

# **UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ**

**CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA**

**Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos *in silico* PreADMET e docagem molecular com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina**

**PENINA SOUSA MOURÃO**

**ORIENTADORA: PROF. DRA. VALDILÉIA TEIXEIRA UCHÔA**

**COORIENTADOR: PROF. DR. WELLINGTON DOS SANTOS ALVES**

Teresina – PI  
2022

# **UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ**

CENTRO DE CIÊNCIAS DA NATUREZA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA

**Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos *in silico* PreADMET e docagem molecular com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina**

**PENINA SOUSA MOURÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Mestre em Química – Área de concentração: Química  
Orientadora: Profa. Dra. Valdiléia Teixeira Uchôa  
Coorientador: Prof. Dr. Wellington dos Santos Alves

Teresina – PI

2022

M929i Mourão, Penina Sousa.  
Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos *in silico* PreADMET e docagem molecular com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina / Penina Sousa Mourão. - 2022.  
85 f.

Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual do Piauí – UESPI, Mestrado em Química, *Campus* Poeta Torquato Neto, Teresina - PI, 2022.  
"Área de concentração: Química."  
"Orientadora: Profa. Dra. Valdiléia Teixeira Uchôa."  
"Coorientador: Prof. Dr. Wellington dos Santos Alves."

1. Cecropiaceae. 2. Beccaridiol. 3. DPOC. 4. Sitostenona.  
5. Embaúba. I. Título.

CDD: 544

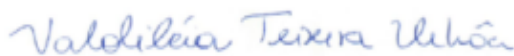
**Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e  
folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos *in silico* PreADMET e  
docagem molecular com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina**

**PENINA SOUSA MOURÃO**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química da  
Universidade Estadual do Piauí, como parte dos requisitos necessários à obtenção do  
título de Mestre em Química – Área de concentração: Química

Aprovado em 26 de agosto de 2022.

Membros da Banca:



---

Profa. Dra. Valdíleia Teixeira Uchôa  
(Presidente/Orientadora – UESPI)



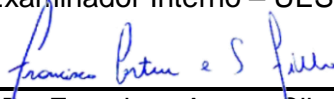
---

Prof. Dr. Wellington dos Santos Alves  
(Coorientador - UESPI)



---

Prof. Dr. Evandro Paulo Soares Martins  
(Examinador Interno – UESPI)



---

Prof. Dr. Francisco Artur e Silva Filho  
(Examinador Externo – UESPI)

---

Prof. Dr. Francisco das Chagas Alves Lima  
(Suplente Externo – UESPI)

Teresina – PI

2022

*Dedicatória*

*A Deus e a minha família: Antônio Mourão  
(pai), Amparo (mãe), Sarai (irmã) e Calebe (irmão).*

## **AGRADECIMENTOS**

---

- ❖ Primeiramente a Deus por me conceder a vida e a cada oportunidade em minha vida.
- ❖ A minha família (pai, mãe e irmãos), por todo amor, e por sempre estarem comigo me incentivando, e fazendo de tudo para que eu consiga realizar meus sonhos;
- ❖ A minha florzinha (Orientadora), Profa Dra Valdiléia Teixeira Uchôa, pela maravilhosa orientação, ensinamentos, por sempre está presente e pela amizade;
- ❖ Ao meu coorientador Prof. Wellington dos Santos Alves, pela orientação, compreensão e ensinamentos.
- ❖ A cada um dos professores que compõem o programa de pós-graduação em química da UESPI, pelos ensinamentos e incentivos;
- ❖ A cada um dos meus amigos, tanto os de fora do domínio acadêmico como aqueles que conheci no mestrado, pela amizade e carinho;
- ❖ A cada um daqueles que contribuiu para que este trabalho fosse realizado, em especial ao aluno de IC Rafael (foi minhas mãos e pés durante todo o projeto);
- ❖ A todos do grupo de pesquisa Produtos Naturais, o qual faço parte, pelo acolhimento;
- ❖ A UESPI, PPGQ-UESPI e ao GERATEC, pela oportunidade de realizar uma pós-graduação a nível de mestrado e pelo espaço concedido;
- ❖ As instituições IFPI, UFPI, IFAL, Centro Nordestino de Aplicação e Uso da Ressonância Magnética Nuclear – CENAUREMN da Universidade Federal do Ceará, Universidade Federal de Alagoas e ao Grupo de Pesquisa em Química Quântica Computacional e Planejamento de Fármacos (GPQQCPF) pela parceria.
- ❖ A FAPEPI pela bolsa concedida.

*Epígrafe*

*“O temor do SENHOR é princípio da ciência; os  
loucos desprezam a sabedoria e a instrução (Pv  
1:7).”*

*(Bíblia)*

## RESUMO

**MOURÃO, P.S. Identificação de compostos bioativos nos extratos etanólico das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* Tréc. e estudos *in silico* PreADMET e docagem molecular com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina. 2022. 87 p. Dissertação (Mestrado em Química) – Universidade Estadual do Piauí. Teresina.**

As plantas medicinais são amplamente estudadas, devido seus compostos fitoquímicos possuírem um potencial terapêutico para tratamento de diversas doenças. A *Cecropia pachystachya* Tréc., popularmente conhecida por embaúba, pertence à família Cecropiaceae, sendo utilizada pela população no tratamento de bronquite, asma, pressão alta, febre, e como diurético. Suas ações farmacológicas como anti-inflamatória, antioxidante, efeito cardiotônico, sedativo entre outros já foram comprovados cientificamente. Com isso, o objetivo deste trabalho é identificar compostos bioativos dos extratos etanólico das raízes e das folhas da *C. pachystachya* (ERCP e EFCP), bem como verificar a afinidade destes metabólitos com as enzimas 5-Lipoxigenase (5-LOX) e  $\alpha$ -1-antitripsina por meio de testes *in silico*. O isolamento dos compostos do ERCP foi realizado por cromatografia clássica e a identificação foi realizada utilizando técnicas de CG-EM CLAE, Infravermelho (IV) e Ressonância Magnética Nuclear (RMN). Após a identificação e/ou isolamento dos compostos bioativos, estes foram submetidos ao estudo *in silico* que se procedeu na realização de simulações PreADMET e cálculos de docagem molecular. Os compostos bioativos identificados foram: L - (+) - ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato, hexadecanoato de etila, (9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila, (Z)-octadec-9-enoato de etila, octadecanoato de etila, fitol, ácido linoleico e 2,2-dicloroacetato tridec-2-inil por CG-EM; ácido clorogênico, catequina, epicatequina, seringaldeído, ácido cumárico por CLAE;  $\beta$ -sitosterol, sitostenona, beccaridiol, ácido tormêntico, lupeol,  $\alpha$  e  $\beta$ -amirina por técnicas de cromatografia clássica, IV, RMN <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. As propriedades ADMET (Absorção, Distribuição,



Metabolização, Excreção e Toxicidade) foram determinadas para cada composto bioativos. O beccaridiol mostrou melhor afinidade com a enzima 5-LOX e a sitostenona apresentou melhor afinidade com a enzima  $\alpha$ -1-antitripsina. Diante disso, temos que a *C. pachystachya* estudada apresenta uma gama diversificada de metabólitos secundários, tendo estes apresentado interações relevantes com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina. Ressaltando assim que a embaúba pode ser empregada em estudos experimentais *in vivo* como uma forma de tratamento alternativo a doenças pulmonares crônicas.

**Palavras-chave:** Cecropiaceae, beccaridiol, DPOC, sitostenona, embaúba.

## ABSTRACT

The medicinal plants are widely studied because their phytochemical compounds have a therapeutic potential for the treatment of various diseases. “embaúba”, belongs to the Cecropiaceae family, and is used by the native population in the treatment of bronchitis, asthma, high blood pressure, fever, and as a diuretic. Its pharmacological actions such as anti-inflammatory, antioxidant, cardiogenic effect, sedative and others have been scientifically proven. Thus, the objective of this work is to identify bioactive compounds from ethanolic extracts of the roots and leaves of *C. pachystachya* (ERCP and EFCP), as well as to verify the affinity of these metabolites with the enzymes 5-Lipoxygenase (5-LOX) and  $\alpha$ -1-antitrypsin through *in silico* tests. Isolation of the compounds from ERCP was performed by classical chromatography and identification was carried out using GC-MS, HPLC, Infrared (IR) and Nuclear Magnetic Resonance (NMR) techniques. After the identification and/or isolation of the bioactive compounds, they were subjected to the *in silico* study that proceeded in performing PreADMET simulations and molecular docking calculations. The bioactive compounds identified were: L - (+) - ascorbic acid 2,6-dihexadecanoate, ethyl hexadecanoate, ethyl (9E,12E)-octadec-9,12-dienoate, ethyl (Z)-octadec-9-enoate, ethyl octadecanoate, phytol, linoleic acid and tridec-2-ynyl 2,2-dichloroacetate by GC-MS; chlorogenic acid, catechin, epicatechin, syringaldehyde, coumaric acid by CLAE;  $\beta$ -sitosterol, sitostenone, beccaridiol, tormentic acid, lupeol,  $\alpha$ - and  $\beta$ -amyrin by classical chromatography, IR, <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR techniques. ADMET properties were determined for each bioactive compound. Beccaridiol showed better affinity for the 5-LOX enzyme and sitostenone showed better affinity for the  $\alpha$ -1-antitrypsin enzyme. Thus, we have that the *C. pachystachya* studied presents a diverse range of secondary metabolites, and these showed relevant interactions with the enzymes 5-LOX and  $\alpha$ -1-antitrypsin. Thus, we emphasize that the embaúba can be employed in *in vivo* experimental studies as a form of alternative treatment for chronic pulmonary diseases.

**Keywords:** Cecropiaceae, beccaridiol, DPOC, sitostenone, embaúba.

## LISTA DE FIGURAS

---

<b>Figura 1.1</b> Estrutura das enzimas alvos da DPOC.....	15
<b>Figura 2.1.</b> Plantas medicinais: função dos metabólitos.....	18
<b>Figura 2.2.</b> <i>Cecropia pachystachya</i> Trécul. ....	19
<b>Figura 3.1</b> Produção dos extratos etanólico das raízes e folhas da <i>C. pachystachya</i> . .....	25
<b>Figura 4.1</b> Prospecção fitoquímica dos extratos ERCP e EFCP nas proporções 1:1 e 2:1.....	33
<b>Figura 4.2</b> Compostos identificado por CG-EM nos extratos ERCP e EFCP que apresentaram maior percentual de área. 28. L - (+) – ácido ascórbico -2,6- dihexadecanoato, 30/92. hexadecanoato de etila, 39. (9 <i>E</i> ,12 <i>E</i> )-octadeca-9,12- dienoato de etila, 40. (Z)-octadec-9-enoato de etila, 42/105. octadecanoato de etila.....	38
<b>Figura 4.3</b> Cromatograma do ERCP e EFCP em comparação com os padrões, 290 nm.....	42
<b>Figura 4.4</b> Compostos identificados nos extratos ERCP e/ou EFCP por análise de CLAE. 123. ácido clorogênico, 124. catequina, 125. epicatequina, 126. seringaldeído, 127. ácido cumárico.....	42
<b>Figura 4.5</b> Compostos identificados e isolados do ERCP. 128. β-sitosterol, 129. sitostenona, 130. beccaridiol, 131. ácido tormentico, 132. lupeol, 133. α-amirina e 134. β-amirina.....	46
<b>Figura 4.6</b> Espectro IV, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C utilizados para identificação do composto <b>128</b> .....	47
<b>Figura 4.7</b> Espectro IV, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C utilizados para identificação do composto <b>129</b> .....	48
<b>Figura 4.8</b> Espectro IV, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C utilizados para identificação do composto <b>130</b> .....	50
<b>Figura 4.9</b> Espectro IV, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C utilizados para identificação do composto <b>131</b> .....	52
<b>Figura 4.10</b> Espectro IV, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C utilizados para identificação do composto <b>132</b> .....	54
<b>Figura 4.11</b> Espectro IV, RMN de <sup>1</sup> H e <sup>13</sup> C utilizados para identificação do composto <b>133 e 134</b> .....	55

**Figura 4.6** Representação dos complexos que apresentaram melhores resultados de docagem com A) enzima 5-LOX e B) enzima  $\alpha$ -1-antitripsina.....66

## LISTA DE TABELAS

---

<b>Tabela 3.1.</b> Pesagem das raízes e folhas antes e depois de triturar.....	25
<b>Tabela 3.2</b> Compostos bioativos isolados e/ou identificados dos extratos etanólicos das raízes e folhas da <i>C. pachystachya</i> : identificação PubChem CID, fórmula e peso molecular.....	30
<b>Tabela 4.1.</b> Prospecção fitoquímica do extrato ERCP e EFCP nas proporções 1:1 e 2:1.....	32
<b>Tabela 4.2</b> Compostos identificados na análise por CG-EM do ERCP.....	34
<b>Tabela 4.3</b> Compostos identificados na análise por CG-EM do EFCP.....	36
<b>Tabela 4.4</b> Tempo de retenção (min) e quantificação dos compostos identificados no ERCP.....	41
<b>Tabela 4.5</b> Tempo de retenção (min) e quantificação dos compostos identificados no EFCP.....	41
<b>Tabela 4.6</b> Predições ADMET dos compostos bioativos identificado no ERCP e EFCP.....	57
<b>Tabela 4.7</b> Predições ADMET dos compostos bioativos isolados do ERCP.....	58
<b>Tabela 4.8</b> Docagens com a enzima 5-LOX (PDB: 3V92) e os compostos identificados no ERCP e EFCP e compostos isolados no ERCP.....	67
<b>Tabela 4.9</b> Docagens com a enzima $\alpha$ -1-antitripsina (PDB:1KCT) e os compostos identificados no ERCP e EFCP e compostos isolados no ERCP.....	68

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

---

**ADT** – Autodock Tools

**BBB** - Blood-Brain Barreir

**CaCo-2** – células extraídas de adenoma carcinoma de cólon humano

**CCD** – Cromatografia de Camada Delgada

**CG-EM** – Cromatografia gasosa acoplada na espectrometria de massas

**CLAE** – Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

**COVID-19** – Doença do coronavírus

**CYP450** – Citocromo 450

**DPPH** – radical 1,1-difenil-2-picrilhidrazil

**DPOC** – Doença Pulmonar Obstrução Crônica

**EFCP** – Etanólico das folhas da *C. pachystachya*

**ERCP** – Etanólico das raízes da *C. pachystachya*

**HIA** - Human Intestinal Absorption

**IFPI** – Instituto Federal do Piauí

**IV** – Infravermelho

**N.I.** – Número de identificação

**OECD 423** – Organisation for Economic Co-operation and Development

**PreADMET** – Predições de Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade

**PDB** – Protein Data Bank

**P-gP** - glicoproteína P

**PM 2,5** – Material particulado 2,5

**PPB** - Plasm Protein Binding

**QSAR** - Relação Quantitativa Estrutura/Atividade

**RMN** – Ressonância magnética nuclear

**TBARS** - ácido tiobarbitúrico

**TA 100** – Teste de Ames linhagem de células 100

**TA1535** - Teste de Ames linhagem de células 1535

**UESPI** – Universidade Estadual do Piauí

**UFDPa** – Universidade Federal do Delta Parnaíba

**UFPI** – Universidade Federal do Piauí

**u. m. a.** – unidade de massa atômica

**UTI** – Unidade de Tratamento Intensivo

**VEF1** - Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

**5-LOX** – 5-Lipoxigenase

**+S9** – com ativação metabólica

**-S9** – sem ativação metabólica

## SUMÁRIO

---

<b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO</b> .....	<b>13</b>
1.1 Objetivos .....	15
1.1.1 <i>Gerais</i> .....	15
1.1.2 <i>Específicos</i> .....	15
<b>CAPÍTULO 2 – REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>17</b>
2.1 Plantas medicinais.....	17
2.2 <i>Cecropia pachystachya</i> Tréc.....	18
2.3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica .....	20
2.4 Estudos <i>in silico</i> .....	22
<b>CAPÍTULO 3 – METODOLOGIA EXPERIMENTAL</b> .....	<b>24</b>
3.1 Produção dos extratos.....	24
3.2 Prospecção Fitóquímica .....	25
3.2.2 <i>Teste de Esteroides e Triterpenos</i> .....	26
3.2.3 <i>Teste de Flavonoides</i> .....	26
3.2.4 <i>Teste de Saponinas</i> .....	26
3.2.5 <i>Teste de Alcaloides</i> .....	26
3.3 Análise por Cromatografia Gasosa –Espectro de Massa (CG-EM) dos ERCP e EFCP.....	27
3.4 Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) do ERCP e EFCP...27	
3.5 Fracionamento dos extratos etanólicos das raízes (ERCP).....	28
3.6 Propriedades ADMET.....	29
<b>3.7 Docagens moleculares</b> .....	<b>30</b>
<b>CAPÍTULO 4 – RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>32</b>
4.1 Prospecção Fitoquímica .....	32
4.2 Análise por CG-EM do ERCP e EFCP .....	33
4.3 Análise por CLAE do ERCP e EFCP .....	40
4.4 Identificação e isolamento de compostos do ERCP.....	46
4.5 Predições ADMET dos compostos identificados /isolados dos ERCP e EFCP....56	
4.6 Analise das docagens moleculares dos compostos identificados e/ou isolados dos ERCP e EFCP.....	63



<b>CAPÍTULO 5 – CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>70</b>
<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>71</b>
<b>APÊNDICE A.....</b>	<b>85</b>

# Capítulo 1

## INTRODUÇÃO

---

O mundo científico, vem sempre inovando em pesquisas para o desenvolvimento de novas formas de tratamento de doenças. Uma das alternativas que tem crescido muito nos últimos anos é o uso de plantas medicinais no tratamento de doenças, por apresentarem diversas propriedades farmacológicas como antioxidantes, anti-inflamatórias, antidepressivas, hipoglicêmicas, entre outras.<sup>1,2</sup> A espécie *Cecropia pachystachya* Tréc. (syn.: *Cecropia adenopus* Mart.), da família Cecropiaceae<sup>3</sup>, é uma árvore ereta, de 5-15 metros de altura, com troncos vazios e segmentados, onde as formigas (*Azteca*) vivem em metabiose.<sup>4,5</sup>

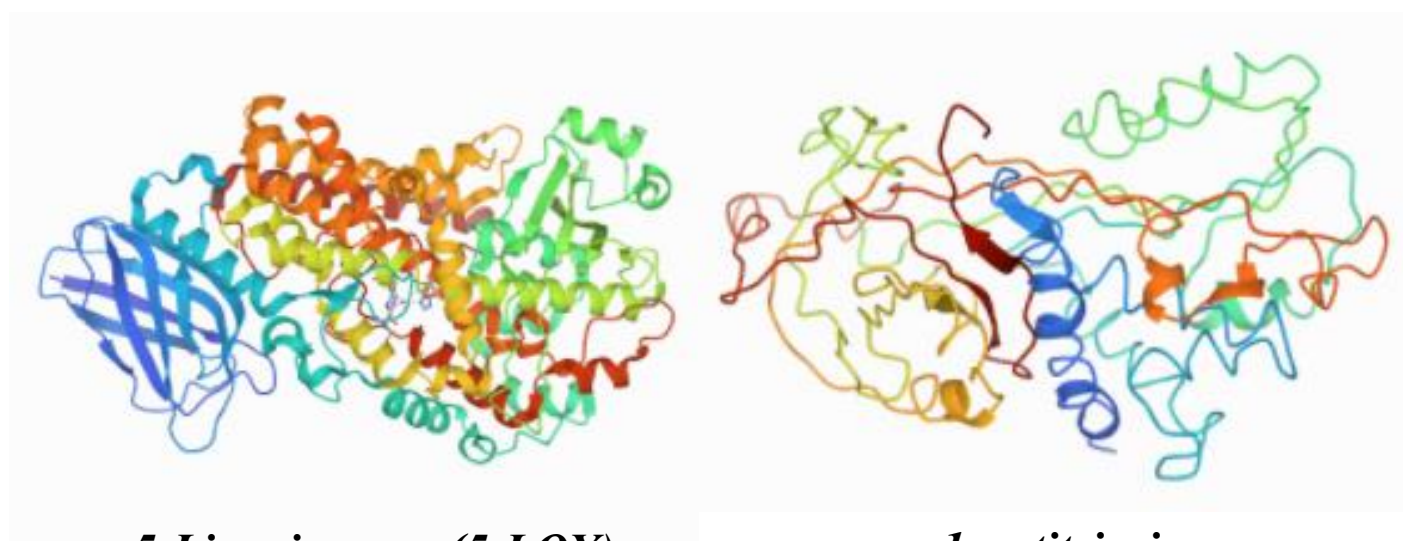
A *C. pachystachya* é comum em todo território brasileiro<sup>6,7</sup> sendo conhecida popularmente como “embaúba”<sup>7,8-10</sup> e é usada pela população nativa no tratamento de bronquite, asma, pressão alta, febre e como diurético.<sup>11-13</sup> As folhas apresentam atividade broncodilatadora e efeito cardiovascular,<sup>14,15</sup> possui ação cardiotônica e sedativa,<sup>15,16</sup> propriedade antioxidante<sup>15,17</sup> e atividade anti-inflamatória e apoptótica.<sup>15,18</sup> Estudos fitoquímicos da planta revelaram a presença dos triterpenos,  $\alpha$ -amirina, ácido ursólico, ácido oleanólico<sup>19</sup>, ácido pomólico<sup>18</sup>, sitostenona<sup>5</sup>, do esteroide  $\beta$ -sitosterol<sup>19-21</sup>, ácido tormêntico<sup>20</sup> e compostos fenólicos isoorientina, orientina, isovitexina, vitexina, rutina e ácido clorogênico.<sup>22</sup>

Os estudos com plantas medicinais envolvem uma sequência de passos, que incluem o estudo etnológico, produção dos extratos, estudos fitoquímicos, isolamento de compostos bioativos e testes de avaliação farmacológicas, que podem ser realizados *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. Dentre os testes *in silico*, as predições PreADMET (Predição de Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade) e a docagem molecular vem sendo muito utilizadas e tem se mostrado uma ferramenta eficiente. No PreADMET é possível realizar testes de teóricos para avaliar a Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade de moléculas candidatas a fármacos, bem como a semelhança desta a uma droga.<sup>23</sup>

Já a docagem molecular, também conhecido como atracamento, ancoragem, acoplamento ou docking molecular, consiste na busca do “encaixe perfeito”, sendo este entre duas moléculas simultaneamente, por exemplo uma molécula candidata a fármaco e uma enzima/proteína relacionada a uma doença. Essa interação ocorre no sítio ativo da enzima e é chamada de ‘complexo’, baseado no modelo “chave-fechadura” que assim pode ser usado para estimar a afinidade de ligação e priorizar as moléculas que “melhor” se ligam ao alvo biológico.<sup>24</sup>

Plantas com atividades farmacológicas antioxidantes e anti-inflamatórias são muito visadas em estudos que envolvem a busca de tratamentos alternativos para a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC).<sup>2</sup> A DPOC é um conjunto de doenças respiratórias crônicas, caracterizada por uma inflamação pulmonar persistente, obstrução do fluxo das vias aéreas e destruição dos alvéolos pulmonares.<sup>25,26</sup> Esta inflamação é marcada pela presença de células inflamatórias como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, e por interleucinas 1 $\beta$  e 6.<sup>27</sup> Os leucotrienos, marcadores lipídicos de inflamação derivado do ácido araquidônico, também estão relacionados a inflamações pulmonares. Em sua biossíntese a enzima 5-Lipoxigenase (5-LOX), atua como catalisador e é expressa como vários leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos), macrófagos e linfócitos, sendo estes antes citados como células inflamatórias da DPOC.<sup>28,29</sup> Os principais fatores de causa pra DPOC são o tabagismo ativo e passivo, inalação de gases nocivos e de pequenas partículas (PM<sub>2,5</sub>) e a deficiência genética da enzima  $\alpha$ -1-antitripsina.<sup>2</sup>

A  $\alpha$ -1-antitripsina é um inibidor de protease da glicoproteína codificado pelo gene SERPINA1, e a deficiência dessa enzima é ocasionado por mutações nesse gene. Esta carência leva a estudos para descobertas de medicamentos protótipos de precisão pra DPOC, pois possui bases identificáveis em termos genéticos, com epidemiologia específica e características clínicas.<sup>30</sup> É uma doença lenta e de diagnostico tardio, sendo diagnosticada geralmente em pessoas acima de 40 anos de idade. Seu tratamento consiste no uso contínuo de corticosteroides (N-acetilcisteína, Clenil A)<sup>25,31</sup> e antagonistas associados a reabilitação pulmonar e prática de exercícios físicos<sup>32</sup> para amenizar os sintomas da DPOC e regredir seu progresso.



***5-Lipoxygenase (5-LOX)***

***α-1-antitripsina***

**Figura 1.1** Estrutura das enzimas alvos da DPOC

Estes medicamentos podem apresentar alguns efeitos colaterais como o desenvolvimento de problemas gastrointestinais. Portanto, o objetivo deste trabalho foi realizar um estudo de identificação de compostos bioativos nos extratos etanólicos das raízes e folhas da *Cecropia pachystachya* bem como verificar a afinidade destes metabólitos com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina por meio de testes *in silico*.

## 1.1 Objetivos

### 1.1.1 Objetivo Geral:

Realizar um estudo de identificação de compostos fitoquímicos presentes nos extratos etanólicos das raízes e folhas da *C. pachystachya* como alternativa para o tratamento da DPOC.

### 1.1.2 Objetivos Específicos:

- Preparar os extratos etanólicos das raízes e folhas da *C. pachystachya*;
- Realizar a prospecção fitoquímica dos extratos etanólico das raízes e folhas da *C. pachystachya*;
- Utilizar métodos cromatográficos para isolamento e identificação de compostos bioativos dos extratos etanólico das raízes e folhas da *C. pachystachya*;

- 
- Predizer os parâmetros ADMET dos compostos bioativos que apresentaram maior percentuais no extrato;
  - Desenvolver cálculos de docagem molecular dos compostos ativos da *C. pachystachya* com os possíveis alvos da DPOC.
  - Verificar a afinidade destes metabólitos com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina por meio de testes *in silico*

# Capítulo 2

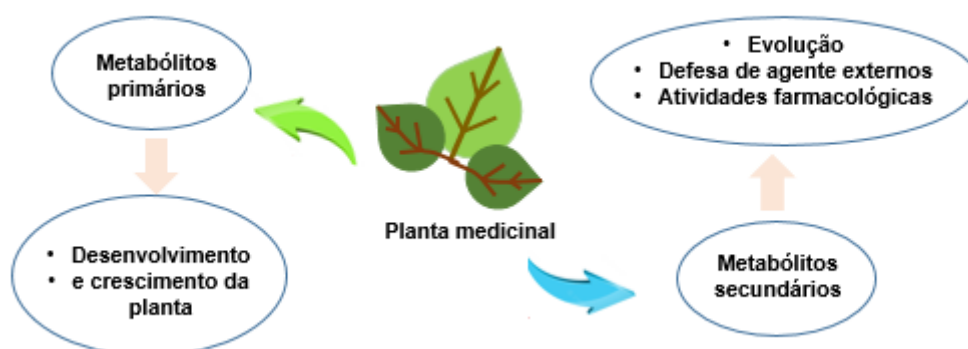
## REFERENCIAL TEÓRICO

---

### 2.1 Plantas medicinais

As plantas medicinais são utilizadas como uma forma alternativa e/ou complementar de tratamento para diversas doenças, bem como as doenças respiratórias. Uma planta medicinal é toda planta ou partes dela que contenham as substâncias ou classes de substâncias responsáveis por uma ação terapêutica.<sup>41-43</sup> Uma prática muito antiga conhecida como fitoterapia, e repassado de geração a geração, ao longo dos anos, sendo comumente difundido entre comunidades e grupos étnicos. Alguns fatores influenciam o crescimento desta prática nos últimos tempos, como os efeitos adversos de fármacos sintéticos, a preferência dos consumidores por tratamentos “naturais” tem crescente validação científica das propriedades farmacológicas de espécies vegetais além do baixo custo.<sup>44,45</sup>

As substâncias químicas produzidas pelas plantas medicinais, podem ser classificados como metabólitos primários e secundários, Figura 2.1.<sup>2</sup> Os metabólitos primários são responsáveis pelo desenvolvimento e crescimento das plantas, como açúcares, aminoácidos, ácidos graxos, lipídeos e nucleotídeos. Já os metabólitos secundários, são altamente específicos e desempenham um papel importante na evolução dos vegetais, produzidos como uma forma de defesa contra agentes externos e eles também são responsáveis pela ação terapêutica das plantas, que possuem três principais classes de substâncias: terpenos, compostos fenólicos e nitrogenados.<sup>46</sup>



**Figura 2.1** Plantas medicinais: função dos metabólitos

O uso e comercialização das plantas medicinais e produtos derivados das mesmas, devem seguir os padrões aceitáveis de qualidade, segurança e eficácia, por isto é de suma importância o desenvolvimento de pesquisas para a determinação dos constituintes químicos e testes farmacológicos, conhecendo assim os compostos ativos e possíveis substâncias malélicas, pois algumas plantas são tóxicas aos seres humanos.<sup>44, 47</sup> As pesquisas com plantas medicinais envolvem diversas áreas como etnobotânica, química orgânica, fitoquímica, farmacologia, farmacognosia e química medicinal.

Com plantas medicinais pode-se realizar desde a investigação da medicina tradicional até formulações para a produção de fitoterápicos.<sup>48</sup> Os fitoterápicos são produtos acabados e etiquetados, medicamentos produzidos a base de extratos de plantas e/ou combinações de extratos de plantas em seus estados brutos ou em formas de preparos vegetais. Caracterizado por sua eficácia e pelos riscos de seu uso previstos e baseados em evidências clínicas, não sendo considerado produtos oriundos de substâncias ativas isoladas em sua composição. Plantas medicinais e fitoterápicos são diferentes em seu conceito, mas ambos possuem grande importância e utilidade no tratamento de diversas doenças, como as doenças pulmonares crônicas.<sup>49, 50</sup>

## 2.2 *Cecropia pachystachya* Tréc.

Dentro das variedades de plantas medicinais, temos a *Cecropia pachystachya* Trécul (Cecropeaceae), popularmente conhecida como “embaúba” e encontrada na América Central e do Sul e é abundante em todo o Brasil, Figura 2.2.<sup>7, 21</sup> Muito utilizada na medicina popular para o tratamento de resfriados, asma, tosse, hipertensão,

diabetes, inflamação,<sup>21</sup> broncodilatador, antisséptico, expectorante, antiespasmódico e cardiotônico.<sup>51</sup> Já foram relatados a presença dos seguintes metabólitos secundário para a *C. pachystachya*: ácido clorogênico, isoorientina, orientina<sup>22</sup>, catequina, epicatequina, isoquercitrina, isovitexina, sitosterol<sup>20, 22</sup>,  $\alpha$ -amirina e ácidos ursólicos, pomólico, oleanólico e tormêntico.<sup>20, 21, 52</sup>



**Figura 2.2** *Cecropia pachystachya* Trécul

As folhas têm sido muito utilizadas em estudos para comprovar as atividades biológicas e determinação de compostos bioativo presentes nessa planta. Sendo que estas já foram reportadas como tendo propriedades hipoglicêmicas, diuréticas, anti-inflamatórias e antioxidantes.<sup>53</sup> As folhas apresentam atividade broncodilatadora e efeito cardiovascular<sup>14,15</sup>, possui ação cardiotônica e sedativa<sup>15,16</sup>, propriedade antioxidante<sup>15, 17</sup> e atividade anti-inflamatória e apoptótica.<sup>15, 18</sup>

O extrato metanólico, aquoso e hexanico de suas folhas podem apresentar propriedades como hipoglicêmicas, anti-inflamatórias, efeitos hipotensivos, cardiotônicos e sedativos.<sup>21, 54</sup> Uchôa *et al* (2010)<sup>20</sup> estudou a atividade antimalárica em camundongos, sendo que o extrato etanólico da madeira, raiz e folhas reduziu a infecção dos camundongos em relação ao seu grupo de controle não tratado e conseguiu isolar o ácido tormentico e o  $\beta$ -sitosterol do extrato de raízes da *C. pachystachya*.<sup>20</sup> A atividade anti-inflamatória (*in vivo*) e antioxidante (*in vitro*) foi estudada por Pacheco *et al* (2014)<sup>21</sup>, a qual trabalhou com o extrato metanólico das folhas de *C. pachystachya* em modelo de inflamação aguda e crônica da pele em camundongos e um modelo de ensaios de eliminação de radicais livres de DPPH, poder redutor, branqueamento de  $\beta$ caroteno / ácido linoleico e substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), o qual exibiu forte atividade antioxidante.<sup>21</sup>



Andrade et al. (2021)<sup>7</sup> realizou uma pesquisa para avaliar o potencial da atividade antimicrobiana do extrato etanólico de folhas da *Cecropia pachystachya* frente a *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes* e *Candida albicans*, o extrato demonstrou atividade contra as linhagens bacterianas testadas, cujos resultados obtidos foram halos que variaram de 12 mm a 18 mm.<sup>7</sup> Atividade de cicatrização de feridas *in vivo* de géis contendo folhas de *C. pachystachya* já foi estudada<sup>55</sup>, bem como o uso de extrato aquoso de folhas *C. pachystachya* em estudos de compostos inibidores da detecção de quórum, sendo que este foi considerado uma fonte promissora de substâncias com essa atividade usando os biossensores *C. violaceum* (ATCC 31532) e *E. coli* (pSB403).<sup>56</sup>

### 2.3 Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é considerado um conjunto de doenças respiratórias preveníveis com tratamento, mas não curável. A DPOC acarreta uma morbidade global de 65 milhões de pessoas, incluindo 3 milhões de mortalidades por ano.<sup>27, 33</sup> É caracterizada principalmente pela obstrução crônica do fluxo aéreo, não reversível totalmente, ocasionada por uma inflamação pulmonar devido a inalação de partículas e/ou gases tóxicos.<sup>2,25</sup> Essa obstrução é progressiva, ocorrendo diversas manifestações sistemáticas como destruição do parênquima pulmonar, desequilíbrio entre a formação de radicais livres de oxigênio e a capacidade antioxidante que resulta em sobrecarga oxidativa nos pulmões.<sup>25</sup> Manifesta sinais e sintomas como dispneia, tosse e expectoração.<sup>25,34</sup>

Esta inflamação é marcada pela presença de células inflamatórias como linfócitos, macrófagos e neutrófilos, e por interleucinas 1 $\beta$  e 6.<sup>27</sup> Os leucotrienos, marcadores lipídicos de inflamação derivado do ácido araquidônico, também estão relacionados a inflamações pulmonares. Em sua biossíntese a enzima 5-Lipoxigenase (5-LOX), atua como catalisador e é expressa como vários leucócitos polimorfonucleares (neutrófilos e eosinófilos), macrófagos e linfócitos, sendo estes antes citados como células inflamatórias da DPOC.<sup>28,29</sup>

Muitos fatores são associados ao desenvolvimento da DPOC nos indivíduos, sendo o principal de todos o tabagismo, mas podemos citar outros, como a poluição atmosférica por diversos gases nocivos, poluição domiciliar (devido ao uso de fogões a base de carvão ou lenha), a vida intra-uterina, deficiências genéticas da  $\alpha$ -1-

antitripsina.<sup>30,35</sup> A deficiência no tecido pulmonar é ocasionada por mutações no gene SERPINA1 que está presente na enzima  $\alpha$ -1-antitripsina, um inibidor de protease da glicoproteína codificado por esse gene.<sup>30,36</sup> Esta carência leva a estudos para descobertas de medicamentos protótipos de precisão pra DPOC, pois possui bases identificáveis em termos genéticos, com epidemiologia específica e características clínicas.<sup>30</sup>

É uma doença lenta, sendo diagnosticada em pessoas com idade entre 40 a 50 anos. Seu diagnóstico incorpora a Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF1) e avaliação de sintomas e exacerbações (espirometria), para classificação de gravidade da doença.<sup>2</sup> A classificação da gravidade da DPOC estabelece o grau da obstrução do fluxo aéreo, determina a intensidade dos sintomas (especificamente o grau da dispneia) e avalia o risco de exacerbações da DPOC.<sup>37</sup>

O tratamento da DPOC deve ser baseado na disponibilidade das medicações existentes, gravidade da doença, interações medicamentosas e comorbidades; associado a cessação do tabagismo, incentivo à atividade física, reabilitação pulmonar e em casos avançados oxigenoterapia, tratamento cirúrgico, endoscópico e transplante pulmonar.<sup>37</sup> Por ser uma doença crônica, não curável, o tratamento consiste em redução dos sintomas, melhora do estado de saúde e da tolerância ao exercício, redução de riscos e da mortalidade. Faz-se o uso de agentes com ação antioxidante e anti-inflamatória, como o N-acetilcisteína, que podem reduzir o estresse oxidativo nas vias aéreas e diminuir as células inflamatórias dos pacientes.<sup>37,38</sup> O N-acetilcisteína apresenta efeitos colaterais comuns como náuseas e diarreia.<sup>37, 38</sup>

A DPOC também pode estar associada ao desenvolvimento de outras enfermidades, principalmente a uma disfunção muscular periférica, diminuição da capacidade para realizar exercícios físico e desencadeamento de doenças a níveis de equilíbrio emocional, afetivo e relacional.<sup>39</sup> Pacientes desnutridos apresentam dispneia mais intensa, deterioração da qualidade de vida e deterioração da função e estrutura muscular, classificados em dois grupos: musculares intrínsecos e musculares extrínsecos. O metabolismo de aminoácidos pode ser influenciado negativamente por manifestações da DPOC, promovendo assim a perda muscular nos pacientes acometidos.<sup>34, 39</sup> Pacientes diagnosticado com DPOC e COVID-19, podem apresentar grandes chances de ser hospitalizado, necessitando de internação na UTI, e mortalidade em comparação com pacientes com COVID-19 que não têm DPOC.

Para esses pacientes (DPOC-COVID-19) devem-se ter um cuidado redobrado e priorizados na imunização com Vacinas para o covid19.<sup>40</sup>

## 2.4 Estudos *in silico*

As abordagens *in silico* estão sendo muito utilizadas na descoberta de novos medicamentos, por serem uma forma de economia tanto de tempo, como de dinheiro com testes que são demorados, mas necessários para a classificação de moléculas como fármacos/fitofármacos. Ressalta-se que com os testes *in silico* pode-se fazer uma triagem de substâncias para os testes *in vitro*, *in vivo* e clínicos, e não que deve-se excluir tais procedimentos. As propriedades físico-químicas, reatividade, parâmetros toxicológicos, e previsão ou avaliação da absorção, distribuição, metabolismo e excreção, podem ser caracterizados usando modelos QSAR (Relação Quantitativa Estrutura/Atividade) convencionais (ferramentas computacionais).<sup>57</sup> Predições ADMET podem ser realizadas no software on-line PreADMET (<https://preadmet.qsarhub.com/>) para verificar propriedades de administração, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade de substâncias (PreADMET, 2022).<sup>23</sup>

A docagem molecular, também conhecido como atracamento, ancoragem, acoplamento ou docking molecular, consiste na busca do “encaixe perfeito”, sendo este entre duas moléculas simultaneamente, por exemplo uma molécula candidata a fármaco e uma enzima/proteína relacionada a uma doença. Essa interação ocorre no sítio ativo da enzima e é chamada no final de ‘complexo’, baseado no modelo “chave-fechadura” que assim pode ser usado para estimar a afinidade de ligação e priorizar as moléculas que “melhor” se ligam ao complexo.<sup>24</sup> Na análise do melhor encaixe, usa-se dois parâmetros: pontuação de encaixe (relaciona-se a energia de ligação, quanto mais negativo melhor) e tipo de interação (ligações de hidrogênio, interações de Van der Waals).<sup>58</sup> Dentre os softwares utilizados para a realização de cálculos de docagem, temos: DOCK, AutoDock, FlexX, Surflex, GOLD, Glide, Cdocker, LigandFit, MCDock, FRED, MOE-Dock, LeDock, AutoDock Vina, rDock, UCSF Dock.<sup>59</sup>

O AutoDock Tools (ADT) prever interações de proteínas com pequenas moléculas, como molécula de droga e substrato. AutoDock tem dois programas chave para serem executados, o Autogrid4 e AutoDock4. O Autogrid4 prepara um mapa de grade dos aminoácidos presentes na Grid Box definida pelo usuário e o AutoDock4

---

analisa as interações desses resíduos de aminoácidos com a molécula do ligante.<sup>60</sup> No ADT é possível visualizar e rotacionar as moléculas/enzimas em 3D, preparar os arquivos autogrid e autodock4, realizar o processo de docagem, apresentar os resultados do encaixe exibindo-os graficamente.<sup>61</sup>

# Capítulo 3

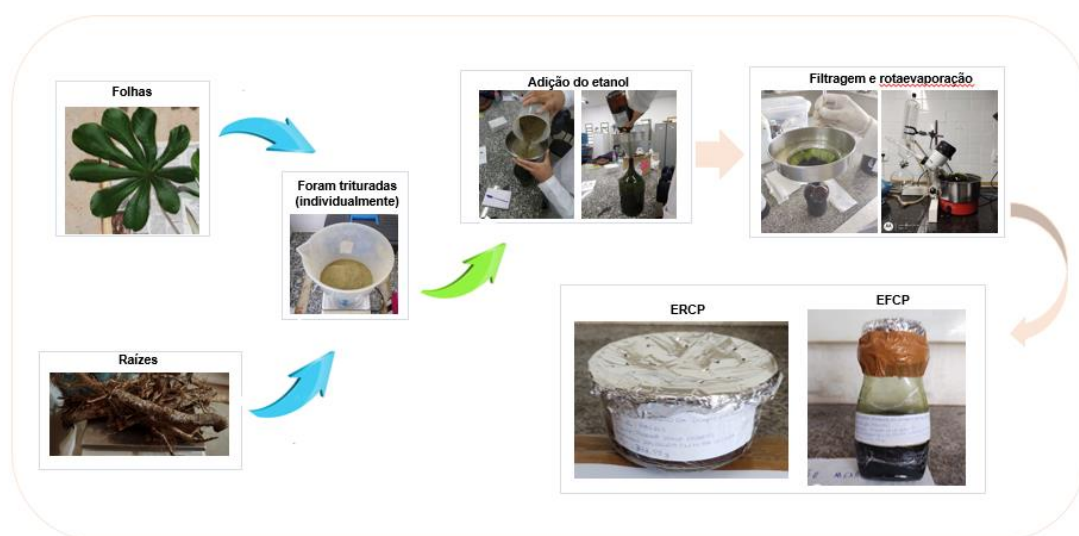
## METODOLOGIA EXPERIMENTAL

---

---

### 3.1 Produção dos extratos

As raízes e folhas da *C. pachystachya* foram coletadas na cidade de Monsenhor Gil – PI (5°33'56.7"S 42°36'19.3"W), nos meses de outubro e novembro de 2020. A identificação botânica foi realizada pela botânica Ivanilza Moreira De Andrade e uma exsicata depositada no Herbário Delta do Parnaíba da Universidade Federal do Delta Parnaíba (UFDPa) sob número Tombo 6727. O material vegetal foi seco em temperatura ambiente, triturado, pesado em uma balança analítica e armazenado em um recipiente de vidro (Tabela 3.1, Figura 3.1). Posteriormente, os extratos foram produzidos com etanol a 99%, por método de maceração, sob agitação mecânica por três vezes, em temperatura ambiente de 26°C ±1. O solvente foi evaporado em evaporador rotatório da Fisatom R-801 sob pressão reduzida com auxílio de bombas de vácuo da PRSIMATEC BBV-132 a temperatura ≤ 40°C no Laboratório de Síntese de produtos naturais do Instituto Federal do Piauí – Campus Teresina Central. Esse processo foi realizado tanto com as raízes como para as folhas da *C. pachystachya* e receberam a seguinte nomenclatura: Etanólico das Raízes da *C. pachystachya* - ERCP e Etanólico das Folhas da *C. pachystachya* - EFCP. Os extratos produzidos foram submetidos a prospecção fitoquímica, métodos cromatográficos.



**Figura 3.1** Produção dos extratos etanólico das raízes e folhas da *C. pachystachya*.

**Tabela 3.1.** Pesagem das raízes e folhas antes e depois de triturar

	ERCP	EFCP
<b>Pesagem antes de triturar</b>	822,26 g	495,14 g
<b>Pesagem depois de triturar</b>	751,82 g	460,93 g

## 3.2 Prospecção Fitoquímica

A prospecção fitoquímica seguiu a metodologia de Matos (2009)<sup>62</sup>, a qual baseia-se na análise das reações qualitativas de precipitação e coloração, nas propriedades físico-químicas dos constituintes químicos da planta, para a obtenção dos resultados. Na determinação e identificação da composição química dos extratos etanólicos das raízes e das folhas da *C. pachystachya*, realizou-se testes de verificação dos compostos como: taninos, esteroides e triterpenos, flavonoides, saponinas e alcaloides. Os testes foram realizados em duas proporções diferente de extrato pra solvente, sendo de 1:1 e 2:1.

### 3.2.1 Teste de Taninos

Em um tubo de ensaio contendo 2 mL do extrato, adicionou-se três gotas de solução alcoólica de  $\text{FeCl}_3$  a 5% (5 g de Ácido Férrico em 100 mL de água) e em seguida agitado fortemente observando se houve qualquer variação de cor, onde foi realizado um teste em branco ( $\text{H}_2\text{O} + \text{FeCl}_3$ ) para comparação dos resultados.

Resultado esperado: A coloração variável entre o azul e o vermelho indicará a presença de fenóis, quando for negativo o teste branco. Precipitado de tonalidade azul indica a presença de taninos hidrolisáveis, e verde, a presença de taninos condensados.

### **3.2.2 Teste de Esteroides e Triterpenos**

Baseia-se na reação de Lieberman- Burchard (anidrido acético + ácido sulfúrico concentrado). Em 2 mL do extrato, adiciona-se 3 mL de Clorofórmio, com 2 mL de anidrido acético, este foi suavemente agitado e acrescentou-se de forma cuidadosa 3 gotas de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrado, sendo agitado repetidamente, observando se ocorreu aparecimento de coloração.

Resultado Esperado: Coloração azul evanescente seguida de verde permanente é indicativa da presença de esteroides livres. Coloração parda até a vermelha indica a presença de triterpenoides pentacíclicos livres.

### **3.2.3 Teste de Flavonoides**

Em 2 mL do extrato, adicionou-se alguns centigramas de fita de magnésio e 2 mL de HCl concentrado, feito através do teste de Shinoda, o término da reação é indicada pelo fim da efervescência.

Resultado esperado: Aparecimento da coloração vermelha variável de parda a vermelha indica a presença de flavonoides no extrato.

### **3.2.4 Teste de saponinas**

Em 2 mL do extrato, adicionou-se 2 mL de clorofórmio e 5 mL de água destilada. Posteriormente, a solução será agitada permanentemente por 3 minutos e se observará a formação de espuma.

Resultado esperado: Espuma persistente e abundante (colarinho) indicará a presença de saponina. (heterosídeos saponínicos).

### **3.2.5 Teste de Alcaloides**

Em 2 mL do extrato, alcalinizou-se a solução com quinze gotas de hidróxido de sódio a 1% (ou NH<sub>4</sub>OH até pH 11), em seguida, acrescentou-se 2 ml de água e 2 mL

de clorofórmio. Desprezou-se a fração aquosa e acrescentou-se na fração clorofórmica quinze gotas de ácido clorídrico a 1% e 2 mL de água. A fração clorofórmica foi desprezada e os testes seguiu-se com a fração aquosa ácida, na qual adicionou-se três gotas do reagente de Mayer (Cloreto de mercúrio + Iodeto de potássio) para a verificação da presença de alcaloides.

Resultado Esperado: A formação de precipitado floculoso é indicativo da presença de alcaloides.

### **3.4 Análise por Cromatografia Gasosa –Espectro de Massa (CG-EM) dos ERCP e EFCP**

A cromatografia gasosa acoplada à espectro de massas foi realizada em um cromatógrafo a gás, acoplado a espectrômetro de massas Shimadzu, modelo GC/MS-GCMS-QP2010CN Ultra, equipado com injetor Split/splitless (250 °C), coluna cromatográfica capilar do tipo DB-1 (Agilent Technologies, Palo Alto, EUA), com fase estacionária composta de 100% dimetilpolissiloxano, 30 m de comprimento, 0,25 mm de diâmetro interno e 0,10 µm de espessura de filme. Iniciou-se coma propagação de temperatura em 50 °C por 5 min, em seguida elevada para 250 °C com taxa de crescimento de 5 °C/min (por 35 min). A temperatura da câmara de ionização e da interface entre CG/EM foram 200 °C e 250 °C, respectivamente. O gás de arraste utilizado foi o gás Hélio com fluxo de 1,69 mL/min (100 kPa) e utilizado o modo splitless. Para a injeção, foi preparada uma solução de 1 mg/mL de ERCP e outra de EFCP solubilizado em etanol, em seguida 1 µL dessa solução foi injetado no cromatógrafo. O espectrômetro de massas operou a 70 eV no modo SCAN (Full Scan). A quantificação dos compostos foi realizada por normalização de área.<sup>63, 64</sup>

### **3.5 Análise por Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) do ERCP e EFCP**

A análise do extrato por CLAE foi realizada em cromatógrafo analítico, marca Shimadzu modelo LC-20 AT. Controlador CBM-20A, detector UV-Vis SPD-20 A, forno CTO-20A, autoinjeter SIL-20A HT, desgaseificador DGU-20A 5R, coluna de fase reversa (C18) (Shim-pack VP-ODS, 4.6 mm x 150 mm, 4.6 µm). O ERCP, EFCP e as soluções padrão de ácido gálico, catequina, epicatequina, ácido clorogênico,



seringaldeído, ácido cumárico e ácido salicílico foram filtradas em cartucho de extração em fase sólida Chromabond® C18-ec da Macherey-Nagel e disco de filtro de 0,45 µm. As amostras foram filtradas em membrana filtrante Chromafil® Xtra PTFE-20/25 de 25 mm e poro de 0,20 µm. A eluição foi realizada com uma solução de ácido acético a 0,1% em água (solvente A) e metanol (solvente B). As amostras e os padrões foram eluídos de acordo com o gradiente de variações do solvente B: de 0 a 5min (7-11%); 5 a 10 min (11-16%); 10 a 15 min (16-25%); 15 a 30 min (25%); 30 a 34 min (25-38%); 34 a 38 min (38-50%); 42 a 46 min (60-65%); 46 a 50 min (65-70%); 54 a 58min (75-85%); 58 a 62 min (85-25%); 62 a 63 min (25-7%); 63 a 80 min (7%), fluxo de 0,6 mL/min, volume de injeção de 20 µL para padrões e amostras e temperatura do forno da coluna de 35 °C. Os cromatogramas foram monitorados em 290 nm. A identificação de compostos no extrato foi realizada por comparação do tempo de retenção (tR) com aqueles obtidos injetando padrões preparados sob as mesmas condições. Para quantificação foi construída uma curva analítica (10 pontos) a partir de uma solução contendo uma mistura de todos os padrões (ácido gálico, catequina, epicatequina, ácido clorogênico, seringaldeído, ácido cumárico e ácido salicílico). Para isso, foram preparadas soluções com concentrações que variaram de 1 a 10 ppm em solução água:etanol (70:30 v/v).<sup>63, 64</sup>

### **3.6 Fracionamento dos extratos etanólicos das raízes (ERCP)**

O extrato etanólico das raízes, foi submetido a uma cromatografia filtrante de 5 g de ERCP que produziu quatro frações uma hexânica com 2 g (40%) (ERCP-1); clorofórmica com 1,82 g (36,4%) (ERCP-2); acetato de etila com 800 mg (16%) (ERCP-3) e metanólica com 340 mg (6,8%) (ERCP-4). A fração ERCP-1 (1,5 g, 75%) foi cromatografada em coluna de sílica (50 g) fornecendo seis subfrações: ERCP-1.1 (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/CHCl<sub>3</sub> 20 %), ERCP-1.2 (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/CHCl<sub>3</sub> 1:1), ERCP-1.3 (C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/CHCl<sub>3</sub> 80%), ERCP-1.4 (CHCl<sub>3</sub>), ERCP-1.5 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 2,5%) e ERCP-1.6 (CHCl<sub>3</sub>/MeOH 5%). A subfração ERCP-1.2 (650 mg, 43,34%) oleosa, de cor amarelo-claro, solúvel em CHCl<sub>3</sub>, foi submetida a cromatografia em coluna com gel de sílica impregnada com KOH a 10%. Foram coletados 100 frações de 10 mL, empregando-se na eluição das mesmas C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>, CHCl<sub>3</sub>, MeOH e misturas destes. As frações 14-36 (300 mg, 46,15%) foram reunidas após análise por CCD usando como eluente C<sub>6</sub>H<sub>14</sub>/CHCl<sub>3</sub> 5% e levou

ao isolamento do composto **128**, (100 mg, 33,34%), após cristalização em EtOH. Uma recristalização da água mãe em EtOH levou ao isolamento do composto **129** (25 mg, 8,34%). A subfração ERCP-1.5 (500 mg, 33,34%), um sólido gelatinoso, de cor verde-escuro, solúvel em  $\text{CHCl}_3$ , foi submetida a cromatografia em coluna em gel de sílica. Foram coletados 60 frações de 10 mL cada, empregando-se na eluição das mesmas  $\text{C}_6\text{H}_{14}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , MeOH e misturas destes. As frações 30-35 (150 mg, 30%) foram reunidas após análise de CCD usando como eluente Hex/ $\text{CHCl}_3$  1:1 e levou a obtenção do composto **130** (50 mg; 33,34%). A subfração ERCP-1.6 (350 mg, 23,34%) foi submetida a cromatografia em gel de Sephadex LH-20, utilizando o MeOH como solvente único, desta coluna foram coletadas 90 frações de 10 mL cada. As frações 50-60 (125 mg, 35,71%) foram reunidas após análise de CCD usando como eluente  $\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$  15% e submetida a recristalização em EtOH, fornecendo o composto **131** (50 mg, 40%). A subfração 25-38 (65 mg, 18,57%), foi submetida à permeação em gel de Sephadex LH-20, utilizando como solvente a mistura  $\text{C}_6\text{H}_{14}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1:4) e forneceu um sólido branco, inodoro, pesando 35 mg (53,84%) que foi identificado como uma mistura dos compostos **133** e **134**. Um outro sólido branco, inodoro, pesando 20 mg (5,71%), foi denominado composto **132**.<sup>64</sup>

### 3.7 Propriedades ADMET

As propriedades ADMET (Absorção, Distribuição, Metabolização, Excreção e Toxicidade) teóricas das moléculas, foram realizadas no *software* gratuito *on-line* Pre-ADMET®, no qual podemos obter as propriedades farmacocinéticas e farmacodinâmicas com a finalidade de diminuir os gastos financeiros com testes experimentais na determinação das mesmas. As fórmulas estruturais dos compostos fitoquímicos isolados e identificados (Tabela 3.2), foram desenhadas no próprio *software* e submetidas aos testes de ADMET. Com os resultados do ADMET, analisou-se os parametros de Ligação Proteína Plasmática (PPB), Penetração da Barreira Hematoencefálica (BBB), Permeabilidade da Pele, Absorção Intestinal Humana (HIA), Permeabilidade em células CaCo-2, Inibição da glicoproteína P, solubilidade em água e em água pura, Teste de Ames, TA100 e TA1535 com e sem ativação, carcinogenicidade em camundongos e em ratos, inibição da CYP450 e semelhança dos fármacos com drogas pela Regra de Lipinski.<sup>64</sup>

**Tabela 3.2** Compostos bioativos isolados e/ou identificados dos extratos etanólicos das raízes e folhas da *C. pachystachya*: identificação PubChem CID, fórmula e peso molecular.

N. I.	Nome da molécula	PubChem CID	Fórmula molecular/Peso Molecular
28	L - (+) - Ácido ascórbico-2,6-dihexadecanoato	54722209	C <sub>38</sub> H <sub>68</sub> O <sub>8</sub> (652,9 g/mol)
30	Hexadecanoato de etila	12366	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> (284,5 g/mol)
39	(9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila	5365672	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub> (308,5 g/mol)
40	(Z)-octadec-9-enoato de etila	5363269	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub> (310,5 g/mol)
42	Octadecanoato de etila	8122	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub> (312,5 g/mol)
97	Fitol	5280435	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O (296,5 g/mol)
102	Ácido linoleico	5280450	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub> (280,4 g/mol)
103	2,2-dicloroacetato tridec-2-inil	531238	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> Cl <sub>2</sub> O <sub>2</sub> (307,3 g/mol)
123	Ácido Clorogênico	1794427	C <sub>16</sub> H <sub>18</sub> O <sub>9</sub> (354,31 g/mol)
124	Catequina	9064	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (290,27 g/mol)
125	Epicatequina	72276	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub> (290,27 g/mol)
126	Seringaldeído	8655	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>4</sub> (182,17 g/mol)
127	Ácido cumárico	637542	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub> (164,16 g/mol)
128	β-Sitosterol	222284	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O (414,07 g/mol)
129	Sitostenona	5484202	C <sub>29</sub> H <sub>48</sub> O (412,7 g/mol)
130	Beccaridiol	16088007	C <sub>29</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub> (422,6 g/mol)
131	Ácido Tormêntico	73193	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub> (488,7 g/mol)
132	Lupeol	259846	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O (426,7 g/mol)
133	α-Amirina	73170	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O (426,7 g/mol)
134	β-Amirina	73145	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O (426,7 g/mol)

### 3.8 Docagens moleculares

Na realização da docagem molecular utilizou-se o programa Autodock 4.2.<sup>65</sup> Os possíveis alvos da DPOC, a cadeia das estruturas da 5-lipoxigenase (5-LOX) e a α-1-antitripsina, foram obtidos no banco de dados de proteínas (PDB - Protein Data Bank)<sup>66</sup> com os códigos 3V92 e 1KCT, respectivamente, e tratadas no programa Chimera.<sup>67</sup> Os ligantes utilizados foram os compostos bioativos isolados e

identificados da *C. pachystachya* listados na Tabela 3.2, suas estruturas tridimensionais foram obtidas no banco de dados PubChem. Com o Autodock Tools (ADT) versão 1.5.6,<sup>68</sup> preparou-se as proteínas e ligantes para as docagens, o estudo da interação foi direcionada para que ocorresse no sítio ativo de cada enzima, ou seja, próximo ao resíduo Phe177 (fenilalanina) para a 5-LOX, o qual já foi identificado e relatado por Carvalho et al. (2020),<sup>31</sup> e resíduos Met358 (metionina) e Ser359 (serina) para a enzima  $\alpha$ -1-antitripsina, identificado de acordo com Song et al. (1995).<sup>155</sup> Em seguida, adicionou-se os hidrogênios e calculou-se as cargas parciais. Uma caixa cúbica de 60 x 60 x 60 pontos foi gerada e cada simulação consistiu em 100 corridas independentes. Definiu-se os parâmetros restantes de docagem com os valores padrões. Com os resultados analisamos as interações entre as substâncias químicas da *C. pachystachya* com as enzimas.<sup>65</sup>

# Capítulo 4

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

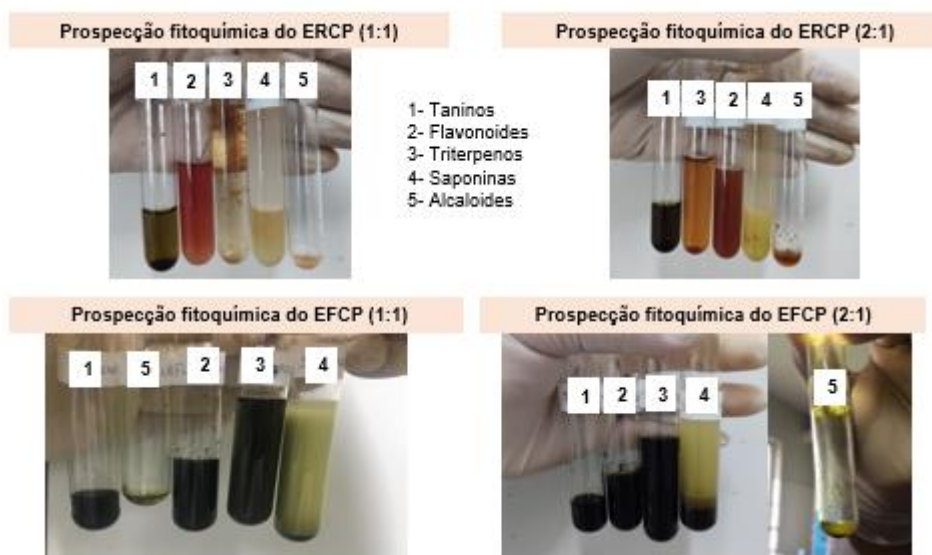
### 4.1 Prospecção Fitoquímica

O rendimento da produção dos extratos foi de 2,81 % e 4,55%, para o ERCP e EFCP, respectivamente. A prospecção fitoquímica tem como objetivo a análise qualitativa das classes de metabolitos secundários presentes em um extrato, os resultados dessa análise para o ERCP e EFCP estão apresentados na Tabela 4.1 e Figura 4.1. Para o ERCP identificou-se a presença de taninos, flavonoides, saponinas e alcaloides. Já para o EFCP, as reações observadas relataram a presença de esteroides e triterpenos, saponinas e alcaloides.

Os extratos aquoso e etanólico das folhas da *C. pachystachya*, estudado por Costa & Hoscheid (2018)<sup>69</sup>, relataram a presença de taninos, alcaloides e flavonoides (para o extrato aquoso) e taninos, saponinas e esteroides (para o extrato etanólico).<sup>69</sup> Esses metabolitos secundários podem estar relacionados as diversas atividades biológicas expressas para o uso desta planta, como antioxidante, anti-inflamatória, antifúngica, antimicrobiana, citotóxica, tratamento de diarreia e hipertensão arterial.<sup>69</sup>

**Tabela 4.1.** Prospecção fitoquímica do extrato ERCP e EFCP nas proporções 1:1 e 2:1.

	ERCP (1:1)	ERCP (2:1)	EFCP (1:1)	EFCP (2:1)
<b>Taninos</b>	+	+	-	-
<b>Esteroides e Triterpenos</b>	-	-	+	-
<b>Flavonoides</b>	+	+	-	-
<b>Saponinas</b>	+	+	+	+
<b>Alcaloides</b>	+	+	+	+



**Figura 4.1** Prospecção fitoquímica para identificação de taninos, flavanoides, triterpenos, saponinas e alcaloides nos extratos ERCP e EFCP nas proporções 1:1 e 2:1.

## 4.2 Análise por CG-EM do ERCP e EFCP

O resultado da análise por CG-EM do ERCP mostrou um cromatograma com 60 sinais, sendo possível identificar 51 compostos evidenciando a importância desta técnica para a identificação da composição química de espécies vegetais. Dentre os 60 compostos, temos: 20 ésteres, 6 funções mistas (compostos com mais de um grupo funcional – álcool, éster, éter), 5 hidrocarbonetos, 5 ácidos carboxílicos, 2 álcoois, 2 fenóis, 2 grupos sulfônicos, 1 esteroide, 1 anidrido, 1 colestenoide, 1 benzenofurano, 1 oxano-triol, 1 aldeído graxo, 1 alopiranose, 1 2-monoglicerídeo, 1 1-monoglicerídeo e 9 compostos não identificados (Tabela 4.2). Os cinco compostos que apresentaram o percentual relativo de área mais alto, para o ERCP, e receberam destaque nesta pesquisa, Figura 4.2. Os compostos L - (+) - ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato (**28**), hexadecanoato de etila (**30**), (9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila (**39**), (Z)-octadec-9-enoato de etila (**40**) e octadecanoato de etila (**42**) apresentaram os valores percentuais de área mais significativos no ERCP. Já as substâncias propano-1,2,3-triol, 2,3-dihidro-1-benzofurano, 9-oxononanoato de metila, tetracosano e ácido hexadecanóico, éster 2-hidroxi-1- (hidroximetil) etil os valores mais baixos de percentual de área para o ERCP.

**Tabela 4.2** Compostos identificados na análise por CG-EM do ERCP

Nº do pico	T <sub>R</sub> (min)	Composto	Formula molecular	Massa molecular (u)	Percentual relativo de área (%)
01	5,705	2,3-dimetilbutano-2,3-diol	C <sub>6</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub>	118,17	0,44
02	9,517	Propano-1,2,3-triol	C <sub>3</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	92,09	0,19
03	17,355	Benzeno-1,2-diol	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>2</sub>	110,11	0,22
04	17,959	2,3-dihidro-1-benzofurano	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>1</sub>	128,15	0,18
05	21,754	2-metoxi-6-metiloxano-3,4,5-triol	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	178,18	0,22
06	22,454	Benzeno-1,2,3-triol	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	126,11	1,78
07	23,099	Decanoato de etila	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	200,32	0,30
08	23,615	Ácido benzoico;4-[(4-hidroxi-3,5-dimetilfenil)metil]-2,6-dimetilfenol	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	500,6	0,23
09	24,124	9-oxononanoato de metila	C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O <sub>3</sub>	186,25	0,19
10	25,169	(3R,4R,5S,6R)-6-(hidroximetil)oxane[o-2,3,4,5-tetrol	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	180,16	0,73
11	25,897	Não identificado	-	178,0	0,22
12	26,462	Dodecanoato de metila	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	214,34	0,25
13	28,188	Dodecanoato de etila	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	228,37	0,21
14	28,309	Não identificado	-	296,6	0,37
15	28,605	(2R,3S,4S,5R,6R)-2-(hidroximetil)-6-metoxioxano-3,4,5-triol	C <sub>7</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	194,18	0,78
16	30,659	Heneicosano	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub>	296,6	0,48
17	30,754	2,6-dimetoxi-4-prop-2-enilfenol	C <sub>11</sub> H <sub>14</sub> O <sub>3</sub>	194,23	0,38
18	31,056	4-etoxi-benzaldeído	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub>	150,17	0,20
19	31,236	Tetradecanoato de metila	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	242,4	0,25
20	31,985	Ácido tetradecanóico	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	228,37	0,37
21	32,771	Tetradecanoato de etila	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	256,42	0,50
22	32,890	Octadecano	C <sub>18</sub> H <sub>38</sub>	254,5	0,46
23	34,141	Ácido pentadecanóico	C <sub>15</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	242,4	0,23
24	34,413	Não identificado	-	278,0	0,53
25	34,902	Pentadecanoato de etila	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	0,68
26	35,014	Eicosane	C <sub>20</sub> H <sub>42</sub>	282,5	0,44
27	35,558	Hexadecanoato de metila	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	1,61
28	36,264	L - (+) - Ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato	C <sub>38</sub> H <sub>68</sub> O <sub>8</sub>	652,9	6,16
29	36,517	Não identificado	-	282,5	0,52
30	36,938	Hexadecanoato de etila	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	284,5	14,68
31	37,039	Não identificado	-	282,5	0,41
32	38,203	Ácido heptadecanóico	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	0,33
33	38,426	(E)-hexadec-9-enoato de etila	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	282,5	0,61
34	38,894	Não identificado	-	308,5	2,80

35	39,015	(E)-octadec-9-enoato de metila	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	296,5	1,69
36	39,496	Octadecanoato de metila	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	298,5	0,96
37	39,596	Ácido (9Z,12Z)-octadeca-9,12-dienóico	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	280,4	2,10
38	39,703	Ácido (Z)-octadec-9-enóico	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	282,5	3,85
39	40,165	(9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila	C <sub>20</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	308,5	12,66
40	40,268	(Z)-octadec-9-enoato de etila	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	310,5	14,23
41	40,379	Não identificado	-	310,5	0,67
42	40,738	Octadecanoato de etila	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>	312,5	9,07
43	40,823	Dotriacontano	C <sub>32</sub> H <sub>66</sub>	450,9	0,31
44	41,655	Dodecanoato de 3-metilbutila	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	0,21
45	42,519	Nonadecanoato de etila	C <sub>21</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub>	326,6	0,22
46	43,628	Ácido (Z,12R)-12-hidroxiocetadec-9-enóico	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>3</sub>	298,5	1,28
47	44,231	19-metil-eicosanoato de metila	C <sub>22</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub>	340,6	0,77
48	44,310	Tetracosano	C <sub>24</sub> H <sub>50</sub>	338,7	0,18
49	45,019	4-dodecan-6-ilbenzenosulfonato de metila	C <sub>19</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub> S	340,5	0,30
50	45,130	4-decan-5-ilbenzenosulfonato de metila	C <sub>17</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub> S	312,5	0,52
51	45,474	Gamma.-Sitosterol	C <sub>29</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	432,7	4,71
52	46,188	Hexadecanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	330,5	0,18
53	47,021	benzeno-1,2-dicarboxilato bis(2-etilhexil)	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	390,6	1,17
54	47,927	Não identificado	-	312,5	0,47
55	50,155	2,3-dihidroxiopropil (9 Z , 12 Z ) -octadeca-9,12-dienoato	C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	354,5	0,27
56	50,256	(Z)-octadec-9-enoato de [(Z)-octadec-9-enoila]	C <sub>36</sub> H <sub>66</sub> O <sub>3</sub>	546,9	0,35
57	50,385	Não identificado	-	312,5	0,28
58	51,878	bis (2-etilhexil) benzeno-1,3-dicarboxilato	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	390,6	4,83
59	53,434	Tetracosanoato de etila	C <sub>26</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	396,7	0,28
60	65,921	(3S,8S,9S,10R,13R,14S,17R)-10,13-dimetil-17-[(2R)-6-metilheptan-2-il]-2,3,8,9,11,12,14,15,16,17-decahidro-1H-ciclopenta[a]fenantren-3-ol	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O	384,6	0,54

Já o resultado da análise EFCP apresentou um cromatograma com 62 sinais, sendo possível identificar 54 compostos (Tabela 4.3). Destas 62 substâncias, temos: 17 funções mistas, 22 ésteres, 5 hidrocarbonetos, 3 álcoois, 2 ácidos carboxílicos, 1 diterpeno, 1 cetona e 11 compostos não identificados. Os compostos hexadecanoato de etila (**92**), fitol (**97**), ácido linoleico (**102**), 2,2-dicloroacetato tridec-2-inil (**103**) e octadecanoato de etila (**105**) apresentaram os valores percentuais de área mais significativos, no EFCP, e também receberam destaque neste trabalho, Figura 4.2. Já os valores mais baixos de percentuais de área foram obtidos para as moléculas 5-



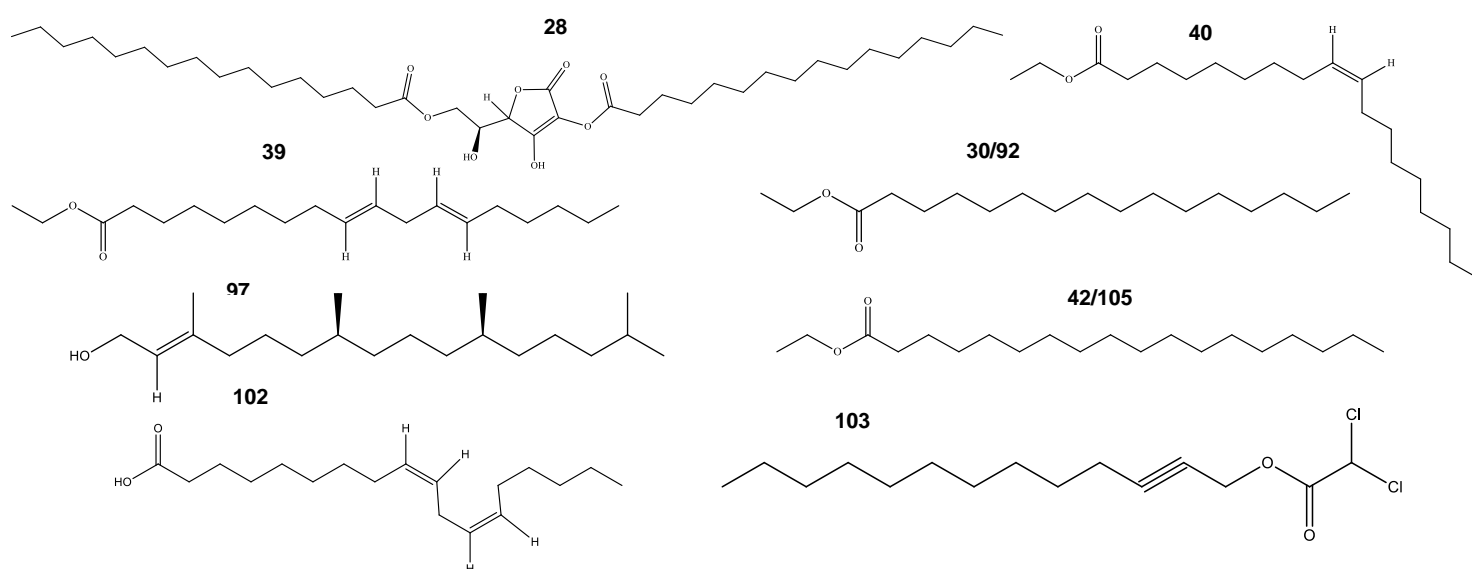
(hidroximetil)furan-2-carbaldeído, 2-metil-4-[(E)-oct-2-en-2-il]-2H-furan-5-ano, shiobuano, laurato de isoamila e (9Z, 12Z)octadeca-9,12-dienoato de 2,3-dihidroxipropila. Os compostos em comum, para ambos os extratos foram: dodecanoato de etila, heneicosano, ácido tetradecanóico, octadecano, eicosano, dodecanoato de metila, hexadecanoato de metila, hexadecanoato de etila, L-(+)-ácido ascórbico-2,6-dihexadecanoato, gamma-sitosterol, octadecanoato de etila, (Z)-octadec-9-enoato de etila, octadecanoato de metila, (E)-octadec-9-enoato de metila, (E)-hexadecanoato de etila, ácido heptadecanóico, hexadecanoato de 1,3-dihidroxiopropan-2-ilo e benzeno-1,2-dicarboxilato bis(2-etilhexil).

**Tabela 4.3** Compostos identificados na análise por CG-EM do EFCP

Nº do pico	T <sub>R</sub> (min)	Composto	Fórmula molecular	Massa molecular (u)	Percentual relativo de área (%)
61	3,366	2-fluoroacetato de etila	C <sub>4</sub> H <sub>7</sub> O <sub>2</sub> F	106,10	1,46
62	3,861	2-oxopraponoato de metila	C <sub>4</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	102,09	0,34
63	6,667	2,3-dihidroxiopropanal	C <sub>6</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	180,16	0,22
64	18,197	5-(hidroximetil)furan-2-carbaldeído	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	126,11	0,18
65	22,460	benzeno-1,2,3-triol	C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> O <sub>3</sub>	126,11	1,64
66	23,094	decanoato de etila	C <sub>12</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub>	200,32	0,45
67	24,243	2-hidroxi-4-metilbenzaldeído	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>2</sub>	136,15	0,23
68	25,069	Ácido acético [4-(1-hidroxi-1-metiletil	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> O <sub>6</sub>	500,6	0,25
69	26,455	dodecanoato de metila	C <sub>13</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub>	214,34	0,42
70	26,696	4,4,7a-trimetil-6,7-dihidro-5H-1-benzofuran-2-ona	C <sub>11</sub> H <sub>16</sub> O <sub>2</sub>	180,24	0,44
71	28,186	dodecanoato de etila	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	228,37	0,22
72	28,309	Heneicosano	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub>	296,6	0,32
73	28,474	2-(hidroximetil)-5-(2-hidroxiopropan-2-il)ciclohex-2-em-2-ona	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> O <sub>3</sub>	184,23	0,41
74	28,635	(2S,3S,4S,5S,6S)-2-etoxi-6-(hidroximetil)oxano-3,4,5-triol	C <sub>8</sub> H <sub>16</sub> O <sub>6</sub>	208,21	0,56
75	30,657	(Não identificado)	C <sub>21</sub> H <sub>44</sub>	296,6	0,28
76	31,611	(Não identificado)	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	238,32	0,26
77	31,987	ácido tetradecanóico	C <sub>14</sub> H <sub>28</sub> O <sub>2</sub>	228,37	0,35
78	32,251	acetato de [(E)-2-(2,2,6-trimetil-7-oxabicyclo[4.1.0]heptans-1-il)prop-1-enil]	C <sub>14</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	238,32	0,75
79	32,734	(Não identificado)	-	-	0,59
80	32,885	Octadecano	C <sub>18</sub> H <sub>38</sub>	254,5	0,28
81	33,746	acetato de fitol	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub>	338,6	1,39

82	33,873	6,10,14-trimetilpentadecan-2-ona	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O	268,5	0,72
83	34,275	(Não identificado)	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub>	338,6	0,33
84	34,407	benzeno-1,2-dicarboxilato de bis(2-metilpropil)	C <sub>16</sub> H <sub>22</sub> O <sub>4</sub>	278,34	0,26
85	34,652	(E)-3,7,11,15-tetrametilhexadec-2-en-1-ol	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O	296,5	0,51
86	35,009	Eicosano	C <sub>20</sub> H <sub>42</sub>	282,5	0,22
87	35,159	2-metil-4-[(E)-oct-2-en-2-il]-2H-furan-5-ano	C <sub>13</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub>	208,3	0,16
88	35,554	hexadecanoato de metila	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	0,75
89	36,283	L-(+)-ácido ascórbico-2,6-dihexadecanoato	C <sub>38</sub> H <sub>68</sub> O <sub>8</sub>	652,9	6,65
90	36,520	(Não identificado)	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	282,5	0,16
91	36,807	(E)-hexadec-9-enoato de etila	C <sub>18</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	282,5	0,66
92	36,934	hexadecanoato de etila	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	284,5	10,56
93	37,032	(Não identificado)	C <sub>20</sub> H <sub>42</sub>	282,5	0,22
94	38,203	ácido heptadecanóico	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	0,20
95	38,894	(9Z, 12Z)-octadeca-9,12-dienoato de metila	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	294,5	1,65
96	39,012	(E)-octadec-9-enoato de metila	C <sub>19</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	296,5	1,22
97	39,258	Fitol	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O	296,5	18,72
98	39,490	octadecanoato de metila	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	298,5	0,44
99	39,605	(Não identificado)	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	280,4	2,15
100	39,724	(Não identificado)	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	310,5	3,67
101	40,002	(Não identificado)	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> O <sub>2</sub>	338,6	0,36
102	40,154	ácido linoleico	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	280,4	11,12
103	40,278	2,2-dicloroacetato tridec-2-inil	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	310,5	9,10
104	40,375	(Z)-octadec-9-enoato de etila	C <sub>20</sub> H <sub>38</sub> O <sub>2</sub>	310,5	0,33
105	40,736	octadecanoato de etila	C <sub>20</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>	312,5	9,36
106	41,912	(E)-pentatriacont-17-eno	C <sub>35</sub> H <sub>70</sub>	490,9	0,32
107	42,031	2-acetiloxipropano-1,2,3-tricarboxilato de tributila	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>8</sub>	402,5	0,19
108	43,595	5-metil-5-(4,8,12-trimetiltridecil)oxolan-2-ona	C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> O <sub>2</sub>	324,5	0,48
109	44,220	(9Z, 12Z, 15Z)-octadeca-9,12,15-trienoato de etila	C <sub>20</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	306,5	1,01
100	44,317	hexanedioato de bis(2-etilhexila)	C <sub>22</sub> H <sub>42</sub> O <sub>4</sub>	370,6	0,31
111	44,910	Shiobuano	C <sub>15</sub> H <sub>24</sub> O	220,35	0,13
112	45,090	laurato de isoamila	C <sub>17</sub> H <sub>34</sub> O <sub>2</sub>	270,5	0,16
113	45,333	gamma-sitosterol	C <sub>29</sub> H <sub>52</sub> O <sub>2</sub>	432,7	0,56
114	46,185	hexadecanoato de 1.3-dihidroxiopropan-2-il	C <sub>19</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	330,5	0,33
115	47,013	benzeno-1,2-dicarboxilato de bis(2-etilhexila)	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	390,6	0,88
116	50,155	(9Z, 12Z)octadeca-9,12-dienoato de 2,3-dihidroxiopropila	C <sub>21</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	354,5	0,11

117	50,252	(Z)-octadec-9-enoato de 2,3-dihidroxipropila	C <sub>21</sub> H <sub>40</sub> O <sub>4</sub>	356,5	0,20
118	51,859	benzeno-1,3-dicarboxilato de bis(2-etilhexila)	C <sub>24</sub> H <sub>38</sub> O <sub>4</sub>	390,6	1,12
119	54,644	Escaleno	C <sub>30</sub> H <sub>50</sub>	410,7	1,79
120	55,640	Não identificado	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub>	400,6	0,32
121	56,490	Não identificado	C <sub>27</sub> H <sub>44</sub> O <sub>2</sub>	400,6	0,31
122	70,761	vitamina E	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	430,7	1,26



**Figura 4.2** Compostos identificados por CG-EM nos extratos ERCP e EFCP que apresentaram maior percentual de área. 28. L - (+) – ácido ascórbico -2,6-dihexadecanoato, 30/92. hexadecanoato de etila, 39. (9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila, 40. (Z)-octadec-9-enoato de etila, 42/105. octadecanoato de etila.

O L - (+) - ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato (**28**) é muito utilizado na área da beleza como um corante de bronzeamento, já foi identificado no extrato éter de petróleo das folhas da Colombiana *Muehlenbeckia tamnifolia* (H.B.K.) Meisn.<sup>70</sup> O hexadecanoato de etila, relatado em ambos extratos (**30** – ERCP e **92** – EFCP), é um composto relatado na alga *Laurencia dendroidea*,<sup>71</sup> extrato de acetona da *Indoneesiella echioides* (L) Nees<sup>72</sup> e *Moringa oleífera*, apresentando atividade antioxidante.<sup>63</sup> Já relatado também, no extrato clorofórmio oleoso líquido de sementes

da *Juglans regia*<sup>73</sup>, extrato de éter de petróleo e metanol das folhas de *Helicteres guazumifolia* Kunth<sup>74</sup>, óleo essencial das partes aéreas da *Salvia verbenaca* L. (proveniente da Itália).<sup>75</sup> Abarca-Vargas & Petricevich (2018) publicaram um artigo de revisão sobre o gênero *Bougainvillea*, em seu trabalho relatou o hexadecanoato de etila na *B. x buttiana* (que pode desenvolver atividade antioxidante) e *B. spectabilis* (a qual são atribuídas as atividades antioxidante e anti-inflamatória).<sup>76</sup>

Este também foi encontrado, juntamente com o octadeca-9,12-dienoato de etila (**39**), 9-octadecenoato de etila (**40**) e octadecanoato de etila (**42** – ERCP e **105** – EFCP) no extrato etanólico das sementes de *Hibiscus sabdariffa* L..<sup>77</sup> O octadeca-9,12-dienoato de etila apresenta atividade antifúngica e hipocolesterolêmico relatadas na literatura.<sup>78</sup> Akhila & Aleykutty (2012), realizaram um estudo com o extrato etanólico dos frutos da *Helicteres isora* e identificaram por CG-EM os compostos 9-octadecenoato de etila e octadecanoato de etila.<sup>79</sup> O octadecanoato de etila é descrito como um dos principais componentes do óleo essencial de folhas de *Z. spina-christi*.<sup>80</sup> Identificado também no óleo essencial das partes aéreas de *Koelreuteria paniculata* Laxm.,<sup>81</sup> extrato etanólico da *Elephantopus scaber* Linn..<sup>82</sup>

O 9-octadecenoato de etila e octadecanoato de etila também já foram identificados nos extratos brutos (hexano, MeOH e MeOH:H<sub>2</sub>O) das folhas da *Lecythis pisonis* Cambessedes, conhecida como sapucaia ou cumbuca-de-macaco,<sup>83</sup> e 9-octadecenoato de etila nos extratos de acetona, clorofórmio e metanol da *Indoneesiella echioides* (L) Nees.<sup>72</sup> O 9-octadecenoato de etila, nomeado também de oleato de etila e (Z)-octadec-9-enoato de etila, é muito utilizado no comércio como plastificante, lubrificante, aditivo biológico, fluido hidráulico,<sup>84</sup> veículos para administração de progesterona<sup>72</sup> e na culinária como emulsificante, podendo ser isolado por meio da reação de esterificação do ácido oleico com etanol, usando uma lipase triacilglicerol isolada da enzima *Candida antarctica* B.<sup>84</sup> O octadeca-9,12-dienoato de etila e 9-octadecenoato de etila apresentam atividade antimicrobiana.<sup>85</sup>

O fitol (**97**) é um composto da família dos dipertenos, possuindo uma cadeia longa e ramificada, caracterizado por ser um álcool acíclico.<sup>86</sup> Utilizado como um adicional na alimentação, não mutagênico e de grande abundância na natureza,<sup>86</sup> já identificado no óleo essencial das folhas e flores (Itália) da *S. verbenaca*,<sup>75</sup> *Cleome serrata*, *Lantana radula*, alga aquática *Hydrilla verticillata*,<sup>86</sup> *C. difformis*, *C. odoratus*,

*C. alternifolius*.<sup>87</sup> As atividades farmacológicas associadas ao fitol são: antimicrobiana, antiviral, citotóxica em linhagens de tumor de mama MCF-7 e câncer cervical HeLa, antitumoral, antiteratogênica, anti-inflamatória, antidiabética e antioxidante.<sup>86</sup>

O ácido linoleico (**102**), já foi encontrado no extrato de óleo e óleo essencial das sementes de *S. verbenaca* (Tunisia),<sup>75</sup> extrato metanólico bruto das cascas do caule da *Fagraea fragans*, extrato clorofórmio oleoso líquido de sementes da *J. regia* e utilizado no tratamento de redução de dor inflamatória aguda, níveis crônicos de glicose no sangue, elevação de insulina sérica e normalizar os níveis de hemoglobina glicada.<sup>73</sup> Os ácidos graxos e ésteres tem exibido atividades farmacológicas, como antioxidante e antifúngicos.<sup>73</sup>

O 2,2-dicloroacetato tridec-2-inil (**103**) é pouco relatado na literatura, mas já foi descrito para as espécies *C. difformis* e *C. odoratus*,<sup>87</sup> *Hypha enethebaica* L.,<sup>88</sup> *Eclipta prostrata*.<sup>89</sup> Os ácidos dicloroacético são utilizados geralmente, em tratamentos de peelings e remoção de tatuagens, e apresentam atividade contra células cancerígenas do cérebro.<sup>90</sup> Este trabalho é o primeiro com a descrição destes constituintes por CG-EM para o extrato etanólico das raízes e folhas da *C. pachystachya* na literatura. Outros trabalhos de CG-EM desta planta relatam a identificação de compostos como ácido ursólico, esqualeno, ácido pomólico,  $\beta$ -sitosterol, vitamina E,  $\alpha$ -amirina, catequina, isovitexina, isoorientina e ácido clorogênico (neste trabalho a identificação de ácido clorogênico e catequina foi feita por CLAE; da  $\alpha$ -amirina e  $\beta$ -sitosterol por IV e RMN de  $^{13}\text{C}$  e  $^1\text{H}$ ).<sup>22</sup> Com isso, temos que estes compostos já foram descritos em outros extratos de plantas apresentando alguma atividade biológica descrita na literatura, com exceção o octadecanoato de etila que não encontrou-se trabalho de atividade biológica (*in vivo* e/ou *in vitro*) relacionados.

### 4.3 Análise por CLAE do ERCP e EFCP

A Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE) é uma análise cromatográfica de impressão digital inovadora, rápida e abrangente que possibilita a identificação, qualificação e quantificação de metabólitos fitoterápicos como os compostos polifenólicos.<sup>91</sup> Esta análise permitiu a identificação e quantificação dos metabólitos secundários ácido clorogênico (5,525 mg/g), catequina (6,880 mg/g), epicatequina (7,290 mg/g) e seringaldeído (4,325 mg/g) presentes no ERCP (Tabela

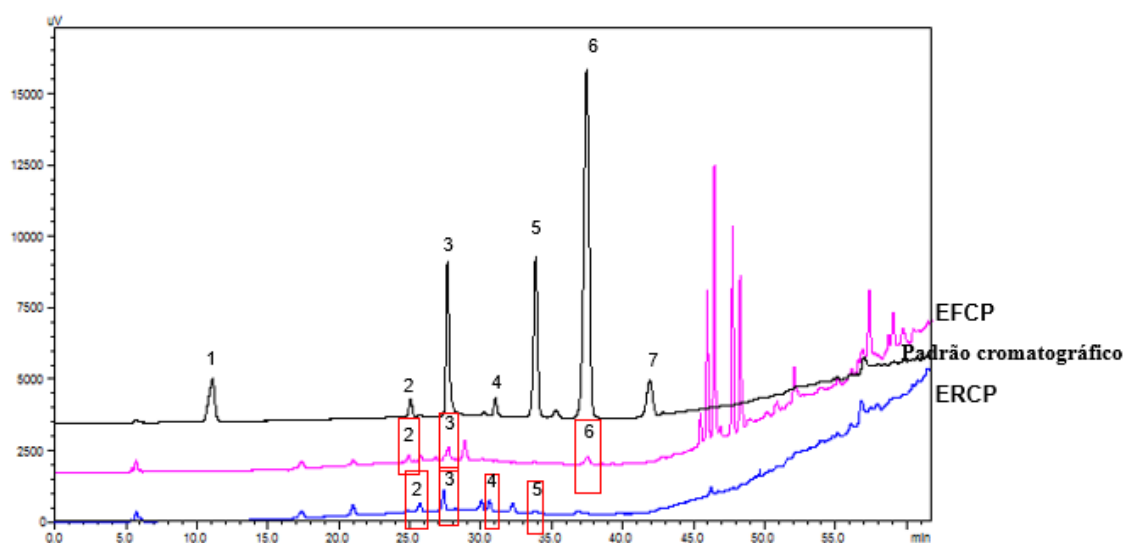
4.4, Figura 4.3 e 4.4) e ácido clorogênico (5,085 mg/g), catequina (5,84 mg/g) e ácido cumárico (4,46 mg/g) presentes no EFCP (Tabela 4.5, Figura 4.3 e 4.4), por meio da comparação com o cromatograma dos padrões analíticos utilizados ácido clorogênico, ácido cumárico, ácido gálico, ácido salicílico, catequina, epicatequina e seringaldeído, não sendo identificado nem quantificado o ácido cumárico, ácido gálico e ácido salicílico nesse extrato. Esses compostos receberam o número de identificação (N. I.): ácido clorogênico (**123**), catequina (**124**), epicatequina (**125**), seringaldeído (**126**) e ácido cumárico (**127**), Figura 4.4.

**Tabela 4.4** Tempo de retenção (min) e quantificação dos compostos identificados no ERCP por CLAE.

<b>N. I.</b>	<b>Compostos</b>	<b>Tempo de retenção (min)</b>	<b>Quantificação (mg/g)</b>
<b>123</b>	<b>Ácido Clorogênico</b>	27,400	5,525
<b>124</b>	<b>Catequina</b>	25,716	6,880
<b>125</b>	<b>Epicatequina</b>	30,609	7,290
<b>126</b>	<b>Seringaldeído</b>	32,234	4,325

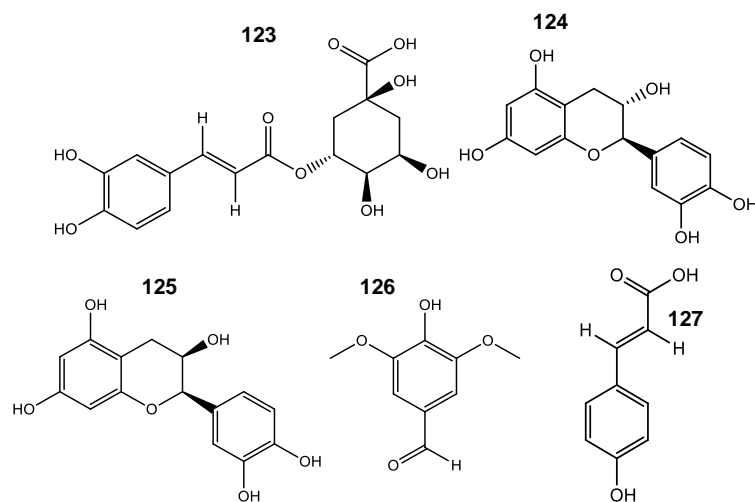
**Tabela 4.5** Tempo de retenção (min) e quantificação dos compostos identificados no EFCP por CLAE.

<b>N. I.</b>	<b>Compostos</b>	<b>Tempo de retenção (min)</b>	<b>Quantificação (mg/g)</b>
<b>123</b>	<b>Ácido Clorogênico</b>	27,451	5,085
<b>124</b>	<b>Catequina</b>	24,920	5,84
<b>127</b>	<b>Ácido Cumárico</b>	37,512	4,46



Ácido Gálico, (2) Catequina, (3) Ácido Clorogênico, (4) Epicatequina, (5) Siringaldeído, (6) Ácido Cumárico e (7) Ácido Salicílico. Preto: Padrão cromatográfico, Rosa: EFCP, Azul: ERCP.

**Figura 4.3** Cromatograma do ERCP e EFCP em comparação com os padrões, 290 nm.



**Figura 4.4** Compostos identificados nos extratos ERCP e/ou EFCP por análise de CLAE. 123. ácido clorogênico, 124. catequina, 125. epicatequina, 126. siringaldeído, 127. ácido cumárico.

Duque et al. (2016) em seu trabalho com o extrato de acetato de etila das folhas da *C. pachystachya* identificou por CLAE o ácido clorogênico, orientina e isoorientina.<sup>55</sup> Mathias & Oliveira (2017) em seu estudo de investigação do perfil químico fenólico do extrato metanólico da *C. pachystachya* e *C. hololeuca* utilizando a cromatografia líquida de ultra-alta performance acoplado com um detector de matriz de diodos e espectrometria de massa, evidenciou o ácido clorogênico, catequina e epicatequina em ambas as plantas, bem como outros compostos.<sup>92</sup> Rivera-Mondragón et al. (2017) realizou um estudo bibliográfico e reuniu os marcadores químicos das espécies *Cecropia* e os citados foram: ácido clorogênico, flavonoides glicosídicos (orientina, isoorientina, vitexina, isovitexina e rutina), catequina, epicatequina, procianidinas (B2, B5 e C1), esteroides ( $\beta$ -sitosterol) e triterpenóides ( $\alpha$ -amirina, ácidos pomólico, tormentico e ursólico), sendo escolhidos como marcadores para a avaliação da qualidade de acordo com a pontuação de classificação do Herb MaRS.<sup>93</sup> O ácido clorogênico possui uma boa estabilidade química, relevância farmacológica sendo que já foi encontrado numa concentração de 28 mg/g em um estudo com o extrato aquoso da *C. pachystachya*.<sup>94</sup> De suas propriedades farmacológicas podemos citar: anticarcinogênico, anti-inflamatório, neuroprotetor, antioxidante e tem sido muito utilizado em estudos de tratamento em doenças metabólicas, como diabetes tipo 2.<sup>95</sup>

O flavan-3-ols, chamado catequina, já foi identificada nos extratos butanólicos da *Cecropia obtusa* e *Cecropia palmata*, como sendo o composto majoritário,<sup>96</sup> também relatado junto com a epicatequina em extratos aquoso, metanólico e etanólico de folhas da *C. pachystachya*, *C. glaziovii* e *C. hololeuca*.<sup>94</sup> O seringaldeido também 3,5-dimetoxi-4-hidroxibenzaldeído, um aldeído fenólico, já relatados nas plantas *Tetradium ruticarpum*, *Blumea lanceolaria*, *Microtropis japonica*, *Coix lacryma-jobi*, *Phaius. mishmensis* (Lindl.) e *Garcinia linii*, porém em pequenas quantidades,<sup>97</sup> sendo que este ainda não havia sido relatado para a planta *C. pachystachya*. Guerrero et al. (2010), realizou um estudo de verificação do efeito vasodilatador com frações de extratos metanólicos de duas plantas do Panamá, *Psychotria poeppigiana* (Rubiaceae) e *Cecropia obtusifolia* (Cecropiaceae), e identificou a molécula seringaldeido apenas na *P. poeppigiana* sendo está também a que apresentou o efeito vasodilatador.<sup>98</sup> O ácido clorogênico, catequina,  $\alpha$ -amirina e  $\beta$ -sitosterol foram



relatados por CG-EM na composição do óleo das folhas da *C. pachystachya* extraído utilizando dióxido de carbono supercrítico.<sup>22</sup> Costa et al. (2011) realizou o isolamento e identificação de metabolitos secundários dos extratos aquosos das folhas da *C. glaziovii* e *C. pachystachya*, sendo eles ácido clorogênico, isoorientina, orientina, isovitexina e isoquercetina.<sup>99</sup>

Shairibha & Rajadurai (2014) em seu estudo, investigou o efeito do ácido cumárico no tratamento de hiperglicemia mediada por estresse oxidativo em ratos diabéticos induzidos por estreptozotocina, e evidenciou melhora nos níveis de glicemia e estado antioxidante, considerando o ácido cumárico como um agente adjuvante promissor em terapia de diabetes.<sup>100</sup> Este pode ser encontrado também nas folhas de *Ocimum basilicum* e desenvolver efeito antibacteriano contra *Lactobacillus spp.*, *E. coli* e *Bacillus spp.*<sup>101</sup> Existe na forma livre em níveis relativamente baixo nas plantas, porém em níveis altos em algumas espécies de cogumelos, como *Ganoderma lucidum*, *Termitomyces heimii* e *Cantharellus cibarius*.<sup>102</sup> A presença de flavonóides, catequinas, proantocianidinas, compostos terpênicos e esteróides tem sido associada às atividades anti-hipertensiva e anti-inflamatória de *C. glaziovii* e *C. pachystachya*.<sup>94</sup> O ácido cumárico possui atividades biológicas como antioxidante, anticancerígena, antimicrobiana, atividades antivírus, anti-inflamatória, ansiolítica e analgésica.<sup>102</sup>

A variedade de compostos bioativos na *C. pachystachya*, lhe proporciona as mais diversas ações terapêuticas como anti-inflamatória, antioxidante, agente hiperglicêmico, antimalárico, entre outras. Aragão et al. (2012), verificou as propriedades anti-inflamatória, antinocepitiva e citotóxica do extrato metanólico das folhas da *C. pachystachya* e associa estas propriedades farmacológicas ao ácido clorogênico, isoorientina, orientina.<sup>103</sup> A atividade antioxidante de extratos das plantas está relacionada a presença de compostos fenólicos.<sup>104</sup> Géis produzido a partir do extrato de acetato de etila das folhas da *C. pachystachya* tem ação de cicatrização em feridas e tal é relacionada ao ácido clorogênico e aos flavonoides presentes na composição química do extrato.<sup>55</sup> Os compostos fenólicos possuem efeitos curativos pois estimulam a síntese de colágeno e reduz a degradação do colágeno solúvel.<sup>55</sup>  $\beta$ -sitosterol,  $\alpha$ -amirina, e ácido clorogênico, fitocompostos de extratos da *C. pachystachya* possuem ação anti-inflamatória.<sup>93</sup> Epicatequina, catequina, quercetina

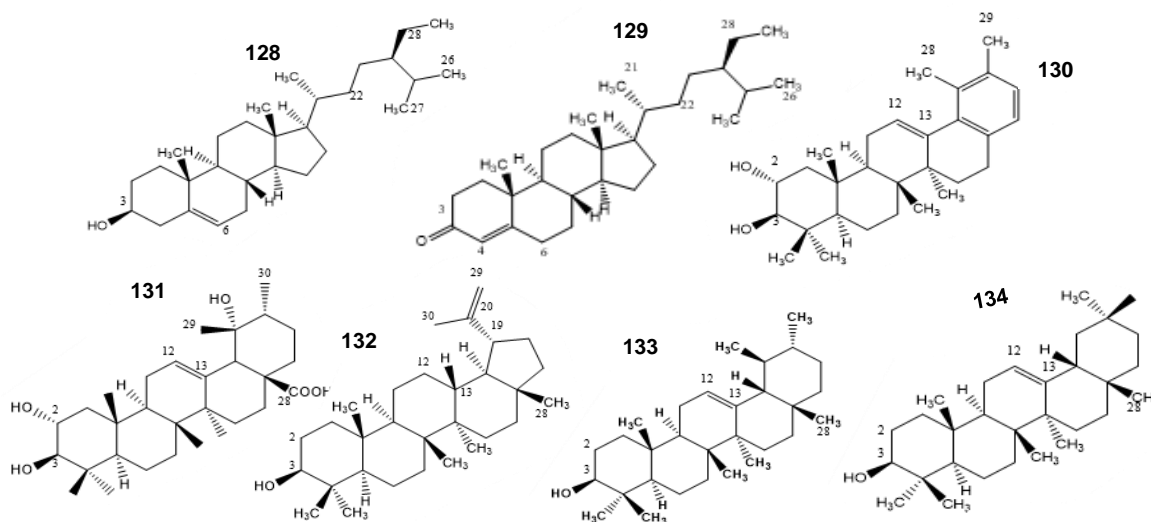
e ácido tormêntico isolados do extrato etanólico do caule da *C. pachystachya* tem atividade alelopática na germinação de brotos de alface (*Lactuca sativa*).<sup>105</sup>

O ácido clorogênico pertence à classe dos ácidos fenólicos, uma das subclasses de metabólitos secundários de plantas denominados compostos fenólicos, que tem propriedades antioxidantes, anti-inflamatório, neuroprotetor, e atua no controle da hipertensão, diabetes e obesidade.<sup>106, 107</sup> Já a catequina e epicatequina são epímeros um do outro, pertencentes a classe os flavonoides que são caracterizados por propriedades antioxidante, anti-inflamatórios, antiviral, antimicrobiana, entre outras.<sup>63, 108, 109</sup> Os flavonoides desenvolvem ação inibitória de interleucina-4 e -13 e a expressão do ligante CD40 por basófilos (equilibra a histamina e liberação de citocinas) mediada por ação inibitória sobre a ativação de fatores nucleares de células T ativadas.<sup>108</sup>

A biossíntese de compostos fenólicos prossegue construindo o anel aromático a partir de carboidratos que já contêm o grupo hidroxila necessário.<sup>109</sup> O seringaldeído está no grupo dos aldeídos fenólicos, e apresenta as atividades biológicas como capacidade antioxidante, antimicrobiana, antifúngica, antioncogênica e mediador, inibidor de hidrolise enzimáticas.<sup>110</sup> Os compostos identificados neste trabalho para os ERCP e EFCP, apresentam atividades biológicas já relatadas na literatura ressaltando assim o uso desta planta para o tratamento de diversas doenças e podendo ser utilizado em estudos de busca alternativa para tratamento de doenças inflamatórias crônicas. Fato este que para ser confirmado, necessitará da realização de testes experimentais (talvez *in vitro* ou/e *in vivo*) futuramente.

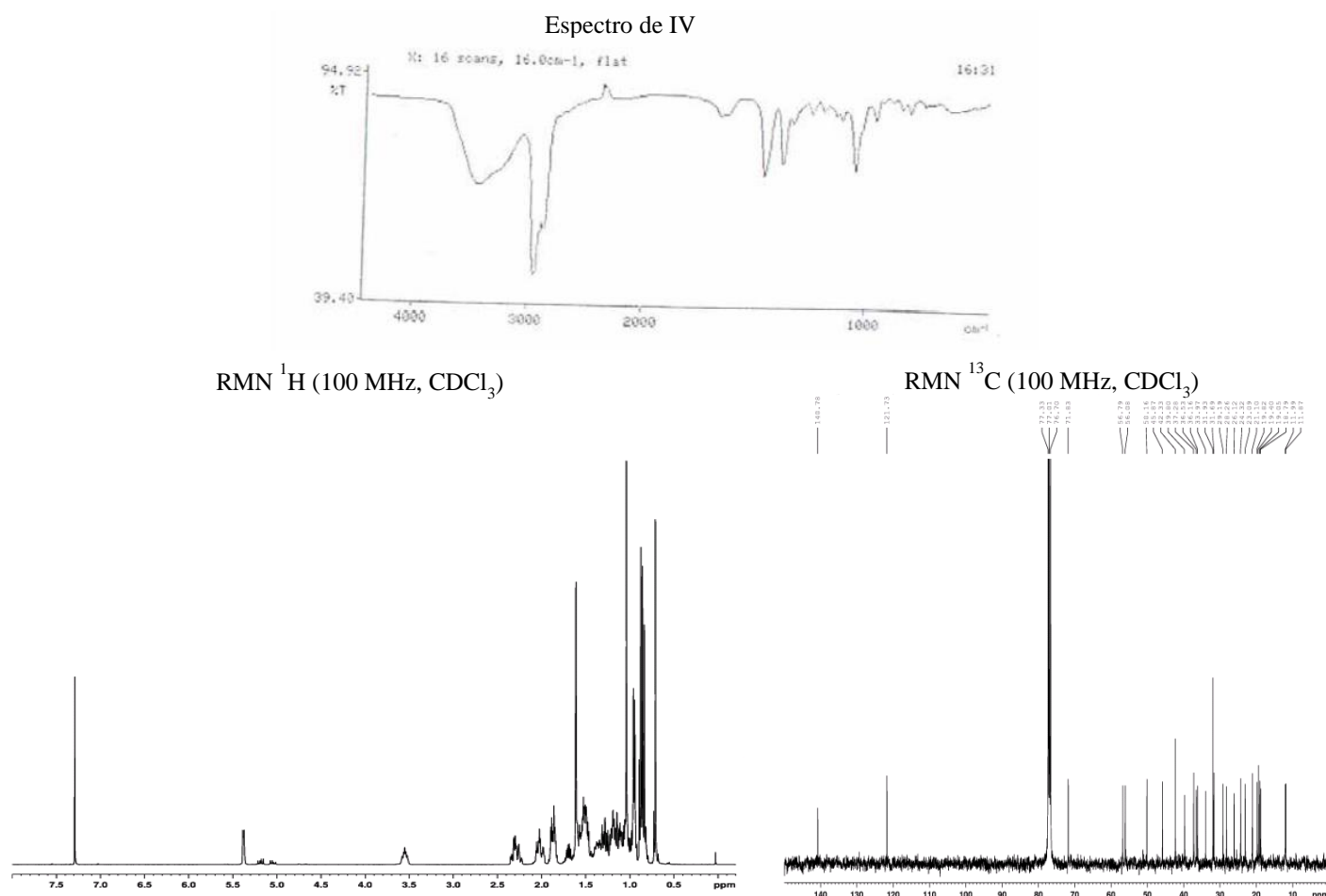
#### 4.4 Identificação e isolamento de compostos do ERCP

Da fração em hexano das raízes da *C. pachystachya* foram isolados os compostos  $\beta$ -sitosterol (**128**), sitostenona (**129**), beccaridiol (**130**), ácido tormêntico (**131**), lupeol (**132**), mistura de  $\alpha$  e  $\beta$ -amirina (**133** e **134**), estruturas na Figura 4.5.



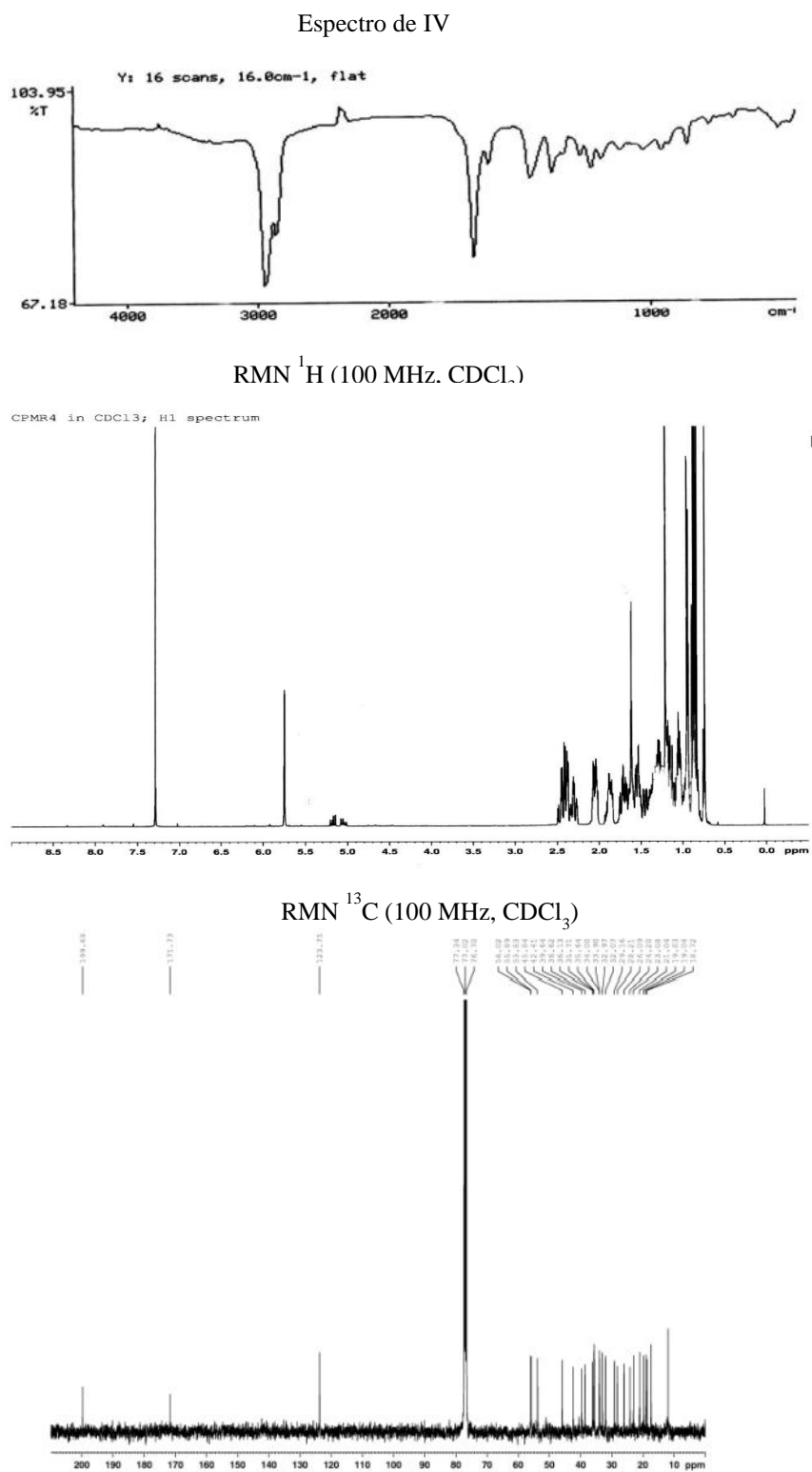
**Figura 4.5** Compostos identificados por IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  e isolados por métodos cromatográficos do ERCP. 128.  $\beta$ -sitosterol, 129. sitostenona, 130. beccaridiol, 131. ácido tormêntico, 132. lupeol, 133.  $\alpha$ -amirina e 134.  $\beta$ -amirina.

O composto **128** (Figura 4.5) apresentou-se como um cristal na forma de escama, de cor branca, com pf.  $134,2^\circ\text{C} - 135,6^\circ\text{C}$  (Etanol). O espectro na região do IV (Figura 4.6) obtidos em pastilha de KBr, revelou bandas em  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3426 (O-H), 2937 (C-H,  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ), e 1663 (C=C). O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 4.6) descreve sinais em 3,55 e 5,4 ppm, referentes a H3 de carbono carbinólico e H6 de carbono olefínico, respectivamente. O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  em  $\text{CDCl}_3$  (Figura 4.6), apresentou 29 sinais de carbono. Os sinais a  $\delta$  140,28 e  $\delta$  121,73 ppm, de carbonos olefínicos (C-5=C6-) de esteroides e o sinal em  $\delta$  71,83 referente a um carbono carbinólico (C-3). A comparação dos dados obtidos para o composto **128** com valores registrados na literatura,<sup>111</sup> permitiu identificar essa substância como  $\beta$ -sitosterol, um esteroide comumente encontrado em plantas.



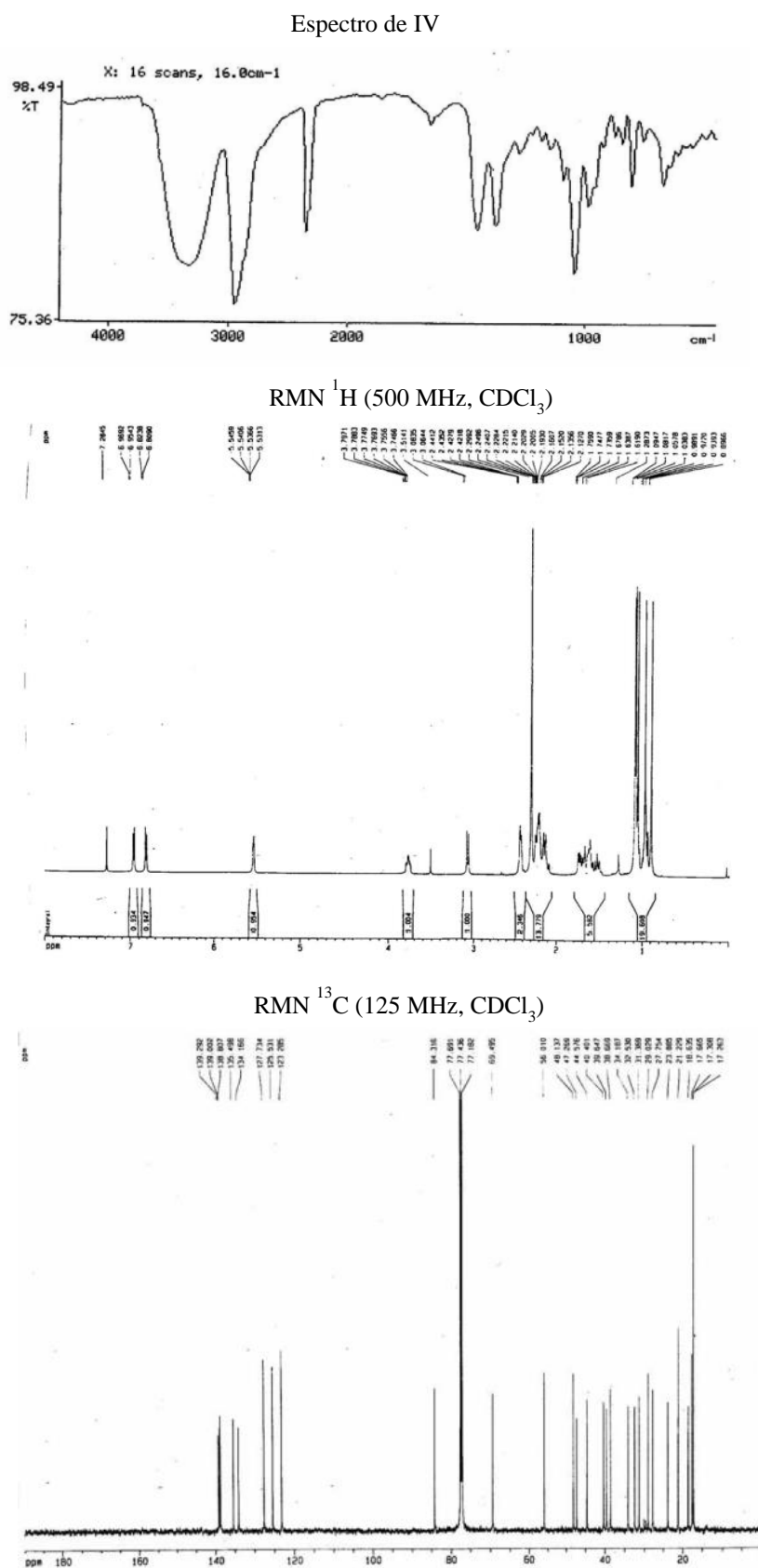
**Figura 4.6** Espectro IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C utilizados para identificação do composto **128**.

O composto **129** (Figura 4.5) apresentou-se como cristais em forma de agulha, de cor branca, pf 81,2°C – 83,3°C (Etanol). Seu espectro no IV (Figura 4.7), revelou bandas em  $\nu_{\text{máx}}$  (cm<sup>-1</sup>): 2953,2 e 2867,2 (C-H, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>), 1677 (C=O) e 1617,7 (C=C). O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 4.7) descreve sinal em 5,75 ppm referente ao H<sub>4</sub> de carbono olefínico. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C em CDCl<sub>3</sub> (Figura 4.7) indicou 29 átomos de carbono. O simpleto em  $\delta$  5,75 que corresponde ao H-4 ligado a um carbono olefínico de sinal em 123,75 (C-4), sendo este carbono (C-4) conectado ao carbono da carbonila (cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada) em  $\delta$  199,68 (C=O).<sup>112, 113</sup> Estes dados permitiram propor a estrutura da sitostenona para esta substância.



**Figura 4.7** Espectro IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C utilizados para identificação do composto 129.

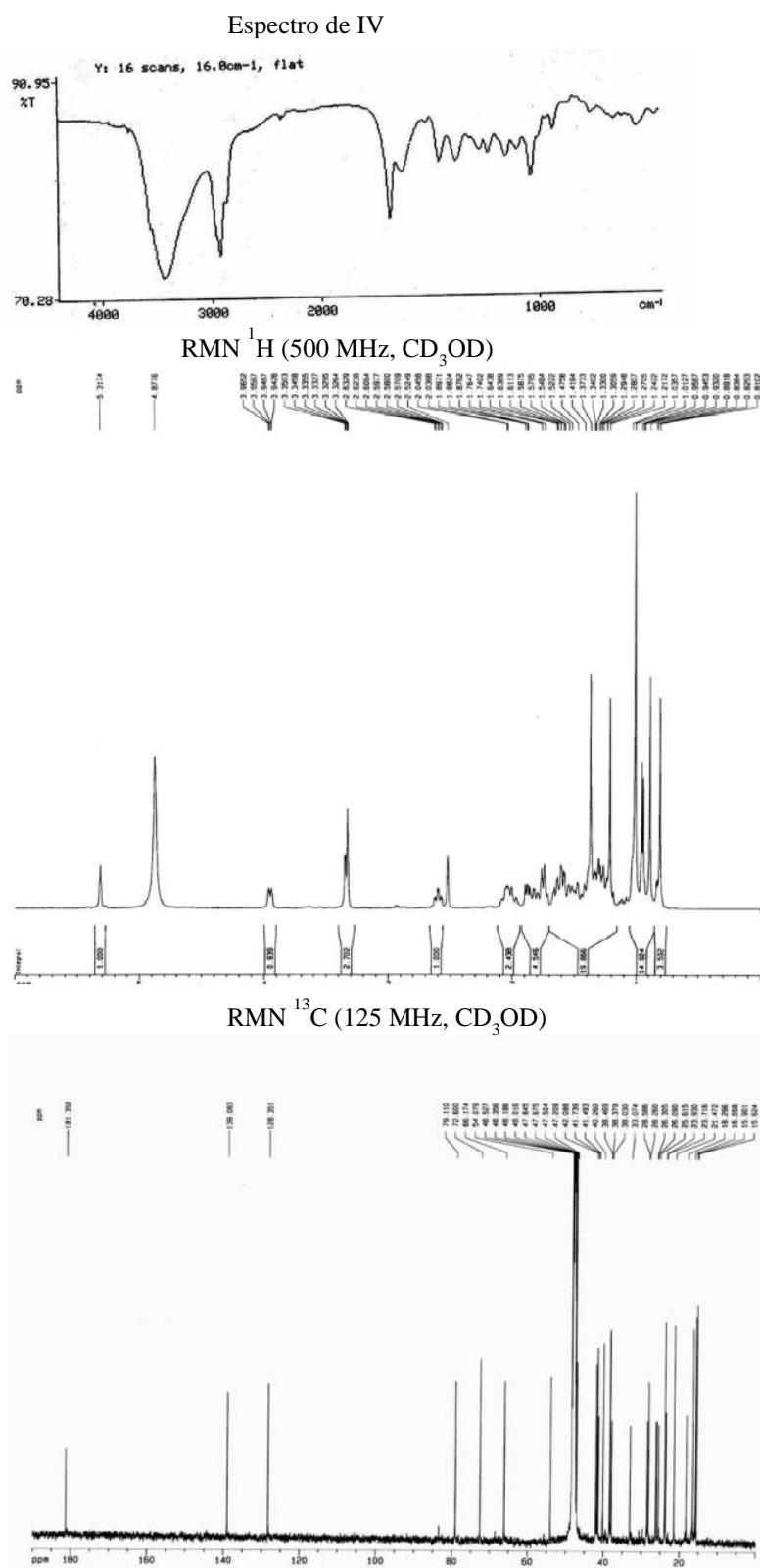
O composto **130** (Figura 4.5) é um sólido amorfo de cor branca e pf. 131 – 133°C (EtOH). Seu espectro no IV (Figura 4.8), revelou bandas em  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3324 (O-H), 2950 (C-H, CH<sub>2</sub> e CH<sub>3</sub>), 1047 (C-O) e 808  $\text{cm}^{-1}$  atribuída a hidrogênio em posição orto em anel aromático. O espectro de RMN de <sup>1</sup>H (Figura 4.8) em CDCl<sub>3</sub>, possui dois dupletos em  $\delta$  6,96 (H-21) e 6,82 (H-22) ( $J = 7,5$  Hz) de hidrogênios aromáticos, evidenciando a relação orto entre ambos. O sinal a  $\delta$  5,54 (dd,  $J = 4,5$  e 2,6 Hz) característico de hidrogênio olefínico, foi atribuído a H-12. Os sinais em  $\delta$  3,77 (ddd) e  $\delta$  3,05 (d) referem-se a hidrogênios carbinólicos H-2 e H-3, respectivamente. Os sinais entre  $\delta$  0,90 – 1,10, referente a 5 grupos metilas e um sinal intenso a  $\delta$  2,30 atribui-se a dois grupos metilas em anel aromático. O espectro de RMN de <sup>13</sup>C (Figura 4.8) e DEPT 135, mostram sinais para somente 29 carbonos que são distinguidos como 6 metilas, 6 metilênicos, 7 metínicos e 9 carbonos quaternários. Os sinais a  $\delta$  125,24 (C-H) e 138,99 (quaternário) referem-se aos carbonos olefínicos (C-12 e C-13) existentes na molécula. Os sinais a  $\delta$  125,28 (C-H) e 127,73 (C-H) referem-se aos carbonos aromáticos metínicos C-21 e C-22, respectivamente. Os demais quatro átomos de carbonos quaternários do anel são observados a  $\delta$  134,18; 135,50; 136,81 e 139,30. Os dados espectrais permitiram propor a estrutura de um nor-triterpeno ursano com o anel E aromático, relatado pela primeira vez na família Cecropiaceae. A comparação destes dados descritos na literatura<sup>114</sup> permitiu propor para o composto **130** a estrutura do beccaridiol.



**Figura 4.8** Espectro IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C utilizados para identificação do composto 130.

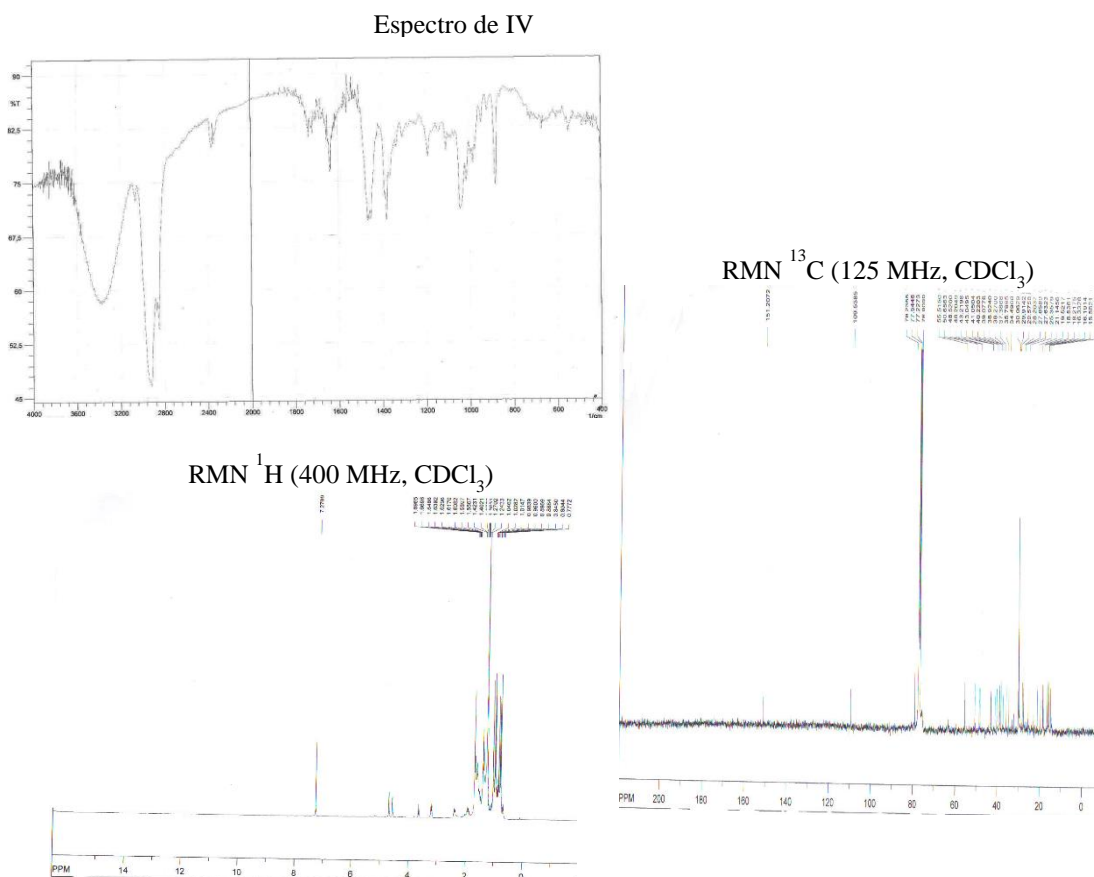
O composto **131** (Figura 4.5) é um sólido amorfo de cor branca, pf. 270,4 – 272°C (Etanol), cujo espectro na região do IV (Figura 4.9), apresenta bandas em  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3447 (O-H) e 1689 (C=O). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4.9) em  $\text{CD}_3\text{OD}$  mostra sinal em  $\delta$  5,28 (t,  $J = 3,8$  Hz) de um hidrogênio olefínico (H-12). Em  $\delta$  3,95 (ddd) e  $\delta$  3,45 (d) refere-se a hidrogênios carbinólicos (H-2 e H-3), respectivamente. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.9) em  $\text{CD}_3\text{OD}$ , possui trinta sinais cujo espectro DEPT 135 permitiu classifica-los como: 8 quaternários, 7 metínicos, 8 metilênicos e 7 metilas. Observou-se o sinal de um grupo carbonila a  $\delta$  181,36 (C-28) e sinais a  $\delta$  138,08 (C-13) e a  $\delta$  128,35 (C-12) referentes a carbonos olefínicos. Os sinais  $\delta$  79,11 e 66,17 foram atribuídos aos carbonos carbinólicos (C-3 e C-2). A comparação destes dados com os dados descritos na literatura<sup>115</sup> permitiu propor para o composto **131** a estrutura do ácido tormêntico.





**Figura 4.9** Espectro IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C utilizados para identificação do composto 131.

O composto **132** (20 mg, Figura 4.5) é um sólido branco de pf. 176-178°C (Etanol) cujo espectro no IV (Figura 4.10) revelou bandas em  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3332 (O-H), 3069 (C-H de vinila), 2943 e 2871 (C-H, de  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ) e 1649 (C=C de vinila). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4.10) em  $\text{CDCl}_3$ , apresentou vários sinais entre  $\delta$  0,8 e 1,0, referentes a hidrogênio de  $\text{CH}_3$ ,  $\text{CH}_2$  e CH, o sinal a  $\delta$  3,20 (dd,  $J = 5$  e 16 Hz) de hidrogênio metínico carbinólico é característico em espectros de triterpenóides do tipo  $3\beta\text{-OH}$ . O sinal em  $\delta$  1,70 (1H, s, H-30) referente ao  $\text{CH}_3$  ligado ao  $\text{CH}_2$  em  $\delta$  4,71 e 4,59 (2H, d,  $J = 2,4$  Hz, H-29a e 29b), o que indica a presença de uma ligação dupla gem-dissubstituída. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.10) em  $\text{CDCl}_3$  apresentou 30 sinais, definidos pelo DEPT 135, como sendo sete referentes a carbonos metínicos ( $\text{CH}_3$ ), onze a carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), seis a metínicos (CH) e seis a carbonos não hidrogenados. O sinal em  $\delta$  79,2 sugere-se um carbono carbinólico (C-3), confirmando a estereoquímica  $3\beta\text{-OH}$ , pois na configuração  $3\alpha\text{-OH}$  seria  $76,1 \pm 0,5$  e observa-se que C-24 apresenta-se protegido  $\delta$  15,5 confirmando que C-3 possui configuração beta.<sup>116</sup> Os sinais referentes à ligação dupla gem-dissubstituída ( $\text{CH}_2$ )  $\delta$  109,5 (C-29) e 151,2 (C-20) caracterizaram o esqueleto lup-20(29)-eno.<sup>117</sup> A comparação dos dados observados com os descritos na literatura, permitiu identificar o composto como sendo o triterpenóide lupeol (Mahato & Kundu, 1994).<sup>116</sup>

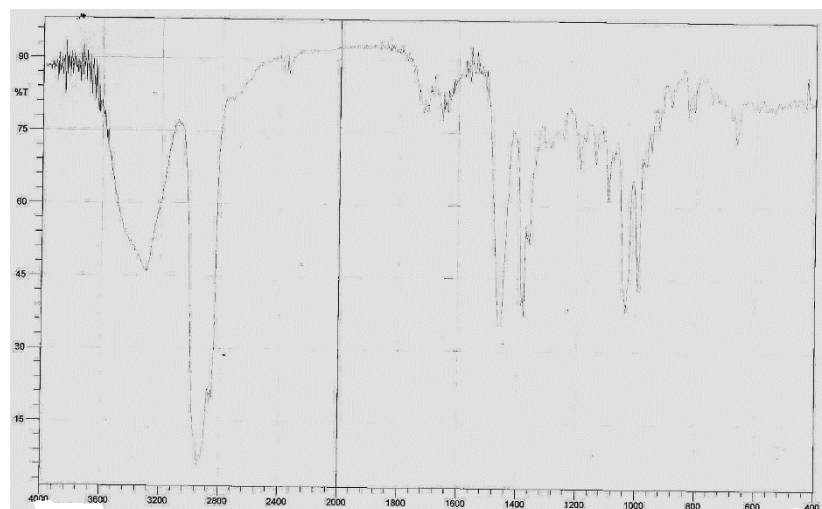
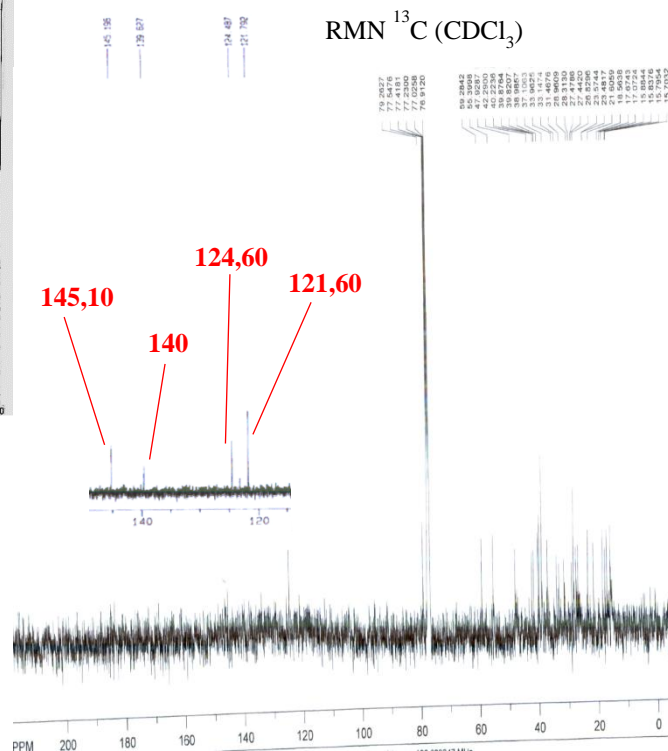


**Figura 4.10** Espectro IV, RMN de  $^1\text{H}$  e  $^{13}\text{C}$  utilizados para identificação do composto **132**.

Os compostos **133** e **134** (100 mg, Figura 4.5) foram obtidos como um sólido branco, pf. 171-173°C, cujo espectro na região do IV revelou bandas em  $\nu_{\text{máx}}$  ( $\text{cm}^{-1}$ ): 3200 (O-H) e 2943 e 2871 (C-H, de  $\text{CH}_2$  e  $\text{CH}_3$ ). O espectro de RMN  $^1\text{H}$  (Figura 4.11) em  $\text{CDCl}_3$ , desta mistura apresentou sinais de hidrogênios (H-12) olefínicos ( $\delta$  5,14 e 5,20 (t),  $J = 4,8$  Hz), de hidrogênios carbinólicos (H-3) do tipo  $3\beta\text{-OH}$  ( $\delta$  3,40 (dd);  $J = 10,0$  e  $6,0$  Hz) e sinais entre  $\delta$  1,10 e 0,77 característicos de grupos metílicos. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.11) em  $\text{CDCl}_3$ , apresentou 30 sinais, definidos pelo DEPT 135, como sendo oito referentes a carbonos metílicos ( $\text{CH}_3$ ), dez a carbonos metilênicos ( $\text{CH}_2$ ), cinco a metínicos (CH) e sete a carbonos não hidrogenados. O espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  (Figura 4.11) em  $\text{CDCl}_3$  apresentou, um sinal de carbono em  $\delta$  79,26 (C-3) e dois pares de sinais de carbonos olefínicos (C-12 e C-13), sendo os mais intensos em  $\delta$  145,10 (C) e 121,60 (CH) que caracteriza a  $\beta$ -amirina (esqueleto

olean-12-eno) e sinais em  $\delta$  140, (C) e 124,60 (CH), que caracteriza a  $\alpha$ -amirina (esqueleto urs-12-eno). A comparação dos dados de RMN com os dados descritos na literatura,<sup>118</sup> permitiu identificar a mistura de triterpenos pentacíclicos, denominados  $\alpha$ - e  $\beta$ -amirina.

Espectro de IV

RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)

**Figura 4.11** Espectro IV, RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C utilizados para identificação do composto 133 e 134.

## 4.5 Predições ADMET dos compostos identificados /isolados dos ERCP e EFCP

Os resultados das predições ADMET para os compostos identificados no ERCP e EFCP estão apresentadas nas Tabelas 4.6, e 4.7 para os compostos isolados do ERCP. As proteínas são formadas pela união de vários aminoácidos e uma rápida alteração nos níveis das várias proteínas plasmáticas leva a uma inflamação aguda,<sup>119</sup> analisando a porcentagem de Ligação Proteína Plasmática (Plasma Protein Binding - PPB), temos que substâncias identificadas por CG-EM e CLAE, **28, 30, 39, 40, 42, 97, 102, 103, 124, 125** e todas as substâncias bioativas isoladas e identificadas (**128-134**) da *C. pachystachya*, apresentaram valores acima de 90%, indicando que estes devem apresentar interações com as proteínas plasmáticas consideravelmente forte o que influencia na ação destes e na sua eficácia, já as moléculas **123,126** e **127** exibem uma fraca interação com as proteínas. A interação molécula-proteína plasmática é muito importante do ponto de vista farmacocinético, toxicológico e do ponto de vista farmacológico, uma vez que as PPB relacionam-se com a distribuição, meia-vida e depuração do medicamento.<sup>120</sup> Sendo que, PPB determina a fração de medicamentos disponíveis na forma livre a ser distribuídos para vários tecidos e que o plasma humano contém 70% de proteína soro de albumina humana, alfa-I-glicoproteína ácida e lipoproteína como componente principal.<sup>121</sup>

**Tabela 4.6** Predições ADMET dos compostos bioativos identificado no ERCP e EFCP

ADMET	28	30	39	40	42	97	102	103	123	124	125	126	127
Ligação proteína plasmática (PPB)(%)	100	100	100	100	100	100	100	100	41,96179	100	100	82,31119	63,05
Penetração na Barreira Hematoencefálica (BBB)	9,48	14,69	14,65	14,43	16,33	19,08	7,31	13,34	0,033	0,39	0,39	0,63	0,69
Permeabilidade da Pele (logKp, cm/hour)	-0,84	-0,57	-0,53	-0,53	-0,53	-0,52	-0,54	-0,65	-3,89	-4,29	-4,29	-2,18	-1,71
Absorção Intestinal Humana (HIA, %)	95,94	100	100	100	100	100	98,37	100	20,42	66,70	66,70	92,23	92,09
Permeabilidade em células CaCo-2 (nm/sec)	50,10	56,86	57,09	57,10	57,11	37,63	28,08	49,38	18,71	0,65	0,65	18,86	21,11
Inibição da glicoproteína P	I	I	I	I	I	I	I	I	N	N	N	N	N
Solubilidade em água (mg/L)	0,00012	5,83	27,40	6,52	1,55	1,45	645,76	4,75	817291	2253,95	2253,95	115,99	65965,7
Solubilidade em água pura (mg/L)	7,20e-007	0,51	0,78	0,27	0,094	0,074	2,65	0,65	7919,12	1240,55	1240,55	6202,40	6195,81
Teste de Ames	NM	NM	NM	NM	NM	NM	M	NM	M	M	M	M	M
Ames TA100 (+S9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
Ames TA100 (-S9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	-
Ames TA1535 (+S9)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-
Ames TA1535 (-S9)	-	-	-	-	-	-	+	-	+	-	-	+	+
Carcinogenicidade em camundongos	-	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+
Carcinogenicidade em ratos	-	-	+	+	-	-	+	-	-	-	-	+	+
Inibição da CYP2C19*	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	N
Inibição da CYP2C9*	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I
Inibição da CYP2D6*	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Inibição da CYP2D6**	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
Inibição da CYP3A4*	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	I	N
Inibição da CYP3A4**	F	F	N	N	F	S	N	F	F	F	F	F	N
Regra de Lipinski	V	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A	A

CG-EM: **28.** L - (+) - Ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato, **30.** Hexadecanoato de etila, **39.** (9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila, **40.** (Z)-octadec-9-enoato de etila, **42.** Octadecanoato de etila, 97. fitol, 102. ácido linoleico, 103. 2,2-dicloroacetato tridec-2-inil; CLAE: **123.** Ácido Clorogênico, **124.** Catequina, **125.** Epicatequina, **126.** Seringaldeído, 127. ácido cumárico. \*Inibidor; \*\*Substrato, (-): Negativo, (+): Positivo, NM: Não mutação, M: Mutação, A: Adequado, V: Violada, F: Fraca; I: Inibição, N: Não inibição, S: Substrato

**Tabela 4.7** Predições ADMET dos compostos bioativos isolados do ERCP

ADMET	128	129	130	131	132	133	134
Ligação proteína plasmática (PPB)(%)	100	100	100	96,03	100	100	100
Penetração na Barreira Hematoencefálica (BBB)	10,89	19,56	14,32	0,66	22,71	20,96	21,25
Permeabilidade da Pele (logKp, cm/hour)	-0,59	-0,58	-1,11	-3,09	-1,97	-2,10	-2,22
Absorção Intestinal Humana (HIA, %)	100	100	94,70	91,23	100	100	100
Permeabilidade em células CaCo-2 (nm/sec)	52,37	53,81	29,54	20,89	47,17	47,17	46,75
Inibição da glicoproteína P	I	I	I	I	I	I	I
Solubilidade em água (mg/L)	1,80	3,59	9,54	1403,71	1,94	16,15	18,02
Solubilidade em água pura (mg/L)	0,0014	0,00060	0,046	0,49	0,0014	0,0016	0,0022
Teste de Ames	NM	NM	NM	NM	M	NM	NM
Ames TA100 (+S9)	-	-	-	-	-	-	-
Ames TA100 (-S9)	-	-	-	-	-	-	-
Ames TA1535 (+S9)	-	-	-	-	-	-	-
Ames TA1535 (-S9)	-	-	-	-	-	-	-
Carcinogenicidade em camundongos	+	+	+	+	-	+	+
Carcinogenicidade em ratos	-	-	+	+	+	+	+
Inibição da CYP2C19*	N	N	N	N	N	N	N
Inibição da CYP2C9*	I	I	I	I	I	I	I
Inibição da CYP2D6*	N	N	N	N	N	N	N
Inibição da CYP2D6**	N	N	N	N	N	N	N
Inibição da CYP3A4*	I	I	I	I	I	I	I
Inibição da CYP3A4**	S	S	S	S	S	S	S
Regra de Lipinski	A	A	A	A	A	A	A

128.  $\beta$ -Sitosterol, 129. Sitostenona, 130. Beccaridiol, 131. Ácido Tormêntico, 132. Lupeol, 133.  $\alpha$ -Amirina e 134.  $\beta$ -Amirina

\*Inibidor; \*\*Substrato; (-): Negativo, (+): Positivo, NM: Não mutação, M: Mutação, A: Adequado, V: Violada, F: Fraca; I: Inibição, N: Não inibição, S: Substrato

Em relação a penetração na barreira Hematoencefálica (Blood-Brain Barreir - BBB), que é uma estrutura que dificulta o acesso de substâncias do sangue para o sistema nervoso central e constituída por células endoteliais que ficam alinhadas com os capilares.<sup>122, 123</sup> A BBB, uma estrutura complexa e altamente seletiva localizada em vasos sanguíneos que irrigam o cérebro, atua como uma fronteira protegendo o sistema nervoso central de toxinas, agentes patógenos e outras moléculas nocivas que podem prejudicar a homeostase cerebral. Sendo que, ao atravessar a BBB, os metabólitos com propriedades físico-química apropriadas, podem causar vários danos no cérebro.<sup>124, 125</sup> Os compostos biativos **28, 30, 39, 40, 42, 92, 97, 102, 103, 128-130, 132-134** apresentaram valores de potencial alto podendo serem considerados moléculas que atravessam livremente a BBB (valores referencia: >2,0 - atravessa livremente; entre 0,1 e 2,0 - atravessa de forma moderada; e <0,1 - atravessa de forma reduzida ou não atravessa).<sup>126, 127</sup> Já os compostos **124, 125, 126, 127 e 131** apresentaram valores de potencial intermediário e composto **123** foi o único que apresentou uma taxa baixa de penetração. Na literatura, um estudo realizado como extrato aquoso da *C. pachystachya* relata que os metabolitos secundários existentes na mesma, possuem capacidade de ultrapassar a BBB e gerar danos no tecido cerebral em dose entre 500-2000 mg/Kg.<sup>128</sup>

Nas áreas de desenvolvimento de novos fármacos/fitofármacos, a predição de taxas de permeabilidade da pele é de grande importância sendo um parâmetro crucial na administração e avaliação de riscos.<sup>129, 130</sup> Um parâmetro indispensável quando se fala na administração transdérmica de medicamentos e utilizado na indústria farmacêutica na avaliação de perigo dos produtos ao entrarem em contato com a pele.<sup>131, 132</sup> Estando relacionada na interação droga/pele resultando num aumento ou numa diminuição da taxa de penetração do fármaco, e também pode interferir na absorção de outro agente terapêutico aplicado concomitantemente.<sup>131, 132</sup> A taxa de permeabilidade da pele previstas para as substancias foram de **(28)** -0,84; **(30)** -0,57; **(39)** -0,53; **(40)** -0,53; **(42)** -0,53; **(97)** -0,52; **(102)** -0,54; **(103)** -0,65; **(123)** -3,89; **(124 e 125)** -4,29; **(126)** -2,18; **(127)** -1,71, **(128)** -0,59; **(129)** -0,58; **(130)** -1,11; **(131)** -3,09; **(132)** -1,97; **(133)** -2,10 e **(134)** -2,22 cm/hour, de acordo com a literatura, valores menores que 0,1 descrevem uma alta permeabilidade e valores maior de 0,1 uma



baixa permeabilidade, em consequência desses valores todas as moléculas foram classificadas com uma alta permeabilidade na pele, uma vez que apresentaram valores abaixo de 0,1.<sup>127</sup>

Analisando as porcentagens de Absorção Intestinal Humana (Human Intestinal Absorption - HIA), tem-se que as moléculas estudadas **28, 30, 39, 40, 42, 97, 102, 103, 126, 127** e **128-134** apresentaram valores acima de 70%, sendo assim consideradas moléculas com uma alta porcentagem de absorção intestinal. Já as moléculas **123, 124** e **125** demonstraram valores entre 20 e 70% e assim classificadas com porcentagem de absorção intestinal intermediária. Com esta análise de HIA, que baseia-se no somatório do grau de absorção e biodisponibilidade observada por meio da exceção nas fezes, bile e urina,<sup>127</sup> pode-se identificar o potencial de cada substância de forma a atingir uma concentração terapêutica de fármaco administrado por via oral que chega a veia porta hepática e assim obter uma ação maior ao tratamento de doenças.<sup>133</sup> Sendo importante na concepção, otimização e seleção de candidatos a fármacos devido sua relação na absorção de drogas administradas pela via oral.<sup>121</sup>

Modelo de cultura *in vitro* com células CaCo-2, células extraídas de adenocarcinoma de cólon humano, são utilizados para determinar a absorção de fármacos administrados por via oral por transporte passivo (transcelular e paracelular) em humanos e auxilia na pesquisa de moléculas com uma possível ação terapêutica devido possibilitar a predição de absorção destas moléculas dentro do corpo humano.<sup>127, 133</sup> O preADMET realiza simulações computacionais (*in silico*) que também expressam o coeficiente de permeabilidade em Caco-2. A maioria dos compostos estudados apresentaram valores intermediários de permeabilidade no modelo com células CaCo-2, com exceção apenas da catequina (**124**) e epicatequina (**125**) que exibiram ter baixa permeabilidade neste modelo, em comparação com os valores de referência de permeabilidade: maior que 70 nm/sec: alta permeabilidade; entre 4 - 70 nm/sec: permeabilidade intermediária, menor que 4nm/sec: baixa permeabilidade.<sup>127, 134</sup>

A glicoproteína P (P-gP) está presente na membrana celular de tecidos dos rins, fígado, colón, endométrio de útero e células endoteliais da barreira Hematoencefálica.<sup>135</sup> Tem habilidade de bombear compostos funcionalmente ativos

do cérebro para a corrente sanguínea, proteger o sistema nervoso central dos xenobióticos e está envolvida no processo de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de diferentes fármacos.<sup>136-138</sup> Para realizar a identificação de moléculas que interagem com a PgP é necessário a realização de estudos *in vitro* e *in vivo* muito complexos, mas usando previsões *in silico* de substratos de PgP pode facilitar a identificação e eliminação de moléculas candidatas a fitofármacos.<sup>139</sup> Os resultados desta predição relataram que todas as moléculas **28, 30, 39, 40, 42, 97, 102, 103 e 128-134** podem causar inibição da glicoproteína P, e com isso pode ocasionar uma acumulação intracelular de seus substratos.<sup>136</sup> A solubilidade em água no sistema tampão e solubilidade em água pura foram determinadas para cada molécula (Tabela 4.6 e 4.7).

A atividade mutagênica de uma substância pode ser avaliada com a realização de teste utilizando linhagens indicadoras de *Salmonella typhimurium* sensíveis as substâncias indutoras de mutação, este teste é chamado de Teste de Ames.<sup>140, 141</sup> Nesse modelo *in vitro*, basea-se na exposição das células de mamíferos ao composto em estudo e na observação da sequência de nucleotídeos nos genes, número e estrutura dos cromossomos.<sup>142</sup> O PreADMET *online* realiza previsões *in silico* deste teste, sendo que para as moléculas estudadas nesse trabalho, os compostos **102, 123-127 e 132** podem está realizando atividade mutagênica. Em testes realizados com células específicas da linhagem TA100 e TA1535 (com e sem ativação, +S9 e -S9), as moléculas **28, 30, 39, 40, 42, 97, 103, 128-134**, não apresentaram mutação. Já as substâncias **102 e 123** apresenta resultado de previsão positivo para mutação em TA1535 (-S9), **124 e 125** positivo em TA100 (-S9), **126** positivo em TA100 (-S9), TA1535 (+S9 e -S9) e **127** positivo para TA100 (+S9) e TA1535 (-S9). Na literatura, o extrato aquoso da *C. pachystachya* não apresentou ação mutagênica em teste com a TA100 e TA1535, sendo com ativação metabólica (S9) ou não.<sup>128</sup> O extrato bruto e frações enriquecida com triterpenos das folhas da *C. pachystachya* podem desenvolver efeito citotóxico em linhagem de células PC3 de câncer de próstata humano.<sup>143</sup>

A carcinogenicidade em camundongos descrita pelo software ADMET, prescreve que os compostos **30, 39, 40, 42, 97, 102, 103, 123, 126, 127, 128-131, 133, 134** podem desenvolver atividade de carcinogenicidade em camundongos. Já a

atividade de carcinogenicidade em ratos pode ser evidenciada para moléculas **39, 40, 102, 126, 127 e 130-134**. Pereira et al. (2020) relatou, em seu estudo com testes *in vivo* e *in vitro* do extrato aquoso bruto da *C. pachystachya*, o efeito genotóxico em células V79 (fibroblastos de pulmão) atribuindo-o a alta quantidade de ácido clorogênico presente no extrato.<sup>144</sup> Porém descreveu que o extrato pode ser classificado como seguro de acordo com a OECD 423 (2001), sendo que nenhuma alteração no DNA (teste *in vivo*) foi observada após administração durante 28 dias e correlacionou a metabolização que ocorre no fígado transformando agentes tóxicos em menos tóxicos.<sup>144</sup>

As CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4 são enzimas importantes nas interações medicamentosas e pertencem a família das enzimas citocromo P450, que é uma família de monooxigenases envolvidas na metabolização de medicamentos e responsáveis pelos metabolismos de xenobióticos (poluentes químicos ao organismo humano).<sup>145-147</sup> O citocromo P450 desempenha um papel fundamental no Ciclo metabólico fase I, sendo que estes são os agentes oxidantes mais fortes conhecidos nos seres vivos.<sup>148</sup> As isoenzimas da família CYP450 são particularmente propensas a inibição competitiva passível devido à sua ampla especificidade de substratos.<sup>148</sup> Os resultados indicaram que, as moléculas 127-134 podem não ocasionar inibição a isoenzima CYP2C19\*, todas as substâncias bioativas podem inibir a CYP2C9\*, nenhuma das substâncias bioativas inibem a CYP2D6 (\* e \*\*), apenas a molécula **127** não deve inibir a CYP3A4\*, que **97 e 128-134** atuam como substrato na isoenzimas CYP3A4\*\*, **28, 30, 42, 103 e 123-126** devem atuar fracamente com a CYP3A4\*\* e **39, 40, 102 e 127** não causam inibição da CYP3A4\*\*. A inibição dessas enzimas pode desencadear efeitos indesejados como acúmulo de medicamento e ou aumento da toxicidade do medicamento afetado pela interação, ou redução da efetividade.<sup>146</sup> Nunes et al. (2020) descreve que a inibição das enzimas CYP2C19 e CYP2C9 tendem a aumentar as concentrações plasmáticas podendo causar efeitos adversos, a CYP2D6 é responsável pelo metabolismo de muitas drogas e produtos químicos tóxicos e já o citocromo CYP3A4 é uma enzima responsável pela oxidação de pequenas moléculas orgânicas (xenobióticos).<sup>132</sup>

O último dos parâmetros analisados de PreADMET foi a semelhança dos compostos bioativos com uma droga, esta pode ser descrita pela Regra de Lipinski

(também conhecida como Regra dos 5 de Lipinski) que estabelece parâmetros moleculares para determinar se as moléculas possuem bom potencial para vir a ser um novo fármaco.<sup>149-151</sup> Os princípios norteadores da Regra dos 5 são: 1) o peso molecular for inferior a 500 u.m.a. (unidade de massa atômica), 2) o coeficiente de partição octanol / água calculado (Log P) for menor que 5, 3) houver menos de 5 doadores de ligação de hidrogênio (grupos OH e NH, por exemplo) e, 4) existir menos de dez aceptores de ligação de hidrogênio (notavelmente N e O).<sup>152</sup> Tem-se que a substância **28** apresenta peso molecular acima de 500 u.m.a (unidade de massa atômica), não se encaixando assim nos parâmetros da Regra dos 5. As demais moléculas estudadas, apresentaram resultados adequados a classificação de drogas da Regra de Lipinski, ou seja, possuem peso molecular menor que 500 u.m.a., valor de log P menor que 5, valor de doadores de hidrogênio menor que 5 e valor de receptores de hidrogênio menor que 10, e podem assim apresentar uma boa absorção e permeabilidade.

#### **4.6 Análise das docagens moleculares dos compostos identificados e/ou isolados dos ERCP e EFCP**

Os resultados dos cálculos de docagens moleculares com as enzimas 5-LOX e a  $\alpha$ -1-antitripsina estão apresentados nas Tabelas 4.8 e 4.9, respectivamente. Dentre as docagens realizadas com a 5-LOX (PDB: 3V96), o complexo com o beccaridiol apresentou o menor valor de energia de ligação, sendo de -6,68 Kcal/mol, e valor de constante de inibição de 12,68  $\mu$ M. Observou-se que não houve interações por ponte de Hidrogênio, mas houve interações hidrofóbicas (forças de Van der Waals) com os resíduos de aminoácidos Lys158, Cys159, Val178, Glu412, Cys416, Cys418, Gly419 e Leu420 (Figura 4.12). O complexo 5-LOX /octadecanoato de etila relatou o maior valor de energia de ligação, -2,8 Kcal/mol, e o menor valor de constante de inibição 8,88  $\mu$ M. Ligação por ponte de Hidrogênio foi observada com o resíduo de aminoácido Gln611, e interações hidrofóbicas com os aminoácidos Phe169, Ser171, Gly174, Val175, Asn180, Lys183, Ala606, Gln609, Gln611 e Ile673. Já o 5-LOX/(Z)-octadec-9-enoato de etila descreveu o maior valor de constante de inibição, sendo de 6980  $\mu$ M, com energia de -2,94 Kcal/mol, ligação de Hidrogênio com Ser171 e interações

hidrofóbicas com Phe169, Asp170, Ser171, Gly174, Val175, Asn180, Lys183, Trp605, Ala606, Gln609, Gln611.

A 5- LOX é uma enzima chave na reação de catalise de biossíntese de leucotrienos, sendo participante da primeira etapa da via metabólica juntamente com o ácido araquidônico. Ela participa da primeira etapa da via metabólica da reação de biossíntese de leucotrienos como um catalizador. Esta reação consiste na conversão do ácido araquidônico em leucotrienos, que são metabolitos envolvidos no processo de inflamação.<sup>153, 154</sup> Carvalho et al (2020) em seu estudo analisou os complexos da 5-LOX com as (-) epi-catequina e o ácido araquidônico, obteve energias de -6,83 e -6,79 Kcal/mol e constante de inibição de 9,87 e 10,49  $\mu\text{M}$ , respectivamente.<sup>31</sup> Relatou em seu trabalho também interações hidrofóbicas com o aminoácido Leu420 e Trp599.<sup>31</sup> Analisando esses resultados nota-se que as docagens com os compostos da *C. pachystachya* foram satisfatórias, pois os ligantes tiveram boas interações com a enzima e que estavam de fato no sitio ativo da mesma próxima ao resíduo Phe177, sendo o complexo 5-LOX-beccaridiol que apresentou melhores resultados. Moléculas que inibem a 5-lipoxigenase, podem ser considerados como drogas potenciais para várias doenças relacionadas a patologias inflamatórias.<sup>153</sup>

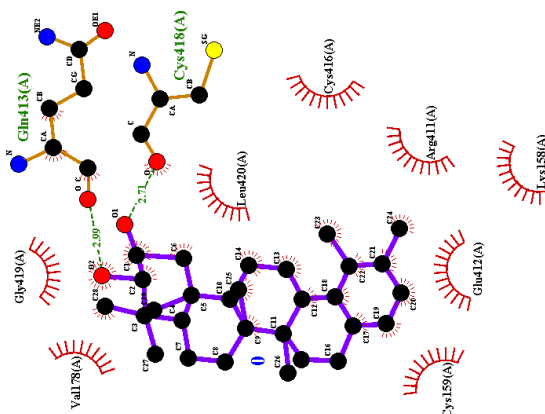
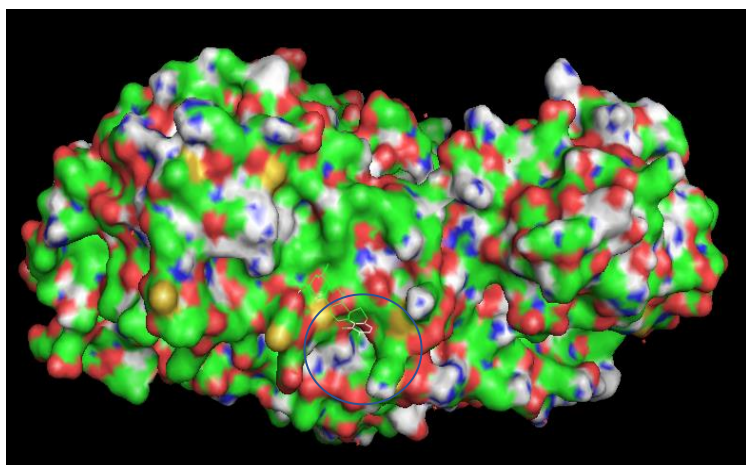
A análise dos complexos realizados com a enzima  $\alpha$ -1-antitripsina (PDB: 1KCT), o complexo  $\alpha$ -1-antitripsina/sitostenona apresentou a menor e melhor energia de ligação, sendo de -8,54 Kcal/mol, e o melhor valor de constante de inibição, 0,546  $\mu\text{M}$ . Este complexo não apresentou interações por ponte de Hidrogênio, mas obteve-se interações hidrofóbicas com 11 aminoácidos, Arg196, Arg223, Gly225, Met226, Met242, Lys243, Arg281, Met351, Phe352, Ala355, Met358 (Figura 4.12). O complexo  $\alpha$ -1-antitripsina/octadecanoato de etila também apresentou a maior energia de ligação, -3,54 Kcal/mol, com constante de inibição igual a 2,54  $\mu\text{M}$ , ligação por ponte de Hidrogênio com Arg223 e Met226 e interações hidrofóbicas com Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Ser283, Phe352, Met358, Ser359 e Ile360.

O maior valor de constante de inibição, para os complexos realizados com a  $\alpha$ -1-antitripsina, foi apresentado pelo complexo  $\alpha$ -1-antitripsina/2,2-dicloroacetato tridec-2-inil, sendo de 1460  $\mu\text{M}$ , com energia de -3,87 Kcal/mol, ponte de Hidrogênio com o aminoácido Arg223, e interações hidrofóbicas Arg223, Leu224, Met226, Phe227, Arg281, Met351, Phe352, Glu354, Ala355 e Met358. O aminoácido Arg223 é relatado

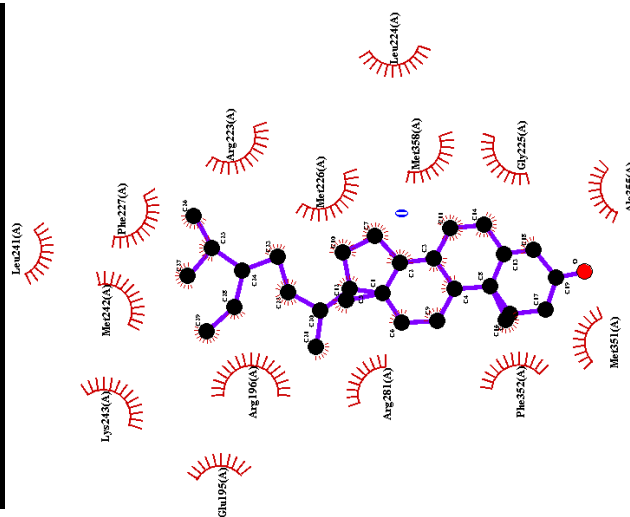
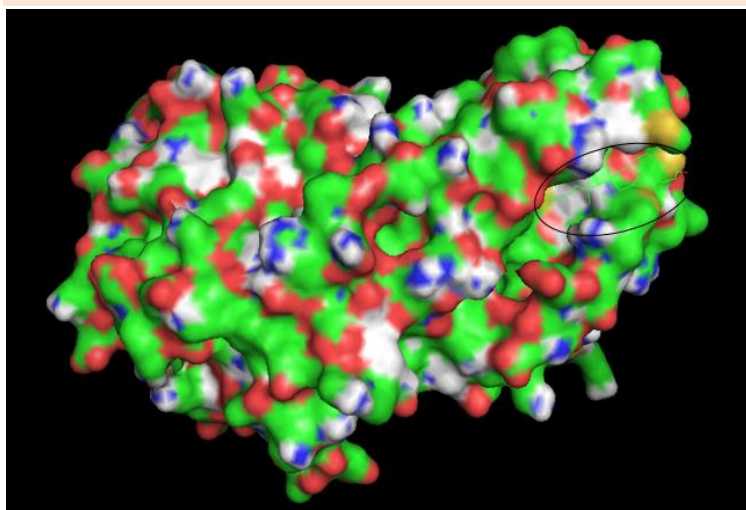
na maioria dos complexos com a  $\alpha$ -1-antitripsina, tanto realizando contato com os ligantes por ligação de Hidrogênio, interações hidrofóbicas e ambas possibilidades. Não sendo identificado apenas nos complexos  $\alpha$ -1-antitripsina/beccaridiol e  $\alpha$ -1-antitripsina/ácido tormêntico, mas estes apresentam interação com Met358 em comum a alguns complexos aqui estudados. Ressalta-se que, as docagens realizadas para a molécula de L - (+) - ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato e as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina não apresentaram nenhum resultado, devido ser uma molécula grande e não ter sido possível que a mesma entrasse em contato com o sítio ativo das enzimas, não havendo o encaixe molecular.

A deficiência da enzima  $\alpha$ -1-antitripsina está entre os fatores patológicos da DPOC, que é um inibidor de protease importante do corpo humano e pertence a família das serpinas.<sup>26, 155</sup> Esta carência gera um desequilíbrio entre elastase de neutrófilos e a atividade antielastase desencadeando assim a destruição progressiva e irreversível do tecido pulmonar que é uma característica do desenvolvimento da DPOC.<sup>26</sup> A presença de interação com o resíduo Met358, Ser359 e/ou aminoácidos próximos a estes são indicativos de que os compostos bioativos usados como ligantes estavam no sítio reativo da enzima. Diante dos resultados aqui apresentados, é de grande importância e valia científica a realização de testes experimentais num modelo de tratamento da DPOC com extratos da *C. pachystachya*, conseqüentemente como seus compostos bioativos, afim de reafirmar os bons resultados obtidos neste trabalho.

A) 5-LOX/beccaridiol



B)  $\alpha$ -1-antitripsina/sitostenona



Imagens 3D obtidas no Pymol Viewer e LigPlot<sup>+</sup>

**Figura 4.12** Representação dos complexos que apresentaram melhores resultados de docagem com A) enzima 5-LOX e B) enzima  $\alpha$ -1-antitripsina.

**Tabela 4.8** Docagens com a enzima 5-LOX (PDB: 3V92) e os compostos identificados no ERCP e EFCP e compostos isolados no ERCP

	Complexo (Proteína-ligante)	$\Delta G_{\text{bind}}$ (Kcal/mol)	Ki	Número de corridas*	Número de conformações*	Aminoácidos que interagem por ponte de Hidrogênio*	Aminoácidos que fazem interações hidrofóbicas*
30	5-LOX / Hexadecanoato de etila	-3,74	1820 $\mu\text{M}$	100	33	Asn180	Phe169, Asp170, Ser171, Gly174, Val175, Asn180, Phe402, Ala606, Leu607, Gln609, Gln611, Ala672 e Ile673
39	5-LOX / (9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila	-4,72	344,14 $\mu\text{M}$	100	42	-	Phe169, Ser171, Gly174, Val75, Asn180, Phe402, Ala606, Gln609, Gln611, Asn613, Ala672, Ile673 e Phe610
40	5-LOX / (Z)-octadec-9-enoato de etila	-2,94	6980 $\mu\text{M}$	100	39	Ser171	Phe169, Asp170, Ser171, Gly174, Val175, Asn180, Lys183, Trp605, Ala606, Gln609 e Gln611
42	5-LOX / Octadecanoato de etila	-2,80	8,88 $\mu\text{M}$	100	37	Gln611	Phe169, Ser171, Gly174, Val175, Asn180, Lys183, Ala606, Gln609, Gln611 e Ile673
97	5-LOX/fitol	-3,3	3790 $\mu\text{M}$	100	38	Lys161	Cys159, His160, Lys161, Glu172, Lys173, Asp176, Val178, Lys409, Glu412, Gln413, Cys418, Glu419 e Leu420
102	5-LOX/ácido linoleico	-5,77	59,03 $\mu\text{M}$	100	32	-	Phe177, Tyr181, Gln363, His367, Leu368, His372, Ile406, Ala410, Leu414, Leu420, Phe421, Ala424, Asn425, Trp599, Ala603, Leu607 e Ile673
103	5-LOX/2,2-dicloroacetato tridec-2-inil	-4,6	426,03 $\mu\text{M}$	100	43	Gln611	Phe169, Asp170, Ser171, Val175, Asn180, Trp605, Ala606, Gln609, Gln611, Ala672 e Ile673
123	5-LOX /Ácido clorogênico	-5,45	101,59 $\mu\text{M}$	100	24	Lys173 e Lys409	His160, Lys161, Lys173, Glu172, Val178, Lys409, Glu412 e Gln413
124	5-LOX /Catequina	-6,24	26,70 $\mu\text{M}$	100	5	-	Phe177, Tyr181, Gln363, His367, His372, Leu414, Phe421, Ala603, Asn425, Leu607 e Ile673
125	5-LOX /Epicatequina	-5,92	45,81 $\mu\text{M}$	100	10	-	Phe177, Tyr181, Gln363, His367, Leu368, His372, Leu414, Phe421, Asn425, Ala603, Leu607 e Ile673
126	5-LOX /Seringaldeído	-4,96	233,14 $\mu\text{M}$	100	14	Tyr181	Tyr181, Gln363, His367, Leu368, Leu414, Phe421 e Leu607
127	5-LOX/ácido cumárico	-4,97	228,95 $\mu\text{M}$	100	8	Asn425	Tyr181, Gln363, His367, Leu368, Phe421, Asn425, Ala603 e Leu607
128	5-LOX/Sitosterol	-5,60	78,30 $\mu\text{M}$	100	11	-	Lys158, Val178, His195, Arg411, Glu412, Cys416, Cys418, Leu420 e Lys423
129	5-LOX/Sitostenona	-6,43	19,20 $\mu\text{M}$	100	11	Lys173	Ser171, Glu172, Lys173, Gly174, Leu179, Ser182, Lys183, Glu186
130	5-LOX/Beccaridiol	-6,68	12,68 $\mu\text{M}$	100	1	-	Lys158, Cys159, Val178, Glu412, Gln413, Cys416, Cys418, Gly419 e Leu420
131	5-LOX/Ácido Tormentico	-4,8	302,8 $\mu\text{M}$	100	9	Lys183	Lys173, Leu179, Asn180, Lys183 e Glu186
132	5-LOX/Lupeol	-6,15	31,28 $\mu\text{M}$	100	3	-	Val178, Ser182, Gln413, Cys418, Gly419, Leu420, Lys423 e Trp599
133	5-LOX/ $\alpha$ -Amirina	-6,52	16,52 $\mu\text{M}$	100	2	-	Lys173, Gly174, Leu179, Ser182, Lys183, Glu186



134	5-LOX/ $\beta$ -Amirina	-6,30	24,08 $\mu$ M	100	2	-	Val178, Ser182, His195, Glu412, Gln413, Cys416, Cys418, Leu420, Lys423 e Trp599
-----	-------------------------	-------	---------------	-----	---	---	---

\*Valores apresentados são para o menor e melhor valor de  $\Delta G_{\text{bind}}$  apresentados em cada docagem,  $\Delta G_{\text{bind}}$ : Energia de interação, Ki: Constante de inibição.

**Tabela 4.9** Docagens com a enzima  $\alpha$ -1-antitripsina (PDB:1KCT) e os compostos identificados no ERCP e EFCP e compostos isolados no ERCP

	Complexo (Proteína-ligante)	$\Delta G_{\text{bind}}$ <sup>1*</sup> (Kcal/mol)	Ki ( $\mu$ M)	Número de corridas*	Número de conformações*	Aminoácidos que interagem por ponte de Hidrogênio*	Aminoácidos que fazem interações hidrofóbicas*
30	$\alpha$ -1-antitripsina / Hexadecanoato de etila	-4,00	1160 $\mu$ M	100	27	Arg223, Arg223 e Met226	Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Arg281, Met351, Phe352, Glu354, Ala355 e Met358
39	$\alpha$ -1-antitripsina / (9E,12E)- octadeca-9,12-dienoato de etila	-4,21	827,22 $\mu$ M	100	33	Arg223 e Met226	Arg223, Leu224, Met226, Phe227, Ser283, Ala355, Met358, Ser359 e Ile360
40	$\alpha$ -1-antitripsina / (Z)- octadec-9-enoato de etila	-4,38	614,71 $\mu$ M	100	38	Lys243	Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Met242, Lys243, Phe352, Ala355 e Met358
42	$\alpha$ -1-antitripsina / Octadecanoato de etila	-3,54	2,54 $\mu$ M	100	39	Arg223 e Met226	Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Ser283, Phe352, Met358, Ser359 e Ile360
97	$\alpha$ -1-antitripsina /fitol	-4,84	281,28 $\mu$ M	100	39	-	Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Phe227, Arg281, Met242, Lys243, Phe352 e Ala355
102	$\alpha$ -1-antitripsina /ácido linoleico	-4,28	723,17 $\mu$ M	100	29	Arg223 e Met226	Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Phe352, Ala355 e Met358
103	$\alpha$ -1-antitripsina /2,2- dicloroacetato tridec-2-inil	-3,87	1460 $\mu$ M	100	43	Arg223	Arg223, Leu224, Met226, Phe227, Arg281, Met351, Phe352, Glu354, Ala355 e Met358
123	$\alpha$ -1-antitripsina /Ácido clorogênico	-5,47	97,76 $\mu$ M	100	35	Arg223 e Met226	Arg196, Arg223, Gly225, Met226, Met351, Phe352, Glu354, Ala355 e Met358
124	$\alpha$ -1-antitripsina /Catequina	-6,01	39,24 $\mu$ M	100	12	Arg223 e Lys243	Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Phe227, Leu241, Met242 e Lys243
125	$\alpha$ -1-antitripsina /Epicatequina	-5,90	47,11 $\mu$ M	100	9	Arg223 e Met226	Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Met242 e Lys243
126	$\alpha$ -1-antitripsina /Seringaldeído	-4,07	1030 $\mu$ M	100	18	Met226, Lys243 e Arg281	Arg223, Gly225, Met226, Phe227, Met242, Lys243 e Arg281
127	$\alpha$ -1-antitripsina/ácido cumárico	-4,65	388,62 $\mu$ M	100	2	Arg223, Arg223	Arg186, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Phe352, Ala355 e Met358
128	$\alpha$ -1-antitripsina /Sitosterol	-6,57	15,33 $\mu$ M	100	12	-	Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Phe227, Arg281, Met351, Phe352, Ala355 e Met358
129	$\alpha$ -1-antitripsina /Sitostenona	-8,54	0,546 $\mu$ M	100	9	-	Arg196, Arg223, Gly225, Met226, Met242, Lys243, Arg281, Met351, Phe352, Ala355, Met358
130	$\alpha$ -1-antitripsina /Beccaridiol	-6,54	16,04 $\mu$ M	100	3	-	Glu354, Pro357, Met358, Ser359 e Pro361
131	$\alpha$ -1-antitripsina /Ácido Tormentico	-5,59	112,48 $\mu$ M	100	7	-	Ser283, Met351, Glu354, Ala355, Met358, Ser359, Ile360 and Pro361

132	<b><math>\alpha</math>-1-antitripsina /Lupeol</b>	-6,53	16,40 $\mu$ M	100	2	-	Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Phe227, Arg281, Met351, Phe352, Ala355 e Met358
133	<b><math>\alpha</math>-1-antitripsina/<math>\alpha</math>-Amirina</b>	-7,94	1,52 $\mu$ M	100	9	-	Arg196, Arg223, Leu224, Gly225, Met226, Met351, Phe352, Ala355 e Met358
134	<b><math>\alpha</math>-1-antitripsina /<math>\beta</math>-Amirina</b>	-8,14	1,07 $\mu$ M	100	7	Lys243	Arg196, Arg223, Gly225, Met226, Phe227, Lys243, Arg281, Phe352 e Ala355

\*Valores apresentados são para o menor e melhor valor de  $\Delta G_{\text{bind}}$  apresentados em cada docagem,  $\Delta G_{\text{bind}}$ : Energia de interação,  $K_i$ : Constante de inibição.

# Capítulo 5

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

---

A *Cecropia pachystachya* é uma planta conhecida em todo Brasil, que apresenta uma composição química bem ampla e diversificada de compostos, o que lhes confere a desempenhar várias atividades biológicas. Neste trabalho, identificou-se 134 compostos usando técnicas de CG-EM, CLAE, IV e RMN. Sendo que os compostos a seguir receberam um destaque nesse trabalho: L - (+) - ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato, hexadecanoato de etila, (9E,12E)-octadeca-9,12-dienoato de etila, (Z)-octadec-9-enoato de etila, octadecanoato de etila, fitol, ácido linoleico, 2,2-dicloroacetato tridec-2-inil, ácido clorogênico, catequina, epicatequina, seringaldeído ácido cumárico,  $\beta$ -sitosterol, sitostenona, beccaridiol, ácido tormêntico, lupeol,  $\alpha$  e  $\beta$ -amirina. Os extratos etanólicos das raízes e folhas da *C. pachystachya*, apresentaram uma composição fitoquímica bem diversificada com alguns metabolitos já relatados na literatura, e outros sendo relatados pela primeira vez, que é o caso dos compostos identificados por CG-EM e o seringaldeído.

Todos esses compostos foram submetidos a simulações de PreADMET, sendo que a maioria destes apresentaram bons resultados de absorção, distribuição, metabolização, excreção e toxicidade, o que sugere que podem ser utilizados como fitofármacos. Ressaltando que apenas o L - (+) - ácido ascórbico 2,6-dihexadecanoato não se encaixa nos parâmetros da Regra de Lipinski. Já no estudo *in sílico* de docagens moleculares com as enzimas 5-LOX e  $\alpha$ -1-antitripsina, os compostos beccaridiol e sitostenona apresentaram melhores resultados, respectivamente. Com isso, esses resultados tem uma grande relevância científica e ressalta-se a necessidade da realização de experimento *in vivo* para compreendermos melhor a ação da embaúba no tratamento de doenças respiratórias crônicas.

# REFERÊNCIAS

---

---

1. CARNEIRO, F. M.; DA SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências Dos Estudos Com Plantas Medicinais No Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais** – UEG/Câmpus de Iporá, v.3, n.2, p.44-75, ISSN 2238-3565, 2014.
2. MOURÃO, P. S., V. T. UCHÔA, W. DOS S. ALVES, M. L. S. DA SILVA, R. DE O. GOMES, AND A. L. M. MAIA FILHO. Medicinal plants used in the treatment of chronic respiratory diseases: period from 2010 to 2020). **Res., Soc. Dev.** v.10, e29710817179, 2020. doi: [10.33448/rsd-v10i8.17179](https://doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17179)
3. LOBOVA, T. A.; MORI, S. A.; BLANCHARD, F.; PECKHAM, H.; DOMINIQUE, P. C. *Cecropia* as a food resource for bats in french guiana and the significance of fruit structure in seed disperdal and longevity. **American Journal of Botany**, v.90, p. 388-403, 2002.
4. ANDRADE, J. C. & CARUATA, J. P. P. Associação Cecropia-Azteca na Restinga de Recreio dos Bandeirantes. Rio de Janeiro, **Bradea**, v. 5, p. 31-33, 1979.
5. COSTA, G. M.; SCHENKEL, E. P.; REGINATTO, F. H. Chemical and Pharmacological Aspects of the Genus *Cecropia*. **Natural Product Communications**, v.6, n.6), p. 913-920, 2011.
6. CARAUTA, J. P. P. Moráceas do Estado do Rio de Janeiro, **Albertoa**, 4, p. 191-192, 1996.
7. ANDRADE, B. R. D., SILVA, A. C., SOUZA, J. B., SILVA, L. B., SILVA, M. P. F., ALVES, R. R., & SILVA, M. L. R. B. Avaliação do potencial antimicrobiano do extrato Etanólico de Folhas da *Cecropia pachysrachya* t. (Embaúba). **Research, Societ and Development**, v.10, n.10, p. 1-7, 2021. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i10.18679>
8. BRAGA, R. **Plantas do Nordeste Especialmente do Ceará**. Editora Universitária – UFRN, Natal – RN, 4ª Ed., 1960.
9. DE MORAIS, S. M.; DANTAS, J. D. P.; DA SILVA, A. R. A.; MAGALHÃES, E. F. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, p. 169-177, 2005.
10. BATISTA, C. U. N.; MEDRI, M. E.; BIANCHINI, E.; MEDRI, C.; PIMENTA, J. A. Tolerância à inundação de *Cecropia pachystachya* Trec. (Cecropiaceae): aspectos ecofisiológicos e morfoanatômicos. **Acta bot. bras.**, v.22, n.1, p. 91-98, 2008.
11. DI STASI, L. C. **Plantas medicinais: Arte e Ciências**. Um Guia de Estado Interdisciplinar. São Paulo: Editora da Universidade Estadual Paulista, 1996.
12. SORARU, S. B.; BANDONI, A. L. **Plantas de la medicina popular Argentina**. Editorial Albatros, Buenos Aires, p. 76-78, 1978.

13. MESQUITA, A. S.; VENTURA, P. A. O.; CRUZ, R. C.; NOGUEIRA, J. R. DE S.; GALDOS-RIVEROS, A. C. Avaliação do perfil farmacognóstico e do potencial antimicrobiano do extrato etanólico do caule da *Cecropia pachystachya* T. (embaúba). **INFARMA: Ciências Farmacêuticas**, 30, p. 115-122, 2018. DOI: 10.14450/2318-9312.
14. CONSOLINI, A. E. & MIGLIORI, G. N. Cardiovascular effects of the South American medicinal plant *Cecropia pachystachya* (ambay) on rats. **J. Ethnopharmacol**, 96, p. 417-422, 2005. [10.1016/j.jep.2004.09.030](https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.09.030)
15. MACHADO, C. D., KLIDER, L. M., TIRLONI, C. A. S., MARQUES, A. A. M., LORENÇONE, B. R., BATISTA, L. P., ROMÃO, P. V. M., PALOZI, R. A. C., GUARNIER, L. P., SOUZA, R. I. C., DOS SANTOS, A. C., SILVA, D. B., RAMAN, V., GASPAROTTO JUNIOR, A., & BUDEL, J. M. Ethnopharmacological investigations of the leaves of *Cecropia pachystachya* Trécul (Urticaceae): A native Brazilian tree species. **J. Ethnopharmacol.**, 270, 113740, 2021. doi:[10.1016/j.jep.2020.113740](https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113740)
16. CONSOLINI, A. E.; RAGONE, M. I., MIGLIORI, G. N., CONFORTI, P., & VOLONTÉ, M. G. Cardiotonic and sedative effects of *Cecropia pachystachya* Mart. (ambay) on isolated rat hearts and conscious mice. **J. Ethnopharmacol.**, v.106, p. 90-96, 2006. doi: [10.1016/j.jep.2005.12.006](https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.12.006)
17. VELÁZQUEZ, E., TOURNIER, H. A., BUSCHIAZZO, P. M., SAAVEDRO, G., & SCHINELLA, G. R. Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. **Fitoterapia**, v. 74, p. 91-97, 2003. doi: [10.1016/s0367-326x\(02\)00293-9](https://doi.org/10.1016/s0367-326x(02)00293-9)
18. SCHINELLA, G., AQUILA, S., DADE, M., GINER, R., RECIO, M. C., SPEGAZZINI, E., BUSCHIAZZO, P. DE, TOURNIER, H., & RIOS, J. L. Anti-inflammatory and apoptotic activities of pomolic acid isolated from *Cecropia pachystachya*. **Planta Med.**, v.74, p. 215-220, 2008. doi:[10.1055/s-2008-1034301](https://doi.org/10.1055/s-2008-1034301)
19. HIKAWCZUK, V. J.; SAAD, J. R.; GUARDIA, T.; JUAREZ, A. O.; GIORDANO, O. S. Anti-inflammatory Activity of Compounds Isolated from *Cecropia pachystachya*. **Anales de la Asociacion Quimica Argentina**, v.86, p. 167-179, 1998.
20. UCHÔA, V. T., PAULA, R. C. DE, KRETTLI, L. G., SANTANA, A. E. G., & KRETTLI, A. U. Antimalarial activity of compounds and mixed fractions of *Cecropia pachystachya*. **Drug Dev. Res.**, v.71, p. 82-91, 2010. doi:[10.1002/ddr.20351](https://doi.org/10.1002/ddr.20351)
21. PACHECO, N. R., PINTO, N. DE C. C., SILVA, J. M. DA, MENDES, R. DE F., COSTA, J. DE C. DA, ARAGÃO, D. M. DE O., CASTAÑÓN, M. C. M. N., & SCIO, E. *Cecropia pachystachya*: A Species with Expressive *In Vivo* Topical Anti-Inflammatory and *In Vitro* Antioxidant Effects. **BioMed Research International**, Article ID 301294, 2014. [10.1155/2014/301294](https://doi.org/10.1155/2014/301294)
22. HOSCHEID, J.; OTENIO, J. K.; LOURENÇO, E. L. B.; KLEIN, E. J.; DA SILVA, C.; DONADEL, G.; SANTOS, K. A.; DA SILVA, E. A. Extraction of *Cecropia Pachystachya* Leaves by Supercritical Carbon Dioxide: Kinetics, Phytochemical Characterization, Antibacterial and Antioxidant Activities. **Journal of Agricultural Studies**, v.8, n.4, p. 570-588, ISSN 2166-0379, 2020.<https://doi.org/10.5296/jas.v8i4.17723>

23. PreADMET/Tox – Prediction of Absorption, Distribution, Metabolization, Excretion and Toxicity. 2022. Disponível em: <https://preadmet.qsarhub.com/> Acesso em: 14/03/2022.
24. SANTOS, L. H. Molecular Docking: In search of the perfect and affordable fit. **BIOINFO – Rev Bras Bioinform**, 2021. doi:[10.51780/978-6-599-275326-09](https://doi.org/10.51780/978-6-599-275326-09)
25. DOURADO, V. Z., TANNI, S. E., VALE, S. A., FAGANELLO, M. M., SANCHEZ, F. F., & GODOY, I. Systemic manifestations in chronic obstructive pulmonary disease. **J. Bras. Pneumol.**, v.32, p. 161-171, 2006. doi: [10.1590/S1806-37132006000200012](https://doi.org/10.1590/S1806-37132006000200012)
26. LUNA, M. M., GRANADOS, A. R., PACHECO, R. I. L., ALVARADO, J. E. M., REYES, L. U., & CASTELLANOS, M. Á. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). **Rev. Fac. Med. UNAM**, v.63, p. 28-35, 2020. doi:[10.22201/fm.24484865e.2019.63.3.06](https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2019.63.3.06)
27. PRASHER, P.; SHARMA, M.; MEHTA, M.; PAUDEL, K. R.; SATIJA, S.; CHELLAPPAN, D. K.; DUREJA, H.; GUPTA, G.; TAMB UWALA, M. M.; NEGI, P.; WICH, P. R.; HANSBRO, N. G.; HANSBRO, P. M.; DUA, K. Plants derived therapeutic strategies targeting chronic respiratory diseases: Chemical and immunological perspective. **Chemico-Biological Interactions**, v.325, 109125, 2020.
28. RÅDMARK, O., & SAMUELSSON, B. 5-Lipoxygenase: mechanisms of regulation. **J. Lipid Res.**, v.50, p. S40-S45, 2008. doi:[10.1194/jlr.R800062-JLR200](https://doi.org/10.1194/jlr.R800062-JLR200)
29. OLSEN, P. C. & MARTINS, M. A. Medicação anti-inflamatória alternativa aos glicocorticóides para o tratamento da asma: papel dos modificadores de leucotrienos, estabilizadores de mastócitos e outras perspectivas. **Pulmão RJ**, v.21, n.2, p. 65-69, 2012.
30. SIDHAYE, V. K., NISHIDA, K., & MARTINEZ, F. J. Precision medicine in COPD: Where are we and where do we need to go? **Eur. Respir. Rev.**, v. 27, 180022, 2018. doi:[10.1183/16000617.0022-2018](https://doi.org/10.1183/16000617.0022-2018)
31. CARVALHO, G. F. S., MARQUES, L. K., SOUSA, H. G., SILVA, L. R., FERREIRA, D. C. L., DO AMARAL, F. P. DE M., MAIA FILHO, A. L. M., FIQUEREDO-SILVA, J., ALVES, W. DOS S., OLIVEIRA, M. DAS D. A., COSTA JÚNIOR, J. S. DA, COSTA JUNIOR, F. L. C., RAMOS, R. M., RAI, M. M., & UCHÔA, V. T. Phytochemical study, molecular docking, genotoxicity and therapeutic efficacy of the aqueous extract of the stem bark of *Ximenia americana* L. in the treatment of experimental COPD in rats. **J. Ethnopharmacol.**, v.247, 112259, 2020. doi: [10.1016/j.jep.2019.112259](https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112259)
32. RODRIGUES, S. L.; VIEGAS, C. A. S.; LIMA, T. Efetividade da reabilitação pulmonar como tratamento coadjuvante da doença pulmonar obstrutiva crônica. **J Pneumol**, v.28, n.2, p. 65-70, 2002.
33. LAI, H.-C., LIN, T.-L., CHEN, T.-W., KUO, Y.-L., CHANG, C.-J., WU, T.-R., SHU, C.-C., TSAI, Y.-H., SWIFT, S., LU, C.-C. Gut microbiota modulates COPD pathogenesis: role of anti-inflammatory *Parabacteroides goldsteinii* lipopolysaccharide. **Gut microbiota**, v.71, 309–321, 2022. doi:10.1136/gutjnl-2020-322599

34. TORRES, K. D. P., CUNHA, G. M., & VALENTE, J. G. Tendências de mortalidade por doença pulmonar obstrutiva crônica no Rio de Janeiro e em Porto Alegre, 1980-2014. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v.27, n.3, e2017139, 2018.
35. MENEZES, A. M. B. Epidemiologia da bronquite crônica e do enfisema (DPOC): até onde sabemos? **Jornal Pneumologia**, v.23, n.3, p. 153-157, 1997.
36. LANGE, P., AHMED, E., LAHMAR, Z. M., MARTINEZ, F. J., BOURDIN, A. Natural history and mechanisms of COPD. **RESPIROLOGY**, v.26, p. 298–321, 2021. doi: 10.1111/resp.14007
37. FERNANDES, M. F.; CONEGUNDES, J. L. M.; PINTO, N. DE C. C.; OLIVEIRA, L. G. DE; AGUIAR, J. A. K. DE; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; SCIO, E. *Cecropia pachystachya* Leaves Present Potential to Be Used as New Ingredient for Antiaging Dermocosmetics. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 8263934, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8263934>
38. CARVALHO-PINTO, R., SILVA, I. T. DA, NAVACCHIA, L. Y. K., GRANJA, F. M., MARQUES, G. G., NERY, T. DE C. DOS S., FERNANDES, F. L. A., CUKIER, A., & STELMACH, R. Exploratory analysis of requests for authorization to dispense high-cost medication to COPD patients: the São Paulo “protocol”. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.45, n.6, e20180355, 2019.
39. FARIAS, G. M. S. & MARTINS, R. M. L. Qualidade de Vida da Pessoa com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **Millenium**, v.45, p. 195-209, 2013.
40. GERAYELI, F. V., MILNE, S., CHEUNG, C., LI, X., YANG, C. W. T., TAM, A., SIN, D. D. *COPD and the risk of poor outcomes in COVID-19: A systematic review and meta-analysis*. **EClinicalMedicine**, v.33, 100789, 2021. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100789
41. CARNEIRO, F. M.; DA SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências Dos Estudos Com Plantas Medicinais No Brasil. **Revista Sapiência: sociedade, saberes e práticas educacionais – UEG/Câmpus de Iporá**, v.3, n.2, p. 44-75, ISSN 2238-3565, 2014.
42. ARAÚJO, K. R. M., KERNTOPF, M. R., OLIVEIRA, D. R., MENEZES, I. R. A., & BRITO JÚNIOR, F. E. Plantas medicinais no tratamento de doenças respiratórias na infância: uma visão do saber popular. **Revista da Rede de Enfermagem do Nordeste**, v.13, n.3, p. 659-666, 2012.
43. SOUSA, H.G., V. T. UCHÔA, S. M. G. CAVALCANTI, P. M. DE ALMEIDA, M. H. CHAVES, J DE S. LIMA NETO, P. H. M. NUNES, J. S. DA COSTA JÚNIOR, M. RAI, I. S. DO CARMO, E. A. DE SOUZA. Phytochemicalm screening, phenolic and flavonoid contentes, antioxidante and cytogenotoxicity activities of *Combretum leprosum* Mart. (Combretaceae). **J Toxicol Environ Health A**, v.84, p. 399-417, 2021. doi: 10.1080/15287394.2021.1875345
44. CARVALHO-PINTO, R., SILVA, I. T. DA, NAVACCHIA, L. Y. K., GRANJA, F. M., MARQUES, G. G., NERY, T. DE C. DOS S., FERNANDES, F. L. A., CUKIER, A., & STELMACH, R. Exploratory analysis of requests for authorization to dispense high-



cost medication to COPD patients: the São Paulo “protocol”. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.45, n.6, e20180355, 2019.

45. SOARES, J. A. S., CIMBLERIS-ALKIMIM, A., RAMALHO-DE-OLIVEIRA, D., MENDONÇA, S. DE A., RODRIGUES, I. V. Potencialidades da prática da atenção farmacêutica no uso de fitoterápicos e plantas medicinais. **Journal of applied pharmaceutical sciences**, v.7, p. 10-21, 2358-3495, 2020.

46. BORGES, L. P., & AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. *Revista Agrotecnologia*, v.119, n.1, p. 54-67, 2020.

47. ARGENTA, S. C., ARGENTA, L. C., GIACOMELLI, S. R., & CEZAROTTO, V. S. Plantas medicinais: cultura popular versus ciência. **Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI**, v.7, n.12, p. 51-60, 2011.

48. MACIEL, M. A. M., PINTO, A. C., VEIGA JR, V. F., GRYNBERG, N. F., & ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Química Nova**, v.25, n.3, p. 429-438, 2002.

49. RATES, S. M. K. Promoção do uso racional de fitoterápicos: uma abordagem no ensino de Farmacognosia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.11, n.2, p. 57-69, 2001.

50. BADKE, M. R.; COGO, S. B.; ILHA, A. G.; HEISLER, E. V.; SCHIMITH, M. D.; & SACRAMENTO, H. T. Panorama brasileiro dos serviços de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v.9, p. 1-19, 2019.

51. BIGLIANI, M. C., GRONDONA, E., ZUNINO, P. M., & PONCE, A. A. Effects of *Cecropia pachystachya* and *Larrea divaricata* aqueous extracts in mice. **Human and Experimental Toxicology**, v.29, n.7, p. 601-606, 2010. <http://dx.doi.org/10.1177/0960327109358613>

52. LIMA, E. C. S., FEIJÓ, M. B. S., SANTOS, E. R., SABAA-SRUR, A. U. O., LUO, R., DOBBS, T. & SMITH, R. E. Characterization of Nutrients in the Leaves and Fruits of Embaúba (*Cecropia Pachystachya*) Trécul. **Journal of Regulatory Science**, v.04, p. 29–37, 2016.

53. FERREIRA, S., TAVARES, R. G., RAIMUNDO, A. F., STEFANELLO, F. M., REGINATTO, F. H., SARAIVA, N., & MENEZES, R. *Cecropia pachystachya* protection against preprolAPP cytotoxicity is independent of Ca<sup>2+</sup> homeostasis: lessons learned using a novel yeast model of preprolAPP-induced Ca<sup>2+</sup> intracellular Dysregulation. **Biomedical And Biopharmaceutical Research.**, v.18, n.2, p. 1-17, 2021. <Http://Dx.Doi.Org/10.19277/Bbr.18.272>

54. BASTOS, A. V. S.; AMARAL, A. M.; GOMES, F. H. F.; XAVIER, W.; RESENDE, O. Drying kinetics of *Cecropia pachystachya* leaves. **Floresta E Ambiente**, v.26, n.3, 2019. ISSN 2179-8087

55. DUQUE, A. P. DO N., PINTO, N. DE C. C., MENDES, R. DE F., SILVA, J. M. DA, ARAGÃO, D. M. DE O., CASTAÑON, M. C. M. N., & SCIO, E. *In vivo* wound healing activity of gels containing *Cecropia pachystachya* leaves. **J. Pharm. Pharmacol.**, v.68, p. 128–138, 2016. doi:[10.1111/jphp.12496](https://doi.org/10.1111/jphp.12496)



56. BRANGO-VANEGA, J., COSTA, G. M., ORTMANN, C. F., SCHENKEL, E. P., REGINATTO, F. H., RAMOS, F. A., ARÉVALO-FERRO, C., CASTELLANOS, L. **Phytomedicine**, 2014. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phymed.2014.01.001>.
57. PRIYA, S. K., RANI, V. P., NANEY, A. A. Predictive Toxicology and Toxicogenomics of Potassium Sorbate-Genes-Diseases Association. **Journal of Chemical Health Risks**, v.11, p. 197-205, 2021.
58. MHATRE, S., NAIK, S., PATRAVALE, V. A molecular docking study of EGCG and theaflavin digallate with the druggable targets of SARS-CoV-2. **Computers in Biology and Medicine**, v.129, 104137, 2021.
59. PAGADALA, N. S., SYED, K., & TUSZYNSKI, J. *Software for molecular docking: a review*. **Biophysical Reviews**, v.9, n.2, p. 91–102, 2017. doi:10.1007/s12551-016-0247-1
60. BAGAL, A., BORKAR, T., GHIGE, T., KULKARNI, A., KUMBHAR, A., GANESH, DEVANE, ROHANE, S. Molecular Docking – Useful Tools in Drug Discovery. **J Research Chem.**, v.15, n.2, p. 129-132, 2022.
61. FLAVIO BALLANTE ED. Protein-Ligand Interactions and Drug Design, Methods in Molecular Biology, Springer Science+Business Media, LLC, part of Springer Nature, v. 2266, 2021. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1209-5\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-1209-5_5).
62. MATOS, F. J. A. *Introduction to eExperimental Phytochemistry*. Fortaleza: Edições UFC, 2009.
63. BEZERRA, M. DE S. S., SOUSA, H. G. DE, SANTOS, M. J. DOS P., FREITAS, J. D. DE, CABRAL, M. M. S., UCHÔA, V. T., LEAL, F. R., MARQUES, R. B., & MAIA FILHO, A. L. M. Identification of bioactive compounds present in ethanol and hexanic extracts of *Moringa oleifera* Lam. **Rev. Virtual Química.**, v.13, p. 1303-1318, 2021. doi:[10.21577/1984-6835.20210078](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20210078)
64. MOURÃO, S. P., GOMES, R. DE O., COSTA, C. A. C. B., MOURA, O. F. DA S., SOUSA, H. G., MARTINS JÚNIOR, G. R. L., FERREIRA, D. C. L., MAIA FILHO, A. L. M., FREITAS, J. D., RAI, M., LIMA, F. DAS C. A., SANTANA, A. E. G., CHAVES, M. H., ALVES, W. DOS S., UCHÔA, V. T. *Cecropia pachystachya* Trécul: identificação, isolation of secondary metabolites, *in silico* study of toxicological evaluation and interaction with the enzymes 5- LOX and  $\alpha$ -antitrypsin. **Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A**, 2022. doi:<https://doi.org/10.1080/15287394.2022.20955446>
65. GOODSSELL, D. S. Computational docking of biomolecular complexes with Auto-Dock, in: E.A. Golemis, P.D. Adams (Eds.), *Protein-protein Interact. A Mol. Cloning Man*, Second, Cold Spring Harbor Laboratory Press, New York, 2005.
66. Protein Data Bank (PDB). 2022. Disponível em: <https://www.rcsb.org/> Acesso em: 22 de março 2022.
67. PETTERSEN, E. F., T. D. GODDARD, C. C. HUANG, G. S. COUCH, D. M. GREENBLATT, E. C. MENG, AND T. E. J. FERRIN. UCSF Chimera--a visualization system for exploratory research and analysis. **Comput Chem.**, 1605-12, 2004.

68. SANNER, M. F. Python: A programming language for software integration and development. **J. Mol. Graph. Model.**, v.17, p. 57-61, 1999.
69. COSTA, J. C. & HOSCHIED, J. Phytochemical profile and evaluation of antimicrobial activity of aqueous and ethanolic extracts from leaves of *Cecropia pachystachya*. **Rev. Fitos**, v.12, p. 175-185, 2018. doi:[10.5935/2446-4775.20180016](https://doi.org/10.5935/2446-4775.20180016)
70. RODRIGUEZ, A.; OSCAR E.; TORRRENEGRA G.; RUBEN D.; BELTRAN A.; STEFANI, MATULEVICH P.; JAVIER A.; CASTRILLON, C.; WILLIAM F. Metabolitos de baja polaridad en hojas de *Muehlenbeckia tamnifolia* (Kunth) Meisn. **Revista de Tecnología**, v.13, p. 95-108, 2014.
71. PERES, J. C. F.; CARVALHO, L. R. DE; GONÇALEZ, E.; BERIAN, L. O. S.; FELICIO, J. D. Evaluation of antifungal activity of seaweed extracts. **Ciênc. agrotec., Lavras**, v.36, n.3, p. 294-299, 2012.
72. ELAIYARAJA, A.; CHANDRAMOHAN, G. Comparative phytochemical profile of *Indoneesiella echioides* (L.) Nees leaves using GC-MS. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v.5, n.6, p. 158-171, 2016.
73. PILLAI, M. K., & YOUNG, D. J. Phytochemical Characterization of Extracts from *Fagraea Fragrans* and *Juglans Regia* by GC-MS Analysis. **Fine Chemical Engineering**, v.3, p. 107-120, 2022. <https://doi.org/10.37256/fce.3120221334>
74. D'ARMAS, H., VÁSQUEZ, V., MORENO, S., & ORDAZ, G. Identification of some constituents of *Helicteres guazumifolia* Kunth (Malvaceae) leaves from Sucre state, Venezuela. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v.10, n.2, p. 96-103, 2021. <https://dx.doi.org/10.22271/phyto>
75. KHOUHLAA, A., ET-TOUYS, A., LAKHDAR, F., LAASRI, F. E., IDRISSE, A. Y., & ZAAKOUR, F. Ethnomedicinal Use, Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology of *Salvia verbenaca* L.: A Review. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v.12, n.2, p. 1437-1469, 2022. <https://doi.org/10.33263/BRIAC122.14371469>
76. ABARCA-VARGAS, R., & PETRICEVICH, V. L. *Bougainvillea* Genus: A Review on Phytochemistry, Pharmacology, and Toxicology. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, 9070927, p. 1-17, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9070927>
77. RODRIGUES, A. C. Estudo químico das pétalas, folhas, cálices e sementes de *Hibiscus sabdariffa* L.. 77 f. Dissertação de (Mestrado em Química). Universidade Federal do Triangulo Mineiro, Uberaba – MG, 2017.
78. GUERRERO, R. V.; ABARCA-VARGAS, R.; PETRICEVICH V. L. Chemical compounds and biological activity of an extract from *bougainvillea x buttiana* (var. rose) holttum and standl. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v.9, n.3, 4246, p. 42-46, 2017. <http://dx.doi.org/10.22159/ijpps.2017v9i3.16190>

79. AKHILA, S.; ALEYKUTTY, N. A. Docking Studies on Identified Constituents of *Helicteres isora* as Antidiabetic Agents. **International Journal of Computer Applications**, v.45, n.20, 0975 – 8887, p. 8-13, 2012.
80. ASGARPANA, J., & HAGHIGHAT, E. Phytochemistry and pharmacologic properties of *Ziziphus spina christi* (L.) Willd.. **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v.6, n.31, 2332-2339, 2012. <http://dx.doi.org/10.5897/AJPP12.509>
81. ANDONOVA, T., DIMITROVA-DYULGEROVA, I., SLAVOV, I., MUHOVSKI, Y., & STOYANOVA, A. A Comparative Study of *Koelreuteria paniculata* Laxm. Aerial Parts Essential Oil Composition. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v.23, n.6, 1363-1370, 2020. <http://dx.doi.org/10.1080/0972060X.2020.1853610>
82. HIRADEVE, S. M., & RANGARI, V. D. *Elephantopus scaber* Linn.: A review on its ethnomedical, phytochemical and pharmacological profile. **Journal of applied biomedicine**, v.12, p. 49 – 61, 2014.
83. BARRETO, K. G.; MOREIRA, L. L. P. F.; GOMES, J. S. X.; MATOS, C. R. R.; MATHIAS, L. Perfil Fitoquímico e Avaliação da Atividade Antioxidante e Citotóxica de um Espécime de *Lecythis pisonis* Cambess. (Lecythidaceae). **Revista Virtual Química**, v.12, n.6, 2020. <http://dx.doi.org/10.21577/1984-6835.20200118>
84. NETA, N. S.; CUNHA, J. A. C.; SANCHO, S. O.; ABREU, R. F. A.; PONTES, D. F.; CARIOCA, J. O. B.; RODRIGUES, L. R.; TEIXEIRA, J. A. Produção enzimática do ester oleato de etila utilizando lipase a partir de *Candida antarctica* B. **HOLOS**, v.2, p. 22-33, 2012.
85. ADEOYE-ISIJOLA, M. O.; OLAJUYIGBE, O. O.; JONATHAN, S. G.; COOPOOSAMY, R. M. Bioactive compounds in ethanol extract of *Lentinus squarrosulus* Mont - a nigerian medicinal macrofungus. **Afr J Tradit Complement Altern Med.**, v.15, n.2, p. 42-50, 2018.
86. MENDONÇA, G. A. (2020). O potencial terapêutico do fitol: uma revisão bibliográfica. 35 f. Monografia (Curso de Graduação em Farmácia) – Centro de Educação e Saúde / Universidade Federal de Campinas Grande - UFCG, Cuité, PB, 2020.
87. AL-MAYYAH, T. F., & SOSA, A. A. Chemical study of some species for *Cyperus* L. (Cyperaceae ) in Diwanayah river using Gas Chromatography - Mass spectrometry. **International Journal of Academic Management Science Research**, v.6, n.3, p. 17-33, 2022.
88. ADEKOYENI, O.O.; ADEGOKE, A. F., & AJAYI, F. F. GC-MN analysis and identification of pharmacological components of doum palm nuts. **Nigerian Journal of Scientific Research**, v.18, n.5, p. 571-578, 2019.
89. ZUBAIR, M. F., AJIBADE, S. O., LAWAL, A. Z., YUSUF, S. A., BABALOLA, J. B., MUKADAM, A. A., & HAMID, A. A. GC-MS analysis, antioxidant and antimicrobial properties of *Eclipta prostrata* leaves. **International Journal of Chemical and Biochemical Sciences**, v.11, p. 25-43, 2017.

90. ROY, S. J., BARUAH, P. S., LAHKAR, L., GURUNG, L., SAIKIA, D., & TANTI, B. Phytochemical analysis and antioxidant activities of *Homalomena aromatica* Schott. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v.8, n.1, p. 1379-1385, 2019.
91. CHIRIAC, E. R.; CHITESCU, C. L.; GEANĂ, E.-I.; GIRD, C. E.; SOCOTEANU, R. P.; BOSCENCU R. Advanced Analytical Approaches for the Analysis of Polyphenols in Plants Matrices—A Review. **Separations**, v.8, n.65, 2021. <https://doi.org/10.3390/separations805006>
92. MATHIAS, M. DA S.; OLIVEIRA, R. R. DE. Differentiation of the phenolic chemical profiles of *Cecropia pachystachya* and *Cecropia hololeuca*. **Phytochemical Analysis.**, p. 1–10, 2018. <https://doi.org/10.1002/pca.2791>
93. RIVERA-MONDRAGÓN, A., ORTÍZ, O. O., BIJTTEBIER, S., VLIETINCK, A., APERS, S., PIETERS, L., & CABALLERO-GEORGE, C. Selection of chemical markers for the quality control of medicinal plants of the genus *Cecropia*. **Pharm. Biol.**, v. 55, p. 1500-1512, 2017. doi:[10.1080/13880209.2017.1307421](https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1307421)
94. RIVERA-MONDRAGÓN, A., ORTÍZ, O. O., GUPTA, M. P., CABALLERO-GEORGE, C. Pharmacognostic Evaluation of Ten Species of Medicinal Importance of *Cecropia*: Current Knowledge and Therapeutic Perspectives. **Planta Med**, v.87, p. 764–779, 2021. <https://doi.org/10.1055/a-1495-9785>
95. SANCHEZ, M. B., MIRANDA-PEREZ, E., VERJAN, J. C. G., BARRERA, M. A. F., PEREZ-RAMOS, & ALARCON-AGUILAR, F. J. Potential of the chlorogenic acid as multitarget agent: Insulin-secretagogue and PPAR  $\alpha$ /g dual agonist. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.94, p. 169–175, 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2017.07.086>
96. PIRES, F. B., DOLWITSCH, P., V. D., FACCIN, H., MONEGO, D. L., CARVALHO, L. M., VIANA, C., LAMEIRA, O., LIMA, F. O., BRESSAN, L., & ROSA, M. B. Qualitative and quantitative analysis of the phenolic content of *Conarus* var. *angustifolius*, *Cecropia obtusa*, *Cecropia palmata* and *Mansoa alliacea* based on HPLC-DAD and UHPLC-ESI-MS/MS. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.27, p. 426–433, 2017.
97. WENG, L.; CHEN, T.-H.; ZHENG, Q.; WENG, W.-H.; HUANG, LAI, D.; FU, Y.-S.; WENG, C.-F. Syringaldehyde promoting intestinal motility with suppressing  $\alpha$ -amylase hinders starch digestion in diabetic mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.141, 111865, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111865>
98. GUERRERO, E. I.; MORÁN-PINZÓN, J. A.; ORTÍZ, L. G.; OLMEDO, D.; OLMO, E. DEL; LÓPEZ-PÉREZ, J. L.; FELICIANO, A. S.; GUPTA, M. P. Vasoactive effects of different fractions from two Panamanians plants used in Amerindian traditional medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v.131, p. 497–501, 2010.
99. COSTA, G. M.; ORTMANN, C. F.; SCHENKEL, E. P.; REGINATTO, F. H. An HPLC-DAD Method to Quantification of Main Phenolic Compounds from Leaves of *Cecropia* Species. **J. Braz. Chem. Soc.**, v.22, n.6, p. 1096-1102, 2011.
100. SHAIRIBHA, S. M. R., & RAJADURAI, M. Anti-diabetic effect of p-coumaric acid on lipid peroxidation, antioxidant status and histopathological examinations in

- streptozotocin-induced diabetic rats. *Int. J. Int sci. Inn. Tech. Sec. B.*, v.3, n.5, p. 01-11, 2014.
101. ZAHARAN, E. M., ABDELMOHSEN, U. R., KHALIL, H. E., DESOUKEY, S. Y., FOUAD, M. A., & KAMEL, M. S. Diversity, phytochemical and medicinal potential of the genus *Ocimum* L. (*Lamiaceae*). *Phytochem Rev.*, 2020. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09690-9>
102. PEI, K. OU, J., HUANG, J., & OU, S. p-Coumaric acid and its conjugates: dietary sources, pharmacokinetic properties and biological activities. *J Sci Food Agric*, v.96, p. 2952–2962, 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/jsfa.7578>
103. ARAGÃO, D. M. DE O.; LIMA, I. V. DE A.; SILVA, J. M. DA; BELLOZI, P. M. Q.; COSTA, J. DE C. DA; CARDOSO, G. M. M.; SOUZA-FAGUNDES, E. M. DE; SCIO, E. Anti-Inflammatory, Antinociceptive and Cytotoxic Effects of the Methanol Extract of *Cecropia Pachystachya* Trécul. *Phytotherapy Research*, 2012. DOI: 10.1002/ptr.4811
104. FERNANDES, M. F.; CONEGUNDES, J. L. M.; PINTO, N. DE C. C.; OLIVEIRA, L. G. DE; AGUIAR, J. A. K. DE; SOUZA-FAGUNDES, E. M.; SCIO, E. *Cecropia pachystachya* Leaves Present Potential to Be Used as New Ingredient for Antiaging Dermocosmetics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 8263934, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/8263934>
105. PEREIRA, C.K.B.; CARVALHO, C.M.; SOUZA, I.T.; SERRA, N.S.J.; COSTA, J.G.; SANTANA, A.E.G. Allelopathic effects of *Cecropia pachystachya* Trecul on germination and seedling growth of *Lactuca sativa*. *Allelopathy Journal*, v.42, n.2, p. 263-278, 2017. <https://doi.org/10.26651/allelo.j/2017-42-2-1122>
106. OLIVEIRA, D. M. DE; BASTOS, D. H. M. Biodisponibilidade de ácidos fenólicos. *Química Nova*, v.34, n.6, p. 1051-1056, 2011.
107. FRANCISCO, J. S.; ZANIN, R. C.; SANTOS, A. C. F. DOS; BENASSI, M. DE T.; MORI, A. L. B. Desenvolvimento, composição e aceitação sensorial de café solúvel adicionado de café torrado micronizado. *Editora Científica digital: Avanços em Ciência e Tecnologia de Alimentos*, p. 176-187, 2020. <https://dx.doi.org/10.37885/201102012>
108. BIELORYA, L. & TABLIAGO, N. R. A. Flavonoid and cannabinoid impact on the ocular surface. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.*, v.20, p. 482–492, 2020. doi:[10.1097/ACI.0000000000000673](https://doi.org/10.1097/ACI.0000000000000673)
109. PÉREZ, E. DEL C., PIRELA, V. V. C., ORTEGA, J. G., SÁNCHEZ, L. E, S., LOZANO, D. T. M., VILLALOBOS, M. DEL C. R, & ROJAS, G. R, E. Catequina y epicatequina en hojas de guayabo Criolla Roja. *Rev. Fac. Agron. (LUZ)*, v.37, p. 262-279, 2020.
110. YOUSSEF, A. S. A.; HEMDAN, M. M.; AZAB, M. E.; EMARA, S. A.; ELSAYED, G. A.; KAMEL, R. M. Syringaldehyde as a scaffold for the synthesis of some biologically potent heterocycles. *J Heterocyclic Chem.*, p. 1–10, 2020. <https://doi.org/10.1002/jhet.3850>



111. NES, W. D.; NORTON, R. A.; BENSON, M. Carbon-13 RMN studies on sitosterol biosynthesized from (<sup>13</sup>C) mevalonates. **Phytochemistry**, v.31, p. 805-811, 1992.
112. CHANG, Y.-C.; CHANG, F.-R.; WU, Y.-C. The Constituents of *Lindera glauca*. **Journal of the Chinese Chemical Society**, v.47, p. 373-380, 2000.
113. ABDO, M. Y.; AHMAD, W. Y. W.; DIN, L. B.; IBRAHIM, N. Phytochemical Study of *Hedychium malayanum* (Zingiberaceae). **Sains Malaysiana**, v.46, n.1, p. 83–89, 2017. <http://dx.doi.org/10.17576/jsm-2017-4601-11>
114. JANG, D. S.; SU, B. N.; PAWLUS, A. D.; KANG, Y. H.; KARDONO, L. B. S.; RISWAN, S.; AFRIASTINI, J. J.; FONG, H. H. S.; PEZZURO, J. M.; DOUGLAS, K. A. Beccaridiol, na unusual 28-nortriterpenoid from the leaves of *Diplectria beccariana*. **Phytochemistry**, v.67, p. 1832-1837, 2006.
115. TANIGUCHI, S.; IMAYOSHI, Y.; KOBAYASHI, E.; TAKAMATSU, Y.; ITO, H.; HATANO, T.; SAKAGAMI, H.; TOKUDA H.; NISHINO, H.; SUGITA, D.; SHIMURA, S.; YOSHIDA, T. Production of Bioactive Triterpenes by *Eribotrya japônica* Calli. **Phytochemistry**, v.59, p. 315-323, 2002.
116. MAHANO, S.; KUNDU, A. <sup>13</sup>C NMR spectra of pentacyclic triterpenoids – A compilation and some saliente features. **Phytochemistry**, v.37, p. 1517-1575, 1994.
117. OLEA, R. S. G.; ROQUE, N. F. Analise de misturas de triterpenos. **Química Nova**, v.13, p. 278-281, 1990.
118. DE CARVALHO, M. G.; VELANDIA, J. R.; DE OLIVEIRA, L. F.; BEZERRA, F. B. Triterpenos isolados de *Eschweilera longipes* miers (leeythidaceae). **Química Nova**, v.21, p. 740-743, 1998.
119. SILVA, T. C.P.; MOTA, S. B.; ALMEIDA, M. M. C.; FERREIRA, E. C. S.; URURAHY, M. A. G.; BEZERRA, J. F.; PEREIRA, N. M. L.; RAMOS, A. M. O.; ALMEIDA, M. G.; REZENDE, A. A. Effect of tamoxifen on plasma proteins in *diabetes mellitus* type 1. **Acta Cirúrgica Brasileira**, v.20, n.1, p. 86-93, 2005.
120. CIURA, K., FEDOROWICZ, J., KAPICA, H., PASTEWSKA, M., SAWICKI, W., & SACZEWSKI, J. Interaction between Antifungal Isoxazolo[3,4-b]Pyridin 3(1H)-One Derivatives and Human Serum Proteins Analyzed with Biomimetic Chromatography and QSAR Approach. **Processes**, v.9, n.512, 2021. <https://doi.org/10.3390/pr9030512>
121. MEGANTARA, S., LEVITA, J., IWO, M. I., & IBRAHIM, S. Absorption, distribution and toxicity prediction of andrographolide and its derivatives as anti-HIV drugs. **Research Journal of Chemistry and Environment**, v.22, 2018.
122. ROJAS, H.; RITTER, C. PIZZOL, F. D. Mecanismos de disfunção da barreira Hematoencefálica no paciente criticamente enfermo: ênfase no papel das metalproteínases de matriz. **Rev. Bras. Ter. Intensiva**, v.23, n.2, p. 222-227, 2011.
123. VIEIRA, G. DE D.; SOUSA, C. M. Aspectos celulares e fisiológicos da Barreira Hematoencefálica e a sua relação com as doenças neurodegenerativas. **J Health Biol Sci.**, v.1, n.4, p. 166-170, 2013. doi: 10.12662/2317-3076jhbs.v1i4.38.p.166.2013

124. CARECHO, R., CARREGOSA, D., & SANTOS, C. N. Low Molecular Weight (poly)Phenol Metabolites Across the Blood-Brain Barrier: The Underexplored Journey. **Brain Plasticity**, v.6, p. 193–214, 2020. <http://dx.doi.org/10.3233/BPL-200099>
125. RASHID, M., RASHID, H., ANDLEEB, S., & ALI, A. Evaluation of Blood-Brain-Barrier Permeability, Neurotoxicity, and Potential Cognitive Impairment by *Pseudomonas aeruginosa*'s Virulence Factor Pyocyanin. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 3060579, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/3060579>
126. MA, X. L., CHEN, C., & YANG, J. Predictive model of blood-brain barrier penetration of organic compounds. **Acta Pharmacol. Sin.**, v.26, p. 500-512, 2005. doi: [10.1111/j.1745-7254.2005.00068.x](http://dx.doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00068.x).
127. BASTOS, K. Z. C., CORTÊZ, A. H. DA S., CORTÊZ, T. H. C., PINTO, I. S., & SOUSA, J. A. *In silico* analysis of the pharmacokinetic and toxicological profile of research drugs for the treatment of COVID-19. **Res., Soc. Dev.**, v.9, e529119450, 2020. doi: [10.33448/rsd-v9i11.9450](http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.9450)
128. MENDONÇA, E. D., SILVA, J. DA, SANTOS, M. S. DOS, CARVALHO, P., PAPKE, D. K. M., ORTMANN, C. F., PICADA, J. N., REGINATTO, F. H., & FERRAZ, A. DE B. F. Genotoxic, mutagenic and antigenotoxic effects of *Cecropia pachystachya* Trécul aqueous extract using *in vivo* and *in vitro* assays. **J. Ethnopharmacol.**, v.193, p. 214–220, 2016. doi: [10.1016/j.jep.2016.07.046](http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.046)
129. SINGH, S.; SINGH, J. Transdermal drug delivery by passive diffusion and iontophoresis: A review. **Medicinal Research Reviews**, v,13, p. 569–621, 1993.
130. CORNELIO, R.; MAYORGA, P. Estudo da Penetração Cutânea do Flurbiprofeno. **Latin American Journal of Pharmacy**, v.26, n.6, p. 883-888, 2007.
131. MOHAN, A.; & KIRTI, N. In silico molecular docking and ADME-toxicity studies on Berberine derivatives against NS3 protein of Zika vírus. **International Journal of Therapeutic Applications**, v.8, p. 28 – 32, 2012.
132. NUNES, A. M. V., ANDRADE, F. DAS C. P., FILGUEIRAS, L. A., MAIA, O. A. C., CUNHA, R. L. O. R., RODEZNO, S. V. A., MAIA FILHO, A. L. M., CARVALHO, F. A. A., BRAZ, D. C., & MENDES, A. N. preADMET analysis and clinical aspects of dogs treated with the Organotellurium compound RF07: A possible control for canine visceral leishmaniasis?. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v.80, 103470, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103470>
133. SOUZA, J. DE; FREITAS, Z. M. F.; STORPIRTIS, S. Modelos *in vitro* para determinação da absorção de fármacos e previsão da relação dissolução/absorção. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v.43, n.4, p. 515-527, 2007.
134. YAMASHITA, S., FURUBAYASHI, T., KATAOKA, M., SAKANE, T., SEZAKI, H., & TOKUDA, H. Optimized conditions for prediction of intestinal drug permeability using Caco-2 cells. **Eurn J Pharmaceut Sci**, v.10, p. 195- 204, 2000.
135. REIS, A. M. M.; PEDROSO, L. A.; COSTA, S. C.; FIGUEIREDO, T. P. Medicamentos utilizados por idosos no domicílio que atuam como substratos ou

moduladores da Glicoproteína P. **Rev. Bras. Farm. Hosp. Serv. Saúde**, v.6, n.1, p. 30-36, 2015.

136. AZEREDO, F. J., UCHÔA, F. T., & COSTA, T. D. P-glycoprotein role on drug pharmacokinetics and interactions. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v.19, p. 321-326, 2009.

137. HUBER, P. C.; MARUIAMA, C. H.; ALMEIDA, W. P. Glicoproteína-P, Resistencia a Múltiplas Drogas (MDR) e relação estrutura-atividade de moduladores. **Química Nova**, v.33, n.10, p. 2148-2154, 2010.

138. SILVA, W. V. DA; SILVA, W. V. DA; HOLANDA, V. N. Estudo *in silico* do potencial de fármacos azólicos sobre sars-cov-2: uma abordagem química-medicinal. **Revistas Interfaces**, v.8, n.3, p. 636-648, 2020. <http://dx.doi.org/10.16891/2317-434X.v8.e3.a2020.pp636-648>

139. KHAN, M. F., NAHAR, N., RASHID, R. B., CHOWDHURY, A., & RASHID, M. A. Computational investigations of physicochemical, pharmacokinetic, toxicological properties and molecular docking of betulinic acid, a constituent of *Corypha taliera* (Roxb.) with Phospholipase A2 (PLA2). **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.18, n.48, 2018. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-018-2116-x>

140. MOREIRA, R. R. D.; SANTOS, L. E.; VARELLA, S. D.; VARANDA, E. A.; VILEGAS, W. Avaliação da atividade de mutagênica do extrato etanoico bruto de *Paepalanthus latipes* (Eriocaulaceae) e dos compostos flavonídicos 7- metoxilados relacionados. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.12, n.1, p. 11- 19, 2002.

141. MOREIRA, R. R. D.; SANTOS, L. E.; VARELLA, S. D.; VARANDA, E. A.; VILEGAS, W. Avaliação da atividade de mutagênica do extrato etanoico bruto de *Paepalanthus latipes* (Eriocaulaceae) e dos compostos flavonídicos 7- metoxilados relacionados. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.12, n.1, p. 11- 19, 2002.

142. SANTANA, L. E. G. S., MIRANDA, I. K. I., & SOUSA, J. A. *In silico* analysis of the pharmacokinetics, pharmacodynamics and toxicity of two compounds isolated from *Moringa oleífera*. **Research, Society and Development**, v.9, n.11, e81991110469, 2020. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i11.10469>

143. ROSA, H. H., CARVALHO, P., ORTMANN, C. F., SCHNEIDER, N. F. Z., REGINATTO, F. H., SIMÕES, C. M. O., SILVA, I. T. Cytotoxic effects of a triterpene-enriched fraction of *Cecropia pachystachya* on the human hormone-refractory prostate cancer PC3 cell line. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v.130, 110551, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110551>

144. PEREIRA, E. D. DE M., SILVA, J. DA, CARVALHO, P. DA S., GRIVICICH, L., PICADA, J. N., SALGADO JÚNIOR, I. B., VASQUES, G. J., PEREIRA, M. A. DA S., REGINATTO, F. H., & FERRAZ, A. DE B. F. *In vivo* and *in vitro* toxicological evaluations of aqueous extract from *Cecropia pachystachya* leaves. **J. Toxicol. Environ. Health A**, v.83, p. 659-671, 2020. doi:[10.1080/15287394.2020.1811817](https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1811817)

145. SILVADO, C. Farmacogenética e Antiepiléptico: Farmacologia das drogas antiepiléticas: da teoria á pratica. **Journal of Epilepsy and Clinical Neurophysiology**, v.14, p. 51-56, 2008.



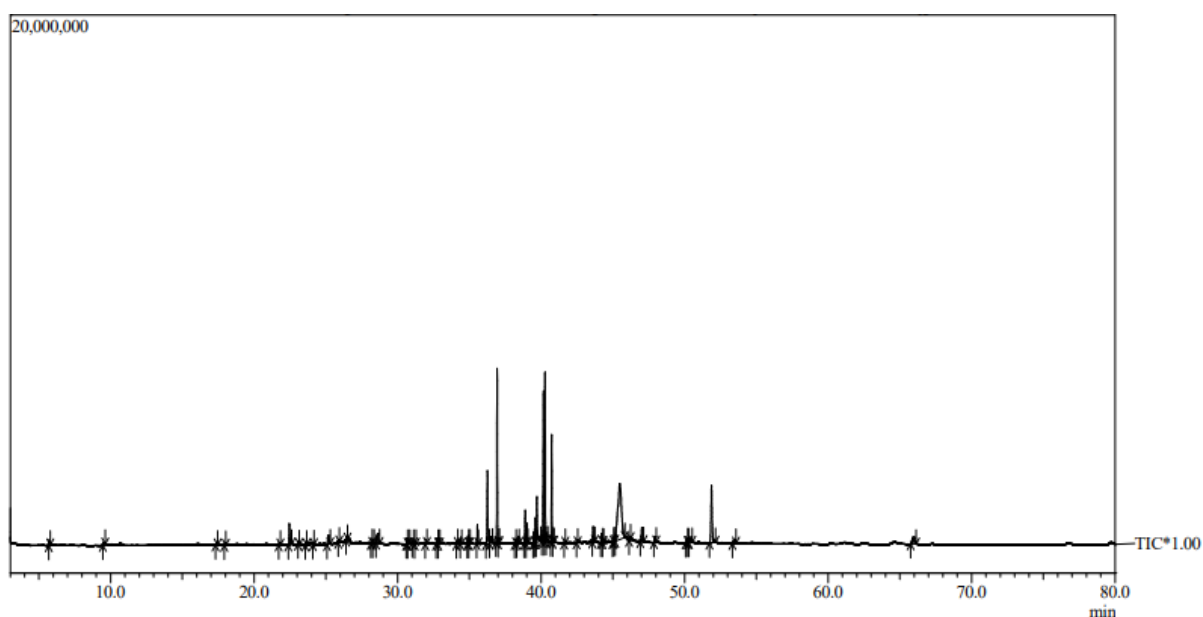
146. BRAZ, C. L.; FIGUEIREDO, T. P.; BARROSO, S. C. C.; REIS, A. M. M. Medicamentos com atividade sobre o citocromo P450 utilizados por idosos em domicílio. **Revista Médica de Minas Gerais**, v.28, p. 1-9, 2018.
147. SILVA, W. V. DA; SILVA, W. V. DA; HOLANDA, V. N. Estudo *in silico* do potencial de fármacos azólicos sobre sars-cov-2: uma abordagem química-medicinal. **Revistas Interfaces**, v.8, n.3, p. 636-648, 2020. <http://dx.doi.org/10.16891/2317-434X.v8.e3.a2020.pp636-648>
148. CHOI, I., KIM, S. Y., KIM, H., KANG, N. S., BAE, M. A., YOO, S.-E., JUNG, J., & NO, K. T. Classification models for CYP450 3A4 inhibitors and non-inhibitors. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v.44, p. 2354–2360, 2009. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejmech.2008.08.013>
149. GOMES, J. G. F.; LEITE, N. F. DE B. Flavonoides das plantas do gênero *Lavandula* como potenciais inibidores de proteínas-chave do SARS-CoV-2. **Research, Society and Development**, v.10, n.12, e345101220580, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i12.20580>
150. FISLI, H., HENNIG, A., CHELAGHMIA, M. L., & ABDAOUI, M. The relationship between solvatochromic properties and *in silico* ADME parameters of new chloroethylnitrosourea derivatives with potential anticancer activity and their b-Cyclodextrin complexes. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v.253, 119579, 2021.
151. POLLASTRI, M. P. Overview on the Rule of Five. **Current Protocols in Pharmacology**, v.49, 2010. <http://dx.doi.org/10.1002/0471141755.ph0912s49>
152. RODRIGUES, J. S. DA M.; COSTA, E. D. Previsão *in silico* ADME/T de novos inibidores potenciais contra o vírus da dengue. **Research, Society and Development**, v.10, n.4, e53010414459, 2021. DOI: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v10i4.14459>
153. DELGADO, Y. B., VARGAS, J. R., GONZÁLEZ, I. M., & QUEVEDO, H. M. Evaluación *in silico* del efecto de compuestos fenólicos de *Pleurotus ostreatus* sobre la enzima 5-lipoxigenasa (5- LOX). **Rev. Cuba. Invest. Bioméd.**, v.40, e678, 2021.
154. ETIENNE, R., VIEGAS, F. P. D., & VIEGAS, JR C. Pathophysiological aspects of inflammation and drug design: An updated overview. **Rev. Virtual Quím**, v.13, p. 167-191, 2021. doi:[10.21577/1984-6835.20200138](https://doi.org/10.21577/1984-6835.20200138)
155. SONG, H. K., LEE, K. N., KWON, K.-S., YU, M.-H., & SUH, S. W. Crystal structure of an uncleaved al-antitrypsin reveals the conformation of its inhibitory reactive loop. **FEBS Lett**, v.377, p. 150-154, 1995. doi:[10.1016/0014-5793\(95\)01331-8](https://doi.org/10.1016/0014-5793(95)01331-8)

# Apêndice A

## CROMATOGRAMAS, ESPECTROS IV, RMN DE H<sup>1</sup> E C<sup>13</sup>

---

APÊNDICE A – Cromatograma de CG-EM do ERCP.



APÊNDICE B – Cromatograma de CG-EM do EFCP.

