

CAPÍTULO 4

A DETECÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS BIOLOGICAMENTE ATIVOS NO ESTADO DO AMAPÁ

Jorge Federico Orellana Segovia¹
Magda Celeste Alvares Gonçalves²
Viviane Lima de Oliveira³
Dâmaris Silveira³
Luís Isamu Barros Kanzaki³

1 INTRODUÇÃO

Em um país rico de vasta diversidade vegetal como o Brasil, com muita freqüência espécies pouco ou praticamente nunca estudadas são encontradas, embora seu uso medicinal seja bastante corrente entre os diferentes povos que habitam este país. Na Amazônia, em particular, muitas espécies são popularmente conhecidas para diversos usos, que vão desde a alimentação, passando pela construção civil e naval, até por seu uso medicinal e religioso. Algumas dessas plantas, cujo valor inerente às vezes é conhecido por populações restritas, correm severo risco de extinção, sem que tenha sido catalogadas e, conseqüentemente, sem que se saiba suas potencialidades como bem economicamente valioso.

A utilização desse patrimônio de importância não só econômica, mas também científica, política e social, não deve permanecer na forma extrativista e predatória, mas sim, de modo a preservar o frágil ecossistema de origem e as comunidades que ali se encontram. Portanto, os conhecimentos milenares acumulados pelos povos da Amazônia devem ser resgatados de forma a garantir não somente o desenvolvimento dessa Região, mas, de forma equânime, de toda a humanidade.

A percepção de pesquisadores amapaenses ligados à pesquisa fitoterápica, os quais perceberam que sem os conhecimentos interdisciplinares adotados pela pesquisa, não seria possível dar conta da complexidade deste tema, o que requer uma colaboração extensa entre muitas disciplinas científicas.

Partindo dessa premissa, no início de 2004, implementou-se a parceria interinstitucional, firmada entre a Secretaria de Ciência e Tecnologia do Estado do Amapá, SETEC, e o Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, onde convergem e se interconectam

1. Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária/Amapá
2. Universidade Federal do Amapá
3. Universidade Federal de Brasília

diversas disciplinas para o atendimento de uma demanda de estudo interdisciplinar. Assim, foram financiados no estado do Amapá, projetos de pesquisa científica, dentre os quais, este ora descrito sob o título “Detecção de Produtos Naturais Biologicamente Ativos” o qual se propunha a coletar plantas de utilização popular na região, descrevê-las quanto à taxonomia e, após obtenção de seus extratos, submetê-las a análise de atividade biológica contra microorganismos, vírus e linhas celulares transformadas.

Nesse contexto 34 espécies vegetais foram coletadas no Amapá, com base em informações etnobotânicas. Essas amostras, estão sendo objeto de avaliação sobre sua atividade biológica com o intuito de fornecer subsídios que corroborem sua utilização popular, bem como buscar evidências de outras atividades biológicas até então desconhecidas.

2 ENFOQUE HISTÓRICO SOBRE A DETECÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS BIOLOGICAMENTE ATIVOS

A história da humanidade sempre foi marcada pelos mais relevantes acontecimentos. Porém, sempre em paralelo a estes, torna-se importante enfatizar a necessidade de empenho em que todos os povos mantiveram, desde seus primórdios até uma vasta extensão desta história, em acumular conhecimentos sobre produtos disponíveis no seu meio que apresentassem quaisquer atividades biologicamente ativas para as mais diversas finalidades, que pudessem ser convertidos para melhoria da sua qualidade de vida. Tanto como nas práticas alternativas mais eficazes voltadas ao tratamento das mais diversas enfermidades, como para o controle ou combate das pragas de modo geral, bem como a possibilitar os mais variados tipos de processamento de alimentos, e isso, de forma empírica ou intuitiva de cada grupamento humano..

Relevante também se faz notar as formas pelas quais muitos destes conhecimentos chegaram até nós, sendo transferidos de geração em geração, tanto pelos registros verbais quanto pelo escrito, assim como pelas demais formas menos convencionais.

Por conta dessa incessante busca de novas alternativas para a melhor condição de sobrevivência, a espécie humana conseguiu, apesar de todos os obstáculos, adaptar-se e ocupar muito rapidamente a maior parte da Terra. Isto, graças a sua inigualável capacidade de raciocínio em detectar e sistematizar o uso de grande parte da diversidade de espécies disponível nos seus mais variados ecossistemas.

E, aliado a esta destreza, não se pode deixar de citar a habilidade adquirida ao longo do tempo, na utilização de espécies vegetais na prevenção e tratamento de um vasto leque de doenças, cujos registros encontram-se em toda a história da humanidade. Entretanto, o descobrimento das propriedades curativas das espécies vegetais, foi, no início, meramente intuitiva, como anteriormente referendada, mas, em grande parte, deu-se pela observância do comportamento dos outros animais que, quando necessário, buscavam não só nos materiais vegetais como também em outros organismos vivos, a cura ou controle para suas mais diversas afecções de modo a

garantir sua própria sobrevivência. A exemplo se tem cães consumindo gramíneas para o tratamento de disfunções digestivas e/ou intenso endoparasitismo e espécies de primatas amazônicas (macaco-prego - *Cebus apella*) tratando ectoparasitas com exsudações de determinados diplópodes (embuá – *Julus maximus*).

Apoiados no fato de que com o advento da sedentarização, a humanidade deixou de ser menos coletora e passou a explorar racionalmente inúmeras espécies, as quais passaram pelos métodos de domesticação e cultivo progressivo, enfatizando-se aqui as de uso medicinal, que deu origem ao que se conhece por fitoterapia

Neste sentido, ELDIN & DUNFORD (2001), apresentam a fitoterapia como uma prática que está intrínseca na história da humanidade, mencionando que em 2.800 a.C., os chineses já apresentavam uma lista com mais de 360 espécies de plantas utilizadas como remédio; em 2.000 a.C., o fato de um grande número de médicos egípcios, utilizarem de forma efetiva esta prática alternativa, e no século IV a.C., os gregos também já apresentam listas das plantas medicinais que comercializavam.

Contudo, com o aprimoramento do conhecimento nas mais diversas ciências e eventos históricos, o homem tendeu, no século XX, a utilização de produtos sintéticos consolidados na indústria farmacêutica, caracterizados pela produção em escala e facilidade de distribuição, entretanto, proporcionando o monopólio deste mercado por grupos restritos, determinando altos preços para o consumo.

Em vista dessa prerrogativa, torna-se imprescindível a implantação de atividades de conservação das espécies vegetais de múltiplo uso, principalmente as medicinais, das quais podem originar-se medicamentos em menor tempo, com custo inferior e, conseqüentemente, mais acessíveis à população, que, em termos gerais, devido a deficiência da rede pública de assistência primária de saúde e os custos elevados para aquisição de medicamentos, cerca de 80% da população brasileira não tem acesso aos medicamentos ditos essenciais.

Somando-se a isto, a academia moderna surge com o pensamento e a prática da interdisciplinaridade, na busca de alternativas eficazes e de baixo custo que possam vir a atender satisfatoriamente às necessidades básicas da prevenção, da recuperação e da manutenção da saúde.

Neste ínterim, vale ressaltar que a Região Amazônica com sua extensa floresta, possui o maior estoque de bioprodutos do planeta. Particularmente estoque vegetal para as mais diversas aplicações como construção civil e naval, movelaria, alimentos, medicamentos, cosméticos, biocombustíveis somados a tantos outros produtos provavelmente biologicamente ativos. No entanto, grande parte deste estoque ainda permanece desconhecido, constituindo-se assim numa reserva de infinitas potencialidades para os mais diversos fins, haja vista que permanece no campo da insipiência o que se conhece sobre o universo de produtos da biota amazônica.

ELDIN & DUNFORD (2001), relatam ainda a corrida dos centros de pesquisa para identificar, extrair e investigar substâncias derivadas de espécies encontradas em certos habitats, como são as espécies vegetais provenientes de ecossistemas de florestas tropicais que se encontram em franco processo de extinção. Sobre as quais, nunca é demais ressaltar, que as populações

indígenas e tradicionais possuem vasta tradição oral. Conhecimentos estes, que devem ser resgatados e resguardados antes que inúmeros habitats desapareçam e se percam nos processos de desflorestamento.

A propósito, no Brasil, a FUNAI (1987) tem registros do uso de plantas medicinais pelas populações indígenas, que conheciam o efeito medicinal de diversas espécies vegetais, com propriedades sedativas (Curare, família Loganiáceae), analgésicas (Cipó-Pára-Tudo, família Aristolochiaceae), antimalárica (Quina, família Rubiáceae), vermífuga (Mastruz, família Chenopodiaceae), entre muitas.

Entretanto, tem-se observado que nas últimas décadas, que a inexistência no Brasil de coleções e informações sistematizadas sobre as espécies medicinais de interesse econômico, dificulta o desenvolvimento de trabalhos que visem o aproveitamento econômico dos princípios ativos destas espécies. Por outro, a exploração extrativista de inúmeras espécies não permite a viabilização econômica e sustentável da crescente demanda de fitoterápicos e/ou praguicidas extraídos a partir da biodiversidade existente nas florestas da Amazônia. Portanto, a observância da implantação de políticas que dêem subsídio a programas de pesquisa, desenvolvimento e inovação tecnológica das cadeias produtivas destes produtos não pode ser de outra forma senão uma prioridade.

Entretanto, PATERNIANI (1987) contribui afirmando que, de modo geral, nos parques levantamentos realizados sobre a diversidade genética das variedades das principais espécies, existe variabilidade suficiente nas coleções de germoplasma da maioria das mesmas. E, via de regra, esta variabilidade existente é maior que a capacidade que os especialistas têm para utilizá-las, pelas mais diversas limitações.

Sob esta ótica, vem sendo fundamental a integração interinstitucional, onde a abolição das barreiras interinstitucionais e a consolidação da efetiva cooperação tecnológica, estrutural e conjuntural, como forma de equacionar os problemas que entram o processo, reforça quantitativa e qualitativamente o potencial intelectual.

Quanto ao conceito de biodiversidade do Programa de Meio Ambiente das Nações Unidas (1992), deve-se interpretar que a variabilidade ocorre entre os organismos vivos de todas as origens e os complexos ecológicos dos quais fazem parte, incluindo a diversidade dentro de espécies, entre espécies e de ecossistemas. FALK (1990) complementa afirmando que a biodiversidade é um termo constantemente associado à diversidade de espécies, ainda que apresente uma relação ecológica e evolutiva muito mais ampla.

Na natureza, estes conceitos se vêem espelhados nas afirmações de NASS *et al.* (2001), o qual avalia o número de espécies diferentes, estimando que no mundo ocorram naturalmente cerca de 286.000 plantas floríferas, das quais cerca de 20.000 têm seu habitat na Amazônia. Entre elas, as plantas medicinais.

CLEMENT (1999) estima que na época da conquista da Amazônia pelos europeus, 138 espécies vegetais indígenas eram cultivadas ou manejadas, representando 54% do total das Américas, número que poderia ser maior se tivesse sido levado em consideração as espécies medicinais, recreativas ou tecnológicas.

No 1º Encontro Estadual de Curadores (1983), em Manaus, se reportou 81 variedades de medicamentos populares, distribuídos em diferentes formas. Não havia, por esta ocasião, descrição taxonômica das plantas mencionadas, e muito menos se conhecia sobre as propriedades farmacológicas adequadamente analisadas, quando utilizados na terapêutica. E o mais importante foi constatar que entre os ameríndios, a farmacopéia herdada dos antepassados começa a perder-se no tempo.

Desta forma, concordando com ELDIN& DUNFORD (2001), os serviços de saúde, devem estar voltados para o aproveitamento do conhecimento tradicional. Portanto, deve-se voltar as atenções para os novos conhecimentos gerados pela pesquisa científica não somente da flora, mas como também, o tanto quanto possível, dos demais organismos potencialmente ativos para a terapêutica, de forma a melhorar o sistema de saúde do país. Neste sentido, ainda que de forma restrita, na 10ª Conferência Nacional de Saúde, deliberou-se a incorporação ao Serviço Único de Saúde brasileiro, práticas alternativas de saúde como a fitoterapia, por exemplo.

Nesta vertente, com a parceria firmada entre UNIFAP, EMBRAPA, UNB, SETEC/GEA e CNPq, vem sendo avaliada atualmente a atividade biológica de diversas espécies vegetais da flora amapaense, tanto dos ecossistemas de Várzea, como de Terra-Firme e Cerrado, que possam contribuir com tal intento.

3 CARACTERIZAÇÃO E POTENCIALIDADES BIOLÓGICAS DA FLORA AMAPAENSE

A diversidade biológica do estado do Amapá, típica de região tropical sul-americana, tal qual ao restante da Região Amazônica é caracterizada por vegetação exuberante em extratos em que alojam desde árvores centenárias como as majestosas castanheiras (*Bertolletia excelsa*) na Terra-Firme e as sumaúmas (*Ceiba pentandra* Gaertn.), na várzea, assim como diversas espécies de dossel e subosque, incluindo lianas e igualmente grande variedade de epífitas, constituindo-se entre os maiores reservatórios de diversidade genética, das mais diferentes espécies que nela habita, encontrados em sistemas evoluídos e nos mais diferentes graus de complexidade.

Conforme o levantamento fitossociológico realizado por Leite (2006), observa-se a enorme diversidade da floresta de Várzea, chegando a ocorrer cerca de 8.879 indivíduos por hectare, dos quais 4.085 são Liliópsidas e 4.794 Magnoliópsidas, principalmente das famílias Arecaceae, Caesalpinaceae, Mimosaceae, Myristicaceae, Anacardiaceae e Lecythidaceae.

Conforme a Secretaria Estadual do Meio Ambiente do Estado do Amapá (1997), os principais ecossistemas amapaenses são: floresta de Terra-Firme, que ocupa cerca de 71,9 % dos 143.276 km² de extensão; floresta de Várzea, com 5,4%; Florestas de Transição com 2,7%; Campo Cerrado com 6,9%; Campos Inundáveis com 11,2% e Manguezais, com 1,9%.

Nestes diversos ecossistemas, encontram-se espécies com propriedades farmacológicas de enorme valor à saúde e dos mais variados interesses comerciais, inclusive florestal.

Da floresta de Terra-Firme, estão sendo avaliadas: *Geissospermum argentum* (Quinarana da

fruta pequena), *Simaba cedrun* (Pau-Pára-tudo), *Brosimum acutifolium* (Mururé Pajé seiva vermelha), *Copaifera reticulata* (Copaíba), *Ptychopetalum olacoides* (Muirapuama), *Hymenaea coubaril* (Jatobá), *Mimosa huberi* (Maçaranduba), *Tabebuia* sp. (Ipê Amarelo da Mata), *Brosimum rubescens* (Mururé seiva branca), *Stryphnodendron barbatiman* (Barbatimão verdadeiro), *Aspidospermum carapanauba* (Quinarana da fruta grande), *Batocydia unguis* (Unha-de-Morcego), *Cassia occidentalis* (Mata-Pasto-Pequeno), Cipo Santo, *Aristolochia* cf. *rodriguesii* (Cipo-Pára-Tudo), *Glycoxydon praelatum* (Casca Doce), *Parhancornia amapa* (Amapá Amargo), *Brosimum potabile*, *B. ovalifolium* (Amapá Doce), *Elephantopus scaber* L. (Língua-de-Vaca) e *Himathanthus articulatus* (Sucuúba).



Cerrado no Amapá



Latossolo Amarelo



Floresta de Terra-Firme



Latossolo Vermelho

Do ecossistema de Cerrado apenas encontram-se em avaliação as espécies *Ouratea hexasperma* (Barbatimão do Cerrado) e *Himathanthus articulatus* (Sucuúba).

E, finalmente, do ecossistema de Várzea, estão em estudo: *Callophyllum brasiliense* (Jacareúba), *Uncaria guianensis* (Unha-de-Gato ou Jupindá), *Lycania macrophylla* (Anauerá), *Dalbergia monetaria* (Verônica da Várzea), *Virola multicostata* ou *V. surinamensis* (Virola ou Ucuúba), *Vatairea guianensis* (Fava Verde), *Carapa guianensis* (Andiroba), *Erythrina glauca* (Açacurana)



Floresta de Várzea no Rio Amazonas no Amapá



Solo Gley na Várzea do Rio Amazonas

As análises de solos observadas nas tabelas 1 e 2, revelam que as espécies encontradas nos ecossistemas de Cerrado e de floresta de Terra-Firme, ocorrem sobre solos classificados como Latossolos Amarelos ou Vermelhos, em sua maioria de textura média, ácidos e pobres em nutrientes essenciais para as plantas como fósforo, potássio, cálcio, magnésio, portanto de baixa fertilidade natural e geralmente apresentando teores médios a elevados de alumínio tóxico e acidez elevada. Isto vem a ser um indicativo da alta adaptabilidade das espécies destes ecossistemas a solos argilosos, ou franco argilosos, pobres e ácidos, bem como tolerantes a níveis elevados de alumínio.

Nas análises de solos observadas na tabela 3, observa-se que as espécies encontradas nos ecossistemas de Várzea, estão localizadas apenas numa faixa estreita ao longo do rio Amazonas e seus afluentes, ficando grande parte do ano submersas. Estes ecossistemas apresentam solos classificados como Gleysolo Háplico, geralmente siltosos, ricos em potássio, fósforo, cálcio e magnésio, de acidez entre média e baixa. Portanto as espécies ocorrentes nestas áreas de Várzea estão condicionadas a solos férteis e de baixa acidez, no entanto, com aeração deficiente, sofrendo constantes inundações pelo fenômeno das marés, as quais carregam grandes quantidades de nutrientes repondo constantemente sua fertilidade natural. Estes solos são considerados eutróficos quando a saturação de bases é maior que 50% e distróficos quando esta é menor que 50%.

Na maior parte do estado predomina o clima do tipo Am_i, conforme a classificação de Köppen, caracterizado como tropical chuvoso com estação seca definida nos meses de Julho a Dezembro. Entretanto, grande parte dos ecossistemas de floresta nos Municípios de Laranjal do Jarí, Porto Grande, e Pedra Branca apresentam clima do tipo Am_w, caracterizado como tropical chuvoso, mas sem estação seca definida, apresentando chuvas bem distribuídas ao longo do ano.

Na tabela 4, são apresentados dados climatológicos do estado do Amapá. Entende-se através destes dados, que a maioria das espécies da flora amapaense crescem em temperaturas médias do ar consideradas quentes. Com a menor temperatura média mensal do período chuvoso (Janeiro a Junho), 25,7°C (+/- 5°C), ocorrendo nos meses de Fevereiro e Março. A maior temperatura média mensal do período seco (Julho a Dezembro), 27,9°C (+/- 5°C), ocorrendo no mês de Outubro.

Os dados também mostram a ocorrência nos ecossistemas amapaenses de precipitação elevada durante o período chuvoso que se estende de Janeiro a Junho. Sendo esta, maior ou igual a

evapotranspiração de referência neste período. Entretanto, no período seco, compreendido entre Julho a Dezembro, a precipitação diminui drasticamente alcançando seu pico mínimo no mês de Outubro. Tais valores, sempre são menores que os da evapotranspiração, o que indica que o clima neste período impõe grande déficit hídrico à maioria das espécies da flora amapaense.

Tabela 1 - Análise físico-química de amostras de Latossolos Amarelos sob Ecossistemas de Cerrado no Amapá.

Local	pH(H ₂ O)	K ⁺ (Cmolc/ dm ³)	Ca ²⁺ Mg ²⁺ (Cmolc/dm ³)	Al ³⁺ (Cmolc/ dm ³)	H ⁺ Al ³⁺ (Cmolc/ dm ³)	P (mg/ dm ³)	M.O. (g/ dm ³)	Silte (%)	A G (%)	A F (%)	Argila (%)
Macapá (km 09)	4,8	0,04	0,65	0,85	4,54	4	3,5	26	23	20	31
I. do Piririm	4,6	0,08	0,20	0,80	4,25	3	3,4	11	62	6	21
Ferreira Gomes	5,1	0,01	0,25	0,40	1,90	1	1,2	12	39	31	18
Tartarugalzinho	4,5	0,04	1,35	0,90	8,09	7	3,3	49	2	14	35
Amapá	4,8	0,05	1,05	0,5	8,25	2	3,6	54	2	29	15

Fonte: Embrapa Amapá

Tabela 2 - Análise físico-química de amostras de Latossolos Amarelos e Vermelhos sob ecossistemas de Floresta de Terra-Firme no Amapá.

Local	pH(H ₂ O)	K ⁺ (Cmolc/ dm ³)	Ca ²⁺ Mg ²⁺ (Cmolc/dm ³)	Al ³⁺ (Cmolc/ dm ³)	H ⁺ Al ³⁺ (Cmolc/ dm ³)	P (mg/ dm ³)	M.O. (g/ dm ³)	Silte (%)	A G (%)	A F (%)	Argila (%)
Oiapoque	4,1	0,09	0,40	1,8	14,03	2	5,5	25	21	7	47
Pedra Branca	5,0	0,04	0,90	1,0	4,29	1	2,3	20	25	8	47
L.I do Jari	4,6	0,05	1,70	0,50	13,53	6	4,0	34	12	5	49
Porto Grande	4,1	0,03	0,15	0,9	4,79	<1	1,6	10	51	15	24
Mazagão	4,6	0,06	0,50	1,65	8,91	1	2,5	87	1	1	11
Santana	4,1	0,10	1,2	0,7	13,5	4	10,5				

Fonte: Embrapa Amapá

Tabela 3 - Análise Físico-química de amostras de solo Gley Háptico no Ecossistema de Várzea no Amapá

Local	pH(H ₂ O)	K ⁺ (Cmolc/ dm ³)	Ca ²⁺ Mg ²⁺ (Cmolc/dm ³)	Al ³⁺ (Cmolc/ dm ³)	H ⁺ Al ³⁺ (Cmolc/ dm ³)	P (mg/ dm ³)	M.O. (g/ dm ³)	Silte (%)	A G (%)	A F (%)	Argila (%)
Bailique	5,8	0,29	7,85	0,10	1,73	57	2,0				
Anauerapucú	5,5	0,17	10,65	<0,05	3,96	5	4,2	85	5	2	8
Macapá	5,2	0,11	11,20	0,30	3,46	11	2,6	80	19	0,5	0,5

Fonte: Embrapa Amapá

Tabela 4 - Normais Climatológicas de temperatura média mensal (T), precipitação pluviométrica (P), evapotranspiração de referência (ET_o), e Umidade Relativa do Ar (UR) no Amapá (1961-1990).

Mês	T* (°C)	P (mm)*	ET _o mensal (mm)	UR (%)*
Janeiro	26,0	290	170	94
Fevereiro	25,7	300	152	95
Março	25,7	353	169	95
Abril	25,9	387	164	95
Maió	26,1	257	170	94
Junho	26,2	164	165	93
Julho	26,1	121	170	92
Agosto	26,8	79	173	91
Setembro	27,5	14	170	89
Outubro	27,9	12	177	88
Novembro	27,7	51	169	91
Dezembro	27,0	92	174	91

*Fonte: Valores da Estação Meteorológica de Macapá – DFA/MA (Latitude de 00° 02'S, longitude de 51° 03'W e altitude de 14m).

COMPOSIÇÃO QUÍMICA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS DAS ESPÉCIES COLETADAS

A revisão bibliográfica das espécies vegetais coletadas comprovou que pouco se conhece sobre sua composição química e/ou sua atividade biológica. Os relatos da literatura mostram que esse parco conhecimento é oriundo, em grande parte, de pesquisas realizadas por grupos de pesquisadores estrangeiros. Das espécies com restrita informação quanto à composição micromolecular e seu potencial biológico/terapêutico podem ser citadas:

Uncaria guianensis (Rubiaceae-Coptosapeltea)

Conhecida como “Unha-de-gato”, a *Uncaria guianensis* é usada comumente como anti-inflamatório, ação já comprovada cientificamente (De, 2000; Setty e Sigal, 2005); em alguns ensaios apresentando-se mais potente que a *Uncaria tomentosa*, considerada a “unha-de-gato verdadeira”. A atividade supressora dessa espécie sobre as enzimas ciclooxigenase e 5-lipoxigenase é o objeto de patente internacional (Jo, Woo et al., 2006). Os mesmos autores constataram a ação antioxidante e antialérgica dos compostos isolados dessa espécie (Sandoval, Okuhama et al., 2002; Carvalho, Penido et al., 2006).

Em indivíduos apresentando osteoartrite, o extrato de *U. tomentosa* mostrou-se eficaz na redução do processo inflamatório e dor, sem efeitos deletérios (Piscoya, Rodriguez et al., 2001; Walker-Bone, 2003; Ahmed, Anuntiyo et al., 2005; Miller, Mehta et al., 2005). Miller e

colaboradores mostraram que extratos dessa espécie tem ação protetora sobre cartilagem de joelho (Miller, Ahmed et al., 2006). Patente norte-americana descreve um suplemento nutricional contendo *U. guianensis* para osteoartrite (Bentley, 2006). Herrera e colaboradores observaram a ação de extratos de *U. guianensis* sobre inflamação gastrointestinal (Herrera, Santiyán et al., 2001).

Os extratos aquosos não demonstraram atividade citotóxica, mas apresentaram atividade antimutagênica em fotomutagênese induzida por 8-metoxipsolareno e radiação UV em *Salmonella* spp. Os alcalóides indólicos isolados desse extrato apresentaram atividade imunoestimulante e imunorreguladora (Lemaire, Assinewe et al., 1999; Kitajima, Hashimoto et al., 2003; Winkler, Wirleitner et al., 2004). Também apresentaram ação reparadora de DNA com redução da morte de células epiteliais da pele, o que os torna promissores para formulações de protetores solares (Mammone, Åkesson et al., 2006).

Quanto à composição química de *U. guianensis*, foram isolados vários glicosídeos triterterpênicos, alcalóides do tipo oxindólico e compostos fenólicos (Lavaut, Moretti et al., 1983; Yopez, De Ugaz et al., 1991; Lee, Zhou et al., 1999; Lemaire, Assinewe et al., 1999; Kitajima, Hashimoto et al., 2003; Laus e Keplinger, 2003; Carbonezi, Hamerski et al., 2004; De, Carbonezi et al., 2004; Valente, Alves et al., 2006).

***Simaba cedron/Quassia cedron* (Simaroubaceae)**

A *Simaba cedron* (sinon. *Quassia cedron*), popularmente conhecida como pau-de-gafanhoto e pau-para-tudo é rica em quassinóides (Kg e Ruber, 1960; Krebs e Ruber, 1960; Polonsky, 1960; Jacobs, Lewis et al., 1987; Koike e Ohmoto, 1994; Curcino Vieira, Rodrigues-Filho et al., 1998; Hitotsuyanagi, Ozeki et al., 2001; Osorio-Herrera, Gaitan-Ibarra et al., 2005) sendo utilizada como antimalárico, alguns dos quais apresentaram atividade citotóxica (Moretti, Deharo et al., 1994; Ozeki, Hitotsuyanagi et al., 1998). Cedronina e cedrin isolados de sementes, apresentaram atividade antimalárica in vitro e in vivo (Nouck e Picado, 1929; O'Neill, Bray et al., 1985; Moretti, Deharo et al., 1994) contra cepas resistentes e sensíveis à cloroquina. Cedronina também apresentou atividade citotóxica em células KB (Moretti, Deharo et al., 1994). As sementes também forneceram compostos com atividade antiinflamatória (Hammarlund, 1963). O extrato metanólico de sementes de *S. cedron* apresentou toxicidade a ovos e lagartas da traça do tomateiro, sendo promissor no combate a pragas (Trindade, Marques et al., 2000).

***Brosimum acutifolium* (Moraceae)**

Conhecida como Mureré ou Muirapiranga, é espécie madeireira popularmente usada como antiinflamatório, antireumático (Torres, Arruda et al., 2000) e antianêmico (Coutinho e Travassos, 2002). A composição química dessa espécie é diversificada apresentando principalmente flavonóides e lignóides (Torres, Monteiro et al., 1997; Teixeira, De Carvalho Alcantara et al., 2000; Torres, Arruda et al., 2000; Takashima e Ohsaki, 2001; Takashima, Asano et al., 2002; Takashima e Ohsaki, 2002; Takashima, Komiyama et al., 2005), bem como amina alucinógena (Moretti, Gaillard et al., 2006).

Das cascas dessa espécie foram isoladas algumas flavanas que apresentaram toxicidade a células P388 vincristina-resistentes (Takashima, Komiyama et al., 2005), flavolignananas que

apresentaram atividade inibitória das proteinaquinases A e C (Takashima, Asano et al., 2002). Um flavonóide apresentou atividade citotóxica dose-dependente sobre feocromocitomas (PC12) (Costa, Oliveira et al., 2006). Duas patentes citam essa espécie como ativos em produtos cosméticos e cosmeceúticos (Ueda e Ishimaru, 2001; Mio, Inoue et al., 2003). Algumas de suas substâncias têm mostrado atividade inibitória da hialuronidase, sendo ativos promissores no tratamento da pele, em cremes, sabonetes, xampus, antiperspirantes, entre outros (Ueda e Ishimaru, 2001). Outras substâncias isoladas de seus extratos mostraram-se interessantes no tratamento da calvície, promovendo o crescimento capilar (Mio, Inoue et al., 2003).

Copaifera reticulata (Caesalpinaceae)

Popularmente conhecida como Copaíba, o uso medicinal do “óleo de copaíba” é relatado desde a chegada dos portugueses ao Brasil, como antiinflamatório, cicatrizante e nas infecções de garganta (Ming e Amaral-Jr, 1999-2000; Maciel, Pinto et al., 2002; Veiga Junior e Pinto, 2002; Pasa, Soares et al., 2005). Maciel e colaboradores relatam o uso do óleo de copaíba na medicina popular em diversas enfermidades, tais como: estimulante, diurético, laxativo, expectorante, cicatrizante, antitetânico, antiemorrágico, antireumático, antiinflamatório, antiulcerogênico, antiséptico do aparelho urinário; no tratamento de bronquites, doenças de origem sífilítica, moléstias de pele, leishmaniose, leucorréia, psoríase, diarréia, urticária, disenteria, infecções dos sistemas pulmonar e urinário, e ainda combate diferentes tipos de câncer (Maciel, Pinto et al., 2002). Patente do processo de obtenção de extratos, frações e substâncias isoladas da *C. reticulata* foi depositada (Brunharoto, Brunharoto-Jr et al., 2005). O óleo de *C. reticulata* foi avaliado quanto à atividade antiinflamatória e cicatrizante em ratas ooforectomizadas e apresentou resultados superiores aos controles (Brito, Kulay-Júnior et al., 2000; Gomes, Rezende et al., 2006). Ao ser avaliado quanto à atividade larvicida sobre *Culex quinquefasciatus*, mostrou-se ativo em todos os estágios larvares (Silva, Zanon et al., 2003). Os extratos da casca de *C. reticulata* foram avaliados quanto à atividade antioxidante e captadora de radicais livres. Os autores observaram que o extrato aquoso apresentou alta atividade que foi posteriormente atribuída a taninos (Desmarchelier, Repetto et al., 1997; Desmarchelier, Bustamante et al., 2001; Desmarchelier e De Moraes Barros, 2003). Devido a tal atividade, patente sobre seu uso em cosméticos, especialmente os antirugas foi depositada no Japão (Shimizu, 2001).

Mimusops huberi/Manilkara huberi (Sapotaceae)

Seu nome popular é Maçaranduba. Sua madeira é muito usada no interior do Brasil na fabricação de pilões e monjolos. Existem poucas referências quanto à composição química e atividade biológica dessa espécie. Da resina (balata) foram isolados hidrocarbonetos, triterpenos, esteróides, ligninas e açúcares (Marchan, 1946; Horn, 1948; Altman, 1956; Souza, 1956). Patente de preparação cosmética contendo *M. huberi* e outras espécies brasileiras foi depositada no Japão, em 2001 (Sakai, Uchiyama et al., 2001). Atualmente, no âmbito deste projeto “Detecção de Produtos Naturais Biologicamente Ativos” o extrato etanólico bruto está sendo avaliado quanto à sua composição micromolecular e possíveis atividades biológicas.

Brosimum rubescens (Moraceae)

A planta é conhecida popularmente por vários nomes, como “Mureré Seiva Branca” (no

Brasil) muirapiranga, amapá amargoso, pau rainha, falso pau brasil e “Palo de Sangre” (no Peru). A madeira, comercial (satiné), não é protegida (Richter e Dallwitz, 2000 onwards). Existem alguns estudos prospectivos quanto à composição micromolecular dessa espécie. Foram isoladas cumarinas, chalconas e outros flavonóides (Braz Filho, Magalhaes et al., 1971; Braz Filho, Magalhaes et al., 1972; Shiota, Sekita et al., 1998; Pouliquen, Souza et al., 2000; Harborne e Williams, 2001; Mcglacken e Fairlamb, 2005). Duas chalconas apresentaram atividade antiandrogênica por antagonismo à 5- α -diidrotestosterona (Shiota, Takizawa et al., 1997; Shiota, Sekita et al., 1998), o que originou patente japonesa (Hakamada, Hirayama et al., 1998).

Stryphnodendron barbatiman (Fabaceae)

Conhecida como Barbatimão (verdadeiro), típica do cerrado, é popularmente usada no tratamento de feridas, dores de garganta, anemias, hemorragias, leucorréias, inflamações, entre outros casos. Os extratos obtidos dessa espécie são utilizados em preparações farmacêuticas e cosméticas, principalmente para uso tópico, devido ao seu alto teor de taninos (Ardisson, Godoy et al., 2002). Contém ainda galactomanana e flavonóides (Gunter, Zawadzki-Baggio et al., 1993; Ganter, Heyraud et al., 1995; Toledo, 2002)

Os extratos hexânico e etanólico de *S. barbatiman* apresentaram atividade moluscicida contra *Biomphalaria glabrata*, tanto para caramujos adultos quanto para ovos (Mendes, Pereira et al., 1984). O extrato aquoso das cascas apresentou atividade cicatrizante em equinos (Martins, Alves et al., 2003) e camundongos (Martius); sua atividade cicatrizante foi comprovada ainda em úlceras gástricas induzidas em ratos (Audi, Toledo et al., 1999).

Enzima isolada das sementes de barbatimão apresentou atividade anticoagulante *in vitro* (Nakahira, Moraes et al., 2004). As sementes apresentaram propriedades abortiva e infertilizante em ratas (Bürger, Ahlert et al., 1999). O extrato aquoso apresentou atividade contra o ácaro rajado *Tetranychus urticae* (Oliveira, Potenza et al., 2005). O extrato acetônico foi ativo contra *Herpetomonas samuelpessoai* (Holetz, Ueda-Nakamura et al., 2005). Apresentou ainda atividade tripanossomicida *in vitro* (Herzog-Soares, Alves et al., 2002).

Aspidospermum carapanauba (Apocynaceae)

A *A. carapanauba* conhecida como quinarana ou carapanaúba é utilizada na medicina popular como antiinflamatório, anticoncepcional, hepatoprotetor, anti-úlceras, adstringente, anti-malária, febrífuga, cicatrizante, além de ser usada no tratamento do diabetes e de várias afecções pulmonares, como a asma e bronquite (Silva, Lobo et al., 2006). Das cascas de *A. carapanauba* foi extraído um alcalóide, a carapanaubina (Gilbert, Brissele et al., 1963). O extrato aquoso das cascas apresentou efeito gastroprotetor em ratos (Silva, Lobo et al., 2006).

Ouratea hexasperma (Ochnaceae)

Conhecida popularmente como Barbatimão do Cerrado, é utilizada popularmente como tônico, adstringente e vermífugo. É nativa brasileira ainda pouco estudada. Dos extratos de *O. hexasperma* foram isolados vários flavonóides, principalmente flavonas, isoflavonas diméricas (Craveiro Moreira, Sobrinho et al., 1994; Moreira, Sobrinho et al., 1994; Moreira, De Carvalho et

al., 1999; Daniel, Carvalho et al., 2005; De Carvalho, Do Rocha Gomes et al., 2005; Carvalho, Gomes et al., 2006) e hidrocarbonetos aromáticos (Wilcke, Krauss et al., 2004), Quanto à atividade biológica, alguns diflavonóides isolados dessa espécie apresentaram atividade de inibição da DNA-topoisomerase (Grynberg, Carvalho et al., 2002), inibição do crescimento de células tumorais Sarcoma 180, tanto *ex vivo*, quanto *in vivo* (Grynberg, Martorelli et al., 1994; Moreira, De Carvalho et al., 1999).

Viola multcostata* / *Viola surinamensis (Myristicaceae)

Popularmente é conhecida como virola, ucuúba branca ou ucuúba de igapó, típica planta medicinal da Amazônia. A resina da casca é utilizada nas erisipelas e o chá das folhas nas cólicas e dispepsias (Lopes, Kato, Andrade et al., 1999). De extratos de *V. multcostata* foram isolados lignanas e neolignanas, ácidos orgânicos, flavonóides, principalmente flavanas e isoflavanas, policetídeos, triglicerídeos, esteróides, mono-, sesqui- e triterpenos (Williams, 1960; Culp, Harlow et al., 1967; Schuch e Mukherjee, 1987; Gottlieb, 1988; Lopes, Franca et al., 1994; Lopes, Eeda et al., 1996; Blumenthal, Silva et al., 1997; Lopes, Kato et al., 1997; Lopes, Chicaro et al., 1998; Lopes, Silva et al., 1998; Lopes, Kato, Andrade et al., 1999; Barata, Santos et al., 2000; Borges, 2003; Lopes, Santos et al., 2004; Lopes, Yoshida et al., 2004; Nihei, Konno et al., 2004; Lopes, Santos et al., 2005).

Quanto à atividade biológica, substâncias isoladas dos extratos de *V. multcostata* apresentaram ação antifúngica contra *Cladosporium cladosporioides* (Lopes, Kato e Yoshida, 1999). Além disso, extratos e compostos isolados dessa espécie apresentaram atividade esquistossomicida (Alves, Barroso et al., 1998; Alves, Macedo et al., 2002) e inibição de penetração de cercárias em camundongos (Barata, 1976); tripanossomicida (Lopes, Chicaro et al., 1998; Nihei, Konno et al., 2004), antimalárica, sendo ativos contra *Plasmodium falciparum* (Lopes, Kato, Andrade et al., 1999).

A PESQUISA NA DETECÇÃO DE PRODUTOS NATURAIS BIOLOGICAMENTE ATIVOS

Existe hoje em dia, uma grande corrida pelos fabricantes de medicamentos de empresas multinacionais ansiosos por identificar, extrair, investigar e lançar no mercado novas substâncias derivadas de espécies exóticas encontradas nos mais diversos ecossistemas do Planeta, particularmente na Amazônia, que apresentem potencialidades para o tratamento de diversas enfermidades, sobre tudo, no que diz respeito a agentes antivirais, com ação contra o HIV.

Desta maneira, inúmeros constituintes químicos têm sido isolados pela pesquisa, a partir da administração de extratos integrais das drogas vegetais, envolvendo aspectos químicos dos princípios ativos naturais como saponinas, glicosídeos cardíacos ativos e cianogênicos, alcalóides, taninos, mucilagens, pectinas, antroquinonas, cumarinas, óleos voláteis e compostos fenólicos entre outros.

Entretanto, pouco resultados ainda se têm quanto sua atividade *in vitro* e *in vivo* no que diz respeito à soma das ações das substâncias identificadas pelas análises químicas. Portanto, torna-se

da maior importância, que além de avaliar os constituintes químicos dos mais diversos componentes da flora amapaense, passem-se a avaliar suas ações no vasto leque de enfermidades, levando-se em consideração as diferentes atividades de processamento, desde a coleta, a secagem, o armazenamento e a extração dos extratos brutos até a avaliação de seu potencial biológico.

Com esta percepção, os pesquisadores envolvidos neste Projeto, julgaram de melhor pertinência adotar a metodologia interdisciplinar, num processo onde o novo paradigma da pesquisa aplicada avalia a atividade biológica de componentes da flora amapaense, tendo ênfase a aspectos práticos de uma linha de pesquisa inovadora, sob a qual uma crescente parcela da população mostra um enorme inclinação. Sobretudo nos casos em que existe grande insatisfação quanto ao atendimento da medicina ortodoxa.

Cumprindo este procedimento, foram realizadas expedições coletas das espécies vegetais nos campos experimentais da Embrapa/Amapá com posterior extração e análises realizadas nos laboratórios do PIADICUFAP na Unifap e nos laboratórios do Curso de Farmácia da UnB.

A exemplo pode-se citar a avaliação da toxicidade dos diversos extratos obtidos de diferentes espécies vegetais da flora amapaense sobre as larvas de *Artemia salina*.

Para obtenção dos extratos, estes materiais vegetais pulverizados foram tratados com etanol, através da maceração passiva, durante sete dias, por 4 semanas. A solução extrativa foi decantada e concentrada em temperatura inferior a 40 °C, sob vácuo.

Foi utilizada uma solução salina, preparada com sal marinho sintético, a 36,5g/L para a eclosão de ovos de *Artemia salina* e preparo das diluições de cada extrato.

Estes extratos foram solubilizados em 200µL de dimetilsulfóxido (DMSO) e o volume completado para 20mL com a solução salina (1000ppm, primeira diluição). A partir dessa solução foram preparadas diluições sucessivas até 125 ppm. Os ovos de *A. salina* foram colocados a eclodir, sob luz e aeração constante. As amostras foram divididas em tubos de ensaio e a cada um foram adicionadas 10 larvas, que foram mantidas por mais 24 horas à luz natural. O experimento foi realizado em triplicata. Para o controle positivo foi utilizado dicromato de potássio em concentração de 40ppm.

Tabela 5 - Toxicidade dos extratos às larvas de *Artemia salina*.

AMOSTRA	PARTE DA PLANTA	EXTRATO	RENDIMENTO (%)	DL50(PPM)
<i>Calophyllum brasiliense</i>	Folhas	E	1,9	>1000,00
<i>Geissospermum argentum</i>	Folhas	E	5,8	>1000,00
<i>Uncaria guianensis</i>	Folhas	E	15,3	>1000,00
<i>Simaba cedrun</i>	Folhas	E	1,2	-
<i>Brosimum acutifolium</i>	Folhas	E	3,6	>1000,00
<i>Copaifera recutilata</i>	Folhas	E	14,4	>1000,00
<i>Lycania macrophylla</i>	Folhas	E	14,7	>1000,00
<i>Ptychopetalum olacoides</i>	Folhas	E	1,6	534,24
“Verônica da Terra-firme”	Folhas	E	5,1	868,44
<i>Hymenaea coubaril</i>	Folhas	E	6,3	>1000,00
<i>Mimusops huberi</i>	Folhas	E	22,5	>1000,00
<i>Tabebuia spp</i>	Folhas	E	9,4	>1000,00
“Preciosa”	Folhas	E	11,1	>1000,00
<i>Brosimum rubescens</i>	Folhas	E	2,0	>1000,00
<i>Stryphnodendron barbatiman</i>	Folhas	E	27,5	-
<i>Batocydia unguis</i>	Folhas	E	5,8	548,53
“Anajarana”	Folhas	E	4,3	>1000,00
<i>Aspidospermum carapanauba</i>	Folhas	E	9,1	340,56
<i>Cássia occidentalis</i>	Folhas	E	6,7	713,11
“Cipó-santo”	Folhas	E	12,7	>1000,00
<i>Ouratea hexasperma</i>	Folhas	E	9,7	992,87
“Andiroba Jaruba”	Folhas	E	10,5	>1000,00
“Língua-de-vaca”	Folhas	E	8,0	>1000,00
<i>Virola multicostata/ V. surinamensis</i>	Folhas	E	5,0	-
<i>Aristolochia cf. rodrigisii</i>	Folhas	E	2,1	>1000,00
<i>Vatairea guianensis</i>	Folhas	E	2,7	>1000,00
<i>Glycoxydon prealtum</i>	Folhas	E	13,8	>1000,00
<i>Brosimum acutifolium</i>	Seiva/óleo	E	59,0	>1000,00
<i>Carapa guianensis</i>	Seiva/óleo	E	99,1	470,37
<i>Parhancornia amapa</i>	Seiva/óleo	E	42,6	>1000,00
<i>Brosimum potabile</i>	Seiva/óleo	E	77,2	>1000,00
<i>Copaifera recutilata</i>	Seiva/óleo	E	-	-
<i>Erythrina glauca</i>	Folhas	E	4,1	-

H - extrato hexânico; E - extrato etanólico.

A Tabela 5 apresenta o rendimento de cada extrato e o resultado do teste de toxicidade a larvas de *Artemia salina*.

Ademais, ainda estão em curso análises quanto à atividade antimicrobiana (bactérias multiresistentes isoladas de infecções hospitalares), anti-viral (retrovírus da Imunodeficiência Humana e Felina) e antineoplásica (linhagens celulares transformadas de tecido pulmonar). Ainda em planejamento e estabelecimento de protocolos, análises de atividade contra outros vírus de importância em saúde pública, tais como Herpes Vírus e Vírus da Influenza, protozoários envolvidos em importantes doenças humanas (malária, doença de Chagas e toxoplasmose) e fungos patogênicos ao homem, animais e plantas.

Além do enfoque nosológico, pretende-se ampliar nosso leque de análises para ensaios alelopáticos, contra plantas invasoras e tóxicas, com atividade antiartrópodes (larvas e ovos), vetores de patógenos humanos e animais, e anti-pragas da lavoura.

Também estudos fitoquímicos visando a identificação de moléculas e grupos químicos envolvidos na atividade biológica em análise estão sendo planejados.

Concluindo, considera-se a partir dos dados coletados na literatura, que são incipientes os estudos realizados no país. Esse fato deixa evidente que a oportunidade de exploração não predatória dos recursos naturais da região, com ganhos evidentes para a qualidade de vida dos habitantes locais e o desenvolvimento tecnológico e científico deve ser priorizado e mais efetivamente subsidiado, sobretudo se levar-se em consideração a existência de espécies pouco estudadas e outras ainda por serem descobertas. Concentrando esforços na busca e avaliação das potencialidades desta biota em particular.

E, paralelamente, a definição de modelo de apoio aos pesquisadores e instituições locais, no sentido de disponibilizar recursos e agilizar o processo de registro de toda e qualquer nova descoberta tão logo a informação esteja disponível. Evitando as perdas massivas de material genético exploradas através da prática da biopirataria.

REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA

Ahmed, S., J. Anuntiyo, et al. Biological Basis for the Use of Botanicals in Osteoarthritis and Rheumatoid Arthritis: A Review. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, v.2, n.3, p.301-308. 2005.

Alves, C. N., L. G. M. Macedo, et al. A Structure-Activity Relationship (SAR) Study of Neolignan Compounds with Anti-schistosomiasis Activity. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.13, p.300-307. 2002.

Amapá. 1994: Governo do Estado do Amapá. Coordenação Estadual do Meio Ambiente. Diagnóstico do Setor Ambiental do Estado do Amapá. Macapá.

Andrade, E. H., M. G. Zoghbi, et al. Volatiles from the leaves and flowers of *Carapa guianensis* Aubl. . *Journal of Essential Oil Research*, v.13, n.6, p.436-438. 2001.

Ardisson, L., J. S. Godoy, et al. Preparação e caracterização de extratos glicólicos enriquecidos em taninos a partir das cascas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Barbatimão). *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.12, n.1, p.27-34. 2002.

Audí, E. A., D. P. Toledo, et al. Gastric antiulcerogenic effects of *Stryphnodendron adstringens* in rats. *Phytotherapy Research*, v.13, n.3, p.264-266. 1999.

Barata, L. E., L. S. Santos, et al. Anti-leishmanial activity of neolignans from *Virola* species and synthetic analogues. *Phytochemistry*, v.55, n.6, Nov, p.589-95. 2000.

- Bentley, M. Nutritional supplement for osteoarthritis. . U.S. Pat. Appl. Publ. USA: 5 pp. p. 2006.
- Blumenthal, E. E. A., M. S. Silva, et al. Lignoids, flavonoids and polyketides of *Virola surinamensis*. *Phytochemistry*, v.46, n.4, p.745-749. 1997.
- Borges, F. C. Estudo fitoquímico, alelopático e farmacológico de constituintes químicos das folhas de *Virola michelii* (Heckel) e *Virola surinamensis* (Rol. Warb.). f. Química, Universidade Federal do Pará, Belém, 2003. 141 p.
- Brito, N. M. B., L. Kulay-Júnior, et al. Aspectos Morfológicos e Morfométricos do Colo Uterino de Ratas Ooforectomizadas após Aplicação de Óleo de Copaíba. *Rev. Bras. Ginecol. Obstet*, v.22, n.8, p.489-493. 2000.
- Brunharoto, A. R. F., C. F. Brunharoto-Jr, et al. Process to obtain extracts, fractions and isolated compounds from *Copaifera* species and their use for the treatment of urinary lithiasis in humans and animals. . P. I. Appl. Brasil: 14 p. 2005.
- Bürger, M. E., N. Ahlert, et al. Analysis of the abortive and/or infertilizing activity of *Stryphnodendron adstringens* (Mart. Coville). *Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science*, v.36, n.6. 1999.
- Carbonezi, C. A., L. Hamerski, et al. Determination of relative configurations and conformations of oxindole alkaloids from *Uncaria guianensis* by NMR. *Quim. Nova*, v.27, n.6, p.878-881. 2004.
- Carvalho, M. G., M. S. D. R. Gomes, et al. Carbon-13 and proton NMR assignments of a new agathisflavone derivative. . *Magnetic Resonance in Chemistry* v.44, n.1, p.35-37. 2006.
- Carvalho, M. V., C. Penido, et al. Investigations on the anti-inflammatory and anti-allergic activities of the leaves of *Uncaria guianensis* (Aublet) J. F. Gmelin. *Inflammopharmacology*, v.14, n.1-2, Mar, p.48-56. 2006.
- Clement , C. R. 1999 ,1492 and the loss of Amazonian cropgenetic resources. I. The relation between domestication and human population decline. *Economic Botany*, v.53, n.2, p. 188-202.
- Clement, C. R. Uso dos recursos genéticos de plantas indígenas. In: SIRGEALC Simpósio de Recursos Genéticos para a América Latina e Caribe (3.:2001: Londrina) Anais / Instituto Agrônomo do Paraná; apresentação Vânia Moda Cirino.-Londrina: IAPAR, 2001.p. 23-26.
- Costa, D. M. R., C. C. F. Oliveira, et al. Antiproliferative effect and induction of apoptosis on PC12 cells by BSA-1, a flavonoid isolated from *Brosimum acutifolium*. XX Congresso Brasileiro de Microscopia e Microanálise Florianópolis, 2006. p.
- Costa, S. G. V. A. O., M. Nitschke, et al. Production of *Pseudomonas aeruginosa* LBI rhamnolipids following growth on Brazilian native oils. . *Process Biochemistry*, v.41, n.2, p.483-488. 2006.
- Coutinho, D. F. e L. M. A. Travassos. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas em comunidades indígenas no estado do Maranhão - Brasil. *Visão Acadêmica*, v.3, n.1, p.7-12. 2002.
- Craveiro Moreira, I., D. C. Sobrinho, et al. Isoflavanone dimers hexaspermone A, B and C from *Ouratea hexasperma*. *Phytochemistry*, v.35, n.6, p.1567-1572. 1994.

Curcino Vieira, I. J., E. Rodrigues-Filho, et al. Quassinoids and protolimonoids from *Simaba cedron*. *Fitoterapia*(Milano), v.69, n.1, p.88-90. 1998.

1º- Encontro Estadual de Curadores. 1983: Manaus, Amazonas. 16p.

Daniel, J. F. S., M. G. Carvalho, et al. Others flavonoids from *Ouratea hexasperma* (Ochnaceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v.16, p.634-638. 2005.

De Carvalho, M. G., M. S. Do Rocha Gomes, et al. Carbon-13 and proton NMR assignments of a new agathisflavone derivative. *Magn Reson Chem*. 2005.

De, O. I., C. A. Carbonezi, et al. DETERMINAÇÃO POR RMN DAS CONFIGURAÇÕES RELATIVAS E CONFORMAÇÕES DE ALCALÓIDES. *Quim. Nova*, v.27, n.6, p.878-881. 2004.

De, U. EFECTO ANTIINFLAMATORIO DE LA UNCARIA TOMENTOSA. *Odontología Sanmarquina*, v.1, n.6, p.66-68. 2000.

Eldin, S.; Dunford, A. 2001: *Fitoterapia: na atenção primária à saúde*. São Paulo: Manole, 163p.

Falk, D. A. 1990: Integrated strategies for conserving plant genetic diversity. *Annals of the Missouri Botanic Garden*, v. 77, p.38-47,

Fazuoli, L. C.; Guerreiro Filho, O .; Medina-Filho, H. P.; Silvarolla, M.B. 2001: Conservação de germoplasma, de café no campo. In: SIRGEALC Simpósio de Recursos Genéticos para a América Latina e Caribe (3.:2001 : Londrina) Anais / Instituto Agrônômico do Paraná; apresentação Vânia Moda Cirino.-Londrina: IAPAR, p. 33-37.

FUNAI. 1987: A cura pela sabedoria indígena: plantas que servem para fazer remédios. Brasília: FUNAI, Mensageiro, set./out. Edição 46, Estudo Nº 2.

Ganter, J. L., A. Heyraud, et al. Galactomannans from Brazilian seeds: characterization of the oligosaccharides produced by mild acid hydrolysis. *Int J Biol Macromol*, v.17, n.1, p.13-9. 1995.

Gomes, N. M., C. M. Rezende, et al. Antinociceptive activity of Amazonian Copaiba oils. *J Ethnopharmacol*, Aug 26. 2006.

Gottlieb, O. R. Lignóides de plantas amazônicas: investigações biológicas e químicas. *Acta Amazonica*, v.18, n.1/2, p.333-344. 1988.

Grynberg, N. F., M. G. Carvalho, et al. DNA topoisomerase inhibitors: biflavonoids from *Ouratea* species. *Braz J Med Biol Res*, v.35, n.7, Jul, p.819-22. 2002.

Grynberg, N. F., R. A. Martorelli, et al. Inhibition of murine tumor growth by natural biflavone and mesoionic compounds. . 16th International Cancer Congress, Free Papers and Posters. New Delhi, 1994. 63-66 p.

Gunter, J., S. F. Zawadzki-Baggio, et al. Structural studies on galactomannans from Brazilian seeds. *Journal of carbohydrate chemistry*, v.12, n.6, p.753-767. 1993.

Hakamada, Y., Y. Hirayama, et al. Anti-male sex hormone agents and their use in cosmetic manufacture. . *Jpn. Kokai Tokkyo Koho L. Corp. Japan*: 10 p. 1998.

- Harborne, J. B. e C. A. Williams. Anthocyanins and other flavonoids. Nat. Prod. Rep., v.18, p.310-333. 2001.
- Herrera, P. A., M. P. M. Santiyán, et al. Oxido nitrico I. Inflamacion gastrointestinal y plantas medicinales 2001.
- Herzog-Soares, J. D. A., R. Alves, et al. Atividade tripanocida in vivo de *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão verdadeiro) e *Caryocar brasiliensis* (pequi). Rev Bras Farmacol v.12, n.Suppl. 1, p.1-2. 2002.
- Hitotsuyanagi, Y., A. Ozeki, et al. Cedronolactone E, a novel C(19) quassinoid from Simaba cedron. J Nat Prod, v.64, n.12, Dec, p.1583-4. 2001.
- Hogan, D. J. 2000. A relação entre população e ambiente: desafios para a demografia. In: Torres, H. & Costa, H. População e meio ambiente: debates e desafios. São Paulo: SENAC. p. 21 a 52.
- Holetz, F. B., T. Ueda-Nakamura, et al. Biological effects of extracts obtained from *Stryphnodendron adstringens* on *Herpetomonas samuelpessoai*. Memrias do Instituto Oswaldo Cruz, v.100, p.397-401. 2005.
- Jacobs, H., D. E. Lewis, et al. Cedronin and 7-epi-Cedronin: X-ray Crystal Structure Analysis. Journal of Natural Products, v.50, n.4, p.700-705. 1987.
- Jo, T.-H., S.-S. Woo, et al. Compositions for suppressing cyclooxygenase and/or 5-lipoxygenase. . P. I. Appl.: 49 pp. p. 2006.
- Kitajima, M., K. Hashimoto, et al. Two New Nor-triterpene Glycosides from Peruvian “Una de Gato”(Uncaria tomentosa). J Nat Prod, v.66, n.2, p.320-323. 2003.
- Koike, K. e T. Ohmoto. Quassinoids from *Quassia indica*. Phytochemistry v.35, n.2, p.459-463. 1994.
- Laus, G. e K. Keplinger. Alkaloids of peruvian *Uncaria guianensis*(Rubiaceae). Phytol(Horn), v.43, n.1, p.1-8. 2003.
- Lavaut, M., C. Moretti, et al. Alkaloids of *Uncaria guianensis*. Planta Medica, v.47, n.244-245. 1983.
- Lee, K. K., B. N. Zhou, et al. Bioactive indole alkaloids from the bark of *Uncaria guianensis*. Planta Med, v.65, n.8, Dec, p.759-60. 1999.
- Lemaire, I., V. Assinewe, et al. Stimulation of interleukin-1 and-6 production in alveolar macrophages by the neotropical liana, *Uncaria tomentosa* (una de gato). J Ethnopharmacol, v.64, n.2, p.109-115. 1999.
- Lopes, N. P., P. Chicaro, et al. Flavonoids and lignans from *Virola surinamensis* twigs and their in vitro activity against *Trypanosoma cruzi*. Planta Med, v.64, n.7, Oct, p.667-8. 1998.
- Lopes, N. P., B. Eeda, et al. Lignans, gamma-lactones and propiophenones of *Virola surinamensis*. Phytochemistry, v.43, n.5, p.1089-1092. 1996.
- Lopes, N. P., S. Franca, et al. A butanolide from seedlings and micropropagated leaves of *Virola*

- surinamensis*. Phytochemistry, v.35, n.6, p.1469-1470. 1994.
- Lopes, N. P., M. J. Kato, et al. Antimalarial use of volatile oil from leaves of *Virola surinamensis* (Rol.) Warb. by Waiapi Amazon Indians. J Ethnopharmacol, v.67, n.3, Nov 30, p.313-9. 1999.
- _____. Antifungal constituents from roots of *Virola surinamensis*. Phytochemistry, v.51, n.1, p.29-33. 1999.
- Lopes, N. P., P. A. D. Santos, et al. New Butenolides in Plantlets of *Virola surinamensis* (Myristicaceae). ChemInform, v.36, n.17, p.10-15. 2005.
- Lopes, N. P., D. H. S. Silva, et al. butanolides as a common feature of *Iryanthera lancifolia* and *Virola surinamensis*. Phytochemistry, v.38, n.4, p.1405-1410. 1998.
- Lopes, N. P., M. Yoshida, et al. Biosynthesis of Tetrahydrofuran Lignans in *Virola surinamensis*. Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences, v.40, n.1, p.53-57. 2004.
- Maciel, M. A. M., A. C. Pinto, et al. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. Quim. Nova, v.25, n.3, p.429-438. 2002.
- Mammone, T., C. Åkesson, et al. A Water Soluble Extract from *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) is a Potent Enhancer of DNA Repair in Primary Organ Cultures of Human Skin. Phytother. Res, v.20, p.178-183. 2006.
- Martins, A. G., D. L. Do Rosário¹, et al. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais, alimentares e tóxicas da Ilha do Combu, Município de Belém, Estado do Pará, Brasil. Rev. Bras. Farm, v.86, n.1, p.21-30. 2005.
- Martins, P. S., A. L. G. Alves, et al. Comparison between phytotherapies on equine wound healing. Archives of Veterinary Science, v.8, n.2, p.1-7. 2003.
- Martins, J. E. C. 1989: Plantas medicinais de uso na Amazônia. 2 ed. Belém: CEJUP.
- Mcglacken, G. P. e I. J. S. Fairlamb. 2-Pyrone natural products and mimetics: isolation, characterisation and biological activity. Natural Product Reports, v.22, n.3, p.369-385. 2005.
- Mendes, N. M., J. P. Pereira, et al. Ensaio preliminar em laboratório para verificar a ação moluscicida de algumas espécies da flora brasileira. Revista de Saúde Pública, v.18, p.348-354. 1984.
- Miller, M. J., S. Ahmed, et al. The chondroprotective actions of a natural product are associated with the activation of IGF-1 production by human chondrocytes despite the presence of IL-1beta. BMC Complement Altern Med, v.6, p.13. 2006.
- Miller, M. J., K. Mehta, et al. Early relief of osteoarthritis symptoms with a natural mineral supplement and a herbomineral combination: a randomized controlled trial [ISRCTN38432711]. J Inflamm (Lond), v.2, Oct 21, p.11. 2005.
- Ming, L. C. e A. A. Amaral-Jr. Aspectos Etnobotânicos de Plantas Medicinas na Reserva Extrativista Chico Mendes. T. N. Y. B. G. U. D. Acre 1999-2000.
- Mio, K., A. Inoue, et al. Oral hair growth stimulants containing odd-numbered fatty acids or

- alcohols, plant or algae extracts, and/or tocotrienol and foods containing them. . Jpn. Kokai Tokkyo Koho. L. Corp. Japan: 27 pp p. 2003.
- Moreira, I. C., M. G. De Carvalho, et al. A flavone dimer from *Ouratea hexasperma*. *Phytochemistry*, v.51, n.6, p.833-838. 1999.
- Moreira, I. C., D. C. Sobrinho, et al. Isoflavanone dimers hexaspermone A, B and C from *Ouratea hexasperma*. . *Phytochemistry* v.35, n.6, p.1567-1572. 1994.
- Moretti, C., E. Deharo, et al. Antimalarial activity of cedronin. *J Ethnopharmacol*, v.43, n.1, Jun, p.57-61. 1994.
- Moretti, C., Y. Gaillard, et al. Identification of 5-hydroxy-tryptamine (bufotenine) in takini (*Brosimum acutifolium* Huber subsp. *acutifolium* C.C. Berg, Moraceae), a shamanic potion used in the Guiana Plateau. *J Ethnopharmacol*, v.106, n.2, Jun 30, p.198-202. 2006.
- Nass et al. 2001: Recursos genéticos e melhoramento – plantas/ Editores Luciano Lurenço Nass, Afonso Celso Candeira Valois, Itamar Soares de Melo, Maria Cléria Valadares-Inglis.- Rondonópolis: Fundação MT, 1183p.
- Nakahira, M., D. I. Moraes, et al. Isolation and structural studies of proteic coagulation inhibitors from *Stryphnodendron barbatiman* seeds. XXXIII Reunião Anual da SBBq. Sao Paulo, 2004. p.
- Nihei, K., K. Konno, et al. Synthesis of trypanocidal tetrahydrofuran lignans. *Synthesis*, v.6, n.15, p.112-126. 2004.
- O'Neill, M. J., D. H. Bray, et al. Plants as sources of antimalarial drugs. Part. 1. In vitro test method for the evaluation of crude extracts from plants. . *Planta Medica*, v.5, p.394-398. 1985.
- Oliveira, R. C. G., M. R. Potenza, et al. EFEITO DE PRODUTOS NATURAIS PARA O CONTROLE DO ÁCARO RAJADO *TETRANYCHUS URTICAE* (KOCH, 1836)(ACARI: TETRANYCHIDAE) EM CASA DE VEGETAÇÃO. *Arq. Inst. Biol.*, São Paulo, v.72, n.supl 2, p.47. 2005.
- Osorio-Herrera, S., R. Gaitan-Ibarra, et al. Isolation and characterization of a novel quassinoid compound from dichlorometane extract of *Simaba cedron* Planch seeds. . *Actualidades Biologicas*, v. 27, n.Supl. 1, p.43-48. 2005.
- Ozeki, A., Y. Hitotsuyanagi, et al. Cytotoxic quassinoids from *Simaba cedron*. *J Nat Prod*, v.61, n.6, Jun 26, p.776-80. 1998.
- Pasa, M. C., J. J. Soares, et al. Ethnobotany study in community of Conceio-Au (on the upper basin of the River Aric Au, MT, Brazil). *Acta Botanica Brasilica*, v.19, p.195-207. 2005.
- Paterniani, E. 1987: An evaluation of the genetic diversity in the varieties currently utilized. In: *Plant Breeding Research Forum*; eport 1985. Caracas, p. 45-48.
- Piscoya, J., Z. Rodriguez, et al. Efficacy and safety of freeze-dried cat's claw in osteoarthritis of the knee: mechanisms of action of the species *Uncaria guianensis*. *Inflamm Res*, v.50, n.9, Sep,

p.442-8. 2001.

Pouliquen, Y. B. M., A. L. D. Souza, et al. Estudo da toxicidade de produtos obtidos da reação da xantiletina com hipoclorito de sódio sobre *Artemia salina*. 23a Conferencia Anual da Sociedade Brasileira de Química. Aguas de Lindóia, 2000. p.

Queiroz, J. A. L. de;2004: Fitossociologia e Distribuição Diamétrica em Floresta de Várzea do Estuário do Rio Amazonas no Estado do Amapá. Dissertação (Mestrado em Manejo Florestal), Setor de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Parana. 101p.

Rodrigues, R. M. 1989: A flora da Amazônia. Belém: CEJUP, 462p.

Sakai, H., C. Uchiyama, et al. Compositions containing specified plant extracts for external applications. Jpn. Kokai Tokkyo Koho. Japão 2001.

Sandoval, M., N. N. Okuhama, et al. Anti-inflammatory and antioxidant activities of cat's claw (*Uncaria tomentosa* and *Uncaria guianensis*) are independent of their alkaloid content. *Phytomedicine*, v.9, n.4, May, p.325-37. 2002.

SEMA. 1997: Plano Estadual Ambiental. Macapá/AP.

Schuch, R. e K. D. Mukherjee. Interesterification of Lipids Using an Immobilizedsn -1,3-Specific Triacylglycerol Lipase. *J. Agric. Food Chem.*, v.35, p.1005-1008. 1987.

Setty, A. R. e L. H. Sigal. Herbal Medications Commonly Used in the Practice of Rheumatology: Mechanisms of Action, Efficacy, and Side Effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, v.34, n.6, p.773-784. 2005.

Shirota, O., S. Sekita, et al. Two chalcone-prenylcoumarin Diels-Alder adducts from *Brosimum rubescens*. *Phytochemistry*, v.47, n.7, p.1381-1385. 1998.

Shirota, O., K. Takizawa, et al. Antiandrogenic natural Diels—Alder-type adducts from *Brosimum rubescens*. *J Nat Prod*, v.60, n.10, Oct, p.997-1002. 1997.

Silva, I. G., V. O. M. Zanon, et al. Atividade larvicida do óleo-resina de *Copaifera reticulata* sobre *Culex quinquefasciatus* Say (Diptera: Culicidae). *Neotrop. Entomol*, v.32, n.4, p.729-732. 2003.

Silva, V. R. C., A. M. G. Lobo, et al. Efeito do extrato aquoso de *Aspidosperma carapanauba* nas lesões gástricas induzidas por indometacina em ratos da espécie Wistar. XXI Reunião Anual da Federação de Sociedades de Biologia Experimental. ÁGUAS DE LINDOIA, 2006. p.

Takashima, J., S. Asano, et al. Mururins A-C, three new lignoids from *Brosimum acutifolium* and their protein kinase inhibitory activity. *Planta Med*, v.68, n.7, Jul, p.621-5. 2002.

Takashima, J., K. Komiyama, et al. Brosimacutins J-M, four new flavonoids from *Brosimum acutifolium* and their cytotoxic activity. *Planta Med*, v.71, n.7, Jul, p.654-8. 2005.

Takashima, J. e A. Ohsaki. Acutifolins A-F, a new flavan-derived constituent and five new flavans from *Brosimum acutifolium*. *J Nat Prod*, v.64, n.12, Dec, p.1493-6. 2001.

Teixeira, A. F., A. F. De Carvalho Alcantara, et al. Structure determination by H and 13 C NMR of a new flavan isolated from *Brosimum acutifolium*: 4, 7-dihydroxy-8-prenylflavan. *Magn. Reson.*

Chem, v.38, p.301-304. 2000.

Toledo, C. E. M. Estudos Anatômico, Químico e Biológico das Cascas e Extratos de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville, Leguminosae. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade Estadual Paulista, Araraquara, 2002. 92 pp. p.

Torres, S. L., M. S. Arruda, et al. Flavonoids from *Brosimum acutifolium*. *Phytochemistry*, v.53, n.8, Apr, p.1047-50. 2000.

Torres, S. L., J. C. M. Monteiro, et al. Two flavans from *Brosimum acutifolium*. *Phytochemistry*, v.44, n.2, p.347-349. 1997.

Ueda, Y. e H. Ishimaru. Hyaluronidase inhibitors containing plant extracts for cosmetic or pharmaceutical uses. J. K. T. Koho. Japão. 2001.

UNITED NATIONS ENVIRONMENT PROGRAMME. 1992: Convention on biological diversity. Rio de Janeiro, 24p (Na. 92-7807).

Valente, L. M. M., F. E. Alves, et al. Development and application of a thin layer chromatographic method for the determination of the pentacyclic oxindole alkaloid profile in South-American species of the genus *Uncaria*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.16, n.2, p.216-223. 2006.

Walker-Bone, K. 'Natural Remedies' in the Treatment of Osteoarthritis. *Drugs Aging*, v.20, n.7, p.517-526. 2003.

Wilcke, W., M. Krauss, et al. Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Storage in a Typical Cerrado of the Brazilian Savanna. ASA, CSSA, SSSA. 2004

Winkler, C., B. Wirleitner, et al. In vitro effects of two extracts and two pure alkaloid preparations of *Uncaria tomentosa* on peripheral blood mononuclear cells. *Planta Med*, v.70, n.3, p.205-10. 2004.

Yepez, A. M., O. L. De Ugaz, et al. Quinovic acid glycosides from *Uncaria guianensis*. *Phytochemistry*, v.30, n.5, p.1635-7. 1991.