

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS
Programa de Pós-Graduação em Botânica

Marcos Lorenzi Martins

**Lactonas sesquiterpênicas e flavonas de *Lapidia*
apicifolia Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae):
atividades citotóxica e fitotóxica**

**Sesquiterpene lactones and flavones from *Lapidia*
apicifolia Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae):
cytotoxic and phytotoxic activities**

São Paulo
2022

Marcos Lorenzi Martins

**Lactonas sesquiterpênicas e flavonas de *Lapidia
apicifolia* Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae):
atividades citotóxica e fitotóxica**

**Sesquiterpene lactones and flavones from *Lapidia
apicifolia* Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae):
cytotoxic and phytotoxic activities**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo para obtenção do Título de Mestre em Botânica, na área de Recursos econômicos vegetais

Orientador: Prof. Dr. Marcelo J. Pena Ferreira

São Paulo
2022

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica elaborada pelo Serviço de Biblioteca do Instituto de Biociências da USP, com os dados fornecidos pelo autor no formulário: 'https://biblioteca.ib.usp.br/ficha-catalografica/src/ficha.php'

Marcos, Lorenzi Martins
Lactonas sesquiterpênicas e flavonas de *Lapidia apicifolia* Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae):
Atividades citotóxica e fitotóxica / Marcos Lorenzi Martins ; orientador Marcelo José Pena Ferreira -- São Paulo, 2022.
88 p.

Dissertação (Mestrado) -- Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo. Ciências Biológicas (Botânica).

1. Compositae. 2. *Lapidia*. 3. Lactonas Sesquiterpênicas. 4. Flavonas. 5. Produtos Naturais. I. Ferreira, Marcelo José Pena, orient. Título.

Bibliotecária responsável pela catalogação:
Elisabete da Cruz Neves – CRB – 8/6228

Comissão Julgadora:

Prof(a). Dr(a).

Prof(a). Dr(a).



Prof. Dr. Marcelo J. Pena Ferreira
Orientador

À memória de Rosmari Almeida – Avó e mãe, grande responsável por despertar meu amor pela botânica.

À minha família, pelo exemplo de força, união, fé e afeto que nos permitiu passar por momentos delicados nestes últimos anos.

AGRADECIMENTOS

Agradeço em primeiro lugar aos meus pais, Rozaimé e Airton, por depositarem em mim todo amor e dedicação, sendo os primeiros a exercer magistralmente o ato de ensinar. Por correrem, para que eu pudesse caminhar.

Aos meus irmãos, Helena e Matheus, por todos os olhares de orgulho e infinitos conselhos que me deram força para que este momento chegasse. E por acima de tudo acreditarem em mim me estendendo as mãos quando sempre precisei.

Aos meus avós, presentes e já não mais presentes neste plano. Agradeço o conhecimento que foi me passado através das inúmeras gerações, espero de algum modo contribuir ainda mais à nossa ancestralidade e lhes orgulhar.

Aos meus amigos do laboratório de fitoquímica. Apesar da pandemia ter impedido a criação de laços mais fortes, eu sou eternamente grato por me acolherem e me ajudarem nos momentos em que mais precisei e tudo parecia muito confuso.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pela bolsa concedida sob número de processo 133839/2020-6.

E acima de tudo, indispensavelmente, ao meu incrível orientador Prof. Dr. Marcelo J. Pena Ferreira, por ter sido tão receptivo e me dado a oportunidade de trabalhar em sua companhia, sinto muito orgulho em ser teu aluno. Agradeço pelas conversas, por me ajudar em momentos delicados e confusos desta jornada e pela dedicação que você tem, não apenas comigo, mas com todos seus alunos. Obrigado pela inspiração, hoje e para sempre.

” Uma longa viagem começa com um único passo”

Lao-Tsé

ÍNDICE

| | |
|--|----|
| 1. INTRODUÇÃO..... | 8 |
| 1.1. Características gerais de Asteraceae | 8 |
| 1.2. Importância econômica..... | 11 |
| 1.3. Importância medicinal e ecológica | 13 |
| 1.4. Eupatorieae..... | 16 |
| 2. OBJETIVO GERAL | 20 |
| 2.1. Objetivos Específicos..... | 20 |
| 3. MATERIAIS E MÉTODOS | 21 |
| 3.1. Coleta do Material Vegetal..... | 21 |
| 3.2. Instrumentos e Metodologias | 23 |
| 3.3. Materiais e Reagentes empregados | 25 |
| 3.3.1. Solventes e Reagentes | 25 |
| 3.3.2. Colunas e Placas Cromatográficas..... | 25 |
| 3.3.3. Preparo das amostras para CLAE | 25 |
| 3.4. Procedimentos Experimentais | 25 |
| 3.4.1. Obtenção do teor de ceras..... | 26 |
| 3.4.2. Obtenção do extrato em diclorometano da superfície das folhas | 26 |
| 3.4.3. Partição do extrato em diclorometano..... | 26 |
| 3.4.4. Análise e identificação da fase hexânica do extrato em DCM da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 27 |
| 3.4.5. Fracionamento cromatográfico da fase metanólica do extrato em DCM da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 27 |
| 3.4.6. Fracionamento por CLAE semipreparativo e isolamento dos metabólitos da fase metanólica do extrato em DCM da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 28 |
| 3.4.7. Identificação por adição de padrões dos componentes químicos da fase metanólica do extrato em DCM da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 30 |
| 3.5. Atividade Biológica..... | 33 |

| | |
|--|----|
| 3.5.1 Avaliação da atividade citotóxica da fase metanólica e substâncias isoladas obtidas do extrato em DCM da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 33 |
| 3.5.2. Avaliação da atividade fitotóxica da fase metanólica e hexânica do extrato em DCM da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 33 |
| 3.5.2.1. Ensaio de germinação e crescimento inicial | 33 |
| 4. RESULTADOS E DISCUSSÃO | 35 |
| 4.1. Substâncias identificadas na fase hexânica da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 35 |
| 4.2. Substâncias identificadas na fase metanólica da superfície foliar de <i>L. apicifolia</i> | 41 |
| 4.2.1. Identificação dos flavonoides | 44 |
| 4.2.2 Identificação da lactona sesquiterpênica | 50 |
| 4.3. Atividades biológicas..... | 55 |
| 4.3.1. Avaliação da atividade citotóxica | 55 |
| 4.3.2. Avaliação da atividade fitotóxica | 58 |
| 5. CONSIDERAÇÕES FINAIS | 69 |
| 6. RESUMO | 71 |
| 7. ABSTRACT | 72 |
| 8. REFERÊNCIAS | 73 |

1. INTRODUÇÃO

1.1. Características gerais de Asteraceae

As angiospermas constituem um dos grupos vegetais mais notáveis de plantas, e seus representantes apresentam variações em características morfológicas, genéticas e químicas, além de constituírem suma importância em diversos aspectos como, por exemplo, atuando na manutenção do equilíbrio ecológico da Terra e constituindo fontes de alimentos que possibilitam a subsistência da humanidade. O nome angiosperma deriva do grego *angeion*, que significa urna, e *sperma*, que significa semente, sendo a principal característica deste grupo. Na flor, os óvulos estão protegidos no interior de uma estrutura denominada ovário, que se desenvolverá posteriormente no fruto portador da semente, após o processo de polinização. As flores compõem uma sinapomorfia responsável pela reprodução destes organismos (GONÇALVES & LORENZI, 2007; RAVEN et al., 2014).

Asteraceae, também conhecida como Compositae, ocupa lugar de grande destaque na filogenia das Angiospermas, sendo uma das mais diversas famílias monofiléticas de plantas vasculares. O monofiletismo da família é caracterizado pela presença de inflorescências em capítulo com maturação centrípeta, anteras sinânteras e ovário bicarpelar ínfero com óvulo basal reto que se desenvolve no fruto seco ou complexo conhecido como cipsela, do qual conta com a presença das sépalas modificadas em pappus (JANSEN & PALMER, 1988; ROQUE & BAUTISTA, 2008; FUNK et al., 2009).

A família possui distribuição cosmopolita, compreendendo cerca de 10% das Angiospermas mundiais desenvolvendo-se desde florestas até pastagens de altas elevações, sendo representadas em menor número em florestas tropicais úmidas e mais comuns em áreas abertas. Dos diferentes hábitos, as espécies variam de anuais ou perenes, herbáceas, arbustivas e lianas, raramente árvores e epífitas verdadeiras (ROQUE & BAUTISTA, 2008; FUNK et al., 2009).

As classificações filogenéticas de Asteraceae sofreram grandes modificações com o passar do tempo através de integrações de novas ferramentas de estudo. Recentemente os estudos de Panero & Funk (2008) foram os responsáveis por

reconhecer 12 subfamílias e 43 tribos de acordo com análises filogenéticas utilizando diferentes marcadores moleculares. A América do Sul por sua vez é frequentemente relacionada como centro de dispersão e origem (BARREDA et al., 2012) possuindo, também, um elevado número de representantes da família, onde o maior componente taxonômico da riqueza das espécies pertence a subfamília Asteroideae (FUNK et al., 2009; PANERO & CROZIER, 2016). No Brasil, a tribo Eupatorieae é a mais rica e diversificada contendo 85 gêneros e 615 espécies (ROQUE et al., 2017).

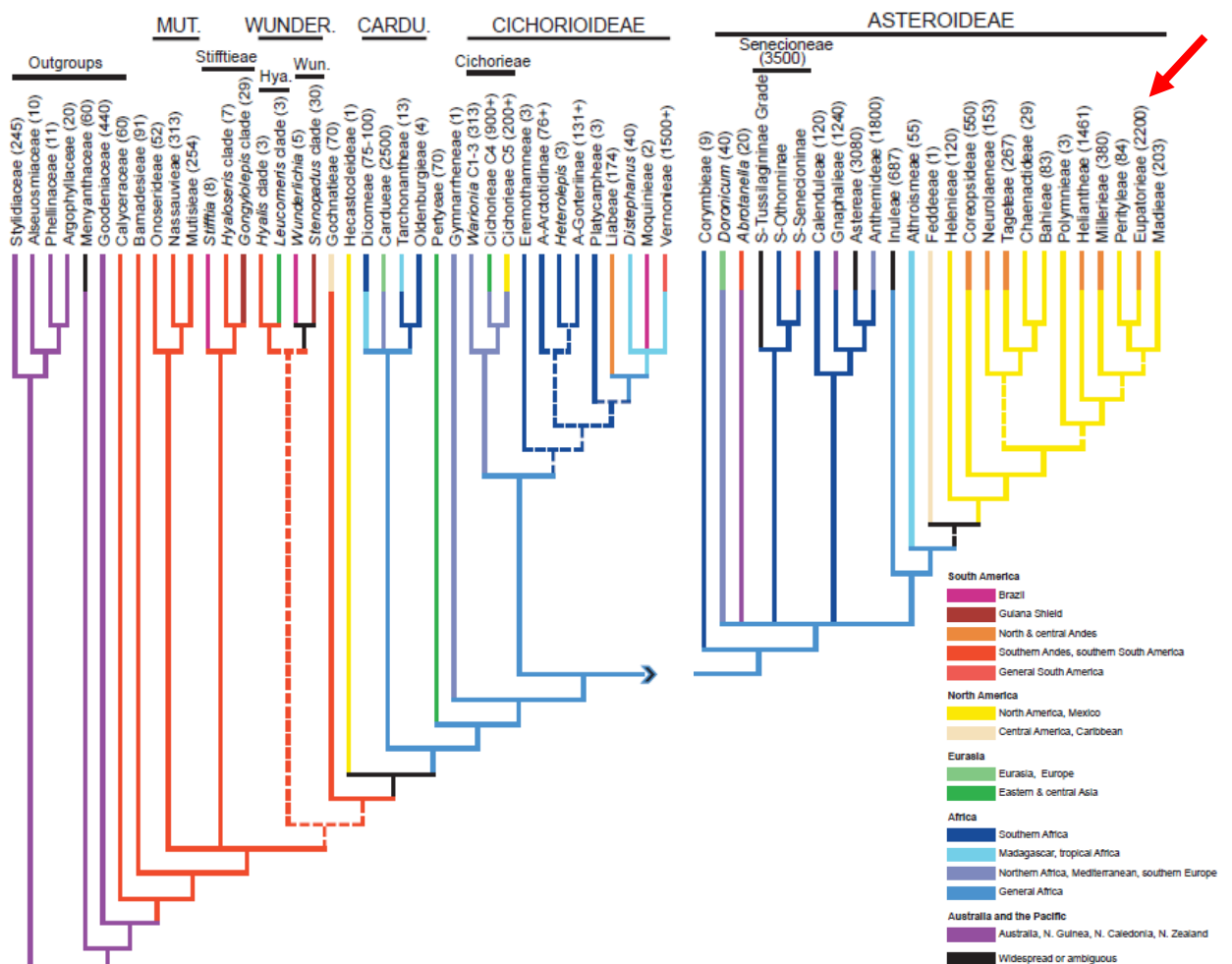


Figura 1 - Árvore filogenética de Asteraceae (FUNK et al., 2009). As tribos ou clados foram representados de um a quatro terminais. Os ramos internos foram coloridos de acordo com a distribuição do táxon ou a otimização destas distribuições. Os números dos taxa terminais refletem o número de espécies naquele clado. Algumas áreas foram combinadas (por exemplo, México e América do Norte) e o vermelho em Vernonieae representa a América Tropical. Subfamílias com mais de uma tribo são indicadas em letras maiúsculas. É possível correlacionar a dispersão da família pelos continentes, destacando a variação de representantes das tribos mais basais para as mais recentes, onde nota-se proeminente diversidade linear assimétrica entre as tribos como, por exemplo, em Eupatorieae destacada pela seta vermelha.

Determinados processos são relacionados com a mega diversidade e diversificação assimétrica de Asteraceae, podendo ser ampliados por evoluções em inovações importantes, das quais facilitaram o uso de novos recursos ou recursos não utilizados na ausência de organismos competidores, podendo resultar em radiações adaptativas (PANERO & CROZIER 2016). Certas características são apontadas como as responsáveis pelo sucesso adaptativo e evolutivo da família, entre elas a morfologia da inflorescência, organizada em capítulo, característica marcante, mas não exclusiva de Asteraceae, presentes em outras famílias como Apiaceae, Calyceraceae e Goodeniaceae, embora não tão diversas e nem exibindo a integração floral típica de Asteraceae (CRONQUIST, 1977; WEBERLING, 1992; FUNK et al., 2009). As brácteas externas e sépalas modificadas produzem um involúcro que protege as flores de ataques por herbívoros, e o pappus possui uma dupla função vantajosa no que diz respeito a proteção, também sendo amplamente relacionada com a dispersão anemocórica transoceânica (CARLQUIST, 1976; STUESSY & SPOONER, 1988; STUESSY & GARVER, 1996).

A diversidade química, representada pela grande variedade de compostos amargos e tóxicos que incluem a produção dos metabólitos secundários produzidos pelas asteráceas, são conhecidos por desempenharem diferentes papéis, tendo como principais representantes os flavonoides, terpenoides, poliacetilenos, cumarinas e benzofuranos que podem variar de acordo com as relações filogenéticas estabelecidas na família (CRONQUIST, 1977; CALABRIA et al., 2007; JEFFREY, 2007; ROQUE & BAUTISTA, 2008; FUNK et al., 2009). Uma das fontes de inovação que pode proporcionar ganho ou perda de funções, decorre de alterações nas expressões de genes e é comumente associado a processos de poliploidia (COMAI, 2005; EDGER & PIRES, 2009; SCHRANZ et al., 2012; TANK et al., 2015), sendo um dos exemplos mais recentes na história da família, o clado de frutos fitomelânicos (PF), compreendendo cerca de 98% da aliança Heliantheae cujas espécies estão distribuídas em maioria nas Américas (PANERO, 2007; PANERO & FUNK, 2008). Responsável pelo aumento da deposição de fitomelanina nos frutos, tal característica está fortemente ligada a resistência contra danos causados por fatores ambientais extremos nas sementes, como a dessecação e conferindo proteção contra predação por insetos herbívoros (PANDEY et al., 2014).

1.2. Importância econômica

A busca por espécies com grande importância econômica em Asteraceae sempre foi alvo de muitas especulações e estudos. Os integrantes desta família são descritos em diferenciadas categorias de usos, exceto fibras, madeira e seus produtos (FUNK et al., 2009). Contando com a presença de representantes amplamente conhecidos, sendo estes grandes contribuintes nos setores alimentares do mundo, mas obtendo importante espaço em outras áreas da economia como bebidas, adoçantes, medicamentos, especiarias ou temperos, inseticidas, plantas ornamentais, dentre outras.

Refletindo a interação de Asteraceae com organismos ao redor do mundo, a família é uma das mais importantes fontes vegetais de inseticidas comercialmente eficazes, devido a presença de compostos conhecidos como piretrinas (FUNK et al., 2009; HATA et al., 2011). As piretrinas são metabólitos secundários compostos por ésteres de derivados dos ácidos crisantêmico e piretróico com os álcoois piretrolona, cinerolona ou jasomolona, extraídos das inflorescências quase maduras de *Tanacetum cinerariifolium* (Trev.) Sch. Bip. (sinônimos *Chrysanthemum cinerariifolium* (Trevir.) Vis. e *Pyrethrum cinerariifolium* (Trevir.)), nativas do Oriente Médio e Europa. A resistência a estes compostos é baixa, além de possuírem potente efetividade inseticida contando com um rápido efeito paralisante. Outras vantagens das piretrinas é que se degradam em um período curto no ambiente e não possuem toxicidade à organismos como aves e mamíferos. Durante a segunda guerra mundial, viu-se um aumento significativo na demanda de piretrinas para o controle de pragas como pulgas, piolhos, moscas, e incorporados em cremes para sarna (DEWICK, 2009; FUNK et al., 2009; HATA et al., 2011; MATSUDA, 2012).

Em relação as principais culturas alimentares de Compositae, os caules e folhas ocupam um espaço de grande importância como, por exemplo, as folhas de *Lactuca sativa* L. conhecida popularmente como alface, descrita como cultígeno está intimamente ligada a forma domesticada de *Lactuca serriola* L., nativa da Ásia Menor. A planta era muito apreciada por egípcios, gregos e romanos (HARLAN, 1986) difundindo-se assim pela Europa sofrendo inúmeros processos seletivos através do tempo em suas características, tanto morfológicas, no que diz respeito a obtenção de espécies com culturas frondosas, pálidas, tenras e a redução dos espinhos nas folhas, quanto químicas, devido a atenuação do látex e outros compostos ligados ao amargor.

Após sua introdução na América do norte durante a colonização, é atualmente o centro de exportação desta planta e suas diferentes variações para o mundo. A espécie *Cynara cardunculus* var. *scolymus* (L.) Fiori (alcachofra) nativa da região Mediterrânea, uma das poucas culturas em que as inflorescências são comidas imaturas, uma vez que estas regiões do vegetal acumulam uma maior quantidade de amido (FUNK et al., 2009).

As raízes e tubérculos de Asteraceae por sua vez não são tão apreciadas, pois não armazenam grandes quantidades de amido. Em vez disso, o armazenamento é feito principalmente em forma de inulina, um frutano (polímero da frutose) (TERTULIANO & FIGUEIREDO-RIBEIRO, 1993; VAN LAERE & VAN DEN ENDE, 2002; FUNK et al., 2009). A inulina é considerada uma fonte pobre em carboidratos, sendo apenas metabolizada pela microbiota do intestino grosso e, quando ingerida em grandes quantidades, podem gerar um proeminente desconforto abdominal. Por sua vez, este composto é utilizado comercialmente na indústria alimentar, sendo convertida em frutose e glicose através da hidrólise (FUNK et al., 2009). Apesar de Asteraceae originar grande diversidade de raízes e caules, poucas espécies possuem seu uso e cultivos em escala limitada como *Arctium lappa* L (raiz de Gobo) e *Polymnia sonchifolia* Poepp (batata yacon), que apresenta pronunciada atividade antioxidante e citotóxica (LACHMAN & FERNÁNDEZ, 2007; MOREIRA SZOKALO et al., 2020).

Das folhas de Asteraceae com amplo uso econômico, destaca-se a espécie herbácea nativa do Paraguai *Stevia rebaudiana* (Bertoni), utilizadas para extração de adoçante. Suas folhas contêm *ent*-caurenos conhecidos como esteviosídeos e rebaudiosídeos, os quais possuem poder adoçante superior ao da sacarose de acordo com a concentração. Por não serem metabolizados, são amplamente empregados como alternativas em dietas para portadores da diabetes (TANAKA, 1982; FUNK et al., 2009; BA et al., 2014). Muitas sementes de Compositae são bem representadas economicamente e ocupam o quarto lugar no ranking de óleos consumíveis mundialmente devido ao óleo de girassol. Obtido das sementes de *Helianthus annuus* L. através de procedimentos como extração a frio ou por solventes, sendo esta segunda responsável pela obtenção de um óleo considerado “*premium*”, por possuir uma coloração mais clara, sabor suave, alto ponto de ebulição, altos níveis de ácido linoleico responsável pelo auxílio na redução do colesterol total e LDL, especial no apoio à saúde do coração. Na composição, 90% dos ácidos graxos são insaturados como o oleico e linoleico. Além de produzir um óleo de alta qualidade, a farinha que

sobra após o processo de remoção é útil como ração animal (SEILER & BROTHERS, 1999; FUNK et al., 2009;).

1.3. Importância medicinal e ecológica

A família conta com a presença de inúmeras espécies que são utilizadas como ervas medicinais ou remédios tradicionais (FUNK et al., 2009). Devido a pronunciada variação na composição química destes organismos, tais espécies são capazes de apresentar propriedades farmacológicas, constituindo alternativas no tratamento de uma ampla gama de condições. Diversos pesquisadores investigam tais propriedades extensivamente desde tempos antigos, e estas investigações estimularam o desenvolvimento e aperfeiçoamento de técnicas como a separação cromatográfica, métodos espectrométricos e espectroscópicos, que hoje constituem fundamentos de grande relevância nos estudos de isolamento e aplicações destas substâncias (CROTEAU et al., 2000).

Em grande parte dos casos um dos principais responsáveis pelos efeitos terapêuticos esperados em Asteraceae estão relacionados à presença de compostos conhecidos como sesquiterpenos, lactonas sesquiterpênicas e flavonoides (FUNK et al., 2009). Das flores secas de *Matricaria recutita* L., a espécie herbácea popularmente conhecida como camomila, empregada na confecção de chás, foram isolados cerca de 120 metabólitos (MANN & STABA, 1986), dentre os quais destaca-se a presença do sesquiterpeneo α -bisabolol e do flavonoide apigenina sendo ambos responsáveis, respectivamente, pelas ações medicinais antiespasmódicas (ACHTERRATH-TUCKERMANN et al., 1980) e antiinflamatórias (SMOLINSKI & PESTKA, 2003), dentre outras apresentadas pela espécie (MCKAY & BLUMBERG, 2006; FUNK et al., 2009). Do gênero *Artemisia* é originada a bebida absinto e, por meio dos conhecimentos tradicionais fitoterápicos de *Artemisia annua* L., obteve-se a lactona sesquiterpênica artemisinina. Esta substância e seus derivados apresentaram grande capacidade antiprotozoária inibindo o desenvolvimento dos parasitas de *Plasmodium* sp. e constituindo, atualmente, um dos principais e mais efetivos medicamentos contra a malária. Dada a importância medicinal da artemisinina, a professora encarregada pelo isolamento da substância recebeu o prêmio Nobel de Medicina e Fisiologia em 2015. A descoberta da artemisinina demonstra que os estudos envolvendo compostos químicos produzidos por plantas, constituem recurso rico e promissor na descoberta

e desenvolvimento de novos fármacos (TANG & EISENBRAND, 1992; FUNK et al., 2009; CHEN & XU, 2016).

O emprego das asteráceas é particularmente refletido em diferentes locais do mundo, constituindo parte essencial de culturas e etnias. A rica variedade da família na flora brasileira conta com a presença de 326 gêneros dos quais 71 são endêmicos e 2.205 espécies sendo 2.006 endêmicas, distribuídas em todas as regiões fitogeográficas do país (BRAZIL FLORA GROUP, 2021). A medicina tradicional brasileira por sua vez, constitui uma rica mistura dos conhecimentos de povos indígenas, africanos e europeus, sendo constantemente modificados pela cultura moderna (BRITO & BRITO, 1993). Por consequência o Sistema Único de Saúde (SUS) no início de 1990 buscou estudar os compostos ativos de plantas utilizadas medicinalmente em território nacional, através da elaboração da Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). A fim de incorporar a prática da fitoterapia sob uma maneira mais segura no sistema de saúde brasileiro, o RENISUS conta hoje com a seleção de 71 espécies das quais 12 são asteráceas, dos gêneros *Artemisia* (TALEGHANI et al., 2020), *Baccharis* (JARAMILLO-GARCÍA et al., 2018), *Bidens* (AMARAL et al., 2020), *Mikania* (PUENTE et al., 2019), *Vernonia* (DA SILVA et al., 2017), produtoras de diferentes compostos (**Figura 2.**) que auxiliam no tratamento de doenças.

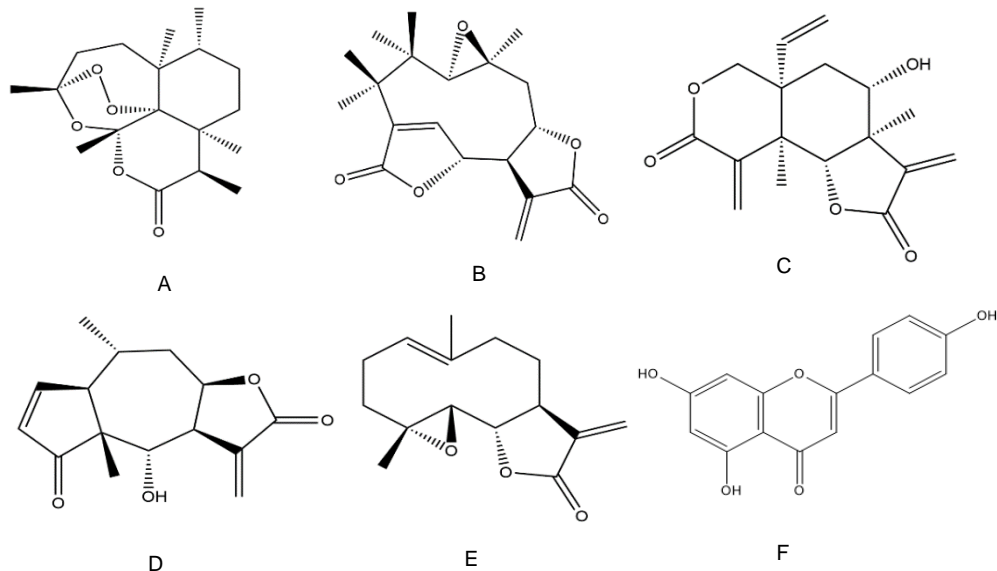


Figura 2 - Lactonas sesquiterpênicas (A-E) e flavona (F) medicinalmente ativos de Asteraceae. A: Artemisinina (TALEGHANI et al., 2020). B: Desoximikanilida (PUENTE et al., 2019). C: Vernolepina (LAEKEMAN et al., 1985). D: Helenalina (KRIPLANI & GUARVE, 2020). E: Partenólideo (PAGÁN et al., 2008). F: Apigenina (AVALLONE et al., 2000)

Os gêneros destacados são amplamente utilizados na medicina tradicional e promissores no desenvolvimento de novos fármacos antitumorais. O câncer é uma doença causada por uma divisão descontrolada de células anormais em certas regiões do organismo, sendo muitas vezes referido como tumores ou neoplasias. Considerada a principal causa de morte nas Américas, em 2020, foi responsável por 1,4 milhões de mortes, das quais 47% em pessoas com menos de 70 anos (PAHO, 2022). O desenvolvimento do câncer está ligado a fatores de risco, dentre eles os fatores comportamentais, mutações consecutivas em células germinativas e exposição a fatores externos, físicos, químicos e biológicos, desempenhando um papel importante no estabelecimento da patologia. A metástase é a fase mais crítica da doença, na qual ocorre a propagação do câncer do local inicial para outros órgãos adjacentes ou periféricos (PAHO, 2018). Os tratamentos quimioterápicos tornam-se um dos mais adotados através da utilização de drogas, a fim de evitar a reprodução das células cancerígenas. Dentre as classes de quimioterápicos, alguns componentes de Asteraceae são empregados como as lactonas sesquiterpênicas helenalina (KRIPLANI & GUARVE, 2020), obtida dos extratos de *Arnica montana* L., e a vernolepina (TU et al., 2015), isolada dos frutos secos de *Vernonia amygdalina* L., ambas apresentam grande capacidade supressora do crescimento das células neoplásicas por diferentes mecanismos de ação. O estudo de Monks e colaboradores (2002) também destaca atividade citotóxica “*in vitro*” ligada principalmente a presença de lactonas sesquiterpênicas e flavonoides nos extratos de diferentes espécies da família.

Analogamente, Asteraceae mostra-se promissora na permeação de relações ecológicas, estabelecendo relações alelopáticas entre os indivíduos. Alelopatia constitui um fenômeno mediado entre duas espécies, onde plantas, algas, bactérias ou fungos são capazes de liberar compostos no ambiente influenciando, deste modo, o estabelecimento de diferentes sistemas biológicos (WATANABE et al., 2014). Um dos mecanismos apresentados por esse fenômeno é o da fitotoxicidade, visto que muitas plantas são conhecidas por interagirem quimicamente com outras plantas ao redor, influenciando negativamente seu crescimento e desenvolvimento (WATANABE et al., 2014, CHENG & CHENG, 2015, MUSHTAQ et al., 2020). Esta atividade está amplamente relacionada a produção de metabólitos secundários, incluindo compostos originários das classes dos flavonoides, terpenoides, benzofuranos e cumarinas (EINHELLIG & LEATHER, 1988; WATANABE et al., 2014).

Tendo em vista que um dos principais problemas envolvendo grandes culturas está relacionado com a presença de ervas-daninhas, que afetam a produtividade do cultivo especialmente devido a competição por recursos nutricionais inorgânicos (OERKE, 2005), uma das maneiras mais comuns e eficientes de controle destes organismos é sob o manejo de herbicidas sintéticos, substituindo o trabalho manual, animal e o controle mecânico (HEAP, 2014; SUZUKI et al., 2019). No entanto é cada vez mais forte o controle da composição de tais herbicidas, sendo muitas vezes banidos ou severamente estritos ao redor do mundo (HOSSEN et al., 2020), visto que seus usos podem acarretar diferentes riscos a curto e longo prazo, onde além do alto custo, o uso em excesso causa danos à saúde humana e aos diferentes ecossistemas devido ao acúmulo de seus resíduos, atuando também como promotores da seleção constante de espécies resistentes a tais herbicidas (KHANH, 2005; HEAP, 2014; LANDRIGAN, 2015; MAHMOOD et al., 2016; SUZUKI et al., 2019; SAROJ et al., 2020).

Uma possível abordagem para o controle destes problemas acarretados pelo uso de tais compostos é traduzida na busca imprescindível de novas substâncias com diferentes e mais efetivos mecanismos de ação ecologicamente sustentáveis (SUZUKI et al., 2019). Deste modo, espécies de Asteraceae vêm sendo estudadas como fonte sustentável no desenvolvimento de novos métodos de controle de espécies invasoras ou daninhas, e a atividade fitotóxica está fortemente relacionada a presença de sesquiterpenos e lactonas sesquiterpênicas (RODRIGUEZ et al., 1976; PICMAN, 1986; MACÍAS et al., 1996; FUKUSHI et al., 1998; CHON et al., 2005; CHEN et al., 2017; SUZUKI et al., 2019; HOSSEN et al., 2020; IVĂNESCU et al., 2021).

1.4. Eupatorieae

Eupatorieae pertence ao clado PF e é reconhecida como monofilética em estudos morfológicos e moleculares, sendo considerada uma das mais diversas tribos nos Neotrópicos, com aproximadamente 2.500 espécies e 180 gêneros distribuídos desde o México até a América do Sul. Contribuindo com a classificação dos representantes da tribo, Rivera e colaboradores (2016) conduziram estudos envolvendo dados de filogenia molecular reconhecendo o clado chamado “CAFE” (Eupatorieae de Cerrado e Floresta Atlântica), que compreende 75% dos gêneros

endêmicos brasileiros. Com grande representação nestes biomas, as espécies apresentam alta variabilidade morfológica e diferentes adaptações ecológicas, principalmente relacionadas ao estresse hídrico e ao fogo. Tal endemismo é prevalente dentre as Eupatorieae brasileiras, com a presença de cerca de 30% da flora de Asteraceae do Brasil representadas por 608 espécies das quais 375 são nativas ao Cerrado e pertencentes ao clado CAFE (RIVERA et al., 2016).

Apresentando alta riqueza de espécies da família, a Serra do Espinhaço se estende aproximadamente 1.200 km, da Serra da Jacobina no norte da Bahia para a Serra do Ouro Branco no sul de Minas Gerais, variando em largura de 50 a 100 km e em elevação de 800 a 2.033 m (CAMPOS et al., 2019). Cerca de 30% das espécies representadas neste local são endêmicas aos campos rupestres, retratados por uma fitofisionomia composta por ervas e arbustos crescendo em solos arenosos e ácidos entre grandes afloramentos rochosos. A região é conhecida por possuir aproximadamente 125 gêneros e 500 espécies, dos quais 10 gêneros e cerca de 75 espécies são endêmicas da Chapada Diamantina, pertencentes a região norte da Serra do Espinhaço. O município de morro do Chapéu, localizado na região semiárida da Chapada Diamantina (Bahia) possui uma diversidade florística única (STAUD et al., 2017). Recentemente, em 2017, foi reconhecido um novo gênero monotípico representado por *Lapidia apicifolia* Roque & S.C. Ferreira (Asteraceae), descrita como um arbusto robusto (2-4 m), fracamente ramificado em sua base embora altamente ramificado no ápice dos galhos. As folhas estão dispostas apenas no ápice dos galhos, sendo o motivo da origem do nome do epíteto, com disposição opostas-decussadas, ligeiramente carnudas, possuindo tricomas tectores unisseriados e bisseriados, glabrescentes, com densos tricomas glandulares capitados em ambas as faces. A capitulescência corimbiforme possui capítulos cilíndricos com receptáculo plano, epaláceo e glabro, brácteas involucrais 3-seriadas, subimbricadas, 18-20 flores, corola branca, apêndices de anteras apicais obtusos e roxos, tecas da antera basal arredondadas com ramos longos, ligeiramente clavados, mamilados com base não alargada e glabra. O nome genérico é derivado da palavra em latim “lapides” que significa “pedras”, uma vez que a espécie ocorre amplamente associada a afloramentos rochosos característicos aos campos rupestres. A espécie também é considerada sob constante ameaça, principalmente por atividades como turismo e incêndios durante as estações de seca, e por suas populações serem fragmentadas

e endêmicas ocorrendo apenas na área de conservação do Monumento Natural da Cachoeira do Ferro Doido, no município de Morro do Chapéu.

Lapidia apicifolia pertence ao clado W (Clado *Catolesia*), **Figura 3**. uma subdivisão do clado CAFE, que conta com a presença de outros gêneros endêmicos da Chapada Diamantina como *Bahianthus* sp., *Catolesia* sp. e *Morithamnus* sp. (ROQUE et al., 2017). Entre esses gêneros, algumas espécies já possuem estudos fitoquímicos desenvolvidos como *Bahianthus viscosus* (Spreng.) R.M.King & H.Rob. (BOHLMANN et al., 1981b) e *Morithamnus crassus* R.M.King et al. (BOHLMANN et al., 1980a). As análises químicas revelaram a presença de sesquiterpenos, diterpenos e benzofuranos. Desta forma os estudos sobre a fitoquímica destas espécies, refletem a diversidade química e a ampla gama de possíveis propriedades biológicas na família.

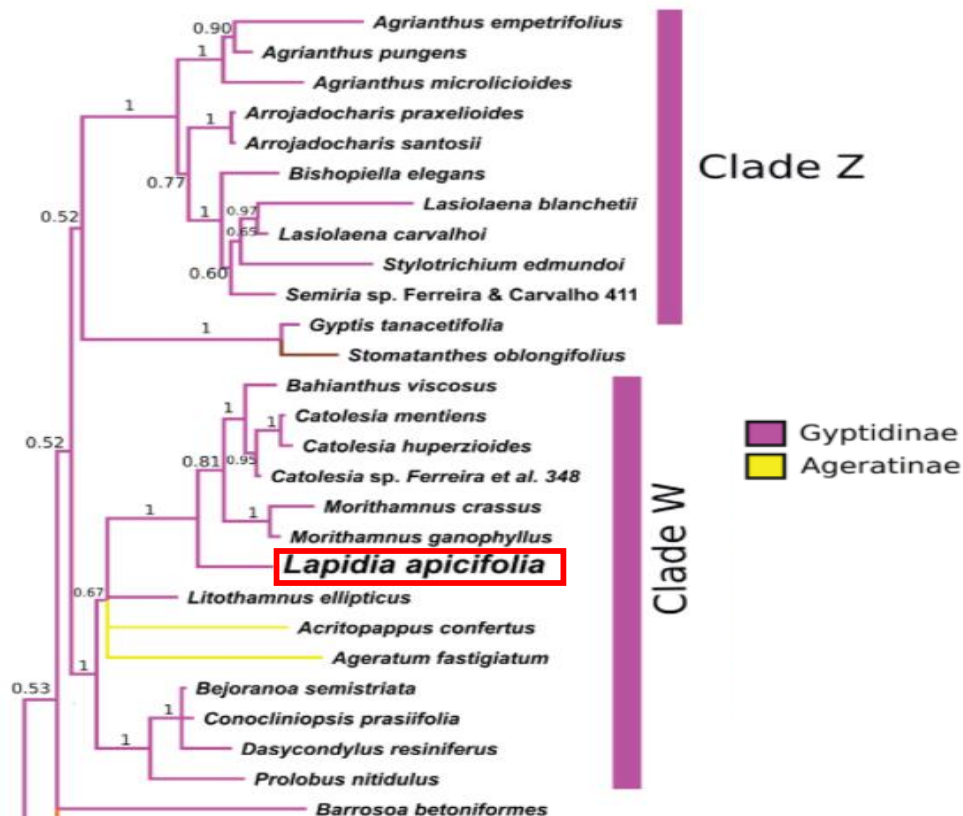


Figura 3 – Fragmento do clado CAFE que abriga os clados W e Z, com gêneros endêmicos do Brasil, destacada em vermelho a espécie *Lapidia apicifolia* (adaptado de ROQUE et al., 2017).

Muitas das atividades biológicas observadas em asteráceas são devido à presença das lactonas sesquiterpênicas, como já abordado anteriormente. Essa classe de substâncias é frequentemente armazenada em tricomas glandulares na face

abaxial das folhas (RODRIGUEZ et al., 1976; PICMAN, 1986; SPRING et al., 2003; LOPES et al., 2013). A espécie inédita, considerando sua filogenia, apresenta substâncias na superfície de suas folhas derivadas das classes das lactonas sesquiterpênicas e flavonas, com potencial citotóxico e fitotóxico. Deste modo, o presente trabalho visou caracterizar a composição química da superfície foliar de *Lapidia apicifolia* e avaliar as atividades citotóxica e fitotóxica dos extratos e substâncias isoladas.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este trabalho descreveu pela primeira vez os metabólitos secundários da superfície foliar de *Lapidia apicifolia*, resultando no isolamento de 16 componentes e na identificação de 28 substâncias sendo uma delas inédita em literatura.

Desse procedimento, foi possível isolar e identificar 6 substâncias presentes na fase metanólica do extrato em DCM da superfície foliar, sendo 5 flavonoides pertencentes ao grupo das flavonas derivadas de luteolina e apigenina (cirsimaritina, hispidulina, eupafolina, jaceosidina e eupatilina) e uma lactona sesquiterpênica inédita possuindo esqueleto germacranolídeo, a qual foi designada como lapidiolídeo. Ainda restam dez componentes que estão em fase de obtenção de espectros na Central Analítica do Instituto de Química da USP. Pelo perfil do espectro no UV e obtenção de apenas um dos espectros, tais componentes são sugeridos como lactonas sesquiterpênicas, confirmando a fase metanólica, como partição enriquecida com estas substâncias.

Na fase hexânica do extrato em DCM da superfície foliar foi possível identificar 22 substâncias pertencentes as classes dos *n*-alcanos, álcoois primários, ácidos graxos, esteroides e triterpenos. Tais substâncias, em especial *n*-alcanos e triterpenos são descritas como importantes constituintes de ceras de espécies com ocorrência no cerrado e caatinga das quais possuem folhas com depósitos de cera espessas, características que foram confirmadas em *Lapidia apicifolia*.

Em relação as bioatividades avaliadas neste projeto, no ensaio citotóxico a fase solúvel em MeOH os grupos G3, G4, G5, G6 e lapidiolídeo, apresentaram expressivo potencial bioativo (>77% em 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$), onde apenas G5 e lapidiolídeo, apresentaram IC50 elevados, possuindo elevada citotoxicidade frente as duas linhagens tumorais testadas, porém as flavonas isoladas da fase metanólica são descritas como não relacionadas as atividades. No entanto, o lapidiolídeo foi uma das substâncias majoritárias presentes na fase, em conjunto com as demais lactonas ainda não elucidadas nos grupos como G5, que também apresentou atividade inibitória elevada. Tendo em vista os aspectos observados, as altas atividades citotóxicas observadas no extrato em DCM da superfície foliar de *Lapidia apicifolia* apresentada através da fase metanólica, grupos e substância isolada estão relacionadas com a presença das lactonas sesquiterpênicas.

No ensaio fitotóxico foram analisadas as fases metanólica e hexânica, bem como as substâncias isoladas eupafolina e lapidiolídeo. A fase hexânica demonstrou atividade estimulante das raízes de *L. sativa* e *L. esculentum* possivelmente ligada a presença dos ácidos graxos descritos, embora tenha demonstrado atividade inibitória dos caules de *Lactuca sativa* e *L. esculentum* e raízes de *U. decumbens* nas maiores concentrações. A fase metanólica foi a principal relacionada aos efeitos fitotóxicos clássicos observados, especialmente nas maiores concentrações. Nas espécies comerciais e daninhas o maior efeito inibitório foi descrito para os caules e raízes.

No ensaio com a espécie daninha *B. pilosa*, a flavona eupafolina não apresentou atividade, porém os resultados obtidos empregando a lactona sesquiterpênica lapidiolídeo, demonstram uma relação inibitória dose-dependente do crescimento radicular. Mediante o apresentado, a fase de partição metanólica e o lapidiolídeo destacam seu potencial uso como candidatos na busca por produtos naturais como alternativas no desenvolvimento de novos herbicidas naturais.

Em suma, os resultados descritos neste projeto contribuem com maior conhecimento sobre a diversidade química de Asteraceae da flora brasileira, além de destacar e sugerir a continuidade em estudos futuros para melhor entendimento dos mecanismos de ação das substâncias presentes e isoladas da fase metanólica da superfície das folhas de *Lapidia apicifolia*.

6. RESUMO

A diversidade química de Asteraceae é apontada como um dos fatores responsáveis pelo seu sucesso evolutivo e adaptativo, e os metabólitos produzidos apresentam diversas bioatividades. Na família, a tribo Eupatorieae possui elevado grau de endemismo e a maior diversidade de espécies no Brasil. Entre essas espécies, *Lapidia apicifolia*, espécie endêmica da Chapada Diamantina que foi recentemente descrita em literatura, não apresenta estudos sobre os metabólitos produzidos. Nesse trabalho é relatada a composição química da superfície foliar de *L. apicifolia* e avaliada as atividades citotóxica e fitotóxica das fases de partição e substâncias isoladas. A partir do estudo das fases metanólica e hexânica do extrato em diclorometano da superfície foliar de *L. apicifolia* foram identificadas 28 substâncias, incluindo dois *n*-alcanos, três álcoois primários, seis ácidos graxos, nove triterpenos e dois esteroides, cinco flavonas metoxiladas (cirsimaritina, eupafolina, eupatilina, hispidulina e jaceosidina), e uma lactona sesquiterpênica inédita de esqueleto germacranolídeo denominada de lapidiolídeo. No ensaio citotóxico grupos obtidos da fase metanólica e o lapidiolídeo apresentaram citotoxicidade superior a 70% na concentração de 10 µg.mL⁻¹. No ensaio fitotóxico a fase hexânica apresentou atividade estimulante do crescimento das raízes de *Lactuca sativa* e *Lycopersicon esculentum* e atividade inibitória do crescimento dos caules de *L. sativa*, *L. esculentum* e *Urochloa decumbens* nas maiores concentrações. Por outro lado, a fase metanólica foi a principal relacionada com os efeitos inibitórios de caules e raízes observados para todas as espécies. A lactona lapidiolídeo demonstrou elevada inibição de modo dose-dependente sobre o crescimento radicular de *Bidens pilosa* L. Por fim, as substâncias isoladas de *Lapidia apicifolia* e os ensaios realizados permitiram o avanço do conhecimento sobre a quimiodiversidade e bioatividades de espécies de Eupatorieae contribuindo, assim, para o maior conhecimento das asteraceaes brasileiras.

Palavras-chave: Compositae, Eupatorieae, *Lapidia*, lactonas sesquiterpênicas, flavonas, produtos naturais.

7. ABSTRACT

The chemical diversity of Asteraceae is pointed out as one of the factors responsible for its adaptative and evolutionary success, and the metabolites produced have several bioactivities. In this family, Eupatorieae tribe has a high degree of endemism and the greatest diversity of species in Brazil. Among these species, *Lapidia apicifolia*, an endemic species of Chapada Diamantina that has been recently described in literature, does not present studies on the metabolites produced. In this work, the chemical composition of the leaf surface of *L. apicifolia* is reported and the cytotoxic and phytotoxic activities of the partition phases and the isolated compounds were evaluated. From the study of the methanolic and hexanic phases of the dichloromethane extract of the leaf surface of *L. apicifolia*, were identified 28 compounds, including two *n*-alkanes, three primary alcohols, six fatty acids, nine triterpenes, two steroids, five methoxylated flavones (cirsimaritin, eupafolin, eupatilin, hispidulin, and jaceosidin), and a new sesquiterpene lactone pertaining to germacranolide skeleton and here called lapidiolide. In the cytotoxic assay, groups of methanolic phase and lapidiolide showed a cytotoxic effect greater than 70% at the concentration of 10 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$. In the phytotoxic assay, the hexane phase showed stimulating activity of the growth of the roots of *Lactuca sativa* and *Lycopersicum esculentum* and inhibiting activity of the growth of the stems of *L. sativa*, *L. esculentum*, and *Urochloa decumbens* at the highest concentrations. However, the methanolic phase was the main one related to the inhibiting effects of stems and roots observed for all species. The lactone lapidiolide showed high dose-dependent inhibition over the root growth of *Bidens pilosa*. Finally, the isolated compounds from *Lapidia apicifolia* and the tests performed allowed the advancement of knowledge about the chemodiversity and bioactivities of Eupatorieae species, thus contributing to greater knowledge of Brazilian Asteraceae.

Keywords: Compositae, Eupatorieae, *Lapidia*, sesquiterpene lactones, flavones, natural products.

8. REFERÊNCIAS

ACHTERRATH-TUCKERMANN, U., KUNDE, R., FLASKAMP, E., ISAAC, O., THIEMER, K. (1980). Pharmakologische Untersuchungen von Kamillen-Inhaltsstoffen. *Planta Medica*. **39**. p. 38-50.

ALBUQUERQUE, M.R.J.R., PIRES, A.M.L., PESSOA, O.D.L., & SILVEIRA, E. R. (2006). Terpenoids, flavonoids and other constituents of *Eupatorium betonicaeforme* (Asteraceae). *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **17**. p. 68–72.

ALBUQUERQUE, M.R.J.R., DOS SANTOS, H.S., DE SOUZA, E.B., DA SILVA, R.M., DE MENEZES, J.E.S.A., PESSOA, O.D.L., BRAZ-FILHO, R., COSTA, S.M.O. (2010). Composição química volátil e não-volátil de *Eupatorium ballotifolium* Kunth, Asteraceae. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. **20**. p. 615-620.

AHLUWALIA, V., SISODIA, R., WALIA, S., SATI, O.P., KUMAR, J., KUNDU, A. (2013). Chemical analysis of essential oils of *Eupatorium adenophorum* and their antimicrobial, antioxidant and phytotoxic properties. *Journal of Pest Science*. **87**. p. 341–349.

AMARAL, A.V., PARENTE, L.M., CONCEIÇÃO, E.C., PAULA, J.R. (2020). *Bidens pilosa* L. (Asteraceae) cultivated in Brazil on acute liver disease in dogs. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*. **72**. p. 1248-1257.

ANESE, S., RIAL, C., VARELA, R.M., TORRES, A., MOLINILLO, J.M.G., & MACÍAS, F.A. (2021). Search of New Tools for Weed Control Using *Piptocarpha rotundifolia*, a Dominant Species in the Cerrado. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **69**. p. 8684-8694.

AVALLONE, R., ZANOLI, P., PUIA, G., KLEINSCHNITZ, M., SCHREIER, P., BARALDI, M. (2000). Pharmacological Profile of Apigenin, a flavonoid isolated from *Matricaria chamomilla*. *Biochemical Pharmacology*. **59**. p. 1387-1394.

BA, J., ZHANG, N., YAO, L., WANG, W. (2014). Separation of Rebaudiana A from *Steviol glycoside* using a polymeric adsorbent with multi-hydrogen bonding in a non-aqueous system. *Journal of Chromatography B*. **971**. 141-149.

BABAEI, G., ALIARAB, A., ABROON, S., RASMI, Y., AZIZ, S.G.-G. (2018). Application of sesquiterpene lactone: A new promising way for cancer therapy based on anticancer activity. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. **106**. p. 239–246.

BARREDA, V.D., PALAZZESI, L., KATINAS, L., CRISCI, J.V., TELLERÍA, M.C., BREMER, K., PASSALA, M.G., BECHIS, F., CORSOLINI, R. (2012). An extinct

Eocene taxon of the daisy family (Asteraceae): evolutionary, ecological and biogeographical implications. *Annals of Botany*. **109**. p. 127-134.

BATISH, D.R., KAUR, S., SINGH, H.P., & KOHLI, R.K. (2009). Role of root-mediated interactions in phytotoxic interference of *Ageratum conyzoides* with rice (*Oryza sativa*). *Flora - Morphology, Distribution, Functional Ecology of Plants*. **204**. p. 388–395.

BRAZIL FLORA GROUP (2021). Brazilian Flora 2020 project – Projeto Flora do Brasil 2020. Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro. **V393**. p. 274.

BAKER, E.A. (1982) Chemistry and morphology of plant epicuticular waxes. The plant cuticle (D. F. Cutler, K. L. Alvin e C. E. Price, eds.) Academic Press, London. p. 139-165.

BEER, M.F., FRANK, F.M., GERMÁN, E.O., ERNESTO, B.A., CERNY, N., GIBERTI, G., LUIS M.E., SUSANA M.V., Alonso, M.R., PATRICIA, S.V., CAZORLA, S.I. (2016). Trypanocidal and leishmanicidal activities of flavonoids isolated from *Stevia satureiifolia* var. *satueiifolia*. *Pharmaceutical Biology*. **54**. p. 2188-2195.

BERNARDI, D.I., MORENO, B.P., DE OLIVEIRA, J.A.M., DO CARMO, M.R.B., SARRAGIOTTO, M.H., BALDOQUI, D.C. (2016). Chemotaxonomic implacations of the absence of sesquiterpens lactones in *Grazielia multifida* (DC.) R.M.King & H.Rob. (Asteraceae). *Biochemical Systematics and Ecology*. **69**. p. 15-17.

BOHLMANN, F., ABRAHAM, W.-R., ROBINSON, H., & KING, R.M. (1981). Heliangolides and other constituents from *Bejaranoa semistriata*. *Phytochemistry*. **20**. p. 1639–1642 a.

BOHLMANN, F., JAKUPOVIC, J., ROBINSON, H., KING, M.R. (1980). Diterpenes and other constituents of *Morithamnus crassus*. *Phytochemistry*. **19**. p. 2769-2771 a.

BOHLMANN, F., JAKUPOVIC, J., SCHUSTER, A., KING, R.M., & ROBINSON, H. (1982). Guaianolides and homoditerpenes from *Lasiolaena morii*. *Phytochemistry*. **21**. p. 161-165 .

BOHLMANN, F., GUPTA, R.K., KING, M.R., ROBINSON, H. (1981). A clerodane lactone and a tremetone derivate from *Bahianthus viscidus*. *Phytochemistry*. **20**. p. 331-332 b.

BOHLMANN, F., ZDERO, C., GUPTA, R.K., KING, R.M., & ROBINSON, H. (1980). Diterpenes and tetranorditerpenes from *Acritopappus* species. *Phytochemistry*. **19**. p. 2695–2705 b.

BOHLMANN, F., ZDERO, C., KING, R.M., & ROBINSON, H. (1980). New heliangolides from *Conocliniopsis prasiifolia*. *Phytochemistry*. **19**. p. 1547–1549 c.

BOHLMANN, F., ZDERO, C., JAKUPOVIC, J., GERKE, T., WALLMEYER, M., KING, R.M., ROBINSON, H. (1984). Neue sesquiterpenlactone und rosan-derivate aus *Trichogonia*-Arten. *Liebigs Annalen Der Chemie*. **1984**. p. 162–185 a.

BOHLMANN, F., ZDERO, C., KING, R.M., ROBINSON, H. (1984). Heliangolides and bejaranolides from *Conocliniopsis prasiifolia*. *Phytochemistry*. **23**. p. 1509–1511 b.

BOHLMANN, F., ZDERO, C., SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., JAKUPOVIC, J., CASTRO, V., KING, R.M., ROBINSON, H. (1984). Heliangolide, trachyloban- und villanovan-derivate aus *Viguiera*-Arten. *Liebigs Annalen Der Chemie*. **1984**. p. 495–502 c.

BOHM, B.A.; STUESSY, T.F. (2001). *Flavonoids of the sunflower family*. SpringerWien, New York. p. 831.

BRITO, A.R.M., BRITO, A.A.S. (1993). Forty years of Brazilian medicinal plant research. *Journal of Ethnopharmacology*. **39**. p. 53-67.

CALABRIA, L.M.; EMERENCIANO, V.P.; FERREIRA, M.J.P.; SCOTTI, M.T.; MABRY, T.J. (2007). A phylogenetic analysis of tribes of the Asteraceae based on phytochemical data. *Nat. Prod. Commun.* **2**. p. 277-285.

CAMPOS, L., MORO, M, F., FUNK, A.V., ROQUE, N. (2019). Biogeographical Review of Astareceae in the Espinhaço Mountain Range, Brazil. *The Botanical Review*. **24**. p. 293-336.

CARLQUIST, S. (1976). Tribal Interrelationships and Phylogeny of the Asteraceae. *Aliso: A Journal of Systematic and Evolutionary Botany*. **8**. p. 465-492.

CHADWICK, M., TREWIN, H., GAWTHROP, F., WAGSTAFF, C. (2013). Sesquiterpenoids lactones: Benefits to plants and people. *International Journal of Molecular Sciences*, **14**. p. 12780–12805.

CHANG, W., SONG, H., LIU, H., LIU, P. (2013). Current development in isoprenoid precursor biosynthesis and regulation. *Current Opinion in Chemical Biology*. **17**. p. 571–579.

CHAO-HUI, F., MARTÍN, J.F.G. (2022). *The Book of Flavonoids*. 1ed. New York: Nova Science Publisher. **1**. p. 362.

CHEN, J., ZHENG, G., ZHANG, Y., AISA, H.A., & HAO, X.J. (2017). Phytotoxic terpenoids from *Ligularia cymbulifera* roots. *Frontiers in Plant Science*. **7**. p. 1-11

- CHEN, X.Y., XU, Z. (2016). Artemisinin and plant secondary metabolism. *Sci. Bull.* **61**. p. 1–2.
- CHENG, H., WANG, S., WEI, M., YU, Y., WANG, C. (2021). Effect of leaf water extracts of four Asteraceae alien invasive plants on germination performance of *Lactuca sativa* L. under acid deposition. *Plant Ecology*. **222**. p. 433–443.
- CHENG, F., CHENG, Z. (2015). Research progress on the use of plant allelopathy in agriculture and the physiological and ecological mechanisms of allelopathy. *Frontiers in Plant Science*. **6**. p. 1-16.
- CHEONG, J.H., HONG, S.Y., ZHENG, Y., NOH, S.H. (2011). Eupatilin inhibits gastric cancer cell growth by blocking STAT3-Mediated VEGF expression. *Journal of Gastric Cancer*. **11**. p. 16-22.
- CHON, S.U., NELSON, C.J. (2010). Allelopathy in Compositae plants. A review. *Agronomy for Sustainable Development*. **30**. p. 349–358.
- CHON, S.U., JANG, H.G., KIM, D.K., KIM, Y.M., BOO, H.O., KIM, Y.J. (2005). Allelopathic potential in lettuce (*Lactuca sativa* L.) plants. *Scientia Horticulturae*. **106**. p. 309–317.
- COMAI, L. (2005). The advantages and disadvantages of being polyploid. *Nature Review Genetic*. **6**. p. 836-846.
- CRONQUIST, A. (1977). The Compositae revisited. *Brittonia*. **29**. p. 137-153.
- CROTEAU, R., KUTCHAN, T.T.M., LEWIS, N.G. (2000). Natural Products (Secondary Metabolites). *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*. **24**. p. 1250-1319.
- CUI, Z., LI, M., HAN, X., LIU, H., LI, C., PENG, H., LIU, D., HUANG, X., ZHANG, Z. (2022). Morphogenesis, ultrastructure, and chemical profiling of trichomes in *Artemisia argyi* H. Lév. & Vaniot (Asteraceae). *Planta*. **225**. p. 1-14.
- DA SILVA, J.B., MENDES, R.F. TOMASCO, V., DE CASTRO, N., PINTO, C., DE OLIVEIRA, L.G., RODRIGUES, M.N., ARAGÃO, D.M.O., DE AGUIAR, J.A.K., ALVES, M.S., CASTAÑON, M.C.N.M., RIBEIRO, A., SCIO, E. (2017). New aspects on the hepatoprotective potential associated with the antioxidante, hypocholesteromic and anti-inflammatory activities of *Vernonia condensata* Baker. *Journal of Ethnopharmacology*. **198**. p. 399-406.
- DE AZEVEDO M, G.L., DOS SANTOS, F.S.V., AQUINO, P.G.V., DE ARAÚJO-JÚNIOR, J.X., TAVARES, J.F., DA SILVA, M.S., RODRIGUES, L.C., DE SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P., BARBOSA-FILHO, J.M. (2011). Flavonoids from *Praxelis clematidea*

R.M. King and Robinson modulate bacterial drug resistance. *Molecules*. **16**. p. 4828-4835.

DE OLIVEIRA, B.H., NAKASHIMA, T., DE SOUZA FILHO, J.D., FREHSE, F.L. (2001). HPLC analysis of flavonoids in *Eupatorium littorale*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*. **12**. p. 243-246

DE OLIVEIRA, J.A.M., BERNARDI, D.I., BALBINOT, R.B., DA SILVA AVÍNCOLA, A., PILAU, E., DO CARMO, M.R.B., SARRAGIOTTO, M.H., & BALDOQUI, D.C. (2017). Chemotaxonomic value of flavonoids in *Chromolaena congesta* (Asteraceae). *Biochemical Systematics and Ecology*. **70**. p. 7-13.

DE SOUZA, M.R.P., RAMOS, AV. G., DE OLIVEIRA, J.A.M., CABRAL, M.R.P., SAMPIRON, E.G., SCODRO, R.B., FOGGIO, M.A., RUIZ, A.L.T.G., DO CARMO, M.R.B., SARRAGIOTTO, M.H., BALDOQUI, D.C. (2021). Phytoprostane and phenolic compounds from *Chromolaena palmaris*. *Natural Product Research*. **1**. p. 1- 4.

DEWICK, P.M. (2009). *Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach*. Ed. John Wiley & Sons, Ltd. United Kingdom. **3**. p. 550.

DRAGOTA, S.; RIEDERER, M. (2007). Epicuticular wax crystals of *Wollemia nobilis*: morphology and chemical composition. *Annals of Botany*. **100**. p. 225–231.

DUKE, S.O., CANEL, C., RIMANDO, A.M., TELLEZ, M.V., PAUL, R.N. (2000). Current and potential exploitation of plant glandular trichome productivity. *Advances in Botanical Research*. **31**. p. 121-151.

EDGER, P.P., PIRES, C.J. (2009). Gene and genome duplications: The impact of dosage-sensitivity on the fate of nuclear genes. *Chromosome Research*. **17**. p. 699-717.

EINHELLIG, F.A., LEATHER, G.R. (1988). Potentials for exploiting allelopathy to enhance crop production. *Journal of Chemical Ecology*. **14**. p. 1829–1844.

EMERENCIANO, V.P., MILITÃO, J.S.L.T., CAMPOS, C.C., ROMOFF, P., KAPLAN, M.A.C., ZAMBON, M., BRANT, A.J.C. (2001). Flavonoids as chemotaxonomic markers for Asteraceae. *Biochemical Systematics and Ecology*. **29**. p. 947-957.

FERNANDES, M.B., SCOTTI, M. T., FERREIRA, M.J.P., EMERENCIANO, V.P. (2008). Use of self-organizing maps and molecular descriptors to predict the cytotoxic activity of sesquiterpene lactones. *European Journal of Medicinal Chemistry*. **43**. p. 2197–2205.

FERRARO G.E., COUSSIO J.D. (1973) Flavonoids from *Eupatorium subhastatum*. *Phytochemistry*. **12**. p. 1825.

FERRARO G.E., MARTINO V.S., BORRAJO G., COUSSIO J.D. (1987). 5,7,3',4'-Tetrahydroxy-6 methoxyflavanone from *Eupatorium subhastatum*. *Phytochemistry*. **26**. p. 3092-3093.

FUNK, V.A.; SUSANNA, A.; STUESSY, T.F.; BAYER, R.J. (2009). *Systematics, Evolution and Biogeography of Asteraceae*. IAPT, Vienna, Austria. p. 1000

FUKUSHI, Y., YAJIMA, C., MIZUTANI, J., & TAHARA, S. (1998). Tricyclic sesquiterpenes from *Rudbeckia laciniata* in honour of professor G. H. Neil Towers 75th birthday. *Phytochemistry*. **49**. p. 593–600.

GHANTOUS, A., GALI-MUHTASIB, H., VUORELA, H., SALIBA, N.A., DARWICHE, N. (2010). What made sesquiterpene lactones reach cancer clinical trials?. *Drug Discovery Today*. **15**. p. 668–678.

GIL, R.R., PASTORIZA, J.A., OBERTI, I.C., GUTIERREZ, A.B., HERZ, W. (1989) Guaianolides from *Stevia sanguinea*. *Phytochemistry*. **28**. p. 2841-2843.

GIL, R.R., DEL A., PACCIARONI, V., OBERTI, I. C., DIAZ J.G., HERZ W. (1992) A rearranged germacranolide and other sesquiterpene lactones from *Stevia jujuyensis*. *Phytochemistry*. **31**. p. 593-596.

GNAZDOWSKA, A., BOGATEK, R. (2005). Allelopathic interactions between plants. Multi-site action of allelochemicals. *Acta Physiologiae Plantarum*. **27**. p. 395–407.

GONÇALVES, E.G., LORENZI, H. (2007). *Morfologia vegetal: organografia e dicionário ilustrado de morfologia das plantas vasculares*. São Paulo: Instituto Plantarum de Estudos da Flora. p. 416.

GRAF, B.A., MILBURY, P.E., BLUMBERG, J.B. (2005). Flavonols, Flavones, Flavanones, and Human Health: Epidemiological Evidence. *Journal of Medicinal Food*. **8**. p. 281-290.

GUO, Y., BUSTA, L., JETTER, R. (2017). Cuticular wax coverage and composition differ among organs of *Taraxacum officinale*. *Plant Physiology and Biochemistry*. **115**. p. 372-379.

HAJDÚ, Z., HOHMANN, J., FORGO, P., MÁTHÉ, I., MOLNÁR, J., ZUPKÓ, I. (2014). Antiproliferative activity of *Artemisia asiatica* extract and its constituents on human tumor cell lines. *Planta Medica*. **80**. p. 1692–1697.

HARLAN, J.R. (1986). Lettuce and the Sycomore: Sex and Romance in Ancient Egypt. *Economic Botany*. **40**. p. 4-15.

HATA, Y., ZIMMERMANN, S., QUITSCHAU, M., KAISER, M., HAMBURGUER, M., ADAMS, M. (2011). Antiplasmodial and Antitrypanosomal Activity of Pyrethrins and Pyrethroids. *Journal of agricultural and food chemistry*. **59**. p. 9172-9176.

HEAP, I. (2014). Global perspective of herbicide-resistant weeds. *Pest Management Science*. **70**. p. 1306–1315.

HERNÁNDEZ L.R., CATALAN C.A.N., CERDA-GARCIA-ROJAS C.M., JOSEPH-NATHAN P. (1996) Sesquiterpene lactones from *Stevia vaga*. *Phytochemistry*. **42**. p. 1369-1373.

HERRERIAS, T., OLIVEIRA, A.A., BELEM, M.L., OLIVEIRA, B.H., CARNIERI, E.G.S., CADENA, S.M.S.C., NOLETO, G.R., MARTINEZ, G.R., OLIVEIRA, M.B.M., ROCHA, M.E.M. (2010). Effects of natural flavones on membrane properties and cytotoxicity of HeLa cells. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. **20**. p. 403-408.

HOSSEN, K., DAS, K.R., OKADA, S., IWASAKI, A., SUENAGA, K., KATONOGUCHI, H. (2020). Allelopathic Potential and Active Substances from *Wedelia Chinensis* (Osbeck). *Foods*. **9**. p. 1591, 1-14.

HSUEH, M.T., FAN, C., CHANG, W.L. (2020). Allelopathic Effects of *Bidens pilosa* L. var. *radiata* Sch. Bip. on the Tuber Sprouting and Seedling Growth of *Cyperus rotundus* L. *Plants*. **9**. p. 742.

INTANON, S., WIENGMON, B., MALLORY-SMITH, C.A. (2020). Seed morphology and allelopathy of invasive *Praxelis clematidea*. *Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca*. **48**. p. 261–272.

IVĂNESCU, B., BURLEC, A.F., CRIVOI, F., ROȘU, C., & CORCIOVĂ, A. (2021). Secondary metabolites from *Artemisia* genus as biopesticides and innovative nano-based application strategies. *Molecules*. **26**. p. 3061.

JANSEN, R.K., PALMER, J.D. 1988. Phylogenetic implications of chloroplast DNA restriction site variation in the Mutiseae (Asteraceae). *American Journal of Botany*. **75**. p. 753-766.

JARAMILLO-GARCÍA, V., TRINDADE, C., LIMA, E., GUECHEVA, T.N., VILLELA, I., MARTINEZ-LOPEZ, W., HENRIQUES, J.A.P. (2018). Chemical characterization and cytotoxic, genotoxic, and mutagenic properties of *Baccharis trinervis* (Lam, Persoon) from Colombia and Brazil. *J. Ethnopharmacol.* **213**. p. 210–220.

JEFFREY, C. (2007). Compositae: Introduction with Key to Tribes. In: KADEREIT, J.W. and JEFFREY, C., (Eds.), Families and Genera of Vascular Plants, Vol. VIII, Flowering Plants, Eudicots, Asterales. Springer-Verlag, Berlin. p. 61-87.

JETTER, R., KUNST, L., SAMUELS, A.L. (2006). (eds M. Riederer and C. Müller). **23**. p. 145-181.

JETTER, R., RIEDERER, M. (2016). Localization of the Transpiration Barrier in the Epi- and Intracuticular Waxes of Eight Plant Species: Water Transport Resistances Are Associated with Fatty Acyl Rather Than Alicyclic Components. *Plant Physiology*. **170**. p. 921-934.

KHANH, T.D., CHUNG M.I., XUAN, T.D., TAWATA, S. (2005). Cropping and Forage Systems / Crop Ecology / Organic Farming the Exploitation of Crop Allelopathy in Sustainable Agricultural Production. *Journal of Agronomy and Crop Science*. **191**. p. 172-184.

KRIPLANI, P., GUARVE, K. (2020). Recent Patents on Anti-Cancer Potential of Helenalin. *Recent Patents on Anti-Cancer Drug Discovery*. **15**. p. 132-142.

KRUSE, M., STRANDBERG, M., STRANDBERG, B. (2000): Ecological Effects of Allelopathic Plants – a Review. National Environmental Research Institute, Silkeborg, Denmark– NERI Technical Report No. **315**. p. 66.

LACHMAN, J., FERNÁNDEZ, E.C., VIEHMANNOVÁ, I., SULC, M., ÈEPKOVÁ, P. (2007). Total phenolic content of yacon (*Smallanthus sonchifolius*) rhizomes, leaves, and roots affected by genotype. *New Zealand Journal of Crop and Horticultural Science*. **35**. p. 117-123.

LAEKEMAN, G.M., DE CLERCK, F., VLIETINCK, A.J., HERMAN, A.G. (1985) Vernolepin: Na antiplatelet compound of natural origin. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. **331**. p. 108-113.

LANDRIGAN, P.J., BENBROOK, C. (2015). GMOs, Herbicides, and Public Health. *New England Journal of Medicine*. **373**. p. 693–695.

LOPES, A.A., PINA, E.S., SILVA, D.B., PEREIRA, A.M.S., SILVA, M.F.G.F., DA COSTA, F.B., LOPES, N.P., PUPO, M.T. (2013). A biosynthetic pathway of sesquiterpene lactones in *Smallanthus sonchifolius* and their localization in leaf tissues by MALDI imaging. *Chemical Communications*. **49**. p. 9989.

MACHADO, K.N., TASCO, A.J.H., SALVADOR, M.J., RODRIGUES, I.V., PESSOA, C., SOUSA, I.J.O., FERREIRA, P.M.P., DO NASCIMENTO, A.M. (2017).

Flavonoids, Antioxidant, and Antiproliferative Activities of *Stevia urticifolia*. *Chemistry of Natural Compounds*. **53**. p. 1167–1169.

MACÍAS, F.A., TORRES, A., MOLINILLO, J.G., VARELA, R.M., CASTELLANO, D. (1996). Potential allelopathic sesquiterpene lactones from sunflower leaves. *Phytochemistry*. **43**. p. 1205–1215.

MACÍAS, F.A., CASTELLANO, D., MOLINILLO, J.M.G. (2000). Search for a standard phytotoxic bioassay for allelochemicals. selection of standard target species. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **48**. p. 2512-2521.

MACÍAS, F.A., FERNÁNDEZ, A., VARELA, R.M., MOLINILLO, J.M.G., TORRES, A., ALVES, P.L.C.A. (2006). Sesquiterpene Lactones as Allelochemicals. *Journal of Natural Products*. **69**. p. 795–800.

MACÍAS, F.A., LACRET, R., VARELA, R.M., NOGUEIRAS, C., MOLINILLO, J.M.G. (2010). Isolation and Phytotoxicity of Terpenes from *Tectona grandis*. *Journal of Chemical Ecology*. **36**. p. 396–404.

MAHMOOD, I., IMADI, S.R., SHAZADI, K., GUL, A., HAKEEM, K.R. (2016). Effects of Pesticides on Environment. *Plant, Soil and Microbes*. p. 253–269.

MANN, C., STABA, E.J. (1986). The chemistry, pharmacology and commercial formulations of chamomile. In: CRAKER, L.E., SIMON, J.E. (Ed.), *Herbs, Spices and Medicinal Plants. Recent Advances in Botany*. Phoenix, AZ: Oryx Press. p. 235-280.

MARKHAM, K.R. (1982). *Techniques of flavonoid identification*. Academic Press, New York. p. 32.

MARTENS, S., MITHÖFER, A. (2005). Flavones and flavone synthases. *Phytochemistry*. **66**. p. 2399-2407,

MATSUDA, K. (2012). Pyrethrin Biosynthesis and Its Regulation in *Chrysanthemum cinerarifolium*. *Pyrethroids*. **314**. 73-82.

MCKAY, D.L., BLUMBERG, J.B. (2006). A Review of the bioactivity and potential health benefits of chamomile tea (*Matricaria recutita* L.). *Phytotherapy Research*. **20**. p. 519-530.

MONKS, N.R., FERRAZ, A., BORDIGNON, S., MACHADO, K.R., LIMA, M.F.S., ROCHA, A.B., SCHWARTSMANN, G. (2002). In vitro Cytotoxicity of Extracts from Brazilian Asteraceae. *Pharmaceutical Biology*. **40**. p. 494-500.

MORGENSTERN, T., KING, R.M., JAKUPOVIC, J. (1996) Sesquiterpene lactones from *Bejaranoa balansae* species. *Phytochemistry*. **41**. p. 1543-1546.

MORIMOTO, M., CANTRELL, C.L., LIBOUS-BAILEY, L., DUKE, S.O. (2009). Phytotoxicity of constituents of glandular trichomes and the leaf surface of camphorweed, *Heterotheca subaxillaris*. *Phytochemistry*. **70**. p. 69–74.

MOSMANN, T. (1983). Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxic assays. *Journal of Immunological Methods*. **65**. p. 55-63.

MOREIRA SZOKALO, R.A., REDKO, F., ULLOA, J., FLOR, S., TULINO, M.S., MUSCHIETTI, L., CARBALLO, M.A. (2020). Toxicogenetic evaluation of *Smallanthus sonchifolius* (yacon) as an herbal medicine. *Journal of Ethnopharmacology*. **257**. p.1-8.

MOUJIR, L., CALLIES, O., SOUSA, P.M.C., SHAROPOV, F., SECA, A.M.L. (2020). Applications of Sesquiterpene Lactones: A Review of Some Potential Success Cases. *Applied Sciences*. **10**. p. 3001.

MURAVNIK, L.E., KOSTINA, O.V., SHAVARDA, A.L. (2016). Glandular trichomes of *Tussilago Farfara* (Senecioneae, Asteraceae). *Planta*. **244**. p. 737–752.

MUSHTAQ, W., M. MEHDIZADE, M. BADRUZZAMAN SIDDIQUI, M. OZTURK, K. JABRAN., V. ALTAY. (2020). Phytotoxicity of above - ground weed residue against some crops and weeds. *Pakistan Journal of Botany*. **52**. p. 851-860.

NOVAES, P., TORRES, P.B., DOS SANTOS, D.Y.A.C. (2016). Biological activities of Annonaceae species extracts from Cerrado. *Brazilian Journal of Botany*. **39**. p. 131–137.

OERKE, E.C. (2005). Crop losses to pests. *The Journal of Agricultural Science*, **144**. p. 31.

OLIVEIRA, A.F.M.; MEIRELLES, S.T.; SALATINO, A. (2003). Epicuticular waxes from caatinga and cerrado species and their efficiency against water loss. *Anais da Academia Brasileira de Ciencias*. **75**. p. 431-439.

OLIVEIRA, A.F.M.; SALATINO, A. (2000). Major constituents of the foliar epicuticular waxes of species from the Caatinga and Cerrado. *Zeitschrift fur Naturforschung - Section C Journal of Biosciences*. **55**. p. 688-692.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Câncer. 10/2020. Disponível em:<paho.org/pt/tópicos/câncer>. Acesso em: 29/05/2021.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. Câncer. 10/2022. Disponível em:< <https://www.paho.org/en/topics/cancer>>. Acesso em: 18/10/2022

PAÇO, A., BRÁS, T., SANTOS, J.O., SAMPAIO, P., GOMES, A.O., DUARTE, M.F. (2022). Anti-inflammatory and immunoregulatory action of sesquiterpene lactones. *Molecules*. **27**. p. 1-22. 1142.

PAGÁN, O.R., ROWLANDS, A.L., AZAM, M., URBAN, K.R., BIDJA, A.H., ROY, D.M., AFSHARI, L.K. (2008). Reversal of cocaine-induced planarian behavior by parthenolide and related sesquiterpene lactones. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. **89**. p. 160-170.

PANDEY, A.K., STUESSY, T.D., MATHUR, R.R. (2014). Phytomelanin and Systematics of the Heliantheae Alliance (Compositae). *Plant Diversity and Evolution*. **131**. p. 145-165.

PANERO, J.L. (2007). Key to the tribes of the Heliantheae Alliance. In: KADEREIT, J.W. and JEFFREY, C., (Eds), *Families and Genera of Vascular Plants*, Vol. VIII, Flowering Plants, Eudicots, Asterales, Springer-Verlag, Berlin. p. 391-395.

PANERO, J.L., FUNK, V.A. (2008). The value of sampling anomalous taxa in phylogenetic studies: Major clades of the Asteraceae revealed. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. **47**. p. 757-782.

PARK, B.B., YOON, J. SUN, KIM, E. SHIL, CHOI, J., WON, Y. WOONG, CHOI, J. HYE., LEE, Y.Y. (2013). Inhibitory effects of eupatilin on tumor invasion of human gastric cancer MKN-1 cells. *Tumor Biology*. **34**. p. 875–885.

PANERO, J.L., CROZIER, B.S. (2016). Macroevolutionary dynamics in the early diversification of Asteraceae. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. **99**. p. 116-132.

PICMAN, A.K. (1986). Biological activities of sesquiterpene lactones. *Biochemical Systematics and Ecology*, **14**. p. 255–281.

PUENTE, V. et al. (2019). Primary targets of the sesquiterpene lactone deoxymikanolide on *Trypanosoma cruzi*. *Phytomedicine*. **56**. p. 27-34.

RAVEN, P.H., EICHHORN, S.E., EVERT, R.F. (2014). *Biologia Vegetal*. 8ª Edição. Guanabara Koogan. p. 867

REYNOUD, N., PETIT, J., BRES, C., LAHAYE, M., ROTHAN, C., MARION, D., BAKAN, B. (2021). The Complex Architecture of Plant Cuticles and Its Relation to Multiple Biological Functions. *Frontiers in Plant Science*. **12**. p. 1-7.

RIAL, C., GARCÍA, B.F., VARELA, R.M., TORRES, A., MOLINILLO, J.M.G., & MACÍAS, F.A. (2016). The Joint Action of Sesquiterpene Lactones from Leaves as an Explanation for the Activity of *Cynara cardunculus*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **64**. p. 6416–6424 a.

RIAL, C., VARELA, R.M., MOLINILLO, J.M.G., BAUTISTA, E., HERNÁNDEZ, A. O., MACÍAS, F. A. (2016). Phytotoxicity evaluation of sesquiterpene lactones and diterpenes from species of the *Decachaeta*, *Salvia* and *Podachaenium* genera. *Phytochemistry Letters*. **18**. p. 68–76 b.

RIAL, C., TOMÉ, S., VARELA, R.M., MOLINILLO, J.M.G., MACÍAS, F.A. (2020). Phytochemical Study of Safflower Roots (*Carthamus tinctorius*) on the Induction of Parasitic Plant Germination and Weed Control. *Journal of Chemical Ecology*. **1**. p. 1-7.

RIVERA, V.L.; PANERO, J.L.; SCHILLING, E.E.; CROZIER, B.S.; MORAES, M.D. (2016). Origins and recent radiation of Brazilian Eupatorieae (Asteraceae) in the eastern Cerrado and Atlantic Forest. *Mol. Phylogenet. Evol.* **97**. p. 90-100.

RODRIGUEZ, E., TOWERS, G.H.N., MITCHELL, J.C. (1976). Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry*. **15**. p. 1573–1580.

ROQUE, N.; BAUTISTA, H.P. (2008). Asteraceae: caracterização e morfologia floral. Salvador: EDUFBA. p. 1-71.

ROQUE, N.; FERREIRA, S.C.; VAN DER BERG, C. (2017). *Lapidia*, a new monotypic genus of Asteraceae (Eupatorieae) from Brazil, and its phylogenetic placement. *Phytotaxa*. **291**. p. 1-16.

SAROJ, A., ORİYOMI, O.V., NAYAK, A.K., HAIDER, S.Z. (2020). Phytochemicals of Plant-Derived Essential Oils. *Natural Remedies for Pest, Disease and Weed Control*. p. 65–79.

SCHMEDA-HIRSCHMANN, G., JAKUPOVIC, J., PATHAK, V.P., BOHLMANN, F. (1986). Balansolide and other sesquiterpene lactones from *Bejaranoa balansae*. *Phytochemistry*. **25**. p. 2167–2170.

SCHRANZ, M.E., MOHAMMADIN, S., EDGER, P.P. (2012). Ancient whole genome duplications, novelty and diversification: the WGD Radiation Lag-Time Modelo. *Current Opinion in Plant Biology*. **15**. p. 147-153.

SEILER, G.J., BROTHERS, M.E. (1999). Oil concentration and fatty acid composition of achenes of *Helianthus* Species (Asteraceae) from Canada. *Economic Botany*. **53**. p. 273-280.

SINGH, A., SINGH, D., SINGH, N.B. (2009). Allelochemical stress produced by aqueous leachate of *Nicotiana plumbaginifolia* Viv. *Plant Growth Regulation*. **58**. p. 163–171.

SMOLINSKI, A.T., PESTKA, J.J. (2003). Modulation of lipopolysaccharide-induced proinflammatory cytokine production in vitro and in vivo by the herbal constituents apigenin (chamomile), ginsenoside Rb₁ (ginseng) and parthenolide (feverfew). *Food and Chemical Toxicology*. **41**. p. 1381-1390.

SOUZA, L.S., VELINI, E.D., MAIOMONI-RODELLA, R.C.S. (2003). Efeito alelopático de plantas daninhas e concentrações de capim-braquiária (*Brachiaria decumbens*) no desenvolvimento inicial de eucalipto (*Eucalyptus grandis*). *Planta Daninha*. **21**. p. 343–354.

SPRING, O., ZIPPER, R., CONRAD, J., VOGLER, B., KLAIBER, I., DA COSTA, F.B. (2003). Sesquiterpene lactones from glandular trichomes of *Viguiera radula* (Heliantheae; Asteraceae). *Phytochemistry*. **62**. p. 1185-1198.

STAUDT, M.G., ALVES, M., ROQUE, N. (2017). Asteraceae in the Northern Espinhaço Range, Brazil: richness, endemismo and conservation. *Acta Botanica Brasilica*. **31**. p. 698-719.

STEVENS, J.F., ELEMA, E.T., WOLLENWEBER, E. (1995). Exudate flavonoids of *Eupatorium cannabinum*. *Biochemical Systematics and Ecology*. **23**. p. 451-452.

STUESSY, T.F.; SPOONER, D.M. (1988). The adaptive and phylogenetic significance of receptacular bracts in the Compositae. *Taxon* **31**. p. 114-126.

STUESSY, T.F.; GARVER, D. (1996). The defensive role of pappus in heads of Compositae. In: Caligari PDS and Hind DJN (Eds.), *Compositae: biology and utilization*. Proceedings of the Internacional Compositae Conference, Kew, R Bot Gard. **2**. p. 81-91.

SUZUKI, M., IWASAKI, A., SUENAGA, K., KATO-NOGUCHI, H. (2019). Phytotoxic activity of crop residues from Burdock and an active substance. *Journal of Environmental Science and Health, Part B*. p. 1–6.

TAIZ, L & ZEIGER, E. (2003). *Plant Physiology*. 3rd edn. Sunderland: Sinauer. 690. p.

TALEGHANI, A.; EMAMI, S.A.; TAYARANI-NAJARAN, Z. (2020). *Artemisia*: a promising plant for the treatment of cancer. *Bioorg Med Chem*. **28**. p. 1-93.

TAMAYOSE, C.I. (2019). *Moquiniastrum e Richterago* (Asteraceae): estudo fitoquímico, quimiossistemático e atividades biológicas. Tese (Doutorado em Química) – Instituto de Química, Universidade de São Paulo. São Paulo.

TAMAYOSE, C.I., TORRES, P.B., ROQUE, N., & FERREIRA, M.J.P. (2019). HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity of flavones and chlorogenic acid

derivatives from *Moquiniastrum floribundum* (Asteraceae). South African Journal of Botany. **123**. p. 142-146.

TANAKA, O. (1982). Steviol-glycosides: new natural sweeteners. Trends in analytical chemistry. **11**. p. 246-248.

TANG, W., EISENBRAND, G. (1992). *Artemisia annua* L. In: Chinese Drugs of Plant Origin. Springer. Berlin. Heidelberg. p. 159-174.

TANK, D.C., EASTMAN, J.M., PENNELL, M.W., SOLTIS, P.S., SOLTIS, D.E., HINCHLIFF, C.E., BROWN, J.W., SESSA, E.B., HARMON, L. (2015). Nested radiations and the pulse of angiosperm diversification: increased diversification rates often follow whole genome duplications. New Phytologist. **207**. p. 454-467.

TERTULIANO, M.F., FIGUEIREDO-RIBEIRO, R.C.L. (1993). Distribution of fructose polymers in herbaceous species of Asteraceae from the cerrado. New Phytologist. **123**. p. 741-749.

TORRES, P., NOVAES, P., CHOW, F., DOS SANTOS, D.Y.A.C. (2018). Protocolo para avaliação dos efeitos de extratos vegetais sobre a germinação e crescimento inicial de alface em microplacas de seis poços. Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo. p. 8.

TU, J., LOU, W., HUANG, R., ZHAO, A. (2015). Verolepin regulates apoptosis and autophagy via microtubule formation in ovarian carcinoma cells. Bangladesh Journal of Pharmacology. **10**. p. 100-105.

VAN LAERE, A., VAN DEN ENDE, W. (2002). Inulin metabolismo in dicots: chicory as a model system. Plant, Cell and Environment. **25**. p. 803-813.

VELA, F., ANESE, S., VARELA, R.M., TORRES, A., MOLINILLO, J.M.G., MACÍAS, F.A. (2021). Bioactive diterpenes from the brazilian native plant (*Moquiniastrum pulchrum*) and their application in weed control. Molecules. **26**. p. 1-14.

VICHNEWSKI, W., KULANTHAIVEL, P.L., GOEDKEN, V., HERZ, W. (1985). Two sesquiterpene lactones from *Trichogonia gardneri*. Phytochemistry. **24**. p. 291-296.

WANG, Y., HOU, H., LI, M., YANG, Y., SUN, L. (2015). Anticancer effect of eupatilin on glioma cells through inhibition of the Notch-1 signaling pathway. Molecular Medicine Reports. **13**. p. 1141–1146.

WATANABE, Y., NOVAES, P., VARELA, R.M., MOLINILLO, J.M.G., KATONOGUCHI, H., MACÍAS, F.A. (2014). Phytotoxic potential of *Onopordum acanthium* L. (Asteraceae). *Chemistry & Biodiversity*. **11**. p. 1247-1255.

WEBERLING, F. (1992). Morphology of flowers and inflorescences. *Archive*. 423.

WOERDENBAG, H., MERTFORT, I., PAßREITER, C., SCHMIDT, T., WILLUHN, G., VAN UDEN, W., PRAS, N., KAMPINGA, H.H., KONINGS, A.W.T. (1994). Cytotoxicity of flavonoids and sesquiterpene lactones from *Arnica* species against the GLC4 and the COLO 320 cell lines. *Planta Medica*. **60**. p. 434–437.

WOLLENWEBER, E., DÖRR, M., BEYER, M., SCHILLING, E. (1996). External flavonoids of 12 species of North American Eupatorieae (Asteraceae). *Zeitschrift Für Naturforschung C*. **51**. p. 893-896.

YEATS, T.H., ROSE, J.K.C. (2013). The formation and function of plants cuticles. *Plant Physiology* **163**. p. 5-20.

YONEKURA-SAKAKIBARA, K., HIGASHI, Y., NAKABAYASHI, R. (2019). The origin and evolution of plant flavonoid metabolism. *Frontiers in Plant Science*. **10**. p. 1-16.

ZAHARA, M. (2019). Description of *Chromolaena odorata* L. as medicinal plant: A Review. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*. **506**. p. 1-6.

ZDERO, C., BOHLMANN, F., KING, R.M. (1992). Seco-labdanes from *Tamulipa azurea* and constituents from other Eupatorieae. *Phytochemistry*. **31**. p. 155–157.

ZHANG, Q., ZHAO, X., QIU, H. (2013). Flavones and Flavonols: Phytochemistry and Biochemistry. *Natural Products*. **1**. p. 1821-1847.