



PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE GOIÁS
ESCOLA DE CIÊNCIAS MÉDICAS E DA VIDA
CURSO DE FARMÁCIA

**PROTÓTIPOS MOLECULARES DE ORIGEM VEGETAL DESCOBERTOS
E ISOLADOS NO BRASIL**

IZABELLA MENDES PIMENTA DA SILVA

Goiânia

2022



IZABELLA MENDES PIMENTA DA SILVA

**PROTÓTIPOS MOLECULARES DE ORIGEM VEGETAL DESCOBERTOS
E ISOLADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Escola de Ciências Médicas e da Vida, da Pontifícia Universidade Católica de Goiás, como requisito parcial para obtenção da graduação em Farmácia.

Orientador(a): Dra. Suzana Ferreira Alves

Goiânia

2022



PROTÓTIPOS MOLECULARES DE ORIGEM VEGETAL DESCOBERTOS E ISOLADOS NOS ÚLTIMOS 10 ANOS

***MOLECULAR PROTOTYPES OF VEGETAL ORIGIN
DISCOVERED AND ISOLATED IN THE LAST 10 YEARS***

***PROTOTIPOS MOLECULARES DE ORIGEM VEGETAL
DESCUBIERTOS Y AISLADOS EN LOS ÚLTIMOS 10 AÑOS***

SILVA, Izabella M. P.¹; ALVES, Suzana F.¹

1. Escola de Ciências Médicas e da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Goiás - PUC Goiás.

Resumo: Por longos períodos os recursos terapêuticos eram constituídos predominantemente por plantas e extratos vegetais que se apresentam como fonte de princípios ativos com ações farmacológicas e biológicas. As plantas medicinais tem contribuído fortemente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas por meio de seus metabólitos secundários. Esses, surgiram da interação vegetal com o meio e têm o seu papel na proteção contra agentes externos e na atração de polinizadores. O presente trabalho teve como objetivo realizar um levantamento bibliográfico sobre moléculas de origem vegetal que apresentam potencial para serem modelos moleculares de futuros novos fármacos. A pesquisa foi realizada nas bases de dados oficiais em artigos português com intervalo de publicação entre 2012 e 2022. Dentre os artigos encontrados, foi possível identificar diversas moléculas, como por exemplo a lignana arctiina, a pinocembrina e a quercetina, possuindo de inúmeras atividades biológicas. A metabolômica, uma coleção de informações



quantitativas e qualitativas a respeito de quaisquer metabólitos secundários de uma dada matriz biológica, é utilizada para analisar ativos biodiversos. Além da variedade estrutural, os elementos naturais, por serem considerados grandes bancos de substâncias bioativas potencialmente terapêuticas e possuírem uma específica seletividade biológica baseada em mecanismos de ação, são estudados por suas propriedades farmacológicas por mais de 500 anos.

Palavras chave: Metabólitos secundários. Modelos moleculares. Metabolômica.

Abstract: For long periods the therapeutic resources were predominantly made up of plants and plant extracts that are a source of active ingredients with pharmacological and biological effects. Medicinal plants have made a strong contribution for the development of new therapeutic strategies by means of their secondary metabolites. They arose from plant interaction with the environment and have their role in protecting against external agents and attracting pollinators. This work had the objective of conducting a bibliographical review on molecules of plant origin that have the potential to be molecular models for future new drugs. The search was conducted in the official databases on Portuguese articles with a publication interval between 2012 and 2022. According to the articles found, it was possible to identify several molecules, such as the lignan arctiine, pinocembrin, and quercetin, which have numerous biological activities. Metabolomics, a collection of quantitative and qualitative information about any secondary metabolites in a biological matrix, is used to analyze biodiverse actives. In addition to their structural variety, natural elements are considered to be important databases of potentially therapeutic bioactive substances and have a specific biological selectivity



based on mechanisms of action that have been studied for their pharmacological properties for more than 500 years.

Key words: Secondary metabolites. Molecular models. Metabolomics.

Resumen: Durante largos períodos los recursos terapéuticos estaban constituidos predominantemente por plantas y extractos vegetales que se presentan como fuente de principios activos con acciones farmacológicas y biológicas. Las plantas medicinales han contribuido fuertemente al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas por medio de sus metabolitos secundarios. Estos, surgieron de la interacción vegetal con el medio y tienen su papel en la protección contra agentes externos y en la atracción de polinizadores. El presente trabajo tuvo como objetivo realizar un estudio bibliográfico sobre moléculas de origen vegetal que presentan potencial para ser modelos moleculares de futuros nuevos fármacos. La investigación se llevó a cabo en las bases de datos oficiales en artículos en portugués con rango de publicación de 2012 a 2022. Entre los artículos encontrados, fue posible identificar varias moléculas, como el lignano arctiina, la pinocembrina y la quercetina, que tienen numerosas actividades biológicas. La metabolómica, una colección de información cuantitativa y cualitativa con respecto a cualquier metabolito secundario de una matriz biológica dada, se utiliza para analizar activos biodiversos. Además de la variedad estructural, los elementos naturales, por considerarse grandes bancos de sustancias bioactivas potencialmente terapéuticas y posean una selectividad biológica específica basada en mecanismos de acción, se han estudiado por sus propiedades farmacológicas desde hace más de 500 años.

Palabras clave: Metabolitos secundarios. Modelos moleculares. Metabolómica.



Introdução

O conhecimento sobre plantas medicinais simboliza muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos. Entende-se por uso de plantas medicinais como uma técnica que transpõe milênios, estando historicamente concebida na sabedoria do senso comum, articulando cultura e saúde⁽¹⁾. Os primeiros registros de utilização de plantas para fins medicinais são do período 2.838-2.698 a. C., no qual o imperador chinês Shen Nung listou 365 ervas medicinais, e venenos, sendo considerada base da medicina chinesa. Podendo assim ser afirmado que a medicina, como conhecemos hoje, só foi possível pelo resgate acerca dos métodos de cura e conhecimentos empíricos utilizados há milhares de anos⁽²⁾.

As plantas medicinais são todas as que administradas, independente da via ou forma, executem alguma ação terapêutica. A denominação dada para o tratamento realizado com a utilização dessas plantas e suas diferentes formas farmacêuticas, é fitoterapia. Apesar dos avanços na área, frequentemente são empregadas com base na cultura popular para a promoção e recuperação da saúde das pessoas e contribuem fortemente para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas por meio de seus metabólitos secundários⁽²⁾.

Os metabólitos secundários encontrados em plantas sobrevieram da influência do meio sob os vegetais e sofreram evolução no decorrer de 140 milhões de anos. Segundo Carvalho, Pereira e Araújo⁽³⁾, por não se deslocarem de seu local de fixação, as plantas tem a necessidade da criação de mecanismos que evitassem sua predação. Portanto, os metabólitos secundários podem ser relacionados à produção de substâncias com fins de proteção contra agentes externos (predadores e



agentes patogênicos) e atração de vetores animais responsáveis pela polinização. De acordo com sua atividade biológica, são divididos em dois grupos: altamente ativos e seletivos, que correspondem a minoria e referem-se à classe dos alcaloides; e fracamente ou moderadamente ativos, que são preeminentes, em geral apresentam-se no formato de misturas complexas e exibem uma vasta série de atividades⁽⁴⁾.

De acordo com Rodrigues et al.⁽⁵⁾, os flavonoides são classificados como um dos maiores grupos de metabólitos secundários em plantas, são pigmentos naturais essenciais onde sua função é proteger esses organismos dos oxidantes. Existem diferentes tipos: antocianinas, flavonóis, flavonas, isoflavonas, flavononas e flavanas. Possuem uma variedade de efeitos biológicos, como antioxidantes, atividades anti-inflamatórias e antitumorais, redução da fragilidade e permeabilidade capilares; inibem a destruição do colágeno e agregação de plaquetas⁽⁶⁾. Tais como a quercitina - atividade antitumoral; e as antocianinas - atividade anti-inflamatória⁽⁷⁾.

A resposta terapêutica produzida pelos fármacos se dá pela interação das biomacromoléculas, manifestando atividades biológicas pertinentes às suas estruturas moleculares⁽⁸⁾. O planejamento e arranjo estrutural de substâncias bioativas que apresentam propriedades farmacêuticas, pretendentes a protótipos de novos fármacos é uma área da Química Farmacêutica Medicinal, uma ciência interdisciplinar, que agrega amplo domínio de conhecimentos tendo por objetivo encontrar, potencializar e aprimorar essas substâncias que apresentam propriedades curativas ou aliviar doenças e compreender seu processo químico⁽⁹⁾.

O objetivo do presente artigo foi realizar um levantamento bibliográfico sobre metabólitos secundários de plantas que se tornaram modelos moleculares para novos fármacos nos últimos 10 anos. Além



disso, abordamos o contexto histórico da utilização de plantas medicinais, apresentamos os metabólitos secundários e sua finalidade, investigamos as classes de metabólitos secundários com maior número de representantes protótipos e buscamos moléculas protótipo com propriedades farmacológicas comprovadas extraídas a partir de derivados vegetais.

Metodologia

O presente estudo consistiu em uma revisão de literatura, onde material foi elaborado através de um levantamento bibliográfico sobre moléculas vegetais protótipos promissoras a candidatos à fármacos. A busca foi realizada por meio da utilização das plataformas Google Acadêmico, Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações (BDTD) e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde foram encontrados artigos, teses e dissertações, utilizando os descritores "moléculas vegetais protótipos de fármacos", "substâncias isoladas de espécies vegetais", "metabólitos secundários", "novos protótipos de fármacos" e "novas substâncias isoladas".

Foi realizado um rastreio de artigos publicados no intervalo de 2012 a 2022. Os critérios de avaliação foram os artigos gratuitos e em português, que eram condizentes com a temática proposta, onde foi possível obter um quantitativo de dezenove artigos. Após uma leitura minuciosa de cada trabalho, uma tabela foi feita constando o quantitativo final de nove artigos, nos quais foram extraídas dez moléculas para serem descritas.

Foi utilizado como critério de exclusão, artigos que não apresentassem relação com o tema, expusessem moléculas muito comuns, que fossem escrito outro idioma que não o português e por último, que não pertencessem ao período de tempo escolhido.



Desenvolvimento

- Metabolômica

Segundo Marques⁽¹⁰⁾, 70% da biodiversidade do planeta se concentra em 17 países, como por exemplo: Brasil, México, China, Índia, dentre outros. Essa biodiversidade pode ser dividida em três diferentes níveis: micro (dentro de espécies), meso (entre espécies) e macro (ecossistemas), sendo meso o mais associado à biodiversidade⁽¹¹⁾. O endemismo e a diversidade são determinados pela megabiodiversidade, e para que um país seja classificado como megadiverso, necessita ter no mínimo 5.000 plantas endêmicas. No Brasil podem ser encontrados importantes ecossistemas e a maior pluralidade de espécies vegetais do mundo, com quantidade excedente a 55 mil plantas relatadas⁽¹²⁾.

Em 1992, foi celebrada a Convenção da Diversidade Biológica (CDB), que preza pela conservação da biodiversidade, a efetivação de seu uso sustentável e uma igualitária e justa repartição de seus benefícios. Com a finalidade de conter e monitorar a utilização da biodiversidade brasileira, foi aplicada a Medida Provisória 2.186-16/2001, que estabeleceu um sistema severo e complexo, que fazia o controle do acesso ao patrimônio genético, atribuindo ao Estado o poder de controle e repartição de produtos consequentes dessa exploração⁽¹¹⁾.

Os produtos naturais, desde os primórdios da sociedade, são empregados em prol do bem estar e melhora da qualidade dos indivíduos. Pode-se presumir que cerca de 25% dos medicamentos atuais são indiretamente ou diretamente provenientes de espécies vegetais⁽¹³⁾. A bioprospecção, termo introduzido inicialmente por Thomas Eisner em



1989, redefinida em 1993, é uma investigação sistemática, especificação e apuração de novas fontes de compostos com potencial de levar ao desenvolvimento de produtos. Vem se tornando uma prática que motiva perceber o valor econômico da biodiversidade. Os elementos naturais permanecem como uma importante fonte para descoberta de novas moléculas ou novos mecanismos de ação⁽¹⁰⁾.

A prospecção de novos fármacos também pode ser possível mediante estudo da interação da planta com o ambiente. De acordo com a literatura, as vias biossintéticas de vegetais podem ser modificadas ou melhoradas a partir de uma transformação em aspectos internos (bióticos) ou externos (abióticos). Os fatores de estresse em plantas, causam a liberação de substâncias com potenciais biológicos, esses fatores podem ser provocados pela degradação da camada de ozônio, aquecimento global, radiação UV e a maior ocorrência de secas⁽¹⁴⁾.

A metabolômica, uma coleção de informações quantitativas e qualitativas a respeito de quaisquer metabólitos secundários de uma dada matriz biológica, vista como inovadora no quesito mapeamento químico de uma estrutura, foi contemplada perto do fim de 1990 baseada em atividades com genômica funcional de fungos unicelulares por Oliver e Ferenci. Esses estudos contribuem com resultados ímpares que auxiliam na melhora do entendimento de informações biológicas referentes ao metaboloma. Auxilia na busca de metabólitos de espécies vegetais de relevância agrícola e controle de qualidade de produtos de origem natural para uso humano. Por exemplo, fitoterápicos, cosmeceúticos e suplementos alimentares. Em virtude de sua vasta aplicabilidade, a metabolômica apresenta um crescimento exponencial na área de pesquisa química de produtos de origem natural. Essa abordagem utilizada para



analisar ativos biodiversos, enfatiza quão relevante é a pesquisa nesta área^(15,16).

As moléculas procedentes de matéria vegetal, quando contrapostas com substâncias sintéticas, identifica-se que dispõem de estruturas químicas mais compostas, de massas moleculares elevadas, multiplicidade de esqueletos, numerosos aspectos químicos almejados para aplicação em diferentes atividades biológicas. As espécies vegetais apresentam uma relevante parte em pesquisas nessa área, por conta da vasta diversidade de vias metabólicas, oferecendo uma ampla série de compostos⁽¹⁴⁾.

A partir de todos os trabalhos analisados, foi possível observar que o número de artigos em português, que descrevem novas moléculas, é um número restrito. Portanto, pode-se destacar as moléculas a seguir:

Tabela 1 - Artigos pesquisados que serviram de base para o estudo dos protótipos apresentados no presente levantamento.

TÍTULO	ANO	MOLÉCULA	ESPÉCIE VEGETAL	REFERÊNCIA	PLATAFORMA	PALAVRA CHAVE
PROSPECÇÃO TECNOLÓGICA DE DITERPENOS DO TIPO LABDANO E SEUS DERIVADOS COMO AGENTES ANTICÂNCER	2020	Diterpenos do tipo labdanos	<i>Moldenhawera Nutans</i>	OLIVEIRA, Wellyson Cavalcante de. Prospecção tecnológica de diterpenos do tipo labdano e seus derivados como agentes anticâncer. Tese (Monografia). Departamento de Química. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2020.	Google Acadêmico	Moléculas vegetais protótipos de fármacos
Estudo químico e avaliação das atividades	2012	Alcalóides isoquinolínicos	<i>Annona crassiflora</i>	OLIANI, Jocimar. Estudo químico e avaliação das	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Moléculas vegetais protótipos de fármacos



antiprotosoária e antimicobacteriana in vitro dos alcalóides isoquinolínicos e do óleo volátil de <i>Annona crassiflora</i> Mart. (Annonaceae)				atividades antiprotosoária e antimicobacteriana in vitro dos alcalóides isoquinolínicos e do óleo volátil de <i>Annona crassiflora</i> Mart. (Annonaceae). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2012.		
Avaliação do potencial esquistossomicida da arctiina, extraída de <i>Arctium lappa</i> L.	2015	Lignanas arctiina	<i>Arctium lappa</i> L.	SAÇO, Luana Carla. Avaliação do potencial esquistossomicida da arctiina, extraída de <i>Arctium lappa</i> L. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Juiz de Fora. 2015.	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Moléculas vegetais protótipos de fármacos
Avaliação de atividade antirretroviral de extratos e substâncias isoladas de <i>Hypericum connatum</i> frente ao vírus da imunodeficiência felina (FIV)	2020	quercitrina	<i>Hypericum connatum</i>	HEPP, Rafaela Wachholz. Avaliação de atividade antirretroviral de extratos e substâncias isoladas de <i>Hypericum connatum</i> frente ao vírus da imunodeficiência felina (FIV) como modelo	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Moléculas vegetais protótipos de fármacos



como modelo experimental para o HIV				experimental para o HIV. 2020.		
Avaliação de compostos derivados de plantas brasileiras na busca de protótipos a fármacos com atividade antileishmaniana	2015	3-O-metil éter quercetina	<i>Strychnos pseudoquina</i>	LAGE, Paula Souza. Avaliação de compostos derivados de plantas brasileiras na busca de protótipos a fármacos com atividade antileishmaniana. 2015.	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Novos protótipos de fármacos
Atividade esquistossomocida in vitro do extrato diclorometânico e metabólitos das inflorescências de <i>Piper aduncum</i> L. (<i>Piperaceae</i>)	2013	pinocembrina	<i>Piper aduncum</i> L.	CASTRO, Clarissa Campos Barbosa de. Atividade esquistossomocida in vitro do extrato diclorometânico e metabólitos das inflorescências de <i>Piper aduncum</i> L. (<i>Piperaceae</i>). Tese (Dissertação). Universidade Federal de Juiz de Fora. 2013.	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Novos protótipos de fármacos
Alcaloides do gênero crotalaria: isolamento, elucidação estrutural, síntese de derivados e potencial biológico.	2015	monocrotalina	<i>Crotalaria retusa</i> e <i>Crotalaria pallida</i>	NEGREIROS NETO, Themistocles da Silva. Alcaloides do gênero crotalaria: isolamento, elucidação estrutural, síntese de derivados e potencial biológico.	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Novos protótipos de fármacos



Atividade antitumoral do Arucanolídeo, germacranolídeo isolado de <i>Calea pinnatifida</i>	2012	arucanolídeo	<i>Calea pinnatifida</i>	2015. 98f. Dissertação (Mestrado Em Ciências Farmacêuticas) - Centro De Ciências Da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2015. MARCHETTI, Gabriela Menezes. Atividade antitumoral do Arucanolídeo, germacranolídeo isolado de <i>Calea pinnatifida</i> . Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas, Instituto de Biologia, Campinas. 2012:130 p.	Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações	Substâncias isoladas de espécies vegetais
Barcode e bioprospecção de metabólitos das algas marinhas <i>Laurencia aldingensis</i> , L. <i>dendroidea</i> e <i>Laurenciella</i> sp. (Ceramiales, Rhodophyta)	2016	esfingosinas elatol	<i>Laurencia aldingensis</i> , L. <i>dendroidea</i> e <i>Laurenciella</i> sp.	STEIN, Erika Mattos. Barcode e bioprospecção de metabólitos das algas marinhas <i>Laurencia aldingensis</i> , L. <i>dendroidea</i> e <i>Laurenciella</i> sp. (Ceramiales, Rhodophyta). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2016.	Biblioteca Virtual em Saúde	Novas substâncias isoladas

Legenda: Nome do trabalho; Ano de publicação; Moléculas isoladas; Espécie vegetal estudada; Referência bibliográfica do trabalho; Site em que foi encontrado; Descritores utilizados na busca.



Diterpeno do tipo labdano

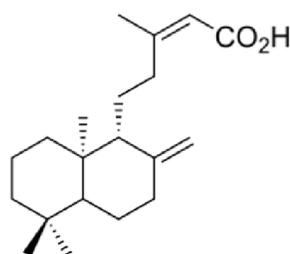
Embora originarem-se principalmente de espécies vegetais e fungos, os diterpenos podem ser produzidos por determinados organismos marinhos e insetos. São constituídos por cadeias contendo 20 carbonos, derivados de 04 unidades de isopreno, a partir do precursor biogenético pirofosfato de geranylgeranila e pertencem à uma classe de substâncias não voláteis⁽¹⁷⁾. A palavra terpeno é referente a uma molécula de hidrocarboneto e terpenoide trata-se de um terpeno modificado pela incorporação de átomos diferentes⁽¹⁸⁾. É estimado que mais de 55.000 terpenos sejam classificados, tornando-se a classe com maior quantidade de modelos e mais complexa, entre os metabólitos secundários⁽¹⁹⁾.

São classificados em subclasses, distinguidas conforme o esqueleto principal. Dentre elas são identificados mais de 500 diterpenos do tipo labdano⁽¹⁹⁾. Segundo Simplício⁽²⁰⁾, podem ser vistos em dissemelhantes graus de oxidação, de componentes fortemente oxigenados, até mesmo hidrocarbonetos. São possuintes de ações biológicas, tal como, antibacteriana e antitumoral, contudo determinados diterpenos podem provocar conjuntivite, hiperplasia e inflamação cutânea⁽²¹⁾.

No Brasil, no que se refere a diterpenos labdânicos (Figura 1), salienta-se extração e purificação do ácido labd-8(20)-en-15-óico, de uma espécie típica do Nordeste, o arbusto *Moldenhawera nutans*, para realização de estudos sintéticos e biológicos. Mesmo que já tenham sido isolados de diversas espécies do país, os diterpênos do tipo labdano, ainda existe uma escassa exploração (estágio de estudo pré-clínico e clínico) desta classe de substâncias para desenvolvimentos e inovações na terapia anticâncer⁽¹⁸⁾.



Figura 1 - Estrutura molecular do diterpeno labdânico.



Fonte: OLIVEIRA (2020).

Alcalóides 6,7,7a,8-tetrahydro-10-metoxi-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4,-de]quinolin-4-ol

Alcalóides constituem um conjunto de diversificados metabólitos secundários que possuem nitrogênios heterocíclicos em sua composição⁽²²⁾. Essa presença, normalmente pode fazer com que a molécula apresente um aspecto básico, que está referente com características dos grupos funcionais presentes na molécula. Algumas alterações em sua estrutura primordial, fazendo com que seja possível aumentar os modelos e a variedade do grupo⁽²³⁾. Podem ser identificados em três categorias, os verdadeiros (são procedentes de aminoácidos), os protoalcalóides (aminas simples, o composto nitrogênio do aminoácido não participa do anel) e os pseudoalcalóides (grupo nitrogênio não procedente de aminoácidos)⁽²⁴⁾.



Conforme Rinaldi⁽²⁵⁾, alcalóides de estrutura isoquisolínica tem sua origem biossintética iniciada pelo caminho do ácido chiquímico derivado de carboidratos, que tem como responsabilidade a constituição de aminoácidos aromáticos. São descobertos constantemente na família Annonaceae, dentre eles estão as substâncias com núcleos benzilisoquinolínico, tetrahidroprotoberberínico, oxoaporfirínico e aporfirínico⁽²⁶⁾.

Os alcalóides isolados de espécies de *Annona* apresentaram ação antiprotozoária *in vitro*. A nova substância 6,7,7a,8-tetrahidro-10-metoxi-5H-benzo[g]-1,3-benzodioxolo[6,5,4,-de]quinolin-4-ol e a noraporfina anolobina, alcalóides isolados da espécie *Annona crassiflora*, exibiram eficácia contra formas promastigotas de *Leishmania (L.) infantum chagase*. A segunda, apresentando citotoxicidade em níveis menores quando comparada ao fármaco de referência Pentamidina⁽²⁷⁾.

Lignana arctiina

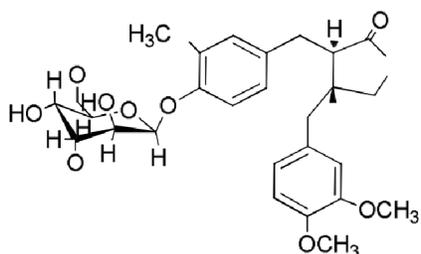
Em 1936, Haworth fez a inserção do termo lignana, que foi utilizada para denominar um grupo de metabólitos secundários que apresentam em sua estrutura, duas unidades de compostos fenilpropanoides C₆C₃ que são conectadas por carbonos β⁽²⁸⁾ (KATO, 1989). A IUPAC, em 2000, sugeriu uma redefinição semelhante, em que todo composto proveniente da ligação de unidades de propilbenzeno (C₆C₃) e possui como característica uma união carbono-carbono em posições 8 e 8', são designados como lignanas⁽²⁹⁾.

A lignana arctiina (Figura 2), comumente isolada de algumas espécies pertencentes à família *Asteraceae*, revela ser portadora de ações farmacológicas⁽³⁰⁾. Além da capacidade esquistossomicida apresentada *in vitro*, que demonstrou habilidade de provocar morte (em 24 horas de



incubação) em 100% de parasitos testados e também amplas modificações em seus tegumentos⁽²⁹⁾. Conforme registros de Accame⁽³¹⁾, que evidenciam que a arctiina, incita a síntese de colágeno de fibroblastos na derme humana e reduz a liberação da interleucina-6 e TNF α (Fator de Necrose Tumoral Alfa) em monócitos. Mediante a inibição da desgranulação, faz a redução *in vitro* dos mediadores de inflamação. Apresenta atividade antiviral frente ao vírus da influenza A, quando administrada pela via oral. Revela ação hipoglicemiante através de distintos mecanismos.

Figura 2 - Estrutura molecular da arctiina.



Fonte: DIAS (2013).

Estudos *in vitro* e *in vivo* realizados por Saço⁽³⁰⁾ salientaram que não poderia ser utilizada como medicamento esquistossomicida, no entanto demonstra atividade anti-inflamatória em relação a sua ação de diminuição da superfície do granuloma, que é a principal causa da doença causada por *Schistosoma mansoni*. Mostrando necessário a realização de novos estudos sobre seu potencial e mecanismo.

Quercitrina

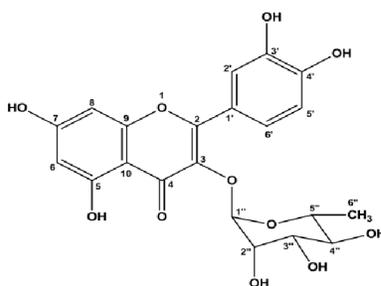
A quercitrina, apresentada na figura 3, é um dos compostos mais considerável dentre os flavonoides e é apresentado na forma glicosídica. A porção açúcar ligada ao grupo fenólico, é o torna a molécula mais solúvel



em solventes polares, aumentando assim sua absorção, isso acontece em função das características físicas e químicas da forma glicosilada que se diferem daquelas da forma aglicona denominada de quercetina⁽³²⁾.

Conforme resultados de testes realizados por Name⁽³³⁾, foi evidenciado que a quercitrina apresentou efeito inibidor de acetilcolinesterase *in vitro* e que por ser uma substância de que não atravessa a barreira hematoencefálica, conseguiria auxiliar na terapia sintomática da enfermidade de Alzheimer. Além disso demonstrou atividades contra várias classes de microorganismos e forças fungitóxicas sobre *Sclerotinia sclerotium*. A quercitrina isolada de *H. scruglii* exibiu efeito frente transcriptase reversa e ação da RNase de H de HIV-1 *in vitro*⁽³⁴⁾.

Figura 3 - Estrutura molecular da quercitrina.



Fonte: COSTA (2016).

Segundo Silva⁽³²⁾, estudos tornaram evidente que a quercitrina apresenta uma significativa ação sequestrante e antioxidante e por conta disso acabou se tornando chamativo por sua potencial atividade anticancerígena. Essa atividade antioxidante é capaz de evitar a ativação de proteínas quinases e a resultante ativação de fatores de transcrição que são causadores da promoção e progressão de células cancerígenas.

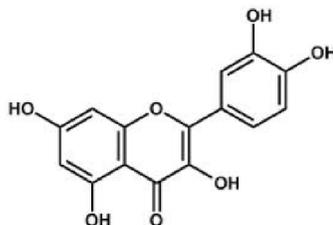


Podendo assim atuar como um potencial agente antineoplásico com baixa toxicidade para células saudáveis.

Quercetina

A quercetina (3,5,7,3'- 4'-pentahidroxi flavona) (Figura 4) é um flavonóide que se encontra presente na dieta humana. Os flavonóides são substâncias fenólicas naturais amplamente presentes em legumes, frutas, óleo de oliva, própolis de abelha e bebidas como o chá e o vinho tinto, podendo atuar como agentes antioxidantes em sistemas biológicos. Possui atividade inibidora oxidativa de danos de DNA, quando induzidos por radiação ultravioleta, também inibe ação da transcriptase reversa e infecção das células CD4+ pelo vírus HIV^(36,37). Vários estudos têm indicado que a quercetina inibe a expressão das enzimas ciclooxigenase induzível (COX-2) e óxido nítrico sintase induzível (iNOS), inibe também a xantina oxidase, a peroxidação lipídica e alguns danos ao DNA causados por H₂O₂. Ensaios in vitro e in vivo, tem demonstrado que a quercetina e seus derivados, como outros flavonóides, possuem ação antioxidante, antimutagênica e antitumoral, diminuindo a citotoxicidade causada pela administração de doxorubicina a células de fígados normais⁽³⁸⁾. O composto 3-O-metil éter quercetina, isolado da espécie *Strychnos pseudoquina*, foi eficaz no processo de tratamento de macrófagos infectados e no bloqueio de infecção causada por *Leishmania amazonensis*⁽³⁹⁾.

Figura 4 - Estrutura molecular da quercetina.



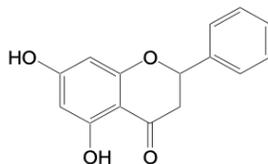
Fonte: SCHWINGEL (2013).

Pinocembrina

As flavanonas representam um pequeno grupo de compostos derivados dos flavonoides. São caracterizadas pela presença de uma cadeia de três carbonos saturados e um átomo de oxigênio no C4, sendo geralmente glicosiladas por um dissacarídeo na posição C7⁽⁴⁰⁾.

De acordo com Oliveira⁽³⁶⁾, as pinocembrinas (Figura 5) pertencentes a esta classe, possuem um variado conjunto de atividades biológicas, tal como, ação anti HIV⁽³⁷⁾, anticâncer, antifúngica, antioxidante, antibacteriana, anti-inflamatória e neuroprotetora⁽⁴¹⁾. Mostrou eficiência antibacteriana perante cepas de *Neisseria gonorrhoeae* e antifúngica perante cepas de *Cladosporium cladosporioidese* e a *C. sphaerospermum*⁽⁴²⁾. Inibiu também desenvolvimento de cepas de *E. faecalis* e *S. salivarius*⁽⁴³⁾. Apresentou considerável atividade antiproliferativa em linhagens de células cancerígenas hepáticas, cervicais e de mama⁽⁴¹⁾.

Figura 5 - Estrutura molecular da pinocembrina.



Fonte: MORÚA (2018).

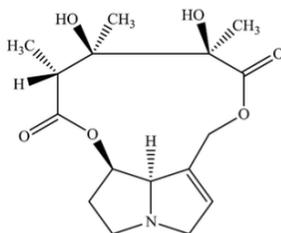


Monocrotalina

A monocrotalina, mostrada na Figura 6, um alcalóide pirrolizidínico, comumente encontrado no gênero *Crotalaria* ⁽⁴⁵⁾, tem como fórmula molecular $C_{16}H_{23}NO_6$, é caracterizado como um diéster contruído por uma base nécica, situada no anel com o nitrogênio e o ácido monocrotálico. Ao ser metabolizada, ocorre uma reação na insaturação entre os carbonos 1 e 2 da base nécica, pode ser visto uma insaturação entre os carbonos 1 e 2, tornando uma substância tóxica. Essa toxicidade dá-se após a ingestão e metabolização hepática. Podendo acarretar em lesões hepáticas, pulmonares e potencialmente um efeito neurotóxico⁽⁴⁶⁾.

Devido ao elevado rendimento esse alcaloide foi utilizado para síntese de análogos, resultando em dois análogos: retronecina e azido-retronecina ⁽⁴⁷⁾. Foi possível constatar que não demonstrou citotoxicidade contra células epiteliais vaginais, tão pouco potencial hemolítico, sugerindo um potencial uso tópico em alternativas terapêuticas contra a tricomonose. Seu uso tópico não induz a toxicidade, levando a uma gama de alvos em potencial ou aplicabilidades para fins terapêuticos⁽⁴⁷⁾. Portanto, esse alcalóide faz-se significativo como objeto de estudo, mostrando ser de suma importância a realização de mais estudos de controle de qualidade dessa substância, e propiciando a caracterização, identificação e quantificação da monocrotalina⁽⁴⁶⁾.

Figura 6 - Estrutura molecular da monocrotalina.



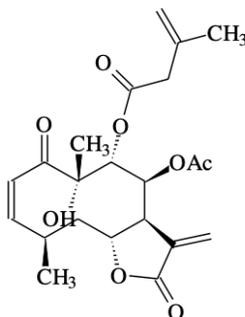


Fonte: DA SILVA (2018).

Arucanolídeo

Isolado a partir de folhas da espécie *Calea pinnatifida*, o arucanolídeo (Figura 7) é uma das suas principais substâncias proliferativas. Mostra ação antiproliferativa seletiva para linhagens de rins e melanoma, faz indução apoptose por ativação das caspases - proteínas responsáveis pela clivagem de diversos substratos celulares^(49,50). Nas células de HeLa, causa apoptose por via extrínseca da apoptose. Em células B16-F10 *in vitro*, induz apoptose pela ativação das caspases. Atividade antitumoral *in vivo* em tumores subcutâneos em B16-F10⁽⁴⁹⁾. Foi evidenciada uma ação leishmanicida, mostraram uma atividade eficiente contra formas promastigotas de *Leishmania amazonensis* com EC₅₀ de 1,7 µg/mL⁽⁵¹⁾.

Figura 7 - Estrutura molecular do arucanolídeo.



Fonte: MARCHETTI (2012).

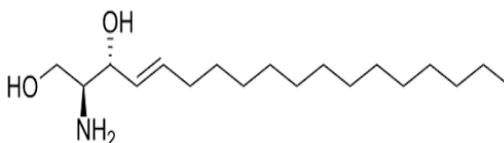
Esfingosinas

As esfingosinas (Figura 8), descobertas desde 1882, por fazerem parte de hidrolisados de tecidos de animais. São aminoácidos de cadeia linear e possuem 18 carbonos, naturais de esfingolipídeos, ceramidas e outros metabólitos lipídicos. Quando presente no organismo, após ser



fosforilada, torna-se esfingosina-1-fosfato, atuante como um importante lipídeo de sinalização com numerosas atividades fisiológicas, tráfico de células imunes, normalização da cardiogênese, constituição do sistema vascular, conservação dos oócitos, determina a duração e apoptose celular⁽⁵²⁾.

Figura 8 - Estrutura molecular da esfingosina.

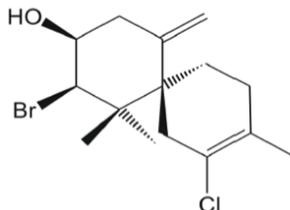


Fonte: BORDIN (2015).

Elatol

Isolado pela primeira vez na espécie *Laurencia elata* em 1974, o elatol (Figura 9), um sesquiterpeno halogenado possui diversas atividades biológicas, como antiinflamatória⁽⁵⁴⁾. Apresenta fórmula molecular C₁₅H₂₂BrClO, isolada como um óleo de cor clara⁽⁵²⁾. Atividade tripanocida e antileishmania, bacteriostático perante a várias linhagens de *Flavobacterium helmiphilum*, *Shigella flexneri*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Clostridium* e *Vibrio*, e *Chromobacterium violaceum*, fungistático perante a *Mycotypha microspora*, *Fusarium oxysporum*, *Eurotium repens* e *Ustilago violacea*. Apresentou citotoxicidade ante a linhagens celulares de Hep-2 e Vero, e ação antitumoral testada em ratos inoculados com células de melanoma cutâneo⁽⁵⁵⁾.

Figura 9 - Estrutura molecular do elatol.



Fonte: DESOTI (2012).

- **Perspectivas**

Além da variedade estrutural, os elementos naturais, por serem considerados grandes bancos de substâncias bioativas potencialmente terapêuticas e possuírem uma específica seletividade biológica baseada em mecanismos de ação, são estudados por suas propriedades farmacológicas por mais de 500 anos. Configuram uma das notáveis fontes moleculares promissoras para novos fármacos, sendo vantajosos no desenvolvimento de medicamentos possuintes de menores efeitos colaterais^(10,18).

No final do século XIX, principalmente na Europa Ocidental, o isolamento da forma pura de compostos vegetais, foi significativo na fundação das indústrias farmacêuticas. Pois, desde essa época os elementos naturais, se firmaram como fonte substancial de insumos para o desenvolvimento de medicamentos⁽¹⁸⁾. A elaboração de fármacos com a utilização de compostos naturais bioativos, apesar de vantajosa, prossegue como uma dificuldade, um pouco por conta da manufatura, desenvolvimento farmacêutico e complexidade de realizar o isolamento em maior escala.

Em decorrência das adversidades, muitas companhias farmacêuticas em toda parte têm diminuído, ou cessado, seus propósitos para essa área de isolamento, vem se embasando em vasto repositório de substâncias biologicamente sintetizadas ou químicas⁽¹⁰⁾. Portanto, o interesse nas



evoluções tecnológicas devem ser incentivados, com a finalidade de descobrir novas opções terapêuticas, através de moléculas para serem utilizadas como protótipo de novos medicamentos.

Conclusão

Com a finalidade de desenvolver novos fármacos, a procura por princípios ativos de plantas acabou se intensificando, pois os metabólitos secundários são mais seletivos e possuem ação sobre diferentes moduladores, apresentando uma alta margem de segurança. Porém, com a realização desse artigo, foi possível chegar à conclusão de que o número de trabalhos em português, que descrevem novas moléculas, é limitado, indicando uma necessidade de ampliação do incentivo e da divulgação das pesquisas científicas da área fitoquímica.

REFERÊNCIAS

1. PIRIZ, M. A.; LIMA, C.A.B. Plantas medicinais no processo de cicatrização de feridas: uma revisão de literatura. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*. 2014;16(3):628-636.
2. FIRMO, W.C.A. et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Cad. Pesq., São Luís*. 2011;18(10).
3. CARVALHO L. S.; PEREIRA K.F.; ARAÚJO E.G. Características botânicas, efeitos terapêuticos e princípios ativos presentes no pequi (*Caryocar brasiliense*). *Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR*. 2015;19(2):147-157.
4. CASANOVA, L. M.; COSTA, S. S. Interações sinérgicas em produtos naturais: potencial terapêutico e desafios. *Revista Virtual de Química*. 2017;vol. 9(2):575-595.



5. RODRIGUES DA SILVA, Laís et al. Flavonóides: constituição química, ações medicinais e potencial tóxico. *Acta toxicológica argentina*. 2015;23(1):36-43, C.
6. PEREIRA, Renata Junqueira; DAS GRAÇAS CARDOSO, Maria. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. *Journal of biotechnology and biodiversity*. 2012;3(4).
7. SANTOS, Daniel Sousa; RODRIGUES, Mayara Mikelle Farias. Atividades farmacológicas dos flavonoides: um estudo de revisão. *Estação Científica (UNIFAP)*. 2017;7(3):29-35.
8. TESKE, L. P. Análise por simulação computacional de derivados teóricos da sibutramina. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Química) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR), Curitiba. 2019;38 f.
9. COSTA, F. N. Determinação Estrutural de Derivados N-acilidrazônicos, Candidatos a Protótipos de Fármacos, com uso da Difração de Raios-X por Policristais. Tese Doutorado em Engenharia Nuclear - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2013;153p.
10. MARQUES, Lana Grasiela Alves et al. O impacto da bioprospecção para o descobrimento de novas moléculas terapêuticas. 2020.
11. PIMENTEL, Vitor Paiva et al. Biodiversidade brasileira como fonte da inovação farmacêutica: uma nova esperança?. *Revista do BNDES*, Rio de Janeiro. 2015;43:41-89.
12. BRASIL. Ministério do Meio Ambiente. Secretaria de Biodiversidade e Florestas. *Espécies Exóticas Invasoras: situação brasileira*. 2006.
13. POMPILHO, Wendel Mattos; BORGES, Franz Viana; DE CASTRO MIGUEL, Emilio. Biotecnologia e biodiversidade: as florestas brasileiras como fonte de novos fármacos com propriedades antitumorais. *Acta Scientiae et Technicae*. 2013;1(1).
14. SILVEIRA, Elielson Rodrigo; CARVALHO, Juliana Cajado Souza; MATOS, Tamara Machado. Da planta ao fármaco: uma



- abordagem fitoquímica. Laboratório de Fisiologia Vegetal, APOSTILA X BOTÂNICA NO INVERNO. 2021:166.
15. PILON, Alan C. et al. Metabolômica de plantas: Métodos e desafios. *Química Nova*. 2020;43:329-354.
 16. FUNARI, Cristiano Soleo et al. Metabolômica, uma abordagem otimizada para exploração da biodiversidade brasileira: estado da arte, perspectivas e desafios. *Química Nova*. 2013;36(10):1605-1609.
 17. ÁVILA, Fábio do Nascimento. Contribuição ao Conhecimento Químico de *Plectranthus ornatus* Codd. Departamento de Química Orgânica e Inorgânica. Programa de Pós-Graduação em Química. Universidade Federal do Ceará. 2015.
 18. OLIVEIRA, Wellyson Cavalcante de. Prospecção tecnológica de diterpenos do tipo labdano e seus derivados como agentes anticâncer. Tese (Monografia). Departamento de Química. Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2020.
 19. MEDEIROS, Vanessa Gonçalves. Isolamento, síntese e avaliação da atividade biológica de diterpenos do tipo labdano. Programa de Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular. Universidade Federal de Juiz de Fora. 2019.
 20. SIMPLICIO, Janaina Aparecida. Avaliação do efeito cardiovascular do labdano ácido ent-3-acetóxi-labdano-8 (17), 13-dieno-15-óico. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2013.
 21. SILVA, F. J. S. Estudo Fitoquímico de *Croton Jacobinensis* Baill (Euphorbiaceae). 2010. 116 f. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2010.
 22. SOUZA, Cesar Augusto Silva de. Constituintes químicos e investigação do efeito citotóxico das cascas e folhas de *Duguetia pycnastera* (Annonaceae). Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2020;147 f.
 23. MESQUITA, Rochelly da Silva. Alcaloides de *Abuta panurensis* (Menispermaceae): potencial de inibição da acetilcolinesterase,



- atividade citotóxica e imunomoduladora. Tese de Doutorado em Química. Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2020;142 f.
24. ALENCAR, Danielle Cardoso. Estudo químico e biológico de *Xylopia excellens* E *Xylopia benthamii* (Annonaceae). Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Amazonas, Manaus. 2015;194 f.
 25. RINALDI, Maria Valeria Nani. Avaliação da atividade antibacteriana e citotóxica dos alcalóides isoquinolínicos de *Annona hypoglauca* Mart. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2007.
 26. SIQUEIRA, Carlos Alberto Theodoro. Aspectos químicos e atividade antiprotozoária in vitro de *Annona coriacea* Mart.(Annonaceae). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2010.
 27. OLIANI, Jocimar. Estudo químico e avaliação das atividades antiprotozoária e antimicobacteriana in vitro dos alcalóides isoquinolínicos e do óleo volátil de *Annona crassiflora* Mart.(Annonaceae). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2012.
 28. KATO, Massuo Jorge. A distribuição de lignóides e policetídeos nos frutos de *Virola elongata* (Benth.) Warb.(Myristicaceae). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 1989.
 29. DIAS, Mirna Meana. Avaliação da atividade esquistosomicida in vitro do extrato hidroalcoólico bruto e metabólitos secundários dos frutos da *Arctium lappa* L. (Asteraceae). Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Juiz de Fora. 2013.
 30. SAÇO, Luana Carla. Avaliação do potencial esquistosomicida da arctiina, extraída de *Arctium lappa* L. Mestrado em Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal de Juiz de Fora. 2015.
 31. ACCAME, María Emilia Carretero. Bardana, usos tradicionales y actividad farmacológica. Panorama actual del medicamento. 2014;38(379):1104-1108.



32. SILVA, Patrícia Duarte Costa. Desenvolvimento e validação do método analítico dos produtos intermediários e estudo de estabilidade preliminar de gel de Thuja occidentalis Linn.(Cupressaceae) para terapia antiviral. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco. 2016.
33. NAME, Lorna Hosoya. ESTUDO QUÍMICO DOS METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DAS FOLHAS DE Calea hispida Baker. Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Estadual de Ponta Grossa, Ponta Grossa. 2014;89 f.
34. HEPP, Rafaela Wachholz. Avaliação de atividade antirretroviral de extratos e substâncias isoladas de Hypericum connatum frente ao vírus da imunodeficiência felina (FIV) como modelo experimental para o HIV. 2020.
35. COSTA, Juliana de Carvalho da. Avaliação farmacocinética do extrato bruto e de metabólitos secundários das folhas de Copaifera langsdorffii Desf. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2016.
36. OLIVEIRA, F. C.; BARBOSA, F. G. Estudo de investigação química da espécie Lippia rigida Schauer (Verbenaceae). Dissertação (Mestrado em Química) - Centro de Ciências, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza. 2012;204 f.
37. SILVA, Caroline Cristina Fernandes da. Caracterização química de quatro amostras de própolis brasileiras. Isolamento de substâncias e teste das atividades antioxidante e anti-HIV. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2013.
38. SCHWINGEL, Tania Elaine. Efeitos dos compostos quercetina, quercetina em nanoemulsão, resveratrol e rutina sobre a hepatotoxicidade e neurotoxicidade induzidas por oxaliplatina em camundongos. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular e Molecular) - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre. 2013;66 f.
39. LAGE, Paula Souza. Avaliação de compostos derivados de plantas brasileiras na busca de protótipos a fármacos com atividade antileishmanial. 2015.



40. SILVEIRA, Jacqueline Queiroz da. Biodisponibilidade de flavanonas e atividade antioxidante do suco de laranja fresco versus suco de laranja pasteurizado em humanos saudáveis. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas. 2014;104 f.
41. REIDEL, Rose Vanessa Bandeira. Potencial antifúngico e antibiofilme de diferentes tipos de própolis brasileiras sobre isolados patogênicos de espécies de candida não-albicans. Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas. Universidade Federal do Rio Grande do Sul. 2014.
42. CASTRO, Clarissa Campos Barbosa de. Atividade esquistossomicida in vitro do extrato diclorometânico e metabólitos das inflorescências de Piper aduncum L. (Piperaceae). Tese (Dissertação). Universidade Federal de Juiz de Fora. 2013.
43. VELOSO, Carlos Arthur Gouveia et al. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana das folhas de Varronia dardani (Taroda) JS Mill (Boraginaceae) e de seu óleo essencial. Universidade Federal da Paraíba. 2018.
44. MORÚA, Naomi Mizugay. Evaluación de la actividad antibacteriana de propóleos de Caborca y pinocembrina sobre la viabilidad de Staphylococcus aureus y Vibrio cholerae no 01. Departamento de Ciencias Químico Biológicos. Universidade de Sonora. 2018.
45. MARTINEZ, Sabrina T.; DOS SANTOS, Ana Paula B.; PINTO, Angelo C. A Determinação Estrutural do Alcaloide Pirrolizidínico Monocrotalina: Exemplo dos Desafios da Química de Produtos Naturais Até os Anos Sessenta do Século XX. Revista Virtual de Química. 2013;5(2):300-311.
46. GERMANO, Gessiane Ferreira. Desenvolvimento de método indicativo de estabilidade de monocrotalina por CL/EM, análise térmica e técnicas complementares. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal. 2017;74f.
47. NEGREIROS NETO, Themistocles Da Silva. Alcaloides do gênero crotalaria: isolamento, elucidação estrutural, síntese de



- derivados e potencial biológico. Dissertação de Mestrado. Brasil. 2015.
48. DA SILVA, Adriana Lopes. EFEITO DA MONOCROTALINA NO SISTEMA NERVOSO CENTRAL DE RATOS: GLIOSE REACIONAL E NEUROTIXICIDADE. Tese de Mestrado. Universidade Federal da Bahia. 2018.
 49. MARCHETTI, Gabriela Menezes. Atividade antitumoral do Arucanolídeo, germacranolídeo isolado de *Calea pinnatifida*. Instituto de Biologia. Universidade Estadual de Campinas. 2012.
 50. LUCHS, Adriana; PANTALEÃO, Claudia. Apoptose e modelos in vivo para estudo das moléculas relacionadas a este fenômeno. *Einstein* (São Paulo). 2010;8:495-497.
 51. COSTA, Franciely Vanessa. Influência de fatores ambientais na produção de metabólitos secundários de *Calea pinnatifida* (R. Br.) Less.(Asteraceae). Programa de Pós-Graduação em Ciências Ambientais. Universidade do Extremo Sul Catarinense. 2017.
 52. STEIN, Erika Mattos. Barcode e bioprospecção de metabólitos das algas marinhas *Laurencia aldingensis*, *L. dendroidea* e *Laurenciella* sp.(Ceramiales, Rhodophyta). Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo. 2015.
 53. BORDIN, Keliani. Avaliação de biomarcadores da exposição humana à fumonisina B1 nos alimentos em municípios dos estados de São Paulo e Santa Catarina, Brasil. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo, 2015.
 54. FAGUNDES, Noele Borges Magalhães. Avaliação do efeito anti-helmíntico do extrato bruto e metabólito elatol obtidos da alga *Laurencia dendroidea* no modelo experimental *Caenorhabditis elegans*. Programa de Pós Graduação em Ciências Ambientais e Conservação. Universidade Federal do Rio de Janeiro. 2019.
 55. WANKE, Tauana et al. Isolamento de metabólitos halogenados de *Laurencia catarinensis* e *Laurencia dendroidea* de Santa Catarina, Brasil. Programa de Pós Graduação em Farmácia. Universidade Federal de Santa Catarina. 2014.



56. DESOTI, Vânia Cristina. Mecanismos da atividade tripanocida do elatol em tripomastigotas de *Trypanosoma cruzi*. Dissertação de Mestrado. Universidade Estadual de Maringá. 2012.