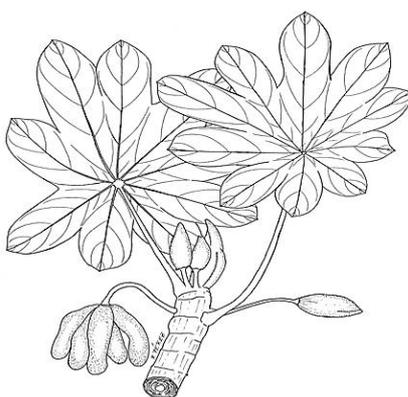




**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DO DELTA DO PARNAÍBA
PRÓ - REITORIA DE PESQUISA E PÓS - GRADUAÇÃO
CAMPUS MINISTRO REIS VELLOSO
PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA - PPGBIOTEC**

EMERSON BRUNO CASTRO MESQUITA

***Cecropia pachystachya* TRÉCUL (URTICACEAE): PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA, FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E
CITOTÓXICA**



**PARNAÍBA - PI
2023**

EMERSON BRUNO CASTRO MESQUITA

***Cecropia pachystachya* TRÉCUL (URTICACEAE): PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA, FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E
CITOTÓXICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Linha de Pesquisa: Química e prospecção de moléculas com potencial terapêutico

Orientadora: Profa. Dra. Ivanilza Moreira de Andrade

**PARNAÍBA - PI
2023**

FICHA CATALOGRÁFICA
Universidade Federal do Delta do Parnaíba
Biblioteca Central Prof. Cândido Athayde
Serviço de Processamento Técnico

M582c Mesquita, Emerson Bruno Castro.

Cecropia pachystachya trécul (urticaceae): prospecção científica e tecnológica, fitoquímica, atividade antibacteriana e citotóxica [recurso eletrônico] Emerson Bruno Castro Mesquita. – 2023.

1 Arquivo em PDF.

Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal do Delta do Parnaíba, 2023.

Orientação: Prof^a. Dr^a Ivanilza Moreira de Andrade

1. Biologia.
2. Metabólitos Secundários.
3. Atividades Biológicas.
4. Toxicidade.
4. *Cecropia pachystachya* trécul.
5. Urticaceae. I. Título.

CDD: 574

EMERSON BRUNO CASTRO MESQUITA

***Cecropia pachystachya* TRÉCUL (URTICACEAE): PROSPECÇÃO CIENTÍFICA E
TECNOLÓGICA, FITOQUÍMICA, ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E
CITOTÓXICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal do Delta do Parnaíba, como requisito para obtenção do título de Mestre em Biotecnologia.

Aprovado em: 15 / 02 / 2023

BANCA EXAMINADORA

Ivanilza Moreira de Andrade

Profa. Dra. Ivanilza Moreira de Andrade
UFDPAr (Orientadora)

Fátima de Cássia E. de Oliveira

Profa. Dra. Fátima de Cássia Evangelista de Oliveira
FIOCRUZ (Membro Externo)

Melise Pessoa Araújo

Profa. Dra. Melise Pessoa Araújo Meireles
UFPI (Membro Externo)

À minha família, **Maria das Graças Castro Mesquita, Francisco das Chagas Souza Mesquita e Augusto Cesar Castro Mesquita**, pela capacidade de acreditarem em mim, pelo cuidado, amor, carinho, atenção e dedicação. À minha **Madrinha**, pois, sua presença me conferiu segurança e certeza de que nunca estarei sozinho em minha jornada profissional, assim dedico!

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus, a São Francisco de Assis e aos guias espirituais, por sempre inserir pessoas maravilhosas em meu caminho, as quais me fazem acreditar em um mundo melhor e me encorajam a prosseguir.

A Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - CAPES pelo incentivo de bolsa catedra a mim e aos demais alunos do PPGBiotec para realização deste curso.

A Universidade Federal do Delta do Parnaíba, em nome do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia - PPGBiotec, por me acolher e possibilitar a oportunidade de realizar o sonho do Mestrado.

A natureza por me presentear com o Torém, árvore que desde criança sempre me despertou curiosidade e admiração, lá está ela árvore da vida, que cresce em direção à luz, árvore pioneira em tudo a que se destina, inclusive na realização do meu sonho.

À minha madrinha por nunca soltar a minha mão e me guiar em todos os momentos da minha trajetória, agradeço por todos os seus sábios, imensuráveis e certos conselhos.

À minha orientadora, Profa. Dra. Ivanilza Moreira de Andrade por me acolher tão bem como seu orientando, me abrir as portas para uma nova visão de mundo, por sua orientação, ensinamentos e por toda credibilidade a mim depositada durante o mestrado, a Senhora é digna de receber todas as dádivas desse mundo.

Aos meus pais Maria das Graças Castro Mesquita e Francisco das Chagas Souza Mesquita, meu irmão Augusto Cesar Castro Mesquita, obrigado por tudo nessa vida, amo vocês acima de tudo, agradeço esse amor incondicional, sou muito abençoado em ter vocês na minha vida.

Usando das declamações de Maria Bethânia “*agradeço os amigos que fiz e que mantém a coragem de gostar de mim, apesar de mim...*” um verdadeiro encontro de vidas pretéritas, são eles os meus irmãos: Renata Reis, Davi Nascimento e Alessandra Santos agradeço o cuidado, amor, carinho, zelo, atenção, compreensão e por serem os maiores incentivadores dos meus sonhos.

Ao meu amigo Rafael Prudêncio que se fez presente durante este processo de trabalho acadêmico, me motivando todos os dias a fazer o melhor, agradeço pela sua amizade sincera e incondicional.

À Maria do Amparo, quem me acolheu quando me apresentei a equipe do nosso LAMOVE, agradeço pelo apoio.

À Alyne Rodrigues de Araújo, por ser uma inspiração enquanto pessoa e profissional, sua competência é admirável.

À Profa. Dra. Cláudia do Ó Pessoa e toda equipe do Laboratório de Oncologia Experimental - LOE, da Universidade Federal do Ceará, agradeço a grande parceria.

A equipe do nosso LAMOVE e do Herbário HDELTA, cuja amizade, carinho, companherismo e respeito se fizeram sempre presente, agradeço ao conhecimento compartilhado, pelos bons momentos de descontração e valorização do trabalho em equipe.

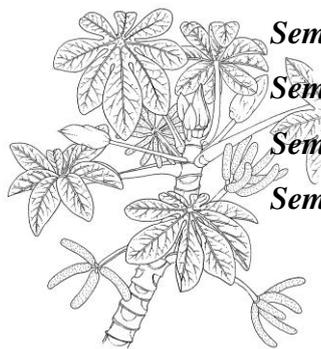
Aos meus amigos de longa data, José de Moura, Thiago Nobre, Alderice Souza e Profa. Izeneide Barros de Araújo que sempre estiveram ao meu lado emanando energias positivas.

Agradeço a Família Rocha, em especial à Dona. Maria Mirtes e Keila Pereira da Rocha, pessoas maravilhosas, um presente de Deus, onde sempre me senti acolhido, agradeço pelos conselhos, orações, risos, conversas, coletas, café da tarde etc.

Aos amigos Maria Raimunda Costa dos Santos, Myron Furtado, Mairla Ferreira e Adriano Vieira por me incentivarem a ampliar meus horizontes.

À Dona Maria Olga da Silva, Profa. Ângela Núbia e Prof. Humberto Campos por serem pessoas incríveis, sempre dispostos a me ajudarem, meu muito obrigado por tudo.

A Unidade Escolar Jeanete Souza, pelo estímulo e apoio ao meu crescimento profissional e reconhecimento da minha atuação docente.



Sem folha não tem sonho

Sem folha não tem festa

Sem folha não tem vida

Sem folha não tem nada

Ildázio Tavares

Resumo

Cecropia pachystachya Trécul, conhecida popularmente como embaúba ou torém, pertence à família Urticaceae. É utilizada em projetos de reflorestamento, tratamento de afecções respiratórias agindo como expectorante e antitússígeno na coqueluche e asma além de tratar hepatopatias e adjuvante no tratamento do *Diabete mellitus* como hipoglicêmico. Diante do seu potencial farmacológico, objetivou-se identificar as atividades biológicas de *C. pachystachya*, através da prospecção científica e tecnológica, determinar os constituintes químicos, grupos orgânicos funcionais, avaliar as atividades antibacteriana, citotóxica e também toxicidade aguda, a partir de extrato etanólico e metanólico de folhas jovens de amostras provenientes dos municípios de Ilha Grande-PI e Paulino Neves-MA. A prospecção científica foi realizada por meio de consultas as bases de artigos: *Web of Science*, *Scopus* e *Scielo*, no período de 1991 a 2022, a prospecção tecnológica nas bases: ESPACENET e WIPO. Os descritores utilizados foram “*Cecropia*”, “*Cecropia pachystachya*”, “*Cecropia* AND biotechnology”, “*Cecropia* AND pharmacology” e “*Cecropia* AND treatment”. Os constituintes químicos foram determinados por fitoquímica qualitativa, enquanto para os grupos orgânicos funcionais foi utilizada Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR), pelo método ATR (Refletância Total Atenuada). Para a atividade antibacteriana, os extratos foram testados frente a quatro cepas (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228), no qual determinou-se as concentrações inibitórias e bactericidas mínimas. A citotoxicidade foi analisada por teste colorimétrico por conversão do MTT em azul de formazan. A toxicidade aguda foi determinada pela concentração letal média (CL50) após 24h de exposição das larvas de *Artemia salina* aos extratos. O Brasil foi o país que apresentou maior número de publicações tanto na base de dados da *Web of Science* quanto da *Scopus* para todos os descritores. A base ESPACENET, para patentes, se destacou com o maior número de publicações para o descritor “*Cecropia pachystachya*”. Os constituintes identificados para a espécie foram açúcar redutor, taninos condensados ou catéquicos, saponinas, flavonoides e alcaloides. A análise espectrofotométrica indicou a presença de compostos fenólicos, álcoois, hidrogênios metilênicos, éteres arílicos e vinílicos, grupos metileno e alcenos simples. Em todos os extratos testados, os testes antibacterianos evidenciaram potencial bactericida frente as cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis*, em destaque para o extrato metanólico oriundo de Ilha Grande-PI e bacteriostático frente as quatro cepas analisadas. A atividade citotóxica que apresentou melhor resultado foi o extrato metanólico de Ilha Grande-PI frente a linhagem PC3 (próstata) com 70,69% de inibição do crescimento celular, com atividade considerada moderada. Os testes de toxicidade para *A. salina* evidenciaram que os extratos e as concentrações utilizadas foram “não tóxicos”. Portanto, o extrato metanólico de amostras provenientes do município de Ilha Grande-PI foi o que mostrou melhor resultado nas análises antibacteriana e citotóxica. Os constituintes químicos encontrados corroboram com as atividades biológicas citadas para a espécie, assim como a sua aplicação etnobotânica. Os resultados apresentados evidenciam a necessidade de mais investigação sobre as propriedades biológicas e fatores ambientais que podem influenciar na atividade dos metabólitos secundários.

Palavras-chave: Atividade biológica, Metabólitos secundários, Toxicidade.

Abstract

Cecropia pachystachya Trécul, popularly known as embaúba or torém, belongs to the Urticaceae family. It is used in reforestation projects, treatment of respiratory diseases acting as expectorant and antitussive in whooping cough and asthma besides treating hepatopathies and adjuvant in the treatment of *Diabetes mellitus* as hypoglycemic. Given its pharmacological potential, the objective was to identify the biological activities of *C. pachystachya*, through scientific and technological prospection, determine the chemical constituents, functional organic groups, evaluate the antibacterial and cytotoxic activities and also acute toxicity, from ethanolic and methanolic extract of young leaves of samples from the municipalities of Ilha Grande-PI and Paulino Neves-MA. The scientific prospection was performed by consulting the article databases: *Web of Science*, *Scopus* and *Scielo*, from 1991 to 2022, and the technological prospection in the databases: ESPACENET and WIPO. The descriptors used were "*Cecropia*", "*Cecropia pachystachya*", "*Cecropia* AND biotechnology", "*Cecropia* AND pharmacology" and "*Cecropia* AND treatment". The chemical constituents were determined by qualitative phytochemistry, while Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FTIR) was used for the organic functional groups, using the ATR (Attenuated Total Reflectance) method. For antibacterial activity, the extracts were tested against four strains (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228), in which the minimum inhibitory and bactericidal concentrations were determined. Cytotoxicity was analyzed by colorimetric test by conversion of MTT to formazan blue. Acute toxicity was determined by the mean lethal concentration (LC50) after 24h of exposure of *Artemia salina* larvae to the extracts. Brazil was the country that presented the highest number of publications in both *Web of Science* and *Scopus* databases for all descriptors. The ESPACENET database, for patents, stood out with the largest number of publications for the descriptor "*Cecropia pachystachya*". The constituents identified for the species were reducing sugar, condensed or cationic tannins, saponins, flavonoids, and alkaloids. Spectrophotometric analysis indicated the presence of phenolic compounds, alcohols, methyl hydrogens, aryl and vinyl ethers, methylene groups, and simple alkenes. In all tested extracts, the antibacterial tests showed bactericidal potential against strains of *S. aureus* and *S. epidermidis*, especially the methanolic extract from Ilha Grande-PI and bacteriostatic against the four analyzed strains. The cytotoxic activity that presented the best result was the methanolic extract from Ilha Grande-PI against the PC3 lineage (prostate) with 70.69% of inhibition of cell growth, with activity considered moderate. The toxicity tests for *A. salina* showed that the extracts and concentrations used were "non-toxic". Therefore, the methanolic extract of samples from Ilha Grande-PI was the one that showed the best results in the antibacterial and cytotoxic analyses. The chemical constituents found corroborate the biological activities cited for the species, as well as its ethnobotanical application. The results presented show the need for further research on the biological properties and environmental factors that can influence the activity of secondary metabolites.

Keywords: Biological activity, Secondary metabolites, Toxicity.

Lista de Tabelas

- Tabela 1.** Porcentagem das concentrações da água do mar e de solução estoque dos extratos metanólico, etanólico de *Cecropia pachystachya* Trécul em teste de toxicidade frente *Artemia salina* 59
- Tabela 2.** Número de artigos e patentes registrados nas bases de dados científicos e tecnológicos com os descritores “Cecropia”, “Cecropia pachystachya”, “Cecropia and biotechnology”, “Cecropia and pharmacology” e “Cecropia and treatment” 60
- Tabela 3.** Perfil das patentes na base *WIPO* e *Espacenet* com o termo *Cecropia pachystachya* 62
- Tabela 4.** Análise fitoquímica qualitativa dos extratos foliares de *Cecropia pachystachya*, coletados em Ilha Grande - PI e Paulino Neves - MA 65
- Tabela 5.** Concentração Inibitória Mínima (CIM), Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos extratos metanólico e etanólico (EM e EE, respectivamente) das folhas de *Cecropia pachystachya*, coletadas em Ilha Grande do Piauí - PI e Paulino Neves - MA..... 68
- Tabela 6.** Avaliação da inibição do crescimento celular (IC%) de amostra frente as linhagens tumorais na concentração de 250 µg/mL. Lenda: IC - Inibição de crescimento; DP - Desvio padrão 69
- Tabela 7.** Análise de Toxicidade em *Artemia salina* dos extratos foliares etanólico e metanólico de *Cecropia pachystachya* coletado em Ilha Grande - PI e Paulino Neves - MA 70

Lista de Figuras

Figura 1. Brasil: municípios com fitoterapia no SUS, segundo três modalidades de produção (farmácia própria de manipulação, farmácia conveniada e fitoterápico industrializado) em 2008	20
Figura 2. Estabelecimentos municipais brasileiros que utilizam fitoterápicos no SUS, baseado em nas modalidades de produção planta fresca, planta seca, fitoterápico manipulado e fitoterápico industrializado, em 2012	20
Figura 3. Distribuição de compostos isolados em vários gêneros da Família Urticaceae	22
Figura 4. Distribuição Pantropical do Gênero <i>Cecropia</i> Loefl	23
Figura 5. Distribuição no Brasil de <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul	25
Figura 6.1. <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul. A. hábito; B. habitat; C. Ramo com lâminas foliares, adaxial e abaxial; D. Pecíolo: tomentoso (PT), estípula rosada ou creme esverdeada (ES) e triquílios (TR)	27
Figura 6.2. <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul. A. Indumento aracnoide na região abaxial da lâmina foliar; B. Tricomas na nervura adaxial; C. Nervura abaxial tomentosa; D. Inflorescência fechada; E. Inflorescência estaminada glabras, em antese, com grão de pólen disperso	28
Figura 6.3. <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul. A. Inflorescência estaminada glabras, em antese, com grão de pólen disperso; B - D. Inflorescência pistilada com indumento aracnoide e estigma peltado	29
Figura 7. Visão simplificada das principais rotas de biossíntese dos três grupos de metabólitos secundários e suas conexões com o metabolismo primário	31
Figura 8. Vias do metabolismo dos terpenoides	32
Figura 9. Os compostos fenólicos das plantas superiores. As fórmulas entre parênteses indicam um arranjo básico dos esqueletos de carbonos	34
Figura 10. Rota simplificada da biossíntese de compostos nitrogenados	35
Figura 11. Estruturas das substâncias identificadas nas folhas de <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul: 1-6: flavonas; 7: ácido fenólico; 8-9: flavan-3-óis; 10-11: flavonóis e 12: tanino condensado	36
Figura 12. Fatores de riscos para o câncer	37
Figura 13. Causas do estresse oxidativo	41
Figura 14. Superprodução de ROS (1) ocasionando estresse oxidativo (2) devido à redução dos compostos antioxidantes intracelulares (3) promovendo diversas alterações: peroxidação lipídica (4), fragmentação do DNA (5) e oxidação de diferentes moléculas, levando a célula à morte	42
Figura 15. Evolução da inflamação aguda	44
Figura 16. Sinais cardinais da inflamação.	45
Figura 17. Organização do Estudo	48
Figura 18. Área de Proteção Ambiental Delta do Parnaíba - APA	51
Figura 19. Coleta e prensagem de <i>Cecropia pachystachya</i>	51

Figura 20. Obtenção dos extratos metanólico e etanólico de <i>C. pachystachya</i>	53
Figura 21. Esquema da Microdiluição	57
Figura 22. Evolução de publicações com o descritor “Cecropia” no período de 1991 a 2022 nas bases de dados <i>Scielo</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i>	61
Figura 23. Países que publicaram sobre descritor “Cecropia pachystachya” nas bases de dados <i>Scielo</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i>	61
Figura 24. Número de publicações com <i>Cecropia pachystachya</i> por área de aplicação na base de dados <i>Scielo</i> , <i>Scopus</i> e <i>Web of Science</i> . (Biodiversidade e Conservação - BC; Biologia/Agrárias - BA; Ciências Vegetais - CV; Ecologia - ECO; Farmacologia - FAR; Imunologia e Microbiologia - IMU/MIC; Medicina Complementar Integrativa - MCI; Química - QUI e Zoologia - ZOO)	63
Figura 25. Mapeamento dos termos relevantes com os descritores “Cecropia pachystachya”	64
Figura 26. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato etanólico de folhas de <i>Cecropia pachystachya</i> do município de Ilha Grande - PI	66
Figura 27. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato metanólico de folhas de <i>Cecropia pachystachya</i> do município de Ilha Grande - PI	67
Figura 28. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato etanólico de folhas de <i>Cecropia pachystachya</i> do município de Paulino Neves - MA	67
Figura 29. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato metanólico de folhas de <i>Cecropia pachystachya</i> do município de Paulino Neves - MA.	68
Figura 30. Avaliação da inibição do crescimento celular frente linhagens tumorais na concentração de 250 µg/mL.	70

Lista de abreviaturas e siglas

ANMAT: Administração Nacional de Medicamentos Alimentos e Tecnologia Médica
ANVISA: Agência Nacional de Vigilância Sanitária
Acetil - CoA: Acetil Coenzima A
ATCC: American Type Culture Collection
ATP: Adenosina Trifosfato
CBM: Concentração Bactericida Mínima
CGen: Conselho de Gestão do Patrimônio Genético
CIM: Concentração Inibitória Mínima
CIP: Classificação Internacional de Patentes
CL50: Concentração Letal
CLAE - DAD: Cromatografia Líquida de Alta Eficiência com detector de arranjo de diodo
CNS: Conselho Nacional de Saúde
COX: Ciclooxigenase
DMAPP: Difosfato de Dimetilalila
DMSO: Dimetilsulfóxido
DNA: Ácido Dexorribonucleico
DPPH: Radical livre estável 1,1-difenil-2-picrilhidrazilo
EAq: Extrato Aquoso
ECA: Enzima Conversora de Angiotensina
EDTA: Ethylenediamine tetraacetic acid
EE: Extrato Etanólico
EM: Extrato Metanólico CTT (2,3,5 - Cloreto de Trifeniltetrazólio)
EEFCP: Extrato Etanólico de Folhas de *Cecropia pachystachya*
EPP: Propiolato de feniletila
ESPACENET: European Patent Office
EROs: Espécies Reativas de Oxigênios
FDA: Federal Drug Administration
FEF - Cp: Fração enriquecida em flavonoides C-heterosídeos de *Cecropia pachystachya*
FMFCP: Fração metanólica de Folhas de *Cecropia pachystachya*
G3P: Gliceraldeído-3-fosfato
HOO: Raical Hidroxiperoxila
H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio
HCLO: Ácido Hipocloroso
IL: Interleucina

INPI: Instituto Nacional da Propriedade Industria

IPP: Difosfato de isopentenila

LC/QTOF: Cromatografia a líquido acoplado a espectrômetro de massas quadruplo tempo de voo

LPO: Lipooxigenase

MEP: Metileritritol-fosfato

MEV: Via do melavonato

MS: Ministério da Saúde

NO: Óxido Nítrico

O₂⁻: Superperóxido

OH⁻: Radical Hidróxil

ONOO⁻: Peróxido de Nitrito

OMS: Organização Mundial da Saúde

PAF: Fator Ativador de Plaqueta

PAL: Fenilalanina Amônia Liase

PGD: Prostaglandina

pH: Potencial Hidrogeniônico

PNPMF: Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos

PNPICS: Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde

RDC: Resolução da Diretoria Colegiada

RENISUS: Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS

RNA: Ácido Ribonucleico

SisGen: Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

SUS: Sistema Único de Saúde

TAS: Toxicidade Aguda frente a Artemia salina

TPA: 12-O tetradecanoilforbol acetato

TPP: Membrana Poliestersulfônica

TNF: Fator de Necrose Tumoral

UV: Radiação Ultravioleta

WIPO: World Intellectual Property Organization

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	15
2.1. Uso de Plantas Medicinais: um breve histórico	15
2.2. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitorerápicos - PNPMF	17
2.3. Família <i>Urticaceae</i> Juss.	21
2.4. <i>Cecropia</i> Loelf.	23
2.5. <i>Cecropia Pachystachya</i> Trécul	25
2.6. Metabólitos Secundários	30
2.7. Atividade Citotóxica	36
2.8. Atividade Antibacteriana	39
2.9. Atividade Antioxidante	40
2.10. Atividade Anti-inflamatória	43
3. OBJETIVOS	47
3.1. Objetivo Geral	47
3.2. Objetivos Específicos	47
4. METODOLOGIA	48
4.1. Organização do Estudo	48
4.2. Prospecção do potencial biotecnológico da utilização de <i>Cecropia pachyastachya</i> com finalidade terapêutica	49
4.2.1. Metodologia para coleta de dados	49
4.3. Área de Estudo, Preparação e Obtenção dos Extratos Foliareos	50
4.4. Determinação Qualitativa dos Constituintes Químicos (Fitoquímica)	53
4.4.1. Determinação de Açúcar Redutor	53
4.4.2. Determinação de Ácidos Orgânicos	54
4.4.3. Determinação de Fenóis e Taninos	54
4.4.4. Determinação de Saponinas Espumídicas	54
4.4.5. Determinação de Polissacarídeos	54
4.4.6. Determinação de Flavonoides	55
4.4.7. Determinação de Alcaloides	55
4.5. Análise por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR - ATR)	55
4.6. Atividade Antibacteriana	55
4.6.1. Semeadura de Bactérias em Ágar Mueller Hinton	56
4.6.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima - CIM	56

4.6.3. Determinação da Concentração Bactericida Mínima - CBM	58
4.7. Teste de Viabilidade Celular - MTT	58
4.8. Teste de Toxicidade Aguda em <i>Artemia salina</i> Leach	58
5. RESULTADOS	59
5.1. Prospecção do potencial biotecnológico da utilização de <i>Cecropia pachyastachya</i> com finalidade terapêutica	59
5.1.1. Mapeamento Científico	60
5.1.2. Mapeamento Tecnológico	62
5.2. Determinação Qualitativa dos Constituintes Químicos - Fitoquímica	64
5.3. Análise por Espectrometria de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR - ATR)	65
5.4. Atividade Antibacteriana	68
5.4.1. Análise da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)	68
5.5. Teste de Viabilidade Celular - MTT	69
5.6. Teste de toxicidade aguda em <i>Artemia salina</i> Leach	70
6. DISCUSSÃO	71
7. CONCLUSÃO	83
REFERÊNCIAS	86

1. INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define planta medicinal como toda espécie vegetal que detém em uma ou mais partes de sua estrutura, como folhas, raízes e gemas apicais, substâncias químicas que desempenham atividades farmacológicas, assistindo a cura e/ou tratamento de várias enfermidades (OMS, 1998). Dentro desse contexto a etnobotânica observa como o homem se apodera das plantas no âmbito cultural/tradicional, onde a etnofarmacologia confirma cientificamente esse conhecimento, formando uma intrínseca estrutura de dados da medicina tradicional, comprovando sua eficácia para o tratamento de diversas patologias (GONÇALVES; GONÇALVES; BUFFON, 2018).

Logo a pesquisa etnobotânica e etnofarmacológica possibilitam o desenvolvimento de fármacos provenientes de produtos naturais, a partir do uso empírico no tratamento de enfermidades na população, incitando a química de produtos naturais a buscar novos agentes terapêuticos (HASENCLEVER *et al.*, 2017; CLARK, 2002).

O Brasil é uma das nações que mais pesquisam os benefícios do uso de plantas medicinais, analisando seus mecanismos de ação, atividade biológica, toxicidade, descrição botânica, ecologia e seleção de exemplares de interesse para indústria farmacêutica. Este fato se explica pelo Brasil ser um país megabiodiverso, bem como a tradicionalidade do uso de plantas medicinais no processo de formação histórico-cultural da população (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012). A região amazônica e o cerrado apresentam mais de 45.000 espécies com 20 a 22% do número total de espécies vegetais do mundo, o que oportuniza a descoberta e desenvolvimento de novos produtos com finalidade terapêutica e desenvolvimento de pesquisas, almejando novos princípios bioativos para a formulação de medicamentos com diferentes aplicabilidades, seja ela, curativa ou promotora da saúde (RIBEIRO, 2018).

O uso de plantas medicinais, com finalidade terapêutica, vem ganhando crescentemente consumidores em todo o mundo, devido a sua atividade curativa e/ou promotora da saúde, como também pelo baixo custo quando comparados aos medicamentos industrializados. As plantas medicinais produzem uma enorme diversidade de metabólitos secundários que podem apresentar variadas atividades biológicas, compõem um método terapêutico importante para uma parcela considerável da população mundial que não tem poder aquisitivo para comprar medicamentos industrializados (OLIVEIRA *et al.*, 2020).

Dentro dessa perspectiva, pesquisas quantitativas e qualitativas a respeito dos metabólitos secundários e suas atividades biológicas em espécies vegetais é uma ferramenta

útil quando se almeja desenvolver um novo fitoterápico ou fitofármaco, nos quais relata-se os representantes do gênero *Cecropia*, facilmente encontrados na flora brasileira, muito utilizado na medicina popular, com grande potencial para fins terapêuticos. O gênero *Cecropia* Loefl (Urticaceae) possui aproximadamente 75 espécies descritas, com vasta distribuição na América Latina. São árvores de médio a grande porte, pioneiras de clareiras ou beiras de mata e que têm como habitat as regiões úmidas ou semiúmidas do neotrópico (BERG; ROSSELLI, 2005; ROMANIUC-NETO; GAGLIOTI; GUIDO, 2009).

Cecropia pachystachya Trécul uma espécie utilizada como planta medicinal para o tratamento de distúrbios respiratórios. Caracterizada por apresentar troncos ocos e segmentados, conferindo o nome popular de embaúba, oriunda do tupi “ambaíba” - “tronco oco”. São conhecidas ainda por imbaúba, umbaúba, torém, pau de lixa ou árvore da preguiça (PIO CORRÊA, 1978; BERG; ROSSELLI, 2005). A espécie se encontra distribuída nas regiões Norte (Floresta Amazônica), Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul (Mata Atlântica) (PIO CORRÊA, 1978; BERG; ROSSELLI, 2005).

Cecropia pachystachya tem sido utilizada na medicina popular, com grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos ou drogas sinérgicas. Os extratos aquosos de suas folhas, detêm em sua maioria compostos fenólicos, como ácidos fenólicos e flavonoides glicosilados, intimamente relacionados com as atividades farmacológicas descritas para essa espécie (CONSOLINI *et al.*, 2006; ARAGÃO *et al.*, 2010). Na medicina tradicional, a espécie é utilizada por várias tribos Guaranis da América do Sul (SCHINELLA, 2008) onde o chá das folhas e/ou tronco oco são usados para o tratamento de afecções respiratórias, como expectorante, antitussígeno, tratamento da asma, adjuvante no tratamento do *Diabete mellitus* como hipoglicêmico (ARAGÃO *et al.*, 2013), diurético, anti-hemorrágica (UCHÔA, 2010), no tratamento de hepatopatias, coqueluche e como cardiotônico (COSTA, 2009).

No estado do Ceará, a tintura das folhas de torém é utilizada pelo Programa “Farmácias Vivas”, para o tratamento de hipertensos. Este programa foi criado pelo Prof. Francisco José Abreu Matos, da Universidade Federal do Ceará - UFC. A espécie *Cecropia pachystachya* também se encontra no horto de plantas medicinais da UFC, considerado um dos únicos bancos de germoplasma de plantas medicinais do Brasil, com registro de estudos científicos sobre plantas medicinais regionais, compreendendo áreas da botânica, farmacologia, agronomia, farmacognosia e farmacotécnica (SILVA *et al.*, 2006).

As atividades cientificamente comprovadas para *Cecropia pachystachya* são anti-inflamatória (HIKAWCZUK *et al.*, 1998; SCHINELLA *et al.*, 2008), antioxidante (DUQUE

et al., 2016; GAZAL *et al.*, 2015; VELÁZQUEZ *et al.*, 2003), anti-hipertensiva (CONSOLINI; MIGLIORI, 2005), cardiotônica e sedativa (CONSOLINI *et al.*, 2006), hipoglicemiante (ARAGÃO *et al.*, 2010), antimalárica (UCHOA *et al.*, 2009), leishmanicida (CRUZ *et al.*, 2013), anti-inflamatória e antioxidante (PACHECO *et al.*, 2014), antidepressiva (GAZAL *et al.*, 2014; ORTMANN *et al.*, 2016), além da prevenção de transtornos bipolares (GAZAL *et al.*, 2015) e na cicatrização de feridas (DUQUE *et al.*, 2016). Atua na inibição colinérgica no coração, resultando no efeito hipotensor (RIVERA-MONDRAGÓN *et al.*, 2017), devido a redução da enzima conversora de angiotensina (ECA) (MAQUIAVELI *et al.*, 2014).

Em folhas de *Cecropia pachystachya* o metabólito secundário notoriamente identificado, o qual se atribui suas atividades biológicas pertence a classe dos compostos fenólicos, onde foram identificados os flavonoides, taninos, flavonas e catequinas (COSTA *et al.*, 2011; SOUZA *et al.*, 2014), além de epicatequina, isoquercetina, isovitexina, isorientina, orientina, apigenina (CRUZ *et al.*, 2013), procianidina, sitosterol, trans-fitol e α -amirinae ácido pomólico (SCHINELLA *et al.*, 2008).

Observando sua grande aplicabilidade enquanto planta medicinal e sabendo de seu potencial para o desenvolvimento de fitoterápicos e/ou fitofármacos atuando em diferentes sistemas do organismo humano, o táxon não se encontra na lista das 71 espécies de plantas medicinais do RENISUS - Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS, o que não ocorre na Argentina, onde a espécie *C. pachystachya* está listada como droga vegetal inclusa no registro de medicamentos fitoterápicos tradicionais, pela ANMAT - Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (CHINELZANCHETT, 2016).

Constata-se, portanto, diante das informações já apresentadas, a necessidade de realizar um estudo prospectivo de natureza científica e tecnológica, objetivando conhecer o perfil quantitativo de publicações e depósitos de patentes com o gênero *Cecropia* e a espécie *Cecropia pachystachya*; realizar uma triagem fitoquímica dos extratos metanólicos e etanólicos de amostras coletadas no município de Ilha Grande, Piauí, e Paulino Neves, no Maranhão, avaliar a atividade antibacteriana frente as cepas gram-negativas de *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 e gram-positivas de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228; como também a atividade citotóxica através do ensaio MTT e toxicidade aguda em *Artemia salina*.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Uso de Plantas Medicinais: um breve histórico

O uso terapêutico de plantas medicinais pelo homem é relatado desde os primórdios de sua evolução. Os indícios mostram que há cerca de 150 mil anos os hominídeos já utilizavam as plantas para tratar problemas de saúde. Nas sociedades antigas, as quais citam-se: egípcia, chinesa, grega, indiana, africana e esquimó, existem transcrição dessa sabedoria. O empirismo, baseado nas experiências de erros e acertos foi a forma de utilização das plantas nos povos antigos como fins curativos, além da observação do comportamento animal ao utilizarem as plantas com finalidade alimentícia e curativa. Desta forma, a utilização das plantas com finalidade terapêutica foi aprimorada ao longo dos anos, fomentando a base da farmacologia moderna, bem como o desenvolvimento da fitoterapia (BRANDÃO, 2011).

O autor do livro Pen T'sao, o imperador Shen Nung, 3000 a.C considerado pai da medicina herbária chinesa, descreveu o uso de plantas aromáticas e suas benesses para a saúde humana, acreditava fielmente no poder das plantas, suponha-se que viveu por 123 anos devido o consumo regular de *ginseng* (MENEGUELLI *et al.*, 2017). Hipócrates, o “Pai da Medicina”, no ano de 400 a.C relatou em seu livro intitulado “*Corpus Hipocratium*”, que para existência de cada enfermidade existiria um tratamento vegetal correspondente. Já Pedanios Dioscorides, fundador da farmacognosia, publicou “De Matéria Médica” em 60 d.C, no qual descreve a aplicabilidade das plantas aromáticas como meio de tratamento médico. O médico persa Avicenna, durante o século XI, também utilizou as plantas aromáticas e suas propriedades medicinais de inúmeras espécies vegetais produtoras de óleos essenciais, como por exemplo o óleo de rosas. Na Índia na medicina ayurvédica, desenvolvida há mais de 5.000 anos, os poemas épicos chamados de Vedas são utilizados na atualidade associados a fitoterápicos aromáticos em massagens e terapias alternativas (BOMBINI *et al.*, 2018).

A grande eficácia da medicina indígena predominou na América Colonial, a exemplo dos soldados das colônias que optaram por utilizar as técnicas nativas às técnicas médicas europeias, pois estas eram agressivas ao corpo, por conter substâncias purgantes, vomílicas ou hemorrágicas devido ao seu preparo, baseado na polifarmácia (CARNEIRO, 2011). Apesar de conter uma boa terapêutica, a medicina indígena foi desprezada, não influenciando os sistemas médicos europeus. Este cenário foi posteriormente revertido com a chegada de médicos europeus à América, levando para a Europa as evidências do sucesso empírico de terapias indígenas, contribuindo para o florescer de uma nova ciência experimental (CARNEIRO, 2011).

No Brasil não foi diferente, mesmo antes de sua conquista pelos portugueses no século XVI, a história relata o uso das plantas medicinais pela população indígena no tratamento de agravos a saúde da sua população, que desde então vem sendo disseminado e transmitido de forma empírica (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA *et al.*, 2012).

As boticas chegaram ao Brasil por intermédio dos boticários, jesuítas e cirurgiões barbeiros. A partir de 1640 passaram a ser autorizadas como estabelecimento comercial, e no final do século XIX representava o maior meio de produção de medicamentos, quando foram substituídas por farmácias e indústrias farmacêuticas nacionais na manipulação de produtos naturais de pequeno porte (FERNANDES, 2004). Já no século XX, a fitoterapia apresentou mínima expressividade frente ao uso intenso dos medicamentos industrializados (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA *et al.*, 2012). O uso em massa de medicamentos sintéticos foi uma consequência do desenvolvimento da química, onde novas substâncias foram isoladas em laboratório, surgindo assim os fármacos sintetizados, que levou a baixa credibilidade das plantas medicinais (YUNES; CECHINEL FILHO, 2001). Em contrapartida, a rápida absorção dos conhecimentos fitoterápicos pela população brasileira devido essencialmente ao custo elevado e alta toxicidade dos medicamentos sintéticos, bem como difícil acesso aos serviços de saúde pelas comunidades, houve maior busca pelos medicamentos oriundos de plantas medicinais (BATISTA; VALENÇA, 2012).

Corroborando com este cenário, verifica-se que o uso de plantas medicinais no Brasil é favorecido e viabilizado por sua rica diversidade vegetal, pois o território brasileiro detém 20% do número total de espécies vegetais da biosfera, e suas espécies vegetais apresentam vasta extensão em pesquisas, sendo registradas mais de 34.000 espécies para uso em pesquisas (STEHMANN; SOBRAL, 2017). É importante salientar que a miscigenação, por assim também dizer dos conhecimentos indígenas, europeus e africanos no território brasileiro, fez da fitoterapia uma prática sociocultural, deste modo constitui o saber da cultura popular brasileira (IBIAPINA *et al.*, 2014).

O uso de plantas medicinais é bastante comum em diversas culturas, seu uso comum a elevou como fórmula farmacêutica, contribuindo para formação e desenvolvimento das ciências médicas. Contudo, o enorme potencial terapêutico das plantas medicinais é desconhecido, constatando evidente necessidade de investimento em pesquisas de bioprospecção, aspirando a descoberta de novas moléculas com potencial terapêutico. A validação do uso medicinal de espécies vegetais através da pesquisa é de grande prestabilidade para validar o conhecimento tradicional, proporcionando eficácia e segurança da utilização desses vegetais enquanto agente terapêutico (ROCHA *et al.*, 2021).

2.2. Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos – PNPMF

A Anvisa e Ministério da Saúde, seguindo as orientações da Organização Mundial da Saúde (OMS), no decorrer da última década, implantou e atualizou as normativas, cuja finalidade é ampliar a utilização de plantas medicinais e fitoterápicos, inclusive no Sistema Único de Saúde (SUS) (OMS, 2011). O uso tradicional e seguro de uma planta medicinal pode assistir o seu emprego clínico na contemporaneidade (OMS, 2013).

O Sistema Único de Saúde, associado a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), bem como o advir de políticas públicas, como a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPICS) indiciam a construção de uma política nacional capaz de abraçar as populações mais carentes, concomitantemente assegurando a eficácia frente a validação científica do uso de plantas medicinais (FERREIRA *et al.*, 2020).

A inserção da política nacional para as práticas integrativas, uma das quais se encontra presente a Fitoterapia, foi aprovada pelo Conselho Nacional de Saúde (CNS), em 2004. A aprovação pelo CNS sofreu morosidade, devido aos conflitos sobre quais profissionais da saúde poderiam aplicar as práticas integrativas. Foi somente em fevereiro de 2006 que a aprovação foi definitiva com a denominação de Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no SUS (BRASIL, 2006a), com o intuito de determinar objetivos e diretrizes quanto a fitoterapia (BRASIL, 2011).

A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), regida por meio do Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006, criou o Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos visando a preservação da biodiversidade local, promoção de melhorias para a saúde da população, bem como manter a cultura e os saberes tradicionais à posteridade (BRASIL, 2016). Assistir uma política nacional para a fitoterapia no SUS representa um impacto positivo para o país, pois uma de suas diretrizes é o incentivo à pesquisa de plantas medicinais e o desenvolvimento de fitoterápicos, superpondo a magnitude da biodiversidade brasileira (BRASIL, 2006 a, b).

O uso popular das plantas medicinais para fins terapêuticos nem sempre ocorre de forma satisfatória. Há falta de informações dos usuários no que tange a indicação correta de uma planta específica para determinada enfermidade, bem como a qualidade da matéria-prima vegetal e o preparo das formulações caseiras, comprometendo a eficácia do produto vegetal. Portanto, é imperioso disseminar informações a respeito da correta aplicação das plantas

medicinais, com especificidades para cada público a que se destina, sejam eles gestores, profissionais de saúde ou usuários (SILVEIRA; RAMIRES, 2014).

Desde já é relevante saber diferenciar fitoterapia e uso de plantas medicinais. A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) define por medicamento fitoterápico aquele que sua obtenção é oriunda exclusivamente de matérias-primas de origem vegetal, com qualidade permanente e reprodutível, onde os estudos etnofarmacológicos, publicações científicas e ensaios pré-clínicos e clínicos caracterizem tanto sua eficácia quanto os seus riscos. Enquanto as plantas medicinais não apresentam os critérios já citados, sendo apenas de uso popular baseado no empirismo (NICOLETTI, 2007).

O intuito de inserir os fitoterápicos ao SUS é tentar mitigar a falta de medicamentos na atenção primária a saúde, tornando-se uma prática integrativa útil, onde os benefícios são efeito colateral mínimo, em comparação a medicamentos sintéticos, ação potencializada e baixo custo aos programas de atenção primária à saúde (BRANDÃO, 2011; SANTOS *et al.*, 2011).

Para o pleno exercício da PNPMF, foi aprovada a Portaria Interministerial nº 2960, de 9 de dezembro de 2008, que objetiva: aprimorar e regular todas as etapas da cadeia produtiva (boas práticas de cultivo, manipulação e produção), incentivar a pesquisa e desenvolvimento de novas tecnologias nas diversas fases da cadeia produtiva, expor estratégias de comunicação, formação técnico-científica e capacitação no setor de fitoterápicos, inserir serviços relacionados ao SUS, evidenciando a segurança, eficácia e qualidade, conforme as diretrizes da PNPIC, promover e reconhecer as práticas populares e tradicionais de seu uso como remédios caseiros, impulsionar o uso sustentável da biodiversidade e repartição dos benefícios decorrentes do acesso aos recursos genéticos de plantas medicinais e ao conhecimento tradicional associado, fomentar a inclusão da agricultura familiar nos arranjos produtivos, bem como, firmar mecanismos de incentivo ao desenvolvimento sustentável das cadeias produtivas, visando o crescimento da indústria farmacêutica nacional e consequente aumento das exportações de fitoterápicos e insumos relacionados (BRASIL, 2009).

A Resolução de Diretoria Colegiada (RDC) 14/2010 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), disserta sobre o registro de medicamentos fitoterápicos, estabelecendo três meios de comprovação da eficácia e segurança dos medicamentos fitoterápicos, a saber: estudos pré-clínicos e clínicos, amparo na literatura enumerada na Instrução Normativa 05/2010 da ANVISA e tradicionalidade de uso, ou seja, o uso popular e continuado por um tempo igual ou superior a 20 anos (FIGUEREDO *et al.*, 2011).

Objetivando estabelecer diferenças, em 2014 foi publicada a RDC 26/2014 da ANVISA, na qual define que o medicamento fitoterápico deve apresentar segurança e eficácia, baseadas em evidências clínicas. Já a segurança e efetividade dos fitoterápicos tradicionais é alicerçada na tradicionalidade de uso por tempo mínimo de 30 anos, com fácil utilização e ausência de supervisão médica em situações clínicas agudas (BRASIL, 2014).

É notório e indispensável o papel dos profissionais da saúde no desenvolvimento da PNPMF. Porém, há muitas dúvidas no manuseio dessas terapias, nas quais necessitam de ações como: oficinas, encontros, seminários, comemorações, rodas de conversa e principalmente o desenvolvimento da “Farmácia Viva”, albergando a esses profissionais mais segurança ao uso dos fitoterápicos e plantas medicinais (COSTA *et al.*, 2019).

O desenvolvimento de “Farmácias Vivas” é de suma importância para uso dos fitoterápicos, por representar um modelo que incorpora e internaliza as etapas de produção e dispensação de plantas medicinais e fitoterápicos. A criação ocorreu no Ceará em 1983, por meio do projeto executado pelo Prof. Dr. Francisco José de Abreu Matos, que almejou auxiliar no tratamento de doenças que assolavam as comunidades, pois 20 milhões de nordestinos não eram assistidos pelo sistema de atenção primária de saúde, usando como único recurso disponível as plantas medicinais, ocorrentes em seu meio. O projeto registrado na OMS, cujo idealizador, Prof. Matos em comunhão com o Botânico Afrânio Fernandes coletaram uma diversidade de espécies vegetais e registraram o conhecimento empírico, no que cerne sua utilidade, fundamentando o conhecimento científico e então ministrando o uso correto de plantas medicinais (SANTOS, 2012).

Apesar das dificuldades apresentadas em manter a PNPMF, o bônus ainda é notável, pois a incorporação do uso da fitoterapia na atenção primária à saúde representa uma soma para o SUS, por reduzir o custo no tratamento do paciente, preservar o saber popular e promover o uso racional das plantas medicinais (ANDRADE, 2017). Infere-se que as políticas nacionais favoreçam os programas de fitoterápicos, tais políticas se enquadram nas recomendações da OMS, convertendo-se em uma opção de auxílio terapêutico ao tratamento de enfermidades (VALVERDE *et al.*, 2018).

Diante do exposto, há clara evidência que no âmbito do sistema primário de saúde, as informações técnicas e científicas sobre os fitoterápicos estão cada vez mais crescentes e discutidas, (Figura 1 e 2) demonstrando que a utilização de plantas medicinais promova benefícios aos usuários do Sistema Único de Saúde, além da fácil acessibilidade a esse recurso terapêutico (BEZERRA *et al.*, 2021).

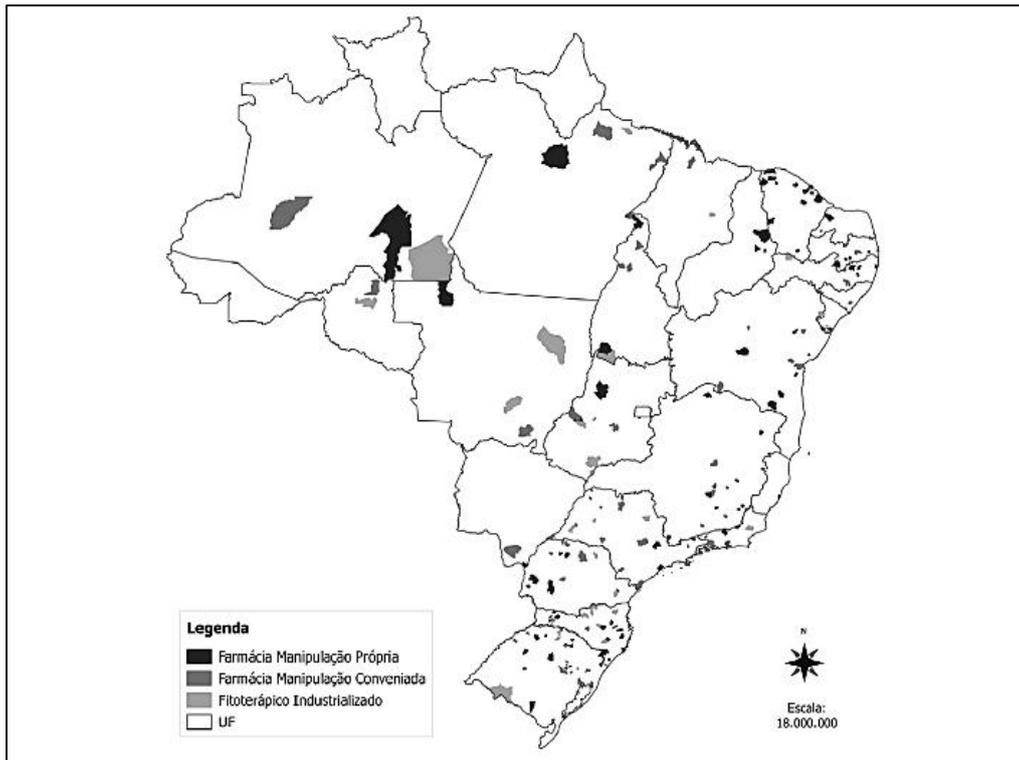


Figura 1. Municípios brasileiros em que adotam as modalidades de produção de fitoterápicos no SUS: farmácia própria de manipulação, farmácia conveniada e fitoterápico industrializado, em 2008 (RIBEIRO, 2019).

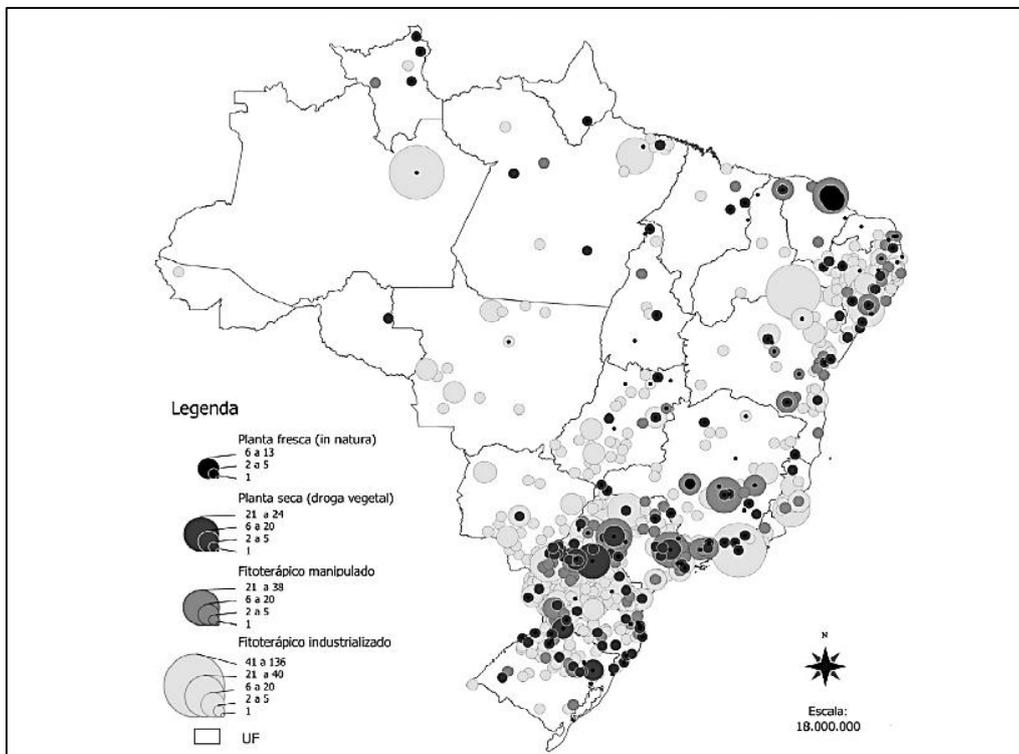


Figura 2. Estabelecimentos municipais brasileiros que utilizam fitoterápicos no SUS, baseado em nas modalidades de produção planta fresca, planta seca, fitoterápico manipulado e fitoterápico industrializado, em 2012 (RIBEIRO, 2019).

2.3. Família Urticaceae Juss.

A família Urticaceae está classificada taxonomicamente no Reino Plantae, grupo das Eudicotiledôneas Basais, dentro do clado Fabedae, pertencente a divisão Rosales (APG IV, 2016).

A sistemática das espécies enuncia dificuldades, pois desde a descrição da Urticaceae por Weddell (1856) até Cronquist (1981, 1988), a família não deteve variações importantes. Contudo, em novos estudos sobre a filogenia de Urticaceae, ocorreu ampliação, incluindo nesta família os gêneros tradicionalmente reconhecidos em Cecropiaceae Berg., onde se encontrava os seguintes gêneros, *Cecropia*, *Coussapoa* e *Pourouma* (JUDD *et al.*, 2009; SYTSMA *et al.*, 2002; MONRO, 2006; HADIAH *et al.*, 2008; APG IV, 2016).

A família apresenta distribuição cosmopolita, abrangendo 54 gêneros tanto em região tropical como em subtropical, casos isolados ocorre em regiões temperadas, distribuída em todo território nacional, a família habita diferentes tipos de vegetação, regiões de cerrado, floresta ciliar, floresta ombrófila e restinga, composta por 4918 espécies (NETO; GAGLIOTI, 2015). Em terras brasileiras são relatados 13 gêneros e 102 espécies, das quais 25 endêmicas. Os gêneros presentes no Brasil são *Boehmeria* Jacq., *Cecropia* Loefl., *Coussapoa* Aubl., *Hemistylus* Benth., *Laportea* Gaudich., *Myriocarpa* Benth., *Parietaria* L., *Phenax* Wedd., *Pilea* Lindl., *Pourouma* Aubl., *Pouzolzia* Gaudich., *Urera* Gaudich. e *Urtica* L. (GAGLIOTI *et al.*, 2019).

Seus representantes apresentam diversidade morfológica, exibindo várias formas de vida como lianas, ervas, arbustos ou árvores. As Urticaceae *sensu stricto* (exclui-se Cecropiaceae, atual gênero *Cecropia*) apresenta como principal característica um pistilo com um único estigma e óvulo em ortótropo basal, filamentos flexionados no botão, e alguns representantes com pelos urticantes (FRIIS, 1989, 1993; CHEN *et al.*, 2003).

A família tem anatomia característica, como xilema extremamente macio, pois seu parênquima não é lignificado, então o caule de seus representantes pode ser fibroso ou suculento, com presença ou ausência de pelos urticantes (AKBAR; RIAZ; MALIK, 2001). A chave para identificação está nas folhas alternadas ou opostas, inflorescências cimosas e espiciformes e frutos que são geralmente aquênios (GAGLIOTI, 2015; FLORA DO BRASIL, 2020). Observa-se a prevalência nas pesquisas em descrever e diferenciar morfoanatomicamente espécies medicinais e seus adulterantes (DE BOER; ICHIM; NEWMASER, 2015; RAMAN *et al.*, 2018).

As espécies de Urticaceae podem ser representadas por indivíduos monoicos ou dioicos, terrestres ou hemiepifíticos, com folhas glabras ou tomentosas, com tricomas urentes no indumento dos ramos e folhas. Porém, estes não se encontram presentes em todos os gêneros da família, os representantes mais conhecidos são as urtigas e embaúbas (GAGLIOTI; ALMEIDA-SCABBIA; ROMANIUC-NETO, 2016).

As atividades biológicas de alguns gêneros de Urticaceae são atribuídos a presença de constituintes químicos como: triterpenos, esteróis, flavonoides, lignanas, sesquiterpenos, alcaloides e compostos fenólicos (ASSAF *et al.*, 2020) (Figura 3).

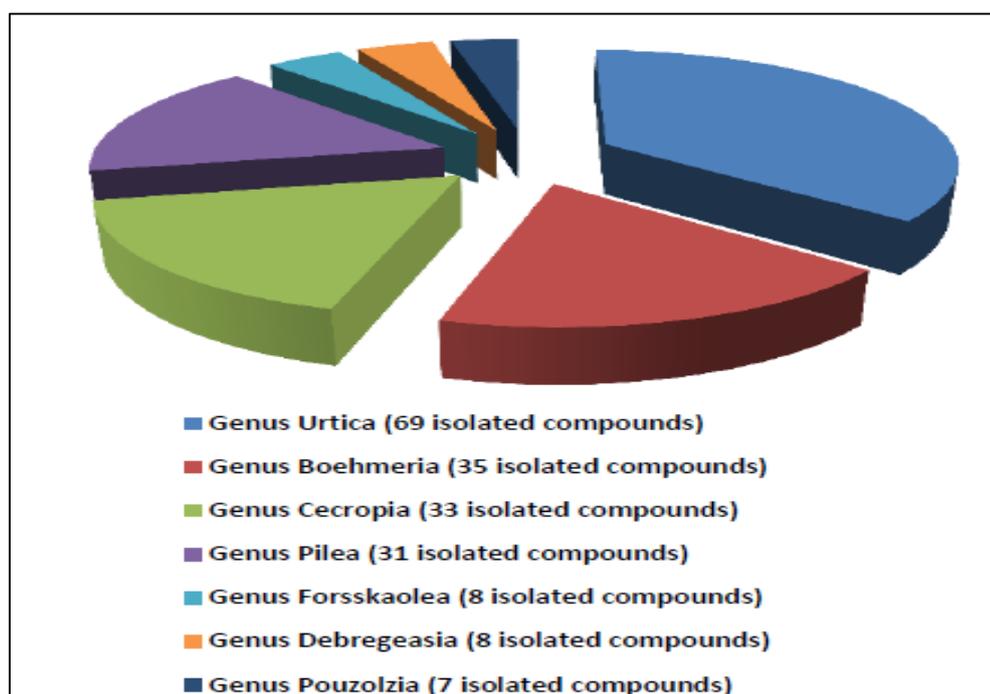


Figura 3. Distribuição de compostos isolados em vários gêneros da Família Urticaceae (ASSAF *et al.*, 2020).

Estudos etnofarmacológicos evidenciam que os representantes da família Urticaceae são utilizados pela população para o tratamento de asma, bronquite, diabetes, reumatismo, hemorróidas, disenteria, infecções na pele, febre, dor de cabeça, diurético e no controle de hemorragias (FEIJÓ, 2013; CORRADO, 2014; JIMENEZ, 2015)

As atividades biológicas elucidadas, citam-se atividade citotóxica, antimicrobiana (antibacteriano, antifúngica e antiviral), anti-inflamatória, antidiabética, hepatoprotetora, antioxidante e cicatrizante (ASSAF *et al.*, 2020). Os dados apresentados indicam à necessidade de mais pesquisas para elucidar as ações das atividades biológicas da família Urticaceae fomentando o desenvolvimento de novos fármacos.

2.4. *Cecropia* Loefl.

Cecropia é encontrado em regiões tropicais e subtropicais (Figura.4) nas regiões tropicais apresentam maior diversidade de espécies e por isto são consideradas pantropicais.

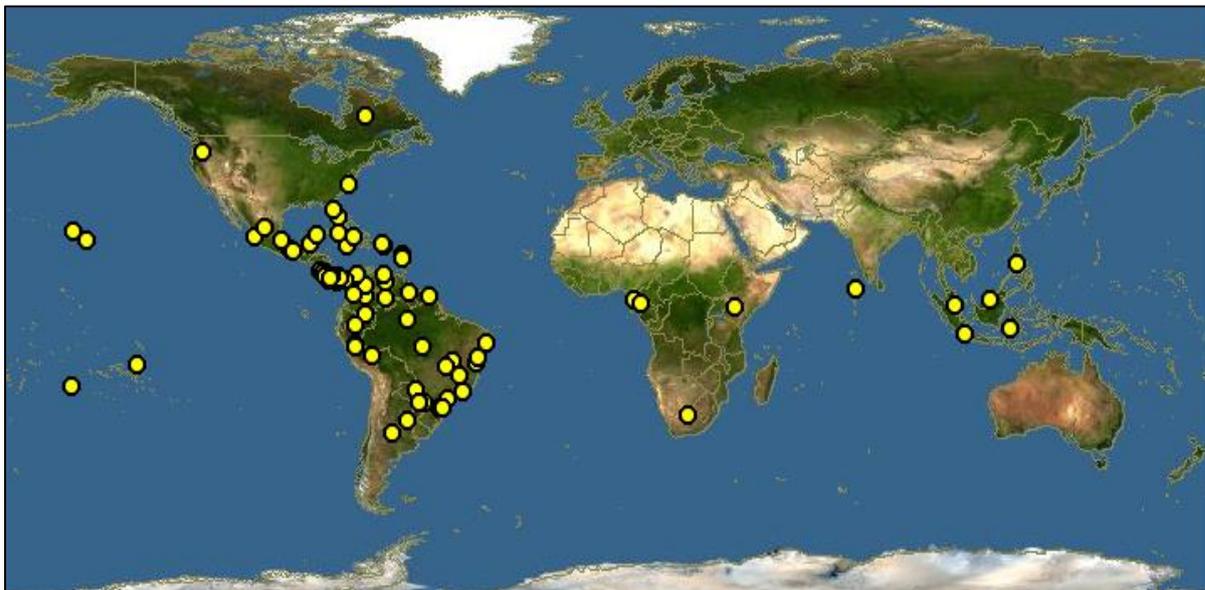


Figura 4. Distribuição Pantropical do Gênero *Cecropia* Loefl. (Fonte <https://www.discoverlife.org/mp/20q>).

As espécies são encontradas na América Central e do Sul, com ampla distribuição do sul do México ao norte da Argentina, corroborando sua ocorrência nos trópicos (BERG, ROSELLI, 2005). Uma característica típica do gênero, é que suas espécies são pioneiras típicas de formações florestais, facilmente disseminadas em áreas de clareiras, em vegetação secundária, o que não limita sua distribuição em vegetações primárias (ROMANIUC-NETO; GAGLIOTI; GUIDO, 2009).

No Brasil, o gênero alberga 26 espécies: *Cecropia albicans* Trécul, *C. angustifolia* Trécul, *C. concolor* Willd., *C. distachya* Huber, *C. engleriana* Snethl., *C. ficifolia* Warb. ex Snethl., *C. glaziovii* Snethl., *C. goudotiana* Trécul, *C. hololeuca* Miq., *C. kavanayensis* Cuatrec., *C. latiloba* Miq., *C. membranacea* Trécul, *C. metensis* Cuatrec., *C. obtusa* Trécul, *C. obtusifolia* Bertol., *C. pachystachya* Trécul, *C. palmata* Willd., *C. peltata* L., *C. polystachya* Trécul, *C. purpurascens* C. C. Berg, *C. saxatilis* Snethl., *C. schreberiana* Miquel, *C. sciadophylla* Mart., *C. silvae* C. C. Berg, *C. strigosa* Trécul, *C. ulei* Snethl (GAGLIOTI; AGUIAR, 2020).

O gênero é composto por árvores que podem atingir até 22 metros, ocorrendo como terrestre ou rupícola (SPOSITO; SANTOS, 2001). São dioicas, com tronco e ramos jovens fistulosos (ocos), glabros, pubescentes, látex aquoso e translúcido, escuro em contato com o ar

por ocorrer oxidação, tricomas simples e não urentes (não ardente). As folhas têm filotaxia alterna, em média 30 cm de comprimento.

O pecíolo é longo e circular, alargado na base, chegando até 40 cm de comprimento em indivíduos adultos; estípula 1, terminal, inteiras no ápice, abraçando o amplexicaule de coloração vinácea ou esverdeada (BERG; ROSSELLI, 2005; ROMANIUC-NETO; GAGLIOTI; GUIDO, 2009). A base do pecíolo apresenta triquílios, os quais contém os “Corpúsculos de Müller”, cuja função é armazenar proteína, lipídios e carboidratos, que servem de alimentos para formigas do gênero *Azteca*, ocasionando uma relação de mirmecofilia (GONÇALVES-SOUZA; PAIVA, 2016).

Jazen (1969) e Longino (1989) citaram que as formigas do gênero *Azteca* residem nos caules ocos e ramos fistulosos e se nutrem dos corpúsculos de Müller, que são tricomas especializados, as formigas predam lagartas e realizam a herbivoria de trepadeiras (lianas) que crescem sobre a árvore sendo assim competidoras por luz, além de fornecerem nitrogênio ao vegetal através de seus excrementos. Os corpúsculos de Müller equivalem aos nectários extraflorais, protegendo as inflorescências da predação das formigas e de outros artrópodes, considerada uma tática de sobrevivência (ANDRADE; CARAUTA, 1982).

As lâminas foliares são peltadas, ou seja, presa ao pecíolo, bordo liso e coloração verde escura, obovados e de ápice agudo, lâminas foliares coriáceas, palmatilobada e radial quando adulta e palminérvia quando jovem, nervação actinódroma suprabasal, com três ou mais nervuras centrais, cistólitos ausentes (BERG; ROSSELLI, 2005; GAGLIOTI; AGUIAR, 2020).

As inflorescências contêm amentos pêndulos, aos pares em forma de estipe, com proteção de uma espata caduca que as protegem durante a antese. As flores são sésseis ou (sub) sésseis, unissexuais, aclamídeas, actinomorfias, onde as estaminadas têm perigônio tubular, espesso no ápice, glabro ou pubescente; tépalas 2-3; estames 2-(3), filetes retos no botão, desiguais, anteras extrorsas. Já as flores pistiladas têm perigônio delgado, pubescente na porção apical, indumento aracnóide, estigmas penicilados a peltados. As infrutescências são do tipo aquênio com endosperma persistente e perigônio acrescente e carnosos quando maduro (GAGLIOTI; AGUIAR, 2020).

No Brasil, os representantes do gênero têm sido utilizados na medicina popular para o tratamento de doenças do sistema respiratório (asma, bronquite, tosse e pneumonia) e no tratamento de doenças crônicas como o *Diabetes mellitus*, doença de Parkinson, hipertensão arterial e doença hepática de caráter crônico ou agudo (CONSOLINI *et al.*, 2006; ARAGÃO *et al.*, 2010; YAZBEK *et al.* 2019.).

2.5. *Cecropia pachystachya* Trécul

O Botânico francês Auguste Trécul em 1847 descreveu *Cecropia pachystachya adenopus* (SIMÕES, MINGUZZI, 2011). A espécie é uma árvore nativa do Brasil, com distribuição geográfica em todo território nacional, exceto os estados do Acre, Amapá, Rondônia e Roraima (Figura 5) (GAGLIOTI; AGUIAR, 2020), também é encontrada na América Central e do Sul (PACHECO *et al.*, 2014; LIU, HUANG, 2016). Conhecida na medicina tradicional como embaúba, umbauá, árvore-da-preguiça, pau-de-lixia, ambaí ou torém (LIMA, 2008; PACHECO *et al.*, 2014). O nome popular origina-se do termo “ambaíba”, que na língua tupi significa árvore oca, pois seu caule é oco (LORENZI; SOUZA, 2001).

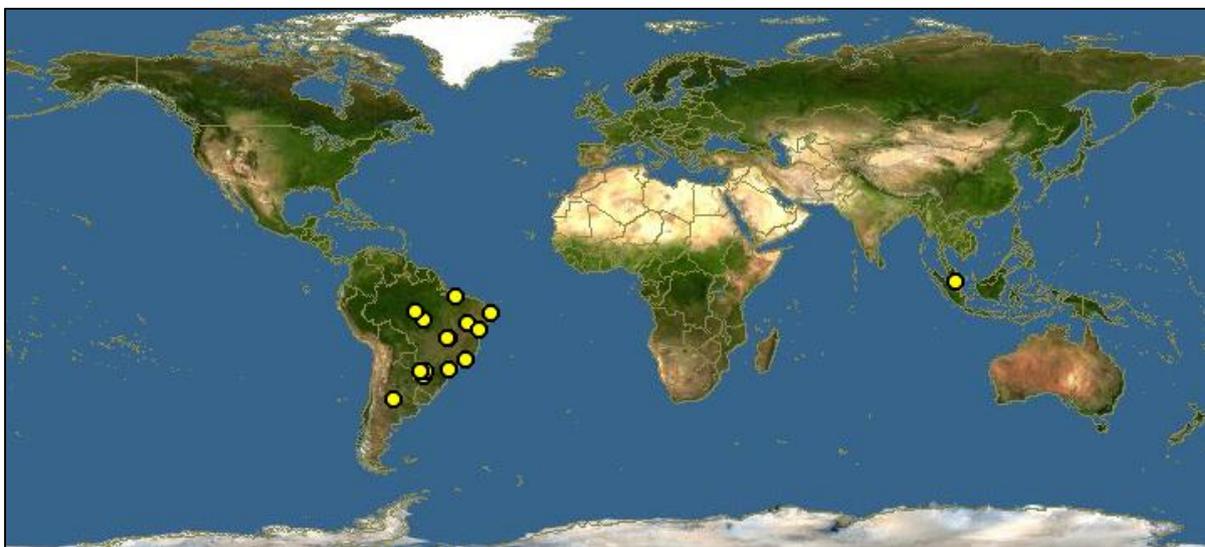


Figura 5. Distribuição no Brasil de *Cecropia pachystachya* Trécul (Fonte <https://www.discoverlife.org/mp/20q>).

O táxon é formado por árvores silvestres com tronco de cor esbranquiçada, com diâmetro de 15 a 20cm, perenifólia, com ramificação apenas na região superior (Figura.6.1) (SIMÕES, MINGUZZI, 2011).

Os indivíduos têm altura 2,5-12m, dependendo do solo em que se encontram podem desenvolver raízes adventícias escoras e ramos pubescentes. As lâminas foliares adultas têm 20-40 cm de diâmetro com incisões 3/4 a 9/10 do centro, 8-11 lobos com ápice arredondado ou acuminado, face adaxial pubérula, com presença de tricomas simples e uncinados na nervura principal e secundária, enquanto a face abaxial é tomentosa em toda a extensão do limbo, ambas as faces têm indumento aracnóideo. O pecíolo é tomentoso, 30-40 cm de comprimento, presença de triquílio na base do pecíolo, as estípulas 8-20 x 3-10 cm, creme-esverdeadas ou rosadas na face externa (Figura.6.2). Apresenta indumento aracnóideo na face

interna a coloração é ferrugíneo-esverdeadas e pubéculas (GAGLIOTI, ROMANIUC NETO, 2012).

As inflorescências ocorrem aos pares, em forma de espata $6-12 \times 2-4$ cm, com amentos tomentosos de coloração esverdeadas externamente, glabras e castanho-escuras internamente, as flores estaminadas $1,2-2,8 \times 0,6-1,2$ mm, glabras, perigônio tubular, anteras $0,5-0,7$ mm; amentos pistilados $4-9$, $6-15$ cm, creme-esverdeados; flores pistiladas $1,2-2 \times 0,5-0,8$ mm, suas tépalas 2-3, (sub) carnosas, indumento aracnoide circundando o ápice do perigônio, estigmas peltados (Figura 6.3). O fruto é do tipo aquênio $1,5-2,2 \times 0,6-1$ mm, oblongo, castanho, semente $0,8-1,2$ mm diâmetro, oblonga, castanha e rugosa (GAGLIOTI, ROMANIUC NETO 2012).



Figura 6.1. *Cecropia pachystachya* Trécul. A. hábito; B. habitat; C. Ramo com lâminas foliares, adaxial e abaxial; D. Pecíolo: tomentoso (PT), estípula rosada ou creme esverdeada (ES) e triquílios (TR) (Fonte: autoria própria, 2022).

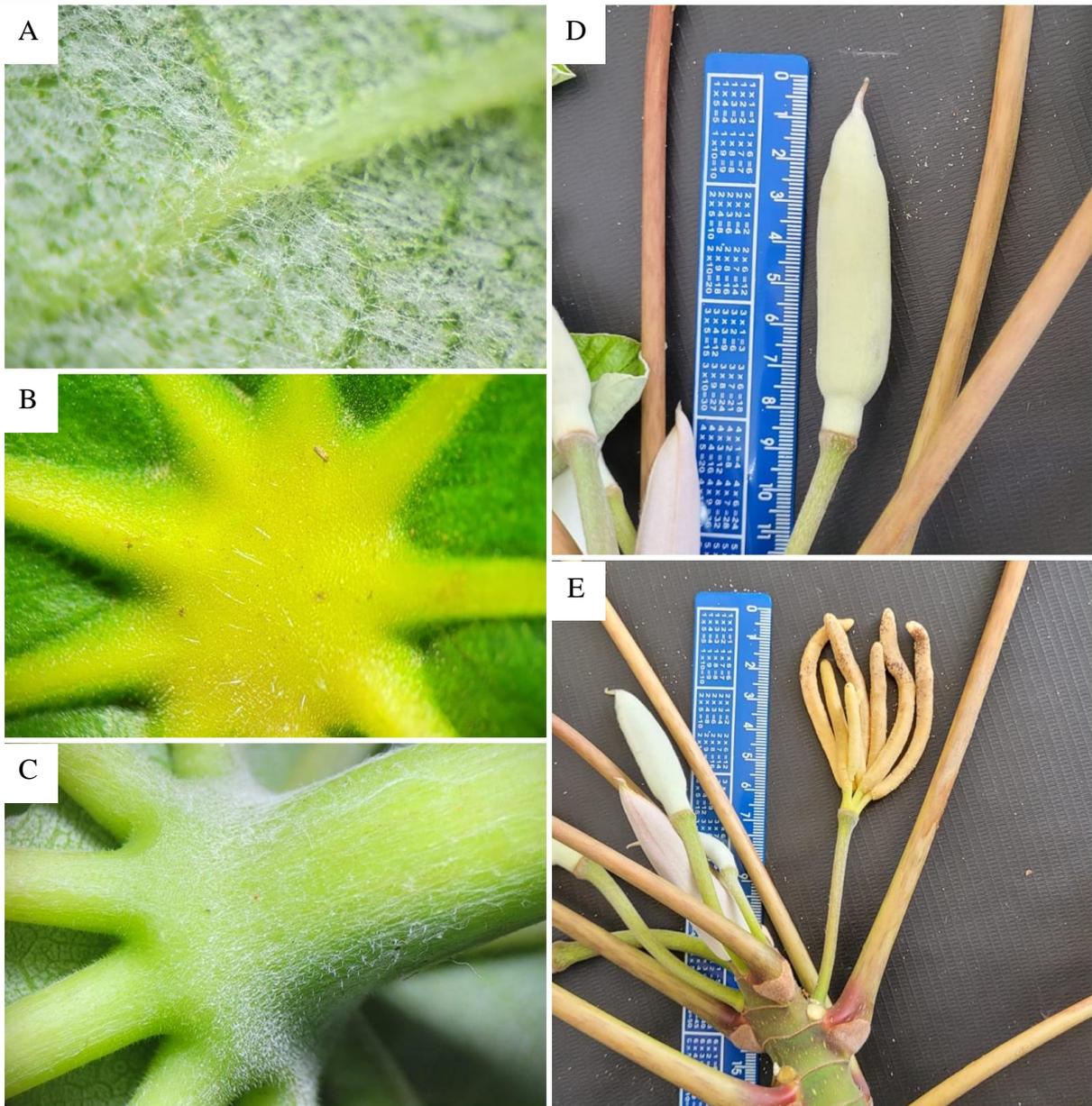


Figura 6.2. *Cecropia pachystachya* Trécul. A. Indumento aracnoide na região abaxial da lâmina foliar; B. Tricomas na nervura adaxial; C. Nervura abaxial tomentosa; D. Inflorescência fechada; E. Inflorescência estaminada glabras, em antese, com grão de pólen disperso (Fonte: autoria própria, 2022).

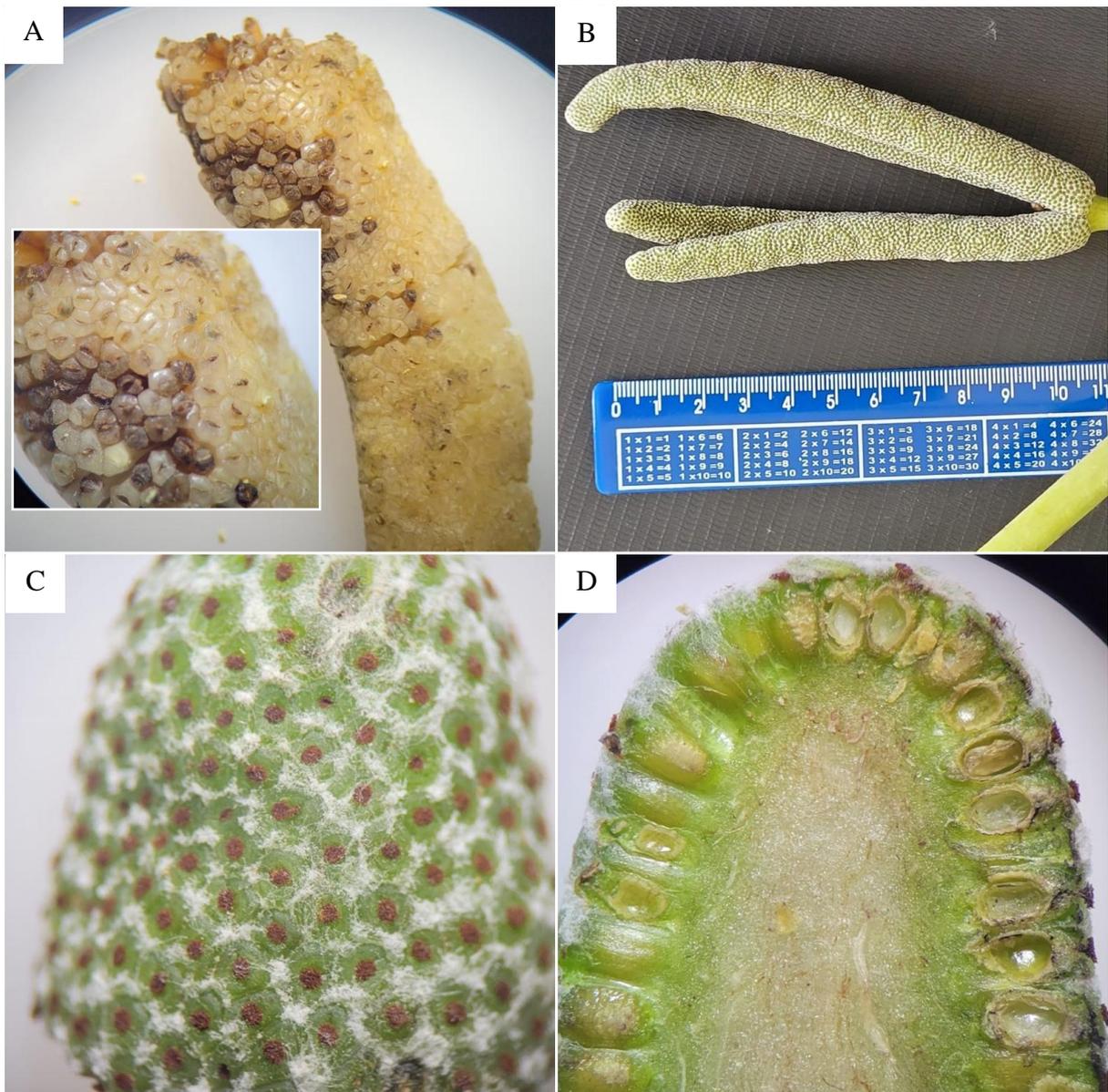


Figura 6.3. *Cecropia pachystachya* Trécul. A. Inflorescência estaminada glabras, em antese, com grão de pólen disperso; B - D. Inflorescência pistilada com indumento aracnoide e estigma peltado (Fonte: autoria própria, 2022).

A ecologia de *Cecropia pachystachya* Trécul se caracteriza por sua fácil adaptabilidade em solos úmidos ou em bancos de rios (Figura 6.1), podendo ser encontradas em borda de matas, clareiras grandes e em ambiente ruderal. (HERNÁNDEZ-TERRONES *et al.*, 2007). Os indivíduos têm rápido crescimento, resistente a baixas temperaturas e a seca, são heliófitas e higrófilas seletivas, vegetam em qualquer altitude, representa uma espécie pioneira, por isso sua utilidade em projetos de reflorestamento (NETO; GAGLIOTI, 2015).

Já foi evidenciado o potencial econômico do táxon, uma vez, que o mesmo tem rápido crescimento, sua madeira é usada para a produção de polpa celulósica e papel

(PAULA; COSTA, 2011), também é matéria-prima de painéis de aglomerados e de cimento-madeira, coixotes, fósforos lápis, tamanco, salto para sapatos (IWAKIRI *et al.*, 2012).

2.6. Metabólitos Secundários

As espécies vegetais apresentam mecanismos específicos e complexos que permitem sua sobrevivência contra agentes bióticos e abióticos, embora sejam praticamente sésseis excetuando os movimentos de tropismos, nastismos e tactismos. Estes mecanismos estão engajados na produção de substâncias chamadas metabólitos secundários ou especializados, que habilitam à planta resistência contra herbivoria, doenças, atração de agentes polinizadores, interação com microrganismos simbióticos bem como a resistência a agentes abióticos (HAMMOND-KOSACK; JONES, 2015). Neste sentido, os metabólitos secundários têm notória função na evolução dos vegetais, pois sua breve incapacidade de locomoção pressionou a espécie a desenvolverem mecanismos que favoreçam seu desenvolvimento sem comprometer a fisiologia das células e produção dos metabólitos primários (ISAH, 2019).

Os metabólitos primários são os precursores dos metabólitos secundários, sintetizado por todas as plantas promovendo crescimento e desenvolvimento. Esses compostos são representados por açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, lipídeos e nucleotídeos, bem como, moléculas maiores, oriundas destes metabólitos, como proteínas, polissacarídeos, membranas, ácido desoxirribonucleico (DNA) e ácido ribonucleico (RNA) (GARCÍA; CARRIL, 2009).

Os metabólitos especializados apresentam algumas características como: Actil-CoA como metabólito primário precursor (Figura 7), baixo peso molecular, distribuição taxonômica restrita, ou seja, encontra-se apenas em alguns grupos de vegetais, exibem uma gama de variabilidade química estrutural, onde sua composição química variada é utilizada na distinção de táxons (quimiotaxonomia), sua síntese não ocorre durante todo o desenvolvimento do vegetal, sendo produzidas em fases específicas, em plantas superiores, os metabólitos são armazenadas em vacúolos das células produtoras (VILADOMAT; BASTIDA, 2015; SIMÕES *et al.*, 2017).

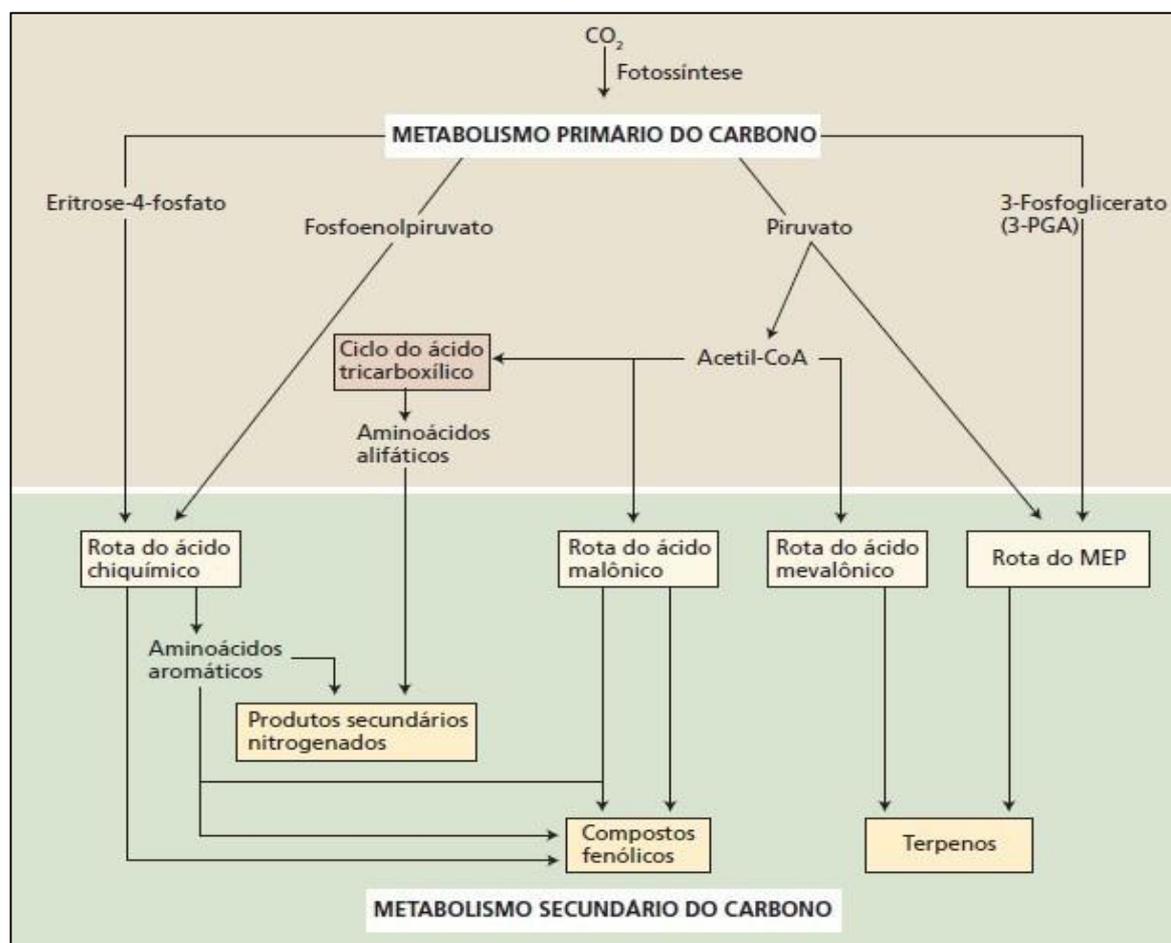


Figura 7. Visão simplificada das principais rotas de biossíntese dos três grupos de metabólitos secundários e suas conexões com o metabolismo primário (TAIZ *et al.* 2017).

As pesquisas em buscas de metabólitos secundários já elucidaram cerca de 100.000 metabólitos, pondera-se que em média 4.000 novos vêm sendo descobertos (BRANDÃO *et al.*, 2017). De maneira generalista, os metabólitos especializados podem ser categorizados em três grupos: terpenos, compostos fenólicos e alcaloides, são benéficos para as plantas e eficazes no tratamento de patologias que acometem a espécie humana. Os metabólitos secundários apresentam atividade biológicas como antioxidante, anti-inflamatória, antimutagênica, anticancerígena, gastroprotetora e antimicrobiana (KORTBEEK *et al.*, 2019).

Os terpenoides (terpenos ou isoprenoides) são o maior grupo de substâncias produzidas pelas espécies vegetais, albergando mais de 33% dos compostos conhecidos, enquanto os alcaloides representam o segundo maior grupo (KHAN *et al.*, 2018). A grande maioria dos terpenoides detém atividade alelopática, como meio protetor contra a herbivoria e microorganismos patógenos (KARUNANITHI; ZERBE, 2019). Os terpenos podem se apresentar como óleos essenciais, triterpenos e esteroides como as saponinas, formando um

extenso grupo estrutural com mais de 35 mil substâncias conhecidas (BRITO-FILHO *et al.*, 2017).

Os terpenos são hidrocarbonetos naturais que alicerçam muitas estruturas com variadas funções no metabolismo secundário e primário, se apresentando como moléculas pequenas e voláteis (mono e sesquiterpenos) ou mesmos hormônios (brassinosteróides, ácido abscísico e giberelinas) e componentes estruturais das células como os pigmentos carotenoides (KORTBEEK *et al.*, 2019). São precursores dos pigmentos fotossintéticos (carotenoides), carreadores de elétrons (ubiquinona e plastoquinona) e estruturas de membrana (fitoesteróis) (ALICANDRI *et al.*, 2020).

O difosfato de isopentenila (IPP) e difosfato de dimetilalila (DMAPP) são os precursores da formação dos terpenos e sua biossíntese pode advir em duas vias metabólicas e espacialmente separadas (Figura 8): via do mevalonato (MEV) ou a via do metileritritol fosfato (MEP) (ALICANDRI *et al.*, 2020). Os isoprenos difosfato de isopentenila (IPP) e o difosfato de dimetilalila (DMAPP), cuja estrutura química é pentacarbonada, se ligam para formar terpenos maiores, como os monoterpênos (C₁₀), sesquiterpenos (C₁₅), diterpenos (C₂₀), triterpenos (C₃₀) e os carotenoides (C₄₀) (YAN *et al.*, 2017).

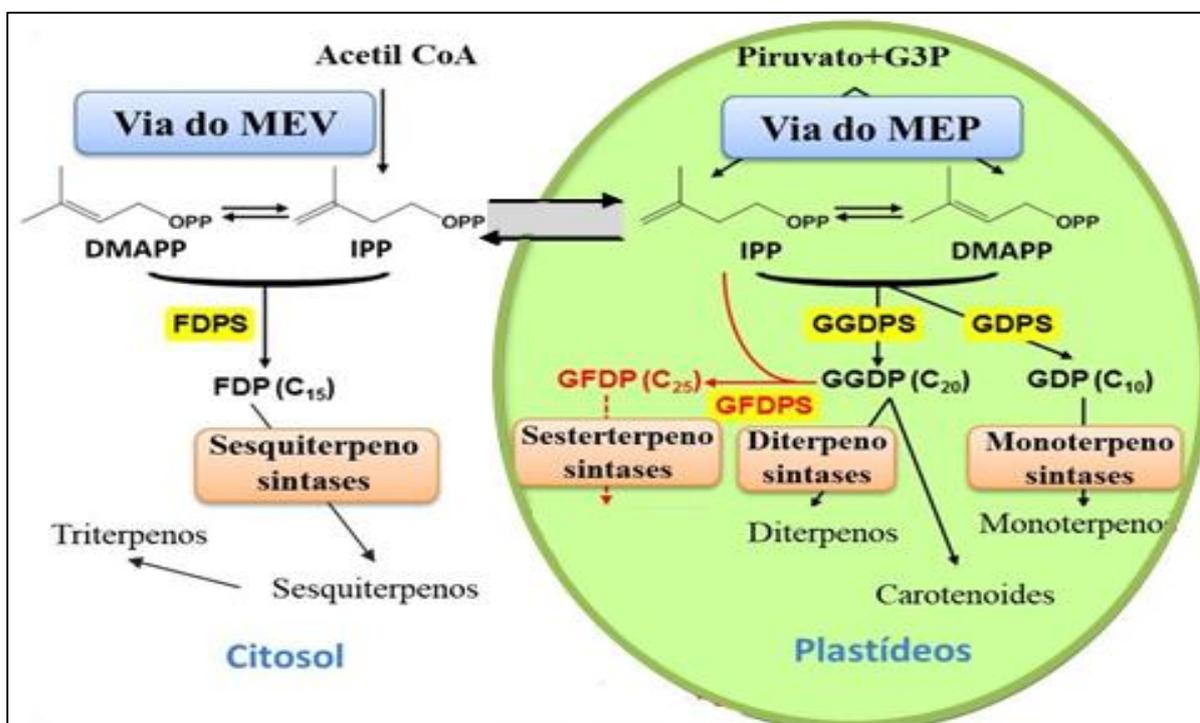


Figura 8. Vias do metabolismo dos terpenoides (YAN LIU *et al.* 2016).

A via do ácido melavônico (MEV), presente no citosol, ocorre com três moléculas do Acetil-CoA sendo utilizadas para formar o ácido melavônico. Estas são pirofosforilada,

descarboxilada e desidratada com a finalidade de formar o IPP (isopentenil difosfato). Uma outra via de formação de terpenos ocorre nos plastídios, conhecida como via do metileritritol fosfato (MEP), onde o gliceraldeído-3- fosfato (G3P), associados a dois átomos de carbono do piruvato, forma um intermediário de cinco carbonos, o 1-deoxi-D-xilulose-5-fosfato. Esta é reduzida a molécula MEP (metileritritol fosfato), a qual é convertida em DMAPP (dimetialil difosfato), um isômero do IPP (HENRY *et al.*, 2018).

O uso popular e terapêutico de plantas que apresentam derivados terpênicos ocorre devido suas ações sedativas, tranquilizantes e anticonvulsivantes. Os óleos voláteis que esses derivados possuem apresentam ação ansiolítica, anticonvulsivante e antinociceptiva, como linalool, limoneno e citrionelol (PERGENTINO *et al.*, 2007; LEITE *et al.*, 2008).

Os compostos fenólicos têm essa denominação por apresentarem em sua estrutura, o grupamento orgânico fenol (hidroxila ligado a um anel aromático. É comum ocorrer mais de uma hidroxila - OH - por anel) que formam um grupo químico heterogêneo, com aproximadamente 10 mil compostos descritos (TAIZ; ZEIGER, 2004).

Os compostos fenólicos constituídos por ácidos carboxílicos e glicosídeos são solúveis em água, enquanto os formados por polímeros são insolúveis, por isso apresentam variadas funções como: defesa contra herbívoros e patógenos, atrativo de polinizadores ou dispersores de frutos, proteção contra a radiação ultravioleta (TAIZ *et al.*, 2017).

A biossíntese dos compostos fenólicos tem como precursor a fenilalanina, através da rota do ácido chiquímico como principal via, pois existe a rota do ácido malônico. A fenilalanina é produzida a partir da eritrose 4-fosfato (rota das pentoses fosfatadas) e ácido fosfoenolpirúvico (glicólise). A molécula de amônia (NH₃) é desassociada da fenilalanina por meio da enzima fenilalanina amônia liase (PAL) originando o ácido cinâmico (Figura 9) (LIN *et al.*, 2016).

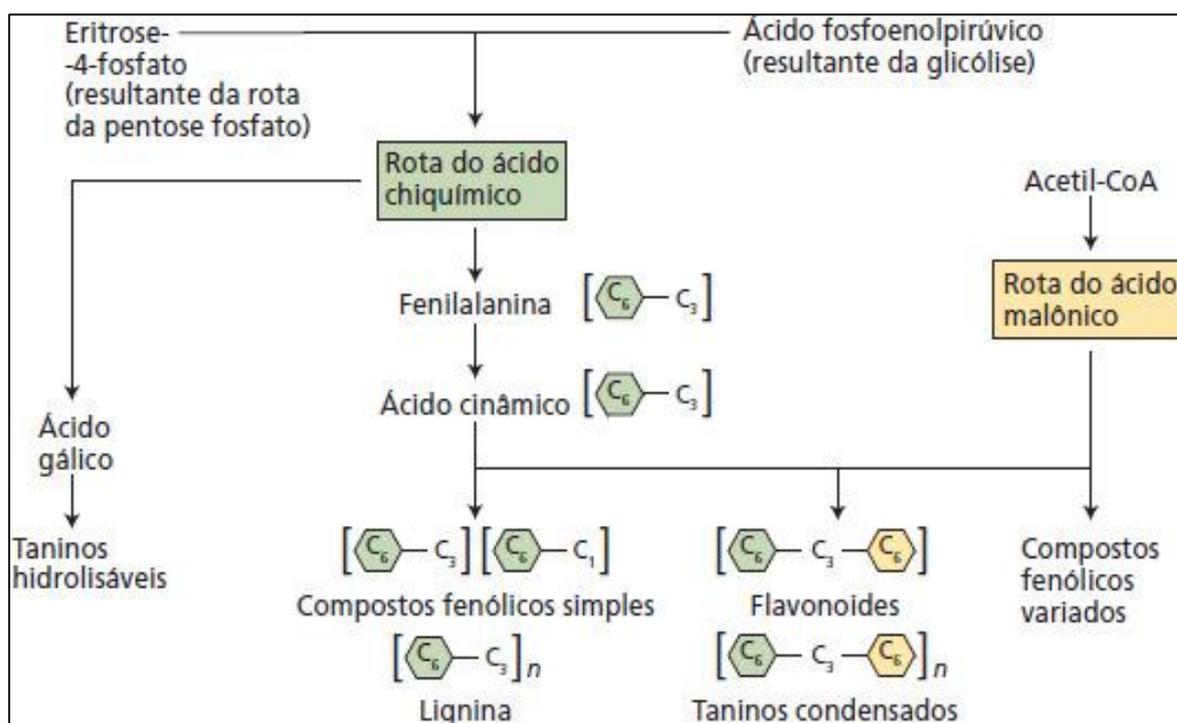


Figura 9. Os compostos fenólicos das plantas superiores. As fórmulas entre parênteses indicam um arranjo básico dos esqueletos de carbonos (TAIZ *et al.*, 2017).

Os polifenóis podem ser usados em formulações tópicas por serem capazes de absorver radiação ultravioleta e apresentarem atividade antioxidante, reduzindo os efeitos nocivos do sol (NICHOLS; KATIYAR, 2010). Os derivados fenólicos inibem por exemplo a atividade da colagenase e da elastase, enzimas que degradam o colágeno e elastina, respectivamente. A expressão aumentada dessas enzimas está comungada com formação excessiva de EROs (espécies reativas ao oxigênio), os derivados fenólicos enquanto antioxidantes minimizam a degradação do colágeno e elastina da pele (ZILLICH *et al.*, 2015).

Os alcaloides, por sua vez, são compostos nitrogenados encontrados em aproximadamente 20% das espécies de plantas vasculares, com maior prevalência em eudicotiledôneas herbáceas e em poucas monocotiledôneas e gimnospermas (PAGARE *et al.*, 2015). Sua principal atividade é defender o vegetal contra ataque de patógenos e herbivoria, mediante sua atividade biológica, por isso muitos alcaloides são explorados para produção de estimulantes, narcóticos e venenos (ZIEGLER; FACCHINI, 2008).

Os compostos nitrogenados apresentam estrutura orgânica e cíclica contendo um nitrogênio em estado de oxidação negativo. Esse metabólito secundário contém um ou mais átomos de nitrogênio, geralmente como aminas primárias, secundárias e terciárias, que lhe conferem alcalinidade (ANISZEWSKI, 2015).

Os compostos nitrogenados são derivados do ciclo do ácido tricarboxílico e do ácido chiquímico. Na rota do ácido tricarboxílico formam-se aminoácidos alifáticos que originam produtos secundários nitrogenados. Na rota do ácido chiquímico são formados os aminoácidos aromáticos que, por fim também formam os compostos nitrogenados (Figura 10). Os alcaloides mais conhecidos são, morfina e codeína (*Papaver somniferum* L.), cafeína (*Coffea* L.) e nicotina (*Nicotiana* L.) (ROBERTS *et al.*, 2010).

A atividade biológica dos alcaloides é determinada através da transformação por protonação de sua grupamento amina, em valores de pH fisiológico (DEWICK, 2009).

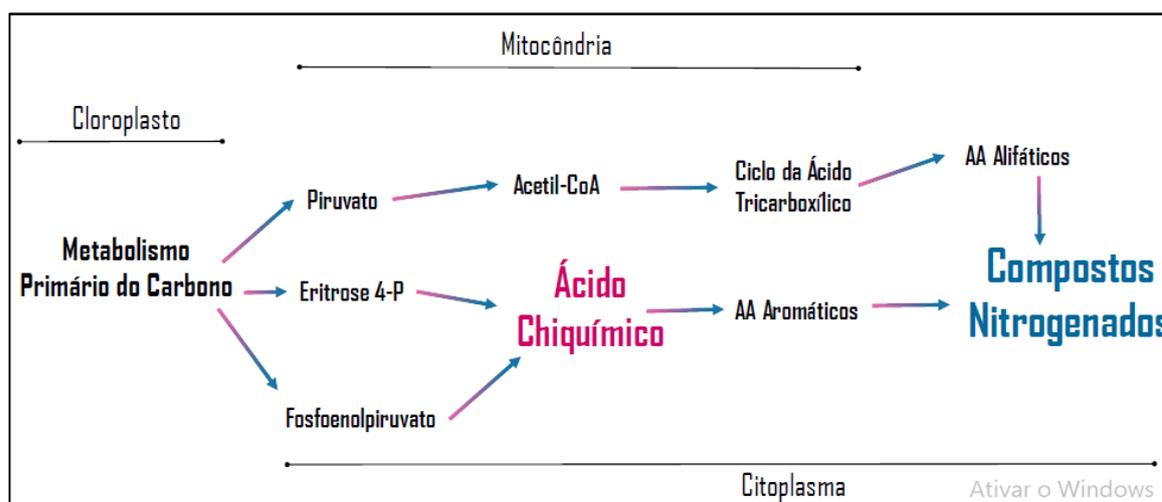


Figura 10. Rota simplificada da biossíntese de compostos nitrogenados (ANULIKA *et al.*, 2016).

As atividades biológicas atribuídas as folhas de *Cecropia pachystachya* se devem a presença de ácidos fenólicos e flavonoides (especialmente as flavonas C-glicosiladas, ácido clorogênico, orientina, isoorientina, vitexina, isovitexina, diglicosídeos, luteolina, apigenina), flavonóis como isoquercitrina, rutina, catequina, epicatequina e taninos e derivados da epicatequina como as procianidinas B2 e C1 (BRANGO-VANEGAS *et al.*, 2014; ORTMANN *et al.*, 2017), procianidinas B2 e C1 (figura12) (BRANGO-VANEGAS *et al.*, 2014; ORTMANN *et al.*, 2017).(Figura 11).

O composto fenólico majoritário das folhas de *C. pachystachya* é o ácido clorogênico um C-glicosilflavonoide (isoorientina), um marcador químico da espécie (COSTA *et al.*, 2011). O ácido clorogênico tem ampla atividade antioxidante, podendo passar pela barreira hematoencefálica como metabólito ou em sua forma pura agindo no sistema nervoso central. Apresenta também efeito cardioprotetor, atividade antitumoral (HEITMAN; INGRAM, 2017), antiobesidade, antiapoptose e antiosteoporose (ZHOU *et al.*, 2016).

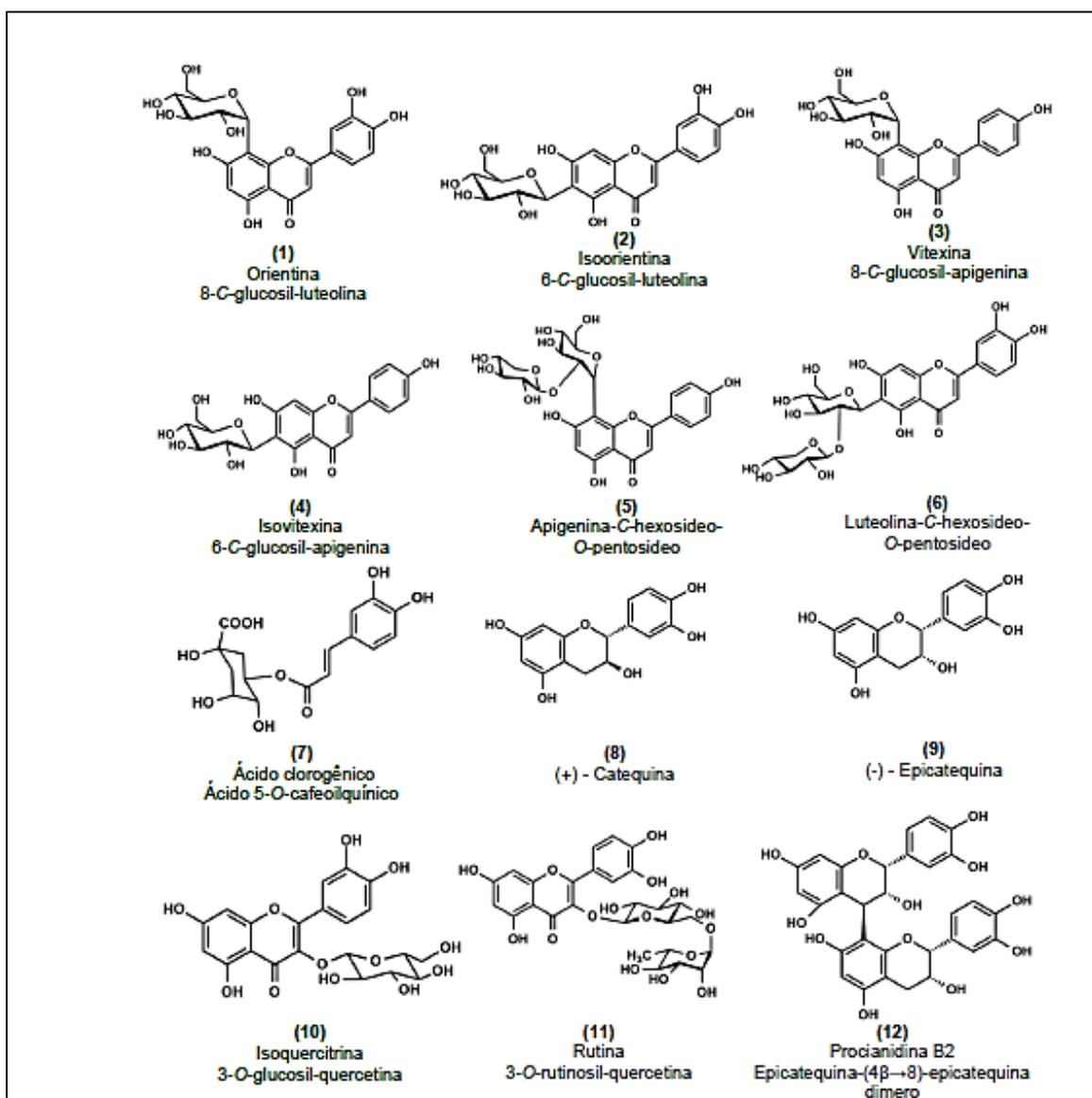


Figura 11. Estruturas das substâncias identificadas nas folhas de *Cecropia pachystachya* Trécul: 1-6: flavonas; 7: ácido fenólico; 8-9: flavan-3-óis; 10-11: flavonóis e 12: tanino condensado (BRANGO-VANEGAS *et al.*, 2014; ORTMANN *et al.*, 2017).

Em relação aos terpenoides foram descritos em estudos farmacológicos para *C. pachystachya* que os triterpenos presentes na espécie, denominados de ácido pomólico e β -sitosterol, apresentaram atividade antimalárica, com resultados promissores *in vivo*, reduzindo a parasitemia em camundongos (UCHÔA *et al.*, 2010).

2.7. Atividade Citotóxica

A carcinogênese é um processo de desenvolvimento do câncer, com seus variados mecanismos de desenvolvimento, onde um agente cancerígeno inicia e promove o processo que acontece de forma letárgica, em uma célula normal. O processo culmina na formação de células cancerosas onde as mesmas se proliferam desordenadamente formando o tumor e

podem se distribuir para tecidos adjacentes, comprometendo a homeostase do organismo, e por fim leva ao processo de metástase (INCA, 2018).

Considerado o principal problema de saúde pública no mundo, o câncer se encontra entre as quatro principais causas de morte prematura da humanidade, antes dos 70 anos. No território brasileiro, a estimativa para cada ano do triênio 2020-2022 indicia para 625 mil novos casos de câncer, cabe ressaltar que na região nordeste, aumentou a incidência do câncer do colo do útero e de estômago (INCA, 2019).

Os fatores de riscos para desencadear um processo carcinogênico, incluem hábitos alimentares com presença de alimentos condimentados, tabagismo, hereditariedade, infecções, obesidade, sedentarismo, atividade laboral, etilismo, radiação ultravioleta, uso de medicamentos e poluição (Figura.12). Tais fatores causam lesões no DNA de células saudáveis, levando a mutações em genes, como por exemplo, os que regulam o crescimento celular, estabelecendo neoplasia maligna (INCA, 2017; BROWN, 2018).

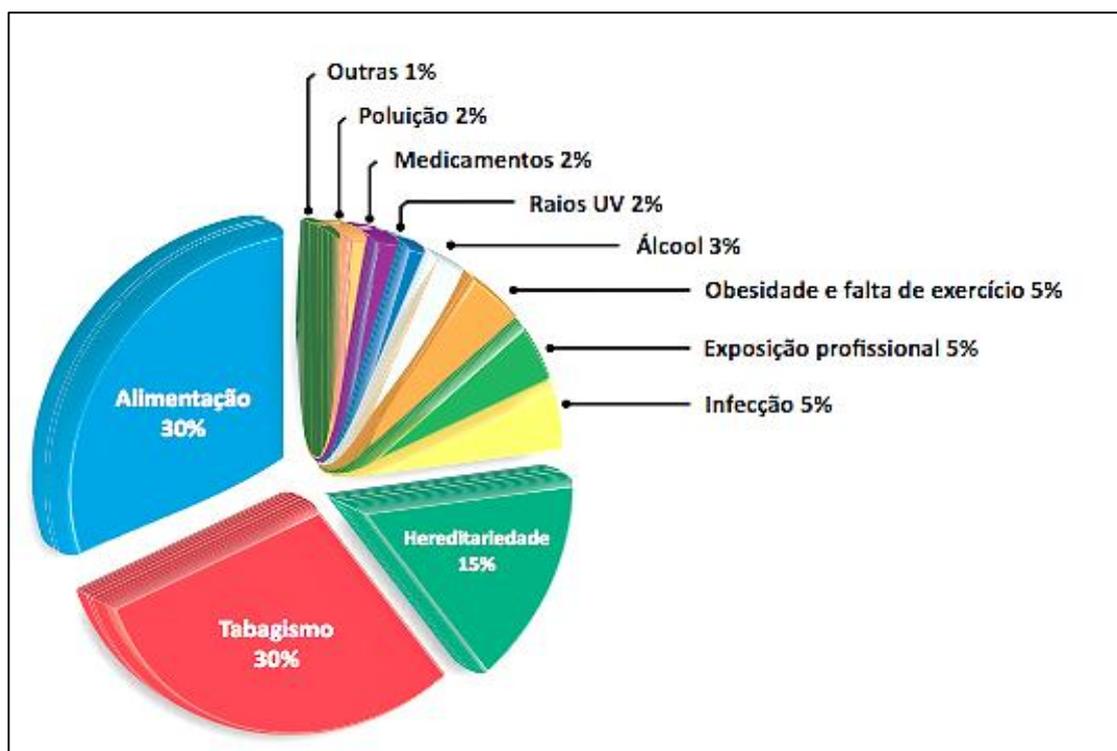


Figura 12. Fatores de riscos para o câncer (INCA,2017).

As características comuns ao sucesso de crescimento e multiplicação de células cancerosas residem nos mecanismos de sobrevivência às estratégias fisiológicas de combate do corpo humano. Cabe citar as seguintes características: autossuficiência para os sinais de crescimento, resistência aos sinais antiproliferativos, replicação ilimitada por inibir a degradação do telômero, evasão da apoptose, capacidade de invadir tecidos saudáveis,

angiogênese, instabilidade genômica, estresse metabólico, evasão do sistema imune e desenvolvimento tumoral por inflamação (HANAHAN; WEINBERG, 2011).

Conforme as informações supracitadas em relação ao desenvolvimento de tumores malignos há formulações medicamentosas oriundas de plantas medicinais utilizadas na clínica para o tratamento dessa patologia, como os alcaloides da vinca, a vincristina e vimblastina, isoladas da *Catharantus roseus* (L.) Don (Apocynaceae), os lignanos como etoposídeos e tenoposídeos, derivados semi-sintéticos da podofilotoxina, isoladas de espécies de *Podophyllum* (Berberidaceae), taxanos isolados de espécies de *Taxus* (Taxaceae) e derivados semi-sintéticos da camptotecina, irinotecano e topotecano, isoladas de *Camptotheca acuminata* Standl (Nyssaceae) (MESQUITA, 2009).

A capacidade antioxidante dos flavonoides encontrados em produtos naturais de origem vegetal constitui uma das terapias antitumorais, por serem captadores de radicais livres, levando a formação de espécies radicalares estáveis (CHOUDHARI *et al.*, 2020). Portanto, a atividade dos flavonoides ao inibirem o desenvolvimento de células tumorais, consiste no controle da proliferação celular, ou seja, a apoptose, além da inibição de oncogênese por meios que modulam enzimas da via metabólica carcinogênica (SILVA; CARVALHO, 2014). A procianidina B2 (flavonoide) apresenta atividade anticancerígena em células cancerosas humanas. No câncer gástrico, o metabólito secundário exerce efeitos antiproliferativos, apoptóticos e induz a autofagia (LI *et al.*, 2021).

Em relação à ação antitumoral de metabólitos presentes em *Cecropia pachystachya*, relatou-se que os terpenoides, em especial do grupo dos triterpenos apresentaram elevado potencial terapêutico como agente anticâncer (CHUDZIK; KORZONEK-SZLACHETA; KRÓL, 2015).

Na análise de citotoxicidade ou viabilidade celular, é um ensaio de grande importância cujo intuito é avaliar a atividade antitumoral de compostos vegetais, pode ser utilizado o método do MTT. O método é notadamente utilizado no programa de *screening* do *National Cancer Institute* dos Estados Unidos (NCI), com mais de 10.000 amostras por ano (SKEHAN *et al.*, 1990). O ensaio *in vitro* permite analisar a viabilidade e o estado metabólico da célula, através de análise colorimétrica baseada na conversão do sal 3-(4,5-dimetil-2-tiazol)-2,5-difenil-2-H-brometo de tetrazolium (MTT) em azul de formazan, a partir de enzimas mitocondriais ocorrentes somente em células metabolicamente ativas (MOSSMAN, 1983). O estudo citotóxico pelo método do MTT permite definir a citotoxicidade, mas não o mecanismo de ação (BERRIDGE *et al.*, 1996).

2.8. Atividade Antibacteriana

As doenças infecciosas ainda se destacam como causa de morbidade e mortalidade no mundo, mesmos com os avanços científicos no campo das ciências médicas, devido principalmente aos mecanismos de resistência à antimicrobianos dos microrganismos patogênicos e/ou oportunistas. Na tentativa de debelar essa resistência, há necessidade permanente de pesquisas e desenvolvimento de novas drogas utilizadas no combate e/ou controle dos microrganismos (RATES, 2001; PACKER; LUZ, 2007). A resistência aos antimicrobianos decorre do seu uso indiscriminado, selecionando cepas bacterianas resistentes, onde limita a intervenção terapêutica nos processos infecciosos (FERREIRA *et al.*, 2010).

A prospecção de substâncias com atividades antimicrobianas dirige a atenção aos produtos naturais, como os metabólitos secundários presentes nas plantas superiores, logo amplia a investigação do potencial da flora brasileira (SUFFREDINI *et al.*, 2004; MICHELIN *et al.*, 2005; LIMA *et al.*, 2006). Os antibióticos naturais usados na clínica originaram-se de fungos pertencentes aos gêneros *Penicillium*, *Cephalosporium*, e bactérias dos gêneros *Bacillus*, *Micromonospora* e *Streptomyces*, enquanto as drogas antibacterianas semissintéticas são oriundas de compostos como penicilina, cefalosporina, tetraciclina e eritromicina (WRIGHT *et al.*, 2007). As plantas medicinais representam uma alternativa para a síntese de novos fármacos antimicrobianos, já que a variedade de substâncias naturais é superior à dos fármacos de origem sintética (SILVA *et al.*, 2010).

As espécies vegetais com ação antimicrobiana estão presentes em diversas pesquisas no mundo, sobretudo em países biodiversos. Constata-se que a geometria química dos antibióticos a base de produtos naturais, não é análoga ao dos demais antibióticos. Deste modo, constitui-se como uma nova terapêutica ao combate de diversos microrganismos resistentes, por apresentarem novas estratégias de inibição do crescimento antibacteriano (HO; LIAO; SU, 2012).

Os metabólitos secundários, dentro de suas funcionalidades apresentam ação antimicrobiana que protegem os vegetais contra microrganismos invasores, como os compostos com propriedades antibióticas: flavonoides, polifenóis, terpenoides, alcaloides, polipeptídeos, taninos e cumarinas (LANGEVELD *et al.*, 2014; SWAMY *et al.*, 2016).

A atividade antibacteriana dos flavonoides ocorre devido à afinidade dos grupos fenólicos-hidroxilo com as proteínas bacterianas, nos organismos procariontes essa afinidade

inibe a atividade das enzimas bacterianas (ÀVILA; SMÂNIA; MONACHE; JÚNIOR, 2008).

Outro mecanismo relatado foi a troca do conjunto de anéis dos flavonoides com grupos prenilo, aumentando a lipofilicidade das membranas das células procariontes. Deste modo, sua atividade antibacteriana ocorre através da interação íntima com as membranas celulares, também foi relatada a inibição da enzima DNA topoisomerase, comprometendo a replicação de DNA expressão e recombinação de genes (MUKNE; VISWANATHAN; PHADATARE, 2011).

A atividade antibacteriana dos terpenos é associada ao seu caráter lipofílico, modificando os constituintes da membrana externa do procarioto. A modificação proteica da membrana causa a saída do conteúdo interno e altera a cadeia respiratória da bactéria (TROMBETTA *et al.*, 2005).

A classe do monoterpenos exibe atividade antibacteriana, majoritariamente, em bactérias Gram-negativas e Gram-positivas do trato respiratório, pele e boca. Estudos têm mostrado que *Staphylococcus aureus* apresenta grande sensibilidade aos terpenos dentre eles, o linalol, farnesol, nerolidol, timol, plautonol, geraniol e nerol (TROMBETTA *et al.*, 2005).

Os extratos vegetais podem ter efeito sinérgico, potencializando a ação de antimicrobianos conhecidos, como o extrato e frações metanólicos oriundas do caule e folhas de *C. pachystachya*, atuam como coadjuvante de aminoglicosídeos exposto à *S. aureus* multirresistente (SOUZA *et al.*, 2014).

2.9. Atividade Antioxidante

O estresse oxidativo ocorre quando existe uma discrepância entre a concentração de espécies oxidantes geradas no organismo e a sua capacidade antioxidante (PISOSCHI; POP, 2015).

Os radicais livres são átomos quimicamente ativos ou moléculas que são instáveis, pelo fato de apresentarem um número ímpar de elétrons na sua órbita externa, sequestrando elétrons de outras moléculas, prejudicando as células, proteínas, carboidratos, lipídeos e DNA (F.I.B, 2009).

As espécies reativas de oxigênio (EROS) podem ser classificadas como radicais, devido a existência de elétrons desemparelhados, como o radical aniônico superóxido (O_2^-), radical hidroxil (HO^-), radical hidropoxila (HOO^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxigênio singleto ($^1O^2$), ácido hipocloroso (HOCl), peróxido nitrito ($ONOO^-$), óxido nítrico

(NO), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), oxigênio singlete ($^1O^2$), ácido hipocloroso (HOCl) e peróxido nitrito ($ONOO^-$), como também não formam radicais, e são reativos por serem instáveis, como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e o oxigênio singlete ($^1O^2$) (RIBEIRO *et al.*, 2006).

As formações de EROs processam-se através do metabolismo aeróbico celular ou devido a infecções microbianas, exposição a poluentes, toxinas, álcool, tabaco, pesticidas e radiação UV (Figura.13) (POLJSAK; ŠUPUT; MILISAV, 2012).

Durante a respiração celular há formação de EROs, onde os elétrons ao passarem pela cadeia transportadora de elétrons, ligam-se ao oxigênio molecular para formar água. Nesse decurso, intermediários reativos entre o oxigênio e a molécula de água são formados (FERREIRA; MATSUBARA, 1997). Pesquisas evidenciam que entre 1 e 3% dos elétrons que passam pela cadeia transportadora de elétrons escapam do oxigênio, formando ânions superóxidos (O_2^-), não ocorrendo a redução do oxigênio a água, formando assim os EROs (VALKO *et al.*, 2007). Outras organelas celulares como o retículo endoplasmático, peroxissomos e as membranas plasmáticas e nucleares em suas atividades celulares também formam EROs (RINNERTHALER *et al.*, 2015).

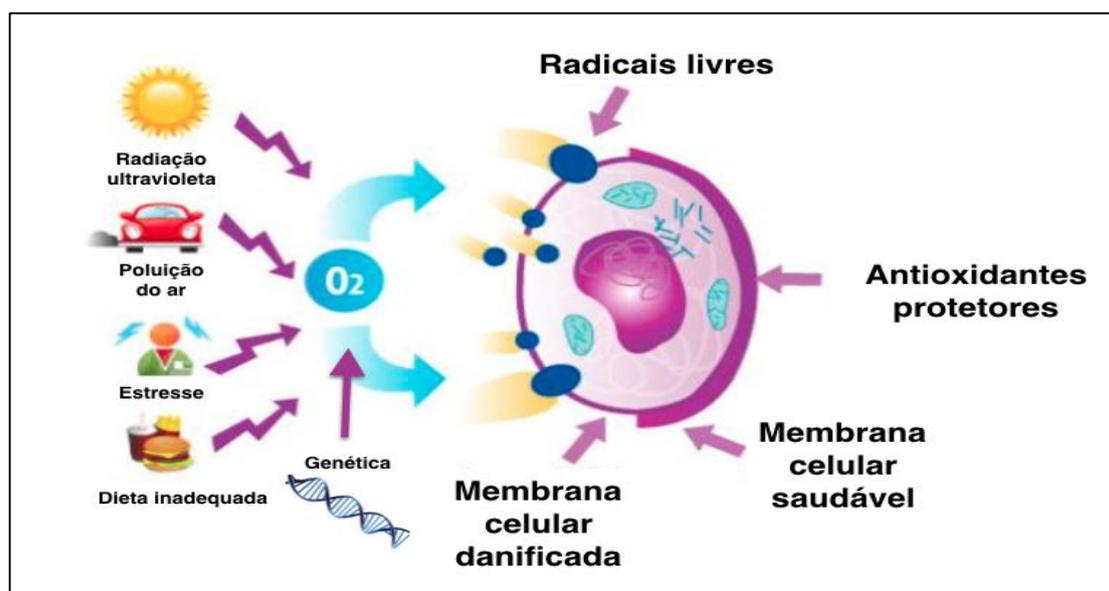


Figura 13. Causas do estresse oxidativo. Adaptação de: (<http://www.barrekailua.com>).

O organismo, em resposta a ação dos agentes oxidantes, tem em seu sistema antioxidante a eliminação ou a redução dos efeitos nocivos dos oxidantes (LUSHCHAK, 2014). O sistema antioxidante do tipo enzimático forma a superóxido dismutase, convertendo superóxido em peróxido de hidrogênio; catalase e glutatona redutase, que converte de peróxido de hidrogênio em água (FINKEL; HOLBROOK, 2000). Já o sistema

antioxidante não enzimático é composto por elementos de reduzido peso molecular como o ácido ascórbico (vitamina C), tocoferol (vitamina E), carotenoides, antocianinas, polifenóis, ubiquinol, ácido úrico e a glutathiona (RAHAL *et al.*, 2014).

A oxidação exacerbada das biomoléculas celulares causa danos como a apoptose ou lesões em tecidos, acarretando males como câncer, hepatopatias, diabetes e aterosclerose (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2007). O estresse oxidativo está intimamente relacionado com doenças crônicas, como a doença de Alzheimer e doenças pulmonares obstrutivas crônicas, o que valida a importância da pesquisa sobre o equilíbrio redox para a formulação de drogas antioxidantes (SUN *et al.*, 2015; WEIDINGER; KOZLOV, 2015).

A peroxidação lipídica é um dos danos mais eminentes, causada pelo excesso de radicais livres no meio celular. Ocorre em cascata de reações bioquímicas em lipídios insaturados das membranas celulares, alterando sua estrutura, causando danos de permeabilidade (Figura.14) alterando o fluxo iônico, na qual resulta na perda da seletividade para entrada e/ou saídas de nutrientes e substâncias tóxicas das células, inativação dos mecanismos de trocas metabólicas, liberação dos conteúdos das organelas, formação de produtos citotóxicos, como o malondialdeído e dienos conjugados, e alterações no DNA com consequente morte celular (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 1999).

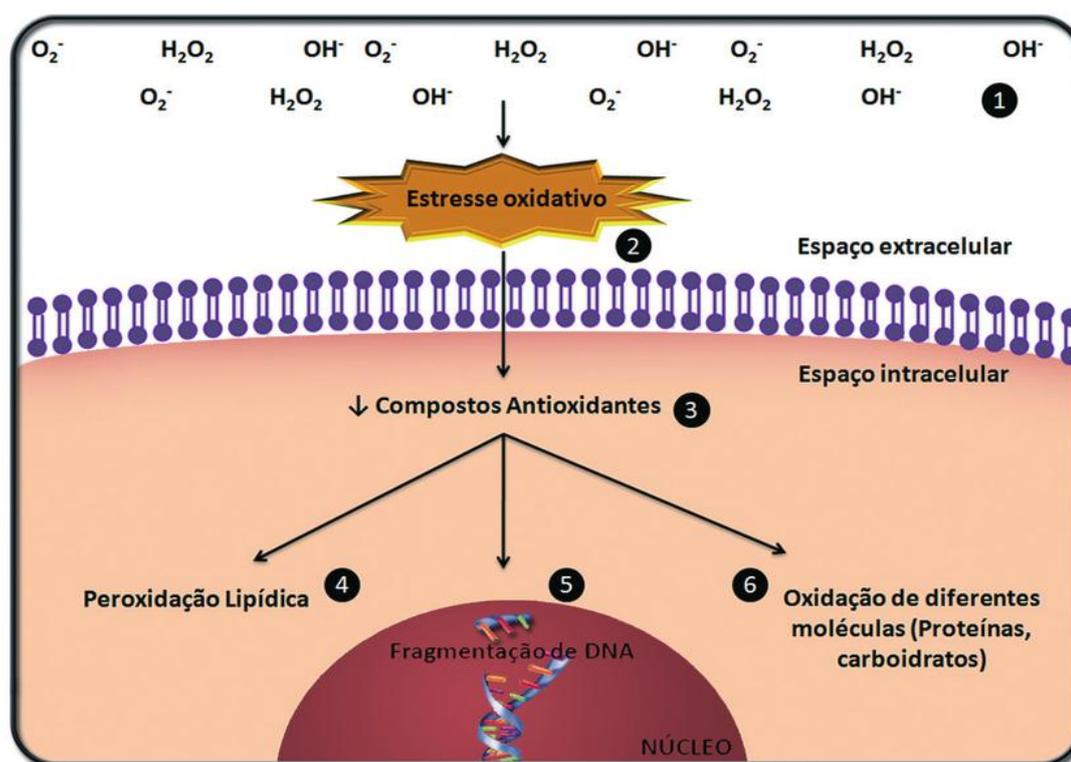


Figura 14. Superprodução de ROS (1) ocasionando estresse oxidativo (2) devido à redução dos compostos antioxidantes intracelulares (3) promovendo diversas alterações: peroxidação lipídica (4), fragmentação do DNA (5) e oxidação de diferentes moléculas, levando a célula à morte (AGARWAL *et al.*, 2005).

Nos últimos anos houve crescente número de pesquisas sobre as propriedades antioxidantes dos vegetais, devido a necessidade de um estilo de vida mais saudável e confirmação de que certos alimentos apresentam compostos biologicamente ativos, trazendo benefícios à saúde ou efeitos fisiológicos desejáveis (SOUZA, 2014). A atividade antioxidante atribuída aos vegetais está associada a presença de polifenóis (MONTORO *et al.*, 2004). Sua atividade efetiva é reduzir substâncias oxidantes através da doação de elétrons ou hidrogênios (RICE-EVANS; MILLER; PAGANGA, 1997; PIETTA, 2000).

Dos vários ensaios *in vitro* para avaliar a atividade antioxidante de extratos vegetais, citam-se o método ORAC (Capacidade de Absorção de Radicais de Oxigênio), FRAP (Ferric Reducing Antioxidant Power), Sequestro do radical ABTS e Sequestro de radicais DPPH. O método mais utilizado é sequestro de radicais DPPH (2,2-difenil-1-picril-hidrazil), fundamentado por Blois (1958), obtido por dissolução direta do reagente em meio orgânico, seja ele metanólico ou etanólico (OLIVEIRA, 2015). O fundamento do teste é a redução do radical DPPH• ao fixar um H•, removido do antioxidante em análise, na qual há diminuição da absorbância utilizando o comprimento de onda 515 nm (BRAND-WILLIAMS; CUVÉLIER; BERSET, 1995). Após o estabelecimento do equilíbrio da reação, considera-se a efetiva atividade, quando a concentração mínima necessária de antioxidante para inibir 50% de uma determinada concentração do radical é calculada através do IC50 – concentração inibitória média (SAVATOVIĆ *et al.*, 2012).

A atividade antioxidante para *C. pachystachya* é devido a presença do ácido clorogênico e compostos fenólicos, os quais foram identificados em estudo fitoquímico da fração solúvel em etanol (MACHADO, 2020). Uma avaliação *in vivo* elucidou a atividade antioxidante do extrato metanólico de folhas de *C. paschystachya* em modelo de comportamento maníaco induzido por quetamina no córtex pré-frontal de ratas pré-tratadas por 14 dias, na qual foi evidenciada a inibição da peroxidação lipídica provocada pela quetamina (GAZAL *et al.*, 2015). A atividade antioxidante de extratos foliares de *C. pachystachya*, está associada ao retardamento da senescência celular, devido aos seus constituintes, com destaque para os flavonoides (SHIN *et al.*, 2015).

2.10. Atividade Anti-inflamatória

O processo inflamatório é um evento fisiológico complexo agindo como uma resposta do tecido a lesão celular, manifestada a partir da ação de agentes lesivos físico, químico ou biológico, levando à ocorrência de calor, vermelhidão, dor, inchaço e perda de função. Este evento ocorre em cascata, restringindo os danos no local da agressão, porém

pode apresentar efeitos deletérios quando a resposta é exacerbada (SONNENBERG; ARTIS, 2015).

A resposta inflamatória envolve três etapas distintas: fase aguda, caracterizada por vasodilatação local e aumento da permeabilidade vascular; Fase tardia, com nítida migração celular, com infiltração de leucócitos e células fagocitárias, a Fase crônica, caracterizada por apresentar degeneração tecidual e fibrose (Figura.15). Geralmente, em todo o processo inflamatório ocorre dor devido a ativação e sensibilização de nociceptores (REVANKAR *et al.*, 2017).

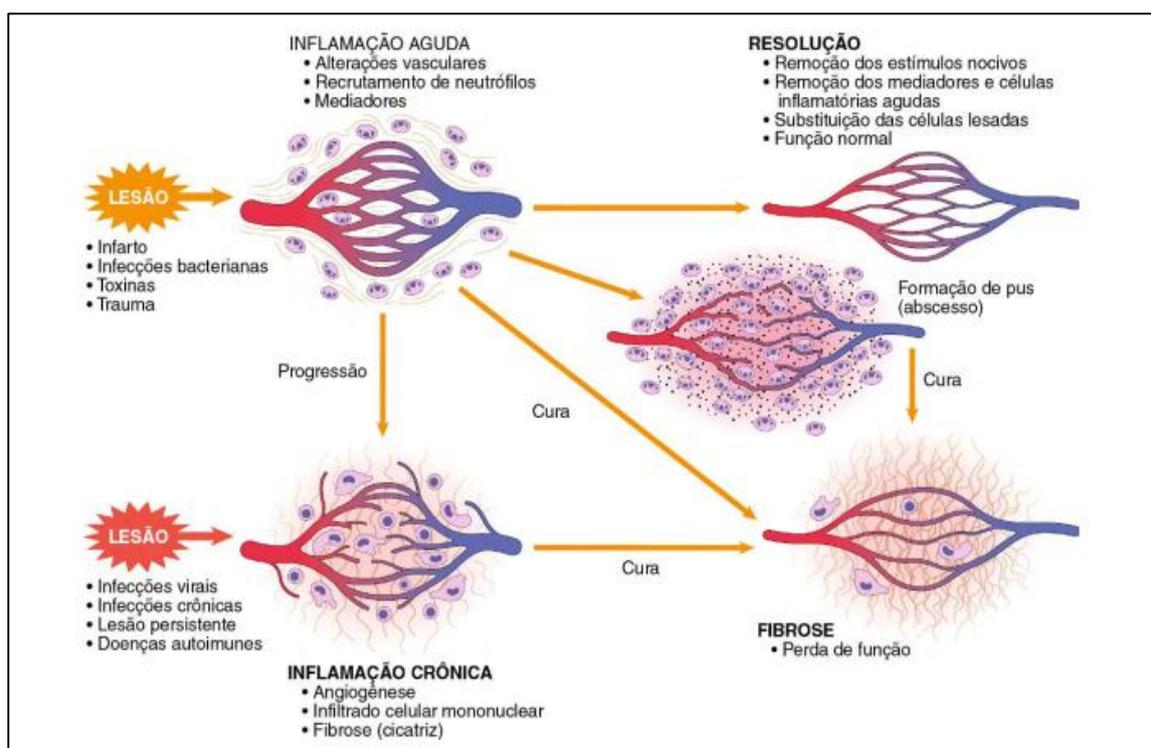


Figura 15. Evolução da inflamação aguda (ROBBINS, 2013).

Em relação as etapas já citadas do processo inflamatório, a finalidade da fase aguda é facilitar a distribuição local de mediadores inflamatórios, como o óxido nítrico (NO), cininas, histamina, serotonina, PAF-aceter (fator ativador de plaquetas), fração C5a do sistema complemento e metabólitos do ácido araquidônico, leucotrienos e prostaglandinas (PGD₂, PGE₂, PGI₂, PGF₂ α). Os mediadores controlam o curso da inflamação, essas substâncias podem ser oriundas de proteínas do plasma, do tecido agredido ou secretadas pelas células do sistema imune. A ação em comum é aumentar a vasculatura do endotélio e recrutar leucócitos (SHINOHARA *et al.*, 2012).

Na fase tardia há alteração e ativação das células endoteliais com presença de leucócitos circulantes e grande expressão de moléculas de adesão, configurando em fluxo transendotelial de leucócitos com extravasamento para o tecido lesado. Essas alterações são

causadas por citocinas produzidas pelos macrófagos ativados, além da forte quimiotaxia de neutrófilos e outros leucócitos cujo objetivo é facilitar a migração para o dano tecidual. (GRANGER; SENCHENKOVA, 2010).

Na fase crônica do processo inflamatório, verifica-se o aumento da permeabilidade vascular com exsudação de líquido para os tecidos, ocasionando a formação de edema e dor, resultando na ativação das proteases, componentes das cascatas enzimáticas proteolíticas. O sistema complemento, de coagulação, fibrinolítico e sistema de cininas, desencadeiam a formação de substâncias quimiotáticas, seguida da liberação dos mediadores inflamatórios, entre eles a histamina, bradicinina, serotonina, produtos da cascata do ácido araquidônico e ATP (NATHAN; DING, 2010).

Ao caracterizar as três fases do processo inflamatório, observam-se alterações teciduais e funcionais no local da injúria, configurando os cinco sinais cardinais da inflamação: calor, rubor, inchaço (edema), dor e perda de função (Figura.16).

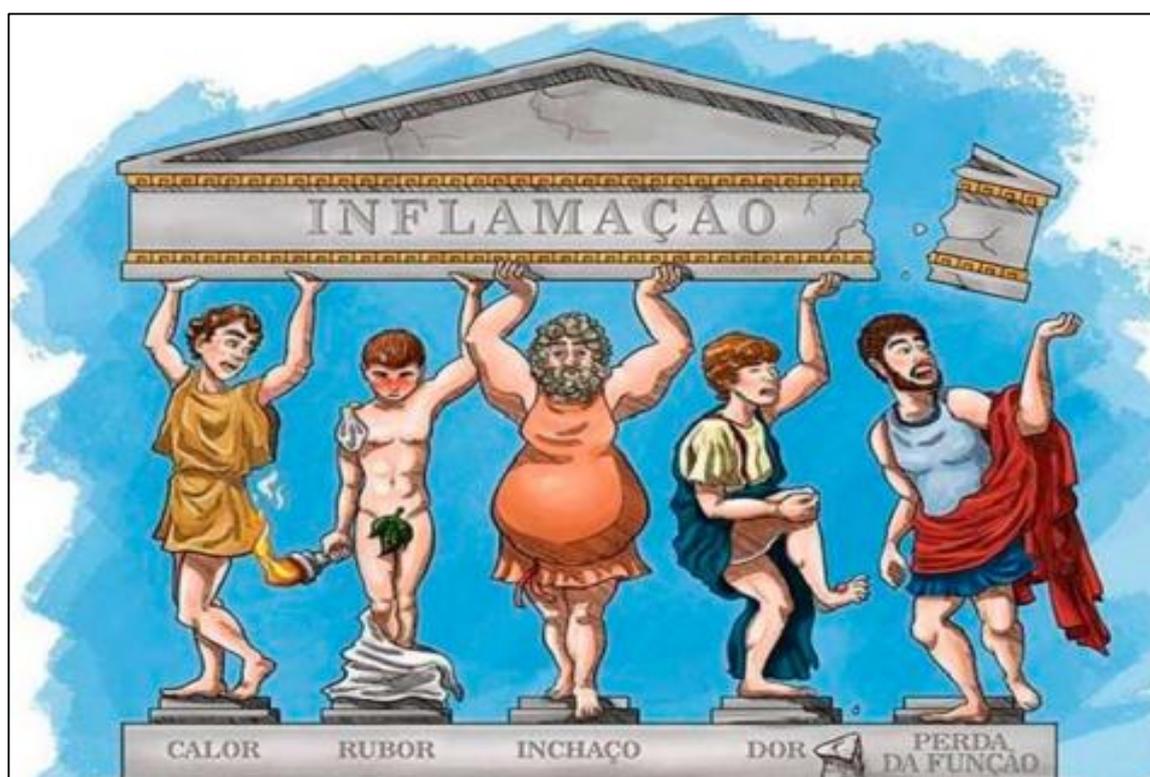


Figura 16. Sinais cardinais da inflamação. Fonte: Adaptado de figura da internet. Acesso em: (<https://gramho.com/explore-hashtag/sinaiscardinais>).

O calor e rubor ocorrem devido à vasodilatação, com aumento do volume sanguíneo na área inflamada (hiperemia). O aumento de temperatura ocorre tanto pelo intenso fluxo sanguíneo como pela presença dos mediadores inflamatórios, enquanto o aumento da permeabilidade vascular permite o extravasamento de líquidos, formando o edema. A compressão de terminações nervosas pelo edema e ação dos mediadores

inflamatórios como citocinas, quimiocinas e prostaglandinas causam a dor no tecido injuriado. A perda de função, total ou parcial, decorre da exacerbação do edema e dor, limitando a rotina do indivíduo acometido por injúria química, física ou infecciosa (BARNES; KUMAR; DAVIS, 2016).

Toda a expressão do processo inflamatório é regulada por uma diversidade de mediadores inflamatórios liberados por diferentes tipos celulares durante a injúria tecidual. Então, compreender os efeitos, mecanismos de ação e uso clínico de fármacos que afetam as respostas inflamatórias e imunológicas dependem da avaliação minuciosa de como essas células e seus mediadores interagem (RANG *et al.*, 2012).

Os mediadores inflamatórios oriundos do exsudato e do infiltrado durante a lesão celular, apresentam grande importância terapêutica, podendo ser inibidos ou estimulados. Desse modo, permitem o controle dos sinais e sintomas do processo inflamatório (CHAMUSCA *et al.*, 2012).

Os metabólitos secundários como os flavonoides, prestam ação anti-inflamatória devido a capacidade moduladora da expressão gênica pró-inflamatória das enzimas ciclooxigenase (COX), lipooxigenase (LPO), ativação do fator nuclear (NF- κ B) cuja expressão gênica induz a síntese de citocinas pró-inflamatórias: TNF- α , IL-1 β , IL-6, e IL-8, além da COX-2. (BASTIANETTO; ZHENG; QUIRION, 2000). Foram descritas atividades anti-inflamatórias e cardiotônicas para as espécies *C. pachystachya* e *C. glaziovii*. Esses efeitos foram atribuídos à presença de flavonoides como catequinas, proantocianidinas, terpenos e compostos esteroidais (RIVERA-MONDRAGÓN *et al.*, 2017).

Ao avaliar diferentes meios de tratamentos de doença periodontal em pacientes com *Diabetes Mellitus* tipo 2, observou-se as interações dos flavonoides com a enzima fosfolipase A2, a mesma realiza a hidrólise de fosfolípídeos das membranas celulares, liberando ácido araquidônico, potente mediador inflamatório (TOYAMA *et al.*, 2014). Foi investigado que o extrato metanólico de *C. pachystachya* apresenta atividade anti-inflamatória tópica, o mecanismo de ação inibe a via do ácido araquidônico, interrompendo a cascata de inflamação via COX2, como foi elucidado na inibição do edema de orelha em modelo murino induzido por TPA (12-O tetradecanoilforbol acetato) (PACHECO, 2013).

Conforme as informações mencionada, fica evidente a necessidade de compreender os mecanismos de ação dos constituintes fitoquímicos encontrados em *C. pachystachya*, quanto sua atividade anti-inflamatória ou moduladora da resposta imune, tornando-se uma alternativa terapêutica promissora no tratamento de inflamações agudas ou crônicas

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo Geral

- Identificar os constituintes químicos de *Cecropia pachystachya* Trécul ocorrentes em dois ambientes distintos da Área de Proteção Ambiental do Delta do Parnaíba - APA e correlacionar as atividades biológicas.

3.2. Objetivos Específicos

- Realizar prospecção científica e tecnológica de *Cecropia pachystachya*, avaliando seu potencial biotecnológico com finalidade terapêutica;
- Determinar qualitativamente os constituintes químicos dos extratos foliares etanólico e metanólico de *C. pachystachya*;
- Analisar por espectroscopia a presença de grupos orgânicos funcionais nos extratos foliares etanólico e metanólico de *C. pachystachya*;
- Avaliar a atividade antibacteriana dos extratos foliares etanólico e metanólico de *C. pachystachya* frente as cepas gram-negativas de *Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028 e gram-positivas de *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228.
- Verificar citotoxicidade *in vitro* dos extratos foliares etanólicos e metanólicos de *C. pachystachya* em três linhagens de células tumorais: SNB19 (Glioblastoma), HCT116 (Carcinoma de cólon - humano), PC3 (Próstata);
- Mensurar a toxicidade aguda dos extratos foliares etanólicos e metanólico de *C. pachystachya* frente ao microcrustáceo *Artemia salina*;

4. METODOLOGIA

4.1. Organização do Estudo

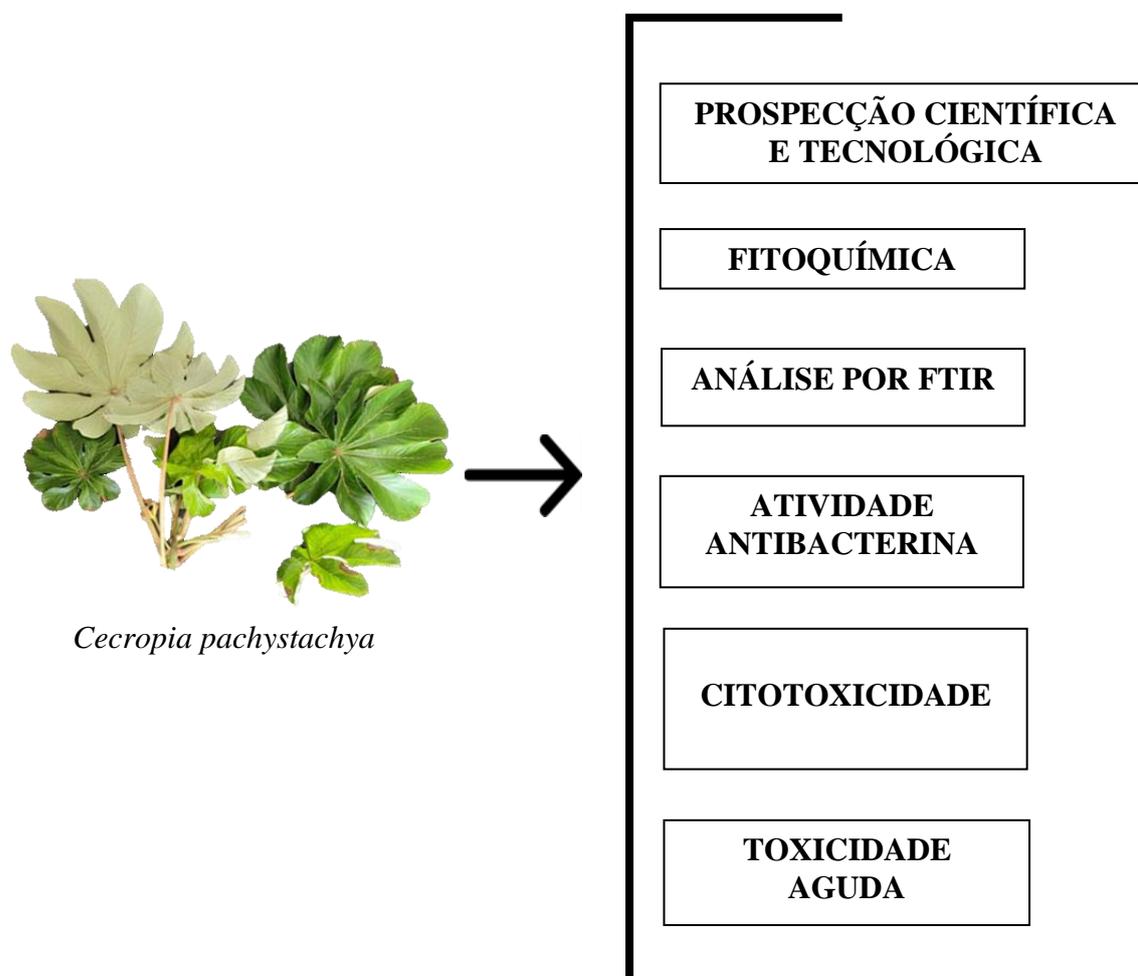


Figura 17. Organização do Estudo (Fonte: autoria própria, 2022).

4.2. Prospecção do potencial biotecnológico da utilização de *Cecropia pachystachya* com finalidade terapêutica

O propósito com a prospecção científica e tecnológica foi realizar a análise da produção de publicações científicas e depósitos de patentes em bancos internacionais envolvendo as atividades biológicas do gênero *Cecropia*, com enfoque para a espécie *C. pachystachya*, devido a sua ampla distribuição geográfica no território brasileiro e grande potencial farmacológico mediante seu uso empírico na medicina popular. Ainda que de forma tímida, há estudos científicos de grande confiabilidade, quanto aos conhecimentos e aplicação de suas atividades biológicas com finalidade terapêutica ou promotora da saúde.

4.2.1. Metodologia para coleta de dados

Realizou-se pesquisa do tipo documental, exploratória, de abordagem quantitativa (GIL *et al.*, 2008). Utilizou-se como descritores os termos: “*Cecropia*”, “*Cecropia pachystachya*”, “*Cecropia* AND Biotechnology”, “*Cecropia* AND Pharmacology” e “*Cecropia* AND Treatment”. Foram validados documentos que apresentassem esses termos no título e/ou resumo, publicados entre os anos de 1991 e 2022. A busca dos dados foi realizada nos meses de março, julho e novembro de 2022, usando o operador booleano “AND”. Em 1991 foi descrito a primeira publicação com enfoque na atividade biológica de *C. pachystachya*.

A prospecção científica ocorreu através da consulta as bases de resumos e artigos, *Web of Science*, *Scopus* e *Scielo*, enquanto a prospecção tecnológica ocorreu através da consulta nas bases de patentes, *European Patent Office* (ESPACENET) e *World Intellectual Property Organization* (WIPO).

Para a realização da prospecção tecnológica, foi utilizada a Classificação Internacional de Patentes (CIP) que distribui as patentes em classificações de acordo com suas finalidades e aplicabilidades. Sua estrutura de classificação segue uma ordem hierárquica, sendo divididas em oito seções, 21 subseções, 120 classes, 628 subclasses e 69.000 grupos (SERAFINI *et al.*, 2012). Consecutivamente, foram quantificados os principais campos de “Classificação Internacional de Patentes” (CIP), identificando códigos referentes às principais finalidades do uso do gênero e da espécie.

Os resultados foram tabulados individualmente e organizados em tabelas e gráficos no *Microsoft Excel*. As patentes foram analisadas pelo resumo, quando necessário, sendo lidas na íntegra, apesar de que algumas não puderam ser investigadas, pois sua íntegra estava em língua pátria de seu depositante, nesses casos não sendo disponíveis na língua inglesa.

A primazia pela consulta nas respectivas bases de artigos e patentes recorre a confiabilidade e versatilidade dos dados indexados, tanto para artigos científicos, dado o seu elevado volume de publicações disponíveis, quanto para as descrições detalhadas das patentes.

A partir dos dados coletados, realizou-se o tratamento bibliométrico pela construção e análise de redes baseadas na bibliografia selecionada a partir do *Software* VOSview versão 1.6.15 (VAN ECK; WALTMAN, 2010), cuja ênfase está na análise e na visualização de agrupamentos de dados bibliográficos utilizando a abordagem distance-based. A base selecionada para análise foi a *Scopus*, por apresentar uma melhor afinidade com o *Software* para gerenciar o tratamento bibliométrico.

De critério generalizado, os nodos da rede bibliográfica são analisados de maneira que a distância entre eles indica aproximadamente sua relação, obedecendo aos critérios que determine a agregação, conformando em um mapa (PALLUDETO; FILIPINI, 2019). A presente pesquisa recorreu ao critério de co-ocorrência (de termos significativos), que examina a identificação de elementos comuns aos textos da base de dados e termos significativos que estejam concatenados.

4.3. Área de Estudo, Preparação e Obtenção dos Extratos Foliare

Amostras de folhas jovens de *Cecropia pachystachya* para a obtenção dos extratos etanólicos e metanólicos, foram coletadas nos municípios de Ilha Grande (Povoado Ilha das Batatas), estado do Piauí e Paulino Neves (Povoado Tingidor), estado do Maranhão, Brasil, ambos na Área de Proteção Ambiental do Delta do Parnaíba, no mês de agosto de 2021, a espécie encontrava-se fora do período de floração e frutificação (Figura. 18).

A seleção dos locais de coleta, teve por finalidade analisar se as condições ambientais influenciariam na qualidade dos metabólitos secundários de *C. pachystachya* e consequente alteração das atividades biológicas do táxon. O material coletado em Ilha Grande, é oriundo das margens do rio Parnaíba, região inundável, influência da maré, onde o táxon se encontra em constante estresse hídrico, o material coletado em Paulino Neves é advindo de solo brejoso, com alto teor de matéria orgânica.

No mês de setembro de 2021, no mesmo ponto de coleta, com as referidas coordenadas, foram coletadas amostras de *C. pachystachya* com partes aéreas em floração e outras em frutificação, para montagem de exsiccatas e suas duplicatas com registro no Herbário Delta do Parnaíba - HDELTA, da Universidade Federal do Delta do Parnaíba - UFDPAR. No decorrer das coletas, foram obtidos dados gerais como aspecto do tronco,

coloração das flores e frutos, fotografias das plantas em seu ambiente natural, o material foi herborizado conforme a metodologia de Fidalgo e Bononi (1989) (Figura 19).

A identificação foi realizada através de estudos morfológicos usuais, bibliografia específica, chave de identificação de acordo com Gaglioti (2010), além da comparação com exsicatas depositadas em herbários virtuais do Brasil. A confirmação taxonômica, foi dada pela curadora do Herbário HDELTA, Profa. Dra. Ivanilza Moreira de Andrade



Figura 18. Área de Proteção Ambiental Delta do Parnaíba - APA

(Fonte: <http://www.icmbio.gov.br/portal/visitaçao/1/unidades-abertas-a-visitaçao/94111-area-de-protecao-ambiental-delta-do-parnaiba>)



Figura 19. Coleta e prensagem de *Cecropia pachystachya* (Fonte: autoria própria, 2022).

O material coletado se encontra sob o número de tombo (7615, 7616 e 7617) com liberação do *voucher* e referido depósito no herbário. A pesquisa se encontra cadastrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob o número AD5A8B2.

O SisGen é uma plataforma eletrônica que objetiva o cadastro obrigatório de pesquisas experimentais ou teóricas, que utilizam o patrimônio genético brasileiro. A plataforma foi criada conforme a Lei nº 13.123/2015, que dispõe sobre o patrimônio genético do País, uso comum do povo encontrado em condições *in situ*, sobre o conhecimento tradicional que seja relevante à conservação da diversidade biológica, à integridade do patrimônio genético do País bem como a utilização de seus componentes. A lei imprime proteção e acesso aos recursos genéticos e aos conhecimentos tradicionais a ele associados, constituindo a repartição de benefícios para conservação e uso sustentável da biodiversidade. (SISGEN, 2022).

Com a pesquisa já cadastrada no SisGen, o estudo foi iniciado com a obtenção dos extratos de folhas jovens, advindas dos pontos específicos de coleta, foram lavadas em água corrente e desidratadas em estufa a 40 °C, posteriormente trituradas em moinho de cereais para a obtenção do pó conforme metodologia de Araújo *et al.* (2014). Os extratos foram obtidos através das metodologias de Carvalho *et al.* (2019) e Pravallika *et al.* (2019), metanol e etanol foram utilizados como solventes extratores.

A obtenção dos extratos vegetais e suas referidas metodologias estão em ascenso aos conceitos firmados pela Farmacopeia Brasileira, nos quais os extratos vegetais são preparações de aspecto líquido, semissólido ou sólido, cuja qualidade está intimamente relacionada aos métodos extrativos e uso de solventes apropriados. A extração é satisfatória quando a droga vegetal (plantas inteiras ou partes secas, não processadas, íntegras ou fragmentadas) passa por tratamentos preliminares, como inativação de enzimas, moagem ou desengorduramento (BRASIL, 2019).

Porções de 10g de pó foram pesadas para cada 100 mL de solvente. As misturas foram mantidas na ausência da luz por 24 horas, em lenta agitação sem aquecimento. Posteriormente filtradas, usando filtro de papel, e postas em placas de Petri para serem desidratadas em cabine sob ventilação constante por cerca de 72 horas, na qual obteve-se extratos de textura sólida e cristalina na cor verde escuro, acondicionado em *eppendorf* estéril. Em seguida, armazenado em freezer -30°C com finalidade de uso em testes de atividade biológica (Figura 20).

O cálculo do rendimento para cada extrato deu-se a partir da fórmula: $\text{Rendimento (\%)} = \left(\frac{M_{\text{Final}}}{M_{\text{Inicial}}} \right) \times 100$, onde M_{Final} é a massa do extrato seco e M_{Inicial} é amostra utilizada para a preparação do extrato (10 g). Os extratos metanólicos de folhas de *C. pachystachya* foram denominados como IG.MET referente ao material coletado no município de Ilha Grande-PI, enquanto o material coletado no município de Paulino Neves-MA foi denominado de PN.MET, já os extratos etanólicos para o município de Ilha Grande foi IG.ET e Paulino Neves PN.ET, cuja finalidade dessa identificação é para um melhor manejo das amostras durante testes realizados.



Figura 20. Obtenção dos extratos metanólico e etanólico de *C. pachystachya* (Fonte: autoria própria, 2022).

4.4. Determinação Qualitativa dos Constituintes Químicos - Fitoquímica

Para a análise fitoquímica qualitativa foram utilizadas 0,30 mg dos extratos metanólico e etanólico. Esses extratos foram diluídos em água ultrapura do tipo 1 (adaptação), posteriormente homogeneizados. As principais classes de metabólitos secundários presentes nos extratos foram determinadas utilizando o protocolo de Barbosa *et al.* (2004), realizados em triplicata, nos quais foram determinados os seguintes constituintes: açúcares redutores, ácidos orgânicos, fenóis, taninos, tanino usando acetato de cobre, saponinas, polissacarídeos, flavonoides e alcaloides. A presença dos grupos de metabólitos secundários foi analisada a partir da observação da mudança de cor e/ou formação de precipitado ou espuma como resultado das reações químicas.

4.4.1. Determinação de Açúcar Redutor

Foram utilizados 2 mg do extrato seco (metanólico e etanólico), diluídos em 5 mL de água ultrapura tipo 1, filtrado quando necessário em filtro de porosidade PTFE 0,45 µm, no qual adicionou-se 2 mL do reativo de FEHLING A e 2 mL do reativo de FEHLING B.

Foi aquecido em banho-maria em ebulição durante 5 min. O resultado é dado como positivo caso apareça um precipitado vermelho tijolo.

4.4.2. Determinação de Ácidos Orgânicos

Foram utilizados 2 mg do extrato seco (metanólico e etanólico), diluídos em 5 mL de água ultrapura tipo 1, filtrados quando necessário em filtro de porosidade PTFE 0,45 µm. Ocorreu a transferência de 2 mL para um tubo de ensaio e adicionados gotas do reativo de Pascová. O resultado é dado como positivo para presença de ácidos orgânicos, caso ocorra a descoloração do reativo de Pascová (cor azul), também será considerado positivo qualquer alteração que mude a cor do reativo.

4.4.3. Determinação de Fenóis e Taninos

Foram utilizados 2 mg do extrato seco (metanólico e etanólico), diluídos em 5 mL de água ultrapura tipo 1, filtrados quando necessário em filtro de porosidade PTFE 0,45µm, foi adicionado uma a duas gotas de solução alcoólica de FeCl₃ a 1%. O resultado será dado como positivo a qualquer mudança na coloração ou formação de precipitado, quando comparado com o teste em branco (água + Solução de FeCl₃). Na mudança de coloração entre o azul e o vermelho, é indicativo da presença de fenóis, já a formação de precipitado escuro de tonalidade azul, indica presença de taninos pirogálicos (taninos hidrolisáveis) e verde, presença de taninos catéquicos. Para determinação de taninos em acetato de cobre, foram adicionadas gotas de acetato de cobre 3% ao extrato com água ultrapura tipo 1, na qual o resultado é dado como positivo por meio da formação de precipitado escuro.

4.4.4. Determinação de Saponinas Espumílicas

Foram utilizados 3 mg do extrato seco (metanólico e etanólico), diluídos em 5 mL de água ultrapura tipo 1, seguida da diluição em 15 mL, vigorosamente durante 2min em tubo tipo falcon fechado. O resultado é dado como positivo mediante a presença da camada de espuma e se a mesma permanecer estável por mais de meia hora.

4.4.5. Determinação de Polissacarídeos

Foram utilizados 2 mg o extrato seco (metanólico e etanólico), diluídos em 5mL de água ultrapura tipo 1, filtrados quando necessário em filtro de porosidade PTFE 0,45µm. Foi

adicionado duas gotas de lugol. O resultado é dado como positivo mediante a mudança de coloração para a cor azul.

4.4.6. Determinação de Flavonoides

Foram utilizados 2 mg do extrato seco (etanólico e metanólico), diluídos em 10 mL de metanol, filtrados quando necessário em filtro de porosidade PTFE 0,45 μ m, foram adicionadas cinco gotas de HCl concentrado e raspas de magnésio, resultando em efervescência. O resultado é dado como positivo mediante a mudança de coloração para cor rósea na solução.

4.4.7. Determinação de Alcaloides

Foram utilizados 2 mg do extrato seco (etanólico e metanólico), diluídos em 5 mL de solução de HCl a 5%, filtrados quando necessário em filtro de porosidade PTFE 0,45 μ m. Foram separadas quatro porções de 1mL em tubos de ensaio, adicionado gotas dos seguintes reativos:

- Reativo de Bouchardat, resultado é dado como positivo mediante a formação do precipitado laranja avermelhado.
- Reativo de Dragendorff, o resultado é dado como positivo mediante a formação do precipitado vermelho tijolo.

4.5. Análise por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR - ATR)

Para a identificação dos grupos orgânicos funcionais foram realizadas análises por Espectroscopia de Infravermelho por Transformada de Fourier (FTIR) em um espectrômetro Shimadzu IRAffinity - 1S, com faixa espectral de 4000 - 500 cm^{-1} de resolução, pelo método ATR (Refletância Total Atenuada). Em todas as amostras, 45 *scans* foram feitos em cristal de seleneto de zinco (Se-Zn). Para detectar possíveis modificações causadas pela extração, foram comparadas a composição dos extratos etanólicos e metanólicos de *C. pachystachya* coletadas nos municípios de Ilha Grande - PI e Paulino Neves - MA.

4.6. Atividade Antibacteriana

Para os ensaios antibacterianos foram utilizadas quatro linhagens de bactérias, duas Gram - negativas (*Escherichia coli* ATCC 25922, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028) e

duas Gram - positivas (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228) oriundas da coleção de cultura estoque, armazenada em geladeira a - 10°C, do Laboratório de Sanidade Animal - LASAN, do Centro de Ciências Agrárias da Universidade Federal do Piauí, cedida ao Laboratório de Moléculas Vegetais - LAMOVE da Universidade Federal do Delta do Parnaíba. Inicialmente, pesou-se 16 mg de cada um dos extratos para diluição em 1 mL de água ultrapura tipo I, resultando em uma solução de 10 mg/mL, onde foram filtrados em filtro de porosidade PTFE 0.45µm, para então iniciar os testes.

4.6.1. Semeadura de bactérias em Ágar Mueller Hinton

A semeadura em meio de cultura se torna necessário para manter as cepas em condições viáveis, sendo importante utilizar colônias recém-semeadas para a fidedignidade do teste. O meio de cultura foi semeado conforme a instrução do fabricante (Ágar Mueller Hinton ®KASVI), na qual se preconiza 36 g de ágar para cada 1000 mL de água destilada, logo se utilizou a regra de três simples para obter solução de 0,36 g em 100 mL de água destilada. O ágar foi dissolvido em água na chapa aquecedora, em seguida autoclavada por 20 min, junto com as placas de Petri. O meio de cultura foi esfriado, quando em temperatura amena, seguido para o fluxo laminar na presença de lamparina, o meio foi distribuído nas placas de Petri na média de 30 mL. A semeadura foi realizada por esgotamento, dentro de fluxo laminar, em seguida acondicionadas em estufa a 37°C no período de 24h, em condições aeróbicas para crescimento da colônia.

4.6.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada conforme a metodologia de Parekh *et al.* (2005) e CLSI (2008). As colônias isoladas (recém-semeadas) foram coletadas com auxílio de alça de platina e transferidas para tubos de ensaio com solução salina estéril (NaCl 0,85 %) com turbidez correspondente à escala de McFarland 0,5 (absorbância variando de 0,08 a 0,10 no comprimento de onda de 625 nm, em leitura Uv-Via-espectrofotométrica) com valor aproximado em 1×10^8 UFC/ mL.

Realizou-se a pipetagem de 9967 µL de caldo Müller-Hinton e 37 µL de solução salina com bactérias em turbidez aceitável na escala de McFarland. Em seguida, foram depositados 168µL do meio de cultura e mais 32 µL da solução contendo o extrato na linha A em triplicata (colunas 1, 2 e 3) seguido de 100 µL do meio de cultura nas demais linhas,

totalizando 200 μL em cada poço da coluna A, ocorreu a microdiluição para os demais poços (Figura. 21).

A diluição foi realizada na razão 2, ou seja, a concentração na linha A foi de 16 $\mu\text{g/mL}$ seguindo o seguinte padrão (16; 8; 4; 2; 1; 0,5; 0,25 e 0,125 $\mu\text{g/mL}$). Depois do processo de microdiluição, as placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. Após 24 horas, foram adicionados 20 μL de corante CTT (2,3,5 - Cloreto de Trifeniltetrazólio) diluído a 1%, em cada poço da placa, a utilização do corante facilita a visualização do crescimento bacteriano, como também a inibição do crescimento pelo extrato.

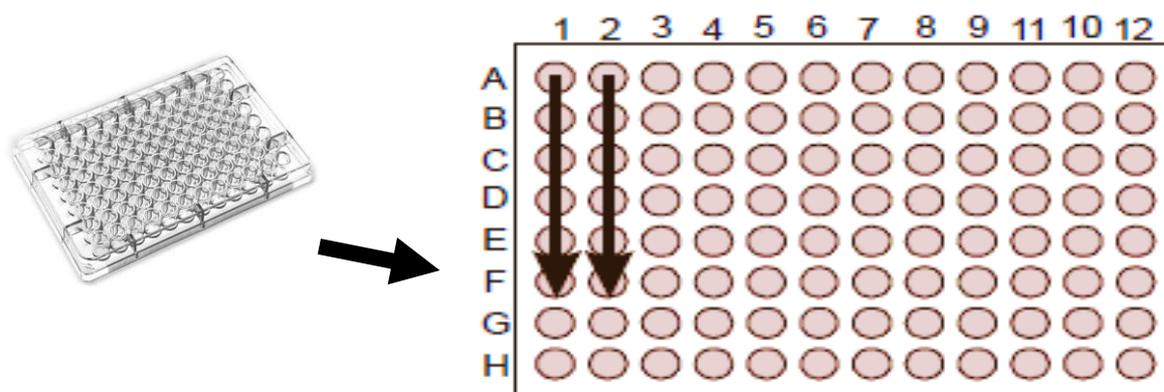


Figura 21. Esquema da Microdiluição (Fonte: www.biometrix.com.br).

Quando a CIM registrada for menor que 100 $\mu\text{g/mL}$, a mesma é considerada como moderada para atividade antibacteriana, entre 100 e 500 $\mu\text{g/mL}$ como moderadamente ativa e entre 500 a 1000 $\mu\text{g/mL}$ como pouco ativa, e quando a CIM for maior que 1000 $\mu\text{g/mL}$, é considerado inativo (HOLETZ *et al.*, 2002).

- **Preparação de salina 0,85%**

A solução salina foi obtida através da diluição de 0,85g de cloreto de sódio (NaCl), em 100 ml de água ultrapura tipo 1.

- **Preparação da Solução contendo o extrato**

A solução contendo o extrato para o ensaio antibacteriano foi obtida usando 10 mg de cada um dos extratos (metanólico e etanólico), os mesmos foram diluídos em água ultrapura tipo 1, seguido de filtragem usando filtro de porosidade PTFE 0,45 μm .

- **Preparação do meio Caldo Muller Hinton**

O protocolo determina que para cada 2,1g de Ágar Mueller Hinton (soluto) será diluído em 100 mL de água ultrapura tipo 1 (solvente), que foi dissolvida em chapa aquecedora em agitação com a barra magnética (bailarina), em seguida foi protegida com papel craft, autoclavada por 20 min.

- **Preparação do corante CTT (2,3,5 - Cloreto de Trifeniltetrazólio) a 1%**
Obtido por diluição de 1 g de CTT, em 100 mL de água ultrapura tipo 1.

4.6.3. Determinação da Concentração Bactericida Mínima - CBM

Para determinar a Concentração Bactericida Mínima - CBM foi retirada uma alíquota de 10 µL de cada poço do teste de Concentração Inibitória Mínima - CIM, que apresentaram ausência de crescimento bacteriano. Em seguida, essas alíquotas foram semeadas em placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton e incubadas a 37 °C por 24 horas (SANTURIO *et al.*, 2007). Foi considerada a menor concentração de CBM quando o extrato causou a morte de 99,9% das células bacterianas em relação ao inóculo inicial na superfície do meio de cultura, ou seja, sem crescimento visível sobre o ágar, o teste foi realizado em triplicata.

4.7. Teste de Viabilidade Celular - MTT

As linhagens celulares utilizadas para o teste foram SNB-19 (Glioblastoma), HCT-116 (Carcinoma de cólon - humano), PC3 (Próstata) cedidas pelo Instituto Nacional do Câncer (EUA). As células tumorais foram cultivadas em meio RPMI 1640, suplementado com 10% de soro fetal bovino e 1% de antibióticos, mantidas em estufa a 37 °C, atmosfera contendo 5% de CO₂. A amostra foi solubilizada em DMSO (Dimetilsulfóxido), os testes foram realizados na concentração de 100 µg/mL.

As células foram plaqueadas nas concentrações de 0,7 x 10⁵ céls/mL (HCT116) e 0,1 x 10⁶ céls/mL (SNB19 e PC3). As placas passaram por uma incubação de 72 horas após o tratamento com os extratos etanólico e metanólico de *C. pachystachya* em estufa a 5% de CO₂ a 37 °C. As placas foram centrifugadas e o sobrenadante foi removido. Na próxima etapa, foram adicionados 100 µL da solução de MTT (sal de tetrazolium), outra vez incubadas por 3h. A absorbância foi lida após dissolução do precipitado com 100 µL de DMSO puro em espectrofotômetro de placa a 595 nm. Para a análise estatística os experimentos foram analisados segundo a média ± desvio padrão da média (DPM) da porcentagem de inibição do crescimento celular usando o programa GraphPad Prism 8.02.

4.8. Teste de Toxicidade Aguda em *Artemia salina* Leach

Para o teste de toxicidade foi utilizada a metodologia de Meyer *et al.* (1982), nos quais os cistos do microcrustáceo *Artemia salina* Leach, cedidos pelo LACA - Laboratório

de Análises Clínicas Animal da Embrapa Meio-Norte, cuja finalidade foi avaliar a toxicidade dos extratos metanólico e etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya*. Os cistos foram eclodidos em água do mar filtrada em filtro de porosidade PTFE 0,45µm (salinidade 35g/L; oxigênio 5,3 mg/L; pH 8,2; temperatura 27,5 °C) com aeração e iluminação constantes por 24 horas. Os extratos testados (0,002g) foram diluídos em 5 mL de água do mar filtrada em filtro PTFE de porosidade 0,45 µm.

Foram utilizados 200µl de solução (extrato + água do mar) e 10 náuplios de *A. salina*. A concentração final µg/ml nas colunas da microplaca de 96 poços foram as seguintes: 2µg/ml; 1 µg/ml; 0,8 µg/ml; 0,6 µg/ml; 0,4 µg/ml; 0,2 µg/ml; 0,1 µg/ml e 0,05µg/ml (Tabela1). O experimento foi realizado em triplicata, onde cada linha vertical da microplaca correspondia a repetição do experimento.

Tabela 1. Porcentagem das concentrações da água do mar e de solução estoque dos extratos metanólico, etanólico de *Cecropia pachystachya* Trécul em teste de toxicidade frente *Artemia salina*

	A	B	C	D	E	F	G	H
Água salgada µl	0	50	60	70	80	90	95	97,5
Solução estoque µl	100	50	40	30	20	10	5	2,5

(Fonte: autoria própria, 2022)

Após 24h de exposição, as larvas vivas e mortas foram contadas, sendo consideradas vivas as que apresentaram qualquer tipo de movimento próximo a luminosidade. A morte do microcrustáceo é evidenciada pela sua sedimentação, por ser um crustáceo ativo em água salina, a falta de movimento e sedimentação são os indicadores de morte. O teste foi realizado com as adaptações necessárias para atingir os resultados esperados, sempre principiando as vias metodológicas preconizadas (PARAGINSKI *et al.*, 2014).

A Concentração Letal Média - CL₅₀ foi estimada usando o método estatístico PROBIT, com o uso do programa IBM SPSS Statics 20, com limite de confiança de 95%. A classificação de toxicidade foi estabelecida seguindo os critérios de Meyer *et al.* (1982), onde CL₅₀ < 1 mg/ml “tóxico” e CL₅₀ > 1 mg/ml “não tóxico”.

5. RESULTADOS

5.1. Prospecção do potencial biotecnológico da utilização de *Cecropia pachystachya* com finalidade terapêutica

A análise nas bases de dados de artigos científicos utilizando os descritores “*Cecropia*” e “*Cecropia pachystachya*” resultou em 13.454 e 767 artigos, respectivamente, na *Scopus* enquanto na *Web of Science* foi de 1.819 e 135, respectivamente. Com o refinamento da pesquisa, para os descritores “*Cecropia* AND biotechnology” (*Scopus* = 2.363), “*Cecropia* AND pharmacology” (*Scopus* = 2.760) e “*Cecropia* AND treatment” (*Scopus* = 2.956). Nas bases de dados tecnológicas *WIPO* e *Espacenet* foram registradas patentes para o gênero e para a espécie *Cecropia pachystachya*. Para “*Cecropia* and biotechnology”, “*Cecropia* and pharmacology” e “*Cecropia* and treatment” foram registradas 179, 42 e 636 patentes na *Espacenet*, respectivamente (Tabela 2).

Tabela 2. Número de artigos e patentes registrados nas bases de dados científicos e tecnológicos com os descritores “*Cecropia*”, “*Cecropia pachystachya*”, “*Cecropia* and biotechnology”, “*Cecropia* and pharmacology” e “*Cecropia* and treatment”.

Descritores	Scielo	Scopus	Web of Science	ESPACENET	WIPO
<i>Cecropia</i>	178	13.454	1.819	998	30
<i>Cecropia pachystachya</i>	41	767	135	95	6
<i>Cecropia</i> and biotechnology	0	2.363	26	179	0
<i>Cecropia</i> and pharmacology	0	2.760	10	42	0
<i>Cecropia</i> and treatment	10	2.956	174	636	5

(Fonte: autoria própria, 2022).

5.1.1. Mapeamento Científico

As publicações com a espécie *Cecropia pachystachya* voltadas para suas atividades biológicas e promoção da saúde surgiram em 1991. Logo, o período de busca por publicações nas bases selecionadas foram de 1991 a 2022, na qual o maior número de publicações ocorreu nos anos de 2017, 2018 e 2021, na base da *Scopus*. Esses picos mostraram significativos avanços na pesquisa dos princípios ativos (Figura. 22).

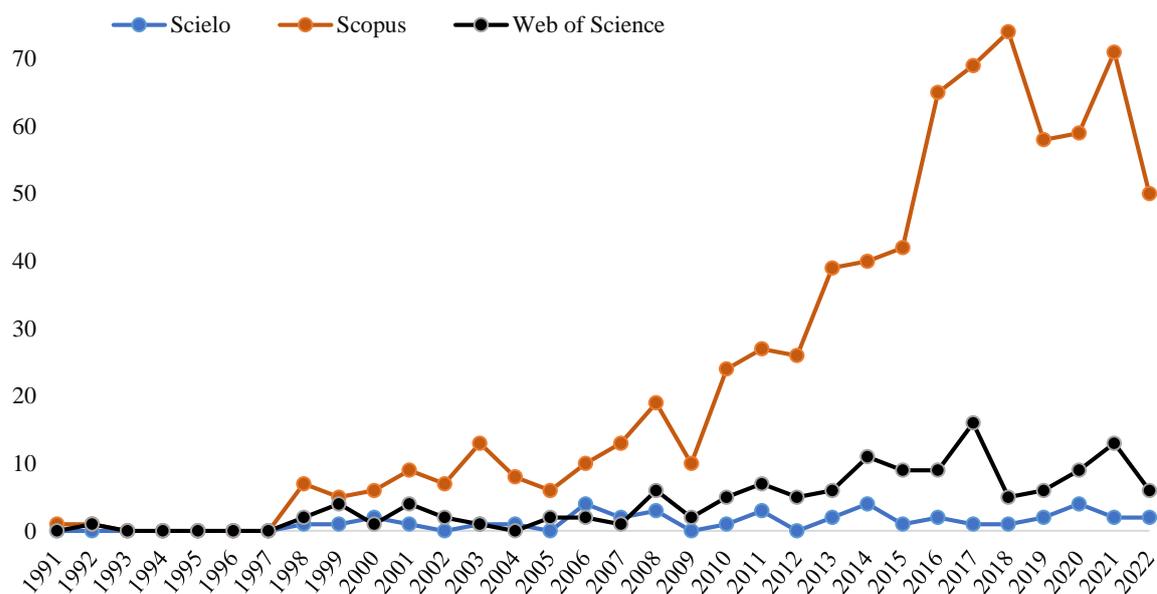


Figura 22. Evolução de publicações com o descritor “*Cecropia pachystachya*” no período de 1991 a 2022 nas bases de dados *Scielo*, *Scopus* e *Web of Science*. (Fonte: autoria própria, 2022).

O Brasil apresentou o maior número de publicações tanto na base da *Scopus* (274) quanto na *Web of Science* (114), Argentina e Estados Unidos seguem na segunda e terceira colocação no ranking de publicações sobre *C. pachystachya* (Figura. 23).

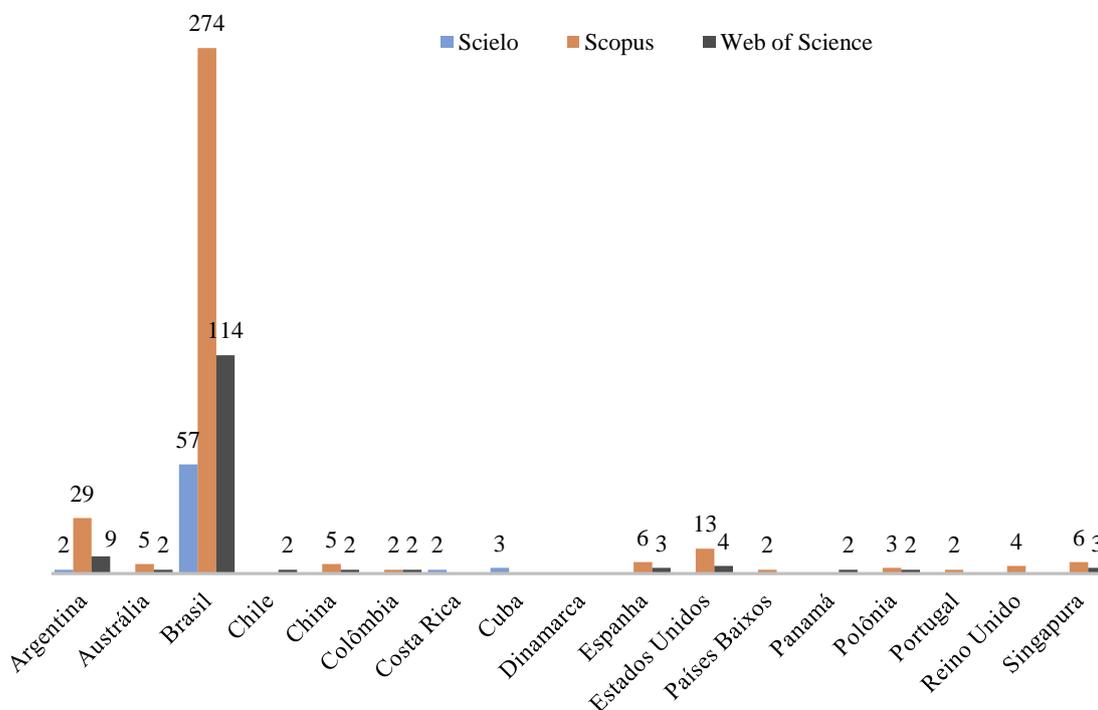


Figura 23. Países que publicaram sobre descritor “*Cecropia pachystachya*” nas bases de dados *Scielo*, *Scopus* e *Web of Science* (Fonte: autoria própria, 2022).

5.1.2. Mapeamento Tecnológico

Considerando os descritores utilizados e suas associações, foi realizada a análise do número de pedidos de patentes depositados por base de dados em correspondência com os termos aplicados. A maioria das patentes encontradas na base da *Espacenet* estão relacionadas a subclasse A61K (Tabela 3).

Tabela 3. Perfil das patentes na base *WIPO* e *Espacenet* com o termo *Cecropia pachystachya*

Código CIP	Descrição	N° de Patentes	
		ESPACENET	WIPO
A61K	Preparações para fins médicos, odontológicos ou higiênicas	92	6
A61P	Atividade terapêutica específica de compostos químicos ou preparações medicinais	27	6
A24F	Requisitos para fumadores; caixas de fósforo; dispositivos de fumo simulados	-	1
B01D	Processos físicos ou químicos ou aparelhos em geral	1	-
C07J	Química orgânica – esteróides	-	1

(Fonte: autoria própria, 2022)

A partir da análise da CIP, verificou-se que a maioria corresponde a Seção A (Necessidades Humanas). Entre os pedidos de depósitos de patentes nas bases pesquisadas obteve-se 92 e 06 para *Espacenet* e *WIPO*, respectivamente. Estes estão alocados na subclasse A61K, que trata de preparações medicinais, odontológicas ou higiênicas. Na subclasse A61P foram encontrados: 27 e 06 depósitos para *Espacenet* e *WIPO*, respectivamente. Esta subclasse trata de produtos para atividade terapêutica específica ou preparações medicinais.

Ao verificar as principais áreas nas quais foram publicados os artigos sobre *C. pachystachya* constatou-se que as principais aplicações se enquadram nas áreas de Biologia/Agrárias com 416 publicações, seguida de Farmacologia com 305, na base de dados *Scopus* (Figura 24).

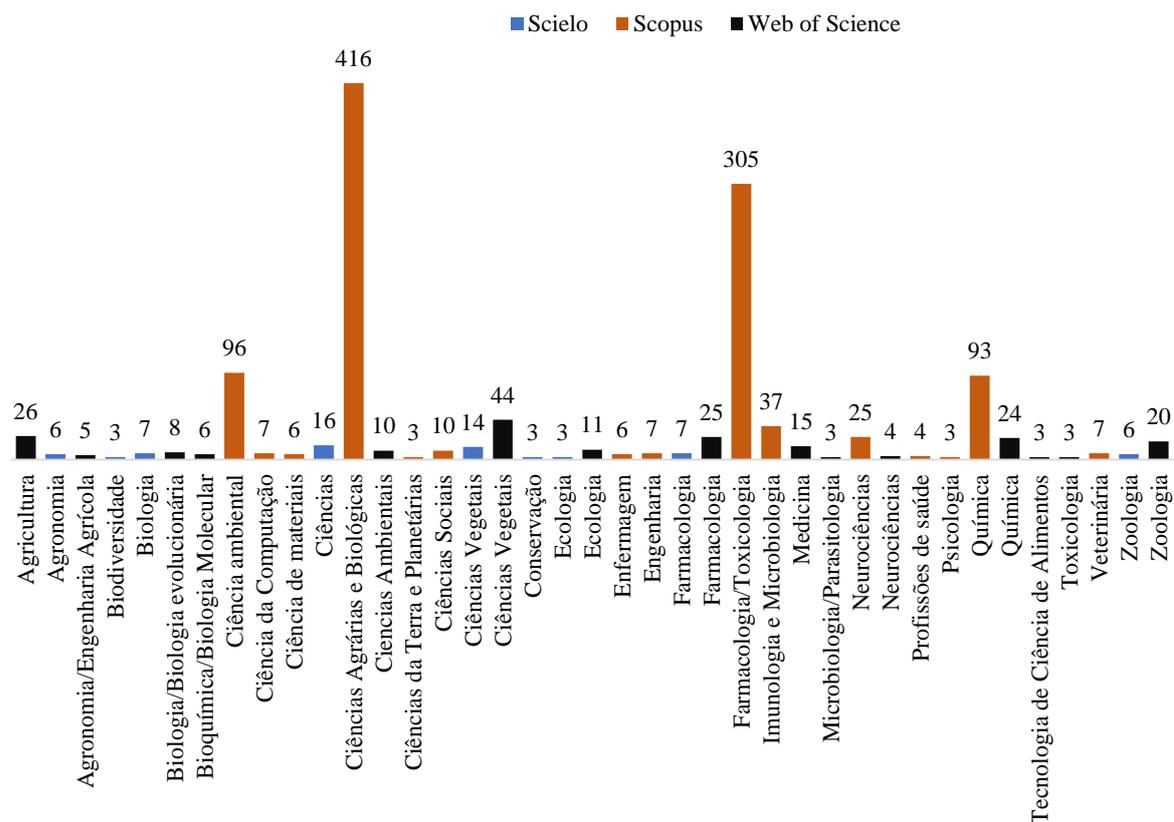


Figura 24. Número de publicações com *Cecropia pachystachya* por área de aplicação na base de dados Scielo, Scopus e Web of Science. (Biodiversidade e Conservação - BC; Biologia/Agrárias - BA; Ciências Vegetais - CV; Ecologia - ECO; Farmacologia - FAR; Imunologia e Microbiologia - IMU/MIC; Medicina Complementar Integrativa - MCI; Química - QUI e Zoologia - ZOO) (Fonte: autoria própria, 2022).

Quanto ao mapeamento dos termos relevantes a partir dos descritores “*Cecropia pachystachya*” (Figura 25) verificou-se que o cluster verde agrupa palavras-chave que se relacionam a estudos para o Brasil (“Brazil”), com a família (“Urticaceae”), gênero (“*Cecropia*”) e espécie (“*Cecropia pachystachya*”). Constatou-se que o cluster vermelho agrupa os termos relacionados as atividades biológicas de *C. pachystachya* como: estudos com extratos de plantas (“Plant extract”), Química (“Chemistry”), extratos de *Cecropia pachystachya* (*Cecropia pachystachya* extract) e drogas não classificadas (“unclassified drug”).

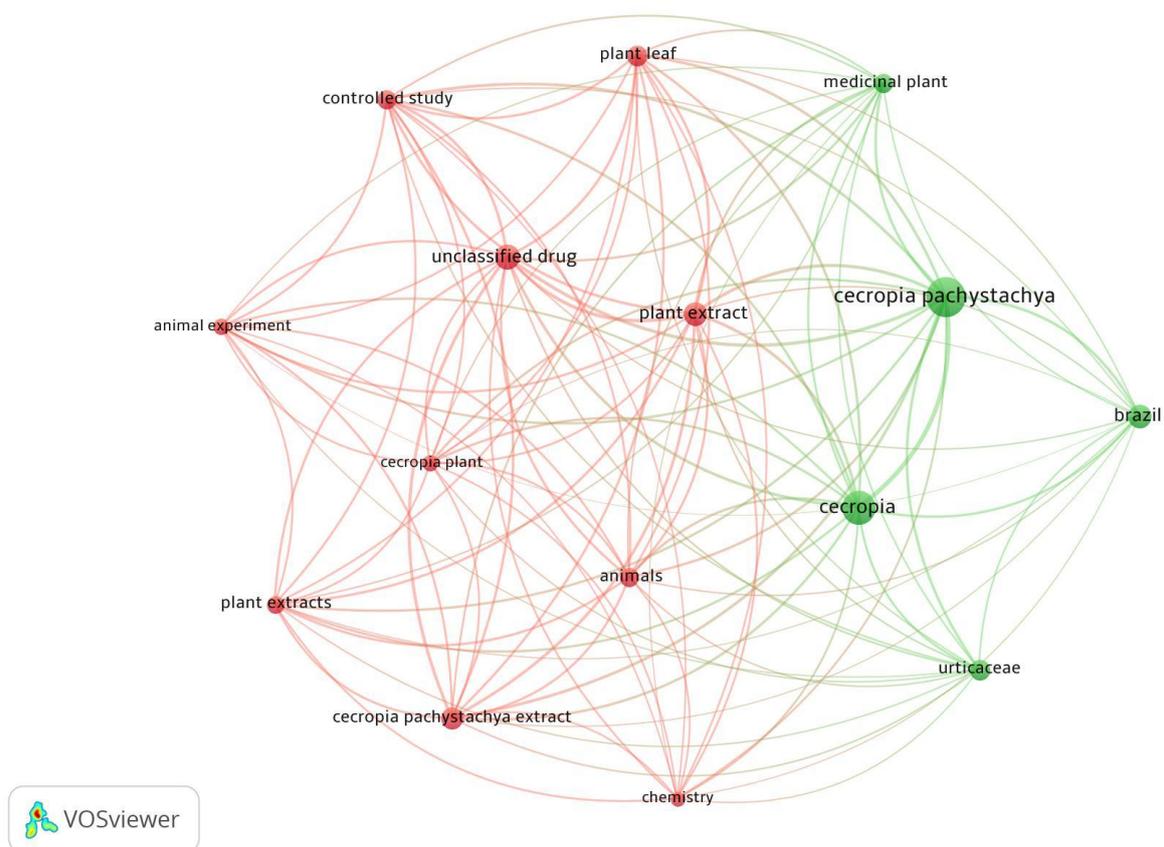


Figura 25. Mapeamento dos termos relevantes com os descritores “*Cecropia pachystachya*”. (Fonte: elaborada pelo autor com dados da Base *Scopus* com o aporte do software VOSviewer para a geração do mapa, 2022).

5.2. Determinação Qualitativa dos Constituintes Químicos - Fitoquímica

A análise qualitativa dos extratos foliares de *Cecropia pachystachya* coletadas nos municípios de Ilha Grande e Paulino Neves, apresentaram as mesmas constituições fitoquímicas, apesar de estarem em ambientes diferentes. O material coletado em Ilha Grande se encontrava em bancos de rio, sofrendo forte influência das marés passando por inundações, resultando em estresse hídrico. O material coletado em Paulino Neves encontrava-se em solo brejoso sem influência da maré. Os constituintes da fitoquímica preliminar determinaram: açúcar redutor, taninos condensados ou catéquicos, saponinas, flavonoides e alcaloides (Tabela 4).

Tabela 4. Análise fitoquímica qualitativa dos extratos foliares de *Cecropia pachystachya*, coletados em Ilha Grande - PI e Paulino Neves - MA.

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	Extratos - Ilha Grande		Extratos - Paulino Neves	
	Metanólico	Etanólico	Metanólico	Etanólico
Açúcar redutor	+	+	+	+
Ácidos orgânicos	-	-	-	-
Fenóis	-	-	-	-
Taninos condensados ou catéquicos	+	+	+	+
Taninos hidrolisáveis ou pirogálicos	-	-	-	-
Tanino Acetato de Cobre	-	-	-	-
Saponinas	+	+	+	+
Polissacarídeos	-	-	-	-
Flavonoides	+	+	+	+
Alcaloides	+	+	+	+

(Fonte: autoria própria, 2022)

5.3. Análise por Espectroscopia de Infravermelho por transformada de Fourier (FTIR - ATR)

As análises por espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR - ATR) não apresentaram diferenças significativas entre os espectros de absorção dos extratos etanólicos e metanólicos das folhas de *C. pachystachya*, quando comparados ao tamanho da absorção das bandas.

O extrato etanólico de Ilha Grande - IG.ET (Figura 26) obteve bandas de absorção com picos de 3218, 2921, 1603, 1439 e 1053 cm^{-1} , enquanto Paulino Neves - PN.ET (Figura. 28) obteve bandas com 3260, 2919, 1603, 1442 e 1052 cm^{-1} . Já o extrato metanólico de Ilha Grande - IG.MET (Figura 27) obteve bandas de 3226, 2919, 1603, 1442 e 1052 cm^{-1} . Enquanto o extrato metanólico de Paulino Neves - PN.MET (Figura 29) obteve bandas de 3253, 2919, 1607, 1436 e 1042 cm^{-1} .

Para os extratos etanólicos, as bandas de 3218 cm^{-1} (IG.ET), 3226 cm^{-1} (IG.MET), 3260 cm^{-1} (PN.ET) e 3253 cm^{-1} (PN.MET) indicam a presença de vibrações de deformação axial de O-H e C-O que caracterizam os compostos fenólicos e os álcoois. As bandas de absorção na região 2919 cm^{-1} (IG.MET, PN.ET e PN.MET) e 2921 cm^{-1} (IG.ET) indicam a presença de estiramento simétrico e estiramento assimétrico das ligações C-H caracterizando os hidrogênios metilênicos.

As bandas de absorção 1053 cm^{-1} (IG.ET), 1052 cm^{-1} (IG.MET e PN.ET) e 1042 cm^{-1} (PN.MET) indicam a presença de uma vibração de estiramento simétrico C-O-C,

caracterizando os éteres arílicos e vinílicos. As bandas de absorção 1439 cm^{-1} (IG.ET), 1442 cm^{-1} (IG.MET e PN.ET) e 1436 cm^{-1} (PN.MET) indicam a presença de picos de dobramento CH_2 que são característicos dos grupos metileno.

As bandas de absorção 1603 cm^{-1} (IG.ET, IG.MET e PN.ET) e 1607 cm^{-1} (PN.MET) indicam a presença de ligações duplas internas (endo) em compostos cíclicos que sofrem variação de acordo com o tamanho do anel. A tensão ocasionada por vibrações de estiramento $\text{C}=\text{C}$ movem o pico de absorção, aumentando ou diminuindo o ângulo do anel, caracterizando os alcenos simples.

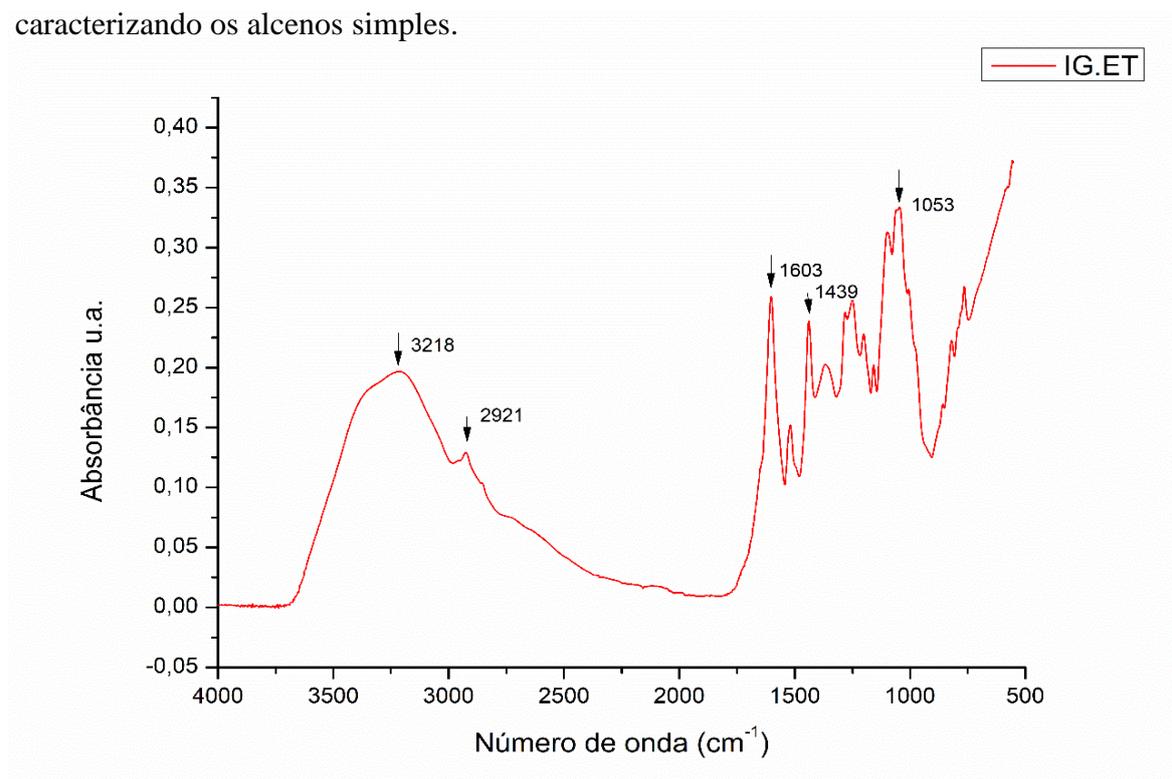


Figura 26. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya* do município de Ilha Grande - PI. (Fonte: autoria própria, 2022)

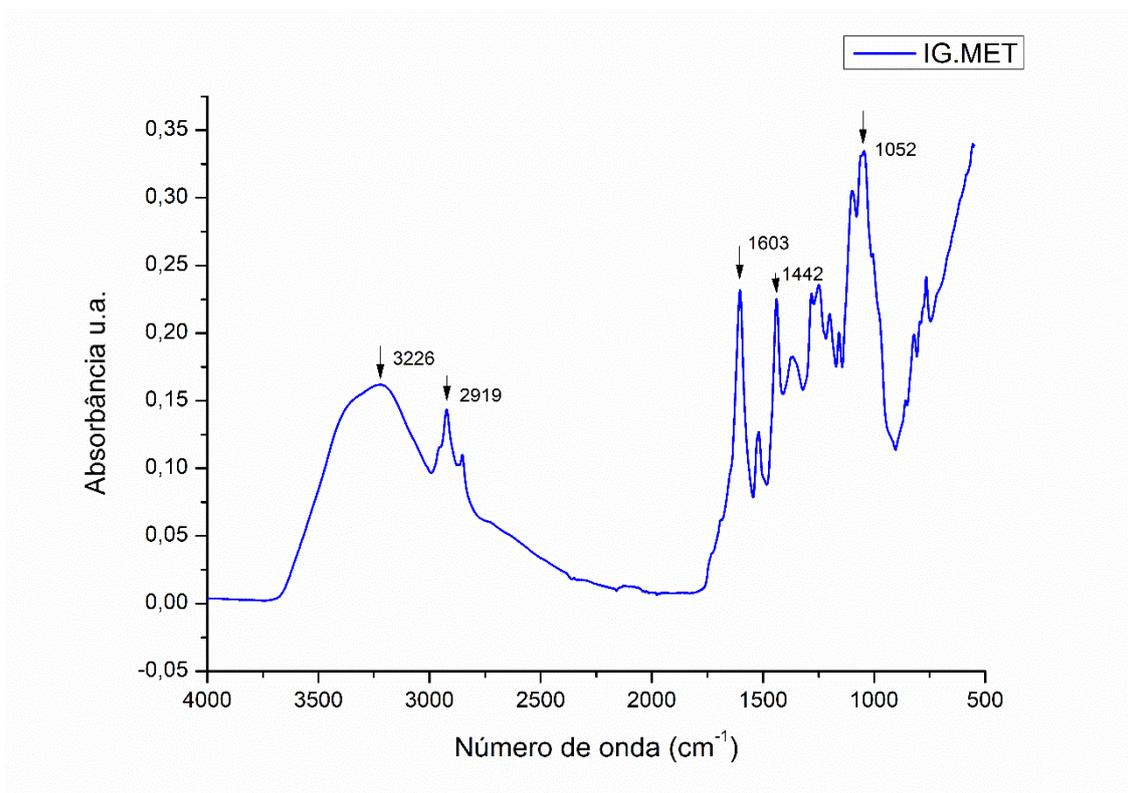


Figura 27. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato metanólico de folhas de *Cecropia pachystachya* do município de Ilha Grande - PI. (Fonte: autoria própria, 2022)

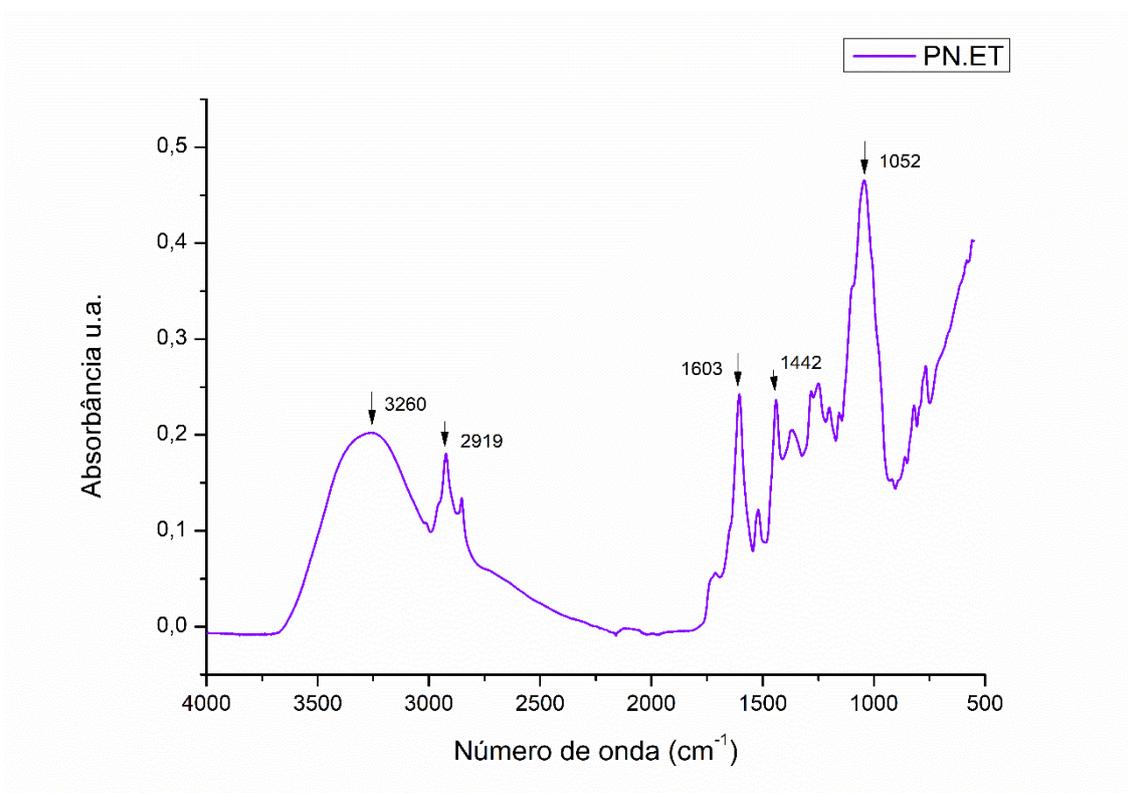


Figura 28. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya* do município de Paulino Neves - MA. (Fonte: Autoria própria, 2022)

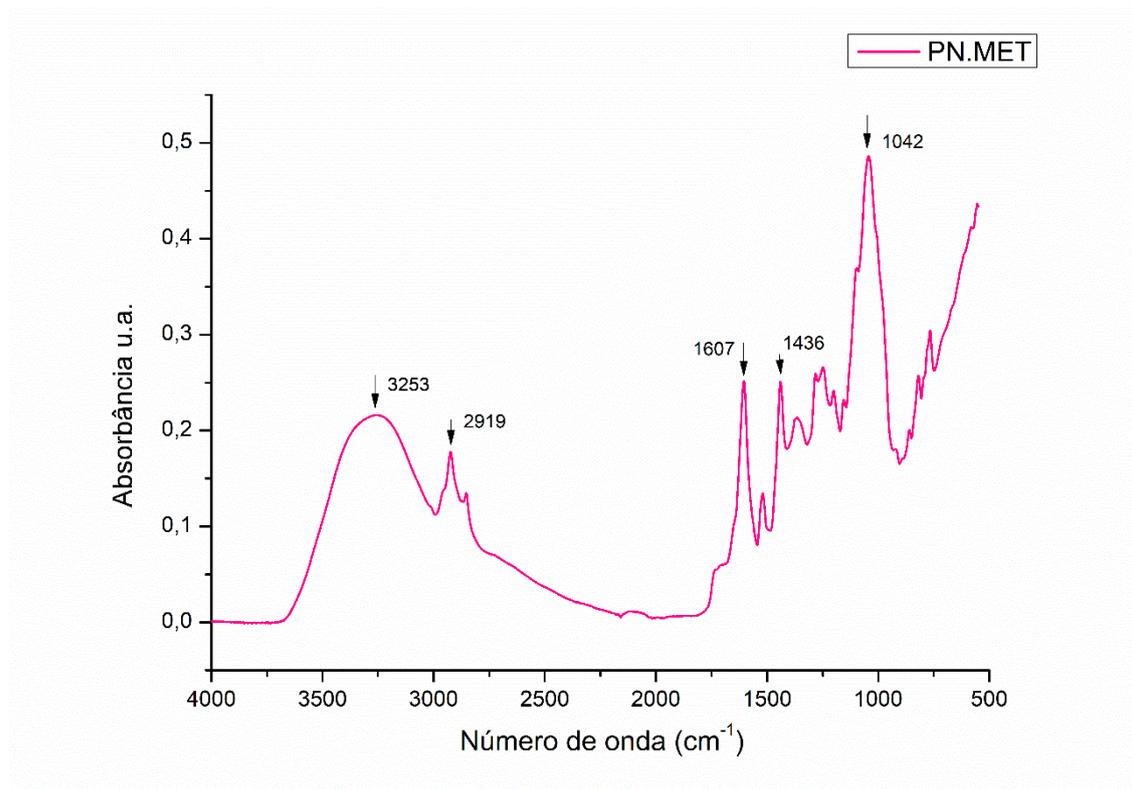


Figura 29. Espectro de absorção no infravermelho (FTIR - ATR) do extrato metanólico de folhas de *Cecropia pachystachya* do município de Paulino Neves - MA. (Fonte: autoria própria, 2022)

5.4. Atividade Antibacteriana

5.4.1. Análise da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)

Os resultados foram revelados usando o corante indicador CTT (cloreto de 2,3,5-trifeniltetrazólio), através da reação de oxirredução foi verificado a viabilidade celular (GABRIELSON *et al.*, 2002) (Tabela 5).

Tabela 5 Concentração Inibitória Mínima (CIM), Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos extratos metanólico e etanólico (EM e EE, respectivamente) das folhas de *Cecropia pachystachya*, coletadas em Ilha Grande do Piauí - PI e Paulino Neves - MA.

MICROORGANISMOS	Ilha Grande - PI				Paulino Neves - MA			
	CIM µg/mL		CBM µg/mL		CIM µg/mL		CBM µg/mL	
	EM	EE	EM	EE	EM	EE	EM	EE
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 292013	50	50	100	200	50	100	100	200
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	50	100	200	400	50	50	400	400
<i>Escherichiacoli</i> ATCC 25922	200	400	-	-	400	400	-	-
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14028	200	200	400	400	200	200	400	800

(-) ausência de inibição

(Fonte: autoria própria, 2022)

O extrato metanólico (EM) mostrou melhor desempenho frente às cepas bacterianas, com mínima diferença de atividade quando comparado ao extrato etanólico (EE). Estes extratos desempenharam função tanto inibitória quanto bactericida, com semelhanças físicas e características próprias, na forma de cristal cor verde musgo, com fácil diluição em água ultrapura tipo I.

O extrato metanólico de Ilha Grande - PI apresentou atividade bactericida na menor concentração testada (100 µg/mL) para *Staphylococcus aureus* e bacteriostática em uma baixa concentração (50 µg/mL) para *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Não foi evidenciada atividade bactericida para *Escherichia coli* (tabela 5). O solvente metanólico foi o mais eficaz para a obtenção do extrato bruto de *Cecropia pachystachya*.

O extrato metanólico do material coletado em Paulino Neves - MA apresentou atividade bactericida na menor concentração testada (100 µg/mL) para *S. aureus* e bacteriostática em baixa concentração (50 µg/mL) para *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis*. Não foi evidenciada atividade bactericida para *E. coli* (tabela 5).

5.5. Teste de Viabilidade Celular - MTT

Os dados detalhados da atividade citotóxica das amostras testadas estão representados na Tabela 6 e Figura. 30, onde os códigos das amostras correspondem aos extratos foliares de *Cecropia pachystachya*, IG.ET: Ilha Grande - Etanólico, PN.ET: Paulino Neves - Etanólico, PN.MET: Paulino Neves - Metanólico, IG.MET: Ilha Grande - Metanólico.

Tabela 6. Avaliação da inibição do crescimento celular (IC%) de amostra frente as linhagens tumorais na concentração de 250 µg/mL. Lenda: IC - Inibição de crescimento; DP - Desvio padrão.

AMOSTRAS	HCT116		PC3		SNB19	
	IC (%)	DP	IC (%)	DP	IC (%)	DP
IG.ET	11,33	3,73	40,55	3,42	32,71	2,79
PN.ET	24,13	4,47	49,88	0,40	60,79	0,93
PN.MET	2,16	3,74	53,14	2,41	11,12	0,97
IG.MET	51,05	4,29	70,69	0,65	41,43	2,28

(Fonte: autoria própria, 2022)

Uma escala de intensidade foi utilizada para avaliar o potencial citotóxico das amostras testadas, como SA: sem atividade; BA: baixa atividade (inibição do crescimento celular variando de 1 a 50%); AM: atividade moderada (inibição do crescimento celular variando de 50,1 a 75%); AA: alta atividade (inibição do crescimento celular superior a

75%), escala relatada na literatura por Almeida *et al.* (2014) e Comitê Técnico ISO / TC 194 (2009).

Pode-se verificar que as amostras apresentaram atividade variando de moderada com percentual de inibição de 51,05% (linhagem HCT116) e 70,69% (linhagem PC3), com a amostra IG.MET; 53,14 % (linhagem PC3) com a amostra PN.MET e 60,79% com amostra PN.ET, na linhagem SNB19 (Figura 30). Pode-se verificar que o extrato IG.MET apresentou atividade moderada frente a linhagem de próstata, 70,69% de inibição do crescimento celular.

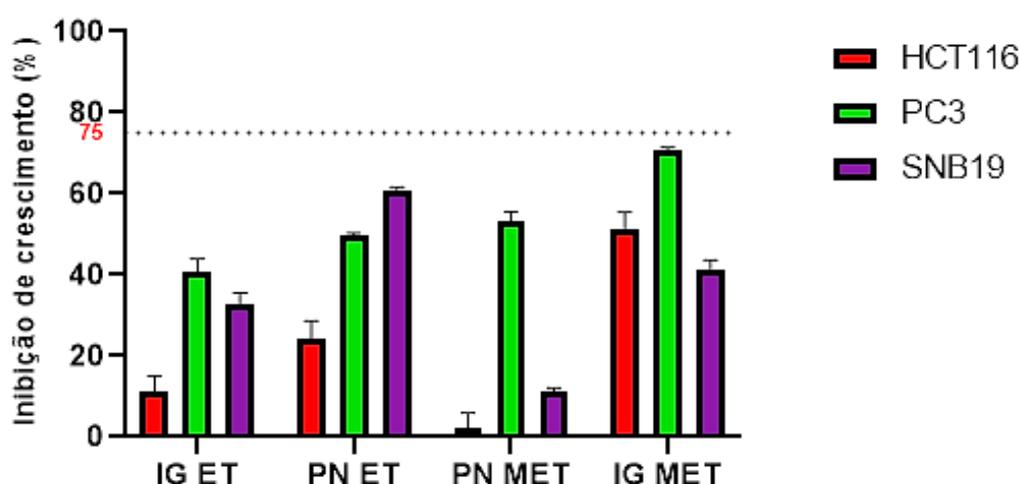


Figura 30. Avaliação da inibição do crescimento celular frente linhagens tumorais na concentração de 250 µg/mL. (Fonte: autoria própria, 2022)

5.6. Teste de Toxicidade Aguda em *Artemia salina* Leach

A partir da análise de concentração letal após 24 horas, os testes de toxicidade evidenciaram que os extratos etanólico e metanólico de *C. pachystachya* de ambos os pontos de coletas demonstraram ser **Não Tóxicos** frente aos organismos testados (*Artemia salina*), pois a concentração letal nos referidos testes foi > 1. (Tabela 7).

Tabela 7. Análise de Toxicidade em *Artemia salina* dos extratos foliares etanólico e metanólico de *Cecropia pachystachya* coletado em Ilha Grande - PI e Paulino Neves - MA

EXTRATO	CL ₅₀ (mg/ml)	Desvio Padrão	Classificação Meyer	
Ilha Grande - PI	etanólico	3,41	1,24	Não Tóxico
	metanólico	3,83	0,34	Não Tóxico
Paulino Neves - MA	etanólico	3,43	1,25	Não Tóxico
	metanólico	3,83	0,34	Não Tóxico

(Fonte: autoria própria, 2022)

6. DISCUSSÃO

O uso de plantas medicinais é recomendado pela Organização Mundial da Saúde (OMS), o que justifica ter no território brasileiro políticas de incentivo e garantia de sua eficácia. Em 2006, a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF) trouxe de volta o conhecimento popular, agora embasado em evidências científicas para o uso correto e racional de plantas medicinais (TORRES, 2013).

Foi então descrito no Relatório Global da OMS referente a medicina tradicional e complementar, o interesse por plantas medicinais e fitoterápicos para o tratamento de agravos a saúde humana, onde obteve-se reconhecimento e impacto positivo, devido ao elevado número de países que instituem em seus programas nacionais e agências regulatórias o uso da medicina tradicional e complementar em seus sistemas de saúde (OMS, 2019).

Também se constatou um aumento na prescrição e orientação por meio dos profissionais de saúde, quanto ao uso de plantas medicinais, seja através do incentivo das políticas governamentais, tendências de mídias sociais ou uso estético, como o emagrecimento ou antioxidante de pele (LIMA CAVALCANTE; REIS, 2018; ZAGO; MOURA, 2018). Em conformidade com Global Industry Analysis, Global Herbal Supplements and Medicines Market, o crescimento de mercado de produtos naturais, se deve a conscientização sobre a saúde preventiva e aumento dos gastos com saúde e bem-estar (GMR, 2020).

Mediante os dados citados alguns estudos foram pontuados como importantes para corroborar o uso dos fitoterápicos, para tratatamento de doenças, em destaque para *Cecropia pachystachya*, planta medicinal com tradicionalidade de uso, nos anos, em que pontuaram o maior número de publicações nas bases de dados citadas.

Foi constatado o efeito antiedematoso tópico do extrato metanólico de *C. pachystachya* no edema de orelha de camundongo induzido por diferentes agentes (óleo de cróton, ácido araquidônico, capsaicina), consequência do efeito antioxidante e anti-inflamatório combinado, incluindo a inibição da COX, deferindo seu uso potencial como um fitoterápico de uso tópico em doenças inflamatórias da pele. A mesma pesquisa elucidou o efeito antiproliferativo sobre as células do epitélio, observado histopatologicamente em modelo de inflamação crônica, visando sua aplicação em dermatoses crônicas associadas à acantose, como a psoríase, porém os autores da pesquisa inferem a necessidade do

isolamento e caracterização para uma avaliação mais precisa da atividade biológica do extrato metanólico de *C. pachystachya* (PACHECO *et al.*, 2014).

C. pachystachya apresentou potencial antidepressivo resultante da ação de seus flavonoides, a padronização química de uma fração enriquecida em flavonoides C-heterosídeos (FEF-Cp), foi avaliada quanto ao seu potencial tipo-antidepressivo *in vivo*, através de micropartículas contendo a FEF-Cp com liberação modificada dos flavonoides. A encapsulação apresentou eficiência por aumentar a biodisponibilidade de substâncias bioativas, reduzindo as limitações tecnológicas de extratos vegetais secos. O emprego de formulações de liberação modificada, em especial de micropartículas, pode aperfeiçoar a efetividade terapêutica de extratos vegetais e seus derivados ativos (CHATUVERDI M.; KUMAR, M.; SINHAL, A.; SAIFI, 2011).

Através da CLAE/DAD constatou-se que a FEF-Cp apresentou teor de flavonoides totais cerca de três vezes maior quando comparado ao extrato hidroetanólico. O qual se mostrou vantajoso por diminuir a dose terapêutica, com resultado satisfatório como efeito antidepressivo *in vivo* no tratamento agudo nas doses de 100 e 50 mg.kg⁻¹. Seu mecanismo de ação se deteve na atividade da enzima mieloperoxidase, concentração de nitrito/nitrato e no metabolismo energético cerebral. A pesquisa apresentou bons resultados no modelo do estresse crônico moderado (50 mg.kg⁻¹), elucidando sua atuação no balanço oxidativo, sendo um neuroprotetor em diferentes regiões cerebrais (ORTMANN *et al.*, 2017).

A caracterização do perfil de flavonoides em uma fração de flavonoide enriquecida de *C. pachystachya* demonstrou seu efeito antidepressivo, onde avaliou-se os níveis de citocinas, estresse oxidativo e parâmetros do metabolismo energético pelo teste de natação forçada, teste de respingo e teste de campo aberto. A caracterização realizada por HPLC/DAD e LC/QTOF revelou 15 flavonoides, incluindo os principais flavonoides: C-glicosil quantificados, isoorientina (43,46 mg/g), orientina (23,42 mg/g) e isovitexina (17,45 mg/g) (ORTMANN *et al.*, 2017).

A formulação farmacêutica contendo extratos de *C. pachystachya* apresentou efeito preventivo no desenvolvimento de distúrbios metabólicos causados por dieta hipercalórica, como a hiperglicemia e doença hepática gordurosa não alcoólica. Demonstrou ser útil no controle do ganho de peso, efeito hepatoprotetor e significativa atividade antioxidante *in vivo*. O ácido clorogênico, os flavonóides orientina e isoorientina, presentes no extrato estão diretamente relacionados ao tratamento dos distúrbios metabólicos (CAMPOS *et al.*, 2021).

O grande número de publicações para o Brasil pode estar relacionado ao fato dos representantes do gênero apresentarem grande potencial terapêutico oriundos de compostos

presentes em suas folhas e casca, como por exemplo, atividade hipoglicêmica em modelos animais de diabetes. Estudos farmacológicos realizados com *Cecropia glaziovii*, indicaram que o extrato aquoso apresentou efeito broncodilatador, anti-hipertensivo e antidepressivo. Atividade hipoglicemiante aguda também foi relatada para *Cecropia pachystachya* (ARAGÃO *et al.*, 2013), além de apresentarem efeitos antitussígeno, expectorante e antiasmático por meio do uso de folhas e cascas (ARAGÃO *et al.*, 2010). Os flavonoides enquanto compostos fenólicos estão presentes em quantidades significativas como um dos metabólitos secundários presentes no gênero, no qual se atribui atividades antioxidantes, anticarcinogênicos, antiaterogênicos e antivirais, atuando na prevenção e tratamento de diversas patologias (DUQUE *et al.*, 2016).

A lei da biodiversidade, Lei nº 13.123, de novembro de 2015, e Decreto nº 8.772, de 11 de maio de 2016, na qual condiciona a exploração do patrimônio genético brasileiro sob qualquer forma, desde que se cumpra o prazo de regularização à data de disponibilização do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob controle do Conselho de Gestão do Patrimônio Genético (CGen). Tem por objetivo atenuar a burocracia antes requerida a qual desencorajava os pesquisadores a oficializarem suas pesquisas, a referida lei possibilitou o incremento de publicações para o gênero no Brasil (EMILIANO; BALLIANO, 2019).

A exemplo de depósitos de patentes para *Cecropia pachystachya*, tem-se o depósito de título: Formulação Fitoterápica contendo extrato de embaúba com atividade cicatrizante, com número de depósito BR 102015010848-6, classificação internacional: A61K 36/185; A61P 17/02, que trata da invenção de uma formulação líquida em gel de carbopol contendo extrato em acetato de etila a 2% e 5% a ser explorada pela indústria farmacêutica (INPI, 2021). Outros depósitos de patentes usando substâncias isoladas dos metabólitos secundários de *C. pachystachya* (fitofármacos) se diferem dos fitoterápicos por serem substâncias purificadas e isoladas, com estrutura química definida e atividade farmacológica comprovada. Apresentam atividade antibacteriana contra a cepa H37Rv de *Mycobacterium tuberculosis*, auxiliam no tratamento da tuberculose, por meio da ação dos flavonoides orientina (patente CN107837259), isovetexina (CN107837255) e apigenina (CN107865849) (FERREIRA NETO; TELLIS; PIMENTA, 2022).

Apesar da utilização pelas comunidades, avanços na caracterização e avaliação das atividades biológicas e farmacológicas do gênero, ainda são encontrados poucos pedidos de patentes depositadas no Brasil, enquanto fitoterápico. Esse fato é confirmado ao analisar 1.982 pedidos de patentes depositados no Brasil, publicados a partir de 1995 até 2017 nas

classificações A61K36/... ou A61K35/78. No campo tecnológico dos fitoterápicos, apenas 876 pedidos tinham prioridade e publicação BR contra 1.106 pedidos de patentes de inventores de outros países, ou seja, 55,9% do total de pedidos publicados no INPI, os Estados Unidos (US) com 432 pedidos, França (102), Alemanha (78), Reino Unido (49), Itália (46), Japão (45) e República da Coreia (32). Salienta-se que os citados países detêm proteção para fitoterápicos em seus territórios (DE FRANÇA; VASCONCELLOS, 2019).

A Associação Brasileira das Empresas do Setor Fitoterápico, Suplemento Alimentar e Promoção de Saúde (ABIFISA), estimou que as indústrias farmacêuticas investiram pelo menos R\$ 332 milhões em pesquisa e desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos até 2016, em 2015, representou 2% do faturamento global, movimentando R\$ 1,6 bilhão de dólares. (FOLHA DE SÃO PAULO, 2015). Já o mercado global de medicamentos e comercialização de fitofármacos em 2020 variou em torno de 115 bilhões de dólares anuais (ICHIM; HÄSER; NICK, 2020).

Uma listagem dos medicamentos mais comercializados no Brasil organizada pela IMS Health (Intercontinental Medical Statistics), atual IQVIA, abordou os agravos que mais acometem os brasileiros (insônia, ansiedade, falta de disposição, problemas de digestão, e em crianças, tosse) (FIRPO, 2016). Mesmo o Brasil sendo um país megabiodiverso e o interesse da população no uso de plantas medicinais o mercado ainda é imaturo, o consumo de fitoterápicos representa cerca de 261 milhões de dólares, menos de 5% de todas os insumos farmacêuticos comercializados (DUTRA *et al.*, 2016).

Pesquisas com *C. pachystachya* são necessárias, uma vez que a investigação de sua constituição química é fundamental para a associação entre os compostos bioativos e suas respectivas propriedades farmacológicas (COSTA *et al.*, 2011). Mesmo assim, vale ressaltar que há avanços em pesquisas com a espécie, por exemplo, os testes com o extrato etanólico de folhas de *C. pachystachya*, elucidou a redução da lesão gástrica induzida por naproxeno em modelo murinho, com significativa redução do edema e infiltrado inflamatório, alteração positiva da arquitetura da mucosa gástrica. Este foi o primeiro trabalho que mostrou a ação gastroprotetora desta espécie vegetal, pois o efeito antiulcerogênico do extrato etanólico, se deve a sua ação antioxidante, anti-inflamatória e capacidade de aumentar as concentrações de óxido nítrico no tecido gástrico. O extrato não apresentou citotoxicidade para as células epiteliais do extrato digestivo (MARTINS, 2017).

Na revisão de literatura sobre aplicações das atividades biológicas da família Urticaceae, foram coletados dados de 1957 a 2019 usando os seguintes bancos de informações: *Dictionary of Natural Products* (DNP), PubMed, *Science Direct*, ChemWeb e

Google Scholar. Nesta revisão constatou-se que as plantas da família apresentaram como constituintes químicos os triterpenos, esteróis, flavonóides, lignanas, sesquiterpenos, alcaloides, compostos fenólicos simples, com inúmeros benefícios medicinais comprovados, como atividades citotóxicas, antimicrobianas, anti-inflamatórias, antidiabética, anti-hiperplasia prostática benigna, hepatoprotetora, antioxidante e cicatrizante (ASSAF *et.al.*, 2020).

De acordo com a revisão citada, muitos gêneros da família Urticaceae (*Urtica*, *Boehmeria* e *Cecropia*) apresentam grande potencial para desenvolver estudos que confirmem os mecanismos de ação de suas atividades biológicas auxiliando no desenvolvimento e exploração de novos fármacos de origem natural. Isso garante aos pesquisadores um vasto campo de pesquisa para novos estudos com a referida família, no intuito de desenvolver novos medicamentos de fontes naturais com ampla margem de segurança e compreensão de seus efeitos e possível mecanismo de ação (ASSAF *et al.*, 2020).

A compatibilidade entre os termos dos clusters (verde e vermelhos) do tratamento bibliométrico, é validada através de estudos químicos que confirmam a presença de flavonoides, flavonas C glicosiladas, proantocianidinas, ácidos orgânicos e fenilpropanoides, onde esses compostos em estudos farmacológicos mostraram atividades diuréticas e efeitos antioxidantes notórios, oriundos do extrato alcoólico das folhas de *C. pachystachya*, indicando uma possível validação de seu uso popular (MACHADO; KLIDER; TIRLONI, 2021).

A conformidade entre os termos do *cluster* vermelho também é evidenciada em estudo com extratos de *C. pachystachya*, no qual observou-se um efeito preventivo no desenvolvimento de alguns distúrbios metabólicos causados por dieta hipercalórica como a hiperglicemia e doença hepática gordurosa não alcoólica (CAMPOS *et al.*, 2021). Como já citado neste trabalho, a espécie em questão é muito utilizada por comunidades tradicionais na medicina popular para tratamentos de problemas no trato respiratório, cardiovascular, urinário, dentre outras utilizações. Dessa forma, fazem-se necessários estudos que visem elucidar as propriedades biológicas desta espécie. Nesse óptica, a segurança do uso de plantas medicinais é fundamentada pelo estudo farmacognóstico, toxicológico e atividade biológica (ALVES *et al.*, 2022).

A presente pesquisa mostrou que os solventes alcóolicos (metanol e etanol) apresentaram bom desempenho, tal fato pode ser explicado por serem os melhores solventes para extração de substâncias bioativas das plantas, conforme evidenciado por Alo *et al.*

(2012). Metanol e etanol, enquanto solventes extratores têm a capacidade de retirar grande quantidade de constituintes de interesse, por terem ponto de ebulição 64,7 e 78,3°C respectivamente, favorável a formação do extrato sólido e têm caráter anfifílico, permitindo a extração de substâncias com características apolares e polares. Neste caso, favorecem uma maior extração de compostos fenólicos enquanto estrutura polar (OLIVEIRA *et al.*, 2016).

Os resultados obtidos corroboram com a análise fitoquímica do extrato etanólico de folhas de *C. pachystachya* e sua fração metanólica, na qual revelou a presença dos seguintes compostos: taninos e flavonoides em estudo realizado por Oliveira *et al.* (2014). A prospecção fitoquímica do extrato metanólico de suas folhas indicaram a presença de compostos fenólicos, como flavonoides e taninos. Estes resultados corroboram com outros estudos, nos quais verificou-se a presença de flavonoides e taninos (SILVA; AQUILA, 2006), flavonas (LACAILLE-DUBOIS; FRANCK; WAGNER, 2001) e catequinas (COSTA *et al.*, 2011).

A fitoquímica preliminar realizada por Simões e Minguzzi (2011) evidenciou a presença de açúcares redutores, que por deterem grupos aldeídos ou cetonas livres ou potencialmente livres, são capazes de reduzir os agentes oxidantes, ou seja, apresentam atividade antioxidante, na mesma triagem foi encontrado taninos, ambos presentes em *C. pachystachya*, fato também elucidado na referida pesquisa.

Os resultados da triagem fitoquímica do presente estudo estão em conformidade com os metabólitos secundários encontrados nos estudos de Cruz *et al.* (2013) e Costa *et al.* (2011). Quanto a presença de flavonoides, taninos, alcaloides e saponinas, está em assenso com análise fitoquímica realizada para o gênero *Cecropia* por Tanae *et al.* (2007). O estudo de Costa e Hoscheid (2018) revelou a presença de açúcares redutores, taninos, alcaloides, flavonoides e saponinas no extrato etanólico de *C. pachystachya*.

A presença de açúcares redutores, também chamados de glicídios redutores, são a frutose, lactose, maltose e glicose, sua capacidade de reduzir outras substâncias está ligada ao fato de possuírem uma hidroxila (OH) livre em suas composições, esta consegue se unir a outras substâncias para reduzi-la, esta reação de oxirredução libera energia para os organismos que os detém em sua composição bioquímica (CALDAS *et al.*, 2015). Os açúcares redutores podem ser utilizados como agregantes de sabor, na forma de cristais, na indústria alimentícia e são úteis na confecção de bebidas através da fermentação fúngica da sacarose e doces, proporcionando sabor, odor e coloração diferentes aos mesmos (OETTERER, 2006).

Os taninos são classificados como polifenóis hidrossolúveis e seu esqueleto químico pode ter duas classificações: taninos hidrolisáveis e taninos condensados. Plantas medicinais que apresentam taninos em sua composição fitoquímica têm atividade terapêutica para o tratamento de diarreia, queimaduras, feridas, afecções gástricas, renais, processos inflamatórios, atividade antimicrobiana e adstringente (SIMÕES *et al.*, 2017).

As saponinas apresentam atividades biológicas úteis para o tratamento de algumas patologias, são glicosídeos de esteroides ou de terpenos policíclicos com caráter anfifílico, pois parte da estrutura com característica lipofílica pertencem ao grupo dos triterpenos ou esteroides e outra hidrofílica ao grupo dos açúcares, tal característica propicia a redução da tensão superficial da água e intensa atividade detergente e emulsificante (SCHENKEL *et al.*, 2001). As saponinas com caráter anfifílico formam complexos com esteroides, proteínas e fosfolipídios de membranas evidenciando inúmeras ações biológicas (SCHENKEL *et al.*, 2001). A intrínseca característica de ligação a esteróis como o colesterol têm sido investigados, pois sua atividade hipocolesterolemiantes ocorre pelo aumento da excreção do colesterol por formação de complexo com as saponinas administradas por via oral, ou pelo aumento da eliminação fecal de ácidos biliares com maior utilização do colesterol para síntese dos produtos biliares (FERREIRA *et al.*, 1997).

Tradicionalmente utilizadas como expectorantes e diuréticas, o mecanismo de ação das saponinas, possivelmente devido à irritação no trato respiratório, aumentaria o volume do fluido respiratório e reduziria sua viscosidade. Outro mecanismo seria tensão superficial exacerbada, causando menor viscosidade e maior facilidade de expulsão do muco (SIEDENTOPP, 2008). A atividade diurética desse fitoconstituente está no aumento da reabsorção de água nos túbulos renais, com intensa atividade das ATPases renais (DINIZ, 2006). Atribui-se também a ação citotóxica das saponinas contra células tumorais (CUNHA *et al.*, 2016).

Um dos mais importantes fitocompostos, os flavonoides, metabólito amplamente disseminado no reino vegetal, sua abundância nas angiospermas, confere grande diversidade estrutural a citar os flavonóis, flavonas, flavanonas, flavanas, isoflavonoides e antocianinas (SIMÕES *et al.*, 2000). Sua síntese não ocorre na espécie humana, as atividades biológicas relatadas *in vitro* e *in vivo*, são antioxidante, antiproliferativa, antimicrobiana e modulação enzimática (LOPES *et al.*, 2010). Esses polifenóis apresentam uma estrutura química C6-C3-C6 (MARÍN *et al.*, 2017). Podem reduzir o estresse oxidativo causado por drogas usada no tratamento do câncer (REDONDO-BLANCO *et al.*, 2017; HOSSAIN, *et al.*, 2022), como

também apresentam propriedades que neutralizam alguns efeitos colaterais da quimioterapia (BASU; BASU,2020), (SIDDIQUI, *et al.*, 2021).

Os alcaloides também descritos na fitoquímica preliminar têm sua utilização como venenos e alucinógenos, então seu mecanismo de ação atua sobre o sistema nervoso central (OLIVEIRA *et al.*, 2009). A presença de alcaloides define sua atividade biológica nos sistemas de neurotransmissores, GABAérgicos, colinérgicos muscarínicos, serotoninérgicos e dopaminérgicos, por isso sua aplicação como hipotensores, simpatolíticos, diuréticos, vasoconstritores periféricos, estimulantes respiratórios, anestésicos, agentes bloqueadores adrenérgicos, espasmogênicos intestinais, sedativos, relaxantes musculares e antimicrobianos (OLIVEIRA; ALMEIDA, 2016).

A análise da presença de grupo orgânicos funcionais por FTIR - ATR evidenciou bandas que estão na faixa de 2919 cm^{-1} e 2921 cm^{-1} , que indicam a presença de estiramento simétrico e assimétrico, corroborando com os resultados encontrados por Pereira (2015) para os extratos de *C. pachystachya*, que apresentou bandas de absorção na região de 2900 cm^{-1} como características de estiramento simétrico (vs) e estiramento assimétrico (vas) de ligações C-H.

Para as bandas de absorção na faixa espectral entre $1300\text{-}900\text{ cm}^{-1}$, Pereira (2015) cita a mesma como característica de estiramento de C-O, não elucidando o grupamento funcional deste tipo de ligação, porém infere que resultados encontrados sugerem estiramento simétrico C-O-C característicos de éteres arílicos e vinílicos, resultados semelhantes também foram descritos na corrente pesquisa.

A partir de análises dos espectros obtidos por IV (Infravermelho) e RMN (Ressonância Magnética Nuclear) dos extratos etanólicos de *C. pachystachya*, ao final do processo de constituição química, foi possível identificar a presença de compostos fenólicos, como flavonóides, xantonas e taninos (PEREIRA, 2015).

Machado *et al.* (2021) ao realizarem análises de FTIR em extratos de *C. hololeuca*, observaram bandas na faixa espectral de 3300 cm^{-1} , indicando a presença de hidroxilas fenólicas e ligações duplas aromáticas na faixa de 1600 cm^{-1} , confirmando a presença de compostos fenólicos como componentes majoritários. As bandas mais intensas foram encontradas em 1630 e 1601 cm^{-1} que pode estar relacionado ao anel benzênico, enquanto as bandas em 1185 e 965 cm^{-1} resultantes das vibrações C-O-C e C-O-H.

Em análises de FTIR foram observadas bandas na faixa espectral em torno de 1200 cm^{-1} , também confirmam a presença de ácidos fenólicos e taninos, já que os fenóis podem

ser bem reconhecidos onde a intensa banda IR devido ao modo de estiramento C-C-O (SCHULS; BARANSKA,2007)

Como já evidenciado o extrato metanólico oriundo do material coletado em Ilha Grande apresentou melhor atividade antibacteriana, isso pode estar intimamente ligado a produção e qualidade dos metabólitos secundários sintetizados e efetividade da solução extratora. Fato este, está acordado em estudos que indiciam que a maior proximidade dos trópicos influencia diretamente na produção desses metabólitos, pois há maior incidência de luz solar. Outro fato observado, porém, sem estudo efetivo no decorrer da pesquisa foi estresse hídrico no vegetal. O estresse hídrico altera o teor de metabólitos, durante o alagamento as plantas ficam sujeitas ao déficit hídrico, em virtude da menor absorção de água causada por modificações na permeabilidade das membranas das células das raízes, em consequência do ambiente hipóxico, leva a uma menor condutividade hidráulica das raízes para as folhas ocasionando modificações na estrutura foliar, tornando-a mais coriácea, alterando a resposta do metabólito ao meio que se encontra (ELSE *et al.*, 2001).

Em relação a atividade antibacteriana, resultados semelhantes aos registradados neste estudo corroboram aos obtidos por Lucon Junior (2013) na qual a concentração inibitória mínima para os extratos brutos e frações foi igual a 2,5 mg/mL, concentrações acima desta diluição são caracterizadas como bactericidas para extratos etanólicos de folhas de embaúba, utilizando a cepa *Staphylococcus aureus* ATCC 29231 durante o tratamento de mastite bovina.

Através da metodologia de difusão em disco, observou-se a formação de halos de inibição de 10 mm e 12 mm mediante teste utilizando extrato metanólico de *Cecropia pachystachya* em *Staphylococcus aureus*, apresentando atividade antibacteriana, (PAULA, 2010), resultado igualmente evidenciado na corrente pesquisa. O extrato etanólico de *C. pachystachya* apresentou efeito inibitório nas diluições 1:1, 1:2 e 1:4, formando halos de inibição de 16,1 mm, 13,4 mm e 13,8 mm, respectivamente, frente à *Staphylococcus aureus*, o que consolida com os resultados até então apresentados (SOUSA *et al.*, 2015).

A atividade antibacteriana deveu-se a presença de taninos, que inibiram o crescimento por meio da interferência na fosforilação oxidativa e inibição de enzimas extracelulares, (SCHOFIELD; MBUGUA; PELL, 2001), a presença de flavonoides foram citadas como causadores de maior inibição das funções da membrana celular bacteriana (SCAZZOCCHIO *et al.*,2006). A presença desses metabólitos está relacionada a grande parte da ação antibacteriana abordado na pesquisa.

Foi descrito que o uso de extratos oriundos de *C. pachystachya* na defesa a microrganismos patogênicos configura uma alternativa importante, mediante a resistência aos antibióticos já usados na clínica. Pois observou-se a dificuldade que bactérias possuem em tornar-se resistentes aos extratos, porque estes são constituídos de misturas complexas que dificultam a adaptação de microrganismo (DAFERERA *et al.*, 2003). Quando os extratos vegetais estão em associação com antibióticos podem ter atividade sinérgica direta contra muitos grupos de bactérias patogênicas e/ou oportunistas, modulando ou aumentando a atividade de um antibiótico específico, intervindo de forma positiva a diminuir a resistência natural das bactérias à antibióticos de uso comum na clínica (COUTINHO, 2009).

Os resultados obtidos quanto à citotoxicidade estão em assenso com a pesquisa que utilizou ácido pomólico um triterpeno isolado de *C. pachystachya*, com atividade imunomoduladora causando a diminuição da expressão da interleucina-1 β , além da indução de apoptose em células polimorfonucleares (PMN), especialmente os neutrófilos. A apoptose nesse estudo foi avaliada mediante a exposição da fosfatidilserina na membrana plasmática e pela fragmentação nuclear, aumentando a porcentagem de PMN apoptóticos em 42% e 71% a 100 μ M e 200 μ M, respectivamente do triperno isolado (SCHINELLA *et al.*, 2008). A triagem citotóxica de extrato apolar de *C. pachystachya* que apresentavam triterpenos, mostrou potencialidade quanto a atividade citotóxica frente a diferentes linhagens de células tumorais (KRATZ *et al.*, 2013), reforçando os resultados aqui elucidados.

Foi observada a ativação de senescência em parte da população de células PC3 (linhagem tumoral da próstata) tratadas com a fração enriquecida de triterpenos derivada da fração orgânica de *C. pachystachya*. Tal condição consiste no aparecimento de células com núcleos grandes e regulares, aumento da atividade da enzima β -galactosidase, diminuição de clones viáveis e redução da duplicação de células tratadas em longo prazo. Os eventos citados condicionam o aparecimento de células senescentes, que atuam inibindo a multiplicação de células cancerosas (ROSA *et al.*, 2016). Esses eventos corroboram com resultados aqui apresentados, que demonstraram atividade citotóxica moderada para linhagem de células PC3 no ensaio de MTT, utilizando os extratos etanólicos e metanólicos de *C. pachystachya*.

Outros trabalhos publicados reforçam o potencial citotóxico do extrato metanólico das folhas de *C. pachystachya*. Testes contra quatro linhagens de células tumorais tiveram resultados satisfatórios: IC₅₀ > 125 μ g.mL⁻¹ para B16 (células de melanoma murino), MCF-

7 (células de adenocarcinoma de mama humano) e HCT-8 (células de adenocarcinoma ileocecal humano) e $IC_{50} = 95 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ a HL-60 (células de leucemia promielocítica humana) (DOS SANTOS JÚNIOR *et al.*, 2010). O extrato metanólico de *C. pachystachya* apresentou atividade citotóxica à glutathione S-transferase (GST) em hepatócitos L37 e células Jurkat a $10 \mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$, se mostrou útil como adjuvante no tratamento de tumores, a super expressão de GST em células tumorais está comungada à resistência a quimioterápicos (PRINCIPE; SPIRA, 2009).

O efeito citotóxico do extrato metanólico foliar de *C. pachystachya* foi elucidado em linhagens celulares de tumores humanos, no caso HT-29 (intestino), MCF-7 (mama), OVCAR-3 (ovário), U251 (glioma) e H460 (pulmão). As células tumorais foram expostas a concentrações seriadas do extrato foliar durante 72 h. O efeito citotóxico foi mensurado utilizando o ensaio colorimétrico de sulforodamina B, resultando em efeito citotóxico em todas as linhagens celulares avaliadas com valores de IC_{50} variando entre 4,0 a 40,0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (LEOTE *et al.*, 2013). O mesmo se assemelha a pesquisa em questão, pois os resultados mostraram ser promissores quanto a atividade citotóxica do extrato metanólico foliar de *C. pachystachya*.

O teste toxicológico mais utilizado em compostos de origem vegetal é do tipo agudo-letal, onde a análise ocorre após uma exposição de 24h à 48h do composto com o organismo bioindicador (BAROSA *et al.*, 2003). A toxicidade aguda frente as larvas de *Artemia salina* é considerada um ensaio biológico útil para avaliação preliminar de toxicidade, se configura em teste rápido, barato e aplicável em avaliação toxicológica pré-clínica (CARVALHO *et al.* 2009). As larvas são utilizadas como alvo para detectar substâncias biologicamente ativas em extratos de plantas (ALVES *et al.*, 2000), como por exemplo, atividade citotóxica contra tumores humanos (MCLAUGHLIN *et al.*, 1991) e parasiticida a *Trypanosoma cruzi* (ALVES *et al.*, 2000).

Mediante os registros favoráveis ao uso de *A. salina* para avaliação de toxicidade aguda, verificou-se resultado semelhante de não toxicidade com *A. salina* para *Cecropia pachystachya* proposto por Simões e Minguzzi (2011) indicam a inexistência de compostos com propriedades citotóxicas, no extratos metanólico, diclorometânico e hexânico, devido a não ou a baixa mortalidade do crustáceo, porém observou-se que a fração hexânica apresentou alguma letalidade, mas abaixo de 50%, não sendo um resultado significativo. Fica evidente que as propriedades farmacológicas desses extratos não apresentam efeitos tóxicos significativos. Resultado também semelhante foi elucidado em extrato metanólico de

C. hololeuca, cujo resultado do CL50 >1000 ppm, apontou ausência de toxicidade (GOMES *et al.*, 2016).

Pode-se inferir que a utilização das plantas medicinais tem estimulado o interesse em entender melhor sua composição química e ação farmacológica (KUPPUSSAMY *et al.*, 2015). Dentro dessa percepção os produtos naturais de origem vegetal têm papel importante para as indústrias farmacêuticas, por apresentarem uma diversidade de atividades biológicas como antioxidante, antimicrobiana, antitumoral e entre outras. Neste contexto uma parcela das indústrias farmacêuticas tem investido em pesquisas para o uso de novos agentes terapêuticos, advindos das plantas medicinais (ARGENTA *et al.*, 2011).

O uso de plantas medicinais está inserido nos objetivos e metas para o desenvolvimento sustentável da Agenda 2030, compromisso global assumido em 2015 por 193 países, incluindo o Brasil, coordenada pela Organização das Nações Unidas (ONU), cujo incentivo de seu uso está dentro do eixo saúde e bem-estar. Dentro desse cenário observa-se que indústria de fitoterápicos está em desenvolvimento em nível mundial e representa a oportunidade para fortalecimento do setor farmacêutico brasileiro, relacionando sua megabiodiversidade com o conhecimento adquirido sobre as atividades biológicas das plantas medicinais através das instituições de ciência e tecnologia e também pela sociedade civil (SILVA *et al.*, 2020).

7. CONCLUSÃO

O estudo de prospecção utilizando *Cecropia pachystachya* através da análise de artigos publicados e patentes concedidas, tanto no Brasil como em outros países, destaca a importância da espécie como promissora para produção de fármacos para a terapêutica de patologias crônicas e infecciosas. Nos últimos anos intensificou-se a produção de trabalhos que buscam elucidar as propriedades hipoglicemiantes. Porém, as perspectivas futuras com a espécie residem no fato de novas aplicações e de aprimoramento em outras áreas de pesquisa, a farmacologia de antioxidantes e antimicrobianos. Vale ressaltar que por motivos de manutenção da base de patentes do Brasil (INPI), não foram realizadas buscas no mesmo.

Diante dos artigos e depósitos de patentes analisados e levando em consideração a ampla utilização da espécie, foi observado crescimento considerável nos trabalhos envolvendo este táxon. O uso popular para tratamento de patologias metabólicas e respiratórias, associado ao pensamento de que por ser natural não traz efeitos colaterais e/ou nocivos, além do fácil acesso a esta planta resultou no aumento de estudos pré-clínicos nos últimos anos objetivando comprovar sua segurança, eficácia e valor de mercado.

Ressaltamos ainda, a importância do incentivo por parte do governo federal para apoiar pesquisas a fim de agregar valor a espécie como também estimular o desenvolvimento econômico, uma vez que a espécie é amplamente distribuída no país. Quanto à sua potencialidade na indústria nacional de fitoterápicos associada aos pedidos de patentes, há fragilidades, apesar de seus incentivos como: Estratégia Nacional de Ciência, Tecnologia e Inovação, Lei da Propriedade Industrial, Lei de Inovação, Parceria para o Desenvolvimento de Produtos, Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. Observa-se que não há uma política de estado que valorize a matéria-prima vegetal e o saber cultural agregado, bem como o extenso distanciamento acadêmico das empresas de fitoterápicos que gerem parceria científica-econômica.

A prospecção fitoquímica é o princípio da pesquisa básica da investigação de fitoterápico e/ou fitofármacos por indicar quais compostos estão presentes na planta de interesse, no caso os metabólitos encontrados foram açúcar redutor, taninos, saponinas, flavonoides e alcaloides, correlacionando seus fitoconstituintes com suas respectivas atividades biológicas, o que foi demonstrado nesse estudo e corroborado com resultados semelhantes a outras pesquisas com espécie *C. pachystachya*.

Contudo, uma análise por métodos cromatográficos oferece resultados mais robustos na detecção de fitocompostos. Ainda assim, os resultados apresentados na

fitoquímica dar créditos as evidências de seu uso na medicina popular e principia os estudos *in vivo* e/ou *in vitro* de suas atividades biológicas, agregando valor de mercado enquanto produto fitoterápico e/ou biotecnológico.

A partir das análises dos espectros de infravermelho dos extratos etanólicos e metanólicos de *C. pachystachya*, foi possível observar que não houve grande diferença na correlação de tamanho das bandas absorvidas em cada extrato. As mesmas ficaram dentro da faixa espectral que indicaram a presença dos seguintes grupamentos: compostos fenólicos, álcoois, hidrogênios metilênicos, éteres arílicos e vinílicos, grupos metileno e alcenos simples. Portanto, diante da escassez de trabalhos a respeito da constituição química de *C. pachystachya*, por análise espectrofotométrica, os resultados aqui apresentados elucidam que os extratos da planta apresentam potencial para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos. Estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos de ação, possíveis efeitos tóxicos e constituição química da planta.

As cepas testadas no presente estudo são vistas como bactérias associadas a endocardites, infecções cutâneas, no trato digestório, urinário e respiratório. Muitas das vezes, a exposição a esses agentes está comungada a imunodepressão do hospedeiro, principalmente nas populações de países subdesenvolvidos e em desenvolvimento, onde uma parcela da população não possui sistema de saúde e saneamento básico acessível ou o sistema de saúde é ineficaz. Os resultados até então apresentados mostram que os extratos metanólicos e etanólicos de *Cecropia pachystachya* têm grande potencial antibacteriano, podendo ser aplicado como fitofármaco ou droga sinérgica frente a determinadas infecções bacterianas. Para isso, há necessidade de mais pesquisa no campo da bacteriologia médica comungada a fitocompostos.

Os resultados para atividade citotóxica frente as linhagens tumorais testadas mostraram ser promissores, em destaque para o extrato metanólico oriundo de Ilha Grande, o que evidencia a presença notória de compostos triterpênicos, o que incita a caracterizar e isolar esses compostos e realização de testes para futuras formulações farmacêuticas para o tratamento de tumores, pois se observa na literatura que boa parte dos medicamentos anticâncer foi desenvolvido a partir de fontes naturais, com destaque para os compostos triterpênicos, que apresentam elevado potencial antitumoral.

Em relação aos estudos de toxicologia do tipo letal-agudo há poucos dados acerca de testes de toxicidade aguda com extratos etanólico e metanólico de *Cecropia pachystachya*, utilizando o microcrustáceo *Artemia salina* como bioindicador. Desse fato, pondera-se a necessidade de estudos posteriores a fim de suplementar os resultados

encontrados nesta pesquisa. Contudo, os resultados aqui apresentados permitem um melhor direcionamento para testes *in vivo* das atividades biológicas atribuídas ao táxon, como antifúngica, antimicrobiana, parasiticida e antioxidante, uma vez que os extratos se mostram atóxicos.

O trabalho desenvolvido com extratos etanólico e metanólico de folhas de *Cecropia pachystachya*, ocorrentes em pontos da APA do Delta do Parnaíba apresentou resultados bastante promissores, no que tange suas atividades biológicas, como antibacteriana, citotoxicidade e baixa toxicidade em ensaio utilizando microcrustáceos, atividades essas correlatas aos seus fitoconstituintes, consolidando, o que já foi descrito em estudos pretéritos como também a valoração do saber popular a respeito dessa espécie enquanto planta medicinal.

A espécie em estudo fomenta a inovação, a partir do conhecimento etnofarmacológico e científico, estando em conformidade com o Decreto nº 6.041 de 08/02/2007, o qual designou a Política de Desenvolvimento da Biotecnologia. Contudo, há necessidade de complementar a pesquisa realizando o fracionamento, isolamento e caracterização dos metabólitos secundários, como também testes *in vivo* que ofereçam resultados mais robustos de suas atividades biológicas contra patologias que acometem a espécie humana, além de estudos dos fatores ambientais que podem influenciar na atividade dos metabólitos secundários presentes no táxon. Infere-se que os resultados obtidos corroboram com estudos farmacobotânicos, mostrando que a espécie apresenta potencial para fins terapêuticos e farmacológicos.

REFERÊNCIAS

- AKBAR, E.; RIAZ, M.; MALIK, A. Ursene type nortriterpene from *Debregeasia salicifolia*. **Fitoterapia**, v. 72, n. 4, p. 382–385, 2001.
- ALICANDRI, E. *et al.* On the evolution and functional diversity of terpene synthases in the Pinus species: a review. **Journal of Molecular Evolution**, v. 88, p. 253-283, 2020.
- ALMEIDA, J. R. G.S. *et al.* Atividade antioxidante, citotóxica e antimicrobiana de *Annona vepretorum* Mart. (Annonaceae). **Revista Brasileira de Fruticultura**, v. 36, p. 258-264, 2014.
- ALO, M.N. *et al.* Antibacterial activity of water, ethanol and methanol extracts of *Ocimum gratissimum*, *Vernonia amygdalina* and *Aframomum melegueta*. **Advances in Applied Science Research**, v.3, n. 2, p.844-48, 2012.
- ALVES, T. M. A. *et al.* Biological screening of Brazilian medicinal plants. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 95, p. 367-373, 2000.
- ALVES, N. R.F. *et al.* Contribuições das plantas medicinais e uso de chás no ensino de química orgânica: revisão narrativa de literatura. **Brazilian Journal of Development**, v. 8, n. 4, p. 26369-26387, 2022.
- ANDRADE, S.A.L. *et al.* Fitoterápicos da relação nacional de medicamentos essenciais no Brasil. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 22, n. 1, 2017.
- ANDRADE, J.C.; CARAUTA. J. P. P. The Cecropia Azteca association: a case of mutualism? **Biotropica**, v.14, p.15, 1982.
- ANGIOSPERM PHYLOGENY GROUP *et al.* An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical journal of the Linnean Society**, v. 181, n. 1, p. 1-20, 2016.
- ANISZEWSKI, T. Alkaloids: Chemistry, Biology, Ecology, and Applications. 2. ed. **Elsevier Science**, 2015.
- ARAGÃO, D. M. O. *et al.* Hypoglycemic effects of *Cecropia pachystachya* in normal and alloxan-induced diabetic rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 128, n. 3, p. 629-633, 2010.
- ARAGÃO, D. M. O. *et al.* Anti-inflammatory, antinociceptive and cytotoxic effects of the methanol extract of *Cecropia pachystachya* trécul. **Phytotherapy Research**, Estados Unidos, v. 27, n. 6, p. 926–930, 2013.
- ARAÚJO, A. A. *et al.* Quantification of polyphenols and evaluation of antimicrobial, analgesic and anti-inflammatory activities of aqueous and acetone-water extracts of *Libidibia ferrea*, *Parapiptadenia rigida* and *Psidium guajava*. **J. Ethnopharmacol**, v. 156, p. 88-96, 2014.
- ASSAF, H. K. *et al.* Phytochemistry and biological activity of family. **Journal of advanced**

Biomedical and Pharmaceutical Sciences, v.3, n.3, p.150-176, 2020.

ÁVILA, H.P., SMÂNIA, E.F.A., MONACHE, F.D., JÚNIOR, A. S. Structure – activity relationship of antibacterial chalcones. **Bioorganic and Medicinal Chemistry**, v.16, n.22, p. 9790 – 9794, 2008.

BARNES, E. C.; KUMAR, R.; DAVIS, R. A. The use of isolated natural products as scaffolds for the generation of chemically diverse screening libraries for drug discovery. **Natural Product Reports**, v.33, n.3, p.372-381, 2016.

BAROSA, J. *et al.* Teste de toxicidade de cobre para *Artemia salina*. **Poluição e ecotoxicologia marinha**, nov. 2003.

BASTIANETTO, S; ZHENG, W; QUIRION, R. The *Ginkgo biloba* extract (EGb 761) protects and rescues hippocampal cells against nitric oxide- induced toxicity: involvement of its flavonoid constituents and protein kinase C. **Journal of neurochemistry**, v. 74, n. 6, p. 2268-2277, 2000.

BASU, P; BASU, A. *In vitro* and *in vivo* effects of flavonoids on peripheral neuropathic pain. **Molecules**, v. 25, n. 5, p. 1171, 2020.

BATISTA, L. M.; VALENÇA, A. M. A. Fitoterapia no Âmbito da Atenção Básica no SUS: Realidades e Perspectivas. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v.12, p. 293-296, 2012.

BERG, C. C.; ROSSELLI, P. F. *Cecropia*. New York: Flora Neotropica; **Botanical Garden**, 2005.

BERRIDGE, M. V. *et al.* The biochemical and cellular basis of cell proliferation assays that use tetrazolium salts. **Biochemica**, v. 4, n. 1, p. 14-19, 1996.

BEZERRA A.S.C.E, *et al.* Situational diagnosis of professionals of family health units on phytotherapy. **Brazilian Journal of Biology**, v.81, n.3, p. 551-556, 2021.

BOMBINI, M. F. *et al.* Olfactory function in systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis. A longitudinal study and review of the literature. **Autoimmunity reviews**, v. 17, n. 4, p. 405-412, 2018.

BRAND-WILLIAMS, W.; CUVELIER, M. E.; BERSET, C. L. W. T. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT-Food science and Technology**, v.28, n.1, p.25-30, 1995.

BRANDÃO, A. Fitoterápica, com certeza. **Revista Pharmacia Brasileira. Brasília/DF**, v. 81, n.2 p.1-28, abril/maio, 2011.

BRANDÃO, G. H. A. *et al.* Extraction of bioactive alkaloids from *Melocactus zehntneri* using supercritical fluid. **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 129, p.28-35, nov. 2017.

BRANGO-VANEGAS, J. *et al.* Glycosylflavonoids from *Cecropia pachystachya* Trécul are quorum sensing inhibitors. **Phytomedicine**, v. 21, n. 5, p. 670 - 675, 2014.

BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Portaria nº 971 de 3 de maio de 2006. Aprova a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC) no Sistema Único de Saúde. **Diário Oficial da União** de 04/05/2006, nº 84, seção 1; p. 20-25, 2006a.

BRASIL.MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. *Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos*. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2006b.

BRASIL.Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Relatório do 1º seminário Internacional de Práticas Integrativas e Complementares em Saúde – PNPIC. Brasília: **Ministério da Saúde**, 196 p., 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação Nacional de Práticas Integrativas e Complementares. Relatório de Gestão: 2006/2010. Práticas Integrativas e Complementares no SUS. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2011.

BRASIL 2014. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada (RDC) nº 26, de 13 de maio de 2014. **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, Published in DOU 14.05.2014.

BRASIL. Memento Fitoterápico: Farmacopeia Brasileira. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 115 p. 2016.

BRASIL. Farmacopeia Brasileira. 6ª ed. Brasília: **Agência Nacional de Vigilância Sanitária**, 874p. 2019.

BRITO-FILHO, S. G. *et al.* Phytochemical study of *Pilosocereus pachycladus* and antibiotic-resistance modifying activity of syringaldehyde. **Revista Brasileira de Farmacognosia** v. 27, n 4, p 453-458, 2017,

BROWN, K. F. *et al.* The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. **British journal of cancer**, p. 1, 2018.

BRUNING, M. C. R; MOSEGUI, G. B. G, VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Revista Ciências saúde coletiva**. Rio de Janeiro/RJ, v.17, n.10, p. 2675-2685. 2012.

CALDAS, B. S. *et al.* Determinação de açúcares em suco concentrado e néctar de uva: comparativo empregando refratometria, espectrofotometria e cromatografia líquida. **Scientia Chromatographica**, v. 7, n. 1, p. 53-63, 2015.

CAMPOS, M. L. *et al.* Antiobesity, hepatoprotective and anti-hyperglycemic effects of a pharmaceutical formulation containing *Cecropia pachystachya* Trécul in mice fed with a hypercaloric diet. **Journal of ethnopharmacology**, v. 280, 2021.

CARNEIRO, H. O saber fitoterápico indígena e os naturalistas europeus. **Fronteiras Revista de História**, Dourados, v. 13, n. 23, 13-32, 2011.

CARVALHO, M. S. S. *et al.* Allelopathic potential and phytochemical screening of ethanolic extracts from five species of *Amaranthus* spp. in the plant model *Lactuca sativa*. **Scientia Horticulturae**, v.245, p.90-98, 2019.

CARVALHO, C. A. *et al.* Cipó-cravo (*Tynnanthus fasciculatus* - Bignoniaceae): Estudo fitoquímico e toxicológico envolvendo *Artemia salina*. **Revista Eletrônica de Farmácia**, v. 6, n.1, p.51-58, 2009.

CECHINEL-FILHO V. Medicamentos de origem vegetal: atualidades, desafios, perspectivas. Itajaí: **Editora Univali**, 2015.

CECHINEL-ZANCHETT, C. C. Legislação e controle de qualidade de medicamentos fitoterápicos nos países do Mercosul. **Infarma-Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 3, p. 123-139, 2016.

CHAMUSCA, F. V. *et al.* Mediators of the systemic effects of inflammation and photobiomodulatory therapies: a literature review. **R. Ci. med. biol., Salvador**, v.11, n.1, p.70-78, 2012

CHATUVERDI M.; KUMAR, M.; SINHAL, A.; SAIFI, A. Recent development in novel drug delivery systems of herbal drugs. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 5, n. 2, p. 87-94, 2011.

CHEN, C. J. *et al.* Urticaceae In: W.T. Wang & P.H. Raven (eds.). Flora of China. **Science Press**, Beijing, China and Missouri Botanical Garden Press, St. Louis, Missouri, v. 5, p. 76-189, 2003.

CHOUDHARI, A. S. *et al.* Phytochemicals in cancer treatment: From preclinical studies to clinical practice. **Frontiers in pharmacology**, v. 10, p. 1614, 2020.

CHUDZIK, M.; KORZONEK-SZLACHETA, I.; KRÓL, W. Triterpenes as potentially cytotoxic compounds. **Molecules**, v. 20, n. 1, p. 1610–1625, 2015

CLARK, A. Natural Products. WILLIAMS, D. LEMKE, T.L. In: Foye's Principles of Medicinal Chemistry. 5 ed. **Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins**, 2002.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; eighteenth informational supplement, document M100S18**. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.

CONSOLINI, A. E.; MIGLIORI, G. N. Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 96, n. 3, p. 417- 422, 2005.

CONSOLINI, A. E. *et al.* Cardiotoxic and sedative effects of *Cecropia pachystachya* Mart. (ambay) on isolated rat hearts and conscious mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 106, n. 1, p. 90-96, 2006.

CORRADO, A. R. Historiografia de espécies da família Urticaceae coletadas no Brasil e depositadas nos herbários de Kew, New York e Paris. 2014.75f. **Dissertação (Mestrado em**

Agronomia - Horticultura), Faculdade de Ciências Agronômicas da UNESP, Botucatu, 2014.

COSTA, G. M.; SCHENCKEL, E. P.; REGINATTO, F. H. Chemical and Pharmacological Aspects of the Genus *Cecropia*. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 6, p. 913-920, 2011.

COSTA, G. M. *et al.* An HPLC-DAD Method to Quantification of Main Phenolic Compounds from Leaves of *Cecropia* Species. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 22, n. 6, p.1096-1102, 2011.

COSTA, J. C. F.; HOSCHEID, J. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana de extratos aquoso e etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya*. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, v. 12, n. 2, p. 175-185, jul. 2018.

COSTA N. C., *et al.* Fitoterápicos na atenção primária à saúde: desafios e perspectivas na atuação médica no SUS. **Revista Fitos**. Rio de Janeiro. v.13, n.2, 2019.

COSTA, G. M. Estudo fitoquímico comparativo entre *Cecropia glaziovii* SNETH e *Cecropia pachystachya* TRÉCUL. 2009.98f. **Dissertação (Mestrado em Farmácia)** Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis, 2009.

COUTINHO, H. D. M. *et al.*, *In vitro* interference of *Momordica charantia* in the resistance to aminoglycosides. **Pharm Biol.**, v.47, n.11, p.1056-1059, 2009.

CRUZ, E. M. *et al.*, Leishmanicidal activity of *Cecropia pachystachya* flavonoids: arginase inhibition and altered mitochondrial DNA arrangement. **Phytochemistry**. v.89, p.71-77, 2013.

CUNHA, A. L. *et al.*, Os metabólitos secundários e sua importância para o organismo. **Diversitas J.** v.1, n.2, p.175-181, 2016.

DAFERERA, D. J.; ZIOGAS, B. N.; POLISSIOU, M. G. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. **Crop Prot.** 22(1): 39-44, 2003.

DE BOER, H. J.; ICHIM, M. C.; NEWMASTER, S. G. DNA Barcoding and Pharmacovigilance of Herbal Medicines. **Drug Safety.**, v. 38, n. 7, p. 611-620, 2015.

DE FRANÇA, E; VASCONCELLOS, A. G. Patentes de fitoterápicos no Brasil: uma análise do andamento dos pedidos no período de 1995 2017. **Cadernos de Ciência & Tecnologia**, v. 35, n. 3, p. 329-359, 2019.

DEWICK, P. M. Medicinal natural product: a biosynthetic approach. 3. ed. [s.l.] **Wiley**, 2009.

DINIZ, L.R. Efeito das saponinas triterpênicas isoladas de raízes da *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke sobre a função renal. **Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas - Fisiologia e Farmacologia)** - Departamento de Fisiologia e Biofísica, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, 2006.

- DUQUE, A. P. *et al.* In vivo wound healing activity of gels containing *Cecropia pachystachya* leaves. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 68, n. 1, p. 128-138, 2016.
- ELSE, M. A. *et al.* Decreased root hydraulic conductivity reduces leaf water potential, initiates stomatal closure and slows leaf expansion in flooded plants of castor oil (*Ricinus communis*) despite diminished delivery of ABA from the roots to shoots in xylem sap. **Physiologia Plantarum**, v.111, p. 46-54, 2001.
- EMILIANO, S. A.; BALLIANO, T. L. Prospecção de Artigos e Patentes sobre Plantas Medicinais Presentes na Caatinga Brasileira. **Cadernos De Prospecção**, v.12, n.3, p.615, 2019.
- FEIJÓ, E. V. R. S. *et al.* Levantamento preliminar sobre plantas medicinais utilizadas no bairro Salobrinho no município de Ilhéus, Bahia. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**. v. 15, n. 4, p. 595-604, 2013.
- FERNANDES, T. M. Plantas Mediciniais - memória da ciência no Brasil. Rio de Janeiro: **Editora Fiocruz**, 260p., 2004.
- FERREIRA, F.; VÁSQUEZ, A.; GÜNTNER, C.; MOYNA, P. Inhibition of the passive diffusion of cholic acid by *Ilex paraguariensis* St. Hil. Saponins. **Phytotherapy Research** [online], v.11, n.1, p.79-81, 1997.
- FERREIRA, S. B. *et al.* Avaliação da Atividade Antimicrobiana in vitro do extrato hidroalcolólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 42, n. 1, p. 27-31, 2010.
- FERREIRA, S. K. *et al.* Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 9, n.76, 2020.
- FERREIRA NETO, P. T. P.; TELLIS, C. J. M.; PIMENTA, F. P. New Medicinal Plants Derivatives for Tuberculosis Treatment in Patent Documents. **Cadernos De Prospecção**, v.15, n.1, p.275–290, 2022.
- FERREIRA, A. L. A.; MATSUBARA, L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Rev. Ass. Med. Brasil**, v. 43, n. 1, p. 61-68, 1997.
- FIDALGO, O.; BONONI, V.L.R. **Técnicas de coleta, preservação e herborização de material botânico**. São Paulo, Instituto de Botânica, 1989.
- F.I.B. Dossiê Antioxidantes. **Revista Food Ingredientes Brasil**, p. 16-23, nº6. 2009. Disponível em: < <http://www.revista-fi.com/materias/83.pdf> >. Acesso em: 23 jun. 2022.
- FIGUEREDO, C. A.; GURGEL, I. D. G.; GURGEL JUNIOR, G. D. A implantação da Fitoterapia no SUS: uma avaliação à luz do arcabouço normativo. In: OLIVEIRA, M.H.B. *et al.* (Orgs.). **Direito e saúde: cidadania e ética na construção de sujeitos sanitários**. Maceió: EdUFAL, 2011.

FINKEL, T.; HOLBROOK, N. J. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. **Nature**, v. 408, n. 6809, p. 239-247, 2000.

FIRPO, Helena M. Fitoterápicos Buscam Novas Opções. **Revista Guia de Farmácia**, São Paulo, v.23, n.3, 2016.

FOLHA DE SÃO PAULO. Mercado Aberto: **Farmacêuticas investem R\$ 332 mil em fitoterápicos**, 2015. Disponível em.:
<http://repository.ufrpe.br/bitstream/123456789/2290/1/tcc_felipecordeirodeabreu.pdf>
Acesso em: 28 maio 2022.

FRIIS, I. The Urticaceae: a systematic review. In: P.R. Crane & S. Blackmore (eds.). Evolution, systematics, and fossil history of the Hamamelidae. "Higher" Hamamelidae. v. 2. **Clarendon Press**, Oxford, London, v. 40B, p. 285-308, 1989.

FRIIS, I. Urticaceae. In: K. Kubitzki, J.G. Rohwer & V. Bittrich (eds.). The families and genera of vascular plants - II. Flowering plants - Dicotyledons, Magnoliid, Hammelid and Caryophyllid families. **Springer Verlag**, Berlin, v. 2, p. 612-630, 1993.

GABRIELSON, J. *et al.* Evaluation of redox indicators and the use of digital scanner and spectrophotometer for quantification of microbial growth in microplates. **Journal of Microbiological Methods**, v.50, n.1, p. 63-73, 2002.

GAGLIOTI, A. L. Urticaceae Juss. no Estado de São Paulo, Brasil. 2010. 209f. **Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal e Meio Ambiente)**, Instituto de Botânica da Secretaria de Estado do Meio Ambiente, São Paulo, 2010

GAGLIOTI, A. L.; ROMANIUC-NETO, S. Urticaceae In: Wanderley, M.G.L., Martins, S.E., Romanini, R.P., Melhem, T.S., Shepherd, G.J., Julietti, A.M., Pirani, J.R., Kirizawa, M., Melo, M.M.R.F., Cordeiro, I., Kinoshita, L.S. (eds.) Flora Fanerogâmica do Estado de São Paulo. **Instituto de Botânica**, São Paulo, v.7, p.331-362, 2012.

GAGLIOTI, A. L. Sistemática, filogenia, biogeografia de Pourouma Aubl. (Urticaceae). **Tese (Doutorado em Biodiversidade Vegetal e Meio Ambiente)**, 2015.539f. Instituto de Botânica da Secretária do Meio Ambiente, São Paulo, 2015.

GAGLIOTI, A L; ALMEIDA-SCABBIA, R. J.; ROMANIUC-NETO, S. Flora das cangas da Serra dos Carajás, Pará, Brasil: Urticaceae. **Rodriguésia**, v. 67, p. 1485-1492, 2016.

GAGLIOTI, A. L. *et al.* Urticaceae in Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em:
<<http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB243>>
Acesso em: 15 maio 2022

GAGLIOTI, A. L.; AGUIAR, D. P. P. Cecropia in Flora do Brasil 2020 em construção. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**. Disponível em
<<http://www.floradobrasil.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB15041>>
Acesso em: 14 maio 2022

GARCÍA, A. Á.; CARRIL, E. P-U. Metabolismo secundario de plantas. **Reduca (biología)**, v. 2, n. 3, p. 119-145, 2009.

GAZAL, M. *et al.* Antidepressant-like effects of aqueous extract from *Cecropia pachystachya* leaves in a mouse model of chronic unpredictable stress. **Brain Research Bulletin**, v. 108, p. 10-17, 2014.

GAZAL, M. *et al.* Preventive Effect of *Cecropia pachystachya* Against Ketamine-Induced Manic Behavior and Oxidative Stress in Rats. **Neurochemical Research**, v. 40, n. 7, p. 1421-1430, 2015.

GIL, A.C. **Como elaborar projetos de pesquisa**. São Paulo: Atlas, 2008.

GOMES, JOÃO VICTOR DUTRA *et al.* Triagem fitoquímica e avaliação das atividades trombolítica e citotóxica de *Cecropia hololeuca* Miq. (Urticaceae), *Lippia alba* (mill.) N.E.Br. Ex p. Wilson (Verbenaceae) e *Zanthoxylum rhoifolium* Lam (Rutaceae). **Infarmacia-Ciências Farmacêuticas**, v. 28, n. 1, p. 10-15, 2016.

GONÇALVES, R. N; GONÇALVES, J.R.S.N; BUFFON, M.C.M; Metodologia e suficiência amostral em estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos: relato de experiência. **Visão Acadêmica**, v. 18, n. 4, 2018.

GONÇALVES-SOUZA, P.; PAIVA, E. A. S. Food bodies of *Cecropia pachystachya* (Cecropiaceae) leaves: structural and functional features suggesting complementary role to Müllerian bodies. **N. Z. J. Bot.**, v. 54, n. 3, p. 323-334, 2016

GRANGER, D. N; SENCHENKOVA, E. Inflammation and the Microcirculation. In: **Colloquium series on integrated systems physiology: from molecule to function**. Morgan & Claypool Life Sciences, p. 1-87, 2010.

GROWTH MARKET REPORTS. Global industry analysis, growth, share, size, trends and forecast [Internet]. **Maharashtra: Growth Market Reports; 2020**
Disponível em:< <https://growthmarketreports.com/report/herbal-supplementsmarket-global-industry-analysis>>

HADIAH, J. T.; CONN, B. J.; QUINN, C. J. Infra-familial phylogeny of Urticaceae, using chloroplast sequence data. **Australian Systematic Botany** v.21, n.5 p.375 – 385, 2008.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in Biology and Medicine. 3 ed. **New York: Oxford University Press**, 1999.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. Free radicals in biology and medicine. 4 ed. New York: Clarendon Press; Oxford University Press. p. 617-638. **Oxford Science Publication**, 2007.

HAMMOND-KOSACK K.E.; JONES J.D.G. Responses to Plant Pathogens. In: Buchanan BB, Gruissem W, Jones RL (eds). **Biochemistry and Molecular Biology of Plants**. Rockville, Maryland, USA: American Society of Plant Physiology, p. 984–1050, 2015.

HANAHAN, D.; WEINBERG, R. A. Hallmarks of Cancer: The Next Generation. **Cell Press**, v. 144, n. 5, p. 646-74, 2011.

HASENCLEVER, L. *et al.* A indústria de fitoterápicos brasileira: desafios e oportunidades. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 22, n. 8, p. 2.559-2.569, 2017

HEITMAN, E.; INGRAM, D. K. Cognitive and neuroprotective effects of chlorogenic acid. **Nutr Neurosci**, v. 20, n. 1, p. 32-39, Jan 2017. ISSN 1476-8305. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25130715>> Acesso em 22 Abr. 2022

HENRY, L. K. *et al.* Contribution of isopentenyl phosphate to plant terpenoid metabolism. **Nature Plants**, v. 4, p. 721–729, 2018.

HERNÁNDEZ-TERRONES M. G. *et al.* Allelopathic Action of *Cecropia pachystachya* Extracts on the Growth of Guinea Grass (*Panicum maximum*). **Planta Daninha**, v.25, n.4, p.763-769, 2007.

HIKAWCZUK, V. J. *et al.* Anti-inflammatory activity of compounds isolated from *Cecropia pachystachya*. **Anales de la Asociación Química Argentina**, v. 86, p. 167-170, 1998.

HO, C. L.; LIAO, P. C.; SU, Y. C. Composition and antimicrobial activities of the leaf essential oil of *Machilus zuihoensis* from Taiwan. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.22, n.2, 2012.

HOLETZ, F. B. *et al.* Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v.97, n.7, p.1027-1031, 2002.

HOSSAIN, R. *et al.* Natural-Derived Molecules as a Potential Adjuvant in Chemotherapy: Normal Cell Protectors and Cancer Cell Sensitizers. **Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)**, v. 22, n. 5, p. 836-850, 2022.

IBIAPINA, W. V. *et al.* Inserção da fitoterapia na atenção primária aos usuários do SUS. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v.12, n.1, p.60-70, 2014.

ICHIM M.C; HÄSER. A; NICK .P. Microscopic Authentication of Commercial Herbal Products in the Globalized Market: Potential and Limitations. **Front Pharmacol**, v. 11, p. 876, 2020.

INCA. Estimativa 2018-Incidência de câncer no Brasil / **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, Rio de Janeiro, 2017

INCA. Estimativa 2019: incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, Rio de Janeiro, 2018

INCA. Estimativa 2020: incidência de câncer no Brasil. **Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva**, Rio de Janeiro, 2019

INPI. Instituto Nacional da Propriedade Industrial. Concessão de carta patente N° BR 102015010848-6, **INPI**, 2021.

IWAKIRI, S. *et al.* Avaliação do potencial de utilização da madeira de *Schizolobium amazonicum*" Paricá" e *Cecropia pachystachya*" Embaúba" para produção de painéis cimento-madeira. **Cerne**, v. 18, p. 303-308, 2012.

ISAH, T. Stress and Defense Responses in Plant Secondary Metabolites Production. **Biological Research**, v. 52, n. 39, p. 52- 39, 2019.

JANZEN, D. H. Allelopathy by myrmecophytes: the ant Azteca as an allelopathic agent of Cecropia. **Ecology**, v. 50, p. 147-153, 1969.

JIMÉNEZ, N. *et al.* Antioxidant capacity and phenolic content of commonly used anti-inflammatory medicinal plants in Colombia. **Industrial Crops and Products**. v. 70, p. 272-279, 2015.

JUDD, W. S.; CAMPBELL, C. S.; KELLOGG, C. A.; STEVENS, P. F. **Sistemática vegetal, um enfoque filogenético**. 3 ed. Artmed, Porto Alegre, 2009.

KARUNANITHI, P. S.; ZERBE, P. Terpene Synthases as Metabolic Gatekeepers in the Evolution of Plant Terpenoid Chemical Diversity. **Frontiers In Plant Science**, v. 10, n. 1166, p. 1-23, 2019.

KHAN, Shamsad A. *et al.* *In Vitro* Manipulations for Value Addition in Potent Herbal Insecticidal Activities of *Chrysanthemum cinerariaefolium*. **Biotechnological Approaches for Medicinal and Aromatic Plants: Conservation, Genetic Improvement and Utilization**, p. 395-416, 2018.

KORTBEEK, R. W. J.; VAN DER GRAGT, M.; BLEEKER, P. M. Endogenous plant metabolites against insects. **European Journal of Plant Pathology**, v. 154, n. 1, p. 67-90, 2019.

KRATZ, J. M., *et al.*, Avaliação dos efeitos citotóxicos de extratos de *Cecropia pachystachya* frente a linhagens celulares tumorais. Dados não publicados, 2013.

KUPPUSAMY, P. *et al.* Evaluation of in-vitro antioxidant and antibacterial properties of *Commelina nudiflora* L. extracts prepared by different polar solvents. **Saudi journal of biological sciences**, v. 22, n. 3, p. 293-301, 2015.

LACAILLE-DUBOIS M. A.; FRANCK, U.; WAGNER, H. Search for potential Angiotensin Converting Enzyme (ACE)-inhibitors from plants. **Phytomedicine**, v.8, n.1, p.47-52, 2001.

LANGEVELD, W. T. *et al.* Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 40, n. 1, p. 76–94,2014.

LEITE, M. P. *et al.* Behavioral effects of essential oil of *Citrus aurantium* L. inhalation in rats. **Rev Bras Farmacogn**,v.18, p.661-666, 2008.

LIMA CAVALCANTE, D. U.; REIS, M.C.G. Fitoterapia: regulamentação e utilização pela enfermagem. **Revista de Enfermagem FACIPLAC**, Brasília, v. 1, n. 1, 2018.

LIMA, M. R. F. *et al.* The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. **Rev Bras Farmacogn**, v.16, p.300-306, 2006.

LIMA, A. **Índice Terapêutico Fitoterápico**: ITF.1.ed. Petrópolis, RJ: EPUB, 2008.

LIN, D. *et al.* An Overview of Plant Phenolic Compounds and Their Importance in Human Nutrition and Management of Type 2 Diabetes. **Molecules**, v. 21, n. 10, p.1-19, 2016.

LIU, K.; HUANG, Y. Chinese Herbal Medicine on Cardiovascular Diseases and the Mechanisms of Action. **Front. Pharmacol.**, v. 7, n. 469, 2016.

LONGINO, J.T. Geographic variation and community structure in an ant -plant mutualism: *Azteca* and *Cecropia* in Costa Rica. **Biotropica**, v.21, p.126 -132, 1989.

LOPES, R.M. *et.al.* Flavonóides. **Biotecnologia Ciência e Desenvolvimento**, v.3, p. 14, 2010.

LORENZI, H.; SOUZA, H. M. Plantas ornamentais no Brasil: arbustivas, herbáceas e trepadeiras. 3 ed. São Paulo: Ed. **Nova Odessa: Plantarum**, p. 476. 2001.

LUCON JUNIOR, J. F. Avaliação da atividade microbicida de extratos vegetais sobre *Staphylococcus aureus* isolados de mastite bovina. **Dissertação (Mestrado em Qualidade e Produtividade Animal)**, Faculdade de Zootecnia e Engenharia de Alimentos, Universidade de São Paulo, Pirassununga, 2013.

LUSHCHAK, V. I. Free radicals, reactive oxygen species, oxidative stress and its classification. **Chemico-Biological Interactions**, v. 224, p. 164 - 175, 2014.

MACHADO, C.D. Padronização botânica e avaliação da atividade cardiovascular de folhas de *Cecropia pachystachya* Trécul, URTICACEA.2020. 93 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)** - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Paraná 2020.

MACHADO, E. G. *et al.* *Cecropia hololeuca*: A new source of compounds with potential anti-inflammatory action. **Natural Product Research**, v. 35, n. 16, p. 2772-2777, 2021.

MACHADO, C. D.; KLIDER, L. M.; TIRLONI, C. A. S. Ethnopharmacological investigations of the leaves of *Cecropia pachystachya* Trécul (Urticaceae): A native Brazilian tree species. **Journal of Ethnopharmacology**, v.270, p.113740, 2021.

MAQUIAVELI, C. C. *et al.* *Cecropia pachystachya* extract attenuated the renal lesion in 5/6 nephrectomized rats by reducing inflammation and renal arginase activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 158, p. 49 5 -7, 2014.

MARTINS, D. S. Efeito da *Cecropia pachystachya* na inflamação e no estresse oxidativo na úlcera gástrica induzida por naproxeno em camundongos. 2017. 77 f. **Dissertação (Mestrado em Farmacologia)** - Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2017.

MARÍN, L. *et al.* De novo biosynthesis of apigenin, luteolin, and eriodictyol in the actinomycete *Streptomyces albus* and production improvement by feeding and spore conditioning. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 921, 2017.

MCLAUGHLIN, J. L.; CHANG, C. J.; SMITH, D. L. "Bench-top" bioassays for the discovery of bioactive natural products: an update, p. 383-409. In: Rahman, A. (Org.). *Studies in Natural Product Chemistry*, 9th ed., **Elsevier**, Amsterdam, 1991.

MENEGUELLI, A. Z.; RIBEIRO, S. B.; JUNIOR, G. A. L.; SPIROTTTO, E. O.; SOUZA, J. H. G. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicas na saúde pública brasileira. **Enfermagem e Saúde Coletiva**, São Paulo, v. 1, n.1, p. 2-12, 2017.

MESQUITA, M. L. Potencial antitumoral de substâncias isoladas de plantas do Cerrado brasileiro: estudos preliminares do mecanismo de ação da atividade citotóxica. 2009. 223 f. **Tese (Doutorado em Ciências Médicas)** - Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

MEYER, B. *et al.* Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. **Planta medica**, v.45, n.5, p.31-34, 1982.

MICHELIN, D.C. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. **Rev Bras Farmacogn**, v.15, p. 316-320, 2005.

MONRO, A.K. The revision of species-rich genera: a phylogenetic framework for the strategic revision of *Pilea* (Urticaceae) based on *cpDNA*, *nrDNA*, and morphology. **American Journal of Botany**, v.93, n.3, p.426-441, 2006.

MONTORO, P. *et al.* Identification and quantification of components in extracts of *Uncaria tomentosa* by HPLC-ES/MS. **Phytochemical Analysis**. v.15, p.55-64, 2004.

MOSSMAN, T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **J. Immunol. Methods**, 65: 55-63, 1983.

MUKNE, A.P; VISWANATHAN, V; PHADATARE, A.G. Structure pre-requisites for isoflavones as effective antibacterial agents. **Pharmacognosy reviews**, v. 5, n. 9, p. 13, 2011.

NATHAN, C.; DING, A. Nonresolving inflammation. **Cell**, v. 140, n. 6, p. 871-82, 2010.

NETO, R. S.; GAGLIOTI, A. L. Urticaceae in Lista de Espécies da Flora do Brasil. **Jardim Botânico do Rio de Janeiro**, 2015. Disponível em <<http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB243>> Acessado em 08 jun.2022

NICHOLS, J. A.; KATIYAR, S. K. Skin photoprotection by natural polyphenols: anti-inflammatory, antioxidant and DNA repair mechanisms. **Archives of dermatological research**, v. 302, n. 2, p. 71-83, 2010.

NICOLETTI, M. A. *et al.* Principais interações no uso de medicamentos fitoterápicos. **Revista Infarma Ciências Farmacêuticas**, Brasília/DF, v.19, n.1, p.32-50. 2007.

OETTERER, M. Propriedades dos açúcares. In: OETTERER, M.; D'ARCE, M. A. B. R.; SPOTO, M. H. F. Fundamentos da ciência e tecnologia de alimentos. 1. ed. São Paulo: **Manole**, p. 135-192, 2006.

OLIVEIRA, V. B. *et al.* Atividade biológica e alcaloides indólicos do gênero *Aspidosperma* (Apocynaceae): uma revisão. **Rev Bras Plantas Med.** v.11, n.1, p.92-99, 2009.

OLIVEIRA, S. D. *et al.* Atividade antibacteriana e moduladora de *Cecropia pachystachya* Trécul sobre a ação de aminoglicosídeos. **Rev Cubana Plant Med**, Ciudad de la Habana, v. 19, n. 3, p. 121-132, 2014.

OLIVEIRA, G. L. S. Determinação da capacidade antioxidante de produtos naturais in vitro pelo método do DPPH: estudo de revisão. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 1, p. 36-44, 2015.

OLIVEIRA, N. T.; ALMEIDA, S. S. M. S. Análise fitoquímica, citotóxica e antimicrobiana do extrato bruto etanólico das folhas da espécie *Ambelania acida* Aublet (Apocynaceae). *Biota Amazôn.* **UNIFAP.** V.6, n.1, p.20-25, 2016.

OLIVEIRA, K.K.B; *et al.* Plantas medicinais utilizadas para tratar distúrbios gastrointestinais: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 9, p. e438997164-e438997164, 2020.

BULLETIN OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION (1998). Regulatory situation of herbal medicines. A world wide review. **WHO**, 1998.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Alma-Ata. In: Conferência Internacional sobre Cuidados Primários de Saúde. Brasília, 1979, 64 p. *apud* CONSELHO NACIONAL DE SECRETÁRIOS DE SAÚDE. Atenção Primária e Promoção da Saúde. Brasília: **CONASS**, 197 p. 2011.

ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD. Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. **Ginebra**, 75p., 2013.

ORTMANN, C. F. *et al.* Enriched Flavonoid Fraction from *Cecropia pachystachya* Trécul Leaves Exerts Antidepressant-like Behavior and Protects Brain Against Oxidative Stress in Rats Subjected to Chronic Mild Stress. **Neurotoxicity Research**, v. 29, n. 4, p. 469-483, 2016.

ORTMANN, C. F. *et al.* LC/QTOF profile and preliminary stability studies of an enriched flavonoid fraction of *Cecropia pachystachya* Trécul leaves with potential antidepressant like activity. **Biomedical Chromatography**, n. September 2016, p. 1–13, 2017.

PACHECO, N. R. Avaliação do potencial anti-inflamatório tópico do extrato metanólico da *Cecropia pachystachya* Trécul (Cecropiaceae). 2013. 73 f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)** - Universidade Federal de Juíz de Fora, Minas Gerais. 2009.

PACHECO, N. R. *et al.* *Cecropia pachystachya*: A Species with Expressive In Vivo Topical Anti-Inflammatory and In Vitro Antioxidant Effects. *Bio Med research international*, v. 2014, p. 301-294, 2014.

- PACKER, J. F.; LUZ, M. M. S. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. **Rev Bras Farmacogn**, 17: 102-107, 2007.
- PAGARE, S. *et al.* Secondary Metabolites of Plants and Their Role: Overview. **Current Trends in Biotechnology and Pharmacy**, v. 9, n. 3, p. 293-304, 2015.
- PALLUDETO, A. W. A.; FELIPINI, A. R. Panorama da literatura sobre a financeirização (1992-2017): uma abordagem bibliométrica. **Economia e sociedade**, v.28, n.1, p.313-337, 2019.
- PARAGINSKI, G. L. *In vitro* antibacterial activity and toxicity toward *Artemia salina* Leach of some triazene compounds. **Química Nova**, v.37, v.7, p. 1138-1144, 2014.
- PAREKH, J. *et al.* Efficacy of Aqueous and Methanol Extracts of Some Medicinal Plants for Potential Antibacterial Activity. **Turkish Journal of Biology**, v.29, p.203-10, 2005.
- PAULA C.C. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* e *in vivo* de *Conyza bonariensis* (L.) Cronquist (Margaridinha do Campo) e *Macrosiphonia velame* (A. St.-Hil.) Müli. Arg. (Velame Branco).2020. 96f. **Dissertação**. Universidade Federal de Mato Grosso, Cuiabá 2010.
- PAULA, J.E; COSTA, K. P. Densidade da madeira de 932 espécies nativas do Brasil. **Porto Alegre: Cinco Continentes**, v. 1, 2011.
- PEREIRA, C.K.B. Determinação dos constituintes químicos e avaliação das atividades biológicas da espécie *Cecropia pachystachya* Trécul (Urticaceae). 2015. 148f. Tese (Doutorado na Rede Nordeste de Biotecnologia). Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2015.
- PERGENTINO, S. D; FARIAS, N. F. F.; ALMEIDA, R. N. Influence of the chirality of (R)-(-)- and (S)-(+)-carvone in the central nervous system: a comparative tudy. **Chirality**, 19: 264-268, 2007.
- PIETTA, P. G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of natural products**, v. 63, n. 7, p. 1035- 1042, 2000.
- PIO-CORRÊA, M. Dicionário das Plantas Úteis do Brasil e das Exóticas Cultivadas, Rio de Janeiro: **Imprensa Nacional**, p. 200-212, 1978.
- PISOSCHI, A. M; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: a review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 97, p. 55-74, 2015.
- POLJSAK, B; ŠUPUT, D; MILISAV, I. Achieving the balance between ROS and antioxidants: when to use the synthetic antioxidants. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2013, 2013.
- PRAVALLIKA, P. L.; MOHAN, G. K.; RAO, K. V.; SHANKER, K. Biosynthesis, characterization and acute oral toxicity studies of synthesized iron oxide nanoparticles using ethanolic extract of *Centella asiatica* plant. **Materials Letters**, 236, 256-259, 2019.

PRÍNCIPE, C.R.; SPIRA, B. The effect of sixteen medicinal plants used in the Brazilian pharmacopoeia on the expression and activity of glutathione S -transferase in hepatocytes and leukemia cells. *Pharmaceutical Biology*, v. 47, n. 12, p. 1192–1197, 2009.

RAHAL, A. *et al.* Oxidative stress, prooxidants, and antioxidants: the interplay. **BioMed research international**, v. 2014, 2014.

RAMAN, V. *et al.* Microscopic characterization and HPTLC of the leaves, stems and roots of *Fadogia agrestis*-an African folk medicinal plant. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, p. 631-639, 2018.

RANG, H. P; DALE, M.M; RITTER, J. M; MOORE, P. K. **Farmacologia**. 10a ed., Elsevier, 2012.

RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v.39. p. 603-613, 2001.

REDONDO-BLANCO, S. *et al.* New insights toward colorectal cancer chemotherapy using natural bioactive compounds. **Frontiers in pharmacology**, v. 8, p. 109, 2017.

REVANKAR, H. M. *et al.* Coumarins scaffolds as COX inhibitors. **Bioorganic Chemistry**, v. 71, p. 146–159, 2017.

RIBEIRO, S. M. R. *et al.* A formação e os efeitos das espécies reativas de oxigênio no meio biológico. **Bioscience journal**, v. 21, n. 3, 2006.

RIBEIRO G. L. SBMFC entrevista Lucas Gaspar Ribeiro: Vamos falar sobre PICS? **SBMFC**, Rio de Janeiro, 26 jan. 2018. Disponível em: <https://www.sbmfc.org.br/noticias/sbmfc-entrevista-lucas-gaspar-ribeiro-vamos-falar-sobrepics>

RICE-EVANS C. A; MILLER, N.; PAGANGA G. Antioxidant properties of phenolic compounds. **Trends in Plant Science**, v. 2, n.4, p. 152-159, 1997.

RINNERHALER, M. *et al.* Oxidative stress in aging human skin. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 545-589, 2015.

RIVERA-MONDRAGÓN, A. *et al.* Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. **Pharmaceutical biology**, v.55, n.1, p.1500-1512, 2017.

ROBERTS, M.; STRACK, D.; WINK, M. Biosynthesis of Alkaloids and Betalains. **Annual Plant Review**, v. 40, p. 20-91, 2010.

ROCHA, L. P. B. da. *et al.* Use of medicinal plants: History and relevance. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 10, p. e44101018282, 2021.

ROMANIUC-NETO, S.; GAGLIOTI, A. L.; GUIDO, B. M. O. *Urticaceae* Juss. do Parque Estadual das Fontes do Ipiranga, São Paulo, SP, Brasil. **Hoehnea**, v.36, n.1, p.193-205, 2009.

- ROSA, H. H. *et al.* Avaliação in vitro da ação citotóxica de *Cecropia pachystachya* Trécul, embaúba. 2016.
- SANTOS, R. L. *et al.* Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Revista brasileira plantas medicinais**. Paulínia/SP, v.13, n. 4. p. 486-491. 2011.
- SANTOS, M. C; TESSER C. D. Um método para a implantação e promoção de acesso às Práticas Integrativas e Complementares na Atenção Primária à Saúde. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 11, p. 3011-3024, 2012.
- SANTURIO, J. M. *et al.* Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de orégano, tomilho e canela frente a sorovares de *Salmonella enterica* de origem avícola. **Ciência Rural**, 37(3), 803-808, 2007.
- SAVATOVIĆ, S. M. *et al.* Kinetic behaviour of DPPH radical scavenging activity of tomato waste extracts. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 77, n. 10, p. 1381-1389, 2012.
- SCAZZOCCHIO, F. *et al.* Multifactorial aspects of antimicrobial activity of propolis. **Microbiol Res**. v.161, n.4, p.327-333, 2006.
- SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; ATHAYDE, M.; SAPONINAS, L. In: Simões, C.M.; Schenkel, E. P.; Gosmann, G.; Mello, J. C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P. R. **Farmacognosia: da planta ao medicamento** .3 eds. Porto Alegre: Ed. UFRGS/Ed. UFSC, cap.27, p.597-619, 2001.
- SCHINELLA, G. *et al.* Anti-inflammatory apoptotic activities of pomolic acid isolated from *Cecropia pachystachya*. **Planta Medica**, Nova York, v. 74, p. 215-220, 2008.
- SCHOFIELD, P.; MBUGUA, D. M.; PELL, A. N. Analysis of condensed tannins: a review. **Animal Feed Sci Technol**. v.91, n.1-2, p.21-40, 2001.
- SCHULZ, H; MALGORZATA B. Identification and quantification of valuable plant substances by IR and Raman spectroscopy. **Vibrational Spectroscopy** v.43, n. 1, p. 13-25, 2007.
- SHIN, S. *et al.* Ameliorating effect of Akebia quinata fruit extracts on skin aging induced by advanced glycation end products. **Nutrients**, v. 7, n. 11, p. 9337-9352, 2015.
- SHINOHARA, M.; MIRAKAJ, V.; SERHAN, C.N. Functional Metabolomics Reveals Novel Active Products in the DHA Metabolome. **Front.Immunol**, n. 3, v. 81, 2012.
- SIDDIQUI, M. *et al.* Flavonoids alleviate peripheral neuropathy induced by anticancer drugs. **Cancers**, v. 13, n. 7, p. 1576, 2021.
- SIEDENTOPP, U. El regaliz, una planta medicinal eficaz para la tos y las efecciones de estómago. **Revista Internacional de Acupuntura** [online], v.2, n.2, 2008.
- SILVA, E. L. P. *et al.* Avaliação do perfil de produção de fitoterápicos para o tratamento de ansiedade e depressão pelas indústrias farmacêuticas brasileiras. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 1, p. 3119-3135, 2020.

- SILVA, M. C.; CARVALHO, J. C. T. **Plantas Medicinais**: In: J. C. T. Carvalho, Fitoterápicos. Antiinflamatórios. Aspectos químicos, farmacológicos e aplicações terapêuticas. 1ª Ed. Ribeirão Preto: Tecmed, 2014.
- SILVA, V. A. *et al.* Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana do extrato da *Lippia sidoides* Cham. Sobre isolados biológicos de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas medicinais**, v. 12, n. 4, p. 452-455, 2010.
- SILVA, F. M.; AQUILA, M. E. A. Potencial alelopático de espécies nativas na germinação e crescimento inicial de *Lactuca sativa* L. (Asteraceae). **Acta bot Bras.** v.20, n.1, p.61-69, 2006.
- SILVEIRA, Y. M. S.C; RAMIRES, J. C.L. O uso de plantas medicinais na área urbana de Montes Claros-MG: reflexões a partir da população atendida na estratégia saúde da família do bairro Morrinhos. **Revista Cerrados**, v. 12, n.1, p. 181-198, 2014.
- SIMÕES, V.N.; MINGUZZI, S. Estudo Fitoquímico e Testes Biológicos das Folhas da *Cecropia pachystachya* Trécul. **Anais do 7º ENIC**, 2011.
- SIMÕES, C. *et al.* **Farmacognosia da planta ao medicamento**. 2ª ed. rev. Porto Alegre/ Florianópolis: Ed Universidade /UFRGS/ Ed. Universidade/ UFSC, 2000.
- SISGEN. 2022. Pesquisadores deverão obrigatoriamente suas pesquisas no SisGen. Disponível em:
<<https://wp.ufpel.edu.br/epitte/files/2018/09/SisGen.pdf?file=2018/09/SisGen.pdf>>.
Acesso em: 01 jun. 2022
- SKEHAN, P. New colorimetric cytotoxicity assay for anticancer – drug screening. **J. Natl. Cancer Inst.**, v.82, n.13, p.1107-1112, 1990.
- SONNENBERG, F.G.; ARTIS, D. Innate lymphoid cells in the initiation, regulation and resolution of inflammation. **Nature Medicine**. v.21, 698-708, 2015.
- SOUSA S.A. *et al.* Phytochemical screening assessment, antioxidante capacity and antimicrobial susceptibility of extracts from *Cecropia pachystachya* Trécul. Cecropiaceae (Urticaceae) as source for herbal medicines development. **Intern J Pharmacognosy**, v.2, n.12, p.570-576, 2015.
- SOUZA, D. O. *et al.* Atividade antibacteriana e moduladora de *Cecropia pachystachya* Trécul sobre a ação de aminoglicosídeos. *Revista Cubana de Plantas Medicinales*, v.19, n.1, p.121-132, 2014.
- SOUZA, R. O. S. Potencial antioxidante de extratos obtidos a partir de resíduos de frutos amplamente consumidos no estado do Amazonas.2014.93f. **Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)** – Universidade Federal do Amazonas, AmazonasFarmacêuticas, 2014.
- STEHMANN, J. R.; SOBRAL, M. Biodiversidade no Brasil. In: SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P., *et al* (Ed.). **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento**. Porto Alegre: Artmed, cap. 1, p.1-10, 2017.

SUFFREDINI, I. B. *et al.* Screening of antibacterial extracts from plants native to the Brazilian Amazon Rain Forest and Atlantic Forest. **Braz J Med Biol Res**, v.37, p. 379-384, 2004.

SUN, Y. *et al.* Metabolic changes of H₂S in smokers and patients of COPD which might involve in inflammation, oxidative stress and steroid sensitivity. **Scientific Reports**, v. 12, n. 5, 2015.

SWAMY, M. K.; AKHTAR, M. S.; SINNIHAH, U. R. Antimicrobial Properties of Plant Essential Oils against Human Pathogens and Their Mode of Action: An Updated Review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1-21, 2016.

SYTSMA, K. J *et al.* Urticalean rosids: circumscription, rosid ancestry, and phylogenetics based on *rbcL*, *trnLF*, and *ndhF* sequences. **American Journal of Botany**, v.89, p.1531-1546, 2002.

TAIZ, L. *et al.* **A. Fisiologia e Desenvolvimento Vegetal**. 6^a Ed., Porto Alegre, Artmed, 2017.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia Vegetal**. 3^a Ed., Porto Alegre, Artmed, 2004.

TANAE, M. M. *et al.* Chemical standardization of the aqueous extract of *Cecropia glaziovii* Sneth endowed with antihypertensive, bronchodilator, antiacid secretion and antidepressant-like activities. **Phytomedicine**. v.14, n.5, p.309-313, 2007.

Technical Committee ISO/TC 194 (2009) Biological Evaluation of Medical Devices - Part 5: Tests For. In Vitro Cytotoxicity, ISO Guide 10993-5.

TORRES K. R. Os arranjos produtivos locais (APL) no contexto da implementação da Política e do Programa Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos.2013. 125 f. **Dissertação (Mestrado em Saúde Pública)** Escola Nacional de Saúde Pública/Fiocruz. Rio de Janeiro. 2013.

TOYAMA, G. *et al.* Evaluation of different periodontal treatments modes for patients with type 2 diabetes mellitus. **Journal of Public Health**, v. 22, p. 529-534, 2014

TROMBETTA, D. *et al.* Mechanisms of antibacterial action of three monoterpenes. **Antimicrobials Agents Chemotherapy**, v.49, n.6, 2005.

UCHÔA, V. T. *et al.* Antimalarial activity of compounds and mixed fractions of *Cecropia pachystachya*. **Drug Development Research**, Estados Unidos, v. 71, p. 82-91, 2010.

VALKO, M. *et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, p. 44-84, 2007.

VALVERDE, A. V. *et al.* Introdução da Fitoterapia no SUS: contribuindo com a Estratégia de Saúde da Família na comunidade rural de Palmares, Paty do Alferes, Rio de Janeiro. **Revista Fitos**, Rio de Janeiro, 12(1): 27-40, 2018.

VAN ECK, N; WALTMAN, L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. **Scientometrics**, v.84, n.2, p. 523-538, 2010

VELÁZQUEZ, E. *et al.* Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. **Fitoterapia**, v. 74, n. 1-2, p. 91-97, 2003.

VILADOMAT, F; BASTIDA, J. General overview of plant secondary metabolism. **Plant biology and biotechnology**, p. 539-568, 2015.

WEIDINGER, A.; KOZLOV, A. V. Biological Activities of Reactive Oxygen and Nitrogen Species: Oxidative Stress versus Signal Transduction. **Biomolecules**, v. 5, n. 2, p. 472- 84, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine 2019 [Internet]. **Geneva**: World Health Organization; 2019
Disponível em:
<<https://www.who.int/traditionalcomplementaryintegrativemedicine/WhoGlobalReportOnTraditionalAndComplementaryMedicine2019.pdf>> Acesso em: 24 jun. 2022

WRIGHT, G. D. The antibiotic resistome: the nexus of chemical and genetic diversity. **Nature Reviews Microbiology**, v.5, n. 1, p.175-186, 2007.

YAN, X. *et al.* Vanillin protects dopaminergic neurons against inflammation-mediated cell death by inhibiting ERK1/2, p38 and the NF- κ B signaling pathway. **Int. J. Mol. Sci.** vol. 18, n. 2, p.389, 2017.

YAZBEK, P. B. *et al.* Plants utilized as medicines by residents of Quilombo da Fazenda, Núcleo Picinguaba, Ubatuba, São Paulo, Brazil: A participatory survey. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 244, p. 112123, 2019.

YUNES, R. A.; CECHINEL FILHO, V. In: YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. (Org.). Plantas Medicinais sob a Ótica da Química Medicinal Moderna. **Chapecó: Argos**, 2001.

ZAGO, L.M.S.; MOURA, M.E.P. Vinte e dois anos de pesquisa sobre plantas medicinais: uma análise cienciométrica. **Tecnia, Goiânia**, v. 3, n. 1, p. 257-173, 2018.

ZHOU, R. P. *et al.* Chlorogenic Acid Prevents Osteoporosis by Shp2/PI3K/Akt Pathway in Ovariectomized Rats. **PLoS One**, v. 11, n. 12, 2016.

ZIEGLER, J. J.; FACCHINI, P. J. Alkaloid biosynthesis: metabolism and trafficking. **Annual review of plant biology**, v. 59, n. 1, p. 735–69, 2008.

ZILLICH, O. V. *et al.* Polyphenols as active ingredients for cosmetic products. **International journal of cosmetic science**, v. 37, n. 5, p. 455-464, 2015.