

Artigo de revisão/ <http://dx.doi.org/10.15446/rcciQUIFA.v51n1.96629>

Atividades biológicas avaliadas *in vitro* de espécies do gênero *Erythroxylum*: uma revisão de literatura

Luíza Matos de Macêdo¹, Lourdes Cardoso de Souza Neta², Erika Maria de Oliveira Ribeiro¹, André Lacerda Braga Teles¹

¹Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências da Vida, Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador, Bahia, Brasil, CEP: 41.150-000.

*Autor para correspondência: luizamacedotp@outlook.com

²Universidade do Estado da Bahia, Departamento de Ciências Exatas e da Terra, Rua Silveira Martins, 2555, Cabula, Salvador, Bahia, Brasil, CEP: 41.150-000.

Recebido: 8 de junho de 2021

Revisado: 19 de julho de 2021

Aceto: 24 de julho de 2021

RESUMO

Introdução: o gênero *Erythroxylum* é composto por 230 espécies distribuídas em regiões subtropicais da América do Sul, que são utilizadas pela população tradicional para o tratamento de diversos acometimentos, como febre, asma, sinusite, gripe, sangramento, amenorreia, afecções virais, dentre outros. **Objetivo:** realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as atividades biológicas *in vitro* de espécies do gênero *Erythroxylum*. **Metodologia:** para o presente estudo foram utilizadas as bases eletrônicas: LILACS, PubMed, SciELO, ScienceDirect e BIREME. Os descritores consultados foram: *Erythroxylum* AND *in vitro*. **Resultados e discussão:** um total de 64 artigos foram selecionados para compor a revisão após emprego da ferramenta PRISMA e serem avaliados quanto aos critérios de inclusão e exclusão. Esse levantamento demonstrou que diversas espécies do gênero *Erythroxylum* apresentaram suas propriedades biológicas validadas através de estudos *in vitro*, com destaque para as atividades antioxidante, antibiótica, anticâncer, anti-hipertensiva, antidiabética e neuroprotetora. **Conclusão:** mais estudos devem ser realizados a fim de elucidar as propriedades biológicas de *Erythroxylum* sp., visto que apenas 30 espécies do gênero foram estudadas até o presente momento.

Palavras-chave: *Erythroxylum*, *in vitro*, antioxidante, anticâncer e antidiabética.

SUMMARY

Biological activities evaluated *in vitro* of species of the genus *Erythroxylum*: a literature review

Introduction: The genus *Erythroxylum* is composed of 230 species distributed in subtropical regions of South America, these are used by the traditional population for the treatment of various disorders, such as fever, asthma, sinusitis, flu, bleeding, amenorrhea, viral disorders, among others. **Aim:** To carry out a systematic literature review on the *in vitro* biological activities of species of the genus *Erythroxylum*. **Methodology:** For this study, the following electronic databases were used: LILACS, PubMed, SciELO, ScienceDirect and BIREME. The descriptors consulted were: *Erythroxylum* AND *in vitro*. **Results and discussion:** A total of 64 articles were selected to compose the review after using the PRISMA tool and to be evaluated for inclusion and exclusion criteria. This study demonstrated that several species of the genus *Erythroxylum* presented their biological properties validated through *in vitro* studies, with emphasis on the antioxidant, antibiotic, anticancer, antihypertensive, anti-diabetic and neuroprotective activities. **Conclusion:** Further studies should be carried out in order to elucidate the biological properties of *Erythroxylum sp.*, since only 30 species of the genus have been studied so far.

Keywords: *Erythroxylum*, *in vitro*, antioxidant, anticancer and antidiabetic.

RESUMEN

Actividades biológicas evaluadas *in vitro* de especies del género *Erythroxylum*: una revisión de la literatura

Introducción: el género *Erythroxylum* está compuesto por 230 especies distribuidas en las regiones subtropicales de América del Sur, estas son utilizadas por la población tradicional para el tratamiento de diversos trastornos, como fiebre, asma, sinusitis, gripe, hemorragias, amenorrea, trastornos virales, entre otros. **Objetivo:** realizar una revisión sistemática de la literatura sobre las actividades biológicas *in vitro* de especies del género *Erythroxylum*. **Metodología:** para este estudio se utilizaron las siguientes bases de datos electrónicas: LILACS, PubMed, SciELO, ScienceDirect y BIREME. Los descriptores consultados fueron: *Erythroxylum* AND *in vitro*. **Resultados y discusión:** un total de 64 artículos fueron seleccionados para componer la revisión después de utilizar la herramienta PRISMA y para ser evaluados por crite-

rios de inclusão y exclusión. Este estudio demostró que varias especies del género *Erythroxylum* presentaron sus propiedades biológicas validadas a través de estudios *in vitro*, con énfasis en las actividades, antioxidante, antibiótica, anticancerígena, antihipertensiva, antidiabética y neuroprotectora. **Conclusión:** se deben realizar más estudios para dilucidar las propiedades biológicas de *Erythroxylum* sp., ya que hasta el momento solo se han estudiado 30 especies del género.

Palabras clave: *Erythroxylum*, *in vitro*, antioxidante, anticancerígeno y antidiabético.

INTRODUÇÃO

Dados da Organização Mundial da Saúde apontam que aproximadamente 80% da população mundial são consumidores ativos de plantas ou medicamentos derivados de produtos naturais, sejam eles de origem vegetal, animal ou de microorganismos [1]. Nesse contexto, as plantas medicinais vêm sendo empregadas na medicina popular desde os tempos pré-históricos para o tratamento e prevenção de diversas patologias, podendo serem incorporadas em diversas formulações para fins nutricionais, cosméticos e principalmente medicinais [2].

Espécies vegetais podem produzir substâncias através do seu metabolismo secundário que apresentam capacidade de interagir com receptores e moléculas de organismos vivos. Tal interação pode levar a uma resposta biológica específica e eventualmente à modulação de uma ação farmacológica [1, 2]. A partir da ciência de plantas que apresentam propriedades medicinais, torna-se importante o investimento no estudo da composição química desses vegetais, visando o descobrimento de substância úteis para o desenvolvimento de novos medicamentos [3].

Nessa perspectiva, espécies do gênero *Erythroxylum* merecem destaque pela sua utilização na medicina popular frente a diferentes acometimentos. Há relatos da sua utilização para o tratamento de febre, asma, sinusite, gripe, sangramento, amenorreia, problemas no estômago e rim, além como tônico estimulante, diurético e antiparasitário [4]. *Erythroxylum* é considerado o maior gênero da família *Erythroxylaceae*, composta por árvores floridas de distribuição tropical e subtropical, apresentando aproximadamente 240 espécies catalogadas [5].

Plantas do gênero *Erythroxylum* são responsáveis por biossintetizar alcaloides tropânicos, que vêm apresentando atividades biológicas como anticolinérgica, antiemética, antidepressiva, anestésica e antitumoral [6]. Além disso, alcaloides, flavonoides, taninos, esteroides e triterpenos oriundos de espécies desse gênero vêm sendo isolados e

avaliados quanto a ações farmacológicas, o que vêm justificando as propriedades medicinais e o conhecimento etnobotânico descrito para essas plantas [2].

A *E. coca* é a espécie mais conhecida desse gênero, visto que é responsável pela síntese da cocaína, alcaloide tropânico utilizado para fins recreativos [7]. Contudo, dentre as espécies utilizadas medicinalmente, pode-se citar o exemplo da *E. minutifolium*, empregada popularmente no tratamento de infecções virais e bacterianas na pele, afecções respiratórias e renais [8]. Há descrição do uso de extratos de *E. laurifolium* para o tratamento de diarreia e eliminação de cálculos nos rins [9, 10]. *E. cuneatum* vem sendo relatada quanto a sua propriedade abortiva [11, 12]. Já *E. sideroxyloides* é utilizada na medicina tradicional para o tratamento de infecções de garganta, febre e pedra nos rins [13].

Dadas as diversas aplicações medicinais relatadas pelas culturas tradicionais, espécies do gênero *Erythroxylum* se mostram promissoras como fontes de moléculas úteis no desenvolvimento de novos medicamentos frente a diversos acometimentos em saúde [4].

Entretanto, observa-se a necessidade da realização de uma sistematização dos trabalhos já publicados sobre as propriedades bioativas já descritas para o gênero, de forma a contribuir tanto para divulgação de estudos que validem o seu uso na medicina popular quanto para auxiliar no levantamento de informações para pesquisas de planejamento de novos fármacos a partir de espécies do gênero [2].

Diante disso, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática da literatura sobre as atividades biológicas de espécies do gênero *Erythroxylum* descritas a partir de ensaios *in vitro*, bem como traçar uma comparação entre os resultados das propriedades encontradas em diferentes espécies estudadas.

METODOLOGIA

O presente estudo é uma revisão sistemática de literatura [13]. As buscas foram realizadas em dezembro de 2020 nas seguintes bases eletrônicas: LILACS, PubMed, SciELO, ScienceDirect e BIREME. Os descritores consultados foram *Erythroxylum* AND *in vitro*. Não houve limite de período. O objetivo do trabalho foi responder a pergunta: Quais propriedades biológicas do gênero *Erythroxylum* estão descritas através de testes *in vitro*?

O critério de seleção dos artigos seguiu a ferramenta PRISMA. Inicialmente, foram incluídos apenas os artigos que se enquadraram no tema proposto após análise de títulos e resumos. Além disso, apenas trabalhos contendo dados quantitativos dos resulta-

dos das análises *in vitro* das atividades biológicas de espécies do gênero *Erythroxylum* foram considerados, redigidos nas línguas inglesa, espanhola ou portuguesa.

Como critérios de exclusão: trabalhos que abordavam estudos exclusivamente qualitativos, estudos de revisão/etnobotânicos estritamente descritivos e que não apresentavam resultados quantitativos *in vitro* de atividades biológicas no seu conteúdo, que não traziam dados sobre espécies do gênero *Erythroxylum*, que analisaram fórmulas fitoterápicas que continham *Erythroxylum ssp.* acrescidas de outras espécies, que apresentavam dados exclusivamente da atividade citotóxica e genotóxica, ou que apresentavam resultados de experimentos com a substância cocaína que não foi isolada diretamente de extratos ou frações da espécie *Erythroxylum* abordada.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A figura 1 expõe os resultados encontrados em cada uma das bases de dados pesquisadas, bem como o fluxograma ilustrando a seleção dos artigos. Dessa forma, foram encontradas 339 publicações através dos descritores empregados, contudo, após a revisão completa dos textos, remoção de publicações repetidas em diferentes bases de dados e acréscimo das referências cruzadas, um total de 64 artigos foram selecionados para a construção da revisão, visto que se enquadraram dentro dos critérios de inclusão.

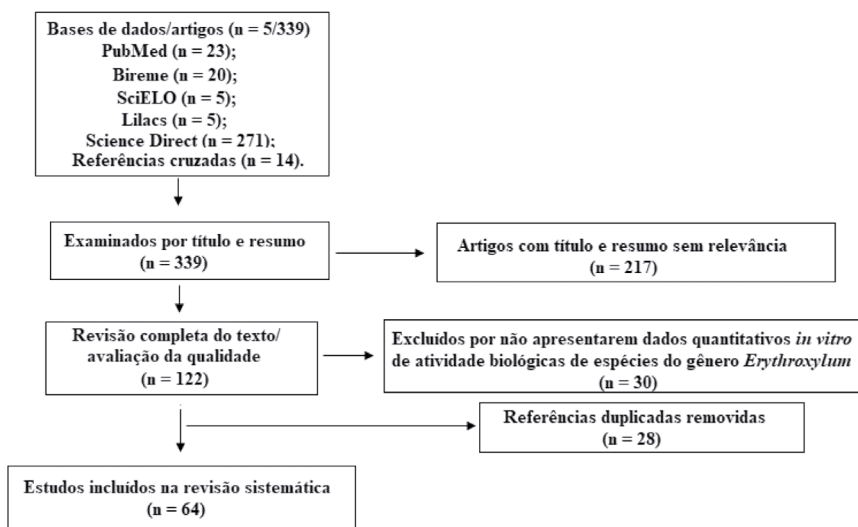


Figura 1. Fluxograma da seleção dos artigos empregando a ferramenta PRISMA.

Através do levantamento bibliográfico realizado, observou-se que os estudos incluídos nesta revisão validaram interessantes propriedades biológicas para as espécies *Erythroxylum*. A partir dos resultados encontrados, o gênero se mostrou rico na síntese de moléculas bioativas promissoras para o desenvolvimento de medicamentos com propriedades antimicrobiana, anti-hipertensiva, anticâncer, antiviral, antidiabética, antioxidante, dentre outras.

Atividade anti-hipertensiva

Duas espécies do gênero *Erythroxylum* foram testadas quanto à sua propriedade anti-hipertensiva por meio da capacidade de inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA). O extrato de 99% em etanol das folhas de *E. laurifolium* apresentou potencial atividade de reduzir a pressão arterial, o extrato na concentração de 0,33 mg/mL inibiu 64% da atividade da ECA. Este resultado foi atribuído à presença de quercetina-3-O-raminosídeo (quercitrina) ($IC_{50} = 0,67$ mM) e kaempferol-3-O-raminosídeo (afzelina) ($IC_{50} = 2,8$ mM) (figura 2), que demonstraram atuar de forma sinérgica [14, 15].

O extrato etanólico das partes aéreas de *E. gonocladum* também foi avaliado quanto a inibição da ECA, este apresentou capacidade de inibição concentração-dependente com IC_{50} de 4,53 a 0,33 mg/mL. Astilbina (figura 2), um flavonoide isolado de *E. gonocladum*, também promoveu inibição significativa *in vitro* da ECA ($IC_{50} 5,87$) na concentração de 10 mM [16].

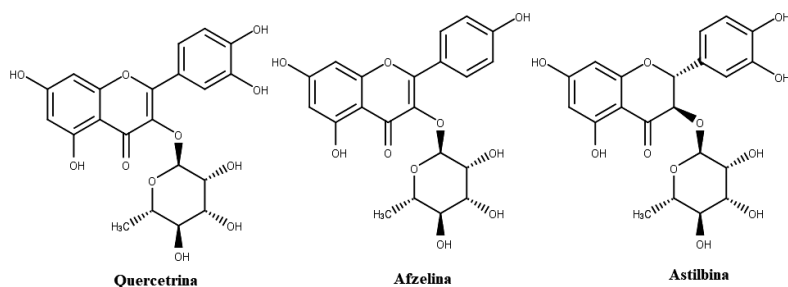


Figura 2. Estruturas químicas da quercitrina, afzelina e astilbina.

Atividade antidiabética

Picot, Subraty e Mahomoodally realizaram um estudo de cinética enzimática quanto a capacidade de inibição das enzimas α -amilase e α -glicosidase de extratos de cinco espécies medicinais utilizadas tradicionalmente para o tratamento da diabetes pela população das Ilhas Maurício [17]. O extrato metanólico da folha de *E. laurifolium*

apresentou significativa inibição da α -amilase (IC_{50} 7472,92 $\mu\text{g/mL}$) e α -glicosidase (IC_{50} 1,02 $\mu\text{g/mL}$) ao se comparar com a acarbose. Demonstrou-se então que *E. laurifolium* apresenta uma potente atividade antidiabética, com forte inibição sobretudo da α -glicosidase [18].

O extrato das folhas de *E. macrocarpum* e suas frações em diclorometano, acetato de etila, n-butanol e água foram avaliados quanto a capacidade de antiglicação. Em concentrações entre 250 a 2000 $\mu\text{g/mL}$, os extratos e frações de *E. macrocarpum* apresentaram baixa propriedade de antiglicação, com IC_{50} de 0.11 a 9.36 $\mu\text{g/mL}$ ao se comparar com o padrão aminoguanidina [19]. Já os esteroides 4-metil ergosta-7, 23-dien-3 β -ol e 4-metil ergosta-7, 24 (28)-dien-3 β -ol, isolados das folhas de *E. monogynum*, demonstraram alta capacidade de antiglicação, com mais de 90% de inibição dos produtos finais da glicação avançada (AGE) na concentração de 100 mg/mL e com IC_{50} de 35,12 e 39,28 mg/mL da, respectivamente [20].

Atividade anticâncer

No estudo de Elias *et al.* [21], o extrato hexânico das folhas de *E. daphnites* apresentou atividade antiproliferativa em células escamosas de carcinoma oral SCC-9 (IC_{50} de 448.9 mg/mL), mediante redução dos níveis intracelulares de ciclinas. D e E, juntamente com o aumento da expressão de caspase-3, demonstrando então propriedade pró-apoptótica. Outra espécie vem apresentando atividade anticâncer, extratos e frações da casca em diferentes solventes de *E. caatingae* foram avaliadas *in vitro* contra linhas celulares cancerígenas, sendo estas: células de carcinoma mucoepidermóide de pulmão humano (NCI-H292), leucemia mielocítica crônica (K562) e células de carcinoma epidermóide de laringe humana (HEp-2). Neste estudo, as maiores atividades se deram contra HEp-2, com IC_{50} de 8,25 $\mu\text{g/mL}$ para a fração em clorofórmio, e para a linha celular K562, com valores de IC_{50} 9,86 $\mu\text{g/mL}$ e 11,21 $\mu\text{g/mL}$ para as frações em acetato de etila e clorofórmio, respectivamente [22].

Já no estudo de Pereira *et al.*, as frações enriquecidas com alcaloides derivadas das folhas, cascas e raízes de *E. pugens* apresentaram atividade citotóxica para linhagens tumorais de carcinoma cervical causadas pelos vírus HPV18 (HeLa) e HPV16 (SiHa), além de células de câncer de próstata (PC-3) e renal (786-0) [6]. O mesmo efeito não foi observado para o extrato das folhas de *E. macrocarpum* em células epiteliais do câncer de mama, uma vez que não foi obtido um resultado estatisticamente significativo [23]. Em contrapartida, o extrato aquoso das folhas de *E. cuneatum* apresentou atividade citotóxica frente células de carcinoma de fígado (HepG2), com IC_{50} de 125 $\mu\text{g/mL}$. Além disso, na concentração de 1 mg/mL o extrato não causou danos significativos em DNA no estudo de genotoxicidade, tanto para células normais do fígado (WRL68), quanto para HepG2 [11].

Em combinação com radioterapia, o extrato aquoso das folhas de *E. suberosum* a 500 $\mu\text{g/mL}$ apresentou elevada toxicidade frente as células de carcinoma oral e da hipofaringe. O tratamento padrão com cisplatina (associada a 4 Gy de radiação) resultou em 36% de células de câncer oral viáveis, já o pré-tratamento com *E. suberosum* derivou em 27% de viabilidade celular, demonstrando aumento da eficácia [24].

O alcaloide tropânico Pervilleina A, isolado do extrato das raízes de *E. pervillei*, res-sensibiliza as células de carcinoma epidermóide humano (KB-V1) multirresistente e CEM/VLB100 à vimblastina (VBT) com valores de IC_{50} de 0,36 e 0,02 μM , respectivamente. Da forma semelhante, restaura a quimiossensibilidade das células KB-8-5 à colchicina com valor de IC_{50} de 0,61 μM [25, 26, 27]. Já Pervilleinas B e C, também isolados de extratos da raiz de *E. pervillei*, demonstraram capacidade de restaurar a sensibilidade à VBT de células KB-V1 resistentes a múltiplas drogas com IC_{50} de 0,17 mM [28, 29], resultado este também encontrado para Pervilleina F com IC_{50} de 0,40 mM, através da parada na fase G2/M do ciclo celular (figura 3) [30].

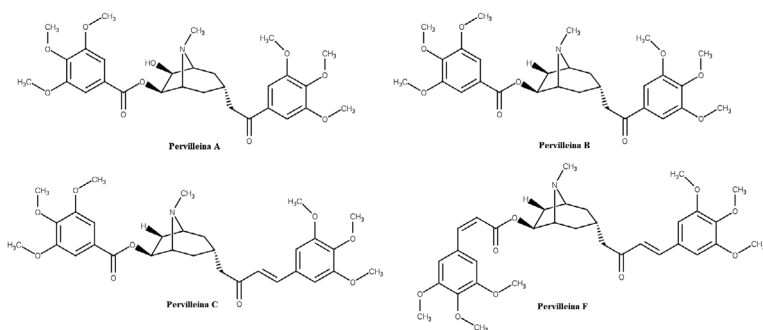


Figura 3. Estrutura química das pervilleinas A, B, C e F.

Compostos isolados de *E. rotundifolium* também foram avaliados contra células cancerígenas humanas. Os alcaloides 6 β -Benzoiloxi-3R-(Z)-(3,4,5-trimetoxicinamoiloxi) tropano, 6 β -Benzoiloxi-3R-(R)-(3,4,5-trimetoxicinamoiloxi) tropano, 6 β -Benzoiloxi-3R-(E)-(3,4,5-trimetoxicinamoiloxi) tropano-7 β -ol e 7 β -Acetoxi-6 β -benzoiloxi 3R-(E)-(3,4,5-trimetoxicinamoiloxi) tropano (figura 4) apresentaram importante atividade frente células KB-V1 multirresistente incubadas com VBT [25]. Observou-se que os alcaloides isolados de *E. pervillei* e *E. rotundifolium* têm a capacidade de reverter a multirresistência ao interagir possivelmente com a glicoproteína-P [30, 31, 32].

Para mais, do extrato da casca do caule de *E. bezerrae* foram isolados os alcaloides tropânicos Eritrobezerrinas A, B, C, D, E e F (figura 5), que foram avaliados frente célu-

las do câncer de próstata metastático (PC-3), adenocarcinoma de cólon (HCT-116), glioblastoma (SNB-19) e câncer de pulmão (NCI-H460). Contudo, apenas Eritrobezerrina C apresentou atividade moderada com valores de IC_{50} de 3,38 e 5,43 μ M para HCT-116 e NCI-H460, respectivamente [33].

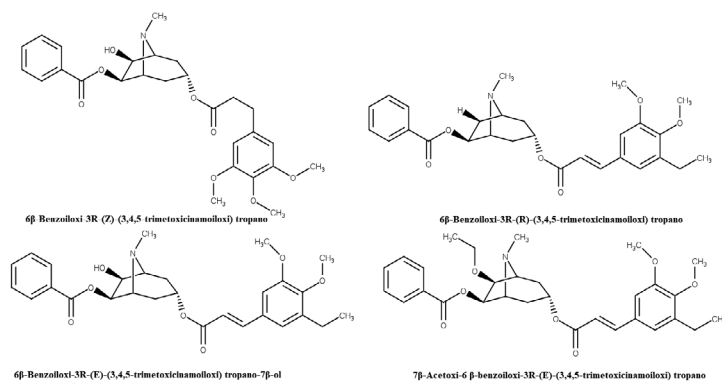


Figura 4. Estruturas químicas dos alcaloides tropanicos avaliados de *E. rotundifolium*.

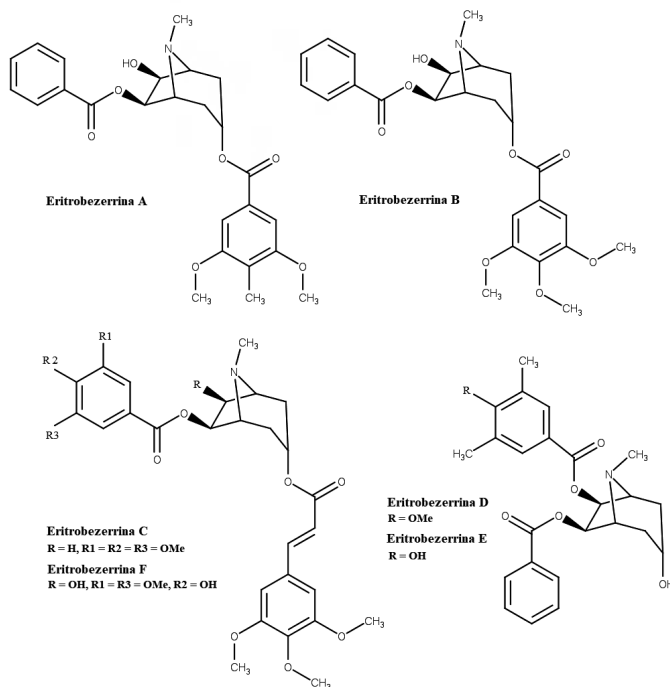


Figura 5. Estruturas químicas de Eritrobezerrina A, B, C, D, E e F.

Atividade antioxidante

Diversas publicações avaliaram a atividade antioxidante de espécies do gênero *Erythroxylum* através de diferentes metodologias. As técnicas *in vitro* analisaram a capacidade de sequestrar o radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazil (DPPH), o radical ácido 2,2'-azinobis-3-etilbenzotiazolína-6-sulfônico (ABTS), o radical peroxil (ORAC), óxido nítrico (ON), superóxido (SO), peróxido de hidrogênio (H₂O₂), além da inibição da xantina oxidase (XO) e do poder de redução do íon ferro (FRAP).

O extrato aquoso e metanólico das folhas de *E. macrocarpum* e suas frações (em diclorometano, acetato de etila, n-butanol e água) apresentaram baixa atividade antioxidante ao se comparar com as outras espécies avaliadas no mesmo estudo. Obtiveram-se na concentração de 100 µg/mL o valor de IC₅₀ entre 8,63 e 14,59 µg/mL frente ao radical DPPH, 2,23 a 19,36 µg/mL para o radical SO e 1,23 a 10,67 µg/mL para ON [19]. Ramhit *et al.* também estudaram o extrato das folhas de *E. macrocarpum*, no entanto, estas apresentaram elevada atividade antioxidante se comparadas com outras espécies da flora Maurícia estudadas no mesmo material, com IC₅₀ de 0,30 mg/mL para sequestro de ON, 4,08 mg/mL para SO e 0,34 mg/mL para inibição da XO [23]. De forma adicional, o estudo de Nergheen *et al.* [34] apontou para o extrato da folha de *E. macrocarpum* os valores de 441 µM/g em peso fresco em equivalente de trolox para ABTS e 517 µM/g em peso fresco em equivalente de Fe (II) da capacidade de redução para FRAP. A divergência de resultados entre os estudos pode ser justificada pelos diferentes locais de coleta da espécie, diferentes métodos extrativos empregados, resultando na variação da composição dos extratos, além das diferentes técnicas utilizadas para a avaliação desta propriedade.

Ledoux *et al.* buscaram avaliar a atividade antioxidante por ABTS, FRAP e ORAC de 64 plantas endêmicas das Ilhas Mascarenhas, dentre elas *E. laurifolium* e *E. sideroxyloides*, que demonstraram alta capacidade antioxidante. Para os extratos das folhas e da casca de *E. laurifolium*, encontrou-se como resultados de IC₅₀, respectivamente, ABTS 134,5; FRAP 18,1; ORAC 72,2 µM/mg/mL e ABTS 1927,0, FRAP 391,9, ORAC 6310,3 µM/mg/mL, já para *E. sideroxyloides* ABTS 157,4; FRAP 63,9; ORAC 229,1 µM de Trolox equivalente por mg/mL de extrato e ABTS 1493,7; FRAP 88,8; ORAC 4441,1 µM de Trolox equivalente por mg/mL de extrato [35]. *E. sideroxyloides* também foi estudada por Soobrate *et al.*, o extrato das folhas apresentou promissor efeito protetor na peroxidação lipídica, com IC₅₀ de 0,0435 mg de peso fresco por mL no sistema Fe³⁺/ascorbato e 0,05 mg de peso seco por mL no sistema induzido de peroxidação lipídica microssomal [12].

Já os extratos em n-hexano, clorofórmio e acetato de etila das folhas de *E. alaternifolium* apresentaram propriedade antioxidante quase indetectável quando empregadas

as técnicas de DPPH e ABTS. Apenas para fração em n-butanol foi encontrada propriedade antioxidante detectável (11,2 e 35,1 mg por Trolox/g de peso seco), demonstrando uma correlação entre o aumento desta propriedade com a utilização de solventes polares empregados na extração [36].

Outras duas espécies foram avaliadas quanto às suas atividades antioxidantes através do método de captação de DPPH, os extratos alcoólicos das folhas de *E. novogranatense* e *E. coca* apresentaram IC₅₀ de 271,20 µg/mL e 172,59 µg/mL, respectivamente [7]. A infusão aquosa de sachês de chá de *E. coca* adquiridos em comércio local do Chile apresentou como capacidade antioxidante o valor de 7,61 mM em equivalente de Trolox pelo método de ORAC [37].

Porém, destaca-se a capacidade de esteroides isolados das folhas de *E. monogynum*, em que 4-metil ergosta-7, 23-dien-3β-ol apresentou 100% de atividade antioxidante a 100 mg/mL para os ensaios de sequestro de DPPH e H₂O₂ e 4-metil ergosta-7, 24 (28)-dien-3β-ol demonstrou IC₅₀ de 38.74 mg/mL para sequestro de NO [20].

Atividade antimicrobiana

O extrato alcoólico das folhas de *E. novogranatense* em concentrações de 25 e 50 µg/mL apresentaram atividade antibacteriana *in vitro* por difusão radial sobre as seguintes cepas orais: *Streptococcus mutans* (8,8 mm e 10,4 mm), *Lactobacillus acidophilus* (9,8 mm e 10,0 mm), *Actinomyces viscosus* (8,8 mm e 9,4 mm), *Prevotella melaninogenica* (12,6 mm e 13,4 mm) e *Fusobacterium nucleatum* (9,6 mm e 11,0 mm) [38, 39]. O extrato a 1 g/mL das folhas de *E. novogranatense* também apresentou atividade antimicrobiana frente *Streptococcus epidermidis* (28 mm), *Escherichia coli* (24 mm) e *Pseudomonas aeruginosa* (19 mm) pelo método de difusão radial [7].

Outra espécie também apresentou propriedade contra tais microorganismos, o extrato das folhas de *E. coca* (1 g/mL) demonstraram halo de inibição de 33 mm frente *S. epidermidis*, 18 mm para *E. coli*, 23 mm para *P. aeruginosa* e 23 mm para *Staphylococcus aureus*, [7]. Já no que se refere à atividade antifúngica, os extratos aquosos e etanólicos das folhas de *E. coca* não apresentaram efeito sobre o crescimento de *Candida albicans* e *Trichophyton mentagrophytes*, mas sim para *Trichophyton rubrum* e *Microsporium canis* [39].

O extrato e as frações em diferentes concentrações de acetato de etila e metanol da casca de *E. caatingae* também foram avaliados através do método de difusão radial. No qual, obteve-se interessante atividade frente às cepas de *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis*, *S. aureus* e *C. albicans*, mas com um maior destaque para os halos de inibição de 13,5 a 29,5 mm contra *Mycobacterium smegmatis* [22]. Já o estudo de Correia *et al.* [40] buscou avaliar a atividade antifúngica dos extratos aquoso, alcoólico e hexânico

das folhas de *E. subrotundum* e *E. daphnites* contra diferentes espécies de *Candida*. *E. subrotundum* e demonstrou atividade contra as cepas de *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii* com valor de concentração inibitória mínima (CIM) de 1000 µg/mL.

Extratos brutos de *E. suberosum* também foram avaliados quanto a suas propriedades antibacterianas e antifúngicas. Os extratos da casca do caule (frações etanólica, hexânica, diclorometano, acetato de etila e hidrometanólica) apresentaram atividade frente diferentes cepas, com os valores de CIM para *C. albicans* (500 µg/mL), *C. glabrata* (125 µg/mL), *C. krusei* (62,5 µg/mL), *C. parapsilosis* (250 µg/mL), *S. aureus* (250 µg/mL) e *Cryptococcus neoformans* (250 µg/mL) [41].

Pilna *et al.* [42] buscaram avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* de espécies medicinais contraculturas planctônicas de microrganismos cariogênicos, periodontais e candidais. Neste estudo, *E. catuaba* apresentou propriedade moderada, com concentração inibitória mínima de IC₅₀ ≥ 256 µg/mL para bactérias gram-positivas, gram-negativas e fermentadoras.

Os extratos das folhas de *E. macrocarpum* demonstraram possuir atividade antibacteriana alta (78,1 µg/mL) frente *P. fluorescens*, *Bacillus cereus* e *Klebsiella oxytoca*, moderada (156 µg/mL) frente *E. coli* e *Serratia marcescens* e fraca (625 µg/mL) para *P. aeruginosa* e *Salmonella entérica* [23]. Este estudo foi convergente ao realizado por Mahomoodally, Gurib-Fakim e Subratty, em que o extrato metanólico das folhas de *E. macrocarpum* também foram ativos contra *B. cereus*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *Enterococcus faecalis* [43].

Para mais, Gurib-Fakim *et al.* avaliaram a atividade dos extratos metanólicos e aquosos das folhas e do caule de *E. macrocarpum*, *E. hypericifolium*, *E. laurifolium* e *E. sideroxyloides* frente a *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. typhi*. Todas as espécies demonstraram propriedade antimicrobiana para pelo menos uma das cepas utilizadas, atividade é atrelada à presença de quercitrina (figura 2), isoquercitrina e catequina (figura 6), substâncias isoladas das folhas das quatro espécies [44]. Contudo, houve destaque para *E. macrocarpum*, que se mostrou ativo frente a todas as bactérias testadas, e para *E. hypericifolium*, que apresentou atividade antifúngica para *Aspergillus niger*. Estes resultados se mostram semelhantes ao encontrado por outro estudo realizado com os extratos metanólicos da casca do caule de *E. macrocarpum*, *E. sideroxyloides* e *E. laurifolium*, em que o CIM variou de 2 a 8 µg/mL para estas mesmas bactérias [45].

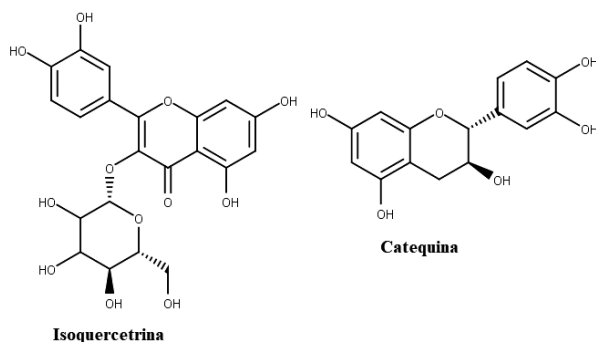


Figura 6. Estruturas químicas de isoquercitrina e catequina.

Além disso, extratos das folhas e *E. laurifolium* foram reportados por apresentar atividade inibitória do crescimento microbiano frente *Salmonella enteritidis*, *P. aeruginosa*, *Enterobacter cloacae*, *B. subtilis* e *C. albicans* [46]. Outrossim, extratos de *E. ovalifolium* apresentaram atividade antifúngica para *Stryphnodendron adstringens*, *Styrax spp.*, *Synadenium sp.* e *Symphytum officinale* [47].

Atividade antiprotozoária

Espécies do gênero *Erythroxyllum* foram analisadas quanto a sua propriedade antiplasmodíca. Extratos das folhas de *E. monogynum* apresentaram uma interessante atividade antimalária, sendo o metanólico o mais promissor, com IC₅₀ de 12,23 µg/mL frente *Plasmodium falciparum* [48]. Em contrapartida, os extratos das folhas e da casca de *E. laurifolium* e *E. sideroxyloides* só possuíram capacidade em reduzir a população de *P. falciparum* em concentrações maiores que 50 µg/mL [35].

No que se refere à avaliação das atividades tripanocida e leishmanicida de espécies *Erythroxyllum*, os dados são praticamente inexistentes, demonstrando uma lacuna imensa de estudos a serem realizados, com resultados inéditos a serem publicados. A única publicação encontrada investigou a atividade antiparasitária de 174 compostos e extratos de plantas do semiárido baiano, dentre eles, uma substância pura isolada de *E. passerinum*, que na concentração de 0,1 mg/mL apresentou 21,39% de inibição para epimastigotas de *Trypanosoma cruzi* e 5,88% de inibição para promastigotas de *Leishmania amazonensis* [49].

Atividade antiviral

Ledoux *et al.* [35] avaliaram a atividade antiviral de extratos em acetato de etila das cascas e das folhas de *E. laurifolium* e *E. sideroxyloides* contra o vírus da chikunguya,

no entanto, apenas o extrato da casca de *E. sideroxyloides* apresentou propriedade anti-chikungunya, com IC₅₀ de 22 µg/mL e índice de seletividade > 5,4.

Outro estudo analisou a propriedade antiviral dos extratos metanólicos das folhas e casca de *E. laurifolium* frente os vírus Herpes simples tipo 1 (HSV-1) e Poliovírus tipo 2 (PV-2). Observou-se que os extratos não apresentaram capacidade de inibir o crescimento de PV-2, no entanto, se mostraram ativos para HSV-1 com IC₅₀ de 125 µg/mL e 16 de índice de seletividade [9]. Além disso, o extrato enriquecido de taninos a partir das folhas e casca e *E. laurifolium* na concentração de 2 mg/mL apresentou atividade virucida tempo-dependente para HSV-1, tal propriedade é justificada pelos taninos terem capacidade de afetar a replicação do vírus devido à sua habilidade de se complexar com proteínas do envelope celular [50].

Um complexo lignina-carboidrato da casca de *E. catuaba* foi estudada quanto a sua atividade anti-HIV e apresentou como índice de seletividade 43 [51, 52]. Já o extrato aquoso do tronco de *E. citrifolium* foi avaliado quanto a capacidade inibitória de proteases do HIV (HIV-1 PR) e se encontrou um valor de IC₅₀ de 43 µg/mL [53, 54].

Atividade imunomoduladora

Um estudo avaliou a capacidade dos extratos metanólicos e aquosos das folhas de *E. macrocarpum* em desencadear atividades da mieloperoxidase de fagócitos. Contudo, nas concentrações de 25, 50 e 100 µg/mL, os extratos apresentaram baixa atividade imunomoduladora ao se comparar com o controle [55].

Atividade colinérgica e adrenérgica

Pervilleina A e seus análogos (±)- pervilleina H e (±)- cloridrato de pervilleina A (figura 8), isolados de *E. pervillei*, foram estudados quanto ao seu efeito colinérgico e adrenérgico, visto que apresentam similaridade estrutural à cocaína e hiosciamina. O análogo (±)- cloridrato de pervilleina A apresentou atividade colinérgica fraca e não específica, além de bloqueio adrenérgico vascular. Já, (±)- pervilleina H foi inativo em todas as concentrações [56, 57].

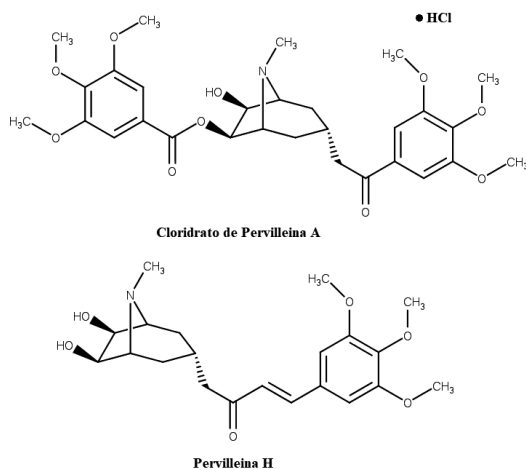


Figura 7. Estrutura química dos análogos (\pm)- pervilleina H e (\pm)- cloridrato de pervilleina A.

O alcaloide tropanico 7 β -acetoxi-3 β , 6 β -dibenzoiloxitropano (figura 8), isolado das folhas de *E. rimosum*, foi avaliado quanto a inibição da acetilcolinesterase (AChE) e butirilcolinesterase (BuChE), apresentando como valores de IC₅₀ 4,67 \times 10³ mmol/L e 2,71 \times 10⁴ mmol/L, respectivamente, efeito este significativo ao se comparar com obtido pelo controle com fisostigmina [4]. Além disso, também foi descrito na literatura que o extrato das folhas de *E. macrocarpum* apresenta uma potente atividade inibitória da AChE com IC₅₀ de 0,04 mg de peso fresco por mL [23].

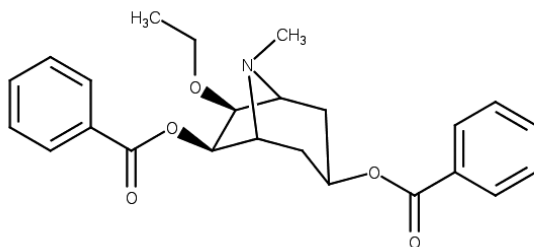


Figura 8. Estrutura química do 7 β -acetoxi-3 β , 6 β -dibenzoiloxitropano.

Atividade moduladora da CYP

Um estudo reportou a capacidade de extratos das folhas de *E. minutifolium* e *E. confusum* em modular o sistema citocromo P450 de hepatócitos de rato. Ambos os extra-

tos produziram diminuição nas atividades de CYP1A2, CYP2E1 e SM4OH, ao passo que, não foram observadas a influência nos valores de CYP3A1, 2D2, e 2C6 [8].

Luck *et al.* avaliaram misturas voláteis induzidas por ácido jasmônico de duas espécies *Erythroxyllum*. O estudo concluiu que CYP79D60, CYP79D61 e CYP79D62 aceitam L-fenilalanina, L-leucina, L-isoleucina e L-triptofano como substratos, e que estes *in vivo* contribuem para a produção de compostos nitrogenados voláteis e semivoláteis de defesa nitrogenada em *E. coca* e *E. fischeri* [58].

Atividade antiparkinsoniana

Astilbina (AST) (figura 2), flavonoide isolado de espécies vegetais, em especial *E. gonocladum*, vem sendo relatado quanto a sua propriedade antiinflamatória, antioxidante e neuroprotetora. Nesse sentido, AST foi avaliado quanto seu potencial em tratar a doença de Parkinson (DP) induzido com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP) em ratos. O AST apresentou capacidade de exercer efeitos neuroprotetores em camundongos DP induzidos por MPTP, suprimindo a gliose, a superexpressão de α -sinucleína e o estresse oxidativo, sugerindo que o AST poderá ser empregado para o desenvolvimento de medicamentos para o tratamento da DP [59].

Atividade hepatoprotetora

O efeito protetor no dano oxidativo induzido por modelos tóxicos em culturas de hepatócitos de ratos foram estudados para os extratos de *E. minutifolium* e *E. confusum*. Ambos os extratos apresentaram atividade hepatoprotetora, reduzindo dano aos hepatócitos causados por hidróperóxido de *tert*-butila (EC_{50} 72 a 83 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e tetracloreto de carbono (EC_{50} 86 a 33 $\mu\text{g}/\text{mL}$), além de etanol e lipopolissacarídeo com $EC_{50} > 100 \mu\text{g}/\text{mL}$ [60].

Outras atividades

Suliman *et al.* [61] buscaram determinar o efeito do extrato alcaloide das folhas de *E. cuneatum* contra dependência crônica à morfina e as influências nos processos de neurotransmissão *in vitro*. Sugeriu-se que *E. cuneatum* possui atividade antidependente contra a morfina, com propriedade similar à metadona, aumentando o tráfego de vesículas e liberação de neurotransmissores.

Quanto à atividade larvicida, os extratos metanólicos e em acetato de etila das folhas e frutas de *E. passerimum* e *E. numularia* se mostraram inativos frente às larvas de *Aedes aegypti* (L.), contudo, o composto 14-O-metil-rianodanol, diterpeno isolado de *E. nummularia*, apresentou leve atividade no teste larvicida com CL_{50} 82 ppm [62].

Também há relatos que *E. ovalifolium* e *E. subsessile* apresentam capacidade de neutralizar os efeitos tóxicos do veneno da serpente *Lachesis muta*. As frações e extratos em

hexano, diclorometano, acetato de etila, etanol e butanol do caule de *Erythroxylum sp.* possuíram capacidade de inibir os efeitos de proteólise, coagulação, hemólise, hemorragia e edema do veneno de *L. muta*. O efeito antiveneno pode estar correlacionado à presença de friedelina, lupeol e β -sitosterol na composição dos extratos, além dos flavonoides quercitrina e rutina [5].

Foram realizados estudos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* de extratos brutos das folhas e raízes de *E. argentinum*. A espécie apresentou capacidade de reduzir a pressão arterial de rato e potenciaram o sono barbitúrico em camundongos, reduzir o edema induzido na pata de rato, relaxamento inespecífico no útero de rata e contração do íleo de cobaia. Além disso, os testes demonstraram que o extrato bruto ou frações semi-purificadas das folhas produziram uma ação semelhante à cocaína no canal deferente de rato. Observou-se que os constituintes de *E. argentinum* vêm a possuir distintas propriedades farmacológicas, dentre estas, destaca-se a antiinflamatória [62-64].

O efeito afrodisíaco e estimulante de uma amostra comercial da casca do caule de *E. vacciniifolium* foi avaliado *in vitro*, contudo não houve evidências de tais propriedades, pelo menos não no teste do corpo cavernoso de coelho, no qual não foi observado efeito na ereção e na libido [65]. No entanto, este resultado pôde ter sido encontrado pela amostra comercial ter uma menor concentração de catuabinas A, B e C (figura 11), substâncias relacionadas como responsáveis pelo efeito afrodisíaco de *E. vacciniifolium* [66].

E. caatingae foi investigada quanto ao seu efeito miorelaxante do tecido muscular através da análise capacidade em reduzir a contratilidade do cérvix ovino. O extrato etanólico das folhas de *E. caatingae* em concentrações cumulativas (1-729 g/mL) diminuiu a amplitude da contratilidade *in vitro*, com EC50 de 17,9 g/mL. O efeito miorelaxante pode envolver sinalização de óxido nítrico mediado por transdução celular de cGMP, relacionado com sequestro intracelular de cálcio [64].

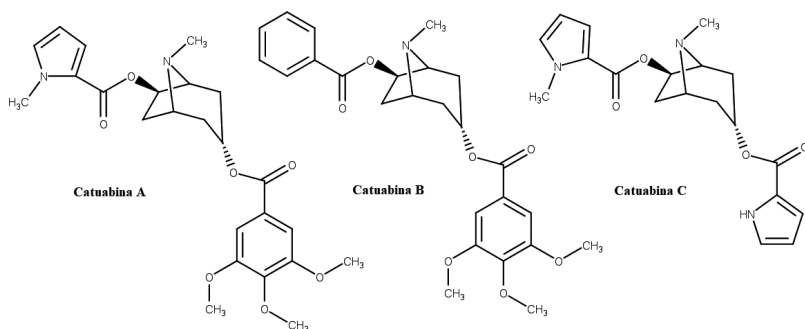


Figura 9. Estruturas químicas das catuabinas A, B, C.

Outras espécies também demonstraram interessantes efeitos no sistema muscular, os extratos aquosos e metanólicos das folhas e cascas de *E. sideroxyloides*, *E. hypericifolium*, *E. laurifolium* e *E. macrocarpum* apresentaram respostas de contração e relaxamento *in vivo* dos músculos lisos, músculos aortais e traqueais em animais de sangue frio [44].

A tabela 1 relaciona os trabalhos encontrados através da busca sistemática e respectivas informações sobre espécies estudadas, local da coleta, partes utilizadas e atividades biológicas avaliadas.

Tabela 1. Espécies *Erythroxylum* avaliadas *in vitro* quanto à suas propriedades biológicas.

Espécie	Local de coleta	Órgão da planta/ substância isolada	Atividades avaliadas	Referências
<i>E. alaternifolium</i>	Cuba	Folhas	Antioxidante	[36]
<i>E. argentinum</i>	Brasil	Folha Raiz	Analgésica Anti-inflamatória Anti-hipertensiva Hipnótica Efeito na contração e relaxamento muscular	[63]
<i>E. bezerrae</i>	Brasil	Eritrobezerrina A, B, C, D, E e F	Anticâncer	[33]
<i>E. caatingae</i>	Brasil	Folhas Casca	Antimicrobiana Anticâncer Efeito na contração e relaxamento muscular	[22, 64]
<i>E. catuaba</i>	República Tcheca	Casca do caule Catuabina A, B, C	Antimicrobiana Antiviral	[42, 51, 52]
<i>E. citrifolium</i>	Panamá	Tronco	Antiviral	[53, 54]
<i>E. coca</i>	Peru Chile Alemanha	Folhas	Antimicrobiana Antioxidante Moduladora da CYP	[7, 37, 39, 58]
<i>E. confusum</i>	Cuba	Folhas	Modulador CYP Hepatoprotetor	[8, 60]
<i>E. cuneatum</i>	Malásia	Folhas	Anticâncer Efeito antidependente da morfina	[11, 61]
<i>E. daphnites</i>	Ilha Maurícia Brasil	Folhas	Antimicrobiana Anticâncer	[21, 40]

Espécie	Local de coleta	Órgão da planta/ substância isolada	Atividades avaliadas	Referências
<i>E. fischeri</i>	Quênia	Folhas	Modulador CYP	[58]
<i>E. gonocladum</i>	Brasil	Partes aéreas Astilbina	Anti-hipertensiva Tratamento Parkinson	[16, 59]
<i>E. hypericifolium</i>	Ilha Maurícia	Folhas Caule	Antimicrobiana Efeito na contração e relaxamento muscular	[44]
<i>E. laurifolium</i>	Ilha Maurícia	Folhas Casca Caule Quercitrina e afzelina	Antimicrobiana Antioxidante Anti-hipertensiva Anti-plasmódica Antiviral Efeito na contração e relaxamento muscular	[9, 15, 17, 18, 35, 44, 45, 46, 50]
<i>E. macrocarpum</i>	Ilha Maurícia	Folhas Casca Galho Caule	Antimicrobiana Anticâncer Antioxidante Antidiabética Colinérgica e Adrenérgica Imunomoduladora	[14, 19, 23, 34, 43, 45, 55]
<i>E. minutifolium</i>	Cuba	Folhas	Modulador CYP Hepatoprotetor	[8, 60]
<i>E. monogynum</i>	Índia	4-metil ergosta-7, 23-dien-3 β -ol 4-metil ergosta-7, 24(28)-dien-3 β -ol	Antioxidante Anti-plasmódica	[20, 48]
<i>E. novogranatense</i>	Peru	Folhas	Antimicrobiana	[7, 38]
<i>E. numulária</i>	Brasil	Folhas Frutas Rianodanol e 14-O-metil-rianodanol	Larvicida	[62]
<i>E. ovalifolium</i>	Brasil	Folhas Caule	Antimicrobiana Antídoto	[5, 12]
<i>E. passerimum</i>	Brasil	Folhas Frutas	Larvicida Tripanocida Leishmanicida	[49, 62]

Espécie	Local de coleta	Órgão da planta/ substância isolada	Atividades avaliadas	Referências
<i>E. pervillei</i>	Madagascar	Pervilleina A, B, C, D, E, F (±)- Pervilleina H e (±)- Cloridato de Pervilleina A	Anticâncer Colinérgica e adrenérgica	[27-32, 56, 57]
<i>E. pungens</i>	Brasil	Folhas Caule Raízes	Anticâncer	[6]
<i>E. rimosum</i>	Brasil	7β-acetoxi-3β, 6 β-dibenzoiloxitropano	Colinérgica e adrenérgica	[4]
<i>E. rotundifolium</i>	República Dominicana	Caule 6β-Benzoiloxi-3R-(Z)- (3,4,5-trimetoxi- cinamoiloxi)tropano, 6β-Benzoiloxi-3R- (Z)-(3,4,5-trimetoxi- cinamoiloxi)tropano, 6β-Benzoiloxi-3R- (E)-(3,4,5-trimetoxi- cinamoiloxi) tropano 7β-ol 7β-Acetoxi-6 β-ben- zoiloxi-3R-(E)-(3,4,5- trimetoxicina-moiloxi) tropano	Anticâncer	[25, 31, 32]
<i>E. sideroxyloides</i>	Ilha Maurícia	Casca Caule Folhas	Antimicrobiana Antioxidante Antiplasmódica Antiviral Efeito na contração e relaxamento muscular	[12, 14, 15, 35, 44, 45]
<i>E. suberosum</i>	Brasil	Casca do caule Folhas	Antimicrobiana Anticâncer	[15, 24, 41]
<i>E. subrotundum</i>	Brasil	Folhas	Antimicrobiana	[40]
<i>E. subsessile</i>	Brasil	Caule	Antídoto	[5]
<i>E. vacciniifolium</i>	Brasil	Casca	Afrodisíaca	[65]

Potencialidades das espécies *Erythroxylum*

O gênero *Erythroxylum* se apresenta com ampla diversidade na produção de metabólitos secundários. A partir dos extratos das folhas, cascas, caules, partes aéreas, tronco e raízes, observou-se o isolamento de flavonoides, alcaloides, esteroides, terpenos, ácidos carboxílicos, dentre outros [16, 20, 23, 30, 62]. É importante destacar que as cascas do caule e as folhas foram os órgãos mais estudados, visto que tais partes são as empregadas na medicina popular para o tratamento de diversas patologias. Partindo desse princípio, a partir da confirmação das atividades biológicas e das substâncias isoladas a partir de estudo *in vitro*, observa-se que a população tradicional vem selecionando corretamente o modo de uso de tais espécies [43, 44, 46].

Estudos etnobotânicos e fitoquímicos reportam uma ampla distribuição de *Erythroxylum* pelo globo, com um maior relato nos seguintes países: Cuba, Panamá, Índia, Ilha Maurícia, Brasil, Quênia, Madagascar, Malásia, Alemanha, República Dominicana, Peru e Chile. Apesar da maioria das espécies terem sido coletadas no Brasil, as duas espécies mais avaliadas quanto ao seu potencial farmacológico *in vitro* foram *E. laurifolium* e *E. macrocarpum*, cuja distribuição não é relatada no território brasileiro, demonstrando a necessidade da realização de mais estudos que avaliem o potencial farmacológico das espécies endêmicas do país.

Extensas são as atividades biológicas avaliadas através de estudos *in vitro* para o gênero, com um maior destaque para as propriedades anticâncer, antimicrobiana, antioxidante, anti-hipertensiva e antidiabética [7, 20, 37, 41]. Tais atividades vêm sendo justificadas pela presença de compostos ativos produzidos a partir do metabolismo secundário, em especial os flavonoides e alcaloides, isolados de espécies *Erythroxylum* [14, 16, 23, 25, 30, 33]. De forma semelhante, os extratos que apresentaram maior potencial biológico foram os que empregaram solventes polares e ácidos, uma vez que a utilização da influência do pH no momento da extração é responsável pela obtenção de frações ricas em alcaloides, e o emprego de solventes como etanol, metanol, n-butanol e água facilitam a extração de flavonoides, taninos e demais compostos fenólicos. Já os extratos que obtidos a partir de solventes de baixa a média polaridade, a exemplo de clorofórmio, acetato de etila, hexano e diclorometano, mostraram-se com menor potencial biológico ao se comparar com as demais frações [23, 34, 36, 40].

Os flavonoides são um grupo de moléculas com capacidade de desempenhar variadas propriedades farmacológicas e de inibir uma gama diversificada de enzimas. Essa classe de compostos, juntamente com os alcaloides e demais compostos fenólicos, justificam diferentes propriedades dos extratos de espécies *Erythroxylum*, a exemplo da anti-hipertensiva, antibiótica e antioxidante [5, 23, 34]. A atividade anti-hipertensiva de *E. laurifolium* e *E. gonocladum* foi atribuída à flavonoides isolados de

suas folhas e partes aéreas, visto que quando as proantocianidinas foram removidas do extrato de etanol de *E. laurifolium* por precipitação com gelatina, a atividade inibitória da ECA foi reduzida significativamente. Astilbina, quercitrina e afzelina promovem inibição *in vitro* da ECA, sendo seus valores dependentes no padrão de substituição dos grupos hidroxila [14-16].

A inibição do crescimento de bactérias gram positivas e gram negativas de *E. sideroxyloides*, *E. laurifolium*, *E. macrocarpum* e *E. hypericifolium* se correlacionam à presença de quercitrina, isoquercitrina e (+) – catequina em seus extratos [55]. Os compostos fenólicos, em especial taninos e flavonoides, também estão relacionados a atividade antimicrobiana e antifúngica de *E. novogranatense* [38], *E. coca* [39], *E. suberosum* [41], *E. subrotundum*, *E. daphnites* [40], *E. sideroxyloides*, *E. laurifolium*, *E. macrocarpum*, *E. hypericifolium* [44], *E. catuaba* [42] *E. ovalifolium* [47] e *E. caatingae* [22]. Tais compostos possuem diferentes mecanismos de ação antibiótica, podendo agir através da inibição da produção de ácido e da enzima glucosiltransferase [38]. Contudo, estudos demonstram que os alcaloides também podem ser responsáveis pela propriedade antimicrobiana de espécies *Erythroxylum* [39, 40].

A atividade antioxidante do gênero é atribuída aos compostos fenólicos dos vegetais, cujos mecanismos de ação estão atrelados a eliminação de radicais livres, propriedades quelantes de metais, capacidade de regular a expressão gênica e ação como co-antioxidantes [12, 34]. Os flavonoides e compostos fenólicos se mostram como importantes doadores de hidrogênio e promissores para reduzir o stress oxidativo, estes podem exercer capacidade em influenciar processos patológicos, a exemplo dos inflamatórios [63], diabetes, aterogênese [34], doença de Alzheimer [59] e na modulação da CYP [8]. O efeito hepatoprotetor de *E. minutifolium* e *E. confusum* também têm sido associados à sua atividade antioxidante, visto que podem fornecer proteção para doenças do fígado ao inibir e eliminar radicais livres [60].

Os alcaloides são outra classe de metabólitos secundários amplamente encontrados em espécies *Erythroxylum*, substâncias estas reconhecidas pela sua potencial atividade anticâncer. Dos extratos de *E. pervillei* e *E. rotundifolium* foram isolados alcaloides tropânicos com capacidade de restaurar a sensibilidade VLB de células KB-V1 multirresistentes. O grupamento dos ésteres aromáticos do grupamento tropano reverte o fenótipo de multirresistências a quimioterápicos através da inibição da glicoproteína P. Para as pervilleinas, postula-se que a unidade *trans*-3,4,5-trimetoxicinamoil na posição C-6 pode ser o requisito estrutural fundamental para a atividade anticancer, já substituintes em C-3 e C-7 podem desempenhar papéis menos importantes [25, 26, 28-30].

Os alcaloides tropânicos isolados de *E. bezerrae* também foram avaliados quanto a sua propriedade anticâncer, contudo apenas eritrobezerrina C apresentou propriedade significativa [33]. Mas não somente substâncias isoladas foram estudadas quanto ao seu potencial antineoplásico, o extrato clorofórmico das cascas de *E. caatingae* demonstrou aumento de morte por apoptose para as linhas celulares HEP-2 e K562, em que possivelmente os ácidos graxos saturados (ácidos oleico, palmitoléico, palmítico e esteárico) levam a ativação de proteínas BCL-2, além dos mediadores de morte celular Bim e Bax, desencadeando na apoptose por via mitocondrial [22]. Outro extrato apresentou atividade citotóxica através da ativação da apoptose, o extrato hexânico de *E. daphnites* reduziu a expressão intracelular de ciclinas D e E e da caspase-3 de células SCC-9 [21]. Já o extrato aquoso das folhas de *E. cuneatum* demonstrou atividade anticancer por outra via de morte celular, em que promoveu a necrose através da disruptura da membrana celular de células HepG2 [11].

A citotoxicidade de extrato de espécies *Erythroxylum* não se aplicam exclusivamente quanto a sua propriedade anticâncer, mas também no que se refere ao seu potencial como antiviral. As atividades anti-herpética e anti-HIV de extratos de folhas e caule de *E. laurifolium* vêm sendo atribuídas a presença de taninos em sua composição, que apresentam capacidade de afetar um ou vários estágios do ciclo de replicação dos vírus, após a penetração e descapsidação, além de se associarem a proteínas do envelope [9, 35, 50]. As espécies *E. catuaba* e *E. citrifolium* também apresentam interessante atividade anti-HIV [51, 53, 54, 66].

É importante destacar também as propriedades dos esteroides 4-metil ergosta-7, 23-dien-3 β -ol e 4-metil ergosta-7, 24(28)-dien-3 β -ol isolados de *E. monogynum*, que vêm demonstrando atividades antioxidantes, anti-glicação e inibidoras da xantina oxidase [2]. Além do alcaloide tropânico 7 β -acetoxi-3 β , 6 β -dibenzoiloxitropano, isolado das folhas de *E. rimosum*, com importante capacidade na inibição de AChE e BuChE [4]. E para mais, o flavonoide astibilina com efeito neuroprotetor, suprimindo a gliose, a superexpressão de α -sinucleína e do estresse oxidativo [59].

Por fim, é necessário ressaltar que a apresentação de uma maior ou menor atividade biológica *in vitro*, além da divergência de resultados entre estudos podem ser justificados por diferentes fatores inerentes à produção de metabolitos secundários de espécies vegetais. Sabe-se que o estado de maturação do órgão recolhido, diferentes locais, estação do ano e horário de coleta, atrelados aos fatores bióticos e abióticos aos quais as plantas foram expostas, podem influenciar na produção e diferentes compostos para uma mesma espécie, ou no quantitativo de substância produzida, influenciando diretamente na atividade biológica avaliada [3].

Finalmente, diversas espécies do gênero *Erythroxylum* apresentaram suas propriedades biológicas validadas através de estudos *in vitro*, corroborando para a ratificação do seu uso popular para diferentes patologias, com destaque para as atividades antioxidante, antibiótica, anticâncer, anti-hipertensiva, antidiabética, neuroprotetora, dentre outras. O gênero *Erythroxylum* é composto por 230 espécies distribuídas em todo o globo, no entanto, apesar de muitos artigos terem sido publicados empregando tais vegetais, foram encontrados estudos validando as propriedades biológicas de apenas 30 espécies, constatando a lacuna de vegetais do gênero a serem avaliados. Destaca-se a atividade anticâncer dos alcaloides de *E. pervillei*, *E. rotundifolium* e *E. pugens*, a propriedade antimicrobiana de extratos de *E. novogranatense*, *E. macrocarpum*, *E. caatingae*, *E. hypericifolium*, e *E. sideroxyloide*, o efeito antiparkinson a partir do composto isolado de *E. gonocladum*, além de *E. laurifolium* por suas atividades antidiabética, anti-hipertensiva, antiviral e antioxidante. Portanto, observa-se a necessidade da realização de mais estudos a fim de elucidar as atividades biológicas de *Erythroxylum sp.*, visto que o gênero se mostrou promissor para o desenvolvimento de medicamentos para as mais diversas indicações, além de contribuir com a validação do seu extenso uso popular.

AGRADECIMENTOS

Agradecemos ao Programa de Pósgraduação em Ciências Farmacêuticas (PPG-FARMA) e ao Programa de Pós-Graduação em Química Aplicada (PGQA) da Universidade do Estado da Bahia (UNEB) pela colaboração e apoio ao trabalho.

CONFLITO DE INTERESSES

Nenhum potencial conflito de interesse foi relatado pelos autores.

REFERÊNCIAS

1. J.S. Lins, A.R.R.A. Silva, C.A.G. Dantas, M.C. Duarte, A.P.N. Prata, R.N.S. Filho, J.F. Tavares, M.S. Silva, V.C.O. Costa, Busca por metabólitos secundários na espécie *Erythroxylum rimosum* O. E. Schulz, *Revista Virtual de Química*, **11**(2), 468-474 (2019).
2. D.A. Restrepo, E. Saenz, O.A. Jara-Muñoz, I.F. Calixto-Botía, S. Rodríguez-Suárez, P. Zuleta, B.G. Chavez, J.A. Sanchez, J.C. D'Auria, *Erythroxylum in focus: An interdisciplinary review of an overlooked genus*, *Molecules*, **24**(20) 3788 (2019).

3. C.M.O. Simões, E.P. Schenkel, J.C.P. Mello, L.A. Mentz, P.R. Petrovick, *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*, Artmed, Porto Alegre, 2017, Vol. 3, p. 486.
4. E.M.O. Ribeiro, L.S. Lima, J.M. David, A.E. Vale, L.M.X. Lopes, J.P. David, A new tropane alkaloid and other constituents of *Erythroxylum rimosum* (Erythroxylaceae), *Phytochemistry Letters*, **6**, 232-235 (2013).
5. E.C. Oliveira, R.A.S. Cruz, N.M. Amorim, M.G. Santos, L.C.S.P. Junior, E.O.F. Sanchez, C.P. Fernandes, R. Garrett, L.M. Rocha, A.L. Fuly, Protective effect of the plant extracts of *Erythroxylum* sp. against toxic effects induced by the venom of *Lachesis muta* snake, *Molecules*, **21**, 1350 (2016).
6. G.M. Pereira, L.G.L. Moreira, T.S.N. Neto, W.A.M. Almeida, J. Almeida-Lima, H.A.O. Rocha, E.G. Barbosa, J.A.S. Zuanazzi, M.V. Almeida, R.M. Grazul, A. Navarro-Vázquez, F. Hallwass, L.S. Ferreira, M.F. Fernandes-Pedrosa, R.B. Giordani, Isolation, spectral characterization, molecular docking, and cytotoxic activity of alkaloids from *Erythroxylum pungens* O. E. Shulz. *Phytochemistry*, **155**, 12-18 (2018).
7. V. Gamarra, C. Fuertes, N. Chávez, D. Contreras, E. Goya, K. Huamantumba, F. Retuerto, G.R. Pacco, Metabolitos detectados en las hojas de *Erythroxylum coca* Lam y *Erythroxylum novogranatense* (Morris) Hieron y evaluación de sus propiedades biológicas mediante bioensayos, *Revista Peruana de Medicina Integrativa*, **2**(4), 828-234 (2017).
8. I. Rodeiro, M.T. Donato, A. Lahoz, J.A. González-Lavaut, A. Laguna, J.V. Castell, R. Delgado, M.J. Gómez-Lechón, Modulation of P450 enzymes by Cuban natural products rich in polyphenolic compounds in rat hepatocytes, *Chemico-Biological Interactions*, **172**(1), 1-10 (2008).
9. H. Fortin, C. Vigor, F. Lohézic-Le Dévéhat, V. Robin, B. Le Bossé, J. Boustie, M. Amoros, *in vitro* antiviral activity of thirty-six plants from La Reunion Island, *Fitoterapia*, **73**, 346-350 (2002).
10. M.S. Al-Said, W.C. Evans, R.J. Grout, Alkaloids of *Erythroxylum macrocarpum* and *E. sideroxyloides*, *Phytochemistry*, **25**(4), 851-853 (1986).
11. R.K. Wesam, A.N. Ghanya, H.H. Mizaton, M. ILham, A. Aishah, Assessment of genotoxicity and cytotoxicity of standardized aqueous extract from leaves of *Erythroxylum cuneatum* in human HepG2 and WRL68 cells line, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **6**(10), 811-816 (2013).

12. M.A. Soobrattee, T. Bahorun, V.S. Neergheen, K. Googoolye, O.I. Aruoma, Assessment of the content of phenolics and antioxidant actions of the Rubiaceae, Ebenaceae, Celastraceae, Erythroxylaceae and Sterculaceae families of Mauritian endemic plants, *Toxicology in Vitro*, **22**, 45-56 (2008).
13. M.A. Piriz, C.A.B. Lima, C.M.R. Jardim, M.K. Mesquita, A.D.Z. Souza, R.M. Heck, Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura, *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, **16**(3), 628-636 (2014).
14. K. Hansen, A. Adersen, U.W. Smiti, U. Nyman, S.B. Christensen, C. Schwartner, H. Wagner, Angiotensin Converting Enzyme (ACE) inhibitory flavonoids from *Erythroxylum laurifolium*, *Phytomedicine*, **2**(4), 313-317 (1996).
15. N. Rummun, V.S. Neergheen-Bhujun, K.B. Pynee, C. Baider, T. Bahorun, The role of endemic plants in Mauritian folkloric medicine. Therapeutic efficacy or placebo effect? *Journal of Ethnopharmacology*, **213**, 111-117 (2017).
16. M.D. Lucas-Filho, G.C. Silva, S.F. Cortes, T.R. Mares-Guia, V. Perpétua Ferraz, C.P. Serra, F.C. Braga, ACE inhibition by astilbin isolated from *Erythroxylum gonocladum* (Mart.) O.E. Schulz, *Phytomedicine*, **17**, 383-387 (2010).
17. C.M.N. Picot, A.H. Subratty, M.F. Mahomoodally, Inhibitory potential of five traditionally used native antidiabetic medicinal plants on α -amylase, α -glucosidase, glucose entrapment, and amyolysis kinetics *in vitro*, *Advances in Pharmacological Sciences*, **2014**, 739834 (2014).
18. A.B. Shori, Screening of antidiabetic and antioxidant activities of medicinal plants, *Journal of Integrative Medicine*, **13**(5), 297-305 (2015).
19. F.M. Mahomoodally, A.H. Subratty, A. Gurib-Fakim, M.I. Choudhary, Antioxidant, antiglycation and cytotoxicity evaluation of selected medicinal plants of the Mascarene Islands, *Complementary and Alternative Medicine*, **12**, 165 (2012).
20. G. Bindu, R.K. Suripeddi, Development and validation of HPTLC method for identification and quantification of sterols from leaves of *Erythroxylum monogynum* Roxb. and *in vitro* evaluation of anti-oxidant and anti-glycation activities, *South African Journal of Botany*, **137**, 24-34 (2021).
21. S.T. Elias, C.C.S. Macedo, L.A. Simeoni, D. Silveira, P.O. Magalhães, A. Lofrano-Porto, R.D. Coletta, F.A.R. Neves, E.N.S. Guerra, Cytotoxic effect of *Erythroxylum daphnites* extract is associated with G1 cell cycle arrest and apoptosis in oral squamous cell carcinoma, *Cell Cycle*, **15** (7), 948-956 (2016).

22. J.S. Aguiar, R.O. Araújo, M.D. Rodrigues, K.X.F.R. Sena, A.M. Batista, M.M.P. Guerra, S.L. Oliveira, J.F. Tavares, M.S. Silva, S.C. Nascimento, T.G. Silva, Antimicrobial, antiproliferative and proapoptotic activities of extract, fractions and isolated compounds from the stem of *Erythroxylum caatingae* Plowman, *International Journal of Molecular Sciences*, **13**(4), 4124-4140 (2012).
23. P. Ramhit, L. Rago, T. Bahorun, V.S. Neergheen-Bhujun, Multi-targeted effects of untapped resources from the Mauritian endemic flora, *South African Journal of Botany*, **115**, 208-216 (2018).
24. T.B.C. Macedo, S.T. Elias, H.M. Torres, F.P. Yarnamoto-Silva, D. Silveira, P.O. Magalhães, A. Lofrano-Porto, E.N.S. Guerra, M.A.G. Silva, Cytotoxic effect of *Erythroxylum suberosum* combined with radiotherapy in head and neck cancer cell lines, *Brazilian Dental Journal*, **27**(1), 108-112 (2016).
25. D. Chávez, B. Cui, H.B. Chai, R. García, M. Mejía, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, J.M. Pezzuto, A.D. Kinghorn, Reversal of multidrug resistance by tropane alkaloids from the stems of *Erythroxylum rotundifolium*, *Journal of Natural Products*, **65**(4), 606-610 (2002).
26. P. Joshi, R.A. Vishwakarma, S.B. Bharate, Natural alkaloids as P-gp inhibitors for multidrug resistance reversal in cancer, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **138**, 273-292 (2017).
27. G.L. Silva, B. Cui, D. Chávez, M. You, H.B. Chai, P. Rosoanaivo, S.M. Lynn, M.J. O'Neill, J.A. Lewis, J.M. Besterman, A. Monks, N.R. Farnsworth, G.A. Cordell, J.M. Pezzuto, A.D. Kinghorn, Modulation of the multidrug-resistance phenotype by new tropane alkaloid aromatic esters from *Erythroxylum pervillei*, *Journal of Natural Products*, **64**(12), 1514-1520 (2001).
28. Q. Mi, B. Cui, D. Chávez, H. Chai, G.A. Cordell, S. Hedayat, H. Zhu, A.D. Kinghorn, J.M. Pezzuto, Characterization of novel tropane alkaloid aromatic esters that reverse the multidrug-resistance phenotype, *Anticancer Research*, **22**(3), 1385-1398 (2002).
29. M. Wang, Z.F. Liu, H. Tang, B.A. Chen, Application of alkaloids in reversing multidrug resistance in human cancers, *Chinese Journal of Natural Medicines*, **16**(8), 561-571 (2018).
30. Q. Mi, B. Cui, D. Lanvit, E. Reyes-Lim, H. Chai, J.M. Pezzuto, A.D. Kinghorn, S.M. Swanson, Pervilleine F, a new tropane alkaloid aromatic ester that reverses multidrug resistance, *Anticancer Research*, **23**(5), 3607-3615 (2003).

31. H.M. Abdallah, A.M. Al-abd, R.S. El-Dine, A.M El-Halawany, P-glycoprotein inhibitors of natural origin as potential tumor chemo-sensitizers: A review, *Journal of Advanced Research*, **6**, 45-62 (2015).
32. Q. Mi, B. Cui, G.L. Silva, D. Lanvit, E. Lim, H. Chai, M.G. Hollingshead, J.G. Mayo, A.D. Kinghorn, J.M. Pezzuto, Pervilleines B and C, new tropane alkaloid aromatic esters that reverse the multidrug-resistance in the hollow fiber assay, *Cancer Letters*, **84**(1), 13-20 (2002).
33. L.S.O. Brito, F.C.L. Pinto, M.O.M. Filho, D.D. Rocha, M.F.M. Mendonza, A.P. Ayala, B.P. Bezerra, M.I.B. Loiola, K.M. Canuto, E.R. Silveira, O.D.L. Pessoa, Tropane alkaloids from the stem bark of *Erythroxylum bezerrae*, *Phytochemistry*, **178**, 112458 (2020).
34. V.S. Neergheen, T. Bahorun, L.S. Jen, O. Aruoma, Bioefficacy of mauritian endemic medicinal plants: assessment of their phenolic contents and antioxidant potential, *Pharmaceutical Biology*, **45**(1), 9-17 (2007).
35. A. Ledoux, M. Cao, O. Jansen, M. Lucia, P.E. Campos, B. Payet, P. Clerc, I. Grodin, E. Girad-Valenciennes, T. Hermann, M. Litaudon, C. Vanderheydt, L. Delang, J. Neyts, P. Leyssen, M. Frederich, J. Smadla, Anti-chikungunya virus and antioxidant activities of 64 endemic plants from the Mascarene Islands, *International Journal of Antimicrobial Agents*, **52**(5), 622-628 (2018).
36. W.H.P. Córdova, M.G. Matos, J. Tabart, C. Kevers, J. Dommes, *In vitro* characterization of antioxidant properties of Cuban endemic varieties of *Erythroxylum alaternifolium* A. Rich. Isolation of two flavonol glycosides, *Journal of the Chilean Chemical Society*, **57**(4), 1340-1343 (2012).
37. A. Poblete, C. López-Alarcón, E. Lissi, A.M. Campos, Oxygen radical antioxidant capacity (ORAC) values of herbal teas obtained employing different methodologies can provide complementary data, *Journal of the Chilean Chemical Society*, **54**(2), 154-157 (2009).
38. V.A. Villanueva, H.M. Nakata, Plantas medicinales: Efecto antibacteriano *in vitro* de *Plantago major* L, *Erythroxylum novogranatense*, Plowman var truxillense y *Camellia sinensis* sobre bacterias de importância estomatológica, *Odontología Sanmarquina*, **13**(2), 21-25 (2010).
39. L.M. Luna-Vílchez, C.D. Díaz-Vélez, F.B. Baca-Dejo, Efecto del extracto acuoso, ácido y alcohólico de las hojas secas de *Erythroxylum coca* var *coca* (coca) en *Tri-*

- chophyton rubrum*, *Trichophyton mentagrophytes*, *Microsporum canis* y *Candida albicans* *in vitro*, *Horizonte Médico*, **17**(1), 25-30 (2017).
40. A.F. Correia, D. Silveira, Y.M. Fonseca-Bazzo, P.O. Magalhães, C.W. Fagg, E.C. Silva, S.M. Gomes, L. Gandolfi, R. Pratesi, Y.K.M. Nóbrega, Activity of crude extracts from Brazilian cerrado plants against clinically relevant *Candida* species, *Complementary and Alternative Medicine*, **16**, 203 (2016).
 41. I.M.P. Violante, L. Hamerski, W.S. Garcez, A.L. Batista, M.R. Chang, V.J. Pott, F.R. Garcez, Antimicrobial activity of some medicinal plants from the Cerrado of the central-western region of Brazil, *Brazilian Journal of Microbiology*, **43**(4), 1302-1308 (2012).
 42. J. Pilna, E. Vlkova, K. Krofta, V. Nesvadba, V. Rada, L. Kokoska, *In vitro* growth-inhibitory effect of ethanol GRAS plant and supercritical CO₂ hop extracts on planktonic cultures of oral pathogenic microorganisms, *Fitoterapia*, **105**, 260-268 (2015).
 43. F.M. Mahomoodally, A. Gurib-Fakim, A.H. Subratty, Antimicrobial Activities and Phytochemical Profiles of Endemic Medicinal Plants of Mauritius, *Pharmaceutical Biology*, **43**(3), 237-242 (2005).
 44. A. Gurib-Fakim, H. Subratty, F. Narod, J. Govinden-Soulange, F. Mahomoodally, Biological activity from indigenous medicinal plants of Mauritius, *Pure and Applied Chemistry*, **77**(1), 41-51 (2005).
 45. L. Jelager, A. Gurib-Fakim, A. Adsersen, Antibacterial and antifungal activity of medicinal plants of Mauritius, *Pharmaceutical Biology*, **36**(3), 153-161 (1998).
 46. O. Rangasamy, G. Raelison, F.E. Rakotoniriana, K. Cheuk, S. Urverg-Ratsimamanga, J. Quetin-Leclercq, A. Gurib-Fakim, A.H. Subratty, Screening for anti-infective properties of several medicinal plants of the Mauritian flora, *Journal of Ethnopharmacology*, **109**, 331-337 (2007).
 47. M.D.C. Sales, H.B. Costa, P.M.B. Fernandes, J.A. Ventura, D.D. Meira, Antifungal activity of plant extracts with potential to control plant pathogens in pineapple, *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **6**(1), 26-31 (2016).
 48. V. Venkatesalu, N. Gopalan, C.R. Pillai, V. Singh, M. Chandrasekaran, A. Senthilkumar, N. Chandramouli, *In vitro* anti-plasmodial activity of some traditionally used medicinal plants against *Plasmodium falciparum*, *Parasitology Research*, **111**, 497-501 (2012).

49. J.F.O. Costa, *Investigação de atividades anti-Leishmania amazonensis, anti-Trypanosoma cruzi e imunomoduladora em extratos de plantas do semiárido brasileiro*, dissertação de mestrado, Universidade Federal da Bahia, 2004, 80 p.
50. F. Lohezic, M. Amoros, J. Boustie, L. Girre, Antitherpetic activity of *Erythroxylum laurifolium* (Erythroxylaceae), *Pharmacy and Pharmacology Communications*, **5**(3), 249-253 (1999).
51. H. Manabe, H. Sakagami, H. Ishizone, H. Kusano, M. Fujimaki, C. Wada, N. Komatsu, H. Nakashima, T. Murakami, N. Yamamoto, Effects of Catuaba extracts on microbial and HIV infection, *In Vivo*, **6**(2), 161-166 (1992).
52. H. Sakagami, T. Kushida, T. Oizumi, H. Nakashima, T. Makino, Distribution of lignin-carbohydrate complex in plant kingdom and its functionality as alternative medicine, *Pharmacology & Therapeutics*, **128**(1), 91-105 (2010).
53. A. Mandal, D. Biswas, B. Hazra, Natural products from plants with prospective anti-HIV activity and relevant mechanisms of action, *Studies in Natural Products Chemistry*, **66**(1), 225-271 (2020).
54. I.I. Matsuse, Y.A. Lim, M. Hattori, M. Correa, M.P. Gupta, A search for anti-viral properties in Panamanian medicinal plants. The effects on HIV and its essential enzymes, *Journal of Ethnopharmacology*, **64**(1), 15-22 (1999).
55. F.M. Mahomoodally, A. Mesaik, M.I. Choudhary, A.H. Subratty, A. Gurib-Fakim, *In vitro* modulation of oxidative burst via release of reactive oxygen species from immune cells by extracts of selected tropical medicinal herbs and food plants, *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **5**(6), 440-447 (2012).
56. Y.W. Chin, W.P. Jonest, T.J. Waybright, T.G. McCloud, P. Rasoanaivo, G.M. Cragg, J.M. Cassady, A.D. Kinghorn, Evaluation of the cholinergic and adrenergic effects of two tropane alkaloids from *Erythroxylum pervillei*, *Phytotherapy Research*, **21**(10), 1002-1005 (2007).
57. Z. Zhao, H. Song, J. Xie, T. Liu, X. Zhao, X. Chen, X. He, S. Wu, Y. Zhang, X. Zheng, Research progress in the biological activities of 3,4,5-trimethoxycinnamic acid (TMCA) derivatives, *European Journal of Medicinal Chemistry*, **173**, 213-227 (2019).
58. K. Luck, J. Jirschitzka, S. Irmisch, M. Huber, J. Gershenzon, T.G. Köllner, CYP79D enzymes contribute to jasmonic acid-induced formation of aldoximes

- and other nitrogenous volatiles in two *Erythroxylum* species, *BMC Plant Biology*, **16**, 215 (2016).
59. Y.L. Zhu, M.F. Sun, X.B. Jia, K. Cheng, Y.D. Xu, Z.L. Zhou, P.H. Zhang, C.M. Oiao, C. Cui, X. Chen, X.S. Yang, Y.O. Shen, Neuroprotective effects of Astilbin on MPTP-induced Parkinson's disease mice: Glial reaction, α -synuclein expression and oxidative stress, *International Immunopharmacology*, **66**, 19-27 (2019).
 60. I. Rodeiro, M.T. Donato, I. Martínez, I. Hernández, G. Garrido, J.A. González-Lavaut, R. Menéndez, A. Laguna, J.V. Castell, M.J. Gómez-Lechón, Potential hepatoprotective effects of new Cuban natural products in rat hepatocytes culture, *Toxicology in Vitro*, **22**, 1242-1249 (2008).
 61. N.A. Suliman, M.A.M. Moklas, C.N.M. Taib, M.I. Adenan, M.T.H. Baharuldin, R. Basir, Z. Amom, Morphine antidependence of *Erythroxylum cuneatum* (Miq.) Kurz in neurotransmission processes *in vitro*, *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, **2016**, 3517209 (2016).
 62. M.L. Barreiros, J.P. David, J.M. David, L.M.X. Lopes, M.S. Sá, J.F.O. Costa, M.Z. Almeida, Ryanodane diterpenes from two *Erythroxylum* species, *Phytochemistry*, **68**(13), 1735-1739 (2007).
 63. R.N. Takahashi, J.B. Calixto, I.M. Costa, T.C.M. Lima, G.S. Morato, M. Nicolau, G.A. Rae, R.M.R. Valle, R.A. Yunes, Análise química e perfil farmacológico de *Erythroxylum argentinum*, *Supl. Acta Amazônica*, **18**(1-2), 407-429 (1998).
 64. K.C. Santos, A.P.O. Monte, J.T. Lima, L.A.A. Ribeiro, R.C. Palheta-Junior, Role of NO-cGMP pathway in ovine cervical relaxation induced by *Erythroxylum caatingae* Plowman, *Animal Reproduction Science*, **164**, 23-30 (2016).
 65. C. Kletter, S. Glasl, A. Presser, I. Werner, G. Reznicek, S. Narantuya, S. Cellek, E. Haslinger, J. Jurenitsch, Morphological, chemical and functional analysis of catuaba preparations, *Planta Medica*, **70**(10), 993-1000 (2007).
 66. B. Zanolari, D. Guilet, A. Marston, E.F. Queiroz, M.Q. Paulo, K. Hostettmann, Tropane alkaloids from the bark of *Erythroxylum vacciniifolium*, *Journal of Natural Products*, **66**(4), 497-502 (2003).

COMO CITAR ESTE ARTIGO

L. Matos de Macêdo, L.C. de Souza-Neta, E.M. de Oliveira-Ribeiro, A.L. Braga-Teles, Atividades biológicas avaliadas *in vitro* de espécies do gênero *Erythroxylum*: uma revisão de literatura, *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.*, **51**(1), 316-347 (2022).