

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO**

**INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS**

Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas

Departamento de Botânica

PAULO ROBERTO FERRARI ZAMPIERI

***Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. (Asteraceae):**

**Substâncias fenólicas, influência do dioicismo e  
atividades antirradicalar e citotóxica**

***Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. (Asteraceae):**

**Phenolic compounds, dioecism influence and  
antiradical and cytotoxic activities**

Orientador: Prof. Dr. Marcelo J. Pena Ferreira

São Paulo

2019

PAULO ROBERTO FERRARI ZAMPIERI

***Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. (Asteraceae):  
Substâncias fenólicas, influência do dioicismo e  
atividades antirradicalar e citotóxica**

***Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. (Asteraceae):  
Phenolic compounds, dioecism influence and  
antiradical and cytotoxic activities**

Dissertação apresentada ao Instituto de  
Biotecnologia da Universidade de São Paulo,  
para obtenção do Título de Mestre em  
Botânica.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo J. Pena  
Ferreira

São Paulo

2019

## Resumo

*Baccharis* é um dos gêneros mais expressivos em Asteraceae, com 360 espécies registradas nas Américas, especialmente na América do Sul. No Brasil são 115 espécies endêmicas, cuja popularidade é difundida na medicina popular em decorrência de espécies medicinais conhecidas como carquejas, e empregadas centenariamente por seus efeitos hepatoprotetor, em distúrbios renais, no tratamento da diabetes, entre outros. Essas propriedades são decorrentes da elevada diversidade química do gênero, com destaque aos terpenos e compostos fenólicos. O objetivo do trabalho foi caracterizar as substâncias fenólicas presentes nas partes aéreas de *Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. e determinar as atividades antirradicalar e citotóxica dos componentes, assim como contribuir na elucidação da constituição química em plantas dioicas, característica marcante do gênero estudado. Após obtenção dos extratos e fases de partição de *B. oblongifolia*, quinze substâncias foram identificadas através dos espectros de RMN <sup>1</sup>H, RMN <sup>13</sup>C e técnicas bidimensionais, ou por comparação com padrões comerciais e/ou previamente isolados pelo grupo de pesquisa. Entre os componentes foram identificados dez derivados do ácido clorogênico, os ácidos 5-cafeoilquínico, 3,4-dicafeoilquínico, 3,5-dicafeoilquínico, 4,5-dicafeoilquínico e 3,4,5-tricafeoilquínico, e seus respectivos ésteres metílicos, o ácido cafeico, e quatro flavonoides, rutina (quercetina-3-O-rutinosídeo), nicotiflorina (caempferol-3-O-rutinosídeo), quercetina-3-O-β-[2''-O-(E)-cafeoil]-rutinosídeo e caempferol-3-O-β-[2''-O-(E)-cafeoil]-rutinosídeo. Os dois últimos flavonoides são substâncias inéditas em literatura. As atividades antirradicalar e citotóxica foram avaliadas para todos os extratos, fases de partição e substâncias isoladas obtendo-se resultados promissores para os ensaios antirradicalares. Não houve variação qualitativa entre os metabólitos produzidos nos indivíduos dioicos de *B. oblongifolia*.

**Palavras-chave:** *Baccharis oblongifolia*, Compositae, ácidos clorogênicos, flavonoides, atividade antirradicalar, atividade citotóxica.

## Abstract

*Baccharis* is one of the most expressive genera in Asteraceae, with 360 species found in the Americas, especially in South America. In Brazil there are 115 endemic species, whose popularity is widespread in folk medicine due to medicinal species known as “carquejas”. For centuries these plants have been used for their hepatoprotective effects, in renal disorders, in the treatment of diabetes, among others. These properties are due to the high chemical diversity found in the genus, with emphasis on terpenoids and phenolic compounds. The objectives of this work were: 1. to characterize the phenolic compounds produced by aerial parts of *Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers.; 2. to determine the antiradical and cytotoxic activities of the components; 3. to contribute to elucidation of the chemical constitution in dioecious plants, a remarkable characteristic of the genus. After obtaining extracts and partitioning phases from *B. oblongifolia*, fifteen compounds were identified through <sup>1</sup>H NMR, <sup>13</sup>C NMR and two-dimensional spectra, or by comparison with commercial standards and/or previously isolated compounds by our research group. Among the components, were identified ten chlorogenic acid derivatives, 5-caffeoylquinic acid, 3,4-dicaffeoylquinic acid, 3,5-dicaffeoylquinic acid, 4,5-dicaffeoylquinic acid and 3,4,5-tricaffeoylquinic acid, and their respective methyl esters, caffeic acid, and four flavonoids, rutin (quercetin-3-O-rutinoside), nicotiflorin (kaempferol-3-O-glucoside), quercetin-3-O-β-[2''-(*E*)-caffeoyl]-rutinoside and kaempferol-3-O-β-[2''-O-(*E*)-caffeoyl]-rutinoside. The last two flavonoids are new compounds. The antiradical and cytotoxic activities were evaluated for extracts, partition phases and isolated compounds. Promising results were obtained for the antiradical assays. There was no qualitative variation between the metabolites produced in the dioecious individuals of *B. oblongifolia*.

**Keywords:** *Baccharis oblongifolia*, Compositae, chlorogenic acids, flavonoids, antiradical activity, cytotoxicity.

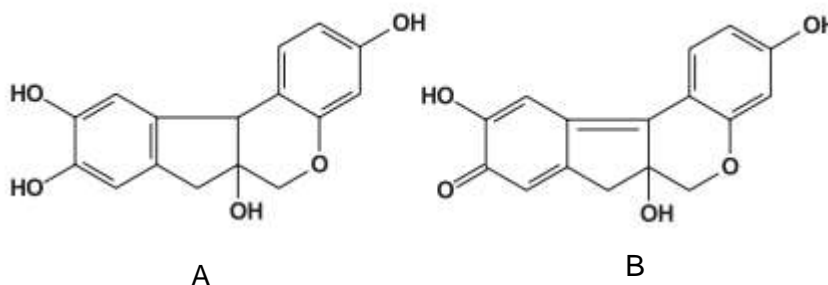
## INTRODUÇÃO GERAL

O despertar sobre culturas antigas e como elas utilizavam os produtos naturais ao seu favor fizeram estudiosos pesquisarem a origem de processos de mumificação, controle de pragas, pinturas, tingimentos, venenos, alívio e cura de doenças, geralmente associados ao uso de plantas (VIEGAS JR. et al., 2006).

O emprego dos produtos naturais teve início com o papiro de Ebers, encontrado na tumba mortuária de Ramsés II. Descoberto por George Ebers foi traduzido pela primeira vez por H. Joachin o qual descreveu cerca de cem doenças e um número considerável de drogas de origem vegetal e animal (PINTO et al., 2002).

Caminhando um pouco mais pela história; a vinda da corte de Portugal em 1808, após liberação dos portos brasileiros às nações amigas por Dom João VI, marcou o início de várias expedições científicas ao Brasil, dessa maneira, teve início a descrição da flora brasileira e, posteriormente, a fitoquímica nacional iniciou-se através dos trabalhos do botânico Carl Friederich von Martius, abrindo um campo de pesquisa da flora nacional (PINTO et al., 2002).

A história do Brasil é exemplo de como os produtos naturais foram e são até hoje comercializados em nosso país. Antigamente o corante vermelho extraído de espécies de *Caesalpinia echinata* Spreng. (Fabaceae), popularmente conhecida como pau-brasil, era cobiçado por portugueses com a finalidade de tingimento. Os constituintes responsáveis pela tonalidade avermelhada são a brasileína, oriunda da oxidação da brazilina (figura 1) (VIEGAS JR. et al., 2006).



**Figura 1.** Estruturas químicas da brazilina (A), produto natural isolado de *C. echinata* e da brasileína (B), derivado oxidado de A e responsável pela cor vermelha do pau Brasil (VIEGAS JR. et al., 2006).

Dentre as várias utilizações dos metabólitos secundários, incontestavelmente a busca por novos fármacos é um dos ramos que mais se destaca na pesquisa de novas substâncias. A evolução científica no Brasil em relação a química de produtos naturais retrata a inclinação dos pesquisadores em verificar atividades biológicas, com enfoque nas atividades farmacológicas das plantas medicinais (PINTO et al., 2002).

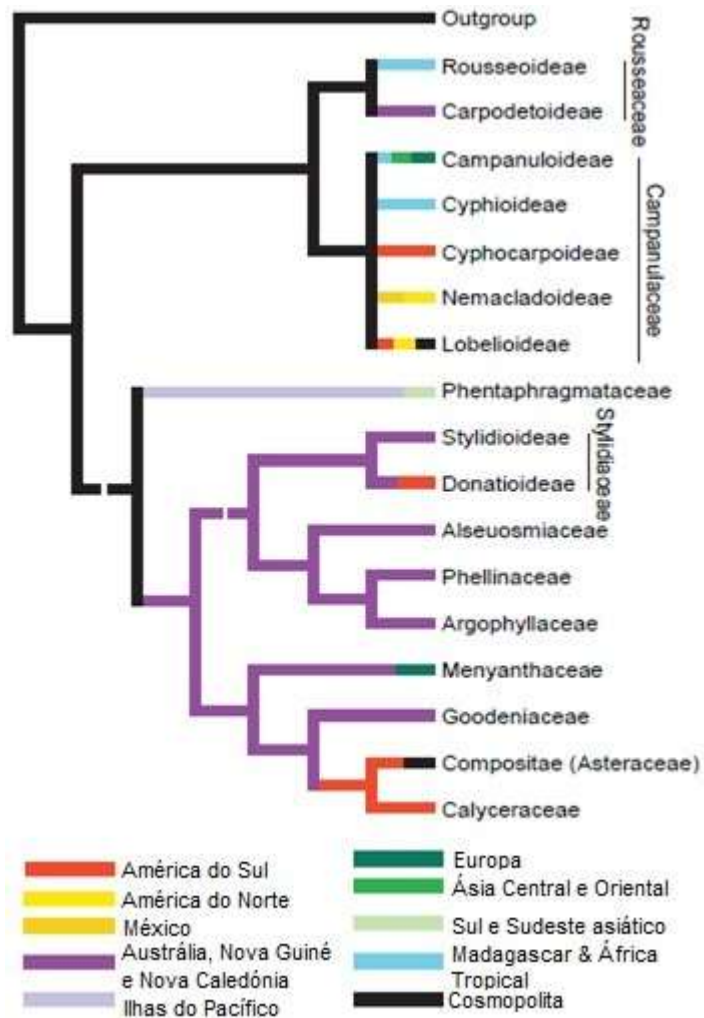
O reino vegetal é um dos principais detentores de diversidade química, fornecendo um imenso arsenal de metabólitos secundários, que acompanha a humanidade desde a sua utilização em rituais sagrados até a idade contemporânea, com a descoberta de novas drogas pelas indústrias farmacêuticas. Dessa forma, essa diversidade química vem sendo cada vez mais explorada (VIEGAS JR. et al., 2006).

Uma das famílias botânicas que mais se destaca em relação ao número de espécies no mundo é Asteraceae, sendo um dos grupos sistemáticos de maior importância e expressividade entre as Eudicotiledôneas, detendo cerca de 10% da flora vascular mundial (ROQUE & BAUTISTA, 2008), 20% da flora das regiões dos Andes e do deserto da Patagônia e de 30 a 50% da diversidade no continente sul americano (CANCELLI et al., 2007).

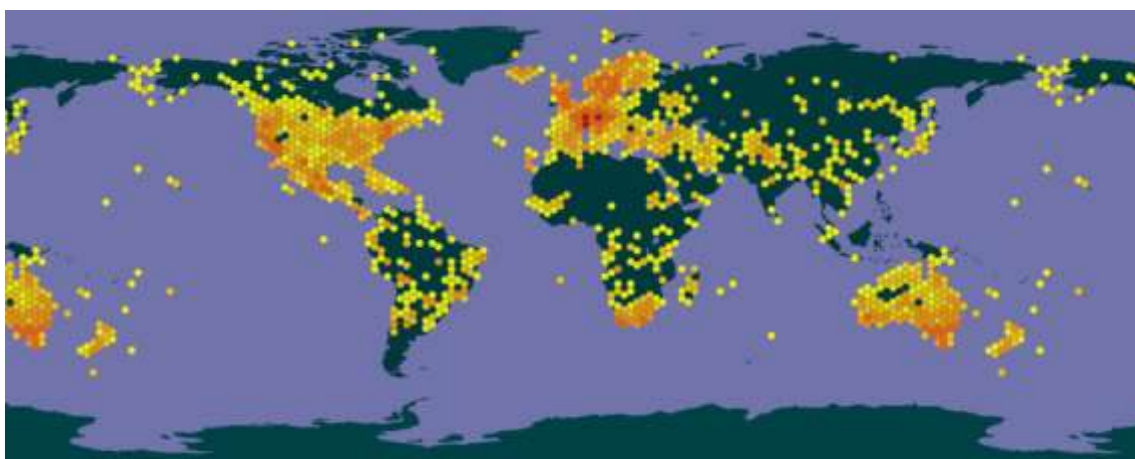
A filogenia sugerida para Asterales por Winkworth e colaboradores (2008) citado na obra de Funk e colaboradores (2009), e apresentada na Figura 2, coloca Asteraceae como a família mais expressiva em relação ao número de espécies e com distribuição cosmopolita. Nessa figura, cada ramo apresenta coloração refletindo a predominância das famílias da Ordem dispostas em algumas regiões do mundo.

As asteráceas possuem uma possível origem geográfica no continente Gondwana de acordo com registros polínicos fósseis datados do cretáceo. Assim, durante o período Eoceno, marcado pela divisão dos continentes Americano e Africano, parte das asteráceas foram confinadas nas Américas (CANCELLI et al., 2007).

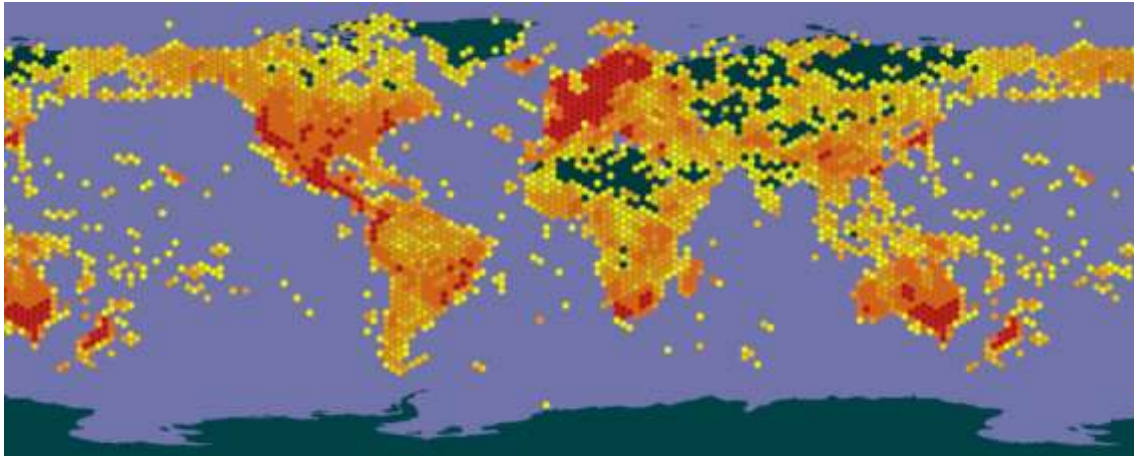
Um órgão internacional que monitora a ocorrência e cataloga espécies do mundo todo, a Global Biodiversity Information Facility (GBIF), revelou um aumento considerável na ocorrência em espécies de Asteraceae de 1600 até 1900 (Figura 3) e de 1900 até a atualidade (Figura 4) mostrando que a pesquisa e catalogação de espécies teve um aumento considerável (GBIF, 2018).



**Figura 2.** Filogenia de Asterales e sua distribuição mundial (Funk et al., 2009).



**Figura 3.** Ocorrência de espécies de Asteraceae catalogadas entre os anos 1600-1900 pelo GBIF (GBIF, 2018).



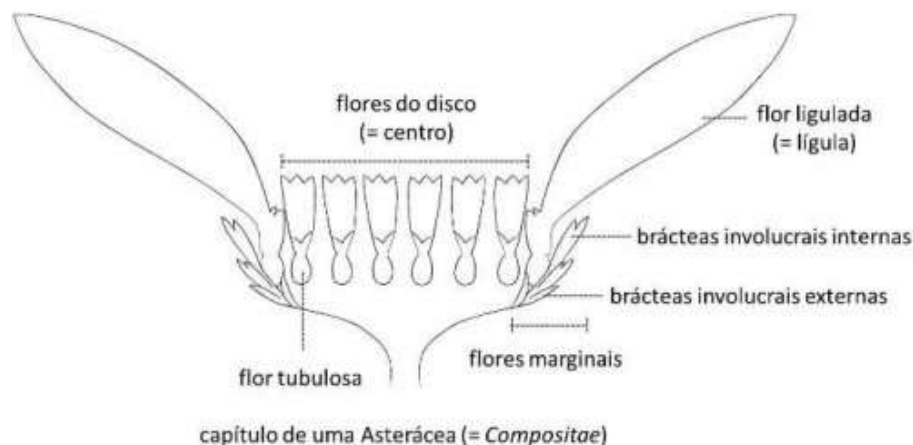
**Figura 4.** Ocorrência de espécies de Asteraceae catalogadas entre os anos de 1900-2018 pelo GBIF (GBIF, 2018).

Panero e Funk (2008) reconheceram, para Asteraceae, 12 subfamílias e 43 tribos através de marcadores moleculares usados para uma análise filogenética. Atualmente, a família tem cerca de 24 mil espécies descritas e ocorrência em todos continentes, com exceção da Antártida, como pode ser visualizado na Figura 4 (ROQUE et al., 2017). No Brasil, a família apresenta 290 gêneros e 2097 espécies descritas, dos quais 70 gêneros e 1325 espécies são endêmicos (FLORA DO BRASIL, 2018).

A família apresenta características bem diversas possuindo hábito de herbáceo até arbóreo, podendo ser lianas (VENABLE & LEVIN, 1983). As espécies possuem caules em geral subcilíndrico, alado ou não, e folhas simples ou alternas (HATTORI & NAKAJIMA, 2008).

As asteráceas possuem características monofiléticas, detentoras de variabilidade floral peculiar ao reconhecimento de tribos e gêneros. Porém a característica marcante, a qual suporta o monofiletismo da família é a presença de inflorescência dispostas em capítulos altamente modificados (Figura 5) circundada por brácteas com função de proteção ao pedúnculo floral (ROQUE & BAUTISTA, 2008). Os capítulos são em geral solitários, homógamos discoides com flores liguladas, bilabidas, tubulosas ou filiformes, as quais apresentam brácteas involucrais rodeando toda inflorescência.





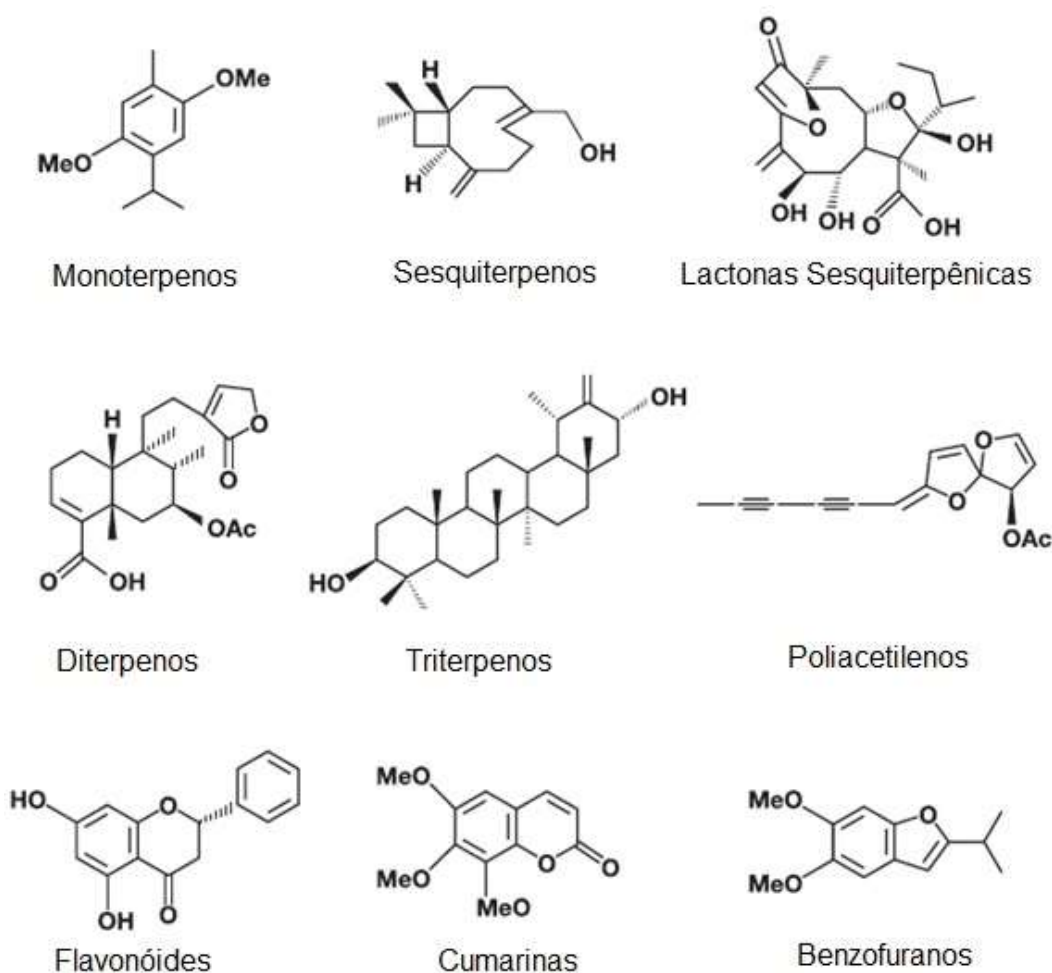
**Figura 5.** Morfologia externa de uma inflorescência de uma Asteraceae.

A dispersão das sementes ocorre por anemocoria favorecida pela presença de pappus (CANCELLI et al., 2007) o qual, possivelmente, é um dos fatores que sustenta o sucesso evolutivo da família (BORGES & FORZZA, 2008). Uma outra forma de propagação importante, característica de alguns membros da família, se dá por epizoocoria, onde o fruto apresenta adaptações que permite que se prendam no corpo de alguns mamíferos, como no caso da espécie *Bidens pilosa* L., conhecida popularmente por picão preto (GILBERT et al., 2013).

Outras adaptações que garantem o sucesso de Asteraceae é a localização diferenciada dos frutos, tanto no centro quanto na periferia do capítulo, que elevam as taxas de germinação das sementes, aliado ao heteromorfismo das mesmas, fator que ocorre em cerca de 63% das espécies presentes nessa família (LÖBLER, 2013).

Além disso, a elevada produção de variadas classes de metabólitos secundários complementa o círculo virtuoso de adaptação da família, refletido no elevado número de espécies e na alta plasticidade de ocupação dos mais diversos nichos ecológicos. Inúmeras espécies possuem canais resiníferos contendo metabólitos secundários voltados para defesa contra herbivoria. Asteraceae explora significadamente a produção de poliacetilenos, terpenoides como os sesquiterpenos, com destaque às lactonas sesquiterpênicas, óleos voláteis, látex e alguns tipos de alcalóides (principalmente alcalóides pirrolizidínicos nas tribos Senecioneae e Eupatorieae). Além das classes de componentes já citadas, na Figura 6 são apresentadas as principais classes de

metabólitos secundários produzidos em Asteraceae (BERRY, 2013; FUNK et al., 2009; WAGNER, 1991).



**Figura 6.** Estruturas químicas de classes majoritárias de metabólitos secundários encontrados em Asteraceae.

Indiscutivelmente, os poliacetilenos e as lactonas sesquiterpênicas estão entre as classes de metabólitos que conferem maior deterrência a herbívoros nas asteráceas. Além disso, esses metabólitos podem ser empregados como marcadores quimiotaxonômicos na filogenia de Asterales e Asteraceae. Os poliacetilenos encontrados em Asteraceae geralmente têm grupos terminais cíclicos, aromáticos ou heterocíclicos, em contraste com os poliacetilenos principalmente alifáticos de Campanulaceae (FUNK et al., 2009). Por outro lado, subfamílias basais como Barnadesioideae são menos especializadas na produção de metabólitos secundários e, aparentemente, não produzem lactonas sesquiterpênicas, que possuem sabor amargo e são metabólitos extremamente

tóxicos para uma ampla gama de herbívoros. Entretanto, esses clados basais carregam a característica plesiomórfica da Ordem, que é a reserva de inulina, um carboidrato de reserva observado em todas as asteráceas (BERRY, 2013; FUNK et al., 2009).

Centenas de estudos foram realizados com o objetivo de elucidar os metabólitos secundários oriundos de Asteraceae e, atualmente a diversidade química da família ultrapassa a identificação de 7.000 componentes químicos (BOHM & STUESSY, 2001; CALABRIA et al., 2007). Tal diversidade permite amplas aplicações e usos das asteráceas mundialmente.

Asteraceae não ocupa posição de destaque somente pelo número de espécies, conforme vem sendo comentado ao longo desse texto, mas também por estar presente no cotidiano das pessoas, como no caso da indústria de alimentos na forma de bebidas como o absinto (*Artemisia absinthium* L.), temperos no caso do estragão (*Artemisia dracunculus* L.), adoçantes amplamente comercializados como a estévia (*Stevia rebaudiana* (Bertoni) Bertoni), corantes como, por exemplo, o cártamo (*Carthamus tinctorius* L.), entre outras (FUNK et al. 2009, PANERO & CROZIER, 2012). Para essa finalidade, as asteráceas apresentam ampla utilização pelo homem desde épocas da história antiga como no caso do uso da alface (*Lactuca sativa* L.), onde registros de pinturas dessa planta foram visualizados em tumbas egípcias datadas de 4.500 antes de Cristo (FUNK et al., 2009).

Membros de vários gêneros da família são bem conhecidos por seu valor horticultural e ornamental sendo cultivados em jardins por todo o mundo, tais como gerberas (*Gerbera* sp. L.), zínias (*Zinnia angustifolia* Kunth), dalias (*Dahlia coccínea* Cav.), margaridas (*Bellis perennis* L.), crisântemos (*Chrysanthemum* sp.) e girassol (*Helianthus annuus* L.) (DEMPEWOLF et al. 2008).

Algumas espécies da família são empregadas como fitoterápicos como, por exemplo, a pomada Kamillosan® (*Matricaria recutita* L.) e o Tenliv® (*Tanacetum parthenium* L.) empregados, respectivamente, para dermatite e enxaquecas, além do Antilerg® (*Petasites hybridus* (L.) Gaertn.) comercializado pelo laboratório Aché, para alergias respiratórias como rinite. Por outro lado, o estudo de algumas espécies forneceu fármacos empregados atualmente na terapêutica como a artemisinina, substância isolada de *Artemisia annua* L., e utilizada no tratamento de malária (FUNK et al., 2009). Essa substância rendeu

à pesquisadora que efetuou o isolamento desse componente na década de 70, o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia de 2015, devido o amplo uso do metabólito em uma doença negligenciada como a malária.

Entre as espécies de Asteraceae, algumas são destaque na medicina popular tais como a arnica, *Arnica montana* L. e *A. chamissonis* Less., cujas flores secas são empregadas na preparação de tinturas para tratamento de inflamações e feridas, a calêndula, *Calendula officinalis* L., cujas infusões das partes aéreas são utilizadas em feridas externas e inflamações da boca e garganta, a camomila, *Matricaria recutita* L., cujo chá das partes aéreas é empregado para o tratamento de espasmos gastrointestinais, e os chás de carqueja, *Baccharis crispa* Spreng., que são empregados para facilitar a digestão e na redução do índice glicêmico (FUNK et al., 2009).

Para pessoas de baixo poder aquisitivo, há uma inclinação por medicamentos fitoterápicos sendo essa uma opção favorável, visto o elevado custo de medicamentos alelopáticos (PHILLIPSON, 2003). Este tipo de cultura aponta para a necessidade de estudos em áreas multidisciplinares como, por exemplo, a botânica, a farmacologia e a fitoquímica que, juntas, enriquecem o conhecimento sobre uma inesgotável fonte medicinal natural: a flora mundial (MACIEL et al. 2013).

Esse fato é especialmente verdadeiro no Brasil, que é o país de maior biodiversidade mundial e cuja parcela significativa da população ainda emprega plantas como um dos únicos recursos terapêuticos. Nesse sentido, no país foi instituído, em dezembro de 2008, o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, cujo objetivo central é de introduzir, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS) e com segurança, eficácia e qualidade, plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia através do RENISUS (Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS). Na lista elaborada por esse programa e constituída de 71 espécies, podemos localizar treze espécies de Asteraceae (18,3% da lista), as quais são: *Achillea millefolium* L. usada como analgésico, antiespasmódico e anti-séptico, *Artemisia absinthium* L. empregada como nematicida, *Bidens pilosa* L. e *Solidago microglossa* DC. utilizadas como anti-inflamatório, *Calendula officinalis* L. usado no combate de úlceras, feridas e micoses, *Matricaria recutita* L. (sinonímia de *Chamomila recutita* L.) utilizada no combate de dermatites e feridas, *Cynara scolymus* L. com objetivo de reduzir o

ácido úrico, *Mikania glomerata* Spreng e *Mikania laevigata* Sch. Bip. utilizadas como broncodilatador, *Tagetes minuta* L. empregada como anti-inflamatório e antimicrobiano, *Vernonia condensata* Backer com finalidade de tratamento de dores estomacais e dispepsia, *Vernonia polyanthes* (Spreng.) Less. empregada no tratamento da malária, bronquite e reumatismo. Adicionalmente, um representante do gênero selecionado para esse trabalho é também encontrado nessa lista, a *Baccharis trimera* Spreng., sinonimizada em *Baccharis crispa* Spreng. e popularmente conhecida como carqueja, amplamente empregada em preparações como infusões na forma de chás para o tratamento de problemas inflamatórios, hepáticos, reumáticos, de úlceras, entre outros (VERDI et al., 2005; MINISTERIO DA SAUDE, 2018).

Dada a importância das espécies de Asteraceae e do amplo conhecimento sobre a composição química da família, alguns gêneros são pouco amostrados sob o aspecto fitoquímico. Esse fato é especialmente verdade para gêneros megadiversos sul americanos como, por exemplo, *Baccharis*. Dessa forma, o objetivo geral desse trabalho é contribuir com o aumento da caracterização química e potenciais bioatividades presentes nos metabólitos produzidos pelo gênero *Baccharis*, investigando a espécie *B. oblongifolia* ainda não analisada sob esse aspecto. Assim, os objetivos específicos serão tratados em cada capítulo a seguir e são os seguintes:

1. Descrever a composição química de natureza fenólica produzida por *Baccharis oblongifolia* (Ruiz & Pav.) Pers. e avaliar a influência do dioicismo sobre a produção desses metabólitos;
2. Avaliar as atividades antirradicalar e citotóxica de extratos, fases de partição e substâncias isoladas a partir de *B. oblongifolia*.

## Discussão Geral e Conclusões

O gênero *Baccharis*, apesar de serem consideradas invasoras em terrenos de pastagem são indiscutivelmente importantes sob o ponto de vista sócio econômico e amplamente difundida na medicina popular.

O presente trabalho compõe um mosaico de vários trabalhos realizados pelo grupo de pesquisa do IB-USP, do Departamento de botânica, o qual abordam estudos fitoquímicos e biológicos a respeito do gênero *Baccharis*, dessa maneira, o presente estudo com a espécie contribuiu ao conjunto de pesquisas.

Após uma análise cromatográfica, de folhas e flores de *Baccharis oblongifolia*, verificamos a fase em acetato de etila da folha como a eleita para conduzir os trabalhos, pois apresentou similaridade em relação aos componentes químicos observados nas demais fases (diclorometano, n-butanol e hidroalcoólica).

O emprego de cromatografia em Sephadex LH-20 e eluente metanol, permitiu a separação em sete grupos nomeados: BOB-Ac1, BOB-Ac2, BOB-Ac3, BOB-Ac4, BOB-A5, BOB-Ac6 e BOB-Ac7. Cada grupo foi submetido ao CLAE-UV-DAD semi-preparativo e dessa maneira isolados os picos de interesse, permitindo assim, a identificação de oito substâncias das quinze detectadas no cromatograma da fase em acetato de etila.

Uma análise posterior dessa fase permitiu a identificação de 15 substâncias, das quais oito delas foram identificadas utilizando comparação com padrões comerciais ou previamente identificados pelo grupo de pesquisas utilizando RMN, as demais identificadas por RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, identificando dois flavonóis inéditos em literatura e pioneiramente para o gênero *Baccharis*, a quercetina-3-O-β-[2''-O-(E)-cafeoil]-rutinosídeo nomeada como oblongifoliosídeo A e caempferol-3-O-β-[2''-O-(E)-cafeoil]-rutinosídeo nomeado como oblongifoliosídeo B; ambos flavonoides acilados indicando possível sinapomorfias para a seção *Oblongifoliae*.

Ao compararmos o perfil cromatográfico entre indivíduos dióicos da espécie *Baccharis oblongifolia* notamos uma intensa similaridade quantitativa entre os componentes produzidos, análises qualitativas necessitam ser tratadas.

Para os ensaios biológicos, atividades antirradicais foram identificadas dentre os compostos contendo alto teor de derivados de ácido cafeico, como no caso da fase de partição em acetato de etila, originado a partir o extrato bruto metanólico, observados nos grupos BOB Ac3, Ac4 e AC5 e confirmando as atividades com as substâncias isoladas, com grande atividade antirradicalar em comparação ao padrão Trolox® dos compostos: ácido 4,5-dicafeoilquínico ( $45,45 \pm 3,11\%$ ) , o éster metílico do ácido 3,5-dicafeoilquínico  $54,54 \pm 3,14\%$ , éster metílico do ácido 3,5-dicafeoilquínico  $56,06 \pm 3,15\%$ , ácido 3,5-dicafeoilquínico ( $637,72 \pm 49,14$ ), éster metílico do ácido 4,5-dicafeoilquínico ( $183,34 \pm 10,84$ ) e éster metílico do ácido 3,4-dicafeoilquínico ( $81,48 \pm 5,85$ ).

Extratos, fases de partição e substâncias isoladas testadas, de *Baccharis oblongifolia*, não resultaram em potenciais agentes citotóxicos.

## Referências Bibliográficas

Asteraceae in **Flora do Brasil 2020 em construção**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB55>. Acesso em: 18 jul. 2018.

BERRY, P.E. **Plant Order Asterales**. Encyclopædia Britannica, inc., disponível em: <https://www.britannica.com/plant/Asterales>. Publicado em 21 jun. 2013. Acesso em 15 jul. 2018.

BOHM, B.A. & STUESSY, T. S. **Flavonoids of the Sunflower Family (Asteraceae)**. SpringerWien, Austria, 831 p. 2001.

BORGES, R.A.X.; FORZA, R.C. **A tribo Astereae (Asteraceae) no Parque Estadual do Ibitipoca, Minas Gerais, Brasil**. Bol. Bot. Univ. São Paulo, 26: 131-154. 2008.

CANCELLI, R.R.; EVALDT, A.C.P.; BAUERMANN, G. **Contribuição à morfologia Polínica da Família Asteraceae Martinov**. No Rio Grande do Sul – Parte I. Pesquisas botânicas. N. 28, p. 347-374. 2007.

CALABRIA, L. M.; EMERENCIANO, V.P.; FERREIRA, M.J.P.; SCOTTI, M.T. e MABRY T.J. **A Phylogenetic Analysis of Tribes of the Asteraceae Based on Phytochemical Data**. Natural product communications. 2. 277-285. 2007.

DEMPEWOLF, H, L. RIESEBERG, H. e CRONK, Q.C. **Crop domestication in the Compositae: a family-wide trait assessment**. Genet. Resour. Crop Evol. (in press). 2008.

FUNK, V.A.; SUSANNA, A.; STUESSY, T.F.; BAYER, R.J. **Systematics, Evolution and Biogeography of Asteraceae**. IAPT, Vienna, Austria, 965 p. 2009.



GBIF, **Global Biodiversity Information Facility**. Disponível em: <https://www.gbif.org/species/3065>. Acesso em 22 jul. 2018.

GILBERT, B.; ALVES, L.F. e FAVORETO, R. **Bidens pilosa L. Asteraceae** (Compositae; subfamília Heliantheae). Revista Fitos. V. 8, N. 1. P. 1-72, 2013.

HATTORI, E.K.O.; NAKAJIMA, J.N. **A Família Asteraceae na Estação de Pesquisa e Desenvolvimento Ambiental Galheiro, Perdizes, Minas Gerais, Brasil**. Rodriguésia. 59 (4). p. 687-749. 2008.

JUNIOR VIEGAS, C. e BOLZANI V. S. **Os Produtos naturais e a Química Medicinal Moderna**. Quim. Nova. V. 29, N. 2, p. 326-337, 2006.

LÖBLER, L. **Propagação, Metabolismo secundário e Genotoxicidade de Solidago chilensis MEYEN (ASTERACEAE)**. Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais e Exatas) – Programa de Pós-Graduação em Agrobiologia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, p. 98. 2013.

MACIEL, M. A. M.; ANJOS G.C.; GOMES, F.E.S.; DANTAS, T.N.C.; PINTO, A.C.; KAISER, C.R.; MIRANDA, A.F. e ECHEVARRIA, A. **Estudo fitoquímico de folhas de *Croton cajucara* Benth e determinação da sua propriedade antioxidante**. Revista Fitos, v. 4, n. 02, p. 71-89, out. 2013.

MINISTERIO DA SAÚDE: **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – PPNPMF**. Disponível em: <<https://www.unasus.gov.br/noticia/uso-de-fitoterapicos-e-plantas-medicinais-cresce-no-sus>>. Acesso em: 25 jul. 2018.

PANERO, J. L. & CROZIER, B. S. **Asteraceae. Sunflowers, daisies**. Version 27 January 2012. Disponível em: <http://tolweb.org/Asteraceae/20780/2012.01.27> in The Tree of Life Web Project, <http://tolweb.org/>. Acesso em 22 jul. 2018.

PANERO, J.L. & FUNK, V. A. **The value of sampling anomalous taxa in phylogenetic studies: Major clades of Asteraceae revealed**. Molecular

Phylogenetics and Evolution v.47. p. 757–782, 2008.

PINTO, A.C., SILVA, D.H.S., BOLZANI, V.S., LOPES, N.P. e EPIFANIO, R.A. **Produtos Naturais: Atualidade, Desafios e Perspectivas.** Quim. Nova. v. 25. Supl. 1, p. 45-61, 2002.

PHILLIPSON, J.D. **50 years of medicinal plants research – every progress in methodology is a progress in science.** Planta Medica 69: 491-495. 2003.

ROQUE, N.; BAUTISTA, H. **ASTERACEAE Caracterização e Morfologia Floral.** Universidade Federal da Bahia. Salvador, p.71. 2008.

ROQUE, N.; FERREIRA, S.C.; BERG, C.V.D. **Lapidia, a new monotypic genus of Asteraceae (Eupatorieae) from Brazil, and its phylogenetic placement.** Phytotaxa 291: 001-016. 2017.

VENABLE, D.L. & LEVIN. D.A. **Morphological dispersal structures in relation to growth habit in the Compositae.** Plant Systematic Evolution 143:1-16. 1983.

WAGNER, G. J. **Secreting glandular trichomes: more than just hairs.** Plant Physiol. 96: 675-679, 1991.