
O POTENCIAL ANTIFÚNGICO DE SUBSTÂNCIAS PRODUZIDAS POR PLANTAS DA FAMÍLIA ASTERACEAE

MARCIA DE FATIMA INACIO FREIRE
Mestre, Prof. Substituta, DS-IF-UFRRJ

HEBER DO SANTOS ABREU
Dr., Prof. Adjunto, DPF-IF-UFRRJ

RONALD BASTOS FREIRE
Ph.D., Prof. Adjunto, DM-IV-UFRRJ

RESUMO

Os países de clima tropical detêm as maiores reservas de plantas potencialmente bioativas do Planeta. Dentre as inúmeras representantes que compõe o vasto arsenal vegetal que é a Mata Atlântica destaca-se a família Asteraceae pelo seu grande número de espécies e ampla distribuição nas regiões tropicais e subtropicais. A grande diversidade bioquímica e taxonomia complexa aliada a ampla utilização popular na forma de chás contra as mais diversas doenças tornam-a um excelente alvo de pesquisas de interesse farmacológico. Em várias espécies, diferentes atividades biológicas são atribuídas a princípios ativos presentes em folhas e caules: atividade antitumoral, antiinflamatória, anti-histamínica e antifúngica, entre outras. O gênero *Vernonia*, em especial, com várias lactonas sesquiterpênicas já isoladas e com atividade biológica conhecida, é uma promissora fonte de novos compostos com atividade biológica de interesse agroindustrial a serem utilizados futuramente. Palavras chave: Asteraceae; *Vernonia* spp; atividade biológica; controle biológico.

ABSTRACT

The sweltering climate countries have the biggest reservoirs of potentially bioactive plants of the planet. Amongst the countless representants, which are part of the vast plant arsenal owned by the Atlantic scrub, the Asteraceae family can be an important source of medication, because of its great number of species which are largely spread on the tropical and subtropical regions. Besides that, its taxonomic and biochemical diversities, related to the popular use, as remedy against several diseases, turns it an excellent target to pharmacological research. In many *Vernonia* species, different biological activities such as antitumoral, antiinflammatory, antihistaminic and antifungic, are attributed to dynamic elements contained in leaves and stalks. The genus *Vernonia*, having the actually known sesquiterpenelactones and showing biological activities, is a very auspicious source of such new compounds meant to practical application, as hinted at by *Vernonia scorpoides* antifungal activity against mycotoxin producer fungi.

key words: Asteraceae; *Vernonia* spp; biological activity; biological control.

INTRODUÇÃO

O extenso prejuízo causado por micotoxinas, produzidas por algumas espécies fúngicas, ao meio ambiente e aos seres que o habitam tornam urgente a viabilização de métodos que permitam a neutralização ou eliminação de fungos e micotoxinas. Substâncias químicas, tais como os silicatos de alumínio (MARTINEZ, 1993) têm sido pesquisadas, entretanto, sua eficácia é relativamente pequena, não aplicando-se às nossas condições. Substâncias naturais, oriundas de plantas medicinais brasileiras, de fácil obtenção a baixo custo, que não apresentem toxicidade residual, podem ser uma solução para um problema de conseqüências não totalmente conhecidas. KUMAR & PRASSAD (1992) em um programa subsidiado pelo governo indiano, utilizaram extrato bruto aquoso de 14 plantas medicinais nativas da Índia e concluíram que *Andrographis peniculata* (fam. Acanthaceae) apresenta atividade inibitória sobre *Aspergillus flavus* e suas aflatoxinas. Da mesma forma o Centro de Pesquisas Vegetais do Canadá tem desenvolvido intenso programa de investigação, baseando-se, principalmente, na ação de lactonas sesquiterpênicas (PICMAN & TOWERS, 1983; PICMAN, 1984, 1986 e PICMAN & SHNEIDER, 1993).

É importante frisar que nos países industrializados, do primeiro mundo, as pesquisas relativas a fungos produtores de micotoxinas concentram-se basicamente na sua detecção. Isto se deve ao fato de que nestes países a produção de grãos e produtos cárneos não supera à sua importação. O oposto ocorre nos países produtores de grãos e produtos de origem animal, onde se tem enormes prejuízos decorrentes das micotoxicoses. Neste último caso, medidas de prevenção são extremamente necessárias. Sendo o Brasil um grande produtor - exportador de alimentos de origem vegetal e animal, torna-se relevante o estabelecimento de trabalhos de pesquisa voltados para utilização de produtos vegetais capazes de impedir o desenvolvimento fúngico e neutralizar toxinas.

FUNGOS PATOGENICOS AO ECOSISTEMA

Fungos dos gêneros *Aspergillus*, *Penicillium* e *Fusarium* produzem substâncias químicas heterocíclicas, oriundas de desvios metabólicos ocorridos, provavelmente em resposta a condições ambientais desfavoráveis

ao desenvolvimento de ciclos metabólicos normais. Estas substâncias (micotoxinas) constituem-se em componentes endotóxicos de fungos capazes de produzi-las, possuindo, também, uma grande variedade de atividades biológicas em organismos superiores. Como poluentes naturais, são de ampla disseminação, e podem estar presentes em sistemas biológicos variados, tais como: sementes oleaginosas, frutos, condimentos, produtos industrializados ou mesmo incorporadas a tecidos e vísceras de animais, contaminados através da alimentação (PIER, 1981; SHIBATA, 1991)

Sabe-se, atualmente, que as micotoxinas causam vários tipos de câncer, mutagenese, atrofia de testículos e distúrbios mortais no fígado e rins. Estas substâncias entram na cadeia alimentar e, em mulheres grávidas, afetam principalmente o leite e a placenta, podendo causar malformações em fetos (CORRIER, 1991, FREIRE et al, 1994). Estes fatores, associados à combinações de micotoxinas entre si, com medicamentos, ou com outros agentes patogênicos, tornam bastante difícil a caracterização de micotoxicoses brandas, onde os efeitos clínicos decorrentes da intoxicação confundem-se com deficiências alimentares, distúrbios metabólicos ou doenças infecciosas primárias e secundárias. Além disto, o consumo de micotoxinas, em níveis que não causam micotoxicose clínica, suprimem funções imunitárias e podem diminuir a resistência a agentes infecciosos (CORRIER, 1991).

Gêneros tais como *Aspergillus* e *Penicillium* que eram anteriormente considerados fungos de armazenamento, têm hoje, a sua trajetória esclarecida. Eles freqüentemente infectam flores no campo, penetrando através do estigma e alojando-se no ovário. Em condições especiais de temperatura e umidade, estes proliferam e produzem toxinas, cuja dispersão pode ocorrer durante o transporte ou armazenamento dos grãos (CRUZ, 1986). Os fungos produtores de toxinas causam prejuízos econômicos que vão desde a exportação de grãos e enlatados, até danos a espécies florestais de importância econômica. Neste último caso, destaca-se o gênero *Fusarium* (produtor da T-2 toxina e fumonisina, entre outras), patógeno de espécies florestais, causando tombamento de mudas ("damping off") de *Pinus* e *Eucalyptus* (FERREIRA, 1989). Tanto as aflatoxinas, como as fusariotoxinas são extremamente tóxicas e amplamente

disseminadas. As aflatoxinas, entre outros efeitos, são passíveis de originar a aflatoxina M1 (derivada da aflatoxina B1), que pode situar-se nas glândulas mamárias e ser veiculada através do leite. A contaminação através desta via pode ocasionar, então, prejuízos a saúde humana. A zearalenona, pode contaminar a colheita e, através dos grãos, causar efeitos femininizantes ao ser ingerida. Animais machos intoxicados apresentam atrofia testicular, esterilidade e crescimento de mamas (SMITH & MOSS, 1985). A citrinina, assim como a ochratoxina, é responsável por nefropatias em diversas espécies animais, incluindo o homem. Além disto, seus efeitos sobre o sistema imunitário de indivíduos expostos a pequenas concentrações desta substância tóxica (CORRIER, 1991; FREIRE et al, 1994)

ALGUMAS SUBSTÂNCIAS BIOATIVAS DA FAMÍLIA ASTERACEAE

As famílias vegetais são classificadas, em termos de evolução, baseada na diversificação de suas vias metabólicas e na oxidação dos metabólitos delas originados (GOTTLIEB, 1982). Estes metabólitos são ditos "especiais" porque, de uma maneira bastante específica, caracterizam as famílias botânicas, além de, na maioria das vezes, apresentarem atividades biológicas. Sua função nas plantas pode estar relacionada a preservação da integridade do vegetal, contra o ataque de predadores: fungos, bactérias, insetos, moluscos ou animais superiores. Existem plantas que sintetizam alcalóides tóxicos ou de gosto amargo para se defenderem de herbívoros, outras que produzem glicosídeos cianogênicos contra moluscos, ou aminoácidos não protéicos, terpenos e flavonóides contra insetos predadores, assim como isoflavonóides, diterpenos, cumarinas e poliacetilenos contra fungos (HARBONE, 1982). Nas regiões tropicais do Planeta encontram-se as maiores reservas de plantas potencialmente bioativas. Nesse contexto a biodiversidade assume papel de suma importância, não apenas do ponto de vista ecológico, mas como uma verdadeira fonte de recursos para futuros medicamentos (GOTTLIEB & KAPLAN, 1993).

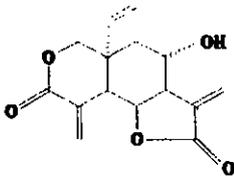
A família Asteraceae segundo aspectos químicos, morfológicos e anatômicos é considerada em angiospermas em um dos

estágios mais avançados de evolução botânica (CRONQUIST, 1968). A diversidade de propriedades medicinais das plantas dessa família se deve à capacidade bioativa dos metabólitos especiais por ela produzidos, principalmente terpenos, flavonóides e poliacetilenos (Quadro 1), sendo que seus constituintes característicos são as lactonas sesquiterpênicas com alguns exemplos sendo citados nas figuras 1 e 2, às quais são atribuídas diversas propriedades medicinais. Entre os gêneros estudados *Parthenium* e *Helianthus* apresentam capacidade de inibir o desenvolvimento de fungos fitopatogênicos. As lactonas sesquiterpênicas, isoladas destas plantas com atividade anti-fúngica são: partenina e coronolipina, isoladas de *P. hysterophorus* e leptocarpina e helenina (mistura de alantolactona e isoalactona) isoladas de *H. annuus*. Observando-se a mais ativa é a alantolactona que é capaz de inibir o crescimento de *Fusarium graminearum*, *Leptosphaeria maculans* e *Verticillium albo-atrum* com uma concentração bastante baixa, 1 ppm (PICMAN & SHNEIDER, 1993), (Figura 3).

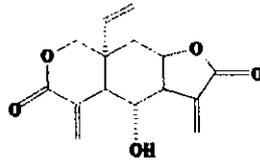
O gênero *Vernonia*, da tribo Vernoneae, é de ampla distribuição no Brasil e engloba várias espécies, cujas atividades medicinais são popularmente conhecidas. A *V. scorpioides*, por exemplo, de características pantropicais e ocorrência relacionada a habitats muito distintos, é popularmente considerada um poderoso agente anti-hemorroidário e anti-diarreico, sendo comumente empregada sob a forma de chás, para uso interno e externo, ou infusões por populações das regiões onde ocorre (CABRERA & KLEIN, 1980) (Figura 4). Como em diversos produtos farmacologicamente ativos, obtidos de plantas medicinais, seus princípios bioativos são parcialmente conhecidos. Somente cerca de 15% das espécies do gênero *Vernonia* foi estudada quimicamente (LOPES, 1991). Isto, segundo ELISABETSKY & WANMACHER, (1993) se deve ao pouco interesse de instituições e pesquisadores que são infreqüentes na reprodução experimental de suas utilizações populares. Entretanto diversas lactonas sesquiterpênicas têm sido isoladas de espécies brasileiras do gênero *Vernonia* (BOHLMANN et al, 1981), e suas diferentes propriedades medicinais reconhecidas.

QUADRO 1 - Algumas espécies da família Asteraceae com princípio ativo já isolado e de atividade biológica descrita.

ESPÉCIES	SUBSTÂNCIAS ISOLADAS	ATIVIDADE BIOLÓGICA	AUTORES
V. hymenolepis	vernolipina	antitumoral	KUPCHAM et al, 1968 e 1969
Eupatorium formasanum	vernomenina		LEE et al, 1971
V. amigdalina	eupatolídeo	citotóxico	
	vernodalina	antitumoral	SAYER, 1962;
	vernolipina	antihistaminica,	LAEKEMAN, 1983;
	vernodalol	inseticida-antialimentar para Spodoptera exempta	GANZIAN et al, 1983; PICMAN, 1985.
V. colorata	vernolídeo	amebicida, anti-helmintica	GASQUET et al, 1985.
Aspita sp	hidroxivernolídeo	antibiótica anti-helmintica em hchimpanzês	RODRIGUEZ et al, 1985.
Eupatorium brevipes	tiarubrina A	antibiótica	
Mikania levigata e M. triangularis.	brevipenina		GUERRERO et al, 1988
Eclipta prostrata		antibacteriana e anti-fúngica	DAVINO, 1989.
V. eremophila	glaucolídeo B	anti-ófidica	MORS et al, 1989
V. pedunculata	eremantolídeo B, glaucolídeo B	moluscocida para Biophalaria glabrata	ALARCON, 1990.
Centaurea nigra		antibiótica, antifúngica e moluscocida	LOPES, 1991.
Artemísia absinthium	partenolídeo	antiviral	KAIJ, et al, 1991
Artemísia myriantha		antihistaminica	MARLES et al, 1982.
V. sericea		imunoestimuladora	BOTTEX et al, 1993.
V. geminata			
V. diffusa			
V. puberula		analgésica	FRUTUOSO et al, 1993.
V. beyrichii			
V. scorpioides		analgésica, antiinflamatória	FRUTUOSO et al, 1994.
V. condensata		inibidor alimentar (Locusta migratória)	LOPES, 1991;
V. scorpioides	scorpiodina	antifúngica,	FREIRE et al, 1993, 1994, 1995
Parthenium hysterophorus e Helianthus annuus	partenina e coronolipina, leptocarpina e heenina	antifúngica	PICMAN & SCHNEIDER, 1993.

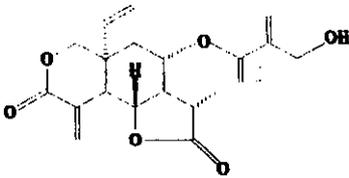


vernolipina

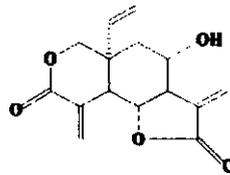


vernomenina

e
isoladas de *Vernonia hymenolepis* com atividade antitumoral (KUPCHAN, et al, 1968).



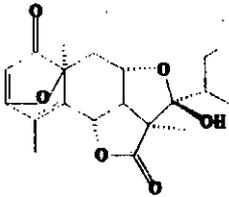
vernodalina (GANJIAN et al, 1983)
com atividade antialimentar para
Spodoptera exempta.



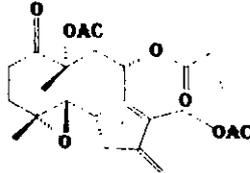
vernolipina (LAEKEMAN et al, 1983)
com atividade anti-histáminica.

Estruturas isoladas de *Vernonia amigdalina*

FIGURA 1- Lactonas sesquiterpênicas isoladas de duas espécies do gênero *Vernonia* com atividade biológicas reconhecidas.

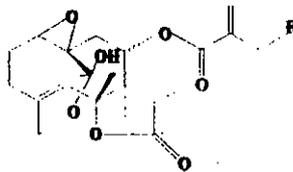


eremantholideo B isolado de *V. pedunculata*, com atividade antibiótica, fungicida e moluscocida (LOPES, 1991)



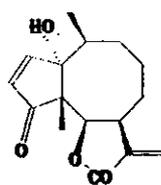
glaucolideo B isolado de *V. eremophila* com atividade moluscocida para ovos de *B. glabrata* (ALARCON, 1990).

- I - R=H
- II - R=OH

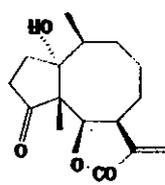


Vernolideo (I) e Hidroxyvernolideo (II) isoladas de *V. colorata* com atividade anti-helmíntica e amebicida (GASQUET et alii, 1985)

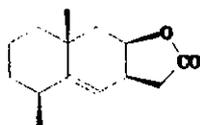
FIGURA 2- Lactonas sesquiterpênicas com diferentes atividades biológicas isoladas de algumas espécies do gênero *Vernonia*.



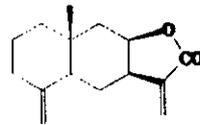
partenina



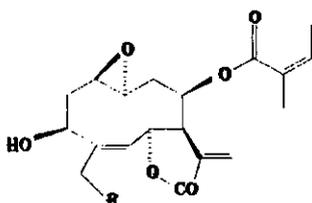
coronolipina



alantolactona

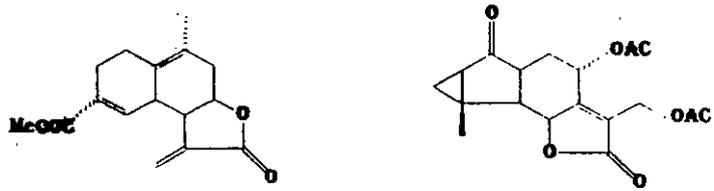


isovalantolactona



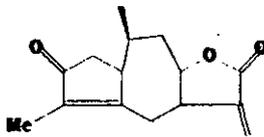
R = H - Leptocarpina
R = OH - 15 Hydroxyleptocarpina

FIGURA 3 - Lactonas sesquiterpênicas isoladas de espécies dos gêneros *Parthenium* e *Helianthus* com atividade antifúngica (PICMAN & SCHNEIDER, 1993).

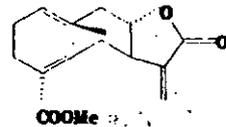


germacranolideo e scorpiolideo

(WARNING et al, 1987)



guaianolideo (GOMEZ et al, 1987)



scorpiodina (LOPES, 1991)

FIGURA 4 - Lactonas sesquiterpênicas isoladas de *V. scorpioides*.

POTENCIAL ANTIFÚNGICO DAS ASERACEAE

A maioria dos estudos realizados até o presente concentram-se na avaliação da atividade medicinal, mecanismos de ação e síntese de compostos ativos bem conhecidos. Apesar disto, existe um aspecto intrigante representado pela limitação em se estabelecer quais as fontes potencialmente importantes para produção de novos princípios ativos que possam ter utilidade prática em nossas condições ambientais. Os ensaios realizados com esse intuito são, muitas vezes, empíricos. Estes extrativos, oferecem alternativas tão extensas quanto a biodiversidade existente nos países tropicais. FREIRE et al (1996), realizaram, pela primeira vez, ensaios com plantas da família Asteraceae com o objetivo de encontrar novas alternativas para a neutralização de micotoxinas e ou os fungos que as produzem. Nestes estudos, identificou-se grande potencial em extratos de folhas e caules de *Vernonia scorpioides*. Essa atividade mostrou-se tão intensa, especialmente em extratos de caule, que possivelmente seja semelhante para outros membros dessa família vegetal, ainda não estudados. Desta forma, a utilização agroindustrial de extratos de plantas brasileiras, é um novo capítulo a ser estudado, principalmente em relação a compostos vegetais com propriedades de conservação e proteção de alimentos e produtos florestais de interesse econômico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALARCON, M. C. B. V., LOPES, J. L. C., HERZ, W. Glaucolide B, molluscicidal sesquiterpene lactone, and other constituents of *Vernonia eremophila*, Ribeirão Preto, planta Medicinal, v. 56, n. 3, p. 271-73, 1990.
- BOHLMANN, F., JAKUPOVIC, J., GUPTA, R. K., KING, R. M., ROBINSON, H. Allenic germacranolides, Bourbonene derived lactones and other constituents from *Vernonia spp.* Phytochemistry, Washington, v. 20, p. 473-80, 1981.
- BOTTEX, G. C., VIDAL, D., PICOT, F., POTIER, P., MENICHINI, F., APPENDINO, G. *In vitro* biological activities of arglabin, a sesquiterpene lactone from the Chinese herb *Artemisia myriantha* Wall. (Asteraceae), Biotechnol-Ther, La Tronche, v. 4, n. 1-2, p. 77-98, 1993.
- CABRERA, A. L. & KLEIN, R. M. Compostas. Tribo: Vernoniae. In: Reitz R. Flora Ilustrada Catarinense. Itajaí-SC: IOESC-CNPQ, cap. 3, p. 224-408, 1980.
- CORRIER, D. E. Mycotoxicosis: mechanisms of immunosuppression, Vet. Immunol. Immunopathol, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 73-87, 1991.
- CRONQUIST, A. The evolution and classification of flowering plants. The subclasses orders and families of Dicotyledons. New York: Riverside Studies in Biology, 1968.
- CRUZ, L. C. H. Micologia Veterinária. Itaguaí-UFRRJ: Imprensa Universitária, 1986.
- DAVINO, S. C. Estudo *in vitro* da atividade antifúngica e antibacteriana de extratos de plantas brasileiras da família Compositae (Asteraceae) e de alguns de seus constituintes. São Paulo: Universidade de São Paulo. 115 p. Tese M. S. 1989.
- ELISABETSKY, E. & WANNMACHER, L. The status of ethnopharmacology in Brazil. Journal of Ethnopharmacology, Amsterdã, v. 38, p. 137-143, 1993.
- FERREIRA, A. F. Patologia Florestal, principais doenças florestais do Brasil. Viçosa-MG: Editora Folha de Viçosa, 1989.
- FREIRE, M. F. I., ABREU, L. C. H., CRUZ, L. C. H., FREIRE, R. B. Inhibition of fungal growth by extracts of *Vernonia scorpioides* (Lam.) Pers. - Revista de Microbiologia - SBM, São Paulo-SP, 1996 (em publicação).
- FREIRE, R. B., SOUZA, C. C., SOARES, J. D. H., SOUZA, A. L. G. S. Ação de subdoses de citrulina sobre a resposta imune em camundongos. I Congresso Latino-Americano de Micotoxicologia - VIII Encontro Nacional de Micotoxinas (anais), Rio de Janeiro-RJ, set. 1994.

- FRUTUOSO, V. S., AMARAL, F. M., MONTEIRO, M. H. D. A., GURJÃO, M. R. R., ABREU, H. S., NASCIMENTO, C. R. E., CORDEIRO, R. S. B., MARTINS, M. A. Avaliação da potencial ação analgésica em extratos de diferentes espécies de *Vernonia*. XV Reunião anual Sobre Evolução Sistemática e Ecologia Micromoleculares-II Jornada de Iniciação Científica em Biodiversidade (anais), Vitória-ES, abr. 1993.
- FRUTUOSO, V. S., MONTEIRO, M. H. D. A., SILVA, A. C. R., CORDEIRO, R. S. B. Efeito do tratamento com fração polar obtida das folhas de *Vernonia condensata*, Baker sobre a reação inflamatória induzida por carreagenina ou caulim. XVI Reunião anual Sobre Evolução Sistemática e Ecologia Micromoleculares - III Jornada de Iniciação Científica em Biodiversidade (anais), Universidade Federal Fluminense-Niterói-RJ, abr. 1994.
- GANJIAN, I., KUBO, I. & FLUD ZINSKY, P. Insect antifeedant elemanolide lactones from *Vernonia amygdalina*. *Phytochemistry*, U. S. A., v. 22, n. 11, p. 2525-26, 1983.
- GASQUET, M., BAMBA, D., BABADJAMIAN, A., BALANSARD, G., TIMON-DAVID, P., METZGER, J. Amoebicidal and antihelminthic activity of vernolide and hydroxy vernolide isolated from *Vernonia colorata* (willd.) Drake leaves. *Eur. Journal med. Chem., Chim. Ther. Marseille*. v. 20, n. 2, p. 111-15, 1985.
- GOMEZ, C. D., VALENTINA, R. A., GIL, R. E., VALERI, B., TRIANA, J. X ray- structure of deoxy mekanokryptin, a new guaianolide from *Vernonia scorpoides* per S: 3 oxo-1,7, 8, 10 (H) -guaia-4(5), 11(13) -dien-8, 12-olide. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Soviet. Commun.*, C. 43, n. 11, p. 2216-8, 1987.
- GOTTLIEB, O. *Micromolecular Evolution, Systematics and Ecology*. Berlin: Springer-Verlag, 1982.
- GOTTLIEB, O. & KAPLAN, M. A. Das plantas medicinais aos fármacos naturais. *Ciência Hoje*, Rio de Janeiro, v. 15, n. 89, p. 51-4, abr. 1993.
- GUERRERO, C., CAMPOS, G., TABOADA, J. Estudio químico de *Eupatorium brevipes* y algunas actividades biológicas de la brevipenina. *Rev. Latinoam. Quim.*, v. 19, p. 147-9, 1988.
- HARBONE, J. B. *Introduction to Ecological Biochemistry*. 2. ed., London: Academic Press, 1982.
- KAIJ, A. K. M., AMOROS, M., CHULIA, A. J., KAOUADJI, M., MARIOTTE, A. M., GIRRE, L. Screening of *in vitro* antiviral activity from Britanny plants, specially from *Centaurea nigra* L. (Asteraceae). *J. Pharm. Belg.*, Rennes, v. 46, n. 5, p. 325-6, 1991.
- KUMAR, S. & PRASAD, G. Efficacy of medicinal plant (*Andrograis peniculata*) extract on aflatoxin production and growth of *Aspergillus flavus*. *Letters Applied Microbiology*, Bhagalpur - India, v. 15, p. 131-2, may, 1992.
- KUPCHAM, S. M., HEMINGWAY, R. J., RICHARD, J., WERNER, D., KARIN, A., MC PHAIE, A. T., SIM, G. A. Vernolepin, a novel elemanolide dilactone tumor inhibitor from *Vernonia*. *J. Amer. Chem. Soc., Wisconsin*, v. 90, n. 13, p. 3596-7, 1968.
- KUPCHAM, S. M., HEMINGWAY, R. J., WENER, D., KARIM, A. Vernolipin, a novel sesquiterpene dilactone tumor inhibitor from *Vernonia hymenolepis*. *Journal Org. Chem., Wisconsin*, v. 34, n. 12, p. 3903-8, 1969.
- LAEKEMAN, G. M., MERTENS, J., TOTTE, J., BULT, H., VLIETINCK, A. J., HERMAN, A. G. Isolation and pharmacological characterization of vernolepin. *Journal Nat. Prod., Eng.*, v. 46, n. 2, p. 161-9, 1983
- LEE, K. H., HUANG, E. S., POANTODOSI, C., PAGANO, J. S., GEISSMAN, T. A. Cytotoxicity of sesquiterpene lactones. *Cancer Res.*, v. 31, p. 694-754, 1971.
- LOPES, J. L. C. Sesquiterpene lactones from *Vernonia*. *Memorias do Instituto Oswaldo Cruz*, Rio de Janeiro, v. 86, suppl. II, p. 277-30, 1991. Special Issue.
- MARLES, R. J., KAMINSKI, J., ARNASON, J. T., PAZOS-SANOU, L., HEPTINSTALL, S., FISCHER, N. H., CROMPTON, C. W., KINDACK, D. G., AWANG, D. V. A bioassay for inhibition of serotonin release from bovine platelets. *Journal Nat. Prod.*, v. 55, n. 8, p. 1044-56, 1992.

- MARTINEZ, A: Metodos de descontaminacion y como manipular el riesgo de las micotoxinas en alimentos. Seminario Científico Internacional em micotoxinas. In: II Congresso de Ciências Veterinárias, Maracay - Venezuela (Anais), 1993.
- MORS, W. B., NASCIMENTO, M. C., PARENTE, J. P., SILVA, M. H., MELO, P. A., SUAREZ, K. G. Neutralization of lethal and myotoxic activities of South American rattlesnake venom by extracts and constituents of the plant *Eclipta prostrata* L. (Asteraceae), *Toxicon*, Great Britain, v. 27, n. 9, p. 1003-9, 1989.
- PICMAN, A. K. & TOWERS, G. H. N. Antibacterial activity of sesquiterpene lactones. *Biochemical Systematics and Ecology*, Canadá, v. 11, p. 321-27, 1983.
- PICMAN, A. K. Antifungal activity of sesquiterpene lactones. *Biochemical Systematics and Ecology*, Canadá, v. 12, p. 13-18, 1984.
- PICMAN, A. K. Biological activities of sesquiterpene lactones. *Biochemical Systematics and Ecology*, v. 14, p. 255-81, 1986.
- PICMAN, A. K. & SCHNEIDER, E. F. Inhibition of fungal growth by selected sesquiterpene lactones. *Biochemical Systematics and Ecology*, Canadá, v. 21, n. 3, p. 307-14, 1993.
- PIER, A. C. Mycotoxins and animal health. *Adv. Vet. Sci. Cmp. Med. Amsterdam*, v. 25, p. 185-243, 1981.
- RODRIGUEZ, E., AREGULLIN, M., NISHIDA, T., VEHARA, S., WRANGHAM, R., ABRAMOWSKI, Z., FINLAYSON, A., TOWERS, G. H. Thiarubrine A, a bioactive constituent of *Aspila* (Asteraceae) consumed by wild chimpanzees. *Experientia*, Switzerland, v. 41, n. 3, p. 419-20, 1985.
- SAYED, M. D., ZAKI, A. Y., EL-MERZABANI, M. M. I DOSS, S. L. Preliminary phytochemical examination and tumor inhibitory effect of *Vernonia amygdalina* (Del.) cultivated in Egypt. *Egypt. J. Pharm. Sci*, Cairo, v. 20, n. 1-4, p. 229-39, 1982.
- SHIBATA, T. M. M., HIROOKA, E. Y., POPPER, I. O. P., VIOTTI, N. M. A., CARVALHO, L., MENEZES, J. R., TAKAHASHI, L. S. A., SYDENHAM, E. W., MARASAS, W. F. O. *Fusarium moniliforme* e fumonísina em rações associadas, com m... oses animais, VII Encontro Nacional de Micotoxinas (anais), São Paulo, 1991.
- SMITH, J. E. & MOSS, M. O. Micotoxynes, formation analysis and significance. Great Britain: John Wiley & Sons Ltd., 1985.
- WARNING, V.; JAKUPORIC, J.; BOHLMANN, F. J. Scorpiolide, a new type of sesquiterpene lactone from *Vernonia scorpioides*. *Liebigs Ann. Chem. Berlin*, n. 5, p. 467-8, 1987.