

ASPECTOS GERAIS E PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS DO GÊNERO *ERYTHROXYLUM*

Camila de Castro Barbosa¹, Felipe Douglas Silva¹, Adriano Marques dos Santos², Michelle Rossana Ferreira Vaz³, Franklin Ferreira de Farias Nóbrega³.

¹Discente do curso de Engenharia de Biotecnologia e Bioprocessos da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG).

²Especialista, Universidade Federal de Campina Grande – CDSA

³Professor Doutor. Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido, Universidade Federal de Campina Grande.

*Correspondência: Centro de Desenvolvimento Sustentável do Semiárido da Universidade Federal de Campina Grande (CDSA-UFCG), Rua Luiz Grande, CEP 58540-000, Sumé, Paraíba. E-mail: franklin.ferreira@ufcg.edu.br.

RESUMO

A família *Erythroxylaceae* compreende quatro gêneros com distribuição em regiões tropicais, a maioria das espécies pertence ao gênero *Erythroxylum* P. Browne, que apresenta distribuição ampla encontrado nos quatro continentes, principalmente na América tropical. Os outros três gêneros, *Aneulophus* Benth, *Nectaropetalum* Engl. E *Pinacopodium* Exell & Mendonça, possuem poucas espécies e apresentam distribuição exclusiva na África, sendo o Bioma Caatinga um dos centros de diversidade de espécies pertencentes ao gênero *Erythroxylum* P. Browne. O objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão bibliográfica sobre as propriedades farmacológicas do gênero e seus aspectos gerais. A química do gênero é caracterizada principalmente pela presença de alcalóides tropânicos, diterpenos, flavonóides, dentre os quais destaca-se a cocaína, um alcalóide natural produzido por *Erythroxylum coca*, que foi empregado como anestésico local em pequenas cirurgias. Já foi encontrada uma variedade de espécies, dentre elas: *E. caatingae* Plowman, *E. citrifolium* A. St-Hil, E. Schulz, *E. revolutum* Mart., *E. paufferense* Plowman, *E. passerinum* Mart., *E. pulchrum* A. St.-Hil., *E. pungens* O.E.Schulz, *E. subrotundum* A. St.-Hil. e *E. squamatum* Sw. A *Erythroxylum caatingae* entre as espécies é a mais estudada e com maior número de artigos relacionado as áreas de botânica, química, bioquímica e farmácia. As plantas deste gênero são largamente usadas na medicina tradicional no tratamento de infecções bacterianas e/ou virais da pele, amenorreia, hemorragia, distúrbios renais e respiratórios, gripes, sinusite, dores de estômago, para combater a fadiga e a sensação de fome. **Descritores:** *Erythroxylum*, Alcaloides, Propriedades farmacológicas.

GENERAL ASPECTS AND PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF THE GENRE *ERYTHROXYLUM*

ABSTRACT

The *Erythroxylaceae* family comprises four genera with distribution in tropical regions, most species belong to the genus *Erythroxylum* P. Browne, who is widely distributed on four continents found mainly in tropical America. The other three genera, *Aneulophus* Benth., *Nectaropetalum* Engl. and *Pinacopodium* Exell & Mendonça, have few species and have exclusive distribution in Africa, being the Caatinga one of the centers of diversity of species belonging to the genus *Erythroxylum* P. Browne. The objective of this study was to conduct a literature review on the pharmacological properties of the genre and its general aspects. The chemistry of the genus is mainly characterized by the presence of tropane alkaloids, diterpenes, flavonoids, among which stands out the cocaine, a natural alkaloid produced by *Erythroxylum coca*, which was used as a local anesthetic for minor surgery. A variety of species have been found, among them: *E. Caatingae* E. Plowman, *A. citrifolium* A. St-Hil, E. Schulz, *E. revolutum* Mart, *paufferense* E. Plowman, *E. passerinum* Mart, *E. The pulchrum*. St.-Hil., *E. pungens* O.E. Schulz, *E. subrotundum* A. St.-Hil. and *E. squamatum* Sw. The *Erythroxylum caatingae* between species is the most studied and most number of articles related to the fields of botany, chemistry, biochemistry and pharmacy. The plants of this genus are widely used in traditional medicine to treat bacterial and/or viral infections of the skin, amenorrhea, hemorrhage, renal and respiratory disorders, colds, sinusitis, stomach pain, to combat fatigue and the feeling of hunger.

Keywords: *Erythroxylum*, Alkaloids, Pharmacological properties

INTRODUÇÃO

A natureza sempre fascinou o homem, não só pelo amparo a sobrevivência e alimentação, mas também pela fonte de inspiração e aprendizado. O uso de plantas com finalidade terapêutica para o desenvolvimento do homem começou com as civilizações egípcias, grego-romanas e chinesas. O desenvolvimento empírico desses grupos primitivos foi fundamental para a descoberta de compostos bioativos e também a elucidação da ação dos mesmos.

O desenvolvimento do setor de plantas medicinais e fitoterápicas pode se configurar como importante estratégia para o enfrentamento das desigualdades regionais existentes em nosso país. Ao acompanhar o mundo dos negócios farmacêuticos, já é visível a importância na busca de novos medicamentos a partir de produtos naturais extensamente conhecidos pela sabedoria empírica da população carente. Essas características despertam o interesse sobre a possibilidade da utilização de produtos naturais em estudos que vão além da identificação de potenciais agentes terapêuticos, e que estão relacionados à exploração e entendimento dos sistemas biológicos e aplicações na tecnologia farmacêutica (1).

No século XV, através da interação com povos andinos foi descoberta a ação anestésica local causada por folhas de arbusto da família *Erythroxylaceae*(2). A aristocracia detinha o domínio sobre esta planta na busca de euforia e do bem estar enquanto que os nativos da região do Peru e Bolívia, os Incas, mascavam suas folhas beneficiando-se com a mitigação da fome e com a resistência física, que os permitiam conduzir cargas pesadas e atravessar vastas regiões desérticas pelas encostas dos Andes (3).

O mundo acadêmico está cada vez mais atento a esse tipo de conhecimento baseado na experiência da população, pois a constatação dessa sabedoria popular pode ter comprovação científica ajustada aos interesses da indústria para a produção em larga escala de medicamentos desenvolvidos a partir de produtos naturais.

A finalidade desta revisão expõe a acentuada importância do conhecimento geral sobre o gênero *Erythroxylum* ainda pouco estudado, auxiliando na delimitação de seus efeitos e características, a partir de um levantamento literário, para credibilidade da mesma.

O GÊNERO *ERYTHROXYLUM*

O gênero *Erythroxylum* compreende espécies de porte arbustivo ou arbóreo, sendo o maior entre os quatro gêneros da família *Erythroxylaceae*. Nesse gênero são encontradas cerca de 240 espécies com distribuição subtropical e pantropical com um único gênero corrente na região neotropical (4), tendo seus principais centros de diversidade e endemismo na Venezuela, Brasil e Madagascar (5). A maioria das espécies pertence ao gênero *Erythroxylum* P. Browne, que apresenta distribuição ampla encontrado nos quatro continentes, principalmente na América tropical (Figura 1) (6). Os outros três gêneros, *Aneulophus* Benth., *Nectaropetalum* Engl. E *Pinacopodium* Exell & Mendonça, possuem poucas espécies e apresentam distribuição exclusiva na África (7).

O gênero *Erythroxylum* é o único gênero representado na região Neotropical, onde aproximadamente 187 espécies são exclusivas (8). Na Colombia foram registradas cerca de 42 espécies, 19 destas presentes na região andina e 7 são endêmicas (9)



Figura 1: Distribuição do gênero *Erythroxylum*. Fonte: <http://www.mobot.org/MOBOT/Reserch/APweb/welcome.html>. Acessado dia 20 de outubro de 2014.

O gênero reúne representantes com características lenhosas, arbóreas, arbustivos e subarbustivos com folhas inteiras, glabras, membranáceas a coriáceas, de filotaxia alterna ou oposta e portadoras de estípula interpeciolares, geralmente persistentes e estriadas no sentido longitudinal (10). As flores são monoclinas, diclamídeas, pentâmeras e heterostílicas, com 10 estames de filetes unidos na base, formando um tubo que circunda o pistilo (11).

Levantamentos bibliográficos indicam que das 230 espécies existentes no gênero *Erythroxylum*, apenas 61 foram estudadas no âmbito da sua composição química, resultando no isolamento e caracterização de 449 compostos. A química do gênero é caracterizada principalmente pela presença de alcalóides tropânicos (12-13-14), diterpenos (15-16), flavonóides (17,18,14) (Figura 2). Também foram descritas a ocorrência de taninos (19) e triterpenos com esqueleto oleanano e lupano (20).

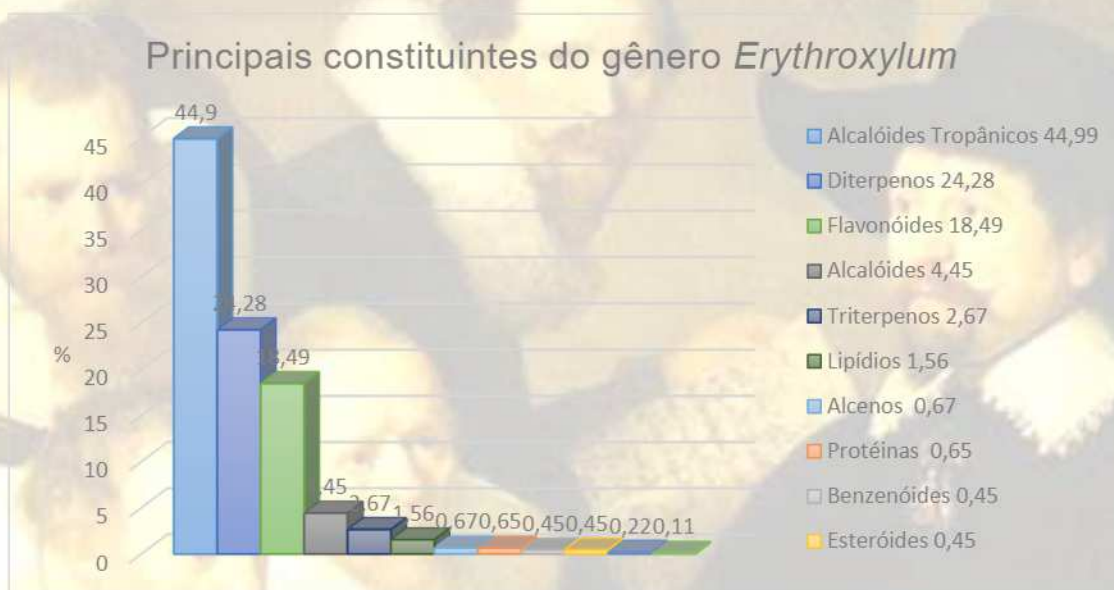


Figura 2: Principais constituintes do gênero *Erythroxylum*.
Fonte: NAPRALERT (Natural Products ALERT).

Um das variedades de flavonóides já foram isolados de espécies de *Erythroxylum*, sendo mais comuns flavonóis (21), que apresenta como 3-O-monoglicosídeos de glicose, galactose, arabinose, xilose e ramnose, bem como 3-O-diglicosídeos com várias combinações desses açúcares.

De acordo com Zuanazzi *et al.* (14), aparentemente o interesse pelo gênero começou no século XIX, logo após a descoberta das atividades farmacológicas apresentadas pelas folhas de *Erythroxylum coca.*, que secularmente eram empregadas pelos indígenas da região andina da América do Sul. Investigações da composição química demonstram que o gênero caracteriza-se pela presença de alcalóides do grupo tropânico, dentre os quais destaca-se a cocaína, um alcalóide natural produzido por *E. coca*, que foi empregado como anestésico local em pequenas cirurgias (21,13). Entretanto, a cocaína ganhou notoriedade por sua atividade psicoativa no Sistema Nervoso Central (SNC), tornando-se um dos grandes problemas de saúde pública da atualidade (23). Apenas espécies de interesse econômico são cultivadas,

variedades de *E. coca* e *E. novagranatense*, devido ao seu conteúdo de cocaína, que pode atingir até 2% da massa seca de folhas (2).

O GÊNERO *ERYTHROXYLUM* NO BRASIL

O Brasil é um dos principais centros de diversidade e endemismo de *Erythroxylum*, onde são encontradas cerca de 114 espécies das 187 registradas para a América tropical, sendo que cerca de 74 espécies com distribuição restrita, que corresponde a 40% das espécies da região Neotropical, encontradas nos mais diversos tipos de vegetação do país, ocorrendo desde as florestas úmidas da Amazônia e Atlântica, até as matas secas do Cerrado e da Caatinga (8).

No nordeste brasileiro já foram encontradas uma variedade de espécies, dentre elas: *E. caatingae* Plowman, *E. citrifolium* A. St-Hil, *E. Schulz*, *E. revolutum* Mart., *E. paufferrense* Plowman, *E. passerinum* Mart., *E. pulchrum* A. St.-Hil., *E. pungens* O.E.Schulz, *E. subrotundum* A. St.-Hil., *E. squamatum* Sw., *Erythroxylum simonis* Plowman, *E. longisetulosum* L. Loiola, M.F. Sales. e *E. timothei* I. Loiola, M.F. Sales encontradas nas mais diversas formações como nas florestas úmidas da mata atlântica, nos Brejos de altitude, nas matas Serranas, nas Restingas e em áreas mais secas da caatinga (11).

A *Erythroxylum caatingae* possui uma distribuição restrita aos estados da Bahia, Ceará, Paraíba, Pernambuco e Rio Grande do Norte (24). Entre as espécies é a mais estudada e com maior número de artigos relacionado às áreas de botânica, química, bioquímica e farmácia (24-25).

A *Erythroxylum revolutum* apresenta distribuição restrita apenas no Brasil, encontrada em áreas do semiárido (Caatinga) nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Pernambuco, Piauí e Sergipe (25). Segundo Loiola *et al* (26), as flores podem ser coletadas em fevereiro e março e com frutos e março.

A *Erythroxylum deciduum* ou também chamada como: ata-de-cobra; guajujura; baga-de-pompa; fruta de pomba e concon, exibe distribuição no Brasil no estado do Piauí e também na vegetação da faixa que se estende do Nordeste até o Rio Grande do Sul e Mato Grosso do Sul (27).

A *Erythroxylum subrotundum* tem ocorrência nos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Distrito Federal, Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Pernambuco, Rio Grande do Norte e Rio de Janeiro (25). Essa espécie encontrada raramente no estado da Paraíba, sendo conhecida apenas uma coleta realizada em área de Floresta Serrana (26).

A *Erythroxylum simonis* e *Erythroxylum Pauferrense* são espécies raras chamadas popularmente de “Guarda orvalho” e apresentam distribuição em uma mesma área, mais precisamente na mata de Pau de Ferro perto de Areia na borda oriental do Planalto da Borborema, na Paraíba (28).

A *Erythroxylum longisetulosum* é endêmica do nordeste do Brasil e encontrada em uma área restrita na Chapada Diamantina, no município de Caetité, na Bahia (29). Já a *Erythroxylum timothei* é encontrada apenas no estado do Maranhão, nos municípios de Tuntum e Grajau (29).

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA DE ESPÉCIES DO GÊNERO *ERYTHROXYLUM*

As plantas deste gênero são largamente usadas na medicina tradicional no tratamento de infecções bacterianas e/ou virais da pele, amenorreia, hemorragia, distúrbios renais e respiratórios, gripes, sinusite, dores de estômago, para combater a fadiga e a sensação de fome e como estimulante (30-31) (Figura 3).

ATIVIDADE FARMACOLÓGICA	ESPÉCIE
Estimulante do SNC	<i>E. catuaba</i> ; <i>E. vacciniifolium</i> ; <i>E. coca</i>
Anti-inflamatória	<i>E. argentinum</i>
Anti-helmíntica	<i>E. moonii</i> ; <i>E. zeylanicum</i> ; <i>E. pervillei</i> ; <i>E. rotundifolium</i>
Antibacteriana	<i>E. argentinum</i> ; <i>E. suberosum</i>
Antinociceptiva	<i>E. catingae</i> ; <i>E. pelleterianum</i>
Antifúngica	<i>E. Suberosum</i>
Tuberculose	<i>E. havanense</i>
Cálculo renal e pedras na vesícula	<i>E. havanense</i>
Picada de cobra	<i>E. anguifugum</i>
Artrose	<i>E. havanense</i>
Anti – reumática	<i>E. suberosum</i>
Antiviral	<i>E. sideroxyloides</i> ; <i>E. lucidium</i>
Anti – tumoral	<i>E. zeylanicum</i> ; <i>E. lucidium</i>

Figura 3: Principais atividades farmacológicas do gênero *Erythroxylum*.

Tradicionalmente descritas como catuaba, às espécies *E. catuaba* e *E. vacciniifolium* são usadas como estimulante do sistema nervoso central e possuem

efeito afrodisíaco (32). Extratos alcalinos da casca de *E. catuaba* apresentaram ação protetora contra infecções letais de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* e também inibição do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e contra infecções oportunas em pacientes com HIV (33). A *E. vacciniifolium* apresentou também efeitos contra infecções oportunas em pacientes com HIV e forneceu alcalóides tropânicos da série catuabina (A, B e C) (32). A *E. lucidium* apresentam atividade anti-herpes viral e o extrato metanólico foi inativado na inibição tumoral (34).

A *E. argentinum* conhecida popularmente como “erva de pombo” ou “coção”, é utilizada no tratamento de sinusite, estomago e gripe (16, 13). As pesquisas com essa espécie realizadas por Chaves *et al* (16), comprovou que o extrato hidroalcoólico de *E. argentinum* possui atividade anti-inflamatória induzida por carragenina em ratos e analgésica pelo teste da placa quente em camundongos.

Segundo Rahman *et al* (35-36), a *E. moonii* possui atividade anti-helmíntica e também é usada para supuração de furúnculos e abscessos. A *E. zeylanicum* é utilizada com anti-helmíntica (37). *E. pervillei* possui vários usos folclóricos, inclusive como um veneno de peixes e pata tratar a dor abdominal e tumores (30). Chavez (38), obteve alcaloides pervilleinas A e B, que inibiram o crescimento de carcinoma de pele em células KB-VI e outros tipos de alcaloides extraídos da *E. rotundifolium* que também apresentou esta mesma atividade.

Em estudo realizado *E. suberosum* mostram que a espécie apresenta eficiente atividade antimicrobiana contra os fungos *Candida Krusei*, *Candida glabrata* e *Criptococcus neoformans* e bactérias da espécie *Staphylococcus aureus* (39). Segundo Barbosa e Pinto (40), a *E. suberosum* é empregada por índios Kayapós como anestésico e anti-reumático e a *E. macrophyllum* no tratamento de queimaduras de “poraquê” e má digestão.

A *E. havanense* utilizada tradicionalmente na medicina de Cuba para o tratamento de pedras na vesícula, cálculo renal, reumatismo, artrose, pneumonia, catarro, tuberculose, dor muscular e doenças venéreas (41). Outra espécie utilizada no tratamento de cálculos renais é *E. sideroxyloides*, além de ser empregado no tratamento de infecções da garganta e febre (42).

Segundo Maia (43), o extrato de *E. caatingae* apresentou atividade antinociceptiva no teste das contorções induzidas por ácido acético e diminuiu o tempo de lambida da pata no teste da formalina, porém não apresentou atividade antinociceptiva central, uma vez que não foi capaz de aumentar a latência no teste da placa quente.

Outras espécies possuem efeitos específicos como: *E. pelleterianum* A. St. –Hill é utilizada no tratamento de dores estomacais. (26); *E. anguifugum* ou fruta-de-pomba, tem em sua raiz substâncias eficazes contra picada de cobra (44); *E. emarginatum* são usadas para alívio da dor (45) e a *E. tortuosum* ou popularmente conhecida como “cabeça-de-negro” possui atividade de laxante natural(46).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A *Erythroxylum* é um gênero que se caracteriza pela presença de alcaloides tropânicos, dentre os quais estão a cocaína, um alcaloide natural produzido por *E. coca*, empregado como anestésico local em pequenas cirurgias, no qual foi a primeira subespécie do gênero a ser estudada. A partir dessa descoberta o interesse se intensificou devido ao grande potencial farmacológico das substâncias encontradas. Pesquisas demonstram uma grande variedade de efeitos farmacológicos tais como: estimulante do sistema nervoso central, antinociceptivo, antitumoral, antibacteriano, anti-inflamatória, anti-helmíntica, antiviral, anti-reumática, antifúngica, anticonvulsivante, etc. Além disso, o Brasil se encontra como fonte de endemismo da espécie, porém muito pouco explorado como fonte de substâncias de interesse farmacológico.

O presente trabalho teve como objetivo apontar os potenciais farmacológicos das espécies de *Erythroxylum*, tendo em vista a crescente procura por fármacos que possam substituir os já encontrados no mercado proporcionando assim, avanço tecnológico nacional.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pulcheault M. Natural products: chemical instruments to apprehend biological symphony. *Org Biomol Chem*. 2008; 6: 424-432.
2. Siqueira LP, Fabri, ACOC, Fabri, RL. Aspectos gerais, farmacológicos e toxicológicos da cocaína e seus efeitos na gestação. *Revista Eletrônica de Farmácia*. 2011; 8(2): 1-13.
3. Gonçalves RS. Síntese e caracterização de amino ácidos e ésteres *N*-(AMINOALQUIL)-Lactâmicos derivados do *PABA* com potencial atividade biológica. [Dissertação]. Presidente Prudente: Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”. 2010; 172.
4. Wanderley MGL, Shepherd GJ, Giulietti A M. Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. (Vol. 2.). São Paulo: HUCITEC/FAPESP; 2002.
5. Daly D. Erythroxylaceae. In: N. Smith; S.A. Mori, A. Henderson *et al.* (eds.). *Flowering Plants of Neotropics*. USA, The New York Botanical Garden. Princeton University Press. 2004; 143-145.
6. Plowman TC. Erythroxylaceae Kunth. In: W.D. Stevens; C. Ulloa; A. Pool & O.M. Montiel (eds.). *Flora de Nicaragua*. Monographs Systematic Botany Missouri Botanical Garden. 2001.

7. Plowman TC, Berry PE. Erythroxyloaceae. In: J. Steyermark; P. Berry; B. Holst & K. Yatskievych (eds.). Flora of the Venezuelan Guayana St. Louis, Missouri Botanical Garden Press. 1999.
8. Plowman TC, Hensold N. Names, types and distribution of neotropical species of *Erythroxylum* (Erythroxyloaceae). Brittonia. 1ª ed. 2004.
9. Muñoz OAJ, González JDG. *Erythroxylum riverae* (Erythroxyloaceae): Una nueva especie de los Andes colombianos. Botánica-Taxonomía, Caldasia. 2010; 2(32): 289-293.
10. Ribeiro JELS, Hopkins MJG, Vicentini A, Sothers CA, Costa MAS, Brito JM, Souza MAD, Martins LHP, Lohmann LG, Assunção PACL, Pereira EC, Silva CF, Mesquita MR, Procopio LC. Flora da reserve Ducke: guia de identificação das plantas vasculares de uma floresta de terra firma na Amazônia Central. Manaus: IMPA; 1999.
11. Loiola MIB, Agra MF, Baracho GS, Queiroz RT. Flora da Paraíba, Brasil: Erythroxyloaceae Kunth. Acta botanica. Brasilica. 2007; 21(2): 473-487.
12. Chin YW, Jones WP, Waybright TJ, Mccloud TG, Rasoanaivo P, Cragg GM, Cassady JM, Kinghorn AD. Tropane aromatic ester alkaloids from a large-scale re-collection of *Erythroxylum pervillei* stem bark obtained in Madagascar. Journal of Natural Products. 2006; 69: 414-417.
13. Griffin WJ, Lin GD. Chemotaxonomy and geographical distribution of tropane alkaloids. Phytochemistry. 2000; 53: 623-637.
14. Zuanazzi JAS, Tremea V, Limberger RP, Sobral M, Henriques AT. Alkaloids of *Erythroxylum* (Erythroxyloaceae) species from Southern Brazil. Biochemical Systematics and Ecology. 2001; 29: 819-825.
15. Ansell SM, Pegel KH, Taylor DA. Diterpenes from the timber of 20 *Erythroxylum* species. Phytochemistry. 1993; 32(4): 953-959.
16. Santos CC, Sousa LMA, Braz-Filho R, Simone CA, Silveira ER. NMR assignment and X-ray diffraction spectra for two unusual kaurene diterpenes from *Erythroxylum barbatum*. Magnetic Resonance in Chemistry. 2005; 43(12): 1012-1015.
17. Chaves CG, Schapoval EES, Zuanazzi JÁ, Diehl E, Siqueira NCS, Henriques AT. *Erythroxylum argentinum*: assays for anti-inflammatory activity. Journal of Ethnopharmacology. 1988; 22: 117-120.
18. Johnson EL, Schimidt WF, Emche SD, Mossoba MM, Musser SM. Kaempferol (rhamnosy) glucoside, a new flavonol from *Erythroxylum coca* var. ipadu. Biochemical Systematics and Ecology. 2003; 31: 59-67.
19. Bonfeld M, Friedrich H, Kolodziej H. (+)-catechin 3-rhamnoside from *Erythroxylum novogranatense*. Phytochemistry. 1986; 25(5): 1205-1207.
20. Chávez JP, Santos ID, Cruz FG, David JM. Flavonoids and triterpenes ester derivatives from *Erythroxylum leal costae*. Phytochemistry. 1996; 41(3): 941-943.
21. Hegnauer R. Chemotaxonomy of erythroxyloaceae (including some ethnobotanical notes on old world species). Journal of Ethnopharmacology. 1981; 3: 279-292.
22. Bohm BA, Ganders FR, Plowman T. Biosystematics and evolution of cultivated coca (Erythroxyloaceae). Systematic Botany. 1982; 2(2): p. 121-133.
23. Alagille D, Baldwin RM, Roth BL, Wroblewski JT, Grajkowska E, Tamagnan GD. Functionalization at position 3 of the phenyl ring of the potent mGluR5 noncompetitive antagonists MPEP. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters. 2005; 15: 945-949.
24. Maia AKHL. Avaliação dos efeitos psicofarmacológicos do extrato metanólico bruto isolado da espécie *Erythroxylum caatingae* Plowman (Erythroxyloaceae) em camundongos. [Dissertação]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba. 2009; 109.
25. Oliveira SL. Fitoquímica de espécie de *Erythroxylum* do semiárido: isolamento e determinação estrutural de alcaloides tropânicos, flavonoides e diterpenos. [Dissertação]. João Pessoa: Universidade Federal da Paraíba. 2012; 191.
26. Loiola MIB. Flora fanerogâmica nordestina: diversidade, distribuição e potencial econômico. Caderno de Cultura e Ciência. 2007; 2(2): 15-22.
27. Paula PHS. Estudo fitoquímico da fração hexânica das folhas de *Erythroxylum deciduum* (Erythroxyloaceae). [Dissertação]. Anápolis: Universidade Estadual de Goiás. 2012; 38.
28. Plowman T. Four new species of *Erythroxylum* (Erythroxyloaceae) from northeastern Brazil. Brittonia. 1986; 38(3): 189-200.

29. Loiola MIB, Sales MF. Two new species of *Erythroxylum* sect *Rhabdophyllum* (Erythroxaceae) from north-eastern Brazil. *Kew Bulletin*. 2008; 63(4): 655-659.
30. Silva GL, Cui B, Chávez D, You M, Chai HB, Rasoanaivo P, Lynn S M, O'Neill MJ, Lewis JÁ, Besterman JM, Monks A, Farnsworth NR, Cordell GA, Pezzuto JM, Kinghorn AD. Modulation of the multidrug-resistance phenotype by new tropane alkaloid aromatic ester from *Erythroxylum pervillei*. *Journal of natural product*. 2001; 64(12): 1514-1520.
31. Rodeiro I, Donato MT, Lahoz A, González-Lavaunt JÁ, Laguna A, Castell JV, Delgado R, Gómez-Lechón MJ. Modulation of P450 enzymes by Cuban natural products rich in polyphenolic compounds in rat hepatocytes. *Chemico-biological interactions*. 2008; 172(1): 1-10.
32. Zanolari B, Guilet D, Marston A, Queiroz EF, Paulo M, Hostettmann K. Tropane alkaloids from the bark of *Erythroxylum vacciniifolium*. *Journal of natural products*. 2003; 66(4): 497-502.
33. Manabe H, Sakagami H, Ishizone H, Kusano H, Fujimaki M, Wada C, Yamamoto N. Effects of catuaba extracts on microbial and HIV infection. In vivo (Athens, Greece). 1991; 6(2): 161-165.
34. Brachet A, Munõz O, Gupta M, Veuthey JL, Christen P. Alkaloids of *Erythroxylum lucidum* stem-bark. *Phytochemistry*. 1997; 46(8): 1439-1442.
35. Rahman AU, Khatkhat KF, Nighat F, Shabbir M, Hemalal KD, Tillekeratne LM. Dimeric tropane alkaloids from *Erythroxylum moonii*. *Phytochemistry*. 1998; 48(2): 377-383.
36. Santos HAS, Silva MVR, Oliveira SL, Tavares JF, Ribeiro LAA, Lima JT. Avaliação da atividade relaxante do extrato etanólico bruto obtido de *Erythroxylum caatingae*, *Erythroxylum subrotundum* e *Erythroxylum revolutum* (Erythroxylaceae) em traqueia isolada de cobaia. *Evolvere Scientia*. 2013; 1(1): 119-133.
37. Briggmann G, Guenther C, Muehlbacher J, Gunathilake MDLP, Wickramasinghe A. Tropane alkaloids from *Erythroxylum zeylanicum* O. E. Schulz (Erythroxylaceae). *Phytochemistry*. 2000; 53: 409-416.
38. Chavez D, Cui B, Chai HB, Garcia R, Meija M, Farnsworth NR, Cordell GA, Pezzuto JM, Kinghorn AD. Reversal of multidrug resistance by tropane alkaloids from the stems of *Erythroxylum rotundifolium*. *International Journal of molecular sciences*. 2002; 65: 606-610.
39. Violante IMP. Avaliação do potencial antimicrobiano e citotóxico de espécies vegetais do Cerrado da Região Centro-Oeste. [Dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. 2008; 72.
40. Barbosa WLR, Pinto LDN. Documentação e valorização da fitoterapia tradicional Kayapó nas aldeias A'Ukre e Pykanu-sudeste do Pará. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2003; 13: 47-49.
41. Cano JH, Volpato G. Herbal mixtures in the tradicional medicine of Eastern Cuba. *Journal of Ethnopharmacology*. 2004; 90: 293-316.
42. Soobrattee MA, Bahorun T, Neergheen VS, Googoolye K, Aruoma OI. Assessment of the content of phenolics and antioxidant actions of the Rubiaceae, Ebenaceae, Celastraceae, Erythroxylaceae and Sterculaceae families of Mauritian endemic plants. *Toxicology in Vitro*. 2008; 22: 45-56.
43. Maia AKHL, Queiroz RB, Fonsêca DV, Pinho AS, Santos SG, Alencar J. L, Tavares JF, Almeida RN, Moraes CSL. Antinociceptive activity of the extract of *Erythroxylum caatingae*. *Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*. 2014; 13(2): 152-162.
44. Martis LAV. Avaliação do potencial anticâncer de espécies vegetais de Mato Grosso do Sul. [Dissertação]. Campo Grande: Universidade Federal de Mato Grosso do Sul. 2014; 83.
45. Nishiyama Y, Moriyasu M, Ichimaru M, Sonoda M, Iwasa K, Kato A, Juma FD, Mathenge SG, Mutiso PBC. Tropane alkaloids from *Erythroxylum emarginatum*. *Journal of Natural Medicine*. 2007; 61: 56-58.
46. Castro DLL. Aspectos toxicológicos das plantas medicinais utilizadas no Brasil: um enfoque qualitativo no Distrito Federal. [Dissertação] Brasília: Universidade de Brasília. 2009; 63.