

DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA  
(ORGANIZADORA)

Atena  
Editora  
Ano 2021

---

# FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

---

4



DÉBORA LUANA RIBEIRO PESSOA  
(ORGANIZADORA)

Atena  
Editora  
Ano 2021

---

# FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

---

4



### **Editora Chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

### **Assistentes Editoriais**

Natalia Oliveira

Bruno Oliveira

Flávia Roberta Barão

### **Bibliotecária**

Janaina Ramos

### **Projeto Gráfico e Diagramação**

Natália Sandrini de Azevedo

Camila Alves de Cremona

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

### **Imagens da Capa**

Shutterstock

### **Edição de Arte**

Luiza Alves Batista

### **Revisão**

Os Autores

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do Texto © 2021 Os autores

Copyright da Edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição *Creative Commons*. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

### **Conselho Editorial**

#### **Ciências Humanas e Sociais Aplicadas**

Prof. Dr. Alexandre Jose Schumacher – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná

Prof. Dr. Américo Junior Nunes da Silva – Universidade do Estado da Bahia

Prof. Dr. Antonio Carlos Frasson – Universidade Tecnológica Federal do Paraná

Prof. Dr. Antonio Gasparetto Júnior – Instituto Federal do Sudeste de Minas Gerais  
Prof. Dr. Antonio Isidro-Filho – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Carlos Antonio de Souza Moraes – Universidade Federal Fluminense  
Prof. Dr. Crisóstomo Lima do Nascimento – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Cristina Gaio – Universidade de Lisboa  
Prof. Dr. Daniel Richard Sant’Ana – Universidade de Brasília  
Prof. Dr. Deyvison de Lima Oliveira – Universidade Federal de Rondônia  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Dilma Antunes Silva – Universidade Federal de São Paulo  
Prof. Dr. Edvaldo Antunes de Farias – Universidade Estácio de Sá  
Prof. Dr. Elson Ferreira Costa – Universidade do Estado do Pará  
Prof. Dr. Eloi Martins Senhora – Universidade Federal de Roraima  
Prof. Dr. Gustavo Henrique Cepolini Ferreira – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Ivone Goulart Lopes – Instituto Internazionele delle Figlie de Maria Ausiliatrice  
Prof. Dr. Jadson Correia de Oliveira – Universidade Católica do Salvador  
Prof. Dr. Julio Candido de Meirelles Junior – Universidade Federal Fluminense  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Lina Maria Gonçalves – Universidade Federal do Tocantins  
Prof. Dr. Luis Ricardo Fernandes da Costa – Universidade Estadual de Montes Claros  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Pereira da Silva – Pontifícia Universidade Católica de Campinas  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Maria Luzia da Silva Santana – Universidade Federal de Mato Grosso do Sul  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Paola Andressa Scortegagna – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Rita de Cássia da Silva Oliveira – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof. Dr. Rui Maia Diamantino – Universidade Salvador  
Prof. Dr. Urandi João Rodrigues Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. William Cleber Domingues Silva – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Willian Douglas Guilherme – Universidade Federal do Tocantins

#### **Ciências Agrárias e Multidisciplinar**

Prof. Dr. Alexandre Igor Azevedo Pereira – Instituto Federal Goiano  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Carla Cristina Bauermann Brasil – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Antonio Pasqualetto – Pontifícia Universidade Católica de Goiás  
Prof. Dr. Cleberton Correia Santos – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Daiane Garabeli Trojan – Universidade Norte do Paraná  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Diocléa Almeida Seabra Silva – Universidade Federal Rural da Amazônia  
Prof. Dr. Écio Souza Diniz – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Dr. Fábio Steiner – Universidade Estadual de Mato Grosso do Sul  
Prof. Dr. Fágner Cavalcante Patrocínio dos Santos – Universidade Federal do Ceará  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Girlene Santos de Souza – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Prof. Dr. Jael Soares Batista – Universidade Federal Rural do Semi-Árido  
Prof. Dr. Júlio César Ribeiro – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Lina Raquel Santos Araújo – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Pedro Manuel Villa – Universidade Federal de Viçosa  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Raissa Rachel Salustriano da Silva Matos – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Ronilson Freitas de Souza – Universidade do Estado do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Talita de Santos Matos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Tiago da Silva Teófilo – Universidade Federal Rural do Semi-Árido

Prof. Dr. Valdemar Antonio Paffaro Junior – Universidade Federal de Alfnas

### **Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira

Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras

Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria

Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco

Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará

Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí

Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará

Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande

Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federaci do Rio Grande do Norte

Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá

Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande

### **Ciências Exatas e da Terra e Engenharias**

Prof. Dr. Adélio Alcino Sampaio Castro Machado – Universidade do Porto

Prof. Dr. Carlos Eduardo Sanches de Andrade – Universidade Federal de Goiás

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Carmen Lúcia Voigt – Universidade Norte do Paraná

Prof. Dr. Cleiseano Emanuel da Silva Paniagua – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás

Prof. Dr. Douglas Gonçalves da Silva – Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia

Prof. Dr. Eloi Rufato Junior – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Érica de Melo Azevedo – Instituto Federal do Rio de Janeiro  
Prof. Dr. Fabrício Menezes Ramos – Instituto Federal do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Dra. Jéssica Verger Nardeli – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho  
Prof. Dr. Juliano Carlo Rufino de Freitas – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Luciana do Nascimento Mendes – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Marcelo Marques – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Marco Aurélio Kistemann Junior – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Neiva Maria de Almeida – Universidade Federal da Paraíba  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Natiéli Piovesan – Instituto Federal do Rio Grande do Norte  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Priscila Tessmer Scaglioni – Universidade Federal de Pelotas  
Prof. Dr. Takeshy Tachizawa – Faculdade de Campo Limpo Paulista

### **Linguística, Letras e Artes**

Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Adriana Demite Stephani – Universidade Federal do Tocantins  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Angeli Rose do Nascimento – Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Carolina Fernandes da Silva Mandaji – Universidade Tecnológica Federal do Paraná  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Denise Rocha – Universidade Federal do Ceará  
Prof. Dr. Fabiano Tadeu Grazioli – Universidade Regional Integrada do Alto Uruguai e das Missões  
Prof. Dr. Gilmei Fleck – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Keyla Christina Almeida Portela – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Paraná  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Miranilde Oliveira Neves – Instituto de Educação, Ciência e Tecnologia do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Sandra Regina Gardacho Pietrobon – Universidade Estadual do Centro-Oeste  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Sheila Marta Carregosa Rocha – Universidade do Estado da Bahia

### **Conselho Técnico Científico**

Prof. Me. Abrãao Carvalho Nogueira – Universidade Federal do Espírito Santo  
Prof. Me. Adalberto Zorzo – Centro Estadual de Educação Tecnológica Paula Souza  
Prof. Dr. Adaylson Wagner Sousa de Vasconcelos – Ordem dos Advogados do Brasil/Seccional Paraíba  
Prof. Dr. Adilson Tadeu Basquerote Silva – Universidade para o Desenvolvimento do Alto Vale do Itajaí  
Prof. Dr. Alex Luis dos Santos – Universidade Federal de Minas Gerais  
Prof. Me. Alexandro Teixeira Ribeiro – Centro Universitário Internacional  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Aline Ferreira Antunes – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Me. André Flávio Gonçalves Silva – Universidade Federal do Maranhão  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Andréa Cristina Marques de Araújo – Universidade Fernando Pessoa  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Andreza Lopes – Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento Acadêmico  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Andrezza Miguel da Silva – Faculdade da Amazônia  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Anelisa Mota Gregoleti – Universidade Estadual de Maringá  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Anne Karynne da Silva Barbosa – Universidade Federal do Maranhão  
Prof. Dr. Antonio Hot Pereira de Faria – Polícia Militar de Minas Gerais  
Prof. Me. Armando Dias Duarte – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Bianca Camargo Martins – UniCesumar

Profª Ma. Carolina Shimomura Nanya – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Carlos Antônio dos Santos – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro  
Prof. Me. Christopher Smith Bignardi Neves – Universidade Federal do Paraná  
Prof. Ma. Cláudia de Araújo Marques – Faculdade de Música do Espírito Santo  
Profª Drª Cláudia Taís Siqueira Cagliari – Centro Universitário Dinâmica das Cataratas  
Prof. Me. Clécio Danilo Dias da Silva – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Me. Daniel da Silva Miranda – Universidade Federal do Pará  
Profª Ma. Daniela da Silva Rodrigues – Universidade de Brasília  
Profª Ma. Daniela Remião de Macedo – Universidade de Lisboa  
Profª Ma. Dayane de Melo Barros – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Douglas Santos Mezacas – Universidade Estadual de Goiás  
Prof. Me. Edevaldo de Castro Monteiro – Embrapa Agrobiologia  
Prof. Me. Eduardo Gomes de Oliveira – Faculdades Unificadas Doctum de Cataguases  
Prof. Me. Eduardo Henrique Ferreira – Faculdade Pitágoras de Londrina  
Prof. Dr. Edwaldo Costa – Marinha do Brasil  
Prof. Me. Eliel Constantino da Silva – Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita  
Prof. Me. Ernane Rosa Martins – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Goiás  
Prof. Me. Euvaldo de Sousa Costa Junior – Prefeitura Municipal de São João do Piauí  
Prof. Dr. Everaldo dos Santos Mendes – Instituto Edith Theresa Hedwing Stein  
Prof. Me. Ezequiel Martins Ferreira – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Fabiana Coelho Couto Rocha Corrêa – Centro Universitário Estácio Juiz de Fora  
Prof. Me. Fabiano Eloy Atilio Batista – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Felipe da Costa Negrão – Universidade Federal do Amazonas  
Prof. Me. Francisco Odécio Sales – Instituto Federal do Ceará  
Profª Drª Germana Ponce de Leon Ramírez – Centro Universitário Adventista de São Paulo  
Prof. Me. Gevair Campos – Instituto Mineiro de Agropecuária  
Prof. Me. Givanildo de Oliveira Santos – Secretaria da Educação de Goiás  
Prof. Dr. Guilherme Renato Gomes – Universidade Norte do Paraná  
Prof. Me. Gustavo Krahl – Universidade do Oeste de Santa Catarina  
Prof. Me. Helton Rangel Coutinho Junior – Tribunal de Justiça do Estado do Rio de Janeiro  
Profª Ma. Isabelle Cerqueira Sousa – Universidade de Fortaleza  
Profª Ma. Jaqueline Oliveira Rezende – Universidade Federal de Uberlândia  
Prof. Me. Javier Antonio Albornoz – University of Miami and Miami Dade College  
Prof. Me. Jhonatan da Silva Lima – Universidade Federal do Pará  
Prof. Dr. José Carlos da Silva Mendes – Instituto de Psicologia Cognitiva, Desenvolvimento Humano e Social  
Prof. Me. Jose Elyton Batista dos Santos – Universidade Federal de Sergipe  
Prof. Me. José Luiz Leonardo de Araujo Pimenta – Instituto Nacional de Investigación Agropecuaria Uruguay  
Prof. Me. José Messias Ribeiro Júnior – Instituto Federal de Educação Tecnológica de Pernambuco  
Profª Drª Juliana Santana de Curcio – Universidade Federal de Goiás  
Profª Ma. Juliana Thaisa Rodrigues Pacheco – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Kamilly Souza do Vale – Núcleo de Pesquisas Fenomenológicas/UFPA  
Prof. Dr. Kárpio Márcio de Siqueira – Universidade do Estado da Bahia  
Profª Drª Karina de Araújo Dias – Prefeitura Municipal de Florianópolis  
Prof. Dr. Lázaro Castro Silva Nascimento – Laboratório de Fenomenologia & Subjetividade/UFPR

Prof. Me. Leonardo Tullio – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Lillian Coelho de Freitas – Instituto Federal do Pará  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Liliani Aparecida Sereno Fontes de Medeiros – Consórcio CEDERJ  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Livia do Carmo Silva – Universidade Federal de Goiás  
Prof. Dr. Lucio Marques Vieira Souza – Secretaria de Estado da Educação, do Esporte e da Cultura de Sergipe  
Prof. Dr. Luan Vinicius Bernardelli – Universidade Estadual do Paraná  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Luana Ferreira dos Santos – Universidade Estadual de Santa Cruz  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Luana Vieira Toledo – Universidade Federal de Viçosa  
Prof. Me. Luis Henrique Almeida Castro – Universidade Federal da Grande Dourados  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Luma Sarai de Oliveira – Universidade Estadual de Campinas  
Prof. Dr. Michel da Costa – Universidade Metropolitana de Santos  
Prof. Me. Marcelo da Fonseca Ferreira da Silva – Governo do Estado do Espírito Santo  
Prof. Dr. Marcelo Máximo Purificação – Fundação Integrada Municipal de Ensino Superior  
Prof. Me. Marcos Aurelio Alves e Silva – Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de São Paulo  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Maria Elanny Damasceno Silva – Universidade Federal do Ceará  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Marileila Marques Toledo – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri  
Prof. Me. Pedro Panhoca da Silva – Universidade Presbiteriana Mackenzie  
Prof<sup>ª</sup> Dr<sup>ª</sup> Poliana Arruda Fajardo – Universidade Federal de São Carlos  
Prof. Me. Ricardo Sérgio da Silva – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Me. Renato Faria da Gama – Instituto Gama – Medicina Personalizada e Integrativa  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Renata Luciane Polsaque Young Blood – UniSecal  
Prof. Me. Robson Lucas Soares da Silva – Universidade Federal da Paraíba  
Prof. Me. Sebastião André Barbosa Junior – Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Silene Ribeiro Miranda Barbosa – Consultoria Brasileira de Ensino, Pesquisa e Extensão  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Solange Aparecida de Souza Monteiro – Instituto Federal de São Paulo  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Taiane Aparecida Ribeiro Nepomoceno – Universidade Estadual do Oeste do Paraná  
Prof. Me. Tallys Newton Fernandes de Matos – Faculdade Regional Jaguaribana  
Prof<sup>ª</sup> Ma. Thatianny Jasmine Castro Martins de Carvalho – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Me. Tiago Silvio Dedoné – Colégio ECEL Positivo  
Prof. Dr. Welleson Feitosa Gazel – Universidade Paulista

**Editora Chefe:** Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira  
**Bibliotecária:** Janaina Ramos  
**Diagramação:** Maria Alice Pinheiro  
**Correção:** Vanessa Mottin de Oliveira Batista  
**Edição de Arte:** Luiza Alves Batista  
**Revisão:** Os Autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

F233 Farmácia na atenção e assistência à saúde 4 /  
Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta  
Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5706-899-1

DOI 10.22533/at.ed.991212203

1. Farmácia. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro  
(Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

contato@atenaeditora.com.br

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa.

## APRESENTAÇÃO

A coleção “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas. O volume abordará de forma categorizada e interdisciplinar trabalhos, pesquisas, relatos de casos e/ou revisões que transitam nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, farmácia clínica, produtos naturais, práticas integrativas e complementares e áreas correlatas. Estudos com este perfil podem nortear novos estudos e pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Farmácia na Atenção e Assistência à Saúde 3” apresenta uma teoria bem fundamentada nos resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados.

Débora Luana Ribeiro Pessoa

## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

PLANTAS QUE AGEM NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL: O USO DOS FITOTERÁPICOS KAVA KAVA, PASSIFLORA E VALERIANA NO TRATAMENTO DE TRANSTORNO DE ANSIEDADE

Ana Carolina Baptista Araujo  
Dyhego Henrique Ferreira dos Santos  
Maria Fabiana Fernandes  
Antônio Ricardo Gonçalves da Silva  
Horacinna Maria de Medeiros Cavalcante

**DOI 10.22533/at.ed.9912122031**

### **CAPÍTULO 2..... 8**

POTENCIAL DE USO DA *Averrhoa carambola* L. PARA DIABETES

Arno Rieder  
Thais de Miranda Leal  
Tatiane Gomes de Almeida

**DOI 10.22533/at.ed.9912122032**

### **CAPÍTULO 3..... 21**

AÇÃO ANTIOXIDANTE DO SUCO DE UVA INTEGRAL: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Glauciene Guimarães Rosa  
Mariana Gomes Pinheiro França  
Fábio Augusto Souza Azevedo  
Fábio Silvestre Ataidés  
Thiago Levi Silva Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.9912122033**

### **CAPÍTULO 4..... 33**

ANÁLISE FITOQUÍMICA E DOSEAMENTO DE FLAVONOIDES E FENÓIS TOTAIS EM DIFERENTES AMOSTRAS DE *Baccharis crispa* Spreng

Raquel Rodrigues Lopes  
Rafael Pintos Gonçalves  
Lucas Ollé da Silva  
Patrícia Albano Mariño  
Ana Paula Simões Menezes  
Rafael Oliveira dos Reis  
Graciela Maldaner

**DOI 10.22533/at.ed.9912122034**

### **CAPÍTULO 5..... 43**

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA: AVALIAÇÃO DOS EFEITOS DE PROBIÓTICOS NA PRESENÇA DA BACTÉRIA *Escherichia coli*

Cristiano Ferreira dos Santos  
Dantielle de Andrade Marques  
Fábio João Benitez  
Isabel Fernandes de Souza

Sheila Caroline Vendrame Maikot

**DOI 10.22533/at.ed.9912122035**

**CAPÍTULO 6..... 49**

**TANINOS COMO FATORES ANTINUTRICIONAIS EM ALIMENTOS**

Helio Rodrigues de Souza Júnior

Giovanna Masson Conde Lemos Caramaschi

Axell Donelli Leopoldino Lima

Larissa Leite Barboza

Maiane Silva de Souza

Laércia Cardoso Guimarães Axhcar

Eleuza Rodrigues Machado

Nádia Carolina da Rocha Neves

Alexandra Barbosa da Silva

Priscilla Mota da Costa

Herdson Renney de Sousa

Lustallone Bento de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.9912122036**

**CAPÍTULO 7..... 61**

**UTILIZAÇÃO DA HOMEOPATIA NO SUS E SEUS ESTIGMAS SOCIOCULTURAIS**

João Carlos Espósito Neto da Silva

Julia Fernanda Mendes

Maria Eduarda Castanhola

Ranieri Alawara Souza Santos

Luciene Patrici Papa

**DOI 10.22533/at.ed.9912122037**

**CAPÍTULO 8..... 68**

**ALCALOIDES INDOL-MONOTERPÊNICOS ISOLADOS DAS PARTES AÉREAS DE  
*Palicourea minutiflora* (RUBIACEAE)**

Vagner Marques de Moura

André Marcio Araújo Amorim

Armando Mateus Pomini

Eduardo Cesar Meurer

Silvana Maria de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.9912122038**

**CAPÍTULO 9..... 86**

**ANÁLISE DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA DO BARBATIMÃO (*Stryphnodendron adstringens*)  
IN VITRO CONTRA *Cryptococcus neoformans***

Agripina Muniz Leite Esper

Maykene Soares Torres

Eloísa Elena Cangiani

José de Souza Soares

**DOI 10.22533/at.ed.9912122039**

**CAPÍTULO 10..... 93**

**O ESTUDO DE MOLÉCULAS NATURAIS E SINTÉTICAS NA ONCOLOGIA**

Emerson Lucena da Silva  
Felipe Pantoja Mesquita  
Ingridy Nayara de Farias Ramos  
Emanuel Cintra Austregésilo Bezerra  
Caroline de Fátima Aquino Moreira-Nunes  
Maria Elisabete Amaral de Moraes  
Raquel Carvalho Montenegro

**DOI 10.22533/at.ed.99121220310**

**CAPÍTULO 11 ..... 110**

**AYURVEDA NO SUS UMA EXPERIÊNCIA PRÁTICA NA ATENÇÃO BÁSICA**

Paula Melo Martins  
Ana Lúcia do Carmo  
José Ruguê Ribeiro Júnior  
Marcos Freire

**DOI 10.22533/at.ed.99121220311**

**CAPÍTULO 12..... 136**

**VARIABILIDADE NA COMPOSIÇÃO QUÍMICA E RENDIMENTO DE ÓLEOS ESSENCIAIS DE QUATRO ACESSOS DE *Schinus molle* L**

Debora Baptista Pereira  
Neide Mara de Menezes Epifanio  
Marco André Alves dos Santos  
Douglas Siqueira de Almeida Chaves

**DOI 10.22533/at.ed.99121220312**

**CAPÍTULO 13..... 149**

**A PERCEÇÃO DO PACIENTE SOBRE AS DIFICULDADES DE ACESSO AO ÓLEO DE CANNABIS MEDICINAL E O PROCESSO JUDICIAL PARA SUA AQUISIÇÃO LEGAL**

Luana Busanello  
Stefani Naiara dos Santos  
Gabrielle Racoski Custódio  
Isabel Fernandes de Souza  
Aline Preve da Silva  
Ana Carolina Ruver-Martins

**DOI 10.22533/at.ed.99121220313**

**CAPÍTULO 14..... 159**

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS FOLHAS DE *syzygium cumini* (L.) SKEELS**

Camila Luiz Gomes  
Caio Cesar de Andrade Rodrigues Silva  
Camila Gomes de Melo  
Aline Silva Ferreira  
Victor de Albuquerque Wanderley Sales  
Magda Rhayanny Assunção Ferreira

Luiz Alberto Lira Soares  
Rosali Maria Ferreira da Silva  
Larissa Araújo Rolim  
Pedro José Rolim Neto

**DOI 10.22533/at.ed.99121220314**

**CAPÍTULO 15..... 167**

**OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO PRELIMINAR DE SISTEMAS DISPERSOS  
CONTENDO ÓLEO DE *Cocos nucifera* L.**

André Bernardo de Vasconcelos Reis  
Ewelyn Cintya Felipe dos Santos  
Janaina Carla Barbosa Machado  
Mágda Rhayanny Assunção Ferreira  
Luiz Alberto Lira Soares

**DOI 10.22533/at.ed.99121220315**

**CAPÍTULO 16..... 178**

**NANOEMULSÃO CONTENDO ÓLEO DE *Melaleuca alternifolia* COMO ESTRATÉGIA  
TERAPÉUTICA PARA INFECÇÕES FÚNGICAS TÓPICAS**

Bárbara Marmor Bachinski  
Riciele Moreira de Moraes  
Eduardo André Bender  
Cheila Denise Ottonelli Stopiglia  
Letícia Marques Colomé

**DOI 10.22533/at.ed.99121220316**

**CAPÍTULO 17..... 181**

**SÍNTESE DA (Z)-5-(4-FLUORBENZILIDENO)TIAZOLIDINA-2,4-DIONA EM PROCESSO  
BATELADA E MICRORREATOR CAPILAR**

Paulo Victor Cuesta Calvo  
Renan Rodrigues de Oliveira Silva  
Wesley Ferreira Santos Porto  
Ricardo José Golz Júnior  
Mauri Sergio Alves Palma

**DOI 10.22533/at.ed.99121220317**

**CAPÍTULO 18..... 195**

**DESENVOLVIMENTO DE FORMULAÇÕES DE *Cecropia glaziovii* E ILEX  
PARAGUARIENSIS PARA CICATRIZAÇÃO TECIDUAL**

Andressa Panegalli Hosni  
Andressa Leticia Miri  
Ana Carolina Dorigoni Bini  
Patrícia Pacheco Tyski Suckow  
Maria Elvira Ribeiro Cordeiro  
Ivo Ilvan Kerppers  
Larissa Sakis Bernardi  
Paulo Renato de Oliveira

**DOI 10.22533/at.ed.99121220318**

<b>CAPÍTULO 19.....</b>	<b>204</b>
<b>AVALIAÇÃO DA AÇÃO ERGOGÊNICA DE <i>Tribulus terrestris</i></b>	
Ellen Larissa de Lima Ribeiro	
Ana Paula da Costa	
Ana Luiza do Rosário Palma	
Simone Aparecida Biazzi de Lapena	
<b>DOI 10.22533/at.ed.99121220319</b>	
<b>SOBRE A ORGANIZADORA.....</b>	<b>219</b>
<b>ÍNDICE REMISSIVO.....</b>	<b>220</b>

# CAPÍTULO 8

## ALCALOIDES INDOL-MONOTERPÊNICOS ISOLADOS DAS PARTES AÉREAS DE *Palicourea minutiflora* (RUBIACEAE)

Data de aceite: 01/03/2021

Data de submissão: 28/01/2021

### Vagner Marques de Moura

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – PR  
<https://orcid.org/0000-0002-8463-9594>

### André Marcio Araújo Amorim

Universidade Estadual de Santa Cruz  
Ilhéus – BA  
<https://orcid.org/0000-0003-0712-3321>

### Armando Mateus Pomini

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – PR  
<https://orcid.org/0000-0001-5296-7895>

### Eduardo Cesar Meurer

Universidade Federal do Paraná  
Jandaia do Sul – PR  
<https://orcid.org/0000-0003-4835-7773>

### Silvana Maria de Oliveira

Universidade Estadual de Maringá  
Maringá – PR  
<https://orcid.org/0000-0002-4809-3205>

**RESUMO:** O gênero *Palicourea* é caracterizado como uma fonte abundante de alcaloides, principalmente os de núcleos quinolinico e indol-monoterpênico, aos quais são atribuídas diversas atividades biológicas e farmacológicas. O estudo fitoquímico da fração acetato de etila de *Palicourea minutiflora* levou ao isolamento de dois principais alcaloides, o ácido strictosidínico e vincosamida.

A caracterização estrutural desses compostos foi discutida e estabelecida com base em seus dados espectrais, principalmente ressonância magnética nuclear uni e bidimensional (RMN 1D e 2D) e espectrometria de massas (EM), e por comparação com a literatura.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Palicourea minutiflora*, Rubiaceae, Ácido strictosidínico, Vincosamida.

### MONOTERPENE INDOLE ALKALOIDS ISOLATED FROM THE AERIAL PARTS OF *Palicourea minutiflora* (RUBIACEAE)

**ABSTRACT:** *Palicourea* genus is characterized as an abundant source of alkaloids, mainly those of quinolinic and indole-monoterpene nucleus to which several biological and pharmacological activities are attributed. Phytochemical study of the ethyl acetate fraction from *Palicourea minutiflora* led to the isolation of two major alkaloids strictosidinic acid and vincosamide. Structural characterization of these compounds were discussed and established on their spectral data basis, mainly uni and bidimensional nuclear magnetic resonance (NMR 1D and 2D) and mass spectrometry (MS) and comparison with literature.

**KEYWORDS:** *Palicourea minutiflora*, Rubiaceae, Strictosidinic acid; Vincosamide.

## 1 | INTRODUÇÃO

*Palicourea* Aubl. é um gênero pertencente à tribo Psychotrieae da família Rubiaceae, predominantemente neotropical representado por mais de 700 espécies de arbustos e

pequenas árvores, com maior diversidade na América Central e do Sul (Alexandrino et al., 2019). No Brasil são registradas 74 espécies de ampla ocorrência em todo o seu território e destas, 26 são consideradas endêmicas (Flora do Brasil, 2021).

Algumas plantas como *Palicourea marcgravii*, *P. grandiflora*, *P. aeneofusca*, *P. juruana*, *P. barraensis* e *P. longiflora* são conhecidas na agropecuária por sua toxicidade em ruminantes (bovinos, ovinos, bubalinos, caprinos e equinos) (Barbosa et al., 2015; Nascimento et al., 2018).

As espécies de *Palicourea* têm sido usadas na medicina popular para o tratamento de alguns distúrbios, incluindo os inflamatórios e câncer (Moura et al., 2019; Volobuff et al., 2019). O uso etnomedicinal por índios, populações do cerrado e da região amazônica tem sido registrado, como por exemplo, *P. coriaceae* indicada no tratamento da obesidade e infecção renal, além de suas propriedades diurética e calmante, e *P. rigida* utilizada no tratamento de doenças pulmonares, hipertensão, malária e nas infecções do trato urinário e do aparelho reprodutor feminino (Kato et al., 2006; Freitas et al., 2011).

O gênero *Palicourea* é caracterizado pela metabolização de compostos de diversas classes, principalmente alcaloides contendo os núcleos indólicos e quinolínicos os quais possuem marcada atividade biológica e são bons marcadores quimiotaxonômicos para classificação das espécies deste gênero. Comumente, em *Palicourea* também são encontrados iridoides, cumarinas, flavonoides, terpenoides e ácidos fenólicos (Ohashi & Oliveira, 2020).

A ação anti-inflamatória tópica do extrato etanólico, fração hexânica e do flavonoide 3-O- $\beta$ -D-glicosídeo foi demonstrada em estudo com a planta *P. rigida* (Alves, et al., 2016; Pinheiro et al., 2017), além de sua potencial ação em células de melanoma humano (SK Mel 37) atribuído pela presença do alcaloide vallesiachotamina (Silva et al., 2006). Análise fitoquímica e biológica da espécie *P. hoffmannseggiana* revelou a presença de vários compostos, principalmente alcaloides, naftoquinonas e iridoides os quais demonstraram comprovada atividade antidepressiva, citotóxica, anti-inflamatória e antimalárica (Ohashi & Oliveira 2020).

O potencial antiproliferativo em células tumorais 786-0 (rim) e a inibição da enzima acetilcolinesterase foram evidenciados em *P. crocea* (Volobuff et al., 2019), bem como moderada atividade de alcaloides isolados de *P. sessilis* sobre a enzima acetilcolinesterase (Klein-Júnior et al., 2017).

Recentemente, estudo farmacológico conduzido pelo nosso grupo de pesquisa com extrato, frações e constituintes químicos de *P. minutiflora* revelou importante atividade antiproliferativa em várias linhagens de células tumorais, principalmente em OVCAR-3 (ovário) e U251 (glioma) e potencial ação anti-inflamatória (Moura et al., 2019). Foi também comprovada ação antifúngica e antioxidante do bis-iridoide inédito denominado minutiflorosídeo isolado das partes aéreas da mesma (de Moura et al., 2020).

Assim, o estudo fitoquímico de plantas do gênero *Palicourea* com comprovada

ação terapêutica podem representar uma alternativa tecnológica e econômica viável em relação ao elevado custo, tempo de síntese e validação do desenvolvimento de novos medicamentos no tratamento de doenças de origem inflamatória, cancerígena e microbiana. Neste sentido, o objetivo deste trabalho foi dar continuidade às pesquisas de isolamento e identificação de substâncias bioativas da fração acetato de etila enriquecida em alcaloides obtida das partes aéreas da planta *Palicourea minutiflora*. As estruturas químicas dos alcaloides indol-monoterpênicos isolados foram amplamente discutidas mediante análises de dados espectrais, como ressonância magnética nuclear (RMN 1D e 2D) e espectrometria de massas (EM).

## 2 | MATERIAIS E MÉTODOS

Todas as etapas do procedimento experimental foram realizadas segundo metodologia já descrita por de Moura e colaboradores (2020), com modificações.

### 2.1 Materiais e equipamentos

A cromatografia em coluna foi realizada em gel de sílica 60 (Merck, 70-230 mesh) ou gel de dextrana Sephadex LH-20 (Sigma-Aldrich). A cromatografia de camada delgada (CCD) foi realizada em placas de gel de sílica pré-revestidas (TLC Silica gel 60F254 da Merck) e os compostos foram detectados por luz UV (250 e 366 nm) e por pulverização com o agente cromogênico *p*-anisaldeído-H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> seguido de aquecimento a 150 °C ou pulverização com solução de Dragendorff.

As rotações ópticas foram medidas em MeOH utilizando polarímetro digital Perkin Elmer 343 a 20 °C e 589 nm, com cela de caminho óptico de 10 mm. O ponto de fusão foi determinado em aparelho digital Microquímica, modelo MQAPF-301, com variação de temperatura de 0 a 350 °C. Os dados ESI (+) - MS foram adquiridos usando um espectrômetro de massa Premier XE triplo quadrupolo (Waters Co.) operando no modo de íon positivo e negativo. Os principais parâmetros de fonte ESI (+) e ESI (-) foram os seguintes: tensão capilar de 2,0-3,5 kV, tensão do cone de 10-45 V e o quadrupolo foi definido para resolução unitária. Os espectros de RMN foram registrados em um espectrômetro VARIAN-MERCURY plus operando a 7 tesla (300,06 MHz para <sup>1</sup>H e 75,45 MHz para <sup>13</sup>C). Adicionalmente, as análises de RMN 2D foram realizadas através dos mapas de contornos COSY, HSQC e HMBC. Os deslocamentos químicos foram registrados em ppm, e o tetrametilsilano ( $\delta=0,0$  ppm) foi utilizado como referência interna.

### 2.2 Material vegetal

*Palicourea minutiflora* Müll. Arg. foi coletada e identificada pelo Dr. André M. Amorin (Universidade Estadual de Santa Cruz) na Reserva Particular do Patrimônio Nacional Serra Bonita (RPPN), em área de Floresta Atlântica, localizada no município de Camacan, Bahia, em janeiro de 2014 (15° 23' 30''S, 39° 33' 55''O). Uma exsicata correspondente (CEPEC

141.214) foi depositada no Herbário do Centro de Pesquisas do Cacau.

### 2.3 Preparação do extrato bruto, fracionamento e isolamento dos alcaloides

As partes aéreas (folhas e caule) da planta foram secas em estufa com ventilação forçada, e posteriormente 600 g foram moídas em moinho de facas e submetidos à extração exaustiva a frio com metanol (8 x 1L) por maceração. Após evaporação do solvente em evaporador rotativo foi obtido o extrato bruto metanólico (**EBPM** 85,25 g).

Parte do extrato bruto **EBPM** (10,0 g) foi dissolvido em MeOH:H<sub>2</sub>O 1:1 e submetido a um fracionamento por partição líquido-líquido com *n*-hexano (3 x 100 mL), clorofórmio (3 x 100 mL), e acetato de etila (3x 100 mL), em ordem crescente de polaridade. Desse procedimento foi obtido as frações hexânica (**FH**, 0,96 g), clorofórmica (**FC**, 0,12 g), acetato de etila (**FAc** 3,95 g) e a remanescente hidrometanólica (**FHM**, 4,97 g).

O extrato bruto e as frações foram analisados em CCD com o reagente Dragendorff e o teste positivo para a fração **FAc** indicou que a mesma estava enriquecida em alcaloides, o que levou ao seu estudo fitoquímico.

A fração **FAc** (3,05 g) foi submetida a filtração em coluna Sephadex LH-20 (Ø=4 cm e h=30 cm) utilizando MeOH como eluente de modo isocrático. A partir deste fracionamento foram coletadas 255 frações de 10 mL, que após análise comparativa em CCD as frações semelhantes foram reunidas em 12 frações (**FAc.1** a **FAc.12**).

A fração **FAc.2** (300,5 mg) foi submetida a filtração em coluna Sephadex LH-20 (Ø= 2 cm e h=20 cm) utilizando como eluente MeOH, resultando em 50 subfrações de 10 mL que foram reunidas em 8 subfrações de acordo com semelhanças em CCD (**FAc.2.1** a **FAc.2.8**).

A subfração **FAc 2.2** (62,3 mg) apresentou cristais de cor amarelo, com teste positivo para Dragendorff, o quais foram solubilizados em MeOH e recristalizados em acetona, fornecendo o alcaloide **PM.1** (16,2 mg).

A subfração **FAc.2.4** (105,8 mg) foi submetida a uma cromatografia em coluna de gel de sílica 60 (11,6 g; Ø= 1 cm) previamente tratada com NH<sub>4</sub>OH, utilizando como eluente a mistura de solventes CHCl<sub>3</sub>:MeOH em ordem crescente de polaridade. A partir deste fracionamento foram coletadas 66 subfrações de 10 mL que, após a análise comparativa por CCD, foram reunidas em 6 subfrações, e da subfração **FAc.2.4.5** obteve-se um sólido amorfo amarelo solúvel em MeOH, denominado de alcaloide **PM.2** (16,0 mg).

## 3 | RESULTADOS E DISCUSSÃO

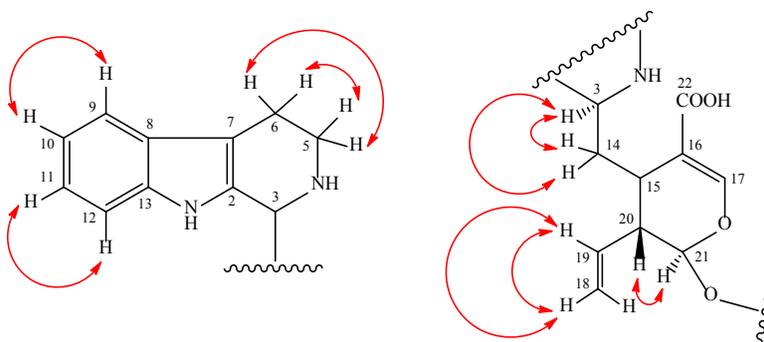
A presença de alcaloides indol-monoterpênicos na espécie *Palicourea minutiflora* já era esperada, uma vez que plantas do gênero *Palicourea* são caracterizadas pela metabolização de substâncias alcaloídicas. Assim, o estudo fitoquímico da fração **FAc** permitiu o isolamento e a elucidação estrutural de dois alcaloides majoritários denominados **PM.1** e **PM.2**.

A substância **PM.1** apresentou-se como sólido amorfo amarelo solúvel em MeOH, e com ponto de fusão de p.f. 237-240 °C, o valor observado da literatura é de p.f. 238-241 °C (Hamzah et al., 1994). A rotação específica foi de  $-140,70$  ( $c$  0,007 em MeOH), e o valor relatado na literatura é de  $-143,14$  ( $c$  0,006 em MeOH) (Murilo & Castro, 1998).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  de **PM.1** apresentou sinais característicos de um sistema tetraidro- $\beta$ -carbolínico com dois dupletos em  $\delta_{\text{H}}$  7,44 ( $d$ ; 7,8; H-9) e  $\delta_{\text{H}}$  7,33 ( $d$ ; 8,1; H-12) e dois tripletos de duplete em  $\delta_{\text{H}}$  7,02 ( $td$ ; 7,7 e 0,9; H-10) e 7,12 ( $td$ ; 7,5 e 1,2; H-11), além dos sinais de dois grupos metilênicos em  $\delta_{\text{H}}$  3,74 ( $m$ ; H-5) e  $\delta_{\text{H}}$  3,00 ( $m$ ; H-6). Estes dados foram confirmados no mapa de contornos homonucleares COSY através dos acoplamentos do hidrogênio metínico em  $\delta_{\text{H}}$  7,44 (H-9) com o hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,02 (H-10); do hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,12 (H-11) com o hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,33 (H-12), corroborando com a existência do anel aromático *orto*-dissubstituído do sistema indólico. Foi ainda observado o acoplamento entre os hidrogênios diastereotópicos em  $\delta_{\text{H}}$  3,74 (H-5) com os hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  3,00 (H-6) próximos do estereocentro N-4, conforme mostrado na **subestrutura 1**.

Os vários sinais com multiplicidades na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  3,24 a 4,83 observados no espectro de RMN  $^1\text{H}$  são característicos de uma unidade glicosídica, em que o duplete em  $\delta_{\text{H}}$  4,83 com constante de acoplamento de 7,8 Hz corresponde ao hidrogênio anomérico (H-1') da *D*- $\beta$ -glicose. A presença do simpleto em  $\delta_{\text{H}}$  7,58 típico de um grupo carbometóxi  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado foi atribuído ao hidrogênio H-17 em adição com os sinais em  $\delta_{\text{H}}$  7,58 ( $s$ ; H-17),  $\delta_{\text{H}}$  5,32 ( $dl$ ; 17,4; H-18a),  $\delta_{\text{H}}$  5,21 ( $dl$ ; 10,8; H-18b) e  $\delta_{\text{H}}$  5,87 ( $ddd$ ; 13,2; 10,5; e 7,5; H-19) correspondem aos hidrogênios olefínicos da unidade secologanínica.

O mapa de contornos homonucleares COSY para **PM.1** revelou ainda o acoplamento do hidrogênio metínico em  $\delta_{\text{H}}$  4,43 ( $d$ ; 10,8; H-3) com os hidrogênios diastereotópicos em  $\delta_{\text{H}}$  2,42 ( $td$ ; 13,5 e 3,0; H-14b) e  $\delta_{\text{H}}$  2,15 ( $td$ ; 14,4 e 4,2; H-14a), além do acoplamento do hidrogênio  $\delta_{\text{H}}$  5,88 ( $d$ ; 9,3; H-21) com o hidrogênio metínico em  $\delta_{\text{H}}$  2,69 ( $m$ ; H-20). Em adição, os acoplamentos do hidrogênio olefínico metínico em  $\delta_{\text{H}}$  5,87 (H-19) com os hidrogênios diastereotópicos em  $\delta_{\text{H}}$  5,21 e 5,32 (H-18a e H-18b), confirmaram a presença da unidade secoiridoidal glicosilada, conforme ilustrado na **subestrutura 2**.

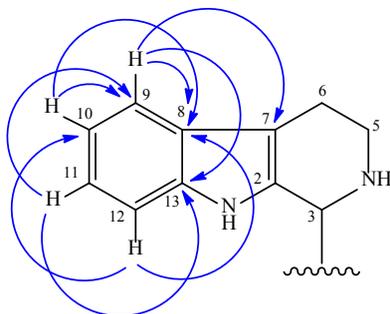


Correlações observadas no mapa de contornos COSY para a **subestrutura 1 e 2** de **PM.1**.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de **PM.1** exibiu 26 linhas espectrais compatíveis aos carbonos de um alcaloide indólico monoterpênico glicosilado (Morales-Rios et al., 1987). Na análise comparativa com os dados observados no mapa de contornos heteronucleares HSQC (**Tabela 1**) foi possível a identificação de 5 sinais indicativos de carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), 15 sinais relativos de carbonos metínicos (CH) e 6 sinais correspondentes a carbonos não-hidrogenados (C).

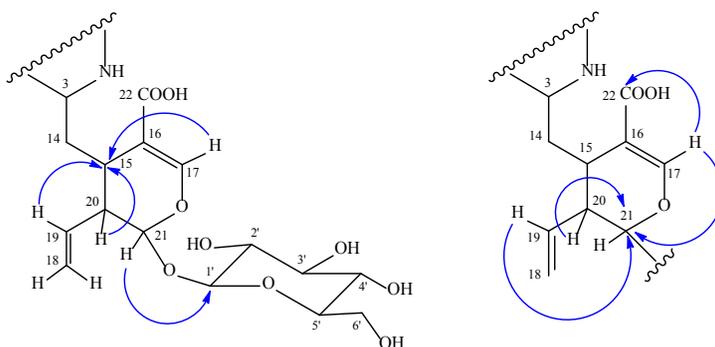
Os deslocamentos químicos em  $\delta_{\text{C}}$  130,6 (C; C-2); 107,4 (C; C-7); 127,6 (C; C-8); 138,3 (C; C-13); 119,2 (CH; C-9); 120,6 (CH; C-10); 123,5 (CH; C-11) e 112,5 (CH; C-12) foram atribuídos aos carbonos do núcleo indólico dissubstituído. Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  33,9 (CH; C-15); 45,8 (CH; C-20) e 96,9 (CH; C-21) referem-se aos carbonos metínicos e os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  113,3 (C; C-16); 153,8 (CH; C-17); 119,2 ( $\text{CH}_2$ ; C-18) e 136,3 (CH; C-19) foram associados aos carbonos olefínicos da unidade secologanínica. Adicionalmente, foram observadas linhas espectrais de um carbono carbonílico em  $\delta_{\text{C}}$  176,0 (C; C-22) e de três carbonos metilênicos em  $\delta_{\text{C}}$  43,2 ( $\text{CH}_2$ ; C-5); 19,7 ( $\text{CH}_2$ ; C-6) e 35,2 ( $\text{CH}_2$ ; C-14). Os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  100,5 (C-1'), 74,9 (C-2'), 78,1 (C-3'), 71,9 (C-4'), 78,8 (C-5') e 63,1 (C-6') foram relacionados a carbonos  $\text{sp}^3$  oxigenados coerentes para uma unidade de glicose.

O mapa de correlações heteronucleares HMBC de **PM.1** confirmou a presença do núcleo indólico através dos acoplamentos do hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,44 (*d*; 7,8; H-9) com os carbonos em  $\delta_{\text{C}}$  107,4 (C-7), 127,6 (C-8), 123,5 (C-11) e 138,3 (C-13), e as correlações do hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,33 (*d*; 8,1; H-12) com os carbonos em  $\delta_{\text{C}}$  127,6 (C-8) e 120,6 (C-10), além dos hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  7,02 (*td*; 7,7 e 0,9; H-10), 7,33 (*d*; 8,1; H-12), 7,44 (*d*; 7,8; H-9) com o carbono em  $\delta_{\text{C}}$  127,6 (C-8). O hidrogênio aromático em  $\delta_{\text{H}}$  7,02 (*td*; 7,7 e 0,9; H-10) também apresentou acoplamentos com os carbonos em  $\delta_{\text{C}}$  119,2 (C-9) e 112,5 (C-12), enquanto que o hidrogênio aromático em  $\delta_{\text{H}}$  7,12 (*d*; 9,1; H-11) correlaciona com os carbonos em  $\delta_{\text{C}}$  119,2 (C-9) e 138,3 (C-13). Todas estas correlações a longa distância estão indicadas na **subestrutura 3**.



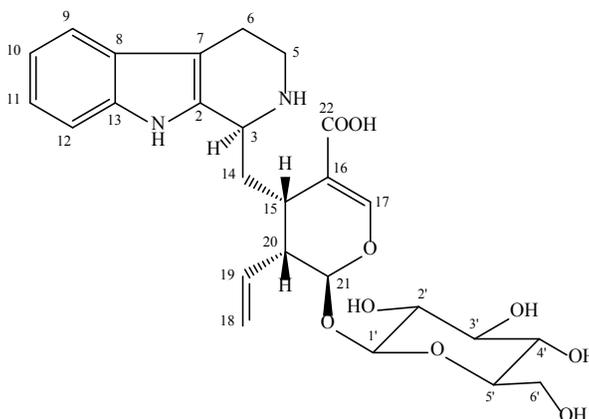
Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a **subestrutura 3** de **PM.1**.

O mapa de correlações heteronucleares HMBC da substância **PM.1** ainda apresentou os acoplamentos dos hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  7,58 (*s*; H-17), 2,69 (*m*; H-20) e 5,88 (*d*; 9,3; H-21) com o carbono em  $\delta_{\text{C}}$  33,9 (C-15). A posição relativa da ligação glicosídica foi determinada pela correlação do hidrogênio cetálico em  $\delta_{\text{H}}$  5,88 (*d*; 9,3; H-21) com o carbono anomérico em  $\delta_{\text{C}}$  100,5 (C-1'), de acordo com a subestrutura 4. A presença da unidade secologanânica glicosilada foi confirmada pelas correlações dos hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  2,69 (*m*; H-20),  $\delta_{\text{H}}$  5,87 (*ddd*; 13,2, 10,5 e 7,5; H-19) e 7,58 (*s*; H-17) com o carbono anomérico em  $\delta_{\text{C}}$  96,9 (C-21) e o hidrogênio olefínico em  $\delta_{\text{H}}$  7,58 (*s*; H-17) correlacionou com o carbono carbonílico em  $\delta_{\text{C}}$  176,0 (C-22), como indicado na **subestrutura 5**.



Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para as **subestruturas 4 e 5** de **PM.1**.

Todos os dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  de **PM.1** bem como, os acoplamentos observados nos mapas de correlações homonuclear e heteronuclear COSY, HSQC e HMBC estão sumarizados na **Tabela 1**, os quais foram comparados com dados existentes na literatura para o alcaloide indol-monoterpênico glicosilado ácido strictosidínico e apresentam-se concordantes com a estrutura deste alcaloide (Arbain et al., 1993).



A análise do espectro de massas ESI-MS/MS de **PM.1** na forma protonada de  $m/z$  517  $[M+H]^+$  foi compatível com a fórmula molecular  $[M+H-C_{26}H_{33}N_2O_9]$ . A presença dos íons produtos de  $m/z$  500  $[M+H-NH_3]^+$  gerado pela perda neutra de amônia e de  $m/z$  355  $[M+H-C_6H_{10}O_5]^+$  característico da perda de glicose, a partir do íon precursor, corroboraram na identificação do alcaloide indólico monoterpênico. Os dados de espectrometria de massas (ESI-MS/MS) foram comparados com os reportados na literatura e foram concordantes para o alcaloide ácido strictosidínico (Yamazaki et al., 2003).

No gênero *Palicourea* o ácido strictosidínico foi isolado das espécies *P. coriacea*, *P. hoffmannseggiana*, *P. crocea* e *P. padifolia* (do Nascimento et al., 2006; Oliveira et al., 2013; Berger et al., 2015), e dentre as principais atividades farmacológicas destacam-se: analgésica, ansiolítica, antidepressiva, inibidora da acetilcolinesterase, antioxidante e anti-inflamatória tópica (Reanmongkol et al., 2000, 2003; Simões-Pires et al., 2006; Farias et al., 2012; Moura et al. 2019).

Posição	$\delta$ $^1H$ (m; J em Hz)	$\delta$ $^{13}C$ /HSQC	COSY	HMBC	
				$^2J_{CH}$	$^3J_{CH}$
2		130,6/C			
3	4,43 (d; 10,8)	52,6/CH	H-14a; H-14b		
5	3,74 (m)	43,2/CH <sub>2</sub>	H-6		
6	3,00 (m)	19,7/CH <sub>2</sub>	H-5; H-20		
7		107,4/C			H-9
8		127,6/C		H-9	H-10; H-12
9	7,44 (d; 7,8)	119,2/CH	H-10	H-10	H-11
10	7,02 (td; 7,7 e 0,9)	120,6/CH	H-9		H-12
11	7,12 (td; 7,5 e 1,2)	123,5/CH	H-12		H-9
12	7,33 (d; 8,1)	112,5/CH	H-11		H-10
13		138,3/C			H-9; H-11
14a	2,15 (td; 14,4 e 4,2)	35,2/CH <sub>2</sub>	H-3; H-15		
14b	2,42 (td; 13,5 e 3,0)	35,2/CH <sub>2</sub>	H-3; H-15		
15	2,99 (m)	33,9/CH	H-14a; H-14b; H-20	H-20	H-17; H-21
16		113,3/C		H-17	
17	7,58 (s)	153,8/CH			
18a	5,21 (dt; 10,8)	119,2/CH <sub>2</sub>	H-19; H-20		
18b	5,32 (dt; 17,4)	119,2/CH <sub>2</sub>	H-19; H-20		
19	5,87 (ddd; 13,2; 10,5 e 7,5)	136,3/CH	H-18a; H-18b; H-20	H-18b; H-20	H-21
20	2,69 (m)	45,8/CH	H-15; H-19; H-21; H-18a; H-18b	H-15; H-21	H-18a; H-18b
21	5,88 (d; 9,3)	96,9/CH	H-20; H-1	H-20	H-17; H-19; H-1'
22		176,0/C			H-17
1'	4,83 (d; 7,8)	100,5/CH	H-21; H-2'	H-2'	H-21
2'	3,24 (dd; 9,3 e 7,8)	74,9/CH	H-1'; H-3'	H-1'	
3'	3,40 (dd; 6,6 e 2,1)	78,1/CH	H-2'; H-4'	H-2'; H-4'	
4'	3,29 (encoberto)	71,9/CH		H-5'	
5'	3,43 (q; 9,0)	78,8/CH	H-6'a; H-6'b	H-4'; H-6'	
6'a	3,69 (dd; 11,9 e 6,3)	63,1/CH <sub>2</sub>	H-5'; H-6'b		H-4'
6'b	4,01 (dd; 11,9 e 2,1)	63,1/CH <sub>2</sub>	H-5'; H-6'a		

CD<sub>3</sub>OD, 300,06 MHz para  $^1H$  e 75,45 MHz para  $^{13}C$ ;  $\delta$   $^1H$  e  $\delta$   $^{13}C$  em ppm.

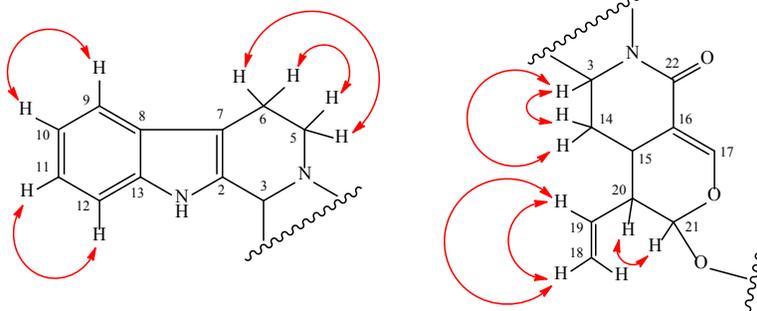
Tabela 1. Dados de RMN  $^1H$  e  $^{13}C$  da substância **PM.1** dispostos mediante os acoplamentos observados nos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC.

A substância **PM.2** foi isolada na forma de um sólido amorfo amarelo, solúvel em MeOH. A rotação específica foi de  $-114,5$  ( $c$  0,007 em MeOH) e o valor da literatura é de  $-118,0$  ( $c$  2,8 em MeOH) (Patthy-Lukáts et al., 1999).

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  apresentou sinais característicos de um sistema aromático *orto*-dissubstituído em  $\delta_{\text{H}}$  7,42 (*d*; 7,5; H-9),  $\delta_{\text{H}}$  7,30 (*dt*; 7,8 e 0,9; H-12),  $\delta_{\text{H}}$  6,99 (*td*; 7,12 e 1,2; H-10) e 7,08 (*td*; 7,1 e 1,2; H-11). A presença de dois grupos metilênicos foi evidenciada pelos sinais em  $\delta_{\text{H}}$  2,94 (*dt*; 11,0 e 5,1; H-5a),  $\delta_{\text{H}}$  5,06 (*dt*; 12,3; H-5b) e 2,78 (*m*; H-6a e H-6b). O espectro ainda apresentou um duplete em  $\delta_{\text{H}}$  7,45 (*d*; 2,7; H-17) típico de um grupo carbometóxi  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturado. Estes dados foram confirmados no mapa de contornos homonucleares COSY através dos acoplamentos dos sinais entre os hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  7,42 (H-9) e  $\delta_{\text{H}}$  6,99 (H-10), e deste último com o sinal em  $\delta_{\text{H}}$  7,08 (H-11), que por sua vez acopla com o sinal em  $\delta_{\text{H}}$  7,30 (H-12), corroborando com a existência do anel aromático dissubstituído do núcleo indólico. No mapa de correlações homonucleares COSY foi ainda observado o acoplamento entre os sinais dos hidrogênios metilênicos em  $\delta_{\text{H}}$  2,94 (1H-5a)/5,06 (1H-5b) com os hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  2,78 (2H; H-6a e H-6b), indicando a presença de um sistema tetraidro- $\beta$ -carbolínico, conforme **subestrutura 1**.

O espectro de RMN  $^1\text{H}$  também apresentou vários sinais com multiplicidades na faixa de  $\delta_{\text{H}}$  3,22 a 4,71 característicos de uma unidade glicosídica, em que o duplete em  $\delta_{\text{H}}$  4,71 com constante de acoplamento de 7,8 Hz corresponde ao hidrogênio anomérico (H-1') da *D*- $\beta$ -glicose. Os sinais dos hidrogênios olefínicos de uma unidade secologanínica foram evidenciados em  $\delta_{\text{H}}$  7,45 (*d*; 2,7; H-17),  $\delta_{\text{H}}$  5,19 (*dd*; 10,2 e 1,8; H-18a),  $\delta_{\text{H}}$  5,29 (*dd*; 17,0 e 2,1; H-18b) e  $\delta_{\text{H}}$  5,54 (*dt*; 17,0 e 10,2; H-19).

No mapa de contornos homonucleares COSY foi observado o acoplamento dos sinais entre os hidrogênios metínico e metilênicos em  $\delta_{\text{H}}$  4,93 (*m*; H-3), 2,48 (*dt*; 13,2 e 3,9; H-14b) e 1,45 (*q*; 13,2; H-14a), além do acoplamento entre  $\delta_{\text{H}}$  5,51 (*d*; 1,5; H-21) com o sinal de hidrogênio metínico em  $\delta_{\text{H}}$  2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5; H-20). Em adição, os sinais de acoplamentos do hidrogênio olefínico metínico em  $\delta_{\text{H}}$  5,54 (H-19) com os hidrogênios metilênicos em  $\delta_{\text{H}}$  5,19 e 5,29 (H-18a e H-8b), confirmam a presença da dupla terminal monossubstituída na unidade secoiridoidal, conforme **subestrutura 2**.

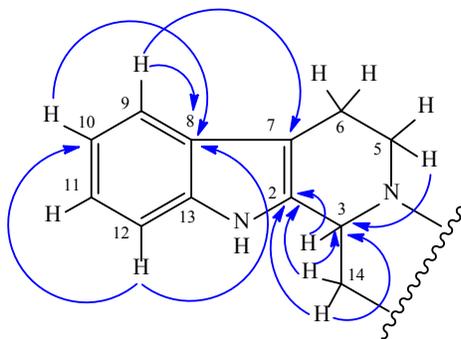


Correlações observadas no mapa de contornos COSY para a subestrutura 1 e 2 de **PM.2**.

O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  apresentou linhas espectrais referentes a 26 átomos de carbonos, compatíveis com a estrutura de um alcaloide indólico monoterpênico glicosilado (Morales-Rios et al., 1987; Pimenta et al., 2011).

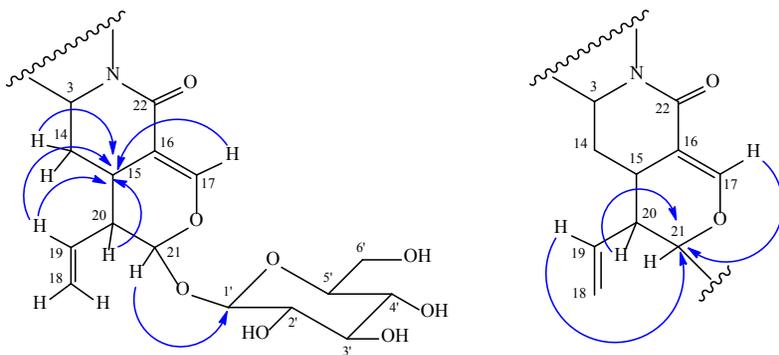
Na análise comparativa com os dados observados no mapa de contornos heteronucleares HSQC (**Tabela 2**) foi possível a identificação de 5 sinais indicativos de carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), 15 sinais relativos de carbonos metínicos ( $\text{CH}$ ) e 6 sinais correspondentes a carbonos não-hidrogenados ( $\text{C}$ ). Ainda foi possível determinar que 12 sinais referem-se a carbonos  $\text{sp}^2$  entre  $\delta_{\text{C}}$  109,4 a 149,2 e 7 sinais associados a carbonos  $\text{sp}^3$  entre  $\delta_{\text{C}}$  22,1 a 97,5. O sinal em  $\delta_{\text{C}}$  166,1 corresponde a carbonila de grupo amida C-22, enquanto que os sinais em  $\delta_{\text{C}}$  99,5 (C-1'), 74,9 (C-2'), 78,4 (C-3'), 71,6 (C-4'), 78,1 (C-5') e 62,8 (C-6') foram relacionados a carbonos  $\text{sp}^3$  oxigenados de uma unidade de glicose.

O mapa de contornos heteronucleares HMBC evidenciou forte correlação do hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  1,45 (H-14a) e fraca correlação dos hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  2,48 (H-14b), 4,93 (H-3) com o carbono em  $\delta_{\text{C}}$  134,6 (C-2), bem como a forte correlação dos hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  1,45 (H-14a), 2,48 (H-14b) e fraca correlação do hidrogênio  $\delta_{\text{H}}$  5,06 (H-5b) com o carbono em  $\delta_{\text{C}}$  54,9 (C-3). A presença do núcleo indólico foi confirmada pelos acoplamentos do hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,42 (H-9) com o carbono em  $\delta_{\text{C}}$  109,4 (C-7), do hidrogênio em  $\delta_{\text{H}}$  7,30 (H-12) com os carbonos em  $\delta_{\text{C}}$  128,0 (C-8) e 120,1 (C-10), além dos hidrogênios em  $\delta_{\text{H}}$  6,99 (H-10), 7,30 (H-12), 7,42 (H-9) com o carbono em  $\delta_{\text{C}}$  128,0 (C-8). As correlações do HMBC estão indicadas na **subestrutura 3**.



Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para a **subestrutura 3** de **PM.2**.

No mapa de correlações heteronucleares HMBC foram observados ainda os acoplamentos dos hidrogênios em  $\delta_H$  1,45 (*q*; 13,2; H-14a), 2,48 (*dt*; 13,2 e 3,9; H-14b), 2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5; H-20), 5,53 (*dt*; 17,0 e 10,2; H-19) e 7,45 (*d*; 2,7; H-17) com o carbono em  $\delta_C$  27,4 (C-15). A posição relativa da ligação glicosídica foi determinada pela correlação do hidrogênio cetálico em  $\delta_H$  5,51 (*d*; 1,5; H-21) com o carbono anomérico em  $\delta_C$  99,7 (C-1'), de acordo com a **subestrutura 4**. A presença da unidade secologanínica foi confirmada pelas correlações dos hidrogênios em  $\delta_H$  2,71 (*dd*; 5,6 e 1,5; H-20),  $\delta_H$  5,54 (*dt*; 17,0 e 10,2; H-19) e 7,45 (*d*; 2,7; H-17) com o carbono cetálico em  $\delta_C$  97,5 (C-21), como indicado na **subestrutura 5**.



Correlações observadas no mapa de contornos HMBC para as **subestruturas 4 e 5** de **PM.2**.

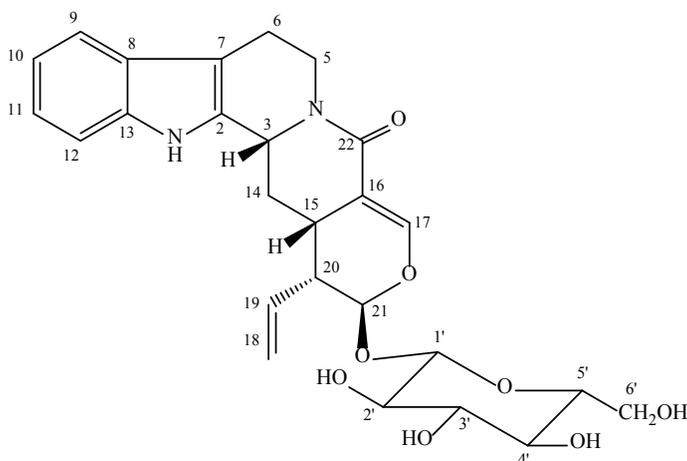
Os dados espectrais de RMN uni e bidimensionais da substância **PM.2** são concordantes com os dados registrados na literatura para a substância vincosamida e sua forma epimérica strictosamida, em que a diferença entre estes dois alcaloides está na configuração do hidrogênio H-3 sendo  $\beta$  e  $\alpha$ , respectivamente (Erdelmeier *et al.*, 1991).

Segundo Heckendorf e colaboradores (1976), a configuração oposta do H-3 em

vincosamida e seu epímero strictosamida não promove nenhuma diferença significativa no deslocamento químico do carbono estereogênico C-3, não permitindo assim a definição de sua estereoquímica.

A atribuição da configuração do C-3 foi sugerida por Erdelmeier e colaboradores (1991) pela observação das diferenças encontradas entre os sinais do C-5 e C-14 para os dois epímeros, bem como de seus hidrogênios correspondentes. Uma importante variação pode ser observada no deslocamento químico do C-5 de aproximadamente 3 ppm e do sinal no C-14 em cerca de 5 ppm entre os dois isômeros. É observado ainda, uma desblindagem em torno de 0,5 ppm do hidrogênio H-14a para a vincosamida.

As análises comparativas dos dados de RMN  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  da substância **PM.2** referentes a diferenciação do hidrogênio H-14a e dos carbonos C-5 e C-14 dos isômeros com os relatados na literatura (Erdelmeier et al., 1991), foram concordantes com o alcaloide indol-monoterpênico vincosamida.



O alcaloide vincosamida foi identificado na forma protonada de  $m/z$  499  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_{26}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_8]^+$  apresentando o pico base de  $m/z$  337  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$  e fragmento de  $m/z$  319  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6]^+$  gerado a partir da perda neutra de uma unidade de glicose. Foi ainda observado a presença de um sinal de  $m/z$  267 gerado a partir da perda neutra do (*E*)-1,3-butadienol proveniente do fragmento  $m/z$  337  $[\text{M}+\text{H}-\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^+$ . O estudo de todos os fragmentos observados no espectro de massas (ESI-MS/MS) possibilitou sugerir uma proposta mecanística de fragmentação, conforme **Figura 1**.

Todos os dados observados nesta análise foram comparados com a literatura e corroboraram com a estrutura do alcaloide vincosamida (Yamazaki et al., 2003; Huang et al., 2014; Zhu et al., 2015).

Posição	$\delta$ <sup>1</sup> H' (m; J em Hz)	$\delta$ <sup>13</sup> C'/HSQC	COSY	HMBC	
				<sup>2</sup> J <sub>CH</sub>	<sup>3</sup> J <sub>CH</sub>
2		134,6/C		H-3	H-14a; H-14b
3	4,93 (m)	54,9/CH	H-14a; H-14b	H-14a; H-14b	H-5b
5a	2,94 (dt; 11,0 e 5,1)	41,3/CH <sub>2</sub>	H-6a; H-6b	H-6a	
5b	5,06 (d brs; 12,3)	41,3/CH <sub>2</sub>	H-6a; H-6b; H-5a	H-6a	
6a	2,78 (m)	22,1/CH <sub>2</sub>	H-5a; H-5b; H-6b	H-5a; H-5b	
6b	2,78 (m)	22,1/CH <sub>2</sub>	H-5a; H-5b; H-6a	H-5a; H-5b	
7		109,4/C			H-9
8		128,0/C		H-9	H-10; H-12
9	7,42 (d; 7,5)	118,9/CH	H-10; H-11; H-12		H-11
10	6,99 (td; 7,2 e 1,2)	120,1/CH	H-9; H-11; H-12		H-12
11	7,08 (td; 7,1 e 1,2)	122,7/CH	H-9; H-10; H-12	H-10	H-9
12	7,30 (dt; 7,8 e 0,9)	112,1/CH	H-9; H-10; H-11	H-11	H-9; H-11
13		138,5/C			
14a	1,45 (q; 13,2)	32,7/CH <sub>2</sub>	H-3; H-14a; H-15		
14b	2,48 (dt; 13,2 e 3,9)	32,7/CH <sub>2</sub>	H-3; H-14b; H-15		
15	3,19-3,31 (m)	27,4/CH	H-14a,b; H-15; H-20	H-14a; H-14b; H-17	H-17; H-19
16		109,1/C			
17	7,45 (d; 2,7)	149,2/CH	H-15	H-19	H-21
18a	5,19 (dt; 10,2 e 1,8)	120,7/CH <sub>2</sub>	H-18b; H-19	H-19	H-20
18b	5,29 (dt; 17,0 e 2,1)	120,7/CH <sub>2</sub>	H-18a; H-19	H-18a; H-18b; H-20	H-20
19	5,54 (dt; 17,0 e 10,2)	134,0/CH	H-18a; H-18b; H-20		H-21
20	2,71 (dt; 5,6 e 1,5)	44,6/CH	H-15; H-19; H-21	H-19	H-18a; H-18b
21	5,51 (d; 1,5)	97,5/CH	H-20	H-20	H-17; H-19; H-1'
22		166,1/C			H-5a; H-5b; H-17
1'	4,71 (d; 7,8)	99,7/CH	H-2'	H-2'	H-21
2'	3,22 (t; 9,0)	74,9/CH	H-1'; H-3'	H-3'	
3'	3,37 (t; 9,0)	78,4/CH	H-2'; H-4'	H-4'	H-1'
4'	3,32-3,37 (m)	71,6/CH			
5'	3,31 (m)	78,1/CH	H-6'a; H-6'b		
6'a	3,70 (m)	62,8/CH <sub>2</sub>	H-5'a; H-5'b; H-6'b		H-4'
6'b	3,91 (dt; 12,0 e 1,8)	62,8/CH <sub>2</sub>	H-5'a; H-5'b; H-6'a		

CD<sub>3</sub>OD, 300,06 MHz para <sup>1</sup>H e 75,45 MHz para <sup>13</sup>C;  $\delta$  <sup>1</sup>H' e  $\delta$  <sup>13</sup>C' em ppm.

Tabela 2. Dados de RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C da substância **PM.2** dispostos mediante as correlações observadas nos mapas de correlações COSY, HSQC e HMBC.

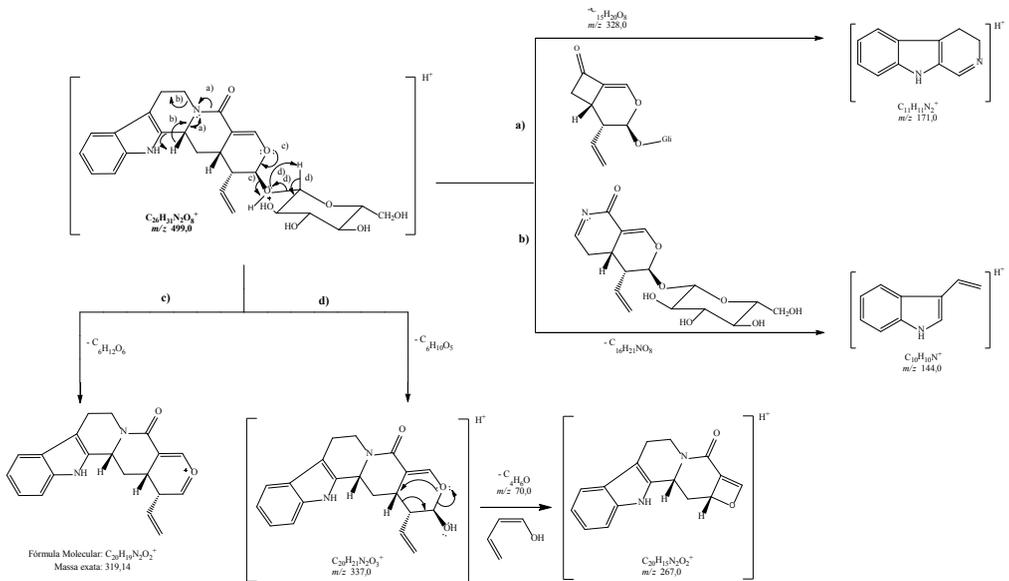


Figura 1. Proposta mecanística de fragmentação a partir do íon precursor do alcaloide **PM.2**.

Na família Rubiaceae, o alcaloide vincosamida foi encontrado em espécies pertencentes a subfamília Cinchonoideae, principalmente nos gêneros *Nauclea*, *Uncaria* e *Cephalanthus* (Zhang et al., 2005; Yuan et al., 2008; Donalísio et al., 2013). No gênero *Psychotria* foi isolado do extrato das folhas de *P. leiocarpa* (Formagio et al., 2019).

A literatura relata algumas atividades farmacológicas e aplicações terapêuticas da vincosamida. Xião e colaboradores (2008; 2013; 2014) depositaram três patentes relacionadas a métodos extrativos, isolamento e aplicação medicinal deste alcaloide presente nas frutas de *Camptotheca acuminata*. A primeira patente estabelece a utilização na forma injetável de uma solução padronizada de vincosamida como potente agente antibacteriano, antiviral, anti-inflamatório e analgésico. A segunda refere-se ao uso clínico na prevenção e tratamento da hipertensão. A última reporta a preparação de um medicamento ou cosmético para o clareamento cutâneo e remoção de sardas, bem como prevenção contra manchas, radiação solar UV e irregularidades na pigmentação da pele.

Algumas evidências indicam que este alcaloide é capaz de proteger contra doenças inflamatórias e distúrbios respiratórios, além de exercer efeitos alucinógenos, inibição da enzima acetilcolinesterase e atividade antiviral contra o vírus da dengue tipo 2 (DENV2) (Formagio et al., 2019; Costa et al., 2020). Recentemente foi comprovada sua atividade antiproliferativa em células tumorais de glioma e feito terapêutico na inibição *in vivo* em células de hepatocarcinoma, mediante ativação da atividade da caspase-3 e bloqueio da via de sinalização PI3K/AKT (Moura et al., 2019; Zhu et al., 2020).

## 4 | CONCLUSÃO

O extrato metanólico de *P. minutiflora* mostrou-se ser uma fonte promissora de alcaloides indol-monoterpênicos, dos quais foram isolados o ácido strictosidínico e vincosamida da fração enriquecida **FAc**. A continuidade de estudos fitoquímico e farmacológico desta espécie tornam-se necessária, uma vez que os alcaloides apresentam grande espectro de atividades biológicas e são considerados marcadores quimiotaxonômicos.

## REFERÊNCIAS

Alexandrino, C.R.; Callado, C.H.; Rabelo, G.R.; Silva Neto, S.J.; Manão, C.Y.G.; Cunha, M. Leaf anatomy and micromorphology of six species of *Palicourea* Aubl. (Rubiaceae) from the Atlantic Forest of Brazil. **The Journal of the Torrey Botanical Society**, v. 146, n. 3, p. 182-197, 2019.

Alves, V.G.; Rosa, E.A.; Arruda, L.L.M.; Rocha, B.A.; Bersani-Amado, C.A.; Santin, S.M.O.; Pomini, A.M.; Silva, C.C.S. Acute toxicity, antiedematogenic activity, and chemical constituents of *Palicourea rigida* Kunth. **Zeitschrift für Naturforschung C**, v. 71, p. 1-5, 2016.

Arbaub, D.; Putra, D.P.; Sargent, M.V. The alkaloids of *Ophiorrhiza filistipula*. **Australian Journal of Chemistry**, v. 46, n. 7, p. 977-985, 1993.

Berger, A.; Kostyan, M.K.; Klose, S.I.; Gastegger, M.; Lorbeer, E.; Brecker, L.; Schinnerl, J. Loganin and secologanin derived tryptamine–iridoid alkaloids from *Palicourea crocea* and *Palicourea padifolia* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v. 116, p. 162-169, 2015.

Barbosa, E.F.G.; Cardoso, S.P.; Cabral Filho, S.L.S.; Borges, J.R.J.; Lima, E.M.M.; Riet-Correa, F.; Castro, M.B. Sinais clínicos e patologia da intoxicação crônica experimental de caprinos por *Palicourea marcgravii*. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 35, n. 3, p. 209-215, 2015.

Berger, A.; Kostyan, M.K.; Klose, S.I.; Gastegger, M.; Lorbeer, E.; Brecker, L.; Schinnerl, J. Loganin and secologanin derived tryptamine–iridoid alkaloids from *Palicourea crocea* and *Palicourea padifolia* (Rubiaceae). **Phytochemistry**, v. 116, p. 162-169, 2015.

Costa, J.O.; Barboza, R.; Valente, L.M.M.; Wolff, T.; Gomes, M.; Gallo, B.; Berrueta, L.A.; Guimarães-Andrade, I.P.; Gavino-Leopoldino, D.; Assunção-Miranda, I. One-step isolation of monoterpene indole alkaloids from *Psychotria leiocarpa* leaves and their antiviral activity on dengue virus type-2. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 10, p. 2104-2113, 2020.

de Moura, V.M.; Ribeiro, M.A.S.; Corrêa, J.G.S.; Peixoto, M.A.; Souza, G.K.; Bonfim-Mendonça, P.S.; Svidzinski, T.I.E.; Pomini, A.M.; Meurer, E.C.; Santin, S.M.O. Minutifloroside, a new bis-iridoid glucoside with antifungal and antioxidant activities and other constituents from *Palicourea minutiflora*. **Journal of Brazilian Chemical Society**, v. 31, n. 3, p. 505-511, 2020.

Donalisio, M.; Nana, H.M.; Ngane, R.A.N.; Gatsing, D.; Tchinda, A.T.; Rovito, R.; Cagno, V.; Cagliero, C.; Boyom, F.; Rubiolo, P. In vitro anti-herpes simplex virus activity of crude extract of the roots of *Nauclea latifolia* Smith (Rubiaceae). **Complementary and alternative medicine**, v. 13, p. 266, 2013.

do Nascimento, C.A.; Gomes, M.S.; Lião, L.M.; Oliveira, C.M.A.; Kato, L.; Silva, C.C.; Tanaka, C.M.A. Alkaloids from *Palicourea coriacea* (Cham.) K. Schum. **Zeitschrift für Naturforschung B**, v. 61, n. 11, p. 1443-1446, 2006.

Erdelmeier, C.A.J.; Wright, A.D.; Orjala, J.; Baumgartner, B.; Rali, T.; Sticher, O. New indole alkaloid glycosides from *Nauclea orientalis*. **Planta Medica**, v. 57, n. 2, p. 149-152, 1991.

Farias, F.M.; Passos, C.S.; Arbo, M.D.; Barros, D.M.; Gottfried, C.; Stefen, V.M.; Henriques, A.T. Strictosidinic acid, isolated from *Psychotria myriantha* Mull. Arg. (Rubiaceae), decreases serotonin levels in rat hippocampus. **Fitoterapia**, v. 83, n. 6, p. 1138-1143, 2012.

FLORA DO BRASIL. **Rubiaceae in Flora do Brasil 2020**. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: Acesso em: 15 Jan. 2021.

Formagio, A.S.N.; Volobuff, C.R.F.; Kassuya, C.A.L.; Cardoso, C.A.L.; Vieira, M.C.; Pereira, Z.V.; Gatatin, M.C.; Gauze, G.F. *Psychotria leiocarpa* extract and vincosamide reduce chemically-induced inflammation in mice and inhibit the acetylcholinesterase activity. **Inflammation**, v. 42, p. 1561-1574, 2019.

Freitas, P.C.M.; Pucci, L.L.; Vieira, M.S.; Lino Junior, R.S.; Oliveira, C.M.A.; Cunha, L.C.; Paula, J.R.; Valadares, M.C. Diuretic activity and acute oral toxicity of *Palicourea coriacea* (Cham.) K Schum. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 134, n. 2, p. 501-503, 2011.

Hamzah, A.S.; Arbain, D., Muhyiddin; Lajis, H.N.; Sargent, M.V. Alkaloids from *Ophiorrhiza communis* and *Ophiorrhiza tomentosa*. **Pertanika Journal of Science & Technology**, v.2, n. 1, p. 33-38, 1994.

Huang, X.; Li, Y.; Su, Y.; Chai, X.; Yan, S. Monoterpene indole alkaloids and monoterpene diglycosides from the roots of *Triosteum pinnatifidum*. **Phytochemistry Letters**, v. 7, n. 1, p. 30-34, 2014.

Heckendorf, A.H.; Mattes, K.C.; Hutchinson, R.C.; Hagaman, E.H.; Wenkert, E. Stereochemistry and conformation of biogenetic precursors of indole alkaloids. **Journal Organic Chemistry**, v. 41, n. 11, p. 2045-2047, 1976.

Klein-Júnior, L.C.; Cretton, S.; Allard, P-M.; Genta-Jouve, G.; Passos, C.S.; Salton, J.; Bertelli, P.; Pupier, M.; Jeannerat, D.; Heyden, Y.V.; Gasper, A.L.; Wolfender, J-L.; Christen, P.; Henriques, A.T. Targeted isolation of monoterpene indole alkaloids from *Palicourea sessilis*. **Journal of Natural Products**, v. 80, n. 11, p. 3032-3037, 2017.

Morales-Rios, M.S.; Espiñeira, J.; Joseph-Nathan, P. <sup>13</sup>C NMR spectroscopy of indole derivatives. **Magnetic Resonance in Chemistry**, v. 25, n. 5, p. 377-395, 1987.

Moura, V.M.; Ames, F.Q.; Corrêa, J.G.S.; Peixoto, M.A.; Amorim, A.M.A.; Pomini, A.M.; Carvalho, J.E.; Ruiz, A.L.T.G.; Bersani-Amado, C.A.; Santin, S.M.O. Cytotoxicity and anti-inflammatory effects of the extract, fractions and alkaloids from *Palicourea minutiflora* (Rubiaceae). **Natural Products Research**, p. 1-5, 2020. DOI: 10.1080/14786419.2019.1710704.

Murillo, R.; Castro, V. Isolation of the alkaloid harmaline from *Psychotria suerrensensis*. **Ingeniería y Ciencia Química**, v. 18, n. 2, p. 61-62, 1998.

Nascimento, C.F.; Aires, L.D.A.; Pfister, J.A.; Medeiros, R.M.T.; Riet-Correa, F.; Mendonça F.S. Plantas cardiotoxicas para ruminantes no Brasil. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 38, n. 7, p. 1239-1249, 2018.

Ohashi, L.H.; Oliveira, A.B. *Palicourea hoffmannseggiana* (Schult.) Borhidi (Rubiaceae): uma revisão de taxonomia botânica, fitoquímica, atividades biológicas e atividade antimalárica. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, p. 1-11, 2020. DOI: 10.25248/reas.e3027.2020.

Patthy-Lukáts, A.; Kocsis, Á.; Szabó, L.F.; Podányi, B. Configurative correlation and conformation analysis of strictosidine and vincoside derivatives. **Journal Natural Products**, v. 62, n. 11, p. 1492-1499, 1999.

Pimenta, A.A.T.; Uchôa, D.E.A.; Braz-Filho, R.; Silveira, E.R.; Lima, M.A. Alkaloid and other chemical constituents from *Psychotria stachyoides* Benth. **Journal Brazilian of Chemical Society**, v. 22, n. 11, p. 2216-2219, 2011.

Pinheiro, R.P.; Moraes, M.A.; Santos, B.C.S.; Fabri, R. L.; Del-Vechio-Vieira, G.; Yamamoto, C.H.; Araújo, A.L.S.M.; Araújo, A.L.A.; Souza, O.V. Identification of compounds from *Palicourea rigida* leaves with topical anti-inflammatory potential using experimental models. **Inflammopharmacology**, p. 1-12, 2017. DOI 10.1007/s10787-017-0415-3.

Oliveira, A.M.; Lemos, R.P.L.; Conserva, L.M.  $\beta$ -Carboline alkaloids from *Psychotria barbiflora* DC. (Rubiaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 50, p. 339-341, 2013.

Reanmongkol, W.; Subhadhirasakul, S.; Panichayupakaranant, P.; Kim, K-M. Anti-allergic and antioxidative activities of some compounds from Thai medicinal plants. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, n. 8, p. 592-597, 2003.

Reanmongkol, W.; Subhadhirasakul, S.; Kongsang, J.; Tanchong, M.; Kitti, J. Analgesic and antipyretic activities of *n*-butanol alkaloids extracted from the stem bark *Hunteria zeylanica* and its major constituent, strictosidinic acid, in mice. **Pharmaceutical and Biology**, v. 38, n. 1, p. 68-73, 2000.

Silva, F.M.; Oliveira, C.M.A.; Kato, L.; Tanaka, C.M.A.; Silva, C.C.; Soares, P.R.O.; Guillo, L.A.; Vallesiachotamina e atividade citotóxica de *Palicourea rigida* Kunth, **29ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, Anais eletrônicos, 2006.

Simões-Pires, C.A.; Faria, F.M.; Marston, A.; Queiroz, E.F.; Chaves, C.G.; Henriques, A.T.; Hostettmann, K. Indole monoterpenes with antichemotactic activity from *Psychotria myriantha*: chemotaxonomic significance. **Natural Products Communications**, v. 1, n. 1, p. 1101-1106, 2006.

Volobuff, C.R.F.; Junior, P.C.O.; Dos Santos, S.M.; Pereira, Z.V.; Ferreira, D.C.; Cardoso, C.A.L.; Ruiz, A.L.T.G.; Foglio, M.A.; de Carvalho, J.E.; Formagio, A.S.N. Antitumoral and anticholinesterasic activities of the seven species from Rubiaceae. **Current Pharmaceutical Biotechnology**, v. 20, n. 4, p. 302-308, 2019.

Xião, W.; Dai, X.; Ling, Y.; Ding, G.; Wang, Z.; Li, M.; Cao, L. Process for preparation of vincosamide-lactam from *Camptotheca acuminata* fruit and its application to prepare medical preparations as antibacterial agents, antiviral agents, antipyretics and anti-inflammatory agents. **Patent. Faming Zhuanli Shenging** (2008), CN 101313914, 2008.

Xião, W.; Ding, G.; Wang, Z.; Meng, Z.; Cao, L.; Liu, W.; Li, M. Application of *Camptotheca acuminata* fruit extract vincoside-lactam for treating hypertension. **Patent. Faming Zhuanli Shenging** (2013), CN 103446172, 2013.

Xião, W.; Liu, W.; Ding, G.; Wang, Z.; Meng, Z.; Cao, L.; Li, M. Application of strictosamide and vincosamide-lactam in preparation of drugs for prevention of skin pigmentation. **Patent. Faming Zhuanli Shenging** (2014), CN 103585167, 2014.

Yamazaki, Y.; Urano, A.; Sudo, H.; Kitajima, M.; Takayama, H.; Yamazaki, M.; Aimi, N.; Saito, K. Metabolite profiling of alkaloids and strictosidine synthase activity in camptothecin producing plants. **Phytochemistry**, v. 62, p. 461-470, 2003.

Yuan, D.; Ma, B.; Wu, C.; Yang, J.; Zhang, L.; Liu, S.; Wu, K.; Kano, Y. Alkaloids from the leaves of *Uncaria rhynchophylla* and their inhibitory activity on NO production in lipopolysaccharide-activated microglia. **Journal of Natural Products**, v. 71, n. 7, p. 1271-1274, 2008.

Zhang, Z.; Li, S.; Zhang, S. Six new triterpenoid saponins from root and stem bark of *Cephalanthus occidentalis*. **Planta Medica**, v. 71, n. 4, p. 355-361, 2005.

Zhu, F.; Chen, J.; Wang, H.; Jia, X.; Wang, S.; Zhang, Z.; Zhai, X.; Xu, J.; Tan, W.; Ning, Q.; Gu, J. Analysis of the chemical constituents and rats metabolites after oral administration of *Nauclea officinalis* by ultra-performance liquid chromatography quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences**, v. 1007, p. 54-66, 2015.

Zhu, M.; Feng, H.; Lin, B.; Zhou, Y.; Zheng, Y.; Liu, K.; Li, M. Vincosamide inhibits malignant behaviors of hepatocellular carcinoma cells by activating caspase-3 activity and blocking the PI3K/AKT signaling pathway. **Research Square**, 2020. DOI: 10.21203/rs.3.rs-28543/v1.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Ação Ergogênica 10, 204, 207, 213

Ácido estrictosidínico 68, 74, 75, 82

Alimentos 7, 21, 22, 23, 25, 26, 41, 47, 48, 49, 50, 55, 56, 57, 59, 60, 118, 120, 121, 122, 123, 125, 127, 133, 182

Anacardiaceae 136, 137, 147

Anti-Hiperglicêmico 8, 9, 13, 17

Antinutrientes 49, 50, 53, 59

Antioxidante 6, 21, 22, 23, 24, 25, 27, 28, 29, 31, 37, 38, 40, 41, 55, 56, 58, 69, 75, 100, 158, 169, 197, 209, 210, 211, 214

Atenção Básica 8, 67, 110, 115

Atividade antimicrobiana 6, 43, 45, 46, 47, 48, 88, 89, 90, 91, 164

Ayurveda 8, 110, 111, 113, 114, 115, 116, 117, 118, 120, 121, 125, 126, 127, 133, 134

### B

Baccharis crispa Spreng 6, 33, 34, 35

Barbatimão 7, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92

### C

Câncer 11, 17, 24, 38, 47, 53, 56, 69, 93, 94, 95, 96, 97, 99, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 211, 216

Cannabis sativa 149, 150

Cicatrização 9, 88, 195, 196, 197, 201, 202, 203

Compostos Fenólicos 26, 27, 28, 37, 41, 49, 50, 53, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 91

Compostos naturais 23, 93, 94, 95

Cromatografia em Camada Delgada 160, 161, 162, 165

### D

Diagrama de fases 167, 168, 171, 172

### E

Embaúba 195, 196

Erva-Mate 195, 196, 197, 203

Escherichia coli 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 89

Estigmas socioculturais 7, 61

Estudo qualitativo 149, 150, 153, 158

## **F**

Farmacognosia 1, 7, 41, 60, 148, 160, 165

Fitoquímica 6, 8, 12, 15, 33, 34, 69, 84, 92, 159, 161, 164, 165

Fitoterápicos 6, 1, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 35, 38, 39, 40, 41, 87, 161, 166, 204, 205, 206, 207, 210, 212, 213, 214, 215, 216, 218

## **H**

Homeopatia 7, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67

## **K**

Kava Kava 6, 1, 2, 3, 5, 6

## **M**

Medicamentos Homeopáticos 61, 65, 67

Microrreatores 181, 182, 183, 184, 186, 187, 188, 189, 190, 191, 194

## **N**

Nanoemulsão 9, 171, 178, 180

Nefropático 9, 10

## **O**

Óleo de coco 128, 167, 168, 169, 170, 172, 175, 176, 177

Óleo de melaleuca 178

## **P**

Palicourea minutiflora 7, 68, 70, 71, 82, 83

Passiflora 6, 1, 2, 3, 4, 6, 7

Plantas Medicinais 1, 2, 3, 4, 6, 7, 11, 15, 17, 18, 19, 34, 39, 40, 41, 42, 87, 91, 92, 110, 113, 114, 115, 121, 133, 147, 159, 160, 161, 164, 165, 166, 195, 196, 203, 207, 210, 213, 216, 217

Polifenóis 21, 36, 37, 38, 39, 40, 58, 164

Probióticos 6, 43, 44, 45, 46, 47, 48

## **Q**

Qualidade 2, 21, 23, 24, 27, 33, 34, 35, 39, 40, 41, 42, 50, 103, 114, 118, 121, 122, 137, 150, 152, 155, 156, 158, 160, 182, 209

## **R**

Redirecionamento de fármacos 94, 103

Resveratrol 21, 22, 23, 25, 26, 28, 29, 31, 32

Rubiaceae 7, 68, 81, 82, 83, 84

## **S**

Sazonalidade 136, 137, 146, 160, 164

Síntese Orgânica 181

SUS 7, 8, 3, 4, 9, 17, 19, 61, 62, 66, 110, 114, 115, 159, 160, 161

## **T**

Taninos 7, 15, 26, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 86, 88, 89, 90, 91, 92, 137, 160, 162, 163, 164, 165, 166, 195, 197, 208

Toxicidade 9, 12, 14, 15, 19, 69, 88, 99, 168, 180, 186, 191

## **V**

Valeriana 6, 1, 2, 3, 5, 6

Vincosamida 68, 78, 79, 81, 82

Vitis labrusca 21, 22, 27, 31

---

# FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

---

# 4

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)



---

# FARMÁCIA NA ATENÇÃO E ASSISTÊNCIA À SAÚDE

---

# 4

-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

