



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS BACHARELADO

LAÍS RUANITA LEOPOLDINA GALVÃO

**CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EXTRATO AQUOSO DE *Pseudobombax*
simplicifolium A. Robyns E AVALIAÇÃO DA SUA TOXICIDADE AGUDA E
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Recife

2024

LAÍS RUANITA LEOPOLDINA GALVÃO

**CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EXTRATO AQUOSO DE *Pseudobombax
simplicifolium* A. Robyns E AVALIAÇÃO DA SUA TOXICIDADE AGUDA E
ATIVIDADES BIOLÓGICAS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Bacharelado em Ciências
Biológicas da Universidade Federal de
Pernambuco, como requisito parcial para
obtenção do título de Bacharel em Ciências
Biológicas.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Tereza dos Santos Correia

Coorientadora: Msc.^a Irivânia Fidelis da Silva Aguiar

Recife

2024

FICHA CATALOGRÁFICA

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Galvão, Laís Ruanita Leopoldina.

Caracterização química do extrato aquoso de *Pseudobombax simplicifolium*
A. Robyns e avaliação da sua toxicidade aguda e atividades biológicas / Laís
Ruanita Leopoldina Galvão. - Recife, 2024.
70 : il., tab.

Orientador(a): Maria Tereza dos Santos Correia

Cooorientador(a): Irivânia Fidelis da Silva Aguiar

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas - Bacharelado, 2024.
10.

1. Plantas medicinais. 2. Compostos bioativos. 3. Toxicidade aguda. 4.
Atividades biológicas. I. Correia, Maria Tereza dos Santos. (Orientação). II.
Aguiar, Irivânia Fidelis da Silva. (Coorientação). IV. Título.

570 CDD (22.ed.)

LAÍS RUANITA LEOPOLDINA GALVÃO

CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EXTRATO AQUOSO DE *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns E AVALIAÇÃO DA SUA TOXICIDADE AGUDA E ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas.

Aprovada em: 07/03/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Maria Tereza dos Santos Correia (Orientadora)

Universidade Federal de Pernambuco

Msc.^o João Victor de Oliveira Alves (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Msc.^o Bruno Vinicius Souza da Silva (Examinador Interno)

Universidade Federal de Pernambuco

Dedico este trabalho à minha mãe, Elizabete, por seu amor incondicional e suas orações constantes, que me deram forças para seguir em frente.

AGRADECIMENTOS

Primeiramente, agradeço a Deus por todas as bênçãos que recebi em minha vida, desde as grandes conquistas até as pequenas alegrias. Agradeço também por me dar sabedoria para superar os desafios e aprender com as experiências.

Aos meus familiares, em especial aos meus pais, Elizabete e Gilson, que são a minha base e o meu porto seguro, sou eternamente grata pelo amor incondicional, pelo incentivo constante e pelo suporte que me proporcionaram ao longo de toda a minha trajetória. Sem vocês, não seria a pessoa que sou hoje.

Agradeço à minha orientadora, a Dr.^a Maria Tereza, por todo o apoio, incentivo e orientação que me proporcionou durante a minha graduação. A sua dedicação e o seu conhecimento foram fundamentais para o meu desenvolvimento acadêmico e profissional.

Agradeço à minha coorientadora, a Msc.^a Irivânia Fidelis. Além de ser uma mentora excepcional, também é uma grande amiga, que se preocupou comigo e sempre esteve disposta a ajudar. Seu apoio, carinho e compreensão foram essenciais para que eu concluísse mais esta etapa da minha vida. Nunca esquecerei tudo o que fez por mim. Obrigada do fundo do meu coração.

À banca examinadora, pela valiosa contribuição de conhecimento e sugestões sobre o meu trabalho. Muito obrigada!

Agradeço aos meus amigos e equipe do Laboratório de Produtos Naturais, Bartira, Bruno, Erika, Hilary, Iris, João, Larissa, Paloma, Tamyres, Valquíria e Wêndeo, por todos os ensinamentos, conversas, risadas, brincadeiras e apoio que recebi de vocês durante todo o período em que estive presente no laboratório. Vocês são pessoas especiais e foram fundamentais durante a minha graduação. Aprendi muito com vocês e guardarei com muito carinho todas as memórias que compartilhamos.

Agradeço às minhas amigas, Eduarda e Julia, que estiveram presentes desde o primeiro dia de aula e que se tornaram minhas irmãs de coração. Serei eternamente grata a Deus por ter colocado vocês no meu caminho, pois vocês me ensinaram a ver a vida com outros olhos, trouxeram clareza para minhas inquietações, compartilharam momentos especiais e encheram de alegria meus dias. Minha gratidão é maior do que palavras podem dizer.

Também quero estender meu agradecimento aos demais amigos que fiz ao longo da graduação e que foram parte essencial desta jornada. Os momentos compartilhados e o apoio de vocês tornaram essa caminhada ainda mais memorável.

Agradeço à Universidade Federal de Pernambuco e ao curso de Ciências Biológicas por abrir um mundo de possibilidades, que me moldou como pessoa e como profissional. Ao programa de Bolsas de Iniciação Científica CNPq, agradeço o apoio financeiro, que me permitiu aprender e crescer de forma significativa.

Por fim, agradeço a todos os profissionais que dedicaram suas vidas em prol da ciência, que seu trabalho contribua para um mundo melhor.

“A ciência é um terreno de possibilidades sem fim.”

Marie Curie

RESUMO

A *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns (Malvaceae), também conhecida como Imbiruçu ou Imbiraçu, é uma planta utilizada na medicina tradicional para tratar diversas condições, como dores, inflamações e problemas cardiovasculares, respiratórios, intestinais e renais. Apesar disso, a pesquisa sobre suas atividades biológicas é limitada. O estudo atual tem como objetivo investigar as propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antinociceptivas do extrato aquoso das cascas de *Pseudobombax simplicifolium* (EAPS), além de avaliar a segurança de seu uso. As cascas foram coletadas no distrito de Jutai, no município Lagoa Grande - Pernambuco. O extrato foi obtido por decocção, seguido de filtração e liofilização. A caracterização química do extrato foi conduzida utilizando cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE), juntamente com a determinação dos teores de compostos fenólicos e flavonoides. A capacidade antioxidante foi avaliada por meio dos testes DPPH, ABTS e CAT. A toxicidade foi investigada através do teste de toxicidade oral aguda. Além disso, a atividade anti-inflamatória foi avaliada através do teste de edema de pata induzido por carragenina, e as atividades antinociceptivas por meio de contorção abdominal e teste formalina. A análise química do extrato revelou teores significativos de fenóis e flavonoides, com a presença dos compostos bioativos catequina e epicatequina. O extrato exibiu atividade antioxidante significativa no teste DPPH ($58,1 \pm 0,17$), porém não apresentou resultados significativos nos testes ABTS e CAT. Em relação à toxicidade, foi considerado seguro para uso, com uma DL₅₀ superior a 2.000 mg/kg. Na avaliação da atividade anti-inflamatória, a concentração de 100 mg/kg mostrou a melhor inibição do edema, variando de 6,67% a 17,33% ao longo das 4 horas do experimento. Quanto à atividade antinociceptiva, no teste de contorções abdominais, a concentração de 100 mg/kg do EAPS exibiu uma significativa inibição de 62,10% no número de contorções observadas. No teste formalina, na primeira fase, as concentrações de 100 mg/kg e 25 mg/kg do EAPS reduziram a nocicepção induzida pela formalina em 40,10% e 39,60%, respectivamente. Na segunda fase, somente a concentração de 100 mg/kg do EAPS demonstrou significância estatística, com uma diminuição de 47,50%. Os resultados deste estudo indicam que a espécie é promissora para o desenvolvimento de novos fármacos com propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas, validando sua utilização na medicina tradicional.

Palavras-chave: *Pseudobombax simplicifolium*; Extrato aquoso; Compostos bioativos; Potencial terapêutico; Toxicidade; Atividades biológicas.

ABSTRACT

Pseudobombax simplicifolium A. Robyns (Malvaceae), also known as Imbiruçu or Imbiraçu, is a plant used in traditional medicine to treat various conditions such as pain, inflammation, and cardiovascular, respiratory, intestinal, and renal problems. However, research on its biological activities is limited. The current study aims to investigate the antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive properties of the aqueous extract from the bark of *Pseudobombax simplicifolium* (AEPS), as well as to evaluate its safety for use. The barks were collected in the Jutai district, in the municipality of Lagoa Grande - Pernambuco. The extract was obtained by decoction, followed by filtration and lyophilization. The chemical characterization of the extract was conducted using high-performance liquid chromatography (HPLC), along with the determination of phenolic and flavonoid compound levels. The antioxidant capacity was assessed through DPPH, ABTS, and TAC tests. Toxicity was investigated through acute oral toxicity testing. Additionally, the anti-inflammatory activity was assessed through the carrageenan-induced paw edema test, and antinociceptive activities through abdominal writhing and formalin test. Chemical analysis of the extract revealed significant levels of phenols and flavonoids, with the presence of the bioactive compounds catechin and epicatechin. The extract exhibited significant antioxidant activity in the DPPH test (58.1 ± 0.17), but did not show significant results in the ABTS and TAC tests. Regarding toxicity, it was deemed safe for use, with an LD₅₀ greater than 2,000 mg/kg. In the evaluation of anti-inflammatory activity, the concentration of 100 mg/kg showed the best inhibition of edema, ranging from 6.67% to 17.33% over the course of the 4-hour experiment. As for antinociceptive activity, in the abdominal writhing test, the concentration of 100 mg/kg of AEPS exhibited a significant inhibition of 62.10% in the number of observed writhings. In the formalin test, in the first phase, concentrations of 100 mg/kg and 25 mg/kg of AEPS reduced formalin-induced nociception by 40.10% and 39.60%, respectively. In the second phase, only the concentration of 100 mg/kg of AEPS demonstrated statistical significance, with a decrease of 47.50%. The results of this study suggest that the species holds promise for the development of new drugs with anti-inflammatory and antinociceptive properties, validating its use in traditional medicine.

Keywords: *Pseudobombax simplicifolium*; Aqueous extract; Bioactive compounds; Therapeutic potential; Toxicity; Biological activities.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Representação da abrangência da Caatinga nos diferentes estados do Brasil.	19
Figura 2 - Evolução do desmatamento da Caatinga ao longo do tempo.	20
Figura 3 - Distribuição da espécie <i>Pseudobombax simplicifolium</i> A. Robyns no Brasil.	28
Figura 4 - Relação entre o número de espécies medicinais mencionadas e os sistemas corporais.	29
Figura 5 - Análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).	45
Figura 6 - Análise tridimensional por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).	45
Figura 7 - Efeito das diferentes concentrações do extrato aquoso de <i>P. simplicifolium</i> (EAPS) no edema de pata induzido por carragenina.	52
Figura 8 - Efeito das diferentes concentrações do extrato aquoso de <i>P. simplicifolium</i> (EAPS) na contorção abdominal induzida por ácido acético.	54
Figura 9 - Efeito das diferentes concentrações do extrato aquoso de <i>P. simplicifolium</i> (EAPS) nas fases do teste de formalina.	56

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Informações etnobotânicas da família Malvaceae.	25
Tabela 2 –	Informações etnobotânicas do gênero <i>Pseudobombax</i> .	27
Tabela 3 –	Determinação dos teores de flavonoides e fenóis totais do extrato aquoso de <i>P.simplicifolium</i> (EAPS) expressa em µg/g Ext.	47
Tabela 4 –	Atividade antioxidante do extrato aquoso de <i>P. simplicifolium</i> (EAPS) expressa em IC50 (µg/mL).	48
Tabela 5 –	Monitoramento do ganho de peso (diário), consumo de ração e água (semanal) dos camundongos submetidos ao tratamento controle e EAPS (2000 mg/kg).	50
Tabela 6 –	Pesagem dos órgãos dos camundongos submetidos ao tratamento controle e EAPS (2000 mg/kg). pág 50	50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABTS	2,2-azino-bis(3-etilbenzotiazolin)-6-sulfônico
AINEs	Anti-inflamatórios não esteroidais
AlCl ₃	Cloreto de alumínio
AMPc	Adenosina 3,5' monofosfato cíclico
ANÉIs	Anti-inflamatórios não esteroidais
ANOVA	Análise de variância
BHT	Hidroxitolueno butilado
CAT	Capacidade Antioxidante Total
CEUA	Comissão de Ética no Uso e experimentação Animal
CI ₅₀	Concentração inibitória em 50%
COX	Ciclo-oxigenase
DHB	Ácido 2,5-diidroxibenzóico
DIP	Doenças Infecciosas e Parasitárias
DL ₅₀	Dose Letal em 50%
DP	Desvio padrão
DPPH•	1,1-difenil-2-picril-hidrazil
EAPS	Extrato aquoso de <i>Pseudobombax Simplicifolium</i>
ERNs	Espécies Reativas de Nitrogênio
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
I%	Porcentagem de inibição
i NOS	Inibição óxido nítrico sintase
K ₂ S ₂ O ₈	Persulfato de potássio
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
mg GAE	Miligramas de equivalentes de ácido gálico
mg QE	Miligramas de equivalente de quercetina
NaCl	Cloreto de sódio

NC	Não classificados
NF- κ B	Fator nuclear kappa B
SD	Sistema digestivo
SC	Sistema Cardiovascular
SGU	Sistema Geniturinário
SH	Sistema Hematopoiético
SNC	Sistema nervoso central
SOD	Superóxido dismutase
SR	Sistema respiratório
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TGF- β	Fator de necrose tumoral beta
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
vi	Via intraperitoneal
vo	Via oral
μ L	Microlitro

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	16
2	OBJETIVOS.....	18
2.1	OBJETIVO GERAL.....	18
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	18
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	19
3.1	BIOMA CAATINGA.....	19
3.2	ESTUDOS ETNOBOTÂNICOS E USO DE PLANTAS MEDICINAIS.....	21
3.3	METABOLISMO SECUNDÁRIO.....	22
3.4	FAMÍLIA Malvaceae.....	24
3.4.1	Gênero <i>Pseudobombax</i> Dugand.....	26
3.4.1.1	<i>Pseudobombax simplicifolium</i> A. Robyns.....	28
3.5	TOXICIDADE DE PLANTAS MEDICINAIS.....	30
3.6	ESTRESSE OXIDATIVO.....	32
3.7	PROCESSO INFLAMATÓRIO.....	34
3.8	DOR E NOCICEPÇÃO.....	36
4	METODOLOGIA.....	38
4.1	MATERIAL VEGETAL E PREPARAÇÃO DO EXTRATO AQUOSO.....	38
4.2	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EAPS.....	38
4.2.1	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	38
4.2.2	Determinação de compostos fenólicos totais.....	39
4.2.3	Determinação de flavonóides.....	39
4.3	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	39
4.3.1	Inibição do radical ABTS.....	39
4.3.2	Redução do radical DPPH.....	40
4.3.3	Capacidade antioxidante total (CAT).....	41
4.4	ANIMAIS E PROCEDIMENTOS ÉTICOS EXPERIMENTAIS.....	42
4.4.1	Condições do biotério e aprovação do comitê ética.....	42
4.4.2	Toxicidade oral aguda.....	42
4.4.3	Edema de pata induzido por carragenina.....	43
4.4.4	Teste de contorção abdominal.....	43
4.4.5	Teste formalina.....	44
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	45
5.1	CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EAPS.....	45
5.1.1	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).....	45
5.1.2	Determinação de compostos fenólicos totais e flavonoides.....	47
5.2	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EAPS.....	47
5.3	DETERMINAÇÃO DA DOSE SEGURA PARA O USO DO EAPS.....	49
5.3.1	Toxicidade oral aguda.....	49

5.4	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO EAPS.....	51
5.4.1	Edema de pata induzido por carragenina.....	51
5.5	AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EAPS.....	53
5.5.1	Teste de contorção abdominal.....	53
5.5.2	Teste formalina.....	55
6	CONCLUSÃO.....	57
	REFERÊNCIAS.....	58

1 INTRODUÇÃO

Ao longo dos séculos, a humanidade tem utilizado plantas como fonte nutricional e medicinal, visando tanto o tratamento quanto a prevenção de doenças. O amplo uso popular de plantas medicinais despertou o interesse da comunidade científica em identificar os compostos bioativos presentes nelas e entender seus mecanismos de ação (Badke *et al.*, 2016). Essas pesquisas direcionaram o uso de compostos bioativos originados de plantas, os quais desempenham um papel fundamental em medicamentos tradicionais consolidados, tais como aspirina, digitoxina, morfina, quinina e pilocarpina (Ritter *et al.*, 2020).

Dentro da família Malvaceae, diversas plantas têm uma importância notável na medicina tradicional da região Nordeste, sendo reconhecidas por suas propriedades anti-inflamatórias (Thabet *et al.*, 2018; Shaikh *et al.*, 2016), antialérgica (Thabet *et al.*, 2018), cicatrizantes (Pearman *et al.*, 2019), antioxidantes, antimicrobianas (Babu *et al.*, 2016) e anticancerígenas (Swaminathan & Nanjian, 2020).

Atualmente, o gênero *Pseudobombax* Dugand pertence à família Malvaceae e é encontrado exclusivamente na América do Sul, presente em países como Bolívia, Brasil, Paraguai e Peru (Bovini, 2010). A espécie *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns é popularmente conhecida como Imbiraçu ou Imbiruçu (Albergaria *et al.*, 2019), endêmica do bioma Caatinga, ocorrendo nos estados da Bahia, Pernambuco, Piauí, Sergipe, além da região Sudeste, com ocorrência em Minas Gerais (Carvalho-Sobrinho & Yoshikawa, 2020). Contudo, esse é um gênero pouco explorado cientificamente, com base em revisões da literatura, observa-se que as investigações sobre as características químicas e as atividades biológicas das espécies do gênero *Pseudobombax* Dugand ainda estão em estágio inicial, possuindo poucos estudos químicos, farmacológicos e clínicos disponíveis. Entretanto, as pesquisas existentes apontam a presença de metabólitos secundários pertencentes às classes dos compostos fenólicos e terpenos, como os flavonoides, esteroides e taninos (Chaves *et al.*, 2013; Paiva *et al.*, 2013).

Os metabólitos secundários podem estar relacionados à ação terapêutica no tratamento de diversas patologias. Profissionais de saúde recomendam o uso de alimentos ricos em flavonoides como parte do tratamento de várias doenças, devido às suas propriedades já comprovadas de enzimas específicas, estímulo a hormônios e neurotransmissores, além de sua capacidade de inibir radicais livres (Enriquez-Valencia *et al.*,

2020). No âmbito medicinal, é evidente que a utilização de extratos de plantas ricas em flavonoides na formulação de medicamentos pode oferecer propriedades terapêuticas para diversas doenças, incluindo efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes (Oliveira *et al.*, 2004).

A inflamação é uma resposta não específica da microcirculação a lesões nos tecidos, podendo ser desencadeada por estímulos biológicos, físicos, químicos ou uma combinação desses fatores (Xu *et al.*, 2014). Ela é caracterizada por sintomas como rubor, calor, edema, dor e prejuízo funcional. Essa resposta desencadeia uma série de eventos bioquímicos que ativam enzimas capazes de liberar mediadores, causam extravasamento de líquido, promovem a migração de células e iniciam o processo de quebra e reparo dos tecidos sobreviventes (Kumari *et al.*, 2014). A resposta inflamatória é perfeitamente aceitável pelo organismo, pois reduz a suscetibilidade à invasão de patógenos, promove a sobrevivência, reparação e regeneração dos tecidos do corpo e a conservação de energia. Em algumas condições e doenças, essa resposta pode ser exagerada sem nenhum benefício e podem ocorrer efeitos adversos graves (Pinheiro & Wannmacher, 2010).

Embora espécies do gênero *Pseudobombax* Dugand sejam empregadas para fins medicinais por comunidades da Caatinga, por exemplo, a espécie *Pseudobombax marginatum* (St. Hill) Rob, da qual é feita a decocção das cascas e é usada no tratamento de inflamações das vias urinárias e coluna, os estudos relacionados às suas propriedades terapêuticas ainda são promissores (Agra *et al.*, 2007).

No que diz respeito à espécie *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns, embora haja estudos que destacam sua atividade antioxidante (Santos, 2020), ainda não há evidências na literatura que confirmem suas propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas. Diante disso, justifica-se a condução de estudos voltados para a espécie *Pseudobombax simplicifolium*, dada sua natureza pouco explorada e seu potencial promissor para pesquisas acerca de seus compostos bioativos, eficácia terapêutica e segurança farmacológica. A investigação dessa espécie pode contribuir significativamente para os estudos com plantas medicinais na Caatinga, fornecendo possíveis evidências científicas para fins terapêuticos.

Baseado no exposto, o presente estudo tem como objetivo avaliar os compostos bioativos, e a atividade antioxidante, anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato aquoso das cascas de *Pseudobombax simplicifolium*. Além disso, almeja-se estabelecer a dose segura de utilização através do teste de toxicidade oral aguda, apresentando o extrato como uma alternativa aos fármacos convencionais e contribuindo para pesquisas direcionadas ao desenvolvimento de medicamentos a partir de produtos naturais.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

O objetivo deste estudo é investigar os principais compostos químicos, além da atividade antioxidante, anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato aquoso das cascas de *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns, e também determinar a dose segura para sua utilização.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

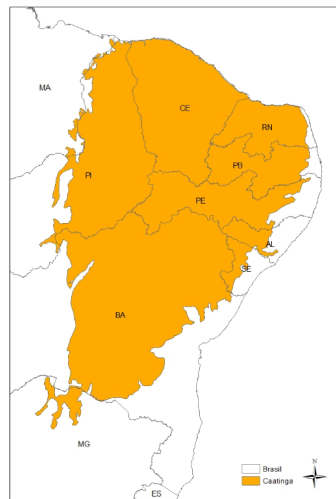
- Preparar, caracterizar e identificar os principais compostos químicos presentes no extrato aquoso das cascas de *P. simplicifolium*;
- Avaliar a atividade antioxidante do extrato aquoso das cascas de *P. simplicifolium*;
- Determinar a dose segura para o uso do extrato aquoso das cascas de *P. simplicifolium*;
- Avaliar a atividade anti-inflamatória do extrato aquoso das cascas de *P. simplicifolium*;
- Avaliar a atividade antinociceptiva do extrato aquoso das cascas de *P. simplicifolium*.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 BIOMA CAATINGA

A Caatinga é um importante bioma para a ecologia e conservação nacional. Trata-se de um bioma exclusivo do território brasileiro, localizado predominantemente na região Nordeste e é caracterizado por um clima semiárido, com longos períodos de estiagem (Tabarelli *et al.*, 2018). Está presente em parte dos estados de Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Pernambuco, Paraíba, Rio Grande do Norte, Piauí, Sergipe e no norte de Minas Gerais (SNIF, 2020).

Figura 1. Representação da abrangência da Caatinga nos diferentes estados do Brasil.



Fonte: SNIF (2020).

É um bioma que detém uma grande diversidade de fauna e flora típica, com altos índices de endemismo e diversas interações biológicas raras, o que agrega todo o valor da região. No entanto, é um bioma pouco conhecido e explorado cientificamente (Tabarelli *et al.*, 2018). A escassez de estudos sobre a Caatinga representa uma perda significativa para a ciência, uma vez que essa região oferece uma fonte valiosa de biomoléculas com potencial terapêutico, ainda em grande parte inexploradas. A diversidade de espécies vegetais nativas é reconhecida devido aos diversos usos que a população do semiárido nordestino faz delas, incluindo alimentação, forragem, ornamentação e uso medicinal (Ribeiro & Costa, 2018).

A Caatinga é um bioma de rica diversidade e alto endemismo, abrigando aproximadamente 3.150 espécies vegetais distribuídas em 950 gêneros e 152 famílias de angiospermas. Destaca-se ainda a presença de 29 gêneros endêmicos deste bioma (Fernandes & Queiroz, 2018). A variedade de espécies distintas e exclusivas está intimamente ligada às

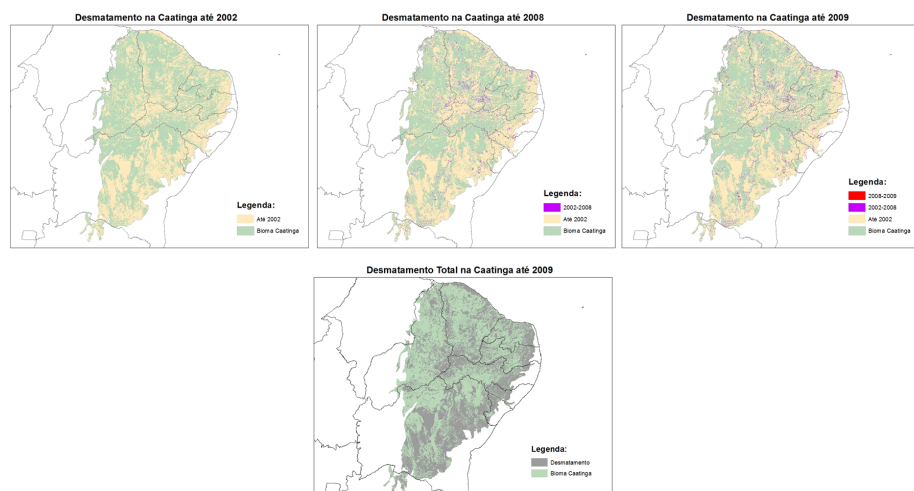
características ambientais, como paisagem, clima e tipo de solo específico (Araujo & Souza, 2011).

Apesar da abundância de espécies no bioma, as pesquisas que exploram suas riquezas ainda são restritas, especialmente no que diz respeito aos seus compostos bioativos, que têm demonstrado como potencial fonte para o desenvolvimento de novos medicamentos (Fernandes & Queiroz, 2018). Segundo Neto & Lopes (2007), uma parcela significativa desses compostos é oriundo de metabólitos secundários das plantas, resultantes da interação das plantas com seu ambiente, incluindo interações com predadores.

De acordo com Brito *et al.* (2015), cerca de 8% da diversidade vegetal presente na Caatinga teve seus compostos bioativos identificados, enquanto somente 1.100 espécies foram investigadas quanto às suas propriedades medicinais. Esses compostos bioativos, por serem de origem natural, possuem um custo de produção mais baixo, o que os torna ainda mais atrativos para a indústria farmacêutica no desenvolvimento de novos medicamentos (Cordeiro & Félix, 2014).

Mesmo que possua uma vasta biodiversidade, a Caatinga é o bioma brasileiro mais negligenciado e menos protegido, encontrando-se entre os mais vulneráveis devido à exploração insustentável do solo e à extração descontrolada de seus recursos naturais (Souza & Severiano, 2019). De acordo com informações do INPE (2016), aproximadamente 40% da área já foi degradada. Esse contínuo processo de degradação tem causado uma diminuição significativa em algumas espécies e até mesmo a extinção de outras. Esses dados destacam a urgência na implementação de medidas eficazes de conservação e gestão sustentável para preservar esse bioma (LETRAS AMBIENTAIS, 2017).

Figura 2. Evolução do desmatamento da Caatinga ao longo do tempo.



Fonte: SNIF (2020).

Ao longo do tempo, observa-se um histórico de exploração da Caatinga, incluindo práticas como mineração, corte ilegal de madeira, queimadas, caça predatória, sobrepastoreio de gado, agricultura inadequada, como monoculturas e o uso de agrotóxicos, além do crescimento urbano desenfreado. Essas ações contribuíram significativamente com a degradação, resultando no empobrecimento do solo, redução da biodiversidade e consequentemente impactando negativamente na qualidade de vida das pessoas (Alves, 2020).

Observa-se, portanto, a urgência de direcionar recursos para pesquisas voltadas à conservação ambiental. É importante destacar que as espécies vegetais utilizadas para fins medicinais são parte integrante da cultura e do conhecimento popular, sendo transmitidas de geração em geração. Essas informações não apenas contribuem para o desenvolvimento de novos medicamentos, mas também incentivam a conservação da biodiversidade da região (Marisco *et al.*, 2016).

3.2 ESTUDOS ETNOBOTÂNICOS E USO DE PLANTAS MEDICINAIS

A etnobotânica desempenha um papel crucial na compreensão da relação ancestral entre humanos e plantas, explorando o vasto conhecimento tradicional acumulado ao longo dos séculos. Este campo de estudo não apenas cataloga e documenta o uso medicinal de diversas espécies vegetais, mas também serve como uma ponte entre os saberes científicos e tradicionais. Ao investigar as práticas de manejo dos recursos naturais e identificar plantas de importância econômica e medicinal para as comunidades, a etnobotânica não apenas promove a preservação do conhecimento tradicional, mas também contribui para o desenvolvimento de novos fármacos e práticas sustentáveis de uso da biodiversidade (De David & Pasa, 2017).

De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (OMS), aproximadamente 80% da população mundial já recorreu às plantas medicinais em algum momento para tratar questões relacionadas à saúde. Esse amplo reconhecimento das propriedades medicinais das plantas é resultado de uma longa história em que a natureza desempenhou um papel fundamental como fonte de recursos terapêuticos. Muitos medicamentos modernos tiveram sua origem a partir de compostos encontrados em plantas, muitas vezes descobertos por meio do conhecimento tradicional transmitido ao longo de gerações (Yuan *et al.*, 2016).

O conhecimento ancestral dos povos tradicionais sobre o uso de plantas medicinais desempenha um papel crucial na investigação contemporânea de agentes biologicamente ativos. Nos últimos anos, a pesquisa científica tem reconhecido cada vez mais o valor desses

conhecimentos, contribuindo significativamente para a descoberta de produtos naturais com propriedades bioativas (Lucena, 2017).

Assim, é essencial resgatar e valorizar o conhecimento ancestral sobre o uso das plantas medicinais, considerando não apenas seus aspectos terapêuticos, mas também os impactos sociais e econômicos nas comunidades locais. Esse resgate pode contribuir para uma gestão ambiental mais sustentável, que garanta a preservação desses recursos naturais para as gerações futuras. Além disso, é fundamental submeter as espécies vegetais utilizadas na medicina tradicional a estudos científicos rigorosos, a fim de validar sua eficácia no tratamento de doenças e potencializar a descoberta de novos fármacos (Silva *et al.*, 2015).

3.3 METABOLISMO SECUNDÁRIO

As plantas desempenham uma complexa variedade de processos químicos que resultam na produção de metabólitos, os quais podem ser classificados como primários, fundamentais para o funcionamento básico da planta, ou secundários, com funções específicas e distintas (Armarkar *et al.*, 2021). Esses compostos representam uma espécie de arsenal de defesa das plantas contra diversos tipos de estresses, sejam eles bióticos ou abióticos, demonstrando sua notável capacidade de adaptação e sobrevivência (Kreis *et al.*, 2017; Simões *et al.*, 2016).

Os metabólitos primários exercem um papel fundamental na vida e reprodução das plantas, estando diretamente envolvidos em processos vitais como crescimento, reprodução e fotossíntese. Exemplos desses metabólitos incluem açúcares, aminoácidos, lipídeos, nucleotídeos, vitaminas e ácidos graxos (Simões *et al.*, 2016). Por outro lado, os metabólitos secundários, embora não participem diretamente do crescimento, possuem funções essenciais na sua defesa e na distinção entre espécies. Agindo como agentes protetores contra ameaças externas, como predadores e doenças, esses compostos não apenas protegem, mas também conferem aroma e coloração às plantas. Eles funcionam como repelentes para algumas ameaças e, simultaneamente, podem atrair polinizadores, desempenhando um papel crucial na reprodução e sobrevivência das espécies (Borges & Amorim, 2020).

Com base na via biossintética, os metabólitos secundários são categorizados em três grupos principais: terpenos, compostos fenólicos e compostos nitrogenados (alcalóides). Esses grupos se formam a partir de diferentes precursores metabólicos. Os terpenos têm sua origem no ácido mevalônico ou no piruvato e gliceraldeído-3-fosfato. Já os compostos

fenólicos derivam do ácido chiquímico ou do ácido mevalônico. Por sua vez, os alcalóides são originários de aminoácidos aromáticos, do qual são originados do ácido chiquímico, e também de aminoácidos alifáticos (Armarkar *et al.*, 2021).

As diferentes categorias químicas englobadas nos compostos secundários estão diretamente relacionados ao princípio ativo presente nas plantas, os quais demonstraram ter uma variedade de atividades farmacológicas comprovadas. Entre essas atividades, estão incluídas propriedades antivirais, antifúngicas, antitumorais, antihelmínticas, analgésicas, anti-inflamatórias, antibacterianas, entre outras. Essa ampla gama de atividades destaca o potencial terapêutico dos metabólitos secundários das plantas e sua importância na busca por novos tratamentos farmacológicos (Toro *et al.*, 2017).

Os compostos fenólicos abrangem uma gama de moléculas nas suas estruturas químicas, fornecendo diversas funcionalidades metabólicas. Entre esses compostos, destacam-se os flavonoides, ligninas e taninos, os quais atuam na defesa das plantas contra herbívoros e microrganismos patogênicos. Sua variabilidade estrutural confere uma importante adaptabilidade às plantas, permitindo uma resposta eficaz aos desafios ambientais (Soto-Hernández *et al.*, 2017; Reyes-Silva, 2020).

No amplo espectro dos flavonoides, merecem destaque especial dois compostos amplamente pesquisados: a catequina e a epicatequina. Além de suas reconhecidas propriedades antioxidantes, esses compostos desempenham uma variedade de funções benéficas para a saúde humana. Demonstraram não apenas atividades anti-inflamatórias notáveis, com a capacidade de inibir citocinas como TGF- β e TNF- α , mas também foram associados a propriedades cicatrizantes. Estudos recentes, como os conduzidos por Baranwal *et al.* (2022) e Nwankwo *et al.* (2023), reforçam essas descobertas, adicionando evidências ao conhecimento sobre os benefícios desses compostos.

Os compostos nitrogenados surgem de duas vias distintas: a do ácido tricarbóxico e a do ácido chiquímico, que resultam na formação de aminoácidos de cadeia alifática e de cadeia aromática, nessa ordem. A partir da síntese dos aminoácidos, são gerados compostos nitrogenados como os alcalóides, glicosídeos e glicosinolatos (Pagare *et al.*, 2015). Dentro desta categoria, destacam-se os glicosídeos e os glicosinolatos, os quais, quando a planta sofre lesões mecânicas, se degradam, liberando ácido cianídrico, uma substância altamente tóxica (Taiz *et al.*, 2021).

Os terpenos, em geral, têm sua origem do 2-metil-1,3 butadieno, conhecido como isopreno (C5), e podem ser categorizados com base na quantidade de composto que sua estrutura possui, da seguinte forma: monoterpenos (C10), sesquiterpenos (C15), diterpenos

(C20), triterpenos (C30) e tetraterpenos (C40) (Martins, 2012). Os monoterpenos e sesquiterpenos são os componentes predominantes dos óleos essenciais ou voláteis, devido ao seu baixo peso molecular, desempenhando um papel significativo na indústria de perfumaria e fragrâncias. Esses produtos são responsáveis pelos diferentes aromas encontrados em uma variedade de produtos, desde perfumes e cosméticos até produtos de limpeza e alimentos aromatizados (Silva, 2008).

Os terpenos são uma classe de compostos químicos caracterizados principalmente por serem hidrocarbonetos, produzidos por uma ampla variedade de plantas e animais, totalizando mais de 55.000 moléculas conhecidas cientificamente. Em razão disso, esse grupo se destaca como o maior e mais complexo dentro dos produtos naturais (Bergman *et al.*, 2019). De acordo com Khan (2018) e Kortbeek (2019), os terpenos demonstram capacidade de impedir a ação predatória de diversos animais herbívoros, desempenhando um papel direto na defesa das plantas, sendo largamente empregados em inseticidas comerciais.

3.4 FAMÍLIA Malvaceae

As plantas pertencentes à família Malvaceae são de grande importância na medicina tradicional, abrangendo uma variedade de formas, desde árvores, arbustos e até pequenas ervas. Esta família botânica é amplamente distribuída pelo mundo, contando com cerca de 250 gêneros e mais de 4.200 espécies. Sua presença é especialmente marcante em regiões tropicais, onde contribui para a rica diversidade botânica desses ambientes (Rao *et al.*, 2018). As plantas dessa família têm sido tradicionalmente utilizadas por várias culturas para diversos propósitos medicinais, destacando-se por suas propriedades terapêuticas e pela presença de compostos bioativos, como os compostos fenólicos que são um dos elementos mais prevalentes em sua composição (Wang *et al.*, 2021).

No Brasil, a família Malvaceae engloba aproximadamente 70 gêneros e 780 espécies, das quais cerca de 290 são encontradas na Região Nordeste e 161 na Caatinga. Notavelmente, mais da metade dessas espécies são consideradas endêmicas, conferindo-lhes uma importância singular na biodiversidade. Esse alto grau de endemismo destaca a relevância da preservação dessas plantas e ressalta seu potencial único para estudos e aplicações em diversos campos, incluindo medicina, ecologia e conservação (Lima *et al.*, 2019).

Na tabela 1 é apresentado as notáveis propriedades das espécies pertencentes à família Malvaceae, que abrangem uma variedade de benefícios para a saúde e aplicações

terapêuticas. Entre essas propriedades destacam-se suas atividades antidiabéticas (Kanamani *et al.*, 2018), antioxidantes (Liao *et al.*, 2012), antialérgicas, anti-inflamatórias (Thabet *et al.*, 2018), fotoprotetoras (Santos, 2022), antibacterianas (Sobhy *et al.*, 2017), imunomoduladoras (Fatema *et al.*, 2018), antihelmínticas, citotóxicas (Agrawal *et al.*, 2012) e antimicrobianas (Alcântara *et al.*, 2021).

Tabela 1. Informações etnobotânicas da família Malvaceae.

Gênero	Espécie	Nome popular	Atividade biológica
<i>Abelmoschus</i>	<i>Abelmoschus esculentus</i>	Quiabo	Antidiabética Antioxidante
<i>Brachychiton</i>	<i>Brachychiton discolor</i>	Árvore Lacebark	Antialérgica Anti-inflamatória
<i>Gossypium</i>	<i>Gossypium hirsutum</i>	Algodão	Antioxidante Fotoprotetora
<i>Hibiscus</i>	<i>Hibiscus rosa-sinensis</i>	Pampulha	Antibacteriana Antioxidante Imunomoduladora Antihelmíntica
<i>Sterculia</i>	<i>Sterculia striata</i>	Chichá	Antioxidante
<i>Theobroma</i>	<i>Theobroma grandiflorum</i>	Cupuaçu	Antioxidante Citotóxica Antimicrobiana

Fonte: Adaptado de Santos (2022).

A análise da literatura científica mostrou a extensa utilização de plantas da família Malvaceae na medicina tradicional para tratar uma variedade de distúrbios. Destaca-se a espécie *Hibiscus rosa-sinensis* como uma das mais versáteis em termos de aplicações medicinais. Essa planta é relatada como eficaz no tratamento de problemas de circulação sanguínea (Sangari *et al.*, 2019), distúrbios hepáticos (Wahid *et al.*, 2019), estímulo ao crescimento capilar (Jasiem *et al.*, 2019) e na cicatrização de úlceras e feridas (Fatema *et al.*, 2018). Além disso, as atividades biológicas da espécie são notáveis, incluindo atividades antibacterianas (Sobhy *et al.*, 2017), antioxidantes (Jasiem *et al.*, 2019), imunomoduladoras (Fatema *et al.*, 2018) e antihelmínticas (Agrawal *et al.*, 2012).

Outras espécies amplamente utilizadas no cotidiano para diversos fins, como alimentação e produção têxtil, também apresentam atividades biológicas significativas. Por exemplo, o quiabo, o algodão e o cupuaçu foram validados por suas propriedades antidiabéticas (Kanamani *et al.*, 2018), anti-hiperglicêmicas (Peter *et al.*, 2021), antioxidantes (Liao *et al.*, 2012), fotoprotetoras (Simão *et al.*, 2019; Santos, 2020), citotóxicas (Costa *et al.*, 2020) e antimicrobianas (Alcântara *et al.*, 2021).

A amplitude de atividades biológicas observadas enfatiza o potencial das plantas da família Malvaceae como fontes valiosas não apenas para a medicina, mas também para outros domínios relacionados à saúde e ao bem-estar humano. Isso reforça a necessidade constante de pesquisa sobre as propriedades medicinais dessas plantas, visando explorar ao máximo seus benefícios terapêuticos e seu potencial para aplicações futuras.

3.4.1 Gênero *Pseudobombax* Dugand

O gênero *Pseudobombax* Dugand engloba 27 espécies, das quais 20 são encontradas no Brasil. Adaptado ao clima característico da região Nordeste, suas principais características incluem troncos frequentemente irregulares. Diversificado em sua composição, o gênero abrange herbáceas, arbustos, árvores e cipós. Popularmente conhecidas como embiratanha, sumaúma, paineira-imbiruçu, Imbiruçu ou Imbiraçu, entre outros nomes (Oliveira, *et al.*, 2023). Essas plantas possuem uma presença marcante em habitats típicos da caatinga, por exemplo a presença na vegetação paraibana que é representada por três espécies: *Pseudobombax marginatum*, *Pseudobombax parvifolium* e *Pseudobombax simplicifolium* (Figueiredo *et al.*, 2020).

Essas espécies do gênero *Pseudobombax* são extremamente reconhecidas pelas comunidades locais devido às suas aplicações medicinais variadas, incluindo o tratamento de dores nas costas, insônia, inflamações, úlceras e gastrite (Almeida *et al.*, 2015; Paiva *et al.*, 2013). Na tabela 2 são apresentadas as suas propriedades farmacológicas, que abrangem uma ampla gama de benefícios, incluindo atividades antimicrobianas (Costa *et al.*, 2013), anti-inflamatórias (Díaz *et al.*, 2016; Paiva *et al.*, 2013) antinociceptivas (Paiva *et al.*, 2013), contraceptivas (Menezes *et al.*, 2015), antioxidantes (Cilia *et al.*, 2015; Díaz *et al.*, 2016) e analgésicas (Díaz *et al.*, 2016). Esses efeitos terapêuticos estão associados principalmente à presença de metabólitos secundários, como compostos fenólicos, flavonoides e seus

derivados. A utilização tradicional dessas plantas para uma variedade de condições de saúde destaca seu potencial como fonte de medicamentos naturais (Almeida *et al.*, 2015).

Tabela 2. Informações etnobotânicas do gênero *Pseudobombax*.

Espécie	Nome popular	Extrato	Parte estudada	Atividade biológica
<i>Pseudobombax marginatum</i>	Embiruçu	Hidroalcoólico	Cascas	Antimicrobiana
<i>Pseudobombax marginatum</i>	Embiruçu	Hidroalcoólico	Casca interna	Anti-inflamatória Antinociceptivas
<i>Pseudobombax marginatum</i>	Embiruçu	Aquoso e etanólico	Galhos Cascas Raiz Flores	Anti-inflamatória Contraceptiva
<i>Pseudobombax ellipticum</i>	Embiratanha	Aquoso e Etanólico	Folhas Cascas Raiz	Antioxidante Anti-inflamatória Analgésica

Fonte: Adaptado de Santos (2020).

De acordo com o estudo conduzido por Ribeiro *et al.* (2014), foi constatado que o uso predominante das folhas para fins medicinais é influenciado pela natureza das plantas frequentemente utilizadas, que geralmente são exóticas, de hábitos herbáceos e facilmente cultiváveis, proporcionando disponibilidade de folhas ao longo do ano. No entanto, em espécies nativas do semiárido, a preferência pelo uso da casca dos caules é atribuída à escassez de folhas durante os períodos de estiagem. Essa tendência é evidenciada nas espécies estudadas, nos quais a tabela 2 revela que as cascas foram as partes mais estudadas das plantas, refletindo o padrão previsto na utilização de plantas medicinais no semiárido.

Além disso, é importante considerar que o método de extração escolhido pode impactar não apenas na pureza dos compostos obtidos, mas também em sua composição, concentração, rendimento e atividade biológica (Santos *et al.*, 2015). A maceração em etanol, conforme recomendado por Chaves *et al.* (2015) e Sá *et al.* (2011), destaca-se como um dos métodos mais empregados para a realização de testes biológicos. Essa preferência pode ser atribuída à simplicidade do procedimento e à ampla disponibilidade de etanol como solvente.

Apesar de existirem evidências científicas das atividades biológicas do gênero *Pseudobombax*, observa-se uma carência de estudos em relação ao número de espécies

investigadas. *Pseudobombax marginatum* (St. Hill) Rob e *Pseudobombax ellipticum* (Kunth) são as que receberam mais atenção em termos de estudos sobre suas atividades biológicas. Portanto, destaca-se a necessidade de pesquisas envolvendo outras espécies desse gênero, visando elucidar suas potenciais atividades biológicas e ampliar o entendimento sobre sua diversidade funcional.

3.4.1.1 *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns

Pseudobombax simplicifolium A. Robyns, conhecida popularmente como Imbiruçu ou Imbiraçu, é uma árvore endêmica da Caatinga (Albergaria *et al.*, 2019). Sua distribuição é predominante na região Nordeste do Brasil, incluindo os estados de Pernambuco, Sergipe, Piauí e Bahia, além da região Sudeste, com ocorrência em Minas Gerais, conforme indicado na figura 3. Em Pernambuco, *Pseudobombax simplicifolium* parece estar predominantemente presente na região extremo oeste do estado, onde prevalece a vegetação de caatinga em solos arenosos, formando extensas populações (Carvalho-Sobrinho & Yoshikawa, 2020).

Figura 3. Distribuição da espécie *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns no Brasil.



Fonte: Carvalho-Sobrinho & Yoshikawa (2020).

A identificação da espécie é facilitada pela presença de ramos curtos (braquiblastos), com os inferiores descendentes, alcançando quase o solo, e os superiores ascendentes, bem como por suas folhas unifolioladas agrupadas no topo dos braquiblastos. Essas características permitem diferenciá-la das outras espécies do gênero, mesmo na ausência de folhas, flores e/ou frutos (Bocage & Sales, 2002; Carvalho-Sobrinho & Yoshikawa, 2020). As suas raízes

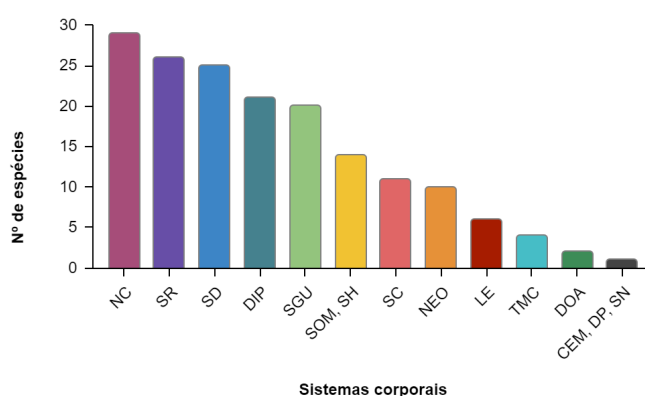
contêm uma estrutura chamada xilopódio, que tem a função de armazenar água e nutrientes, possivelmente como uma adaptação às condições de déficit hídrico comuns em áreas de clima semiárido (Melo *et al.*, 2012).

As sementes desta espécie possuem um valor econômico significativo, podendo representar uma fonte de renda alternativa. No entanto, a coleta das sementes pode ser desafiadora devido à sua distribuição dispersa e à escassez de exemplares disponíveis (Santo *et al.*, 2010). É importante ressaltar que a pressão humana sobre a Caatinga, combinada com o crescimento lento característico da espécie, tem colocado *P. simplicifolium* em uma situação de vulnerabilidade ambiental, semelhante ao que acontece com outras plantas nativas desse bioma (Tabarelli & Silva, 2003; Castelletti *et al.*, 2003).

Embora a planta não tenha sido extensivamente estudada quanto à sua eficácia farmacológica, relatos da população local na região da Caatinga, no Nordeste brasileiro, sugerem que ela possa ter propriedades anti-inflamatórias na medicina tradicional (Valeriano *et al.*, 2016). Outros registros da medicina tradicional nordestina foram apresentados nos estudos conduzidos por Albergaria *et al.* (2019) e Figueiredo *et al.* (2020), esses estudos destacam o uso das cascas do caule, cascas das raízes e a entrecasca dos caules pela população local, geralmente na forma de chá, tintura ou cataplasma. Essas partes da planta são empregadas no tratamento de uma ampla gama de doenças, incluindo problemas cardiovasculares, respiratórios, intestinais, renais, gastrite, úlceras, infecções urinárias, inflamações, tosse, febre e dores no corpo.

No estudo realizado por Albergaria e colaboradores (2019), foi examinada a relação entre o número de espécies medicinais mencionadas pelos informantes de Lagoa Grande e os sistemas corporais aos quais elas se referem. A espécie *Pseudobombax simplicifolium* foi citada em relação a sete sistemas corporais, como demonstrado na figura 4.

Figura 4. Relação entre o número de espécies medicinais mencionadas e os sistemas corporais.



*Sistemas corporais, conforme a CID-10: sintomas não classificados (NC), doenças do sistema respiratório (SR), doenças do sistema digestivo (SD), doenças infecciosas e parasitárias (DIP), doenças do sistema geniturinário (SGU), doenças do tecido osteomuscular e tecido conjuntivo (SOM), doenças do sistema hematopoiético (SH), doenças do sistema cardiovascular (SC), neoplasia (NEO), envenenamentos e algumas outras consequências de causas externas (LE), transtornos mentais e comportamentais (TMC), doença dos olhos e anexos (DOA), causas externas de morbidade e mortalidade (CEM), doenças da pele e do tecido subcutâneo (DP), doenças do sistema nervoso (SN).

Fonte: Adaptado de Albergaria *et al.* (2019).

A espécie foi mencionada nos seguintes sistemas: sintomas não classificados (NC), doenças do sistema respiratório (SR), doenças do sistema digestivo (SD), doenças do sistema cardiovascular (SC), doenças do sistema geniturinário (SGU), doenças do sistema hematopoiético (SH) e doenças infecciosas e parasitárias (DIP). Esses achados destacam a utilização dessa espécie na medicina local, enfatizando sua importância na prática medicinal tradicional da região.

Existem poucos estudos na literatura que abordam as atividades biológicas de *Pseudobombax simplicifolium*. No entanto, algumas pesquisas destacaram resultados significativos relacionados às suas atividades antioxidantes (Santos, 2020) e fotoprotetoras (Santos, 2022). No entanto, até o momento, não foram encontrados estudos relacionados às suas atividades anti-inflamatórias e antinociceptivas. Apesar do potencial medicinal evidenciado, a literatura científica oferece poucas informações sobre a espécie, indicando a necessidade de pesquisas adicionais. Tais estudos poderiam concentrar-se na identificação dos metabólitos presentes, bem como na avaliação de suas propriedades farmacológicas, o que contribuiria significativamente para o desenvolvimento de potenciais aplicações terapêuticas dessa planta.

Portanto, essa espécie surge como uma fonte promissora para investigações sobre seus compostos e suas propriedades biológicas. Isso amplia o objetivo dos estudos realizados com plantas medicinais na região da Caatinga, que têm como base o conhecimento popular. Essa abordagem pode e deve ser vista como o primeiro passo em direção à validação do uso medicinal de compostos isolados e biologicamente ativos para fins terapêuticos.

3.5 TOXICIDADE DE PLANTAS MEDICINAIS

Por muitos anos, as plantas medicinais e seus derivados têm sido utilizados de forma tradicional para a prevenção e tratamento de doenças (Lima & Gomes, 2014). Esses derivados

incluem as drogas vegetais, compostas por plantas secas e desidratadas, além dos produtos industrializados elaborados a partir de matérias-primas vegetais ativas. Dentro da categoria dos produtos industrializados, estão os Medicamentos Fitoterápicos, cuja segurança e eficácia são respaldadas por evidências clínicas, e os Produtos Tradicionais Fitoterápicos, que se baseiam na extensa tradição de seu uso (Tlumaski, 2020).

Apesar das propriedades terapêuticas eficazes das plantas, é primordial estar ciente do risco de intoxicação decorrente do uso incorreto (Shishir *et al.*, 2011). Nesse sentido, estudos de toxicidade com plantas medicinais são indispensáveis para garantir a segurança dos pacientes e promover uma utilização responsável dos fitoterápicos na medicina tradicional e complementar. Além disso, essas pesquisas têm o objetivo de identificar possíveis efeitos adversos ou toxicidade associados a esses produtos. Existem diversos tipos de estudos de toxicidade que podem ser conduzidos, abrangendo desde estudos pré-clínicos em animais até estudos clínicos em humanos (Ugwah-Oguejiofor *et al.*, 2019; Deyno *et al.*, 2020).

Um exemplo de pesquisa é o estudo de toxicidade aguda, que visa avaliar os efeitos de curto prazo do uso de plantas medicinais. Esses estudos geralmente envolvem a administração de doses únicas ou repetidas da planta em animais, com o objetivo de examinar os efeitos agudos e determinar a dose letal (DL50), que representa a quantidade na qual metade dos animais testados morrem. Essas investigações são essenciais para determinar uma margem de segurança para o uso da planta em seres humanos (OECD, 2001).

Embora existam numerosos estudos etnobotânicos e etnofarmacológicos dedicados a validar o potencial terapêutico das plantas medicinais, a abrangência dessas pesquisas ainda é limitada, envolvendo apenas algumas espécies vegetais. Consequentemente, a evidência científica disponível não é suficiente para comprovar completamente a segurança e eficácia terapêutica da maioria das plantas e dos fitoterápicos (Fagotti & Ribeiro, 2021). Esta lacuna na pesquisa pode resultar em uma falta de embasamento científico para muitos usos tradicionais, levando à automedicação e ao uso irracional de fitoterápicos. Esse cenário aumenta o risco de reações adversas, interações medicamentosas e potencial toxicidade associada ao uso indiscriminado de plantas medicinais (Gonçalves *et al.*, 2022).

Ademais, é crucial reconhecer a importância de expandir o entendimento e exercer cautela ao lidar com fitoterápicos, dado que muitas pessoas subestimam seus potenciais efeitos adversos, levando ao uso indiscriminado desses produtos. Esse comportamento pode ser atribuído, em parte, à confiança nas fontes naturais, que frequentemente representam a única opção de tratamento disponível, especialmente em regiões com sistemas de saúde pública precários e onde medicamentos convencionais são caros ou inacessíveis (Newman &

Cragg, 2020). Portanto, é fundamental reconhecer e valorizar o conhecimento local sobre as potenciais alternativas terapêuticas regionais, buscando constantemente atualizações e aprimoramentos nesse campo. Isso contribui para uma abordagem mais segura e eficaz no uso de fitoterápicos, promovendo assim a saúde pública e o bem-estar da população.

3.6 ESTRESSE OXIDATIVO

Os radicais livres são caracterizados por possuírem um número ímpar de elétrons, conferindo-lhes alta reatividade e instabilidade. Essa propriedade os impulsiona a reagir rapidamente com outras substâncias, na tentativa de capturar elétrons e atingir a estabilidade. Quando o organismo falha em manter a homeostase, equilibrando a produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) com a defesa do sistema antioxidante, ocorre o que é conhecido como "estado redox". Esse desequilíbrio leva ao estresse oxidativo, como discutido por Arulselvan *et al.* (2016) e Pol *et al.* (2019). Esse fenômeno destaca a importância de manter o equilíbrio redox para preservar a integridade celular e prevenir danos decorrentes do estresse oxidativo.

Naturalmente, o metabolismo celular é responsável pela geração de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs), originadas de radicais livres como o oxigênio singlete e o peróxido de hidrogênio. Além disso, o metabolismo celular também pode gerar Espécies Reativas de Nitrogênio (ERNs). A maioria das EROs, como o peróxido de hidrogênio e o ânion superóxido, é produzida internamente nas células, principalmente pela cadeia respiratória e pelo metabolismo oxidativo que ocorrem durante a produção de trifosfato de adenosina (ATP) a nível mitocondrial. Essas EROs têm uma função vital como mensageiros secundários, desempenhando um papel fundamental na ativação de vias de sinalização em células tanto animais quanto vegetais. Suas funções abrangem desde a transdução de sinais até a expressão gênica e a ativação de receptores (Tan *et al.*, 2018; Senoner & Dichtl, 2019).

O corpo humano possui mecanismos intrínsecos de regulação, os quais asseguram o equilíbrio dos níveis de Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio (EROs/ERNs). Para mitigar ou prevenir os danos oxidativos causados por espécies reativas, o organismo conta com substâncias conhecidas como antioxidantes. Esses antioxidantes podem ser classificados em duas categorias: enzimáticos e não-enzimáticos. Os antioxidantes enzimáticos, tais como a superóxido dismutase (SOD), a glutathione peroxidase e a catalase, desempenham papéis críticos na neutralização e eliminação das EROs/ERNs. Por outro lado, os antioxidantes

não-enzimáticos, como as vitaminas C e E, a glutathiona, os carotenóides, os flavonoides e outros compostos, também contribuem significativamente para a proteção celular contra o estresse oxidativo (Gulcin, 2020; Kapoor *et al.*, 2019).

Um antioxidante eficaz exibe uma série de características distintas. Primeiramente, ele tem a capacidade de atacar preferencialmente os radicais livres, direcionando sua ação para neutralizar essas espécies reativas. Além disso, um bom antioxidante é capaz de interagir com outros antioxidantes, facilitando sua regeneração e prolongando sua atividade protetora nos sistemas biológicos. É fundamental que o antioxidante seja prontamente absorvido pelo organismo e alcance concentrações significativas nos fluidos e tecidos biológicos para exercer seu efeito benéfico (Valko *et al.*, 2006). Adicionalmente, um antioxidante eficaz pode agir capturando as Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio (EROs/ERNs), impedindo a propagação das reações em cadeia induzidas por essas espécies. Ao sequestrar os radicais livres, o antioxidante os converte em formas menos reativas, contribuindo assim para a redução do estresse oxidativo e para a proteção celular (Kapoor *et al.*, 2019).

Em circunstâncias habituais, os antioxidantes desempenham um papel crucial no controle do impacto oxidativo das Espécies Reativas de Oxigênio e Nitrogênio (EROs/ERNs), mantendo um delicado equilíbrio em suas concentrações. Contudo, quando esse equilíbrio é perturbado, seja pelo aumento das EROs/ERNs ou pela diminuição dos antioxidantes, surge o fenômeno conhecido como estresse oxidativo ou nitro-oxidativo (Huyut *et al.*, 2017). Esse desequilíbrio pode resultar em danos celulares significativos, predispondo o organismo a uma variedade de condições patológicas, entre elas, diabetes mellitus, câncer, artrite reumatoide, dor e inflamação, envelhecimento, lesões de pele, bem como doenças neurológicas (Akdemir *et al.*, 2016; Gulcin, 2020).

No contexto do estresse oxidativo a nível mitocondrial, a ação das EROs desencadeia o processo inflamatório, tornando-se agentes estimuladores desse processo. Essa inflamação é principalmente mediada pela ativação do fator nuclear kappa B (NF- κ B), afetando diretamente estruturas celulares essenciais como proteínas, lipídios, DNA e/ou RNA. Esses componentes são alvos do estresse oxidativo, culminando em uma resposta inflamatória (Hussain *et al.*, 2016; Tan *et al.*, 2018). O estresse oxidativo é, portanto, um importante fator a ser considerado na manutenção da saúde e no desenvolvimento de estratégias terapêuticas e preventivas.

Diante da necessidade de controlar tanto a produção excessiva de EROs quanto a inflamação, é observada uma relação próxima entre estresse oxidativo e inflamação. Nesse sentido, fitoquímicos como os polifenóis têm sido identificados na literatura como capazes de

modular o processo inflamatório devido ao seu potencial antioxidante. Essas substâncias demonstram a capacidade de mitigar o estresse oxidativo e, por conseguinte, reduzir a inflamação associada, oferecendo uma abordagem promissora para o tratamento de diversas condições inflamatórias (Hussain *et al.*, 2016; Tan *et al.*, 2018).

3.7 PROCESSO INFLAMATÓRIO

Quando o organismo é afetado por lesão ou invasão de patógenos, inicia-se um complexo processo de reparação que envolve uma série de componentes. A inflamação surge como uma resposta de defesa do corpo, buscando reparar danos ou expulsar invasores indesejados, podendo ser de natureza infecciosa ou não. A forma como a inflamação se manifesta e atua dependerá da causa subjacente que a desencadeou (Chen *et al.*, 2018).

O processo inflamatório pode ser classificado em agudo ou crônico, a inflamação aguda consiste em processo imediato, tem curta duração, a qual pode durar minutos ou até dias. Na fase inicial da inflamação aguda, há um aumento do fluxo sanguíneo devido à dilatação dos vasos, permitindo a passagem de agentes necessários para a reparação da lesão, como proteínas plasmáticas e leucócitos (Arulselvan *et al.*, 2016). Em seguida, ocorre a liberação de citocinas durante a segunda fase. Os sintomas principais incluem vermelhidão, inchaço, dor e calor. A vermelhidão e o calor são consequências da dilatação dos vasos sanguíneos para facilitar a passagem do plasma, enquanto o inchaço é causado pelo acúmulo de líquidos. A dor é induzida por substâncias como as citocinas. Apesar de ser um processo necessário, a inflamação em excesso pode resultar em choque séptico (Chiu *et al.*, 2012; Sousa-Neto, 2018).

A inflamação representa uma resposta essencial do sistema imunológico humano. Contudo, a presença de inflamação crônica pode acarretar diversas consequências secundárias na resposta biológica, aumentando o risco de desenvolvimento de doenças e distúrbios crônicos. A inflamação crônica nos tecidos geralmente surge quando as respostas inflamatórias ocorrem sem a presença de um estímulo real. Isso pode ocorrer devido a infecções não resolvidas pelos mecanismos de proteção endógenos ou por outros mecanismos de resistência do hospedeiro (Eaves-Pyles *et al.*, 2008). Além disso, agentes físicos ou químicos que não podem ser decompostos e predisposição genética podem desencadear esse estado inflamatório persistente. A presença contínua de corpos estranhos, exposição a

substâncias químicas, inflamação aguda frequente ou patógenos específicos são fatores que contribuem para a condição da inflamação crônica (Ferguson, 2010).

Os anti-inflamatórios são medicamentos primários utilizados para aliviar sintomas associados à inflamação, como dor, febre e edema. Entre eles, os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), por exemplo a indometacina, ibuprofeno, diclofenaco, aspirina, meloxicam e piroxicam, são amplamente prescritos, conhecidos por suas propriedades analgésicas e antipiréticas. Embora variem em composição, todos atuam de forma semelhante, inibindo a enzima COX (ciclo-oxigenase), o que reduz a produção de prostaglandinas. Essa ação resulta na diminuição da vasodilatação e do edema, além de afetar as terminações nervosas nociceptivas, reduzindo tanto a inflamação quanto a dor associada a ela (Ritter *et al.*, 2020).

A enzima COX-1 é constitutiva e desempenha várias funções em diversas células do corpo humano, enquanto a COX-2 é uma enzima induzível, cuja expressão genética é regulada por fatores de crescimento, citocinas e estresse mecânico. A COX-2 está presente em células inflamatórias e desempenha um papel importante na desagregação plaquetária (Morita, 2002). De acordo com Houchen e colaboradores (2000), devido ao envolvimento da COX-1 na proteção gástrica, os AINEs que se concentram na inibição dessa enzima não causam danos ao trato gastrointestinal, diferentemente dos inibidores com foco na COX-2. Apesar de sua eficácia, os AINEs apresentam impasses significativos, especialmente em grupos de risco, como idosos, crianças e gestantes. Eles frequentemente causam distúrbios gastrointestinais, cardiovasculares e renais (Ritter *et al.*, 2020).

A inflamação é um processo presente em pacientes afetados por uma variedade de condições, que incluem desde infecções e exposição a agentes ambientais nocivos até doenças imunológicas e distúrbios crônicos como diabetes, gota, artrite reumatoide e câncer. Atualmente, o estudo da inflamação tornou-se fundamental para a compreensão das doenças humanas (Schmid-Schönbein, 2006). O uso de plantas medicinais é uma prática antiga relatada para o tratamento da inflamação, e muitas delas contêm compostos bioativos, como flavonoides, terpenoides e polifenóis, conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias. Os compostos anti-inflamatórios, que demonstraram eficácia em uma condição específica, podem eventualmente revelar-se úteis em outras doenças, oferecendo perspectivas promissoras para o desenvolvimento de novas terapias (Yatoo *et al.*, 2018).

3.8 DOR E NOCICEPÇÃO

Conforme estabelecido pela Associação Internacional para o Estudo da Dor (International Association for the Study of Pain – IASP), a dor é descrita como uma experiência desagradável, envolvendo tanto aspectos sensoriais quanto emocionais, e está associada a danos reais ou potenciais nos tecidos (Raja *et al.*, 2020). Esse conceito abrange dois elementos fundamentais: o primeiro é a nocicepção, responsável pela detecção de lesões físicas ou ameaças de lesões, e o segundo é o aspecto psicológico da experiência dolorosa, que pode induzir sofrimento ou desconforto ao indivíduo. A compreensão desses dois componentes é crucial para uma abordagem abrangente no tratamento da dor (Sneddon, 2019).

Existem diversas formas de dor, cada uma com suas características distintas. A dor pode ser classificada como nociceptiva, neuropática, aguda ou crônica. A dor nociceptiva é desencadeada por estímulos que são captados por receptores específicos. Esses estímulos podem ser físicos, químicos ou patológicos, resultando em uma sensação de dor que se origina nas terminações periféricas e é transmitida até o sistema nervoso central (SNC). Os receptores responsáveis por detectar esses estímulos são conhecidos como fibras C e fibras Aδ (Zegarra, 2007). Embora estejam distribuídos por todo o corpo, esses receptores são mais concentrados em áreas como o periósteo, a parede arterial, os dentes e as articulações (Guyton & Hall, 2006).

Antes mesmo do entendimento científico detalhado sobre os mecanismos da dor, já existiam fármacos eficazes para tratar dores nociceptivas. A morfina, um opióide extraído da papoula, foi o primeiro desses medicamentos a ser descoberto. Atualmente, há várias formas sintéticas, semi sintéticas ou modificadas dessa molécula disponíveis (Ritter *et al.*, 2020). A morfina é amplamente reconhecida como um dos medicamentos mais eficazes para alívio tanto de dores agudas quanto crônicas, em parte devido ao seu potencial para induzir euforia, o que influencia o componente afetivo da dor. A ação dos opioides, incluindo a morfina, geralmente ocorre através da ativação de receptores de proteínas G nas terminações periféricas. Isso leva à hiperpolarização da célula e à inibição da liberação de mediadores da dor, por meio do bloqueio dos canais de cálcio e da abertura dos canais de potássio (Zegarra, 2007).

Diante dos desafios impostos pela dor e pelas reações adversas decorrentes do processo inflamatório, há uma busca cada vez maior por alternativas terapêuticas para essas

condições. Isso se deve ao fato de que os efeitos colaterais dos medicamentos sintéticos, como anti-inflamatórios e analgésicos, podem impactar negativamente os rins, fígado, baço, sangue e medula óssea. Dentre os efeitos adversos mais frequentemente associados ao uso desses medicamentos, encontram-se reações cutâneas, disfunção renal, distúrbios gastrointestinais e náuseas (Ritter *et al.*, 2020).

A realização de testes para identificar atividades analgésicas é crucial no desenvolvimento de fármacos provenientes de plantas medicinais, as quais mostra-se como uma fonte altamente promissora de compostos com propriedades farmacológicas. Isso se deve ao fato de que uma variedade de compostos com estruturas químicas diversas tem sido isolada de plantas, cujos princípios ativos exibem atividades biológicas e/ou farmacológicas significativas (Owemidu *et al.*, 2018). Consequentemente, a comunidade científica têm direcionado seus esforços para validar o uso de plantas medicinais e explorar os seus compostos com o objetivo de descobrir substâncias que possam se assemelhar à morfina, porém com menos efeitos colaterais e acessível à população (Silva *et al.*, 2008; Qi *et al.*, 2011).

4 METODOLOGIA

4.1 MATERIAL VEGETAL E PREPARAÇÃO DO EXTRATO AQUOSO

O material vegetal (cascas) foi coletado no distrito de Jutaí, localizado no município de Lagoa Grande, no estado de Pernambuco (coordenadas 24L 358600 ; 9036346). Além disso, foi coletada uma porção do material vegetal contendo flor e galho intactos para a identificação da espécie. A confirmação da espécie *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns foi realizada pelo Departamento de Botânica da Universidade Federal Rural de Pernambuco. Após a identificação, o material foi depositado no Herbário Professor Vasconcelos Sobrinho - UFRPE, seguindo os critérios estabelecidos, recebendo o número de voucher 56654.

As cascas coletadas foram acondicionadas em sacos de papel devidamente identificados e encaminhadas para o Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Bioquímica - Campus Recife - UFPE, no mesmo dia da coleta. As cascas foram secas em uma estufa a 100 °C, por um período de 48 horas, até atingirem um teor de umidade de 10%. As cascas secas foram trituradas em um moinho de facas, obtendo-se o pó das cascas.

Para a preparação do extrato aquoso foram pesados 10 g do pó das cascas e adicionados 100 mL de água destilada. Essa preparação foi misturada em um shaker por 15 minutos e, logo após, colocada em um banho-maria a 100 °C por 30 minutos. Em seguida, o material foi filtrado com o auxílio de uma bomba à vácuo e transferido para tubos tipo Falcon de 50 mL. Os tubos foram congelados a -20 °C por 24 horas e, posteriormente, liofilizados.

4.2 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EAPS

4.2.1 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A análise foi conduzida conforme descrito por Titier e colaboradores (2003). Inicialmente, uma solução da amostra a 5 mg/mL foi preparada em metanol (MeOH) e submetida a ultrassom até completa dissolução. Posteriormente, a amostra foi filtrada através de uma membrana de 0,22 micrômetros e analisada utilizando um gradiente linear de 92% (Fase A) a 65% (Fase B) ao longo de 0 a 15 minutos a 30 °C, com um fluxo de 2,4 mL/min. A fase móvel consistiu de água ultra pura (MiliQ) acidificada a 0,3% com ácido acético (A) e

acetonitrila grau HPLC (Sigma-Aldrich®) (B), com detecção completa na faixa de 190-400 nm. Este método foi desenvolvido através de uma abordagem exploratória visando identificar 12 padrões de compostos fenólicos e flavonoides, incluindo ácido gálico, ácido elágico, ácido trans-ferúlico, ácido p-hidroxibenzoico, ácido cinâmico, ácido clorogênico, ácido p-cumárico, ácido cafeico, catequina, epicatequina, rutina e quercetina.

4.2.2 Determinação de compostos fenólicos totais

A determinação do conteúdo fenólico total foi realizada conforme o método de Folin-Ciocalteu, conforme descrito por Woisky & Salatino (1998). 200 µL da amostra diluída foram combinados com 1 mL do reagente Folin–Ciocalteu diluído em uma proporção de 1:10. Após 4 minutos, 800 mL da solução saturada de carbonato de sódio (75 g/L) foram adicionados. Após uma incubação de 2 horas à temperatura ambiente, protegido da luz, a absorbância a 765 nm foi medida triplicadamente. O ácido gálico (0–500 mg/L) serviu como padrão de referência. Os resultados foram expressos em miligramas de equivalentes de ácido gálico (mg GAE)/g peso seco do extrato vegetal.

4.2.3 Determinação de flavonóides

A determinação de flavonóides foi conduzida de acordo com o método proposto por Woisky & Salatino (1998). Uma quantidade de 0,5 mL de amostras diluídas foi misturada com 0,5 mL de solução de AlCl₃ 2% (p/v) preparada em metanol. Após 30 minutos de incubação à temperatura ambiente, ao abrigo da luz, a absorbância foi medida em triplicata a 420 nm. Os resultados foram expressos em miligramas de equivalente de quercetina (mg QE)/g peso seco do extrato vegetal.

4.3 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

4.3.1 Inibição do radical ABTS

A atividade antioxidante do extrato aquoso pelo método ABTS foi avaliada como descrito por Sánchez-González *et al.* (2005) apresentando algumas adaptações do método. Uma solução aquosa contendo o radical ABTS foi preparada dissolvendo 7 nM de ABTS em 2,45 nM de persulfato de potássio ($K_2S_2O_8$). A mistura foi deixada em repouso por 16 horas, um período necessário para a formação do radical, em um frasco âmbar, mantido no escuro e à temperatura ambiente.

A solução previamente preparada foi diluída em etanol para alcançar uma absorbância entre 700 a 734 nm. 20 μ L do extrato vegetal (1 mg/mL) foram combinados com 2 mL da solução de ABTS e sendo incubadas a 25°C no escuro por 6 minutos, com subsequente medição da absorbância a 734 nm em comparação com uma solução controle (solução de trabalho diluída em água). O trolox foi utilizado como padrão de referência. Hidroxitolueno butilado (BHT) e um análogo de vitamina E (Trolox®) foram utilizados como controles positivos, e etanol como branco.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata. As concentrações das amostras responsáveis por 50% da diminuição da atividade inicial do radical livre ABTS (IC50) foram calculadas através de regressão linear. A porcentagem de inibição (I%) foi calculada utilizando a seguinte equação:

$$I (\%) = \frac{\text{Absorbância do controle} - \text{Absorbância da amostra}}{\text{Absorbância do controle}} \times 100$$

4.3.2 Redução do radical DPPH

A atividade antioxidante foi avaliada utilizando o método DPPH, conforme descrito por Blois (1958). O radical estável DPPH foi empregado, sendo reduzido pelos antioxidantes presentes no extrato, resultando em uma mudança de coloração de violeta para amarelo, cuja intensidade é proporcional à concentração da substância redutora na amostra.

Para este procedimento, inicialmente foi preparada uma solução de trabalho de DPPH, dissolvendo-se 0,008 g do composto em 1 mL de metanol. A absorbância desta solução foi ajustada entre 0,6 e 0,7, quando medida a 517 nm.

Posteriormente, 1 mg do extrato foi diluído em 1 mL de água destilada, obtendo-se uma solução de concentração 1000 μ g/mL. A partir desta solução, foram realizadas diluições

seriadas, com fator de diluição 10, até se obter uma solução de concentração 15,625 µg/mL. 40 µL de cada uma destas concentrações foram adicionadas a 250 µL de solução de DPPH em uma placa de 96 poços. Após 30 minutos de incubação no escuro à temperatura ambiente, as absorvâncias foram lidas a 517 nm. O controle foi a solução de DPPH sem a amostra e o padrão foi o ácido gálico.

Todos os ensaios foram realizados em triplicata. As concentrações das amostras responsáveis por 50% da diminuição da atividade inicial do radical livre DPPH (IC50) foram calculadas através de regressão linear. A porcentagem da atividade de eliminação do radical DPPH foi calculada utilizando a seguinte fórmula:

$$\% \text{ de eliminação do DPPH} = \frac{\text{Absorbância do controle} - \text{Absorbância da amostra}}{\text{Absorbância do controle}} \times 100$$

4.3.3 Capacidade antioxidante total (CAT)

Seguindo a abordagem proposta por Pietro *et al.* (1999), foi determinada a Capacidade Antioxidante Total (CAT). Esse método tem como objetivo avaliar a capacidade de redução do íon molibdênio 5+ para molibdênio 6+. A amostra foi submetida a uma solução reagente contendo ácido sulfúrico 0,6 M, fosfato de sódio 28 mM e molibdato de amônio 4 mM, durante 90 minutos a 100 °C. O ácido ascórbico foi utilizado como padrão de referência, e os resultados foram expressos em equivalentes de ácido ascórbico em gramas. A CAT foi calculada em relação ao ácido ascórbico utilizando a seguinte fórmula:

$$CAT (\%) = \frac{\text{Absorbância da amostra} - \text{Absorbância do controle}}{\text{Ácido ascórbico} - \text{Absorbância do controle}} \times 100$$

4.4 ANIMAIS E PROCEDIMENTOS ÉTICOS EXPERIMENTAIS

4.4.1 Condições do biotério e aprovação do comitê ética

O estudo em questão foi aprovado pela Comissão de Ética no Uso Animal da Universidade Federal de Pernambuco (Parecer nº 95/2021). Todos os procedimentos realizados no estudo atenderam aos requisitos das legislações brasileiras relativas à experimentação animal.

Foram empregados camundongos machos e fêmeas da linhagem Swiss, com idade entre 8 e 10 semanas, provenientes do Biotério do Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), com peso variando entre 30 e 40 g. Os animais foram mantidos no biotério do departamento de Bioquímica (UFPE) em condições controladas, com temperatura de 22 ± 2 °C, umidade de 50–55%, e ciclo de claro-escuro de 12 horas. Fornecia-se água e ração *ad libitum*, enquanto os animais eram alojados em gaiolas de polipropileno, que eram regularmente higienizadas e enriquecidas com maravalha e brinquedos, proporcionando um ambiente enriquecido e satisfazendo a necessidade exploratória dos camundongos.

Para a análise da toxicidade do extrato, foi conduzido o teste de toxicidade aguda seguindo a diretriz 420 da OECD (2001) e o protocolo descrito por Oliveira *et al.* (2018). Para investigar a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva do extrato, conduzimos experimentos de edema de pata induzido por carragenina, seguindo o protocolo descrito por Lapa (2008), além do teste de contorção abdominal conforme Oliveira *et al.* (2018), e o teste formalina, conforme descrito por Hunskaar & Buraco (1987). Todos os testes com animais foram conduzidos na sala de experimentação animal no Laboratório de Produtos Naturais do Departamento de Bioquímica - Campus Recife - UFPE.

4.4.2 Toxicidade oral aguda

Camundongos fêmeas foram separadas em dois grupos, cada um composto por 5 indivíduos, e foram submetidos aos seguintes tratamentos: extrato aquoso das cascas de *Pseudobombax simplicifolium* (EAPS) na dose de 2000 mg/kg via oral, NaCl 0,9% via oral como controle.

Após a administração, os animais foram submetidos a um monitoramento visual nas primeiras 4 horas para identificar eventuais alterações na pele, olhos, mucosas, sensibilidade ao som, ao toque, mobilidade e comportamento agressivo.

Durante o período de 14 dias, os animais foram monitorados diariamente quanto ao peso corporal, e semanalmente quanto ao consumo de ração e água, conforme orientações da diretriz 420 da OCDE (2001). No 15º dia, os animais foram submetidos à eutanásia. Adicionalmente, procedemos à coleta e pesagem dos seguintes órgãos: rins, fígado, baço e estômago, para uma análise comparativa do peso, a fim de identificar possíveis alterações. Além disso, foi realizada a coleta da punção cardíaca para posterior análise de parâmetros hematológicos e bioquímicos, conforme o protocolo estabelecido por Oliveira *et al.* (2018).

4.4.3 Edema de pata induzido por carragenina

O procedimento experimental adotou o protocolo descrito por Lapa (2008). Para o estudo, foram constituídos cinco grupos, cada um composto por 5 camundongos machos. O edema de pata foi induzido pela administração do agente flogístico carragenina a 2% (15 µL) na região subplantar da pata direita, enquanto a solução salina a 0,9% (15 µL) foi administrada na pata esquerda. Uma hora antes da injeção da carragenina, os grupos foram tratados por via oral com doses de 25, 50 e 100 mg/kg do EAPS, indometacina (10 mg/kg) e água destilada (1 mL/kg).

O volume da pata foi avaliado nos seguintes intervalos de tempo: imediatamente após a injeção da carragenina (tempo 0) e após 1, 2, 3 e 4 horas da injeção. A variação entre o volume inicial da pata e o volume em cada um desses momentos foi determinada, e a alteração foi calculada usando a seguinte fórmula:

$$\text{Alteração \%} = \frac{\text{volume final da pata} - \text{volume inicial da pata}}{\text{volume inicial da pata}} \times 100$$

4.4.4 Teste de contorção abdominal

Seis grupos de camundongos machos, cada um com cinco indivíduos ($n = 5$), foram organizados e submetidos a diferentes tratamentos. Os tratamentos incluíram EAPS em três doses diferentes (25, 50 ou 100 mg/kg via oral), solução salina (0,9% via oral), morfina (10 mg/kg via intraperitoneal) e indometacina (20 mg/kg via intraperitoneal). Tanto a solução salina quanto os extratos em diferentes concentrações foram administrados uma hora antes do início dos testes, enquanto as drogas de referência morfina e indometacina foram administradas 30 minutos antes. Após a administração dos tratamentos, às contorções abdominais foram induzidas pela injeção intraperitoneal de ácido acético (0,85% v/v). Em seguida, os animais foram colocados em caixas de polietileno para registrar o número de contorções ocorridas entre 5 e 15 minutos após a injeção (Oliveira *et al.*, 2018).

4.4.5 Teste formalina

Seis grupos de camundongos machos, com ($n=5$) foram tratados com EAPS nas concentrações de (25, 50 ou 100 mg/kg via oral) uma hora antes da indução, solução salina (0,9% via oral), morfina (10 mg/kg via intraperitoneal) e indometacina (20 mg/kg via intraperitoneal) meia hora antes da indução. Após a aplicação dos tratamentos, os animais foram submetidos ao teste da formalina, no qual foram injetados na região subplantar da pata traseira direita 20 μ L de formalina (2,5%, v/v). O período durante o qual o animal lambeu a pata foi registrado durante os primeiros 5 minutos (primeira fase: dor neurogênica), assim como durante o intervalo subsequente de 15 a 30 minutos (segunda fase: dor inflamatória) (Hunskar & Buraco, 1987).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Todos os testes foram conduzidos em triplicatas, e os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou erro padrão da média (SEM). Para avaliar as diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, aplicou-se o teste t de Student ou ANOVA utilizando o software Prisma. Valores de p inferiores a 0,05 e 0,01 foram considerados estatisticamente significativos.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO EAPS

5.1.1 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE)

A caracterização química do extrato aquoso das cascas de *P. simplicifolium* (EAPS) foi realizada por cromatografia de alta eficiência (CLAE). A análise cromatográfica revelou dois picos distintos, identificados como catequina e epicatequina, conforme ilustrado na Figura 5. Além disso, na análise tridimensional representada na Figura 6, observou-se de forma detalhada que o pico correspondente à catequina era mais evidente, sugerindo uma maior concentração deste composto no extrato.

Figura 5. Análise por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).

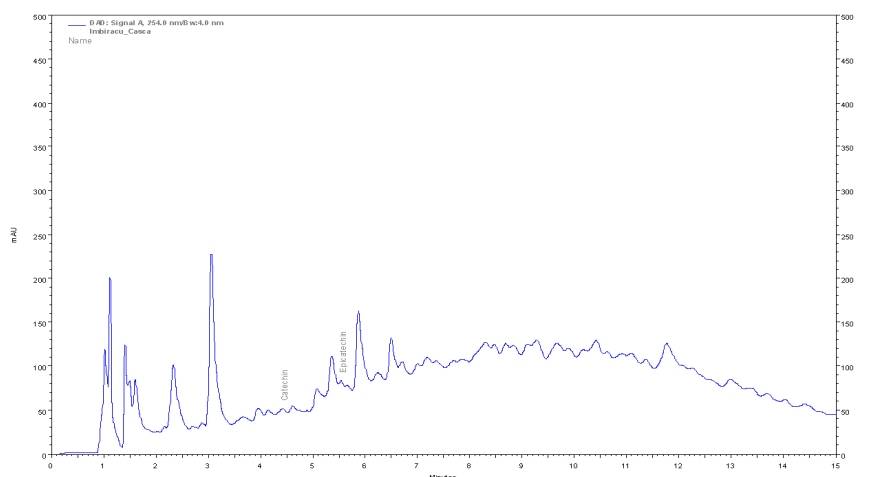
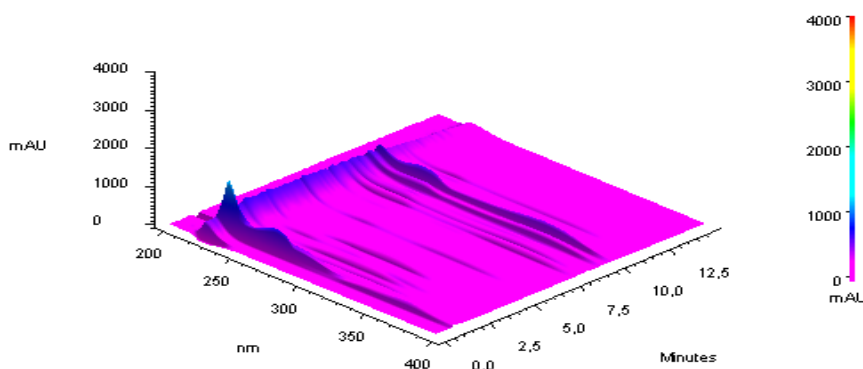


Figura 6. Análise tridimensional por cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE).



Esses resultados estão em concordância com os obtidos por Santos (2022), que utilizou Cromatografia Líquida acoplada a Espectrometria de Massas de alta resolução com ionização por electrospray (CL-EM-ESI-TOF) para analisar o extrato hidroalcoólico das cascas de *P. simplicifolium*, também identificando os mesmos compostos (catequina e epicatequina).

Na literatura, esses compostos têm sido associados a diversas atividades biológicas. A composição química da *Pseudobombax simplicifolium* também é consistente com estudos realizados em diferentes espécies deste gênero, nos quais foram observadas a presença dessas classes de metabólitos secundários (Kailasam *et al.*, 2015). Por exemplo, um estudo conduzido por Paiva *et al.* (2013) com a *Pseudobombax marginatum* (St Hill) Rob revelou a presença de taninos, flavonóides e esteróides livres em sua composição química. Esses compostos são conhecidos por suas propriedades anti-inflamatórias, podendo atuar na inibição de isoformas induzíveis da ciclo-oxigenase (COX-2), e/ou do óxido nítrico sintase (iNOS) e de outros mediadores do processo inflamatório, como demonstrados em outras plantas.

Segundo Baranwal *et al.* (2022), as catequinas podem desempenhar uma variedade de funções que trazem benefícios para a saúde humana, com destaque para sua capacidade preventiva em relação às doenças cardiovasculares, com implicações significativas para a saúde pública e a medicina preventiva. Nwankwo e colaboradores (2023) relataram em seus estudos que tanto a catequina quanto a epicatequina promovem atividades anti-inflamatórias excelentes para as citocinas TGF- β e TNF- α , além de exibirem propriedades cicatrizantes.

Além disso, Rashidinejad *et al.* (2021) demonstraram em suas pesquisas que as catequinas têm o potencial de fortalecer o sistema imunológico, regular o metabolismo de glicose e lipídeos, além de exercerem efeitos positivos no controle da obesidade e diabetes. A atividade antioxidante das catequinas também foi confirmada em estudos anteriores. Esses compostos têm a capacidade de neutralizar a maioria das espécies reativas de oxigênio (EROs) geradas no corpo humano durante condições inflamatórias e infecciosas (Sehgal, 2022).

Sobre a epicatequina, numerosos estudos investigaram suas diversas atividades biológicas. Foram documentadas suas propriedades antioxidantes, vasorelaxantes, antidiabéticas, hepatoprotetoras, anti-inflamatórias, anti-hipertensivas e antimicrobianas (Bernatova, 2018; Devkota *et al.*, 2021; Gao *et al.*, 2022; Prakash; Basavaraj; Murthy, 2019). Essas descobertas destacam a importância da pesquisa contínua sobre compostos bioativos presentes nas plantas medicinais, oferecendo perspectivas promissoras para o desenvolvimento de terapias complementares e estratégias de saúde preventiva.

5.1.2 Determinação de compostos fenólicos totais e flavonoides

A análise da composição fitoquímica do extrato aquoso de *P. simplicifolium* demonstrou valores expressivos para a presença de fenóis totais e flavonoides, com teores de $335,2 \pm 0,21$ e $116,6 \pm 0,14$, respectivamente, conforme detalhado na tabela 3.

Tabela 3. Determinação dos teores de flavonoides e fenóis totais do extrato aquoso de *P.simplicifolium* (EAPS) expressa em $\mu\text{g/g Ext.}$

Fenóis totais $\mu\text{g/g Ext}$	Flavonoides $\mu\text{g/g Ext}$
335,2 $\pm$ 0,21	116,6 $\pm$ 0,14

Todos os resultados foram expressos como a média $\pm$ desvio padrão (DP).

A composição fitoquímica de *P. simplicifolium* revelou um teor de compostos fenólicos que se situou em níveis intermediários em comparação com resultados reportados de outras espécies pertencentes à família Malvaceae (De Oliveira *et al.*, 2012).

Estudos envolvendo extratos hidroalcoólicos da casca de *Pseudobombax marginatum* e *Pseudobombax ellipticum* relataram concentrações superiores a 80 mg EAG/g (Santos *et al.*, 2018; Chaves *et al.*, 2013; Ruiz-Terán & Medrano-Martínez, 2008), enquanto a espécie *Pseudobombax parvifolium* apresentou uma concentração superior a 30 mg EAG/g (Senes-Lopes *et al.*, 2023).

As discrepâncias nos resultados encontrados podem ser atribuídas a diversos fatores, bem como variações sazonais e geográficas, que influenciam as plantas, resultando em modificações na composição e concentração de metabólitos secundários (Pant *et al.*, 2021). Essas considerações destacam a complexidade da influência do ambiente na química das plantas e a necessidade de considerar tais fatores ao interpretar os resultados de estudos fitoquímicos.

5.2 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE DO EAPS

Na tabela 4, são fornecidos os resultados dos testes conduzidos para avaliar a atividade antioxidante (DPPH, ABTS e CAT). Nos testes antioxidantes, o EAPS demonstrou

potencial antioxidante significativo no teste de DPPH, com um valor de $58,1 \pm 0,17$, próximo ao valor de referência do Trolox, que foi de $54,9 \pm 0,15$. No entanto, no teste de ABTS, o extrato não apresentou atividade antioxidante diante dos ensaios. Quanto ao teste de CAT, o EAPS não mostrou resultados significativos em comparação com o ácido ascórbico, o padrão utilizado, com valores de $607,6 \pm 0,19$ e $414,2 \pm 0,22$, respectivamente.

Tabela 4. Atividade antioxidante do extrato aquoso de *P. simplicifolium* (EAPS) expressa em IC₅₀ (µg/mL).

	DPPH IC₅₀	ABTS IC₅₀	CAT IC₅₀
EAPS	$58,1 \pm 0,17_a$	-	$607,6 \pm 0,19_b$
Trolox	$54,9 \pm 0,15_a$	$280,6 \pm 0,21$	-
A. ascórbico	-	-	$414,2 \pm 0,22_a$

Todos os resultados foram expressos como a média $\pm$ desvio padrão (DP). EAPS: Extrato Aquoso de *P. simplicifolium*; DPPH: 2,2-Difenil-1-picrylhydrazyl; ABTS: 2',2'-Azino-bis (3-etilbenzotiazolína-6-sulfonato); CAT: Concentração Antioxidante Total.

No estudo realizado por Santos (2020), foi observado que o extrato bruto das folhas de *P. simplicifolium* demonstrou atividade antioxidante nos métodos DPPH e ABTS, enquanto se mostrou inativo no método CAT. A análise dos métodos revelou que o extrato exibiu atividade antioxidante, com destaque para o teste de DPPH. Esses resultados corroboram com os achados no presente estudo, onde também foi observada uma maior atividade antioxidante no método DPPH.

Embora o estudo anterior tenha demonstrado atividade antioxidante de *P. simplicifolium* no método ABTS, nossas descobertas contrastam com esses resultados. Por isso, é importante considerar razões que podem influenciar essas diferenças, como as variações nos órgãos da planta utilizados e nos tipos de extratos empregados. Enquanto o estudo conduzido por Santos (2020) utilizou o extrato bruto das folhas, nossa investigação empregou o extrato aquoso das cascatas. Essa distinção no material vegetal e nos tipos de extratos também pode ter contribuído para a discrepância observada nos resultados relacionados ao método ABTS. Essa diferença nos resultados também pode ser atribuída às diferenças nos mecanismos envolvidos nos diversos métodos analisados. As discrepâncias nos resultados ressaltam a importância de considerar os diversos mecanismos de ação dos métodos de avaliação antioxidante ao interpretar os dados e destacam a complexidade das interações entre os compostos bioativos e os sistemas de ensaio utilizados (Das, 1987).

Por último, é evidente que em ambos os estudos o método CAT não gerou resultados significativos. Contudo, isso não descarta a possibilidade de a planta apresentar atividade antioxidante no teste CAT. É fundamental investigar outras partes da planta, como flores, frutos e raízes, e considerar diferentes tipos de extratos, a fim de alcançar uma conclusão mais abrangente sobre sua capacidade antioxidante. Essa abordagem ampliada pode proporcionar evidências adicionais sobre o potencial antioxidante da planta e permitir uma avaliação mais completa de suas propriedades benéficas para a saúde humana.

Conforme discutido por Oliveira *et al.* (2023) em sua revisão, os gêneros *Pseudobombax* e *Bombax* exibem uma variedade de compostos químicos e atividades biológicas. Entre essas atividades, destacam-se principalmente às propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, sendo que a atividade antioxidante é particularmente notável devido à presença de compostos fenólicos nas espécies desses gêneros. Vários estudos destacam a presença de quercetina, um flavonóide encontrado na composição química de *P. simplicifolium*, sendo um poderoso eliminador de radicais livres (Yang *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020).

No estudo conduzido por Mohamed *et al.* (2023) com a espécie *Pseudobombax ellipticum* demonstrou atividade antioxidante pelo método DPPH, com valores de IC₅₀ de (53,28±1,14 µg/mL), em comparação com o Trolox, cujo IC₅₀ foi (56,82±0,87 µg/mL), mostrando resultados similares aos encontrados no presente estudo. Além disso, outras partes das espécies *Pseudobombax marginatum* e *Pseudobombax ellipticum*, como folhas, cascas e raízes, foram relatadas como possuidoras de atividade antioxidante (Costa *et al.*, 2013; Díaz *et al.*, 2016). Esses resultados ressaltam o potencial terapêutico dessas plantas e seus compostos como agentes antioxidantes.

5.3 DETERMINAÇÃO DA DOSE SEGURA PARA O USO DO EAPS

5.3.1 Toxicidade oral aguda

A avaliação da toxicidade oral aguda revelou que tanto os grupos controle (solução salina a 0,9%) quanto os tratados com EAPS (2.000 mg/kg) não apresentaram alterações significativas referente a seu comportamento nas quatro horas iniciais após a administração, nem exibiram quaisquer alterações na pele, olhos, mucosas ou no sistema cardiorrespiratório, tão pouco houve mortalidade ao longo dos 14 dias totais de experimento. Ademais, não se

constatou diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$) entre o grupo controle e o grupo tratado com EAPS em relação ao consumo de ração, água e ganho de massa corporal, conforme demonstrado na tabela 5. Com base na ausência de mortalidade e alterações comportamentais observadas, a DL50 foi estimada como superior a 2.000 mg/kg. Assim, o EAPS foi considerado seguro para a administração oral em dose única de 2.000 mg/kg, em consonância com a diretriz 420 da OCDE (2001), o que sugere a ausência de efeitos tóxicos associados a este tratamento.

Tabela 5. Monitoramento do ganho de peso (diário), consumo de ração e água (semanal) dos camundongos submetidos ao tratamento controle e EAPS (2000 mg/kg).

	Ganho de Peso (g)	Água (ml)	Ração (g)
controle	1,30±0,37	32±1,73	31,2±4,13
2000 mg/kg	1,30±0,30	30±2,88	28,6±2,43

Valores representam média ± SEM (n = 5/grupo). Não difere significativamente ($p>0.05$) o grupo controle. EAPS: Extrato Aquoso de *P. simplicifolium* (EAPS).

Adicionalmente, tanto o peso quanto a aparência dos órgãos não demonstraram alterações significativas nos animais tratados em comparação com o grupo controle, reforçando mais uma vez a ausência de toxicidade do EAPS, conforme demonstrado na tabela 6. A análise do peso dos órgãos é um indicador frequentemente utilizado em estudos toxicológicos com modelos animais, pois a diminuição do peso dos órgãos pode ser um sinal de toxicidade após a exposição a alguma substância (Lazic *et al.*, 2020).

Tabela 6. Pesagem dos órgãos dos camundongos submetidos ao tratamento controle e EAPS (2000 mg/kg).

Órgãos (g)	Fígado	Baço	Rins	Estômago
Controle	1,554±0,036	0,130±0,008	0,409±0,015	0,214±0,010
2000 mg/kg	1,469±0,039	0,106±0,005	0,424±0,014	0,238±0,005

Valores representam média ± SEM (n = 5/grupo). Não difere significativamente ($p>0.05$) o grupo controle.

Os órgãos primordiais afetados pelas reações metabólicas induzidas incluem o baço, o coração, o fígado, os pulmões e os rins. Entre eles, o fígado é particularmente crucial como órgão-alvo na avaliação da toxicidade devido à sua função na regulação do metabolismo de

nutrientes, bem como no metabolismo e na desintoxicação de substâncias químicas (Fitria *et al.*, 2022). Comumente, a exposição a xenobióticos pode induzir respostas que culminam em danos celulares devido à presença de componentes possivelmente tóxicos. O fígado e os rins, essenciais no metabolismo de drogas e na eliminação de produtos de processos metabólicos normais, são responsáveis por avaliar tais substâncias, dado seu papel crucial nessas funções (Croom, 2012).

Assim sendo, tais testes são indispensáveis para validar o emprego de plantas na medicina popular tradicional, especialmente considerando que estas são frequentemente comercializadas como produtos seguros. A ingestão frequente de plantas medicinais sem uma avaliação toxicológica prévia pode resultar em efeitos adversos à saúde humana, motivando assim a realização de avaliações destinadas a determinar a possível toxicidade dos produtos naturais (Gaston *et al.*, 2020).

O estudo de toxicidade oral aguda conduzido por Senes-Lopes *et al.* (2023) não registrou efeitos adversos no crescimento, metabolismo ou estado clínico dos animais após a administração do extrato hidroalcoólico da casca de *Pseudobombax parvifolium*. Além disso, o extrato apresentou uma DL50 superior a 2.000 mg/kg. Essas descobertas sugerem que as espécies do gênero *Pseudobombax* provavelmente não possuem toxicidade, indicando que podem ser usadas na medicina tradicional sem representar riscos para a saúde humana. Adicionalmente, essas informações desempenham um papel crucial no desenvolvimento de programas de saúde pública, com o intuito de fornecer plantas reconhecidas como medicinais e garantir sua qualidade e segurança no atendimento à população, promovendo a expansão do uso de fitoterápicos (Melro *et al.*, 2019).

5.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTI-INFLAMATÓRIA DO EAPS

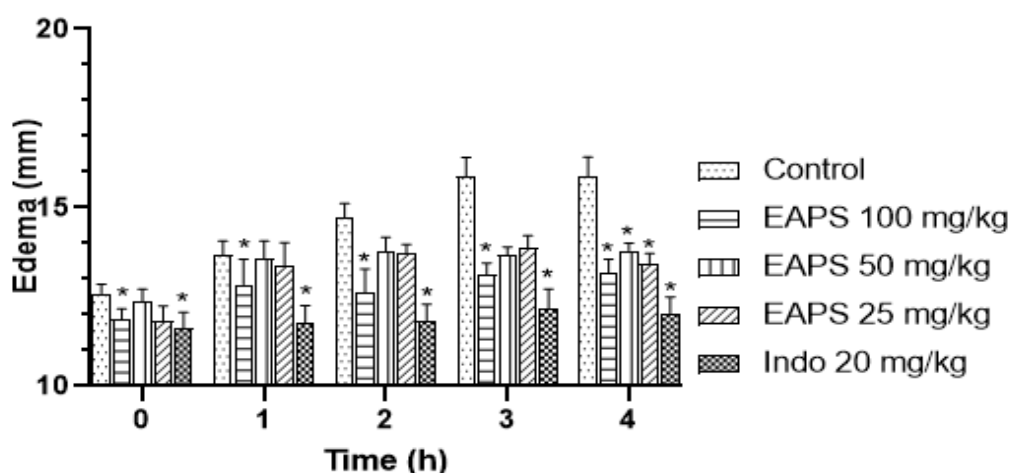
5.4.1 Edema de pata induzido por carragenina

Observa-se que as concentrações de EAPS resultaram em uma inibição na formação do edema de pata induzido por carragenina em comparação com o grupo controle. Os resultados revelaram inibição do edema em todas as três concentrações do extrato (25, 50 e 100 mg/kg) ao longo de intervalos de 60 minutos durante 4 horas, conforme ilustrado na Figura 7.

Nos primeiros 60 minutos, os grupos que receberam as concentrações de 25 e 50 mg/kg experimentaram inibições discretas de 2,49% e 1,46%, respectivamente, que

diminuíram nos intervalos de tempo subsequentes. Por outro lado, o grupo tratado com concentração de 100 mg/kg apresentou inibição de 6,67%, 14,40%, 17,33% e 17,12% nos intervalos de 1, 2, 3 e 4 horas do experimento, respectivamente, aproximando-se do grupo tratado com o fármaco padrão (indometacina), que registrou inibição no edema de 14,23%, 19,68%, 23,32% e 24,24% ao longo do período de observação de 1, 2, 3 e 4 horas, respectivamente, em comparação com o grupo controle. Portanto, é evidente que o extrato interfere nos mecanismos desencadeados pela carragenina.

Figura 7. Efeito das diferentes concentrações do extrato aquoso de *P. simplicifolium* (EAPS) no edema de pata induzido por carragenina.



$p < 0,001$ em comparação com o grupo de controle, ANOVA unidirecional seguida do Teste de Tukey. Extrato aquoso de *Pseudobombax simplicifolium* (EAPS), Indometacina (Indo).

Os resultados do nosso estudo estão alinhados com os achados de Paiva *et al.* (2013) que observaram atividade anti-inflamatória no edema de pata utilizando o extrato hidroalcoólico das cascas de *Pseudobombax marginatum*. O estudo revelou que o extrato interfere nos mecanismos desencadeados pela carragenina nas doses de 100 e 300 mg/kg, com inibição do edema de 48,13% e 32,71%, respectivamente. Destaca-se que a atividade inibitória do extrato de *P. marginatum*, especialmente na dose de 100 mg/kg ao longo de um período de 4 horas, foi particularmente significativa. Isso sugere que uma concentração de 100 mg/kg apresenta melhor eficácia em comparação com outras concentrações, como evidenciado em ambos os estudos.

O teste de edema de pata induzido por carragenina em camundongos é um dos modelos fundamentais usados para investigar novos agentes anti-inflamatórios, além de estudar os mecanismos de inflamação. De acordo com um estudo anterior, o edema resultante da injeção de carragenina é atribuído à atividade de diversos mediadores relacionados que agem em consequência para desencadear uma resposta inflamatória. Durante a fase inicial de inflamação provocada pela carragenina, é apresentado o desenvolvimento do edema devido à ação da histamina, serotonina (5-HT) e bradicinina. Por outro lado, as prostaglandinas, especialmente do tipo E, predominam na fase tardia da inflamação (De Souza *et al.*, 2020). Esses achados destacam a importância desse modelo experimental na compreensão dos processos inflamatórios e no desenvolvimento de terapias anti-inflamatórias.

Dada a possibilidade de efeitos adversos gastrointestinais associados ao uso da indometacina, há uma urgência crescente em explorar e desenvolver alternativas terapêuticas que garantam segurança no tratamento. Essas alternativas são especialmente importantes para pacientes com maior suscetibilidade a complicações gastrointestinais ou que apresentam contraindicações específicas ao uso da indometacina. Além disso, as plantas medicinais emergem como uma fonte promissora de tratamentos alternativos, pois muitas delas possuem propriedades anti-inflamatórias bem fundamentadas e têm sido historicamente utilizadas em diversas culturas para tratar condições inflamatórias (De Souza *et al.*, 2020; Paiva *et al.*, 2013; Albergaria *et al.*, 2019; Thabet *et al.*, 2018). Investir na pesquisa e desenvolvimento de novas terapias, incluindo compostos de plantas medicinais, é crucial para ampliar o leque de opções terapêuticas disponíveis e melhorar a qualidade de vida das pessoas, minimizando os riscos associados aos efeitos colaterais.

5.5 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTINOCICEPTIVA DO EAPS

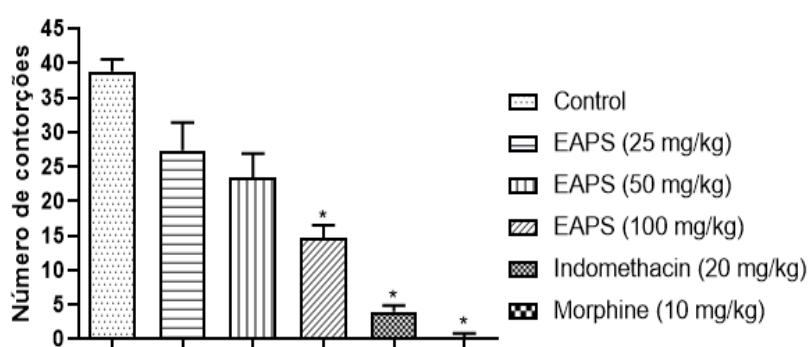
5.5.1 Teste de contorção abdominal

Inicialmente, para avaliar o potencial antinociceptivo do EAPS, foi realizado o teste de contorções abdominais induzidas por ácido acético. Esse modelo de dor visceral, desencadeado pelo ácido acético, caracteriza-se por um efeito periférico não específico (Santa-Cecília *et al.*, 2011; Silva *et al.*, 2019). O referido teste consiste em uma resposta reflexa à irritação peritoneal e à peritonite, provocadas pela administração intraperitoneal de uma solução de ácido acético a 0,9%. Ele se baseia na observação e contagem das contorções na região abdominal, acompanhadas de torção do tronco e extensão dos membros posteriores

(Silva *et al.*, 2013). Compostos que apresentam eficácia nesse teste demonstram frequentemente capacidade de inibir a liberação de fluido peritoneal e mediadores inflamatórios. Isso inclui uma variedade de compostos, como histamina, serotonina, bradicinina, prostaglandinas e também algumas citocinas, tais como IL-1 β e TNF- α (Oliveira *et al.*, 2016).

No presente estudo foi observada uma inibição moderadamente significativa no número de contorções após a administração de ácido acético na cavidade peritoneal nos grupos tratados com EAPS nas concentrações de 25 e 50 mg/kg, registrando-se $27,3 \pm 0,68$ e $23,50 \pm 0,23$, respectivamente, em comparação com o grupo controle, que apresentou $38,80 \pm 0,17$. Isso representou uma redução de 29,64% e 39,43%, conforme ilustrado na figura 8.

Figura 8. Efeito das diferentes concentrações do extrato aquoso de *P. simplicifolium* (EAPS) na contorção abdominal induzida por ácido acético.



$p < 0,001$ em comparação com o Grupo de Controle, utilizando ANOVA unidirecional seguida pelo Teste de Tukey. Extrato aquoso de *Pseudobombax simplicifolium* (EAPS).

A concentração de 100 mg/kg do EAPS revelou um valor de $14,70 \pm 0,15$, o que foi aprimorado em uma significativa inibição de 62,10% no número de contorções. Em comparação, os grupos tratados com Indometacina e Morfina obtiveram uma redução de 89,72% e 99,15%, respectivamente, em relação ao grupo controle. Em um estudo conduzido por Paiva *et al.* (2013), foi observado que o extrato hidroalcoólico de *Pseudobombax marginatum*, nas concentrações de 30 e 100 mg/kg, alcançou um percentual de inibição de 72,5% e 78,5%, respectivamente. Esses resultados estão em concordância com os encontrados no presente estudo.

Os resultados obtidos neste estudo são de grande importância, pois demonstram o potencial do EAPS em atenuar a nocicepção causada por ácido acético, apontando seu

possível uso como um agente analgésico. A inibição significativa no número de contorções abdominais em camundongos indica uma atividade antinociceptiva promissória do EAPS.

Além disso, a comparação com os efeitos de fármacos conhecidos por sua eficácia analgésica, como a Indometacina e a Morfina, reforça a relevância dessas descobertas. Esses resultados destacam a necessidade de estudos adicionais para elucidar os mecanismos de ação do EAPS e avaliar sua segurança e eficácia em diferentes testes antinociceptivos, o direcionando como uma alternativa no tratamento da dor.

5.5.2 Teste formalina

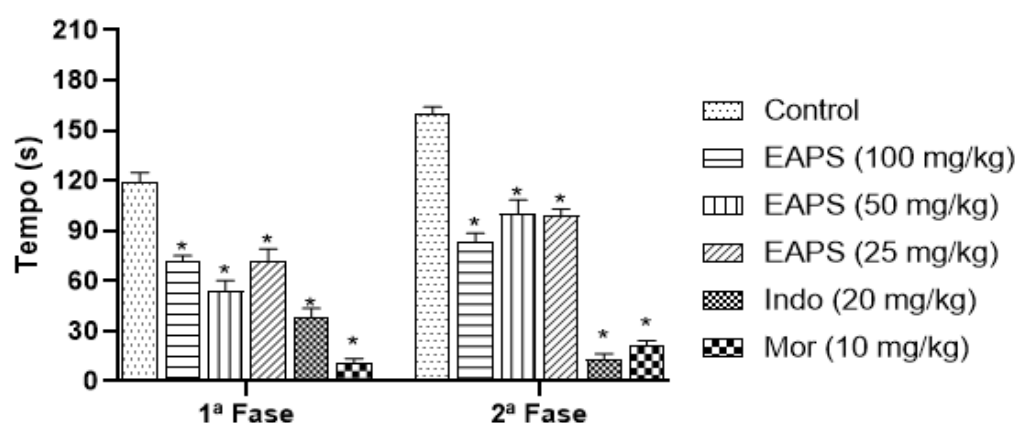
Como mencionado anteriormente, o teste de contorções abdominais carece de especificidade para identificar as possíveis vias nociceptivas específicas de atuação do EAPS. Portanto, buscando uma compreensão mais abrangente de seu potencial antinociceptivo, o extrato foi submetido ao teste de nocicepção induzida pela formalina. Este ensaio visa estabelecer critérios para avaliar a atividade antinociceptiva, especialmente durante a fase neurogênica que ocorre no período de 0-5 minutos. Durante esta fase, ocorre uma resposta imediata à estimulação química direta dos nociceptores, principalmente aferentes, levando à liberação de aminoácidos excitatórios. Agentes agonistas de receptores opióides, como a Morfina, apresentam inibição nesta fase, proporcionando um potencial antinociceptivo que atua centralmente (Melo *et al.*, 2011). Esta abordagem permite uma avaliação mais completa do mecanismo de ação do EAPS em diferentes fases da nocicepção, fornecendo evidências para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas contra a dor.

Após a fase neurogênica, que compreende os primeiros 5-15 minutos, ocorre o período de interface, marcado pelo início do mecanismo endógeno de supressão da dor. Em seguida, entra-se na fase inflamatória, que se estende de 15 a 30 minutos após a aplicação da formalina. Durante esta fase ocorre a liberação de diversos mediadores inflamatórios, incluindo serotonina, histamina, bradicinina, citocinas e prostaglandinas. Esses eventos importantes para a amplificação e manutenção da dor são fundamentais para compreender a complexidade da resposta nociceptiva (Parada *et al.*, 2001).

Foi evidenciado que a administração de EAPS em concentrações de 25, 50 e 100 mg/kg resultou em uma redução notável no tempo em que os animais se dedicaram lambendo a pata traseira durante a fase neurogênica do teste. Os valores registrados foram de $72 \pm 0,58s$, $54,042 \pm 1,16$ e $71,40 \pm 0,78s$, respectivamente, em comparação com o grupo controle, que

apresentou um tempo de $119 \pm 0,17$ s. Notavelmente, as concentrações de 100 mg/kg e 25 mg/kg reduziram o tempo de lambidas na pata traseira em 40,10% e 39,60%, respectivamente (figura 9). No entanto, durante a fase inflamatória do teste, apenas a concentração de 100 mg/kg de EAPS demonstrou significância estatística, com um tempo de lambida de $83,8 \pm 1,86$ s em comparação com o grupo controle, que registrou $159,6 \pm 2,70$ s, resultando em uma redução de 47,50%. Esses resultados destacam o potencial do EAPS em atenuar tanto a fase neurogênica quanto a fase inflamatória da dor.

Figura 9. Efeito das diferentes concentrações do extrato aquoso de *P. simplicifolium* (EAPS) nas fases do teste de formalina.



$p < 0,001$ em comparação com o Controle, ANOVA unidirecional seguida do Teste de Tuckey. Extrato aquoso da *Pseudobombax simplicifolium* (EAPS), Indometacina (Indo), Morfina (Mor).

Em comparação com os resultados obtidos no estudo conduzido por Paiva *et al.* 2013, em que o extrato hidroalcoólico de *Pseudobombax marginatum* não apresentou capacidade de inibir a nocicepção neurogênica, diferente do que os nossos achados revelaram. Porém, durante a segunda fase do teste, constatamos resultados semelhantes aos encontrados pelo estudo mencionado, onde as concentrações de 30 e 100 mg/kg do extrato hidroalcoólico de *Pseudobombax marginatum* causaram inibição na nocicepção causada pela formalina. Estas descobertas sugerem a necessidade de investigações adicionais para compreender melhor os possíveis mecanismos de ação da atividade antinociceptiva das espécies do gênero *Pseudobombax*, particularmente em diferentes fases da nocicepção.

6 CONCLUSÃO

A análise química do extrato aquoso das cascas de *Pseudobombax simplicifolium* (EAPS) revelou teores significativos de fenóis e flavonoides, com a presença dos compostos bioativos catequina e epicatequina, corroborando com as propriedades medicinais da espécie. O estudo também evidenciou que o EAPS apresenta atividade antioxidante significativa. Quanto à toxicidade, o extrato foi considerado seguro para a administração oral em dose única de 2.000 mg/kg. Além disso, os resultados deste estudo enfatizam que o EAPS possui propriedades anti-inflamatórias e antinociceptivas, ressaltando sua potencial relevância na elaboração de novos medicamentos para o tratamento de inflamações e dores. Isso reforça a validação do seu uso na medicina tradicional, destacando a importância dos conhecimentos transmitidos ao longo das gerações. No entanto, é crucial ressaltar a importância de conduzir futuros testes com diferentes extratos e partes da planta para obter evidências científicas mais robustas sobre as atividades biológicas que a espécie pode apresentar.

REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F. *et al.* Diversidade medicinal e venenosa da flora do Cariri Paraibano, Brasil. **Revista de etnofarmacologia** , v. 111, n. 2, pág. 383-395, 2007.
- AGRAWAL, K. K. *et al.* Preliminary Phytochemical and in-vitro Anthelmintic Screening of Hibiscus Rosa-Sinensis Linn. Flower Extracts (Family: Malvaceae). **R. Pharmatutor**, 2012.
- AKDEMIR, F. N. *et al.* A comparative study on the antioxidant effects of hesperidin and ellagic acid against skeletal muscle ischemia/reperfusion injury. **Journal of enzyme inhibition and medicinal chemistry**, v. 31, n. sup4, p. 114-118, 2016.
- ALBERGARIA, E. T. *et al.* Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em comunidades rurais localizadas na Unidade de Conservação Tatu-Bola, município de Lagoa Grande, PE-Brasil. **Fiocruz.br**, 2019. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/39972>>. Acesso em: 13 de dezembro de 2023.
- ALCÂNTARA, L. K. S. *et al.* Phytochemical Aspects, Cytotoxicity and Antimicrobial Activity of the Methanolic Extract of Tropical Fruit Pulps on Clinical Isolates of Escherichia coli. **Biointerface Research in Applied Chemistry**, v. 11, n. 1, p. 8210 – 8217, 2021.
- ALMEIDA, H. M. *et al.* Análise fitoquímica dos extratos hidroalcoólicos da entrecasca e da folha de *Pseudobombax Marginatum* (St. Hill) Rob. **Blucher Chemistry Proceedings**, v. 3, n. 1, p. 301-308, 2015.
- ALVES, T. G. R. Bioma Caatinga – um olhar sobre o recorte territorial de Patos/PB. Dissertação (Mestrado) - **Universidade Federal do Rio Grande do Norte**, 2020.
- ARAÚJO, C. S. F., SOUZA, A. N. Estudo do processo de desertificação na caatinga: uma proposta de educação ambiental. **Ciência & Educação**, Bauru, v. 17, n. 4, p. 975-986, 2011.
- ARMARKAR, A. V. *et al.* An Overview on the Biosynthetic Pathways and Medicinal Values of Secondary 87 Metabolites. **Journal of Pharmaceutical Research International**, v. 33, n. 33A, p. 100-114, 2021.
- ARULSELVAN, P. *et al.* Role of antioxidants and natural products in inflammation. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2016.
- BABU, S. S., MADHURI, D. B., ALI, S. L. Uma revisão farmacológica da planta Urena lobata. **Jornal Asiático de Pesquisa Farmacêutica e Clínica** , v. 2, pág. 20-22, 2016.
- BADKE, M. R. *et al.* Saber popular: uso de plantas medicinais como forma terapêutica no cuidado à saúde. **Rev Enferm UFSM**, v. 6, n. 2, 2016.
- BARANWAL, Aadrika *et al.* Pharmacological actions and underlying mechanisms of catechin: A review. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 5, p. 821-833, 2022.
- BERGMAN, E., DAVIS, B., PHILLIPS, M. A. Terpenóides vegetais clinicamente úteis: biossíntese, ocorrência e mecanismo de ação. **Moléculas** , v. 24, n. 21, pág. 3961, 2019.

BERNATOVA, I. Foods: Focus on cardiovascular and neuropsychological health. **Biotechnology Advances**, n. January, p. 0–1, 2018.

BLOIS, M. S. Determinações antioxidantes pelo uso de um radical livre estável. **Natureza**, v. 181, n. 4617, pág. 1199-1200, 1958.

BOCAGE, A. L.; SALES, M. F. A família Bombacaceae Kunth no estado de Pernambuco, Brasil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 16, p. 123-139, 2002.

BORGES, L. P., AMORIM, V. A. Metabólitos secundários de plantas. **Rev Agrot Ipam.**, 11(1):54-67, 2020.

BOVINI, M. G. Malvaceae s. str. na Reserva Rio das Pedras, Mangaratiba, Rio de Janeiro, Brasil. **Rodriguésia**, v. 61, p. 289-301, 2010.

BRITO, S. M. O. *et al.* Analysis of bioactivities and chemical composition of *Ziziphus joazeiro* Mart. using HPLC–DAD. **Food Chem**, v. 186, n. 21, p. 185-191, 2015.

CARVALHO-SOBRINHO, J. G. *et al.* *Pseudobombax* in **Flora do Brasil** 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. 2020. Disponível em: <<https://floradobrasil2020.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB25763>>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

CASTELLETTI, C. H. M. *et al.* Quanto ainda resta da Caatinga? Uma estimativa preliminar. In: J.M.C. Silva, M. Tabarelli, M.T. Fonseca, & L.V. Lins (org.). Biodiversidade da Caatinga: áreas e ações prioritárias para a conservação. Brasília, DF: **Ministério do Meio Ambiente, Universidade Federal de Pernambuco**, pp. 91-100, 2003.

CHAVES, E. M. F., BARROS, R. F. M. Diversidade e uso de recursos medicinais do carrasco na APA da Serra da Ibiapaba, Piauí, Nordeste do Brasil. **Rev Bras Pl Med**. 14(3):476-86, 2012.

CHAVES, T. P. *et al.* Evaluation of the potential modulator of bacterial resistance, acute toxicity and chemical composition of *Schinopsis brasiliensis* Engl. **Afr. J. Pharm. Pharmacol**, v.1, n. 33, p.843-849, 2015.

CHAVES, T. P. *et al.* Seasonal variation in the production of secondary metabolites and antimicrobial activity of two plant species used in Brazilian traditional medicine. **Afr. J. Biotechnol**, v. 12, p. 847-853, 2013.

CHEN, L. *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. **Oncotarget**, v. 9, n. 6, p. 7204–7218, 2018.

CHIU, Y.-J. *et al.* Analgesic and Antiinflammatory Activities of the Aqueous Extract from *Plectranthus amboinicus* (Lour.) Spreng. Both In Vitro and In Vivo. **EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 1–11, 2012.

CILIA, V. G. *et al.* Antioxidant Activity Assessment of Plants Used in Huastec Traditional Medicine, Mexico. **Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, v. 3, n. 4, p. 488-498, 2015.

CORDEIRO, J. M. P., FÉLIX, L. P. Conhecimento botânico medicinais sobre espécies vegetais e nativas da caatinga e plantas espontâneas no agreste da Paraíba, Brasil. **Rev Bras Plantas Med**, v. 16, n. 3, p. 685-692, 2014.

COSTA, E. M. M. B. *et al.* In Vitro Antimicrobial - aridregionof. PB, Brazil. **Revista Odonto Ciência**, v. 28, n. 4, p. 101-104, 2013.

COSTA, R. S. *et al.* Thermoanalytical and phytochemical study of the cupuassu (*Theobroma grandiflorum* Schum.) seed by-product in different processing stages. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020.

CROOM, Eduardo. Metabolismo de xenobióticos de ambientes humanos. **Progresso em biologia molecular e ciência translacional**, v. 112, p. 31-88, 2012.

DAS, U. N. Essential fatty acids, free radicals, lymphokines and AIDS. **The Journal of the Association of Physicians of India**, v. 35, n. 8, p. 611-612, 1987.

DE DAVID, M., PASA, M. C. Articulações entre a etnobotânica e os conhecimentos da disciplina ciências da natureza. **REAMEC-Rede Amazônica de Educação em Ciências e Matemática**, v. 5, n. 2, p. 249-264, 2017.

DE OLIVEIRA, Adriana Maria Fernandes *et al.* Conteúdo fenólico total e atividade antioxidante de algumas espécies da família Malvaceae. **Antioxidantes**, v. 1, n. 1, p. 33-43, 2012.

DE SOUZA, Kelvin Borges Rocha *et al.* O modelo de dor inflamatória induzida pela carragenina como estratégia para avaliar a ação de drogas sobre a dor miofascial. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 19, n. 3, p. 507-513, 2020.

DEVKOTA, H. P. *et al.* Flavonoids from the leaves and twigs of *Lindera sericea* (Seibold *et Zucc.*) *Blume* var. *sericea* (Lauraceae) from Japan and their bioactivities. **Functional Foods in Health and Disease**, v. 11, n. 1, p. 34, 2021.

DEYNO, S. *et al.* Acute and sub-acute toxicity of Echinops kebericho decoction in rats. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-11, 2020.

DÍAZ, R. C. T. *et al.* Antioxidant Activity Assessment of Plants Used in Huastec Traditional Medicine, Mexico, **Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences**, v. 3, n. 4, p. 488-498, 2016.

EAVES-PYLES, T. *et al.* *Escherichia coli* isolada de um paciente com doença de Crohn adere, invade e induz respostas inflamatórias em células epiteliais intestinais polarizadas. **Revista Internacional de Microbiologia Médica**, v. 5-6, p. 397-409, 2008.

ENRIQUEZ-VALENCIA, S. A. *et al.* Propiedades bioactivas de frutas tropicales exóticas y sus beneficios a la salud. **Archivos Latinoamericanos de Nutrición**, v. 70, n. 3, p. 205-214, 2020.

FAGOTTI, R. L. V., RIBEIRO, J. C. Uso de plantas medicinais e medicamentos fitoterápicos em insônia: uma revisão bibliográfica. **Brazilian Journal of Health and Pharmacy**, v. 3, n. 2, p. 35-48, 2021.

FATEMA, S. *et al.* Phytochemical and physicochemical properties of Hibiscus rosa sinensis leaves extract: a comparison between 92 conventional and microwave assisted extraction. **European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences**. v. 8, n. 1, p. 551- 559, 2018.

FERGUSON, L. R. Inflamação crônica e mutagênese. **Pesquisa de Mutação/Mecanismos Fundamentais e Moleculares de Mutagênese**, v. 1-2, pág. 3-11, 2010.

FERNANDES, M. F; QUEIROZ, L. P. Vegetação e flora da Caatinga. **Ciênc Cult**, v. 70, n. 4, p. 51- 56, 2018.

FIGUEIREDO, S. S. *et al.* Flora of Paraíba, Brazil: *Bombacoideae* Burnett (Malvaceae). **Biota Neotropica**, v. 20, n. 2, p.1-18, 2020.

FITRIA, Laksmindra *et al.* Estudo de toxicidade oral aguda em dose única do extrato de clorofórmio da folha da planta cobra (*Sansevieria trifasciata* Prain.) em ratos Wistar (*Rattus norvegicus* Berkenhout, 1769). **Revista de Biodiversidade Tropical e Biotecnologia**, v. 1, pág. 69389, 2022.

GAO, Qingchao *et al.* As atividades antioxidantes e pró-oxidantes dos ácidos fenólicos comumente existiam em vegetais e sua relação com as estruturas. **Ciência e Tecnologia de Alimentos** , v. 42, p. e07622, 2022.

GASTON, Tyler E. *et al.* “Natural” is not synonymous with “Safe”: Toxicity of natural products alone and in combination with pharmaceutical agents. **Regulatory toxicology and pharmacology**, v. 113, p. 104642, 2020.

GONÇALVES, R. N. *et al.* Plantas medicinais na atenção primária à saúde: riscos, toxicidade e potencial para interação medicamentosa. **Revista de APS** , v. 1, 2022.

GULCIN, İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 3, p. 651–715, 2020.

GUYTON, A., HALL, J. Somatic Sensations II: Pain, Headache and Thermal Sensations. In: Textbook of Medical Physiology. **Philadelphia: Elsevier Saunders**, 11. ed., p. 598–604, 2006.

HOUCHEN, C. W., STENSON, W. F., COHN, S. M. Disruption of cyclooxygenase-1 gene results in an impaired response to radiation injury. **American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology**, v. 279, n. 5, p. G858–G865, 2000.

HUNSKAAR, S., BURACO, K. O teste da formalina em camundongos: dissociação entre dor inflamatória e não inflamatória. **Revista Dor**, v. 30, n. 1, pág. 103-114, 1987.

HUSSAIN, T. *et al.* Oxidative stress and inflammation: what polyphenols can do for us?. **Oxidative medicine and cellular longevity**, 2016.

HUYUT, Z., BEYDEMIR, Ş., GÜLÇİN, I. Antioxidant and antiradical properties of selected flavonoids and phenolic compounds. **Biochemistry Research International**, 2017.

INPE - Centro do INPE avança no mapeamento da Caatinga. Disponível em:<http://www.inpe.br/noticias/noticia.php?Cod_Noticia=4157> Acesso em: 10 de janeiro de 2024.

JASIEM, T. M. *et al.* Pharmacognostical And Phytochemical Studies of Iraqi Hibiscus rosa-sinensis. **AIP Conference Proceedings**, v.19, n.1, p. 1-6, 2019.

KAILASAM, K. V. *et al.* *Abutilon indicum* L (Malvaceae)-medicinal potential review. **Pharmacognosy Journal**, v. 7, n. 6, 2015.

KANAMANI, S. *et al.* In vitro screening of anti-diabetic potential of mirabilis jalapa flowers and *Abelmoschus esculentus* leaves. **Word Journal of Pharmaceutical Research**, v. 10, n. 3, p.67257-67260, 2018.

KAPOOR, D. *et al.* Antioxidant enzymes regulation in plants in reference to reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS). **Plant Gene**, v. 19, p. 100182, 2019.

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

KORTBEEK, R. W. J. *et al.* Endogenous plant metabolites against insects. **European Journal of Plant Pathology**, v. 154, p. 67-90, 2019.

KREIS, W. *et al.* Biossíntese de metabólitos primários e secundários. Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR. **Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. 7a ed. Porto Alegre: Artmed**, p. 147-165, 2017.

KUMARI, KDKP *et al.* Atividade antiinflamatória de extratos de flores secas de Aegle marmelos em ratos Wistar. **Revista de etnofarmacologia**, v. 151, n. 3, pág. 1202-1208, 2014.

LAPA, A. J. *et al.* Plantas Medicinais: Métodos de avaliação da atividade farmacológica. **Sociedade Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 144, 2008.

LAZIC, Stanley E.; SEMENOVA, Elizaveta; WILLIAMS, Dominic P. Determinação da toxicidade do peso dos órgãos com modelos causais Bayesianos: Melhorando a análise dos pesos relativos dos órgãos. **Relatórios científicos**, v. 10, n. 1, pág. 6625, 2020.

LETRAS AMBIENTAIS - Mudanças climáticas: 10 impactos sobre a Caatinga. 2017. Disponível em: < <https://www.letrasambientais.org.br/posts/mudancas-climaticas:-10-impactos-sobre-a-caatinga>>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

LIAO, H. *et al.* Analysis and comparison of the active components and antioxidant activities of extracts from *Abelmoschus esculentus* L. **Pharmacognosy Magazine**, v. 8, n. 30, p. 156-161, 2012.

LIMA, J. B. *et al.* Bombacoideae, Byttnerioideae, Grewioideae and Helicterioideae (*Malvaceae*.L.) in the Raso da Catarina Ecoregion, Bahia, Brazil, **Biota Neotrop**, v. 19, n.3, 2019.

LIMA, L. O., GOMES, E. C. Alimento ou medicamento?: Espécies vegetais frente à legislação brasileira. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, p. 771-782, 2014.

LIMA, R.A. *et al.* Levantamento etnobotânico de plantas medicinais utilizadas na cidade de Vilhena, Rondônia. **Pesquisa & Criação**. 10(2):165-79, 2011.

LUCENA, Reinaldo Farias Paiva de *et al.* Conhecimento local e uso de espécies vegetais nativas da região da Serra de Santa Catarina, Paraíba, Nordeste do Brasil. **FLOVET-Boletim do Grupo de Pesquisa da Flora, Vegetação e Etnobotânica**, v. 1, n. 9, 2017.

MARISCO, G. *et al.* Estudos etnobotânicos em comunidades indígenas no Brasil. **Fiocruz.br**, 2016. Disponível em: <<https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/19250>>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

MARTINS, C. M. *et al.* Estudo químico, atividade antioxidante, atividade antimicrobiana e análise do óleo essencial da espécie *kielmeyera coriacea* mart. & zucc (pau-santo) do cerrado. **Repositorio.ufu.br**, 2012. Disponível em: <<https://repositorio.ufu.br/handle/123456789/17354>>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

MELO, A. P. C. *et al.* Superação de dormência de sementes e crescimento inicial de plântulas de umbuzeiro. **Semina: Ciências Agrárias** 33(4): 1343-1350, 2012.

MELO, Mônica S. *et al.* Anti-inflammatory and redox-protective activities of citronellal. **Biological Research**, v. 44, n. 4, p. 363-368, 2011.

MELRO, JC *et al.* Estudo etnodirigido de plantas medicinais utilizadas pela população atendida pelo Programa de Saúde da Família em Marechal Deodoro-AL, Brasil. **Revista Brasileira de Biologia**, v. 80, p. 410-423, 2019.

MENEZES, M. A. G. *et al.* Quantificação de antocianinas dos extratos de Embiratanha (*Pseudobombax Marginatum*). **HOLOS**, v. 1, p. 30-35, 2015.

MOHAMED, Ahmed S. *et al.* Comparative antisickling and antioxidant activities of *Pseudobombax ellipticum* cultivars in relation to their metabolite profiling using LC/MS. **RSC advances**, v. 13, n. 31, p. 21327-21335, 2023.

MORITA, I. Distinct functions of COX-1 and COX-2. **Prostaglandins & Other Lipid Mediators**, v. 68–69, p. 165–175, ago. 2002.

NETO, L.G., LOPES, N.P. Plantas medicinais: fatores de influência no conteúdo de metabólitos secundários. **Quím Nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

NEWMAN, D. J., CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 3, p. 770-803, 2020.

NWANKWO, Nicodemus Emeka et al. Bioactive compounds, anti-inflammatory, anti-nociceptive and antioxidant potentials of ethanolic leaf fraction of *Sida linifolia* L.(Malvaceae). **Arabian Journal of Chemistry**, v. 16, n. 1, p. 104398, 2023.

OECD (2001). **Guidance Document on Acute Oral Toxicity**. Environmental Health and Safety Monograph Series on Testing and Assessment No.24.

OLIVEIRA, A. M. *et al.* O extrato salino do caule de *Pilosocereus gounellei* tem efeito antinociceptivo em camundongos sem apresentar toxicidade aguda e sem alterar a coordenação motora. **Toxicologia e Farmacologia Regulatórias**, v. 95, p. 289-297, 2018.

OLIVEIRA, F. Q., *et al.* New evidence of antimalarial activity of *Bidens pilosa* roots extract correlated with polyacetylene and flavonoids. **J Ethnopharmacol.** v. 93, n. 1, p. 39-42, 2004.

OLIVEIRA, J. O. de., Portella Junior, C. S. A., & Cohen, C. P. (2016). Inflammatory mediators of neuropathic pain. **Revista Dor**, 17, 35–42.

OLIVEIRA, João Ricardo Gonçalves de; Melo, Nataniel Franklin de; Yano- Melo, Adriana Mayumi. Inoculação com fungos micorrízicos promove desenvolvimento de *Pseudobombax simplicifolium* S. Robyns durante a fase de aclimatização. **Hoehnea**, v. 50, p. e442022, 2023.

OWEMIDU, Idowu Olumorin et al. Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of the methanol extract of *Waltheria americana* Linn. leaf in experimental animals. **J Intercult Ethnopharmacol**, v. 9, p. 47-54, 2018.

PAGARE, S. *et al.* Secondary metabolites of plants and their role: Overview. **Current Trends in Biotechnology and Pharmacy**, v. 9, n. 3, p. 293-304, 2015.

PAIVA, D. C. C. *et al.* Efeitos antiinflamatórios e antinociceptivos do extrato hidroalcoólico da casca interna de *Pseudobombax marginatum* da caatinga potiguar. **Revista de etnofarmacologia**, v. 149, n. 2, pág. 416-421, 2013.

PANT, Poonam; PANDEY, Sudip; DALL'ACQUA, Stefano. A influência das condições ambientais nos metabólitos secundários em plantas medicinais: uma revisão da literatura. **Química & Biodiversidade**, v. 18, n. 11, pág. e2100345, 2021.

PARADA, C. A.; TAMBELI, C. H.; CUNHA, F. Q.; FERREIRA, S.H; The major role of peripheral release of histamine and 5-hydroxytryptamine in formalin-induced nociception. **Neuroscience**, v. 102, p. 937-944, 2001.

PEARMAN, N. *et al.* Investigando potenciais propriedades cicatrizantes de polissacarídeos extraídos de *Grewia mollis* Juss. e *Hoheria populnea* A. Cunn.(Malvaceae). **Carboidratos Bioativos e Fibra Alimentar** , v. 20, p. 100201, 2019.

PETER, E. L. *et al.* Total polyphenols and antihyperglycemic activity of aqueous fruits extract of *Abelmoschus esculentus*: Modeling and optimization of extraction conditions. **PLOS ONE**, v.16, n.4, p. 1-16, 2021.

PIETRO, P. *et al.* Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex : Specific Application to the Determination of Vitamin E. **Analytical Biochemistry**, v. 341, p. 337–341, 1999.

PINHEIRO, Rafael Mota; WANNMACHER, Lenita. Uso racional de anti-inflamatórios não esteroides. **Secretaria de Ciência e Tecnologia e Insumos Estratégicos, Ministério da Saúde, organizador. Uso racional de medicamentos: temas selecionados. Brasília: Editora MS**, p. 41-50, 2012.

POL, A. V. D. *et al.* Treating oxidative stress in heart failure: past, present and future. **European journal of heart failure**, v. 21, n. 4, p. 425-435, 2019.

PRAKASH, M., BASAVARAJ, B. V., MURTHY, K. N. C. Biological functions of epicatechin : Plant cell to human cell health. **Journal of Functional Foods**, v. 52, n. August 2018, p. 14–24, 2019.

QI, L. W., WANG, C. Z., YUAN, C. S. Ginsenosides from American ginseng: Chemical and pharmacological diversity. **Phytochemistry**, v. 72, p. 689-699, 2011.

RAJA, S. N. *et al.* The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. **Pain**, v. 161, n. 9, p. 1976–1982, 1 set. 2020.

RAO, B. G. *et al.* Review of literature: phytopharmacological studies on *Thespesia Populnea*. **Journal Of Global Trends in Pharmaceutical Sciences**, 2018.

RASHIDINEJAD, A. *et al.* Opportunities and challenges for the nanodelivery of green tea catechins in functional foods. **Food Research International**, v. 142, 2021.

REYES-SILVA, J. A. *et al.* Metabolitos secundarios de las plantas (angiospermas) y algunos usos interesantes. **UNO Sapiens Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No. 1**, v. 2, n. 4, p. 16-18, 2020.

RIBEIRO, D. A. *et al.* Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Rev Bras Pl Med**. 16(4):912-30, 2014.

RIBEIRO, Sâmala; COSTA, Géssica. **Estudo Etnobotânico de Plantas Medicinais em uma Área de Caatinga na Paraíba**. 2018. Trabalho de Conclusão de Curso.

RITTER, James M. *et al.* **Rang y dale. Farmacología**. Elsevier, 2020.

RUIZ-TERÁN, F.; MEDRANO-MARTÍNEZ, A.; NAVARRO-OCAÑA, A. Antioxidant and free radical scavenging activities of plant extracts used in traditional medicine in Mexico. **African Journal of Biotechnology**, v. 7, n. 12, 2008.

SÁ, M. D. C. A. *et al.* Atividade antimicrobiana de extratos etanólicos do bioma Caatinga contra bactérias gram-negativas e positivas. **Rev Bras Ciên Vet**, v. 18, p. 62-66, 2011.

SÁNCHEZ-GONZÁLEZ, I. *et al.* Atividade antioxidante *in vitro* de cafés elaborados com diferentes procedimentos (italiano, expresso e filtro). **Química dos Alimentos**, v. 90, n. 1-2, pág. 133-139, 2005.

SANGARI, R. *et al.* Pharmacognostical, Phytochemical and In vitro Anti- Oxidant Activities of Various Extracts of Flowers of Hibiscus Rosa sinensis Linn., (Malvaceae). **International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research**, v. 2, n. 5, p. 653-661, 2019.

SANTA-CECÍLIA, Flávia V. *et al.* Propriedades antinociceptivas e antiinflamatórias da 7-epiclusianona, uma benzofenona prenilada da Garcinia brasiliensis. **Revista Europeia de Farmacologia** , v. 670, n. 1, pág. 280-285, 2011.

SANTO, F. S. E. *et al.* Quanto valem as sementes da caatinga? Uma proposta metodológica. **Revista Caatinga** 23(3): 137-144, 2010.

SANTOS, B. C. S. *et al.* Phenolic Constituents and Antioxidant Potential of *Gossypium hirsutum* L. (Malvaceae). **Scholars Academic Journal of Pharmacy**, v. 9, n. 3, p. 99-107, 2020.

SANTOS, E. C. G. *et al.* Interação do extrato da casca do caule de *Pseudobombax marginatum* Robyns na superfície celular de *Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus*. **J Bacteriol Mycol**, v. 2, pág. 1063, 2018.

SANTOS, M. E. N. *et al.* Caracterização química e avaliação da atividade fotoprotetora das cascas de *Pseudobombax Simplicifolium* A. Robyns (Malvaceae sl). **Lareferencia.info**, 2022. Disponível em: <https://www.lareferencia.info/vufind/Record/BR_a3532be1ad0c48cac9ba29fee0c235b3>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

SANTOS, R. F. E. P. *et al.* Avaliação do potencial biológico da *Tabebuia aurea* (Silva Manso) como fonte de moléculas bioativas para atividade antimicrobiana, antiedematogênica e antirradical. **Rev Bras Plantas Med**, v. 17, n. 4, p. 1159-1168, 2015.

SANTOS, W. M. *et al.* Prospecção química e farmacológica do extrato obtido das folhas de *Pseudobombax simplicifolium* A. Robyns (MALVACEAE). **Lareferencia.info**, 2020. Disponível em: <https://www.lareferencia.info/vufind/Record/BR_3653ecb783968190ef9aa59ec1ec4156>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

SCHMID-SCHÖNBEIN, G. W.. Análise de inflamação. **Anu. Rev. Biomédico. Eng.** , v. 8, pág. 93-151, 2006.

SEHGAL, R. A. An update on disease preventing potential of green tea in comparison with some tisanes. **South African Journal of Botany**, v. 144, p. 92-96, 2022.

SENES-LOPES, Tiago Felipe de *et al.* *Pseudobombax parvifolium* Hydroalcoholic Bark Extract: Chemical Characterisation and Cytotoxic, Mutagenic, and Preclinical Aspects Associated with a Protective Effect on Oxidative Stress. **Metabolites**, v. 13, n. 6, p. 748, 2023.

SENONER, T., DICHTL, W. Oxidative stress in cardiovascular diseases: still a therapeutic target?. **Nutrients**, v. 11, n. 9, p. 2090, 2019.

SHAIKH, S. *et al.* Comparative study of anti-inflammatory activity of aqueous and methanolic extracts of *Hibiscus cannabinus* leaf (Malvaceae). **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, Vol 8, Issue 4, 2016.

SHISHIR, R. S. *et al.* Irrational use of Eucalyptus oil in dentistry: a case report. **Bangladesh Journal of Medical Science**, v. 10, n. 2, p. 121, 2011.

SILVA, C. G. *et al.* Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em área de Caatinga na comunidade do Sítio Nazaré, município de Milagres, Ceará, Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, 17(1), 133-142, 2015.

SILVA, D. G. *et al.* **Isolamento e caracterização do óleo essencial da *lippia alba* (mill.) NE Brown (erva cidreira) e investigação da atividade biológica.** 2008.

SILVA, Evandro de Araújo *et al.* **Avaliação química e farmacológica do óleo destilado de copaiba (*Copaifera* spp.-LeguminosaeCaesalpinoideae) e aplicações biotecnológicas.** 2019.

SILVA, Juliane Cabral *et al.* Modelos experimentais para avaliação da atividade antinociceptiva de produtos naturais: uma revisão. **Brazilian Journal of Pharmacy**, v. 94, p. 18-23, 2013.

SILVA, L. N. *et al.* Anti-infective effects of Brazilian Caatinga plants against pathogenic bacterial biofilm formation. **Pharmaceutical Biology**, 53 :464–468, 2015.

SILVA, M. G. *et al.* Atividade antiinflamatória do extrato etanólico de *Conocliniopsis prasiifolia* R.M. King & H. Robinson na resposta celular de neutrófilos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, 569-572, 2008.

SILVA, T. S., FREIRE, E. M. X. Abordagem etnobotânica sobre plantas medicinais citadas por populações do entorno de uma unidade de conservação da caatinga do Rio Grande do Norte, Brasil. **Rev Bras Plan Medic.**; 2(4):427-435. ISSN 1516-0572, 2010.

SIMÃO, K. L. A. *et al.* Photoprotector study of the ethanolic extract of the *Gossypium hirsutum* L. (cotton). **Revista Brasileira de Educação e Saúde**, v. 9, n.4, p. 45-49, 2019.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* Farmacognosia: do produto natural ao medicamento. **Artmed Editora**, 2016.

SISTEMA DE INFORMAÇÃO SOBRE A BIODIVERSIDADE BRASILEIRA. *Pseudobombax simplicifolium* A.Robyns. **Governo Federal**. Disponível em: <<https://ala-bie.sibbr.gov.br/ala-bie/species/309192>>. Acesso em 25 de janeiro de 2024.

SNEDDON, L. U. Comparative physiology of nociception and pain. **Physiology**, v. 33, n. 1, p. 63–73, 2018.

SNIF. Perda da Cobertura Florestal - Caatinga - Mapas. **Florestal.gov.br**. Disponível em: <https://snif.florestal.gov.br/pt-br/perda-da-cobertura-florestal/262-mapas>. Acesso em: 25 de janeiro de 2024.

SOBHY, E. A. *et al.* Potential Antibacterial Activity of *Hibiscus rosasinensis* Linn Flowers Extracts. **International Journal of Current Microbiology and Applied Sciences (IJCMAS)**, v. 6, n. 4, p. 1066-1072, 2017.

SONG, Xiaoli; WANG, Yali; GAO, Ligu. Mechanism of antioxidant properties of quercetin and quercetin-DNA complex. **Journal of molecular modeling**, v. 26, p. 1-8, 2020.

SOTO-HERNÁNDEZ, M. *et al.* Compostos fenólicos: fontes naturais, importância e aplicações. **BoD – Livros sob Demanda**, 2017.

SOUSA-NETO, B. P. *et al.* Antiedematogenic activity of the indole derivative Salicylowy Tryptamine in animal models. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 90, p. 185-194, 2018.

SOUZA, R. N. S., SEVERIANO, J. S. Construção do conhecimento sobre as aves da caatinga através de atividades lúdicas no processo de ensino e aprendizagem. **Revista principia**, n. 44, p. 163-175, 2019.

SWAMINATHAN, A., NANJIAN, R. Bioactive Compounds Isolated From In Vitro Callus and Wild Plant of *Hibiscus Sabdariffa* Linn. **And Its Anticancer Activities**, 2020.

TABARELLI, M. & SILVA, J. M. C. Áreas e ações prioritárias para a conservação da biodiversidade da caatinga. In: I. R. Leal, M. Tabarelli & J.M.C. Silva (eds.) Ecologia e conservação da caatinga. Recife: **Editora Universitária da UFPE**. pp.: 777-796, 2003.

TABARELLI, M.; LEAL, I. R.; SCARANO, F. R.; SILVA, J. M. C. Caatinga: legado, trajetória e desafios rumo à sustentabilidade. **Ciência e Cultura**, n. 4, 2018.

TAIZ, L. *et al.* Fundamentos de Fisiologia Vegetal-6. **Artmed Editora**, 2021.

TAN, B. L. *et al.* Nutrients and oxidative stress: friend or foe?. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 2018, 2018.

THABET, A. A. *et al.* Study of the anti-allergic and anti-inflammatory activity of *Brachychiton rupestris* and *Brachychiton discolor* leaves (Malvaceae) using in vitro models. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 18, p. 1-15, 2018.

TITIER, K. *et al.* High-performance liquid chromatographic method with diode array detection to identify and quantify atypical antipsychotics and haloperidol in plasma after overdose. **Journal of Chromatography B**, n. 788, p. 179-185, 2003.

TLUMASKI, G. Análise farmacognóstica da droga vegetal: mulungu. **Repositorioguairaca.com.br**, 2020. Disponível em: <<http://www.repositorioguairaca.com.br/jspui/handle/23102004/185>>. Acesso em: 30 de janeiro de 2024.

TORO, D. M. *et al.* Análisis preliminar de los metabolitos secundarios de polvos mixtos de hojas de plantas medicinales. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 22, n. 1, p. 0-0, 2017.

UGWAH-OGUEJIOFOR, C. J. *et al.* Acute and sub-acute toxicity of aqueous extract of aerial parts of *Caralluma dalzielii* NE Brown in mice and rats. **Heliyon**, v. 5, n. 1, p. e01179, 2019.

VALERIANO, J. C. Micropropagação do embiruçu (*Pseudobombax simplicifolium* A. ROBYNS) e da Baraúna (*Schinopsis brasiliensis* Engl.) e uso dos fluorocromos CMA3/DAPI na caracterização citogenética do Ibiruçu. **Programa de Pós-Graduação em Recursos Genéticos Vegetais. Universidade Estadual de Feira de Santana**, 2016.

VALKO, M. *et al.* Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. **ChemicoBiological Interactions**, v. 160, p. 1-40, 2006.

WAHID, S., TASLEEM, S., JAHANGIR, S. Phytochemical profiling of ethanolic flower extract of Hibiscus Rosa-Sinensis and evaluation of its antioxidant potential. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 6, p. 161-168, 2019.

WANG, J-H. *et al.* Plastome evolution and phylogenetic relationships among Malvaceae subfamilies. **Gene**, v. 765, n. 145103, p. 1-16, 2021.

WOISKY, R. G., SALATINO, A.. Análise da própolis: alguns parâmetros e procedimentos para controle químico de qualidade. **Revista de pesquisa apícola** , v. 37, n. 2, pág. 99-105, 1998.

XU, Qianqian *et al.* Atividade antiinflamatória e analgésica do extrato aquoso de Flos populi. **Revista de etnofarmacologia**, v. 152, n. 3, pág. 540-545, 2014.

YANG, Dengyu *et al.* Quercetin: its main pharmacological activity and potential application in clinical medicine. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v., 2020.

YATOO, M. *et al.* Anti-inflammatory drugs and herbs with special emphasis on herbal medicines for countering inflammatory diseases and disorders-a review. **Recent patents on inflammation & allergy drug discovery**, v. 12, n. 1, p. 39-58, 2018.

YUAN, H. *et al.* The traditional medicine and modern medicine from natural products. **Molecules**, v. 21, n. 5, p. 559, 2016.

ZEGARRA, J. W. Bases fisiopatológicas del dolor. **Acta Médica Peruana**, v. 24, n. 2, 2007.