSI, M. Determination of acrylamide and acrylic acid by isocratic liquid chromatography with pulsed electrochemical detection. **Journal of Chromatography A**, v. 1107, p. 198-203, 2006.

CASTRO, E. M.; PEREIRA PINTO, J. E. B.; ALVARENGA, A. A.; LIMA JÚNIOR, E. C.; BERTOLUCCI, S. K. V.; SILVA FILHO, J. L.; VIEIRA, C. V. Crescimento e anatomia foliar de plantas jovens de *Mikania glomerata* Sprengel (guaco) submetidas a diferentes fotoperíodos. **Ciência e Agrotecnologia**, v. 27, p. 1293-1300, 2003.

CASTRO, V.; JAKUPOVIC, J. 4-beta,19-epoxy-norkaurene and other diterpenes from *Mikania banisteriae*. **Phytochemistry**, v. 24, p. 2450-2451, 1985.

CASTRO, V.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F. Sesquiterpene lactones from *Mikania* species. **Phytochemistry**, v. 25, p. 1750-1752, 1986.

CASTRO, V.; JAKUPOVIC, J.; BOHLMANN, F. Germacronolides from *Mikania* species. **Phytochemistry**, v. 28, p. 527-530, 1989.

CATALAN, C. A. N.; CUENCA, M. R.; HERNANDEZ, L. R.; JOSEPH-NATHAN, P. cis,cis-Germacronolides and Melampolides from *Mikania thapsoides*. **Journal of Natural Products**, v. 66, p. 949-953, 2003.

CAUSERET, J. Nitrates, nitrites, nitrosamines: Apports alimentaires et santé. Annales des Falsifications et de l'Expertise Chimique, v.77, p. 131-151, 1984. In: HERENCIA, J. F.; RUIZ-PORRAS, J. C.; MELERO, S.; GARCIA-GALAVIS, P. A.; MORILLO, E.; MAQUEDA, C. Comparison between organic and mineral fertilization for soil Fertility levels, crop macronutrient concentrations, and yield. **Agronomy Journal**, v. 99, p. 973-983, 2007.

CHAVES, J. S.; OLIVEIRA, D. C. R. Sesquiterpene lactones and other chemical constituents of *Mikania hoehnei* R. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 14, p. 734-737, 2003.

CHIAPPETA, A. D. A.; MELLO, J. F. Higher plants with biological activity: plants of Pernambuco II. **Revista do Instituto de Antibióticos**, v.11, p. 99-111, 1984.

CHIARI, E.; DUARTE, D. S.; RASLAN, D. S.; SAUDE, D. A.; PERRY, K. S. P.; BOAVENTURA, M. A. D.; GRANDI, T. S. M.; STEHMANN, J. R.; ANJOS, A. M. G.; DE OLIVEIRA, A. B. *In vitro* screening of Asteraceae plant species against *Trypanosoma*. **Phytotherapy Research**, v. 10, p. 636-638, 1996.

CHICARO, P.; PINTO, E.; COLEPICOLO, P.; LOPES, J. L. C. ; LOPES, N. P. Flavonoids from *Lychnophora passerina* (Asteraceae): Potential antioxidants and UV-protectants. **Biochemical Systematic and Ecology**, v. 32, p. 239-243, 2004.

CLIFFORD, M. N.; JOHNSTON, K. L.; KNIGHT, S.; KUHNERT, N. Hierarchical scheme for LC-MSⁿ identification of chlorogenic acids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 2900-2911, 2003.

CLIFFORD, M. N.; KNIGHT, S.; KUHNERT, N. Discrimination between the six isomers of dicaffeoylquinic acid by LC-MSⁿ. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, p. 3821-3832, 2005.

CLIFFORD, M. N.; KNIGHT, S.; SURUCU, B.; KUHNERT, N. Characterization by LC-MSⁿ of four new classes of chlorogenic acids in green coffee beans: dimethoxycinnamoylquinic acids, diferuloylquinic acids, caffeoyl-dimethoxycinnamoylquinic acids, and feruloyl-dimethoxycinnamoylquinic acids. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 1957-1969, 2006a.

CLIFFORD, M. N.; MARKS, S.; KNIGHT, S.; KUHNERT, N. Characterization by LC-MSⁿ of four new classes of p-coumaric acid-containing diacyl chlorogenic acids in green coffee beans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 4095-4101, 2006b.

CLIFFORD, M. N.; ZHENG, W.; KUHNERT, N. Profiling the chlorogenic acids of aster by HPLC-MSⁿ. **Phytochemical Analysis**, v. 17, p. 384-393, 2006.

COMISSÃO DE FERTILIDADE DO SOLO DO ESTADO DE MINAS GERAIS. **Recomendação para o uso de corretivos e fertilizantes em Minas Gerais**. 4^a edição. Lavras: CFSEMG, 1989, p. 176.

CONSOLI, R. A. G. B.; MENDES, N. M.; PEREIRA, J. P.; SANTOS, B. D. S.; LAMOUNIER, M. A. Larvicidal properties of plant extracts against *Aedes fluviatilis* (Lutz) (diptera: culicidae) in the laboratory. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 83; p. 87-93, 1988.

CORRÊA JUNIOR, C.; MING, L. C.; SCHEFFER, M. C. **Cultivo de plantas medicinais, condimentares e aromáticas**. 2^a edição. Jaboticabal: Ed. Jaboticabal/FUNEP, 1994, p. 162.

CORSE, J.; LUNDIN, R. E.; SONDHEIMER, E.; WAISS, A. C. Conformation analysis of D-(-)-quinic acid and some of its derivatives by nuclear magnetic resonance. **Phytochemistry**, v. 5, p. 767-776, 1966.

COX, P. J.; SIM, G. A. Sesquiterpenoids part XVII: X-ray crystallographic determination of the stereochemistry and conformation of dihydromikanolide, a

germacranolide diepoxide. **Journal of the Chemical Society**, v. 11, p. 1355-1359, 1974.

COX, P. J.; SIM, G. A.; ROBERTS, J. S.; HERZ, W. Stereochemistry of the biological divinylloxirane-dihydrooxepin rearrangement: X-ray studies of the sesquiterpenoids miscandenin and dihydromikanolide. **Journal of the Chemical Society**, v. 13, p. 428-429, 1973.

CRAGG, G. M.; BOYD, M. R.; KHANNA, R.; KNELLER, R.; MAYS, T. D.; MAZAN, K. D.; NEWMAN, D. J.; SAUSVILLE, E. A. International collaboration in drug discovery and development: the NCI experience. **Pure and Applied Chemistry**, v. 71, p. 1619-1633, 1999.

CRUZ, F. G.; ROQUE, N. F. Diterpene acids from *Mikania triangularis*. **Phytochemistry**, v. 31, p. 2793-2796, 1992.

CRUZ, F. G.; ROQUE, N. F.; GIESBRECHT, A. M.; DAVINO, S. C. Antibiotic activity of diterpenes from *Mikania triangularis*. **Fitoterapia**, v. 67, p. 189-190, 1996.

CUENCA, M. D. R.; BARDON, A.; CATALAN, C. A. N. Sesquiterpene lactones from *Mikania Micrantha*. **Journal of Natural Products**, v. 3, p. 625-626, 1988.

CUENCA, M. D. R.; BORKOSKY, S.; CATALAN, C. A. N.; DIAZ, J. G.; HERZ, W. A. cadinanolide and other sesquiterpene lactones from *Mikania haenkeana*. **Phytochemistry**, v. 31, p. 3521-3525, 1992.

CUENCA, M. D. R.; BORKOSKY, S.; CATALAN, C. A. N.; GOEDKEN, V. L.; DIAZ, J. G.; HERZ, W. Sesquiterpene lactones of *Mikania minima*. **Phytochemistry**, v. 32, p. 1509-1513, 1993.

CUENCA, M. D. R.; CATALAN, C. A. N. Monoterpenes and lignans from *Mikania saltensis*. **Journal of Natural Products**, v. 54, p. 1162-1164, 1991.

CUENCA, M. D. R.; CATALAN, C. A. N.; KOKKE, W. C. M. C. 14,15-dihydroxygermacranolides and other constituents of *Mikania minima*. **Journal of Natural Products**, v. 53, p. 686-691, 1990.

DA SILVA, M. L.; LUZ, A. I. R.; ZOGHBI, M. G. B.; RAMOS, L. S.; MAIA, J. G. S. Essential oils of some Amazonian *Mikania species*. **Phytochemistry**, v. 23, p. 2374-2376, 1984.

D'AGOSTINO, M.; DE SIMONE, F.; ZOLLO, F.; PIZZA, C. Constituents of *Mikania cordifolia*. **Fitoterapia**, v. 62, p. 461, 1991.

DE OLIVEIRA, P. A.; GREGORIO, L. E.; DE OLIVEIRA, D. C. R. Comparative analysis of sesquiterpene lactones from *Mikania cordifolia* collected from three different locations. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 43, 140-142, 2007.

DE OLIVEIRA, P. A.; TURATTI, I. C. C.; OLIVEIRA, D. C. R. Comparative analysis of triterpenoids from *Mikania cordifolia* collected from four different locations. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 547-552, 2006.

DE SÁ, M. M.; SUBRAMANIAM, R.; WILLIAMS, F. E.; DOUGLAS, C. J. Rapid activation of phenylpropanoid metabolism in elicitor-treated hybrid poplar (*Populus trichocarpa* Torr. & Gray x *Populus deltoides* Marsh) suspension-cultured cells. **Plant Physiology**, v. 98, 728-737, 1992.

DIAZ, J. G.; GOEDKEN, V. L.; HERZ, W. Sesquiterpene lactones and other constituents of *Mikania rimachii* and *Mikania microptera*. **Phytochemistry**, v. 31, p. 597-608, 1992.

DOS SANTOS, P. A.; PEREIRA, A. M. S.; FRANCA, S. C.; LOPES, N. P. Steroids and coumarin from callus of *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 35, p. 231-235, 1999.

DOS SANTOS, S. C.; KRUEGER, C. L.; STEIL, A. A.; KREUGER, M. R.; BIAVATTI, M. W.; WISNIEWSKI JUNIOR, A. LC characterization of guaco medicinal extracts, *Mikania laevigata* and *M. glomerata*, and their effects on allergic pneumonitis. **Planta Medica**, v. 72, p. 679-684, 2006.

DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; DELARMELINA, C. Anti-Candida activity of Brazilian medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 305-311, 2005.

DUARTE, M. C. T.; LEME, E. E.; DELARMELINA, C.; SOARES, A. A.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A. Activity of essential oils from Brazilian medicinal plants on *Escherichia coli*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 197-201, 2007.

EDREVA, A. The importance of non-photosynthetic pigments and cinnamic acid derivatives in photoprotection. **Agriculture, Ecosystems and Environment**, v. 106, p. 135-146, 2005.

EMBRAPA Centro Nacional de Pesquisas de Solos. **Sistema Brasileiro de Classificação de Solos**. Rio de Janeiro: Embrapa Solos, 1999, 412 p.

EMERENCIANO, V. P.; MILITÃO, J. S. L. T.; CAMPOS, C. C.; ROMOFF, P.; KAPLAN, M. A. C.; ZAMBON, M.; BRANT, A. J. C. Flavonoids as chemotaxonomic markers for Asteraceae. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 29, p. 947-957, 2001.

- ERNST, E.; Risks of herbal medicinal products. **Pharmacoepidemiology and Drug Safety**, v. 13, p. 767–771, 2004.
- FABBRI, H.; OLIVEIRA, D. C. R.; VICHNEWSKI, W.; HERZ, W. Diterpenes of *Mikania lindbergii* Baker. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 25, p. 563-564, 1997.
- FEHER, M.; SCHMIDT, J.M. Property distributions: differences between drugs, natural products, and molecules from combinatorial chemistry. **Journal of Chemical Information and Computer Sciences**, v. 43, p. 218, 2003.
- FENG, H.; LI, Y.; YE, W.; YU, Z.; HUANG, Z. Chemical constituents in essential oil from stem and leaf of *Mikania micrantha* HBK. **Zhongcaoyao / Chinese Traditional And Herbal Drugs**, v. 35, p. 17-18, 2004.
- FERNANDES, J. B. F.; VARGAS, V. M. F. Mutagenic and antimutagenic potential of the medicinal plants *M. laevigata* and *C. xanthocarpa*. **Phytotherapy Research**, v. 17, p. 269-273, 2003.
- FIERRO, I. M.; SILVA, A. C. B.; LOPES, C. S.; MOURA, R. S.; BARJA-FIDALGO, C. Studies on the anti-allergic activity of *Mikania glomerata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 66, p. 19–24, 1999.
- FIRUZI, O.; LACANNA, A.; PETRUCCI, R.; MARROSU, G.; SASO, L. Evaluation of the antioxidant activity of flavonoids by "ferric reducing antioxidant power" assay and cyclic voltammetry. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 1721, p.174-184, 2005.
- FISCHBACH, R. J.; KOSSMANN, B.; PANTEN, H.; STEINBRECHER, R.; HELLER, W.; SEIDLITZ, H. K.; SANDERMANN, H.; HERTKORN, N.; SCHNITZLER, J. P. Seasonal accumulation of ultraviolet-B screening pigments in needles of Norway spruce (*Picea abies* (L.) Karst.). **Plant, Cell and Environment**, v. 22, p. 27–37, 1999.
- FISCHER, N. H.; OLIVIER, E. J.; FISCHER, H. D. In: HERZ, W.; GRISEBACH, H.; KIRBY, G. W. **Progress in the chemistry of organic natural compounds**. Vienna: Ed. Springer, 1979, v. 38, p. 47-390.
- FLORA BRASILIENSIS. Disponível em <www.florabrasiliensis.cria.org.br>. Acesso em: 20 fev.2008.
- FOTI, M.; PIATTELLI, M.; BARATTA, M. T.; RUBERTO, G. Flavonoids, coumarins, and cinnamic acids as antioxidants in a micellar system: Structure–activity relationship. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 44, p. 497–501, 1996.
- GALATO, D.; CKLESS, K.; SUSIN, F. M.; GIACOMELLI, C.; ROBEIRO-DO-VALLE, M. R.; SPINELLI, A. Antioxidant capacity of phenolics and related compounds:

correlation among electrochemical, visible spectroscopy methods and structure-antioxidant activity. **Redox Report**, v. 6, p. 243-250, 2001.

GAMBERINI, M. T.; SKORUPA, L. A.; SOUCCAR, C.; LAPA, A. J. Inhibition of gastric secretion by a water extract from *Baccharis trimera*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 86, p.137-139, 1991.

GANESAN, A. Natural products as a hunting ground for combinatorial chemistry. **Current Opinion in Biotechnology**, v. 15, p. 584–590, 2004.

GESSLER, M. C.; NKUNYAK, M. H. H.; MWASUMBI, L. B.; HEINRICH, M.; TANNER, M. Screening Tanzanian medicinal plants for antimalarial activity. **Acta Tropica**, v. 56, p. 65-77, 1994.

GITZ, D. C.; LIU, L.; MCCLURE, J. W. Phenolic metabolism growth and UV-B tolerance in phenylalanine ammonia-lyase inhibited red cabbage seedlings. **Phytochemistry**, v. 49, p. 377–386, 1998.

GITZ, D. C.; LIU-GITZ, L. How do UV Photomorphogenic responses confer water stress tolerance? **Photochemistry and Photobiology**, v. 78, p. 529-534, 2003.

GITZ, D. C.; LIU-GITZ, L.; BRITZ, S. J.; SULLIVAN, J. H. Ultraviolet - B effects on stomatal density, water-use efficiency, and stable carbon isotope discrimination in four glasshouse-grown soybean (*Glycine max*) cultivars. **Environmental and Experimental Botany**, v. 53, p. 343-355, 2005.

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

GÖPFERT, J. C.; HEIL, N.; CONRAD, J.; SPRING, O. Cytological development and sesquiterpene lactone secretion in capitate glandular trichomes of sunflower. **Plant Biology**, v. 7, p. 148-155, 2005.

GRACE, S. C.; LOGAN, B. A.; ADAMS, W. W. Seasonal differences in foliar content of chlorogenic acid, a phenylpropanoid antioxidant, in *Mahonia repens*. **Plant, Cell and Environment**, v. 21, p. 513–521, 1998.

GRACE, S. G., LOGAN, B. A., Energy dissipation and radical scavenging by the plant phenylpropanoid pathway. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 355, p. 1499-1510, 2000.

GROSA, G.; ALLEGRONE, G.; DEL GROSSO, E. LC-ESI-MS/MS characterization of strophanthin-K. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 38, p. 79-86, 2005.

- GUTIERREZ, A. B.; HERZ, W. Bisabolones and other constituents of *Mikania shushunensis*. **Phytochemistry**, v. 27, p. 3871-3874, 1988.
- GUTIERREZ, A. B.; OBERTI, J. C.; HERZ, W. Germacran-5,14,6,12-diolides from *Mikania urticifolia*. **Phytochemistry**, v. 27, p. 938-939, 1988.
- GUTIERREZ, A. B.; OBERTI, J. C.; KULANTHAIVEL, P.; HERZ, W. Sesquiterpene lactones and diterpenes from *Mikania periplocifolia*. **Phytochemistry**, v. 24, p. 2967-2971, 1985.
- GUTIERREZ, A. B.; OBERTI, J. C.; SOSA, V. E.; HERZ, W. Melampolides from *Mikania cordifolia*. **Phytochemistry**, v. 26, p. 2315-2320, 1987.
- GUTKING, G. O.; MARTINI, V.; GRAÑA, N.; COUSSIO, J. D.; TORRES, R. A. The screening of South American plants for biological activities: antibacterial and antifungal activity. **Fitoterapia**, v. 5, p. 213-218, 1981.
- HANAI, K.; KUWAE, A.; TAKAI, T.; SENDA, H.; KUNIMOTO, K. A comparative vibrational and NMR study of *cis*-cinnamic acid polymorphs and *trans*-cinnamic acid. **Spectrochimica Acta Part A**, v. 57, p. 513-519, 2001.
- HAVSTEEN, B. H. The biochemistry and medical significance of the flavonóides. **Pharmacology & Therapeutics**, v. 96, p. 67- 202, 2002.
- HEMM, M. R.; RIDER, S. D.; OGAS, J.; MURRY, D. J.; CHAPPLE, C. Light induces phenylpropanoid metabolism in *Arabidopsis* roots. **Plant Journal**, v. 38, p. 765-778, 2004.
- HERENCIA, J. F.; RUIZ-PORRAS, J. C.; MELERO, S.; GARCIA-GALAVIS, P. A.; MORILLO, E.; MAQUEDA, C. Comparison between organic and mineral fertilization for soil fertility levels, crop macronutrient concentrations and yield. **Agronomy Journal**, v. 99, p. 973-983, 2007.
- HERZ, W. Terpenoid Chemistry of *Mikania* Species. **Journal of Indian Chemical Society**, v. 75, p. 559-564, 1998.
- HERZ, W.; KULANTHAIVEL, P. Diterpenes and sesquiterpene lactones from *Mikania congesta*. **Phytochemistry**, v. 24, p. 1761-1768, 1985.
- HERZ, W.; PILOTTI, A. M.; SÖDERHOLM, A. C.; SHUHAMA, I. K.; VICHNEWSKI, W. New *ent*-clerodane-type diterpenoids from *Baccharis trimera*. **Journal of Organic Chemistry**, v. 42, p. 3913-3917, 1977.
- HERZ, W.; SANTHANAM, P. S. Isolation, structure, and synthesis of 5,6,7,4'-tetrahydroxy-3'-methoxyflavone (batatifoline), a new flavone from *Mikania batatifolia* d.c. **Tetrahedron Letters**, v. 39, p. 3419-3421, 1969.

- HERZ, W.; SANTHANAM, P. S.; WAGNER, H.; HOER, R.; HORHAMMER, L.; FARKAS, L. Isolation, structure, and synthesis of 5,6,7,4'-tetrahydroxy-3'-methoxyflavone (batatifoline), a new flavone from *Mikania batatifolia* d.c. **Chemische Berichte**, v. 103, p. 1822-1827, 1970.
- HERZ, W.; SANTHANAM, P.; SUBRAMANIAM, P. S.; SCHMID, J. J. Structure of mikanolide, a new sesquiterpene dilactone from *Mikania scandens*. **Tetrahedron Letters**, v. 32, p. 3111-3115, 1967.
- HERZ, W.; SRINIVASAN A.; KALYANARAMAN, P. S. Mikanokryptin, a new guaianolide from Mikania. **Phytochemistry**, v. 14, p. 233-237, 1975.
- HERZ, W.; SUBRAMANIAN, P. S.; SANTHANAM, P. S.; AOTA, K.; HALL, A. L. Structure elucidation of sesquiterpene dilactones from *Mikania scandens*(L.)Willd. **Journal of Organic Chemistry**, v. 35, p. 1453-1464, 1970b.
- HEYWOOD, V. H.; HARBONE, J. B.; TURNER, B. L. An overture to the Compositae. In: HEYWOOD, V.H.; HARBONE, J.B.; TURNER, B.L. **The biology and chemistry of the Compositae**. London: Academic Press Inc., 1977, v. 1, cap. 1, p. 1-20.
- HOEVER, M.; ZBINDEN, P. The evolution of microarrayed compound screening. **Drug Discovery Today**, v. 9, p. 358-365, 2004.
- HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. D. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 1027-1231, 2002.
- HOLMES, W. C. A review preparatory to an infrageneric classification of *Mikania* (Tribe: Eupatorieae). In: HIND, D. J. N. & POPE, G. V. **Advances in Compositae Systematics**. Londres: Royal Botanic Gardens, 1995, p. 239-254.
- HUANG, H.; YE, W.; WU, P.; LIN, L.; WEI, X. New sesquiterpene dilactones from *Mikania micrantha*. **Journal of Natural Products**, v. 67, p. 734-736, 2004.
- HUTZLER, P.; FISCHBACH, R.; HELLER, W.; JUNGBLUT, T.; REUBER, S.; SCHMITZ, R.; VEIT, M.; WEISSENBOCK, G.; SCHNITZLER, J. Tissue localization of phenolic compounds in plants by confocal laser scanning microscopy. **Journal of Experimental Botany**, v. 49, p. 953-965, 1998.
- ICH - International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use. Disponível em: <www.ich.org>. Acesso em: 02 de fev. 2008.

IJIMA, K.; KIYOHARA, H.; TANAKA, M.; MATSUMOTO, T.; CYONG, J.-C.; YAMADA, H. Preventive effect of taraxasteryl acetate from *Inula britannica* subsp. *japonica* on experimental hepatitis *in vivo*. **Planta Medica**, v. 61, p. 50-53, 1995.

INMET - Instituto Nacional de Meteorologia. Disponível em: <www.inmet.gov.br>. Acesso em: 20 de nov. 2007.

INMETRO - Instituto Nacional de Metrologia, Normatização e Qualidade Industrial. **Orientações sobre Validação de Métodos de Ensaios Químicos**. DOQ-CGCRE-008, Revisão: 01 de março de 2003., Brasília, 2003.

ISRAEL, M. C. An evaluation of the anti-inflammatory properties of *Mikania cordata* (Burm.F) B.L. Robinson. **Acta Manilana**, v. 38, p. 75-81, 1990.

IUPAC - Compendium of Chemical Terminology, Electronic version. Disponível em: <http://goldbook.iupac.org>. Acesso em: 10 de jan. 2008.

IWAI, K.; KISHIMOTO, N.; KAKINO, Y.; MOCHIDA, K.; FUJITA, T. *In Vitro* antioxidative effects and tyrosinase inhibitory activities of seven hydroxycinnamoyl derivatives in green coffee beans. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 4893-4898, 2004.

JACKSON, M. L. **Análisis químico de suelos**. 3ª edição. Barcelona: Ediciones Omega, 1976, p. 662.

JACQUES, R. A.; FREITAS, L. S.; PÉREZ, V. F.; DARIVA, C.; OLIVEIRA, A. P.; OLIVEIRA, J. V.; CARAMÃO, E. B. The use of ultrasound in the extraction of *Ilex paraguayensis* leaves: A comparison with maceration. **Ultrasonics Sonochemistry**, v. 14, p. 6-12, 2007.

JANERO, D. R. Malondialdehyde and thiobarbituric acid-reactivity as diagnostic indices of lipid peroxidation and peroxidative tissue injury. **Free Radical Biology & Medicine**, v.9, p. 515-540, 1990.

JIANG, R. W.; HE, Z. D.; BUT, P. P. H.; CHAN, Y. M.; MA, S. C.; MAK, T. C. W. A novel 1: 1 complex of potassium mikanin-3-O-sulfate with methanol. **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 49, p. 1166-1169, 2001.

JÚNIOR, D. S.; KRUG, F. J.; PEREIRA, M. G.; KORN, M. Currents on ultrasound-assisted extraction for sample preparation and spectroscopic analytes determination. **Applied Spectroscopy Reviews**, v. 41, p. 305 - 321, 2006.

KAMMERER, D.; CLAUS, A.; CARLE, R.; SCHIEBER, A. Polyphenol screening of pomace from red and white grape varieties (*Vitis vinifera* L.) by HPLC-DAD-MS/MS. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 4360-4367, 2004.

KENDRICK, R. E; KRONENBERG, G. H. M. (Ed.). **Photomorphogenesis in Plants**. 2nd ed. Dordrecht: Academic Publishers, 1994.

KERBER, A.; LAUE, R.; MERINGER, M.; RÜCKER, C. Molecules in silico: the generation of structural formulae and its applications. **Journal of Computer Chemistry, Japan**, v. 3, p. 85-96, 2004.

KIANG, A. K.; SIM, K. Y.; GOH, J. Constituents of *Mikania cordata* (Burn. F.) B. L. Robinson (Compositae): Isolation of mikanin, epifriedelinol and fumaric acid; the structure of mikanin. **Journal of the Chemical Society**, p. 6371-6374, 1965.

KIANG, A. K.; SIM, K. Y.; YOONG, S. W. Constituents of *Mikania cordata* (Compositae)-II. **Phytochemistry**, v. 7, p. 1035, 1968.

KING, R. M.; ROBINSON, H. The genera of the Eupatorieae (Asteraceae). In: **Monographs in Systematic Botany**. Missouri Botanical Garden, v. 22, p. 419, 1987.

KNUDSEN, F. S.; VILEGAS, W.; OLIVEIRA, F.; ROQUE, N. F. Pimaradiene diterpenes from *Mikania triangularis*. **Phytochemistry**, v. 25, p. 1240-1242, 1986.

KOJIMA, H.; SATO, N.; HATANO, A.; OGURA, H. Sterol glucosides from *Prunella vulgaris*. **Phytochemistry**, v. 29, p. 2351-2355, 1990.

KOLB, C. A., KÄSER, M. A., KOPECKÝ J., ZOTZ, G., RIEDERER, M., PFÜNDEL E. E. Effects of natural intensities of visible and ultraviolet radiation on epidermal ultraviolet screening and photosynthesis in grape leaves. **Plant Physiology**, v. 127, p. 863–875, 2001.

KRAUTMANN, M.; DE RISCALA, E. C.; BURGUENO-TAPIA, E.; MORA-PEREZ, Y.; CATALAN, C. A. N.; JOSEPH-NATHAN, P. C-15-Functionalized Eudesmanolides from *Mikania campanulata*. **Journal of Natural Products**, v. 70, p. 1173-1179, 2007.

LAHANA, R. How many leads from HTS? **Drug Discovery Today**, v. 4, p. 447-448, 1999.

LAMB, S. S.; WRIGHT, G. D. Accessorizing natural products: Adding to nature's toolbox. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 102, p. 519-520, 2005.

LEE, K. D.; YANG, M. S., SUPANJANI, SMITH, D. L. Fertilizer effect on the yield and terpene components from the flowerheads of *Chrysanthemum boreale* M. (Compositae). **Agronomy for Sustainable Development**, v. 25, p. 205–211, 2005.

LENTZ, D. L.; CLARK, A. M.; HUFFORD, C. D.; MEURER-GRIMES, B.; PASSEITER, C. M.; CORDERO, J.; IBRAHIMI, O.; OKUNADE, A. L. Antimicrobial

properties of Honduran medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 63, p. 253-263, 1998.

LI, W.; SUN, Y.; VAN BREEMEN, R. B.; FITZLOFF, J. F. Evaluation of major caffeic acid derivatives in *Echinacea purpurea* dietary supplements by HPLC with photodiode array detection and electrospray mass spectrometry. **Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies**, v. 27, p. 2507-2529, 2004.

LI, W.-H.; ZHANG, C.-B.; JIANG, H.-B.; XIN, G.-R.; YANG, Z.-Y. Changes in soil microbial community associated with invasion of the exotic weed, *Mikania micrantha* H.B.K. **Plant and Soil**, v. 281, p. 309-324, 2006.

LIMBERGER, R. P.; ABOY, A. L.; BASSANI, V. L.; MORENO, P. R. H.; RITTER, M. R.; HENRIQUES, A. T. Essential oils from four *Mikania* species (Asteraceae). **Journal of Essential Oil Research**, v. 13, p. 225-228, 2001.

LIMBERGER, R.; SUYENAGA, E. S.; HENRIQUES, A. T. C.; MENUT, C.; VERIN, P.; LAMATY, G.; BESSIERE, J. M. Aromatic plants from Brazil. Part VI. Chemical composition of essential oils from three southern Brazilian species of *Mikania* (Asteraceae). **Journal of Essential Oil Research**, v. 10, p. 363-367, 1998.

LOBITZ, G. O.; TAMAYO-CASTILLO, G.; MERFORT, I. Diterpenes and sesquiterpenes from *Mikania banisteriae*. **Phytochemistry**, v. 46, p. 161-164, 1997.

LOBITZ, G. O.; TAMAYO-CASTILLO, G.; POVEDA, L.; MERFORT, I. Kaurene diterpenes from *Mikania vitifolia*. **Phytochemistry**, v. 49, p. 805-809, 1998.

LOPES, C. S. Efeitos do guaco (*Mikania glomerata*) na musculatura lisa respiratória. In: XII Annual Meeting of FESBE, 1997, Caxambu. **Anais ...**, 1997, p. 282.

LUQUE-GARCÍA, J. L.; CASTRO, M. D. L. Ultrasound: a powerful tool for leaching. **Trends in Analytical Chemistry**, v. 22, p. 41-47, 2003.

MABBERLEY, D. J. **The plant book, a portable dictionary of the higher plants**. Cambridge: Ed. Cambridge University Press, 1987.

MALMAURET, L.; PARENT-MASSIN, D.; HARDY, J.-L.; VERGER, P. Contaminants in organic and conventional foodstuffs in France. **Food Additives and Contaminants**, v. 19, p. 524-532, 2002.

MANDAL, P. K.; BISHAYEE, A.; CHATTERJEE, M. Stimulation of hepatic protein synthesis in response to *Mikania cordata* root extract in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in mice. **Italian Journal of Biochemistry**, v. 41, p. 345-351, 1992.

MANDAL, P. K.; BISHAYEE, A.; CHATTERJEE, M. Stimulation of tissue repair by *Mikania cordata* root extract in carbon tetrachloride-induced liver injury in mice. **Phytotherapy Research**, v. 7, p. 103-105, 1993.

MARKAHAM, K. R. **Techniques of flavonoid identification**. London: Academic press, 1982, p.38 (Biological techniques series).

MARTINS, E. R.; CASTRO, D. M.; CASTELLANI, D. C.; DIAS, J. E. **Plantas medicinais**. 2ª edição. Viçosa: Ed. Imprensa Universitária, 1998.

MARTINS, F. R.; PEREIRA, E. B.; GUARNIERI, R. A.; YAMASHITA, C. S.; SILVA, S. A. B.; CHAGAS, R. C.; CORRÁ, H. J.; SOUZA, H. P.; ABREU, S. L. Mapeamento dos recursos de energia solar no Brasil. Disponível em: <<http://mtc-m15.sid.inpe.br/col/sid.inpe.br/mtc-m15%4080/2006/11.16.15.57/doc/Martins.Mapeamento.pdf>>. Acesso em: 20 de nov. 2007.

MATHUR, S. B.; FERMIN, C. M. Terpenes of *Mikania mongenans*. **Phytochemistry**, v. 12, p. 226-227, 1973.

MATHUR, S. B.; TELLO, P. G.; FERMIN, C. M.; MORA-ARELLANO, V. Terpenoids of *Mikania monagasensis* and their biological activities. **Revista Latinoamericana de Química**, v. 6, p. 201-205, 1975.

MCCLURE J. W. Physiology and function of flavonoids. In: HARBORNE, J. B.; MABRY, T. J.; MABRY, H. **The flavonoids, Part 2**. New York: Academic Press, 1975, p. 970-1055.

MENDES, C. C.; CRUZ, F. G.; GUEDES, M. L.; ROQUE, N. F. Terpenes from *Mikania aff. jeffreyi* (Asteraceae). **Zeitschrift Für Naturforschung Section B - A Journal of Chemical Sciences**, v. 60, p. 875-879, 2005.

MICHAELIS - **Moderno dicionário da língua portuguesa**. Ed. Melhoramentos Ltda, 2006.

MIERTUS, S.; FASSINA, G.; SENEI, P. F. Concepts of combinatorial chemistry and combinatorial technologies. **Chemické Listy**, v. 94, p. 1104-1110, 2000.

MIKETOVA, P.; SCHRAM, K. H.; WHITNEY, J.; KEARNS, E. H.; TIMMERMAN, B. N. Mass spectrometry of 3,5- and 4,5-dicaffeoylquinic acids and selected derivatives. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 34, p. 1240-1252, 1999.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarin Journal of Science and Technology**, v. 26, p. 211-219, 2004.

MONTANARO, S.; BARDON, A.; CATALAN, C. A. N. Antibacterial activity of various sesquiterpene lactones. **Fitoterapia**, v. 67, p. 185-187, 1996.

MORRISON, E. Y. S. A.; WEST, M. A preliminary study of the effects of some west indian medicinal plants on blood sugar levels in the dog. **West Indian Medical Journal**, v.31, p. 194-197, 1982.

MOSADDIK, M. A.; ALAM, K. M. F. The anti-ulcerogenic effect of an alkaloidal fraction from *Mikania cordata* on diclofenac sodium-induced gastrointestinal lesions in rats. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 52, p. 1157-1162, 2000.

MOURA, R. S.; COSTA, S. S.; JANSEN, J.; SILVA, C. A.; LOPES, C. S.; BERNARDO FILHO, M.; DA SILVA, V. N.; CRIDDLE, D. N.; PORTELA, N.; RUBENICH, L. M. S.; ARAUJO, R. G.; CARVALHO, L. C. R. M. Bronchodilator activity of *Mikania glomerata* sprengel on human bronchi and guinea-pig trachea, *Journal of pharmacy and pharmacology*, v. 54, p. 249-256, 2002.

MUELAS-SERRANO, S.; NOGAL, J. J.; MARTINEZ-DIAZ, R. A.; ESCARIO, J. A.; MARTINEZ-FERNANDEZ, A. R.; GOMEZ-BARRIO, A. *In vitro* screening of american plant extracts on *Trypanosoma cruzi* and *Trichomonas vaginalis*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 71, p. 101-107, 2000.

MUKOHATA, Y.; NAKABAYASHI, S.; HIGASHIDA, M. Quercetin, an energy transfer inhibitor in photophosphorylation. **Federation of European Biochemical Societies Letters**, v. 85, p. 215 - 218, 1978.

MURADIAN, J.; MOTIDOME, M.; FERREIRA, P. C.; BRAZ FILHO, R. Flavonols and (-) kaur-16-en-19-oic acid from *Mikania hirsutissima* var. *hirsutissima*. **Revista Latinoamericana de Química**, v. 8, p. 88-89, 1977.

NASCIMENTO, A. M.; CHAVES, J. S.; ALBUQUERQUE, S.; OLIVEIRA, D. C. R. Trypanocidal properties of *Mikania stipulacea* and *Mikania hoehnei* isolated terpenoids. **Fitoterapia**, v. 75, p. 381-384, 2004.

NASCIMENTO, A. M.; OLIVEIRA, D. C. R. Kaurene diterpenes and other chemical constituents from *Mikania stipulacea* (M. Vahl) Willd. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 12, p. 552-555, 2001.

NASCIMENTO, S. C.; CHIAPPETA, A. A.; LIMA, R. M. O. C. Antimicrobial and cytotoxic activities in plants from Pernambuco, Brazil. **Fitoterapia**, v. 61, p. 353-355, 1990.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs over the last 25 Years. **Journal of Natural Products**, v. 70, p. 461-477, 2007.

NICOLLIER, G.; THOMPSON, A. C. Essential oil and terpenoids of *Mikania micrantha*. **Phytochemistry**, v. 20, p. 2587-2588, 1981.

- NOGUÉS, S.; ALLEN, D. J.; MORISON, J. I. L.; BAKER, N. R. Characterization of stomatal closure caused by ultraviolet-B radiation. **Plant Physiology**, v. 121, p. 489-496, 1999.
- NUNEZ, C. V.; LAGO, J. H. G.; AMENDOLA, M. C.; MORENO, P. R. H.; PELTENBURG-LOOMAN, A.; ROQUE, N. F. Analysis of essential oil from stems and leaves of *Mikania* sp. nov. (Asteraceae). **Journal of Essential Oil Research**, v. 14, p. 425-426, 2002.
- NUNEZ, C. V.; ROQUE, N. F. Terpenes of *Mikania* sp. (Asteraceae). **Acta Horticulturae**, v. 501, p. 129-131, 1999.
- OHKOSHI, E.; KAMO, S.; MAKINO, M.; FUJIMOTO, Y. *ent*-Kaurenoic acids from *Mikania hirsutissima* (Compositae). **Phytochemistry**, v. 65, p. 885-890, 2004.
- OHKOSHI, E.; MAKINO, M.; FUJIMOTO, Y. A novel bisnorditerpenelactone from *Mikania hirsutissima*. **Chem Pharm Bull**, v. 48, p. 1774-1775, 2000.
- OHKOSHI, E.; MAKINO, M.; FUJIMOTO, Y. Studies on the constituents of *Mikania hirsutissima* (Compositae). **Chemical & Pharmaceutical Bulletin**, v. 47, p. 1436-1438, 1999.
- OHNISHI, M.; MORISHITA, H.; IWAHASHI, H.; TODA, S.; SHIRATAKI, Y.; KIMURA, M.; KIDO, R. Inhibitory effects of chlorogenic acids on linoleic acid peroxidation and haemolysis. **Phytochemistry**, v. 36, p. 579-583, 1994.
- OLIVEIRA, F., ALVARENGA, M. A., AKISUE, G. E AKISUE, M. K. Isolamento e identificação de componentes químicos de *Mikania glomerata* Sprengel e de *Mikania laevigata* Schultz Bip. ex Baker. **Revista Farmacêutica e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 20, p. 169-183, 1984.
- OLIVEIRA, F.; FERRO, V. O. Pharmacognostic characterization of the crude drug and fluid extract of "guaco das sete sangrias" - *Mikania smilacina* dc. **Revista Farmacêutica e Bioquímica da Universidade de São Paulo**, v. 21, p. 1-13, 1985.
- OOI, L. S. M; WANG, H.; HEB, Z.; OOI, V. E. C. Antiviral activities of purified compounds from *Youngia japonica* (L.) DC (Asteraceae, Compositae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, p. 187-191, 2006.
- PAL, S.; BHATTACHARYA, S.; CHAUDHURI, A. K. N. The effects of *Mikania cordata* (Burm) B. L. Robins root extract on gastro-duodenal ulcer models in rats and guinea pigs. **Phytotherapy Research**, v. 2, p.180-182, 1988.
- PAPP, I.; APÁTI, P.; ANDRASEK, V.; BLÁZOVICS, A.; BALÁZS, A.; KURSINSZKI, L.; KITE, G. C.; HOUGHTON, P. J.; KÉRY, A. LC-MS analysis of antioxidant plant phenoloids. **Chromatographia**, v. 60, p. S93-S100, 2004.

PASRICHA, J. S.; BARUA, K. N. Contact hypersensitivity to *Mikania scandens* - a recently introduced wild creeper of assam and Meghalaya. **Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology**, v. 53, p. 112-113, 1987.

PAUL, R. K.; JABBAR, A.; RASHID, M. A. Antiulcer activity of *Mikania cordata*. **Fitoterapia**, v. 71, p. 701-703, 2000.

PAULI, G. F.; POETSCH, F.; NAHRSTEDT, A. Structure assignment of natural quinic acid derivatives using proton nuclear magnetic resonance techniques. **Phytochemical Analysis**, v. 9, p. 177-185, 1998.

PELISSIER, Y.; MARION, C.; KONE, D.; BRUNEL, J. F.; FOFANA, H.; BESSIERE, J. M. Volatile constituents of the leaves of *Mikania cordata* (Burm.f.) B.L. Robinson var. *cordata* (Asteraceae). **Journal of Essential Oil Research**, v. 13, p. 31-32, 2001.

PELLATI, F.; BENVENUTI, S.; MAGRO, L.; MELEGARI, M.; SORAGNI, F. Analysis of phenolic compounds and radical scavenging activity of *Echinacea spp.* **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 35, p. 289-301, 2004.

PELUSO, G.; DE FEO, V.; DE SIMONE, F.; BRESCIANO, E.; VUOTTO, M. L. Studies on the inhibitory effects of caffeoylquinic acids on monocyte migration and superoxide ion production. **Journal of Natural Products**, v. 58, p. 639-649, 1995.

PEREIRA, A. M. S.; CAMARA, F. L. A.; CELEGHINI, R. M. S.; VILEGAS, J. H. Y.; LANÇAS, F. M.; FRANCA, S. C. Seasonal variation in coumarin content of *Mikania glomerata*. **Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants**, v. 7, p. 1-10, 2000.

PEREIRA, A. M. S.; FRANCA, S. C.; CAMARA, F. L. A. Coumarin production in *Mikania glomerata* callus. **Acta Horticulturae**, v. 502, p. 357-361, 1999.

PÉREZ-SERRADILLA, J. A.; PRIEGO-CAPOTE, F.; LUQUE DE CASTRO, M. D. Simultaneous ultrasound-assisted emulsification-extraction of polar and nonpolar compounds from solid plant samples. **Analytical Chemistry**, v. 79, p. 6767-6774, 2007.

PHILLIPS, K. M.; RUGGIO, D. M.; BAILEY, J. A. Precise quantitative determination of phytosterols, stanols, and cholesterol metabolites in human serum by capillary gas-liquid chromatography. **Journal of Chromatography B**, v. 732, p. 17-29, 1999.

PRYOR, W. A.; CORNICELLI, J. A.; DEVALL, L. J.; TAIT, B.; TRIVEDI, B. K.; WITIAK, D. T.; WU, M. D. A rapid screening-test to determine the antioxidant potencies of natural and synthetic antioxidants. **Journal of Organic Chemistry**, v. 58, p. 3521-3532, 1993.

RAJALAKSHMI, R.; JOSE, J. Essential oil composition of four medicinal plants of Asteraceae. **Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences**, v. 24, p. 990-993, 2002.

RASOANAIVO, P.; URVERG, S. R.; RAMANITRAHASIMBOLA, D.; RAFATRO, H.; RATSIMAMANGA, A. R. Criblage d'extraits de plantes de Madagascar pour recherche d'activite antipaludique et d'effet potentialisateur de la chloroquine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 64, p. 117-126, 1999.

REIS, A. A.; MENDES, C. C.; FERRAZ, T. P. L.; ROQUE, N. F. Terpenes from *Mikania hookeriana*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, p. 1061-1062, 2003.

REIS, M. S.; MARIOT, A. Diversidade natural e aspectos agronômicos de plantas medicinais. In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 4ª edição. Ed. universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2002, p. 42.

RIBANI, M.; BOTTOLI, C. B. G.; COLLINS, C. H.; JARDIM, C. S. F.; MELO, L. F. C. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. **Química Nova**, v.27, p.771-780, 2004.

RIBEIRO, R. A.; BARROS, F.; MARGARIDA, M.; MELO, R. F.; MUNIZ, C.; CHIEIA, S.; WANDERLEY, M. G.; GOMES, C.; TROLIN, G. Acute diuretic effects in conscious rats produced by some medicinal plants used in the state of São Paulo, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 24, p. 19-29, 1988.

ROBINSON, W. E. JR.; REINECKE, M. G.; ABDEL-MALEK, S.; JIA, Q.; CHOW, S. A. Inhibitors of HIV-1 replication that inhibit HIV integrase. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v 93, p. 6326-6331, 1996.

ROJAS, A.; FERRO, E.; INCHAUSTI, A.; ASCURRA, M.; ACOSTA, N.; RODRIGUEZ, E.; FOURNET, A. Mutagenicity, insecticidal and trypanocidal activity of some Paraguayan Asteraceae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 45, p. 35-41, 1995.

ROMEYER, F. M.; MACHEIX, J. J.; GOIFFON, J. P.; REMINIAC, C. C.; SAPIS, J. C. The browning capacity of grapes. 3: Changes and importance of hydroxycinnamic acid-tartaric acid esters during development and maturation of the fruit. **Journal Agricultural and Food Chemistry**, v. 31, p. 346-349, 1983.

RöSCH, D.; BERGMANN, M.; KNORR, D.; KROH, L. W. Structure-antioxidant efficiency relationships of phenolic compounds and their contribution to the antioxidant activity of sea buckthorn juice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 4233-4239, 2003.

ROSE, R. C.; BODE, A. M. Biology of free radical scavengers: an evaluation of ascorbate. **Federation of American Societies for Experimental Biology Journal**, v. 7, p. 1135–1142, 1993.

ROY, A.; BASU, M.; BANERJEE, A.; CHATTERJEE, M. *Mikania cordata* root extract protection against hepatic oxidative stress induced by acute carbon-tetrachloride intoxication in mice. **Phytomedicine Supplement**, v. 7, p. 42, 2000.

ROZET, E.; CECCATO, A.; HUBERT, C.; ZIEMONS, E.; OPREAN, R.; RUDAZ, S.; BOULANGER, B.; HUBERT, P. Analysis of recent pharmaceutical regulatory documents on analytical method validation. **Journal of Chromatography A**, v. 1158, p. 111-125, 2007.

RÜNGELER, P.; BRECHT, V.; TAMAYO-CASTILLO, G.; MERFORT, I. Germacranolides from *Mikania guaco*. **Phytochemistry**, v. 56, p. 475-489, 2001.

RUPPELT, B. M.; PEREIRA, E. F. R.; GONCALVES, L. C.; PEREIRA, N. A. Pharmacological screening of plants recommended by folk medicine as anti-snake venom-1, analgesic and anti-inflammatory activities. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 86, p. 203-205, 1991.

RYAN, K. G.; SWINNY, E. E.; MARKHAM, K. R.; WINEFELD, C. Flavonoid gene expression and UV photoprotection in transgenic and mutant *Petunia* leaves. **Phytochemistry**, v. 59, p. 23-32, 2002.

SAKAKIBARA, H.; HONDA, Y.; NAKAGAWA, S.; ASHIDA, H.; KANAZAWA, K. Simultaneous determination of all polyphenols in vegetables, fruits, and teas. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 571-581, 2003.

SANTIAGO, R.; BUTRON, A.; ARNASON, J. T.; REID, L. M.; SOUTO, X. C. MALVAR, R. A. Putative role of pith cell wall phenylpropanoids in *Sesamia nonagrioides* (Lepidoptera: Noctuidae) resistance. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 2274-2279, 2006.

SANTOS, T. C.; TOMASSINI, T. C. B.; CABRAL, L. M. Preliminary studies of the chemical composition and antimicrobial activity of *Mikania glomerata* Sprengel. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 79, p. 54-55, 1998.

SARG, T. M.; EL-DAHMY, S. A further new ent-labdane from *Mikania alvimii*. **Fitoterapia**, v. 61, p. 160-161, 1990.

SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; PETROVICK, P. R. Produtos de origem vegetal e o desenvolvimento de medicamentos In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 4ª edição Ed. universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2002, p. 301.

SCHMITZ-HOERNER, R., WEISSENBOCK, G. Contribution of phenolic compounds to the UV-B screening capacity of developing barley primary leaves in relation to DNA damage and repair under elevated UV-B levels. **Phytochemistry**, v. 64, p. 243–255, 2003.

SCHORR, K.; DA COSTA, F. B. Quantitative determination of enhydrin in leaf rinse extracts and in glandular trichomes of *Smallanthus sonchifolius* (Asteraceae) by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 16, p. 161-165, 2005.

SCIFINDER SCHOLAR 2006. Acesso em: 02 de fev. 2008.

SHAO, H.; NAN, P.; PENG, S.; ZHANG, C. Study of chemical constituents of essential oil from flowers of *Mikania micrantha* H.B.K. **Journal of Chinese Medicinal Materials**, v. 24, p. 341-342, 2001.

SHAO, H.; PENG, S.; WEI, X.; ZHANG, D.; ZHANG, C. Potential allelochemicals from an invasive weed *Mikania micrantha* H.B.K. **Journal of Chemical Ecology**, v. 31, p. 1657-1668, 2005.

SHEAHAN, J. J. Sinapate esters provide greater UV-B attenuation than flavonoids in *Arabidopsis thaliana* (Brassicaceae). **American Journal of Botany**, v. 83, p. 679-686, 1996.

SILVA, F. A. M.; BORGES, M. F. M.; FERREIRA, M. A. Métodos para avaliação do grau de oxidação lipídica e da capacidade antioxidante. **Química Nova**, v. 22, p. 94-103, 1999.

SIMIĆ, A.; MANOJLOVIĆ, D.; SEGAN, D.; TODOROVIĆ, M. Electrochemical behavior and antioxidant and prooxidant activity of natural phenolics. **Molecules**, v. 12, 2327-2340, 2007.

SIMÕES, C. M. O. & SPITZER, V. Óleos Voláteis In: SIMÕES, C. M. O. et al. **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 4ª edição. Ed. universidade/UFRGS/Ed. da UFSC, 2002, p. 397-425.

SIMÕES, C. M. O.; FALKENBERG, M.; AULER MENTZ, L.; SCHENKEL, E. P.; AMOROS, M.; GIRRE, L. Antiviral activity of south Brazilian medicinal plant extracts. **Phytomedicine**, v. 6, p. 205-214, 1999.

SIMÕES, C. M. O.; MENTZ L. A.; SCHENKEL, E. P.; IRGANG, B. E.; STEHMANN, J. R. **Plantas da medicina popular no Rio Grande do Sul**. 3ª edição. Ed. Universidade/UFRGS, 1989, p. 12.

- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; BAUER, L.; LANGELOH, A. A. Pharmacological investigations on *Achyrocline satureioides* (LAM) D.C., Compositae. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 22, p. 281-293, 1988.
- SIMÓN, B. F.; HERNANDEZ, T.; ESTRELLA, I. Phenolic composition of white grapes (Var. Airen). changes during ripening. **Food Chemistry**, v. 47, p. 47-52, 1993.
- SMITH, C. V.; ANDERSON, R. E. Methods for determination of lipid peroxidation in biological samples. **Free Radical Biology & Medicine**, v.3, p.341-344, 1987.
- SOARES, R.; COSTA, S. S.; JANSEN, J. M.; SILVA, C. A.; LOPES, C. S.; BERNARDO-FILHO, M.; SILVA V. N.; CRIDDLE, D. N.; PORTELA, B. N.; RUBENICH, L. M. S.; ARAÚJO, R. G.; CARVALHO, L. C. R. M. Bronchodilator activity of *Mikania glomerata* Sprengel on human bronchi and guinea-pig trachea. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 54, p. 249-256, 2002.
- SOLOMON, S. Stratospheric ozone depletion: a review of concepts and history. **Reviews of Geophysics**, v. 37, p. 275-316, 1999.
- SOLOVCHENKO, A; SCHMITZ-EIBERGER, M. Significance of skin flavonoids for UV-B-protection in apple fruits. **Journal of Experimental Botany**, v. 54, p. 1977-1984, 2003.
- SON, Y.; KIM, Z.; HWANG, J. H.; PARK, J. S. Fertilization effects on growth, foliar nutrients and extract concentrations in Ginkgo Seedlings. **Journal of Korean Forestry Society**, v. 87, p. 98-105, 1998.
- SOUSA, M. P.; MATOS, N. E. O.; MATOS, M. F. J. A.; MACHADO, M. I. L.; CRAVEIRO, A. A. **Constituintes químicos ativos de plantas medicinais brasileiras**. Ed. UFC, 1991.
- SOUZA, C. P.; LIMA DE AZEVEDO, M. L.; LOPES, J. L. C.; SARTI, J.; SANTOS FILHO, D. D.; LOPES, J. N. C.; VICHNEWSKI, W.; NASI, A. M. T. T.; FILHO, H. F. L. Chemoprophylaxis of schistosomiasis: molluscicidal activity of natural products. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 56, p. 333-338, 1984.
- SOUZA, J. M.; TALEB-CONTINI, S. H.; OLIVEIRA, D. C. R. Phytochemical study of *Mikania pseudohoffmanianna* G. M. Barroso ex W. C. Holmes. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 42, p. 265-268, 2006.
- SPARREBOOM, A.; COX, M. C.; ACHARYA, M. R.; FIGG, W. D. Herbal remedies in the United States: potential adverse interactions with anticancer agents. **Journal of Clinical Oncology**, v. 22, p. 2489-2503, 2004.

STEFANIDOU, M.; ALEVISPOPOULOS, G.; CHATZIOANNOU, A.; KOUTSELINIS, A. Assessing food additive toxicity using a cell model. **Veterinary and Human Toxicology**, v. 45, p. 103-105, 2003.

SUYENAGA, E. S.; RECHE, E.; FARIAS, F. M.; SCHAPOVAL, E. E. S.; CHAVES, C. G. M.; HENRIQUES, A. T. Anti-inflammatory investigation of some species of *Mikania*. **Phytotherapy Research**, v. 16, p. 519-523, 2002.

TAKAHAMA, U. A role of hydrogen peroxide in the metabolism of phenolics in mesophyll cells of *Vicia faba* L. **Plant Cell Physiology**, v. 30, p. 295-301, 1989.

TAKAHASHI, M.; ASADA, K. Superoxide anion permeability of phospholipid membranes and chloroplast thylakoids. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 226, p. 558-566, 1983.

TAKENAKA, M.; YAN, X.; ONO, H.; YOSHIDA, M.; NAGATA, T.; NAKANISHI, T. Caffeic acid derivatives in the roots of Yacon (*Smallanthus sonchifolius*). **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, p. 793-796, 2003.

TALEB-CONTINI, S. H.; SANTOS, P. A.; VENEZIANI, R. C. S.; PEREIRA, A. M. S.; FRANCA, S. C.; LOPES, N. P.; OLIVEIRA, D. C. R. Differences in secondary metabolites from leaf extracts of *Mikania glomerata* sprengel obtained by micropropagation and cuttings. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, p. 596-598, 2006.

TAN, J.; BEDNAREK, P.; LIU, J.; SCHNEIDER, B.; SVATOS, A.; HAHLBROCK, K. Universally occurring phenylpropanoid and species-specific indolic metabolites in infected and uninfected *Arabidopsis thaliana* roots and leaves. **Phytochemistry**, v. 65, p. 691-699, 2004.

TATTINI, M.; GRAVANO, E.; PINELLI, P.; MULINACCI, N.; ROMANI, A. Flavonoids accumulate in leaves and glandular trichomes of *Phillyrea latifolia* exposed to excess solar radiation. **New Phytologist**, v. 148, p. 69-77, 2000.

TATTINI, M.; GUIDI, L.; MORASSI-BONZI, L.; PINELLI, P.; REMORINI, D.; DEGL'INNOCENTI, E.; GIORDANO, C.; MASSAI, R.; AGATI, G. On the role of flavonoids in the integrated mechanisms of response of *Ligustrum vulgare* and *Phillyrea latifolia* to high solar radiation. **New Phytologist**, v. 167, p. 457-470, 2005.

TEWOLDE, H.; SISTANI, K. R.; ROWE, D. E. Broiler litter as a micronutrient source for cotton: concentrations in plant parts. **Journal of Environmental Quality**, v. 34, p. 1697-1706, 2005.

THOMPSON, M.; ELLISON, S. L. R. WOOD, R. Harmonized guidelines for Single-Laboratory Validation of Methods of Analysis (IUPAC technical report). **Pure and Applied Chemistry**, v. 74, p. 835 – 855, 2002.

- TOLONEN, A.; JOUTSAMO, T.; MATTILA, S.; KAMARAINEN, T.; JALONEN, J. Identification of isomeric dicaffeoylquinic acids from *Eleutherococcus senticosus* using HPLC-ESI/TOF/MS and ^1H -NMR methods. **Phytochemical Analysis**, v. 13, p. 316–328, 2002.
- TRABELSI, S. K.; TAHAR, N. B.; ABDELHEDI, R. Electrochemical behavior of caffeic acid. **Electrochimica Acta**, v. 49, p. 1647–1654, 2004.
- TURNER, B. L.; NESOM, G. L. Asteraceae, the largest family of vascular plants: an extrapolation from census of the species found in Mexico and Central America. **American Journal of Botanic**, v. 76, p. 277, 1989.
- VENEZIANI, R. C. S.; OLIVEIRA, D. C. R. Constituents of *Mikania glomerata* Sprengel; **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 27, p. 99–102, 1999.
- VERPOORTE, R. Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. **Drug Development Trends**, v. 3, p. 232–238, 1998.
- VERPOORTE, R. Pharmacognosy in the new millennium: leadfinding and biotechnology. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 52, p. 253–262, 2000.
- VESSMAN, J.; STEFAN, R. I.; STADEN, J. F. V. DANZER, K.; LINDNER, W.; BURNS, D. T.; FAJGELJ, A.; MÜLLER, H. Selectivity in analytical chemistry (IUPAC recommendation). **Pure and Applied Chemistry**, v. 73, p. 1381–1386, 2001.
- VETTORI, L. **Métodos de análisis de suelo**. Rio de Janeiro: Equipe de Pedologia e Fertilidade do Solo, 1969, p. 24 (Boletim técnico, 7).
- VILEGAS, J. H. Y.; DE MARCHI, E.; LANÇAS, F. M. Extraction of low-polarity compounds (with emphasis on coumarin and kaurenoic acid) from *Mikania glomerata* ('guaco') leaves. **Phytochemical Analysis**, v. 8, p. 266–270, 1997a.
- VILEGAS, J. H.; DE MARCHI, E.; LANÇAS, F. M. Determination of coumarin and kaurenoic acid in *Mikania glomerata* ('guaco') leaves by capillary gas chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 8, p. 74–77, 1997.
- VISHNEWSKI, W.; LEITÃO FILHO, H. F.; MURARI, R.; HERZ, W. Cinnamoylgrandifloric acid from *Mikania oblongifolia*. **Phytochemistry**, v. 16, p. 2028, 1977.
- VRHOVSEK, U. Extraction of hydroxycinnamoyltartaric acids from berries of different grape varieties. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 46, p. 4203–4208, 1998.

- WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis** – A thin layer chromatography atlas. 2ª edição. Ed. Springer, 1996.
- WALL, M. E.; WANI, M. C.; HUGHES, T. J.; TAYLOR, H. Plant antimutagenic agents, 1: general bioassay and isolation procedures. **Journal of Natural Products**, v. 51, p. 866-873, 1988.
- WEI, X.; HUANG, H.; WU, P.; CAO, H.; YE, W. Phenolic constituents from *Mikania micrantha*. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 32, p. 1091-1096, 2004.
- WEISSENBOCK, G.; SCHNABL, H.; SACHS, G.; ELBERT, C.; HELLER, F. O Flavonol content of guard cell and mesophyll cell protoplasts isolated from *Vicia faba* leaves. **Physiologia Plantarum**, v. 62, p. 356-362, 1984.
- WERNER, I.; GLASL S.; REZNICEK, G. Infrared spectroscopy as a tool for chemotaxonomic investigations within the *Achillea millefolium* group. **Chemistry & Biodiversity**, v. 3, p. 27-33, 2006.
- WILLEY 7. Mass spectral library Willey 7. Willey New York, NY, USA.
- WILLS, R. B. H.; BONE, K.; MORGAN, M. Herbal products: active constituents, modes of action and quality control. **Nutrition Research Reviews**, v. 13, p. 47-77, 2000.
- YAMASAKI, H.; SAKIHAMA, Y.; IKEHARA, N. Flavonoid-peroxidase reaction as a detoxification mechanism of plant cells against H₂O₂. **Plant Physiology**, v. 115, p. 1405-1412, 1997.
- YATSUDA, R.; ROSALEN, P. L.; CURY, J. A.; MURATA, R. M.; REHDER, V. L. G.; MELO, L. V.; KOO, H. Effects of *Mikania* genus plants on growth and cell adherence of mutans streptococci. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 183-189, 2005.
- YOKOZAWA, T.; CHEN, C. P.; DONG, E.; TANAKA, T.; NONAKA, G. I.; NISHIOKA, I. Study on the inhibitory effect of tannins and flavonoids against the 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl radical. **Biochemical Pharmacology**, v. 56, p. 213-222, 1998.
- YSRAEL, M. C.; CROFT, K. D. Inhibition of leukotriene and platelet activating factor synthesis in leukocytes by the sesquiterpene lactone scandenolide. **Planta Medica**, v. 56, p. 268-270, 1990.
- YU, X.; FENG, J.; LIU, X.; ZHUANG, S.; ZHANG, X. Active anti-microbial ingredients in stems and leaves of *Mikania micrantha*. **Xibei Zhiwu Xuebao/Journal of Northwestern Flora**, v. 26, p. 1001-1006, 2006.

ZAMORANO, G.; CATALAN, C. A. N.; DIAZ, J. G.; HERZ, W. Germacranolides and sesquiterpene dilactones from *Mikania dusenii*. **Phytochemistry**, v. 37, p. 187-190, 1994.

ZAMORANO, G.; CATALAN, C. A. N.; DIAZ, J. G.; HERZ, W. Sesquiterpene dilactones from *Mikania ypacarayensis*. **Phytochemistry**, v. 38, p. 1257-1260, 1995.

ZANI, C. L.; CHAVES, P. P. G.; QUEIROZ, R.; DE OLIVEIRA, A. B.; CARDOSO, J. E.; ANJOS, A. M. G.; GRANDI, T. S. M. Brine shrimp lethality assay as a prescreening system for anti-*Trypanosoma cruzi* activity. **Phytomedicine**, v. 2, p. 47-50, 1995.

ZAVALA, J. A., RAVETTA, D. A. The effect of solar UV-B radiation on terpenes and biomass production in *Grindelia chiloensis* (Asteraceae), a woody perennial of Patagonia, Argentina. **Plant Ecology**, v. 161, p. 185-191, 2002.

ZHANG, M.; LING, B.; KONG, C.; PANG, X.; LIANG, G. Chemical components of volatile oil from *Mikania micrantha* and its biological activity on insects. **Yingyong Shengtai Xuebao / Chinese Journal of Applied Ecology**, v. 14, p. 93-96, 2003.

ZHANG, M.; LING, B.; KONG, C.; ZHAO, H.; PANG, X. Allelopathic potential of volatile oil from *Mikania micrantha*. **Yingyong Shengtai Xuebao / Chinese Journal of Applied Ecology**, v. 13, p. 1300-1302, 2002.