

INTRODUÇÃO AOS FITOATIVOS (METABÓLITOS PRIMÁRIOS E SECUNDÁRIOS) COM ATIVIDADE TERAPÊUTICA

Data de aceite: 01/08/2024

Campili Mendes

Jéssica Raquel Borges Monteiro

Jéssica Rodrigues Pereira de Oliveira Borlot

Rodrigo de Almeida Romagna

Rodrigo Rezende Kitagawa

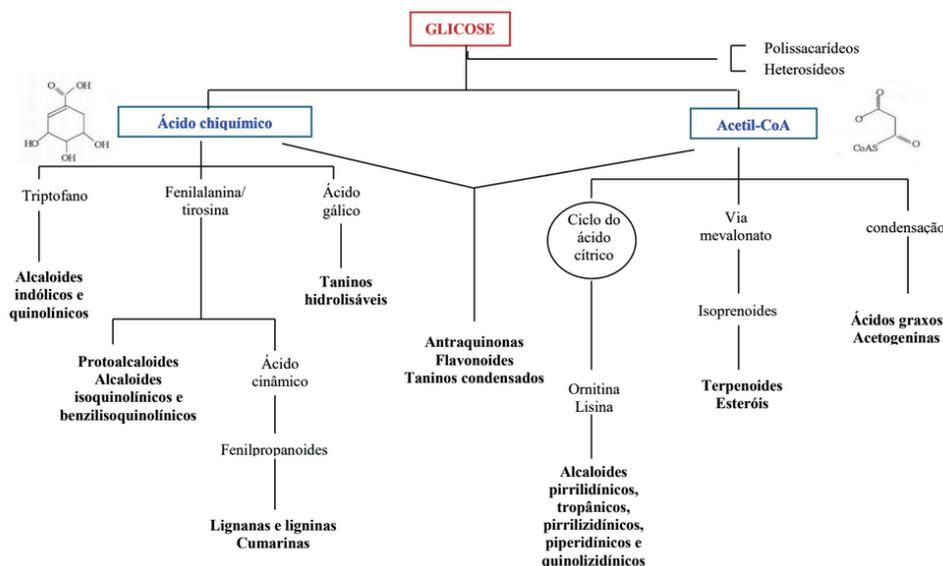
Plantas e microrganismos produzem uma enorme quantidade de substâncias com estruturas químicas complexas, estimado serem conhecidas mais de 200.000. Diferenciam-se em metabólitos primários, metabólitos secundários ou especiais, os quais podem ser denominados como fitoativos.

Os metabólitos primários são produzidos a partir de vias metabólicas que são compartilhadas por todos os organismos, e que irão gerar os carboidratos, proteínas e ácidos nucleicos, essenciais para a vida dos vegetais (Mann, 1994).

Já os metabólitos secundários, que não são considerados essenciais para a

sobrevivência do organismo vegetal (por não cumprirem um papel determinado no metabolismo, no crescimento ou divisão celular), podem apresentar outras funções fisiológicas, que podem incluir sua defesa contra doenças e pragas e sobrevivência ambiental (Egbuna *et al.*, 2019; Hartmann, 2007). A grande variedade de estruturas químicas que compõem a classe dos metabólitos secundários é sintetizada principalmente pelas vias do acetato e chiquimato (Figura 2).

Figura 2. Vias biossintéticas dos metabólitos secundários (adaptado de Simões *et al.*, 2017; Mann, 1994).



Um sistema de classificação simples dividiu essas substâncias (metabólitos secundários) em três grupos quimicamente distintos que são: os fenólicos, terpenos e as substâncias contendo N (organonitritos) e S (organossulfetos) (Tabela 1) (Egbuna *et al.*, 2019).

Quadro 1. Classificação dos metabólitos secundários comuns.

Classe	Subclasse	Exemplos
Fenólicos	Polifenóis	Quercetina, procianidina, ácido guaiarético
	Ácidos aromáticos	Ácido gálico, escopoletina
Terpenoides	Monoterpenos (C10)	Geraniol, limoeno, mirceno
	Sesquiterpenos (C15)	β -caiofileno, gama-bisaboleno
	Diterpenos (C20)	Taxadieno, cafestol
	Triterpenos (C30)	B-amirina, escina
	Esteroides	Diosgemina, sitosterol
N (organonitritos)	Alcaloides	Nictina, morfina, cafeína
	Glicosídeos cianogênicos	Linamarina, amidalina
S (organossulfetos)	-----	Alicina, alina, glutationa

Assim, devido à grande variedade de grupos químicos (fitoativos) que podem ser encontrados nas plantas e nos extratos vegetais obtidos dessas, passa-se a apresentar as principais classes presentes nos medicamentos fitoterápicos encontrados no comércio farmacêutico nacional.

2.1 POLISSACARÍDEOS

Polissacarídeos são polímeros de alto peso molecular resultantes da condensação de um grande número de moléculas de açúcar. Podem ser constituídos pela condensação de moléculas do mesmo açúcar (ex. celulose, amido) ou de açúcares diferentes (ex. gomas, mucilagens e pectinas).

Apesar de se classificarem como metabólitos primários, os polissacarídeos também representam uma importante classe de produtos naturais bioativos (fitoativos). Tem sido relatado diversos estudos pré-clínicos que demonstram atividades biológicas como antitumoral, anticoagulante, anti-inflamatória, hipoglicêmica, hipocolesterolemizante, entre outras.

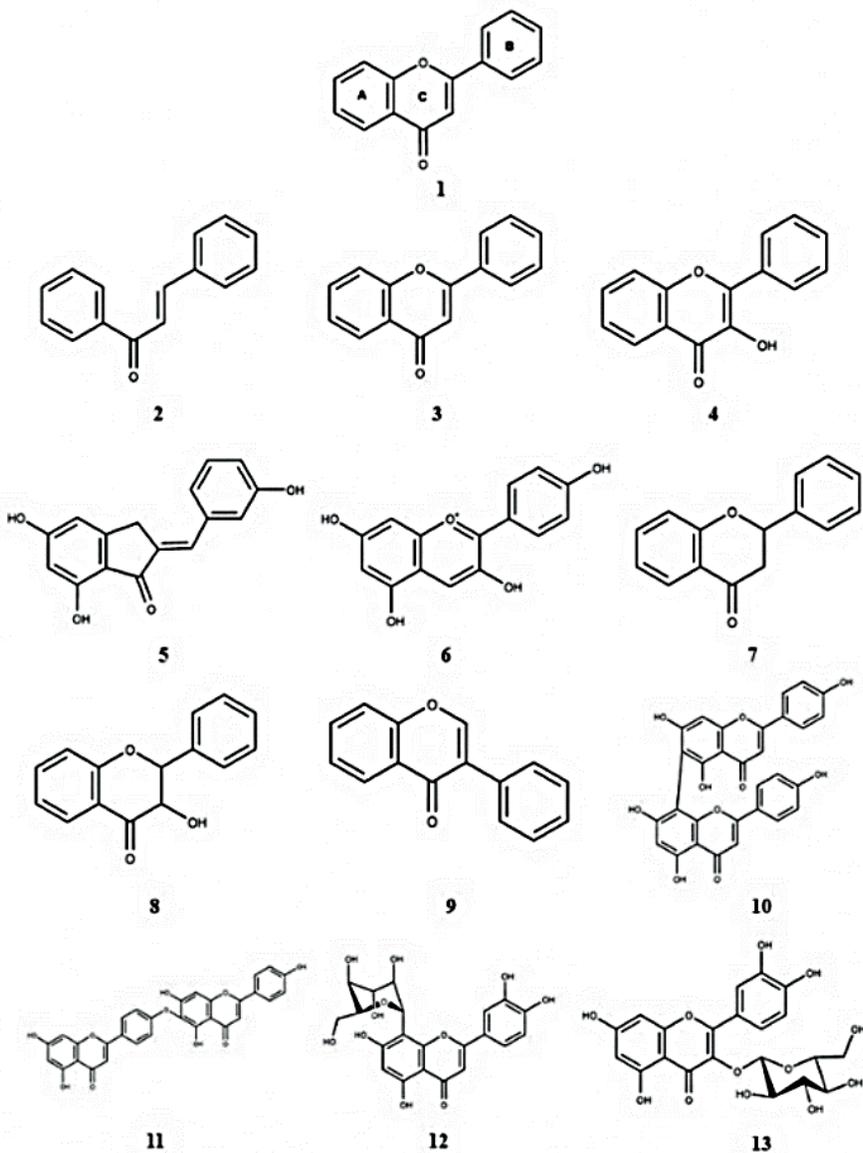
Clinicamente, são utilizados como laxativos, supressores de apetite e para redução dos níveis séricos de colesterol. *Plantago* (*Plantago ovata*), alteia (*Althea officinalis*), malva (*Malva sylvestris*) e linho (*Linum usitatissimum*) são exemplos de espécies vegetais que contém polissacarídeos e são encontradas em formulações fitoterápicas (Metamucil®, Plantaben® e Fibirax plant®) ou em suplementos alimentares (Simões *et al.*, 2017).

2.2. FENÓLICOS

2.2.1. Flavonoides

Originários da via do ácido chiquímico e da via do acetato (acetil-CoA), os flavonoides são polifenóis com diversas configurações estruturais. A estrutura básica comum à maioria das subclasses deste grupo de metabólitos secundários é composta por 15 carbonos distribuídos em 3 anéis, sendo dois deles fenila e um com grupamento cetona, designados de núcleos A, B e C. A figura 3 apresenta a estrutura geral/básica dos flavonoides e as diferenças entre as subclasses desses (Simões *et al.*, 2017; dos Santos, 2020).

Figura 3. (1) Estrutura básica e dos diversos tipos de flavonoides: (2) chalcona, (3) flavona, (4) flavonol, (5) aurona, (6) antociano, (7) flavanona, (8) diidroflavonol, (9) isoflavonoide, (10) biflavonoide C, (11) biflavonoide O, (12) C-heterosídeo e (13) O-heterosídeo (adaptado de Simões, 2017).



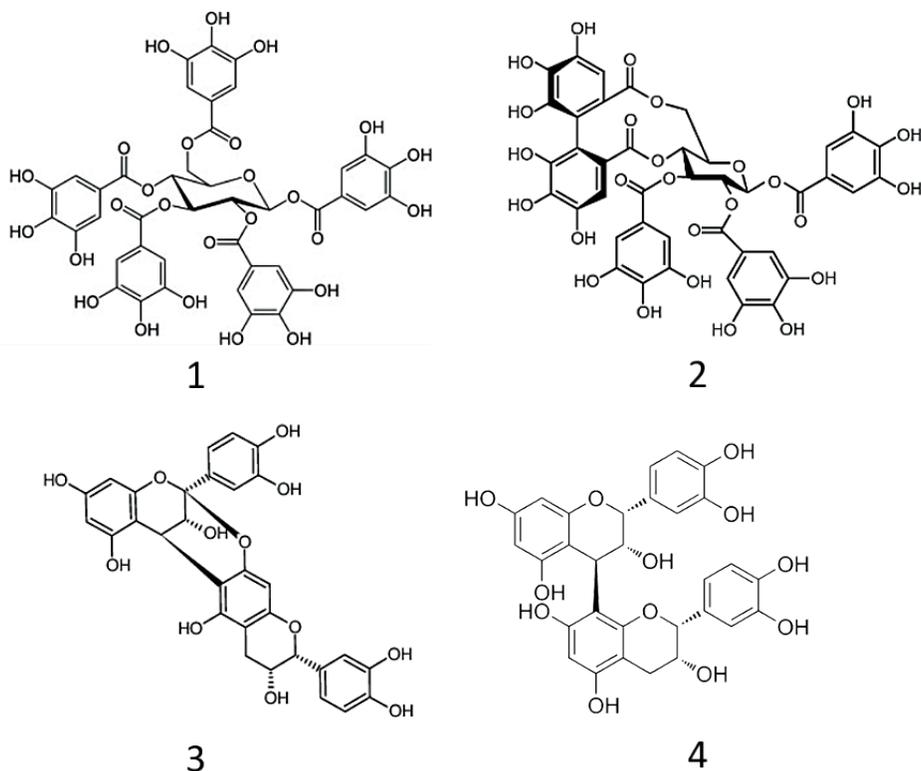
Devido à sua capacidade de captura de radicais livres, apresentam atividade antioxidante além de outras atividades biológicas como: anti-inflamatória, antitumoral, antiviral, antimicrobiana, regulador hormonal e de controle da permeabilidade capilar. Mesmo com tantas atividades biológicas, grande parte dos flavonoides são considerados substâncias seguras, isentas de toxicidade (Simões *et al.*, 2017; Ferreira *et al.*, 2018; Chagas *et al.*, 2022).

Atualmente, diversos fitoterápicos possuem uma matéria-prima rica em flavonoides: Antistax® (*Vitis vinífera*) indicado para prevenção e tratamento de dores nas pernas possui até 7% de flavonóis no extrato seco de suas folhas; Isoflavine®, medicamento referência da planta *Glycine max* para o tratamento de sintomas da menopausa, é majoritariamente constituído de isoflavonas (40%) e Tebonin® (*Ginkgo biloba*), medicamento fitoterápico indicado para melhora da função cognitiva e memória, é composto por até 27% de ginkgoflavonoides, que são em sua maioria O-heterosídeos.

2.2.2. Taninos

Os taninos podem ser originados a partir das vias do ácido chiquímico e do acetil-CoA ou exclusivamente pela primeira. Os taninos originados por esta via são classificados como taninos hidrolisáveis e podem ainda ser subdivididos em galotaninos e elagitaninos dependendo do precursor imediato da molécula (Figura 4). Os taninos condensados são originados a partir das duas vias metabólicas e tem como precursores o flavan-3-ol e flavan-3,4-diol, que se condensam formando dímeros ou trímeros. Essa subclasse de taninos também é conhecida como protoantocianidinas e são divididas em A ($C_{30}H_{24}O_{12}$) e B ($C_{30}H_{26}O_{12}$) (Figura 4). A junção entre elagitaninos C-glicosídicos a taninos condensados dá origem a taninos complexos (Simões *et al.*, 2017; dos Santos, 2020; Monteiro *et al.*, 2005).

Figura 4. Estrutura de taninos hidrolisáveis: (1) galotanino e (2) elagitanino. Estrutura de taninos condensados: (3) protoantocianidinas A e (4) B (adaptado de Simões, 2017).



Taninos são potentes agentes antioxidantes e possuem outras ações, como formação de uma película protetora da mucosa gástrica e uma eficiente atividade antibacteriana, antifúngica e antiviral devido a inibição de enzimas fundamentais no processo de infecção. Outras atividades como anti-inflamatório e antidiabético também são relatadas na literatura. A toxicidade dos taninos está diretamente relacionada a sua capacidade de complexação com proteínas e íons metálicos para animais e microrganismos. Em humanos são considerados seguros e benéficos ao organismo até mesmo em baixas concentrações (Simões *et al.*, 2017; dos Santos, 2020; Monteiro *et al.*, 2005; He, 2022).

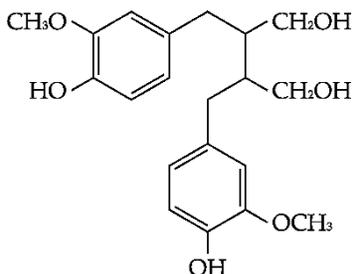
Fitoterápicos como Fitoscar® (*Stryphnodendron adstringens*) indicado como agente cicatrizante e a Espinheira Santa® (*Maytenus ilicifolia*) indicada para distúrbios gástricos e duodenais possuem até 45% de taninos do extrato seco da casca do barbatimão e 3,5% de taninos na composição do extrato seco das folhas de espinheira santa, respectivamente.

2.2.3. Lignan

As lignanas ocorrem amplamente em todo o reino vegetal e constituem importantes fitoativos com atributos biológicos excepcionais que auxiliam na defesa vegetal e proporcionam benefícios à saúde humana ao reduzir o risco de doenças (Chhillar; Chopra; Ashfaq, 2021).

Eles têm uma estrutura diversa construída a partir de duas unidades de fenilpropano com diferentes graus de oxidação na porção propano e diferentes padrões de substituição nos anéis aromáticos (Figura 5).

Figura 5. Estrutura básica de lignana (adaptado de Runeberg *et al.*, 2019).



Apesar de suas origens biossintéticas comuns, eles possuem uma vasta diversidade estrutural. Por isso, esta classe de substâncias exibe uma gama de potentes atividades biológicas. Diversas atividades são relatadas para essa classe, como antioxidante, estrogênica, antitumoral, neuroprotetora, cardioprotetora e anti-inflamatória (Andargie *et al.*, 2021; Barker, 2019).

A espécie *Silybum marianum*, conhecida popularmente como “cardo-santo”, “cardo-de-leite” ou “cardo-mariano” é originária da Europa e ambientada no Brasil e contém uma mistura de substâncias constituída por várias flavolignananas (1,5 a 3%), sendo o constituinte majoritário a silibina. Fitoterápicos contendo *S. marianum* como Cardomarin[®], Legalon[®], Steaton[®], entre outros, são indicados para o tratamento de disfunções hepáticas.

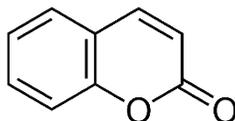
2.2.4. Ácidos aromáticos - Derivados do ácido benzóico e ácido cinâmico

Substâncias derivadas da via do ácido chiquímico são classificadas quimicamente segundo o tipo de esqueleto básico em C6-C1 (ácidos fenólicos como ácido salicílico, ácido gálico) e C6-C3 (ácido cinâmico como ácido caféico, ácido p-cumárico). Podem se apresentar na forma de ésteres de ácidos fenólicos e ácido cinâmicos como o ácido cafeoilquínico, ácido clorogênico e ácido rosmarínico. O ácido cafeoilquínico é considerado o marcador ativo de fitoterápicos como Alcachofrax[®] e Alcachofra Natulab[®] produzidos a partir das folhas da alcachofra (*Cynara scolymus*), o qual apresenta efeito colagogo e colerético ao estimular a produção e eliminação da bile, facilitando a digestão (Călinoiu; Vodnar, 2018).

2.2.5. Cumarinas

As cumarinas apresentam estrutura básica de 1-fenilpropeno, tendo como precursor o ácido cinâmico. Quimicamente são benzopironas, mais precisamente 1,2-benzopironas (Figura 6).

Figura 6. Estrutura básica da cumarina (adaptado de Feng *et al.*, 2020).



As cumarinas apresentam diferentes propriedades biológicas, a saber: antimicrobiana, antioxidante, antitumoral, anti-hipertensiva, anticoagulante, anticancerígena, antiviral, antiinflamatória, analgésica, antidiabética, antidepressiva e outras propriedades (Feng *et al.*, 2020; Kaur *et al.*, 2015; Patil *et al.*, 2022).

Elas são consideradas marcadores de fitoterápicos a base das folhas de *Mikania glomerata*, popularmente conhecida como “guaco”, como Apiguaco®, Expectrat® e Guacotoss®, indicados no tratamento de afecções do trato respiratório, como tosses persistentes e tosses com expectoração. Pode ser comercializado na forma de xarope como um fitoterápico simples ou em associação com outras plantas (fitoterápico composto).

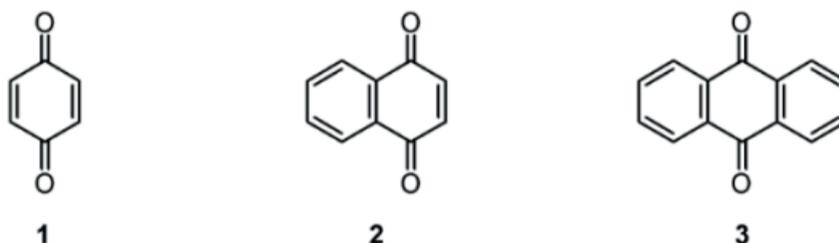
As furanocumarinas (um subclasse de cumarinas) fazem parte da composição do óleo essencial de frutos cítricos (por exemplo óleo essencial de bergamota, *Citrus bergamia*) e podem promover queimaduras na pele com formação de manchas (Bhattarai *et al.*, 2021).

2.2.6. Quinonas

São substâncias orgânicas que possuem dois grupos carbonílicos que formam um sistema conjugado com pelo menos duas ligações duplas entre átomos de carbono (C=C), característica que confere a este grupo cor no visível, principalmente amarela a vermelha. O esqueleto do anel aromático define os três grupos principais de quinonas, a saber: benzoquinonas, naftoquinonas e antraquinonas (Figura 7).

As antraquinonas tem papel de destaque por representarem o maior número de quinonas na natureza; essas substâncias encontradas em diversas espécies vegetais têm grande importância farmacêutica, pois apresentam efeito laxante (derivados hidroxiantracênicos). Ruibarbo (*Rheum palmatum*), cáscara-sagrada (*Rhamnus purshiana*) e sene (*Senna alexandrina*) são alguns exemplos de plantas com efeito laxante utilizadas em formulações de fitoterápicos como Funchicórea®, Cáscara sagrada Herbarium® e Lacass®, respectivamente (Simões *et al.*, 2017).

Figura 7. Estrutura básica das quinonas. (1) benzoquinona, (2) naftoquinona, (3) antraquinona (adaptado de Simões *et al.*, 2017).



2.3 TERPENOS

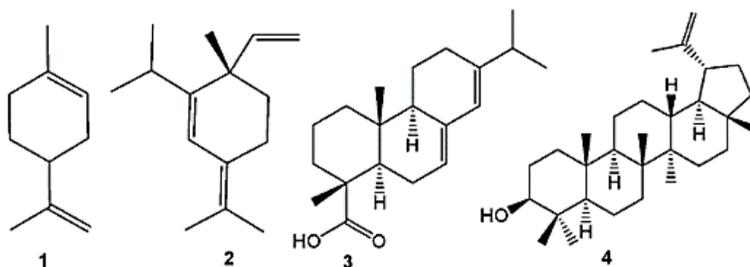
Os terpenos são substâncias orgânicas constituídas de hidrocarbonetos e seus derivados oxigenados. Formados a partir da unidade de isopreno (C5-2-metilbutadieno), são classificados com base no número de átomos de carbono que possuem, sendo os principais grupos de interesse: monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos (C20) e triterpenos (C30) (Kirby; Keasling, 2009; Fan *et al.*, 2023) (Figura 8).

Monoterpenos e sesquiterpenos constituem a maioria dos componentes dos óleos essenciais, responsáveis pela fragrância característica de algumas plantas (ex. mentol e mentona na hortelã e o cineol no eucalipto) (Fan *et al.*, 2023).

As saponinas são glicosídeos de esteroides e/ou terpenos policíclicos, sendo provenientes da mesma rota metabólica (isopreno). São metabólitos muito comuns nas plantas e apresentam como característica a propriedade de formar espuma abundante em solução aquosa, além de apresentar ação detergente e emulsificante (Simões *et al.*, 2017).

Essas substâncias são componentes importantes de muitas drogas vegetais utilizadas tradicionalmente como expectorantes e diuréticas, a exemplo da *Glycyrriza glabra* (alcaçuz) (Megtoss®) e da *Polygala senega* (polígala) (Fitobronc®) (expectorantes) e da *Hedera Helix* (hera) (Brondelix®, Hederax®) e *Equisetum arvense* (cavalinha) (Cavalinha Orient®) (diuréticas).

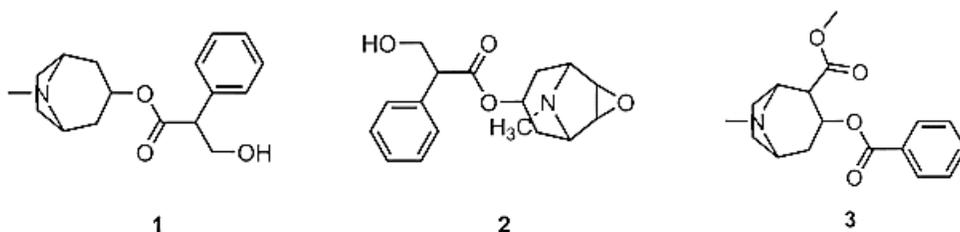
Figura 8. Estrutura básica dos terpenos: (1) monoterpeno limoneno, (2) sesquiterpeno α -elemeno, (3) diterpeno ácido abiético, (4) triterpeno lupeol (adaptado de Fan *et al.*, 2023 e Kirby; Keasling, 2009).



2.3.1. Alcaloides

Os alcaloides (Figura 9) são substâncias pertencentes à uma classe de produtos naturais cujo espectro de aplicações é amplo (Bhambhani; Kondhare; Giri, 2021).

Figura 9. Exemplos de alguns alcaloides: (1) atropina, (2) escopolamina, (3) cocaína (adaptado de Éva; Ágnes; Éva, 2023).



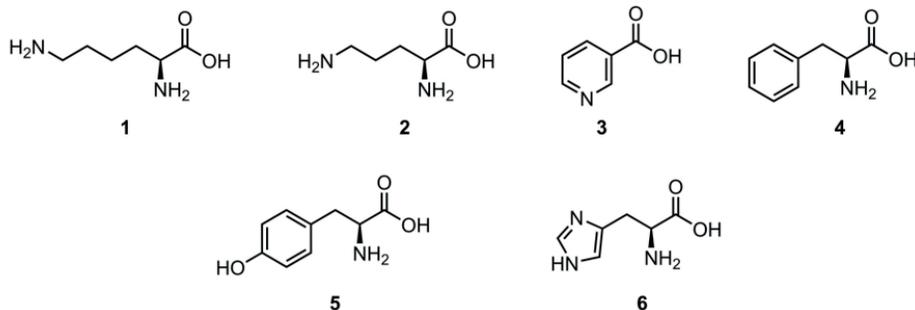
São substâncias nitrogenadas que podem ser classificadas a partir de sua origem biossintética - alcaloides verdadeiros, quando derivados de aminoácidos e são passíveis de identificar o precursor, ou pseudoalcaloides, quando derivados de outras vias, tais como, via do chiquimato ou acetato. Também podem ser classificadas quanto à posição do átomo de nitrogênio em alcaloides heterocíclicos, quando o átomo de nitrogênio estiver contido dentro de um ou protoalcaloides, quando forem alifáticos (Éva; Ágnes; Éva, 2023).

Em sua maioria, são caracteristicamente básicos, devido à amina, contida em sua estrutura. Eles podem ser encontrados tanto na forma livre, isto é, desprotonada, como na forma protonada (sal), portanto, mais polares, fator que contribui para o aumento da solubilidade. Além disso, possuem gosto amargo característico (Michael; Barnes; Gibbons; Williamson, 2017).

Baseado no critério de origem biossintética, os alcaloides verdadeiros ainda podem ser subdivididos em 7 grupos quanto ao seu aminoácido precursor (Figura 10):

1. Derivados da lisina e pseudoalcaloides piperídnicos;
2. Derivados da ornitina;
3. Derivados do ácido nicotínico;
4. Derivados da fenilalanina;
5. Derivados da tirosina;
6. Derivados do triptofano;
7. Derivados da histidina.

Figura 10. Exemplos de alguns aminoácidos precursores dos alcaloides: (1) lisina, (2) ornitina, (3) ácido nicotínico, (4) fenilalanina, (5) tirosina, (6) histidina (adaptado de Éva; Ágnes; Éva, 2023).



Algumas espécies vegetais são utilizadas há muito tempo, tais como *Peumus boldus* (boldo), usado inicialmente para tratar constipação e vômito (Michael; Jeffrey; Vafa, 2021). Atualmente a indicação é para tratamento de distúrbios digestivos e hepatobiliares, atuando como colagogo e colerético, a exemplo dos fitoterápicos como Boldine[®], Epaphyto[®] e Hepatilon[®].

Apesar da diversidade estrutural, a ação farmacológica não depende exclusivamente do núcleo do qual eles derivam. Diferentes alcaloides derivados de diferentes precursores podem apresentar efeitos similares. Nesse sentido, focaremos na aplicação prática de alcaloides presentes em fitoterápicos de interesse clínico.

2.3.1.1. Alcaloides tropânicos

Um dos principais derivados ornitínicos são os alcaloides tropânicos — ex. atropina (*Atropa belladonna*) e escopolamina (*Hyoscyamus niger*, *Hyoscyamus muticus*), encontrados no Thegórico Sobral[®] e Elixir cólico[®]. Os alcaloides presentes no fitocomplexo destes fitoterápicos possuem ação anticolinérgica, isto é, inibem competitivamente os receptores muscarínicos do sistema nervoso parassimpático. Assim, exercem redução da produção de secreções salivares, gástricas, nasais e sudoríparas, midríase e redução da motilidade intestinal.

2.3.1.2. Alcaloides terpenoides isoquinolínicos

Estes são derivados biossintéticos da condensação tanto da fenilalanina quanto da tirosina, como é o caso da emetina e da cefaelina, alcaloides encontrados na *Carapichea ipecacuanha* (Melagrião[®]). Os fitoativos presentes neste fitoterápico poderão atuar nas terminações emético sensitivas da mucosa gástrica, proporcionando o aumento da fluidificação da secreção brônquica.

2.3.1.3. Alcaloides quinolínicos

Supõe-se que estes alcaloides sejam biossintetizados a partir do triptofano e são encontrados em plantas do gênero *Cinchona* (quina, como exemplo). Este alcaloide pode atuar nas células secretoras gastrointestinais, estimulando o apetite e aumentando as secreções digestivas. Extratos contendo estes fitoativos estão presentes na formulação da Inglesa Sobral®.

REFERÊNCIAS

- ANDARGIE, M.; VINAS, M.; RATHGEB, A.; MÖLLER, E.; KARLOVSKY, P. Lignans of sesame (*Sesamum indicum* L.): A comprehensive review. **Molecules**, v. 26, n. 4, p. 883-935, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26040883>.
- BARKER, D. Lignans. **Molecules**, v. 24, n. 7, p. 1424-1428, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24071424>.
- BHAMBHANI, S.; KONDHARE, K. R.; GIRI, A. P. Diversity in chemical structures and biological properties of plant alkaloids. **Molecules**, v. 26, n. 11, p. 3374, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26113374>. <https://dx.doi.org/10.1016/j.hoc.2008.04.007>.
- BHATTARAI, N.; KUMBHAR, A. A.; POKHAREL, Y. R.; YADAV, P. N. Anticancer potential of coumarin and its derivatives. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 21, n. 19, p. 2996-3029, 2021. <https://doi.org/10.2174/1389557521666210405160323>.
- CĂLINOIU, L. F.; VODNAR, D. C. Whole grains and phenolic acids: A review on bioactivity, functionality, health benefits and bioavailability. **Nutrients**, v. 10, n. 11, p. 1615-1646, 2018. <https://doi.org/10.3390/nu10111615>.
- CHAGAS, M. S. S.; BEHRENS, M. D.; MORAGAS-TELLIS, C. J.; PENEDO, G. X. M.; SILVA, A. R.; GONÇALVES-ALBUQUERQUE, C. F. Flavonols and flavones as potential anti-inflammatory, antioxidant, and antibacterial compounds. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2022, p. 1-21, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/9966750>.
- CHHILLAR, H.; CHOPRA, P.; ASHFAQ, M. A. Lignans from linseed (*Linum usitatissimum* L.) and its allied species: Retrospect, introspect and prospect. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 61, n. 16, p. 2719-2741, 2021. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1784840>.
- DOS SANTOS, D. Y. A. C. **Biossíntese, funções e aplicações dos metabólitos secundários de plantas**. Curitiba: Appris, 2020, ISBN: 978-8547344559.
- EGBUNA, C.; IFEMEJE, J.C.; UDEDI, S.C.; KUMAR, S. **Phytochemistry: fundamentals, modern techniques, and applications**. Oakville: CRC Press, 2019. ISBN: 978-1771887595.
- ÉVA S.; ÁGNES K.; ÉVA L. **From Herbs to Healing: pharmacognosy - phytochemistry - phytotherapy – biotechnology**. 1ª ed. Switzerland: Springer Nature, 2023. ISBN 978-3031173011.
- FAN, M.; YUAN, S.; LI, L.; ZHENG, J.; ZHAO, D.; WANG, C. J.; WANG, H.; LIU, X.; LIU, A. Application of terpenoid compounds in food and pharmaceutical products. **Fermentation**, v. 9, n. 2, p. 119-136, 2023. <https://doi.org/10.3390/fermentation9020119>.

FENG, D.; ZHANG, A.; YANG, Y.; YANG, P. Coumarin-containing hybrids and their antibacterial activities. **Archiv der Pharmazie**, v. 353, n. 6, article ID 1900380, 2020. <https://doi.org/10.1002/ardp.201900380>.

FERREIRA, M. K. A.; FONTENELLE, R. O. S.; MAGALHÃES, F. E. A.; BANDEIRA, P. N.; S.; MENEZES, J. E. S. A.; DOS SANTOS, H. Potencial farmacológico de chalconas: Uma breve revisão. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 5, p. 1455-1473, 2018. <https://doi.org/10.21577/1984-6835.20180099>.

HARTMANN, T. From waste products to ecochemicals: Fifty years research of plant secondary metabolism. **Phytochemistry**, v. 68, p. 2831–2846, 2007. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.09.017>.

HE, H. F. Recognition of gallotannins and the physiological activities: From chemical view. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 1-9, 2022. <https://doi.org/10.3389/fnut.2022.888892>.

KAUR, M.; KOHLI, S.; SANDHU, S.; BANSAL, Y.; BANSAL, G. Coumarin: A promising scaffold for anticancer agents. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry**, v. 15, n. 8, p. 1032–1048, 2015. <https://doi.org/10.2174/1871520615666150101125503>.

KIRBY, J.; KEASLING, J. D. Biosynthesis of plant isoprenoids: perspectives for microbial engineering. **Annual Review of Plant Biology**, v. 60, p. 335-355, 2009. <https://doi.org/10.1146/annurev.arplant.043008.091955>.

MANN, J. **Chemical aspects of biosynthesis**. New York: Oxford University Press, 1994. ISBN: 978-0198556763.

MICHAEL H.; BARNES, J.; GIBBONS, S.; WILLIAMSON, E. M. **Fundamentals of pharmacognosy and phytotherapy**. London: Elsevier, 2017. ISBN 978-0702070082.

MICHAEL H.; JEFFREY M.; VAFA A. Alkaloids used as medicines: Structural phytochemistry meets biodiversity—An update and forward look. **Molecules**, v. 26, n. 7, p. 1836, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26071836>.

MONTEIRO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P.; ARAÚJO, E. L. Taninos: Uma abordagem da química à ecologia. **Química Nova**, v. 28, n. 5, p. 892-896, 2005. <https://doi.org/10.1590/S0100-40422005000500029>.

PATIL, S. A.; KANDATHIL, V.; SOBHA, A.; SOMAPPA, S. B.; FELDMAN, M. R.; BUGARIN, A.; PATIL, S. A. Comprehensive review on medicinal applications of coumarin-derived imine–metal complexes. **Molecules**, v. 27, n. 16, p. 5220, 2022. <https://doi.org/10.3390/molecules27165220>.

RUNEBERG, P. A.; BRUSENTSEVORCID, Y.; RENDON, S. M. K.; EKLUND, P. C. Oxidative transformations of lignans. **Molecules**, v. 24, n. 2, p. 300, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24020300>.

SIMOES, C.M.O.; *et al.* **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, 2017. ISBN 978-8582713594.