



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**

JOÃO GUILHERME SABINO DA SILVA

**CARACTERIZAÇÃO DA DROGA VEGETAL, EXTRATOS E ISOLADO DE *Piper
tuberculatum***

RECIFE
2024

JOÃO GUILHERME SABINO DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO DA DROGA VEGETAL, EXTRATOS E ISOLADO DE *Piper tuberculatum*

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

Orientador: Prof. Dr. Pedro José Rolim Neto
Coorientador(a): MSc. Natália Millena da Silva

RECIFE
2024

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

Silva, João Guilherme Sabino da.
CARACTERIZAÇÃO DA DROGA VEGETAL, EXTRATOS E ISOLADO
DE Piper tuberculatum / João Guilherme Sabino da Silva. - Recife, 2024.
53p : il., tab.

Orientador(a): Pedro José Rolim Neto
Cooorientador(a): Natália Millena da Silva
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.
Inclui referências, apêndices.

1. Piplartina. 2. Pimenta- de-macaco.. 3. Controle de qualidade. 4. Matéria-
prima vegetal. I. Rolim Neto, Pedro José. (Orientação). II. Silva, Natália
Millena da. (Cooorientação). IV. Título.

670 CDD (22.ed.)

JOÃO GUILHERME SABINO DA SILVA

CARACTERIZAÇÃO DA DROGA VEGETAL, EXTRATOS E ISOLADO DE *Piper tuberculatum*

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

Aprovado em: 23/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Pro. Dr. Pedro José Rolim Neto (Presidente e Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco – UFPE

MSc. Aline Silva Ferreira (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

MSc. Larissa Pereira Alves (Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

MSc. Laysa Creusa Paes Barreto Barros Silva (Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco- UFPE

AGRADECIMENTOS

À Deus, por todas as graças e por Ele ser tão presente na minha vida. Por me dar sabedoria e fé para percorrer o caminho até aqui.

À minha família, em especial à mãe (Liege), avós maternos (Eliete e João) e tios (Ladyege e João). Por terem me apoiado mesmo nas vezes que não compreendia minhas decisões. Por terem me dado a estrutura necessária para que eu conseguisse me dedicar aos estudos e por toda a contribuição em todas as etapas da minha vida. Vocês foram a mola propulsora que permitiu o meu avanço, mesmo nos momentos mais difíceis. Obrigado por tudo!

Ao meu orientador professor Pedro Rolim, por ser um exemplo de profissionalismo e um grande pesquisador. Professor, obrigado pela oportunidade, ensinamentos, confiança, suporte, paciência e incentivo.

A minha coorientadora Natália, por todas as contribuições para a realização deste trabalho, sempre estar disposta a me ajudar quando fosse necessário e por toda parceria nesses últimos meses. Muito obrigado pela paciência, ensinamentos preciosos e dedicação para comigo.

A todos do LTM (Laboratório de Tecnologia dos Medicamentos), os quais me deram suporte durante toda a minha jornada. Em especial a Laysa, que me recebeu tão bem, desde o primeiro dia de iniciação científica, sempre esteve disposta a me auxiliar com os experimentos; Lay, muito obrigado pela paciência e todo o suporte.

Aos meus queridos e grandes amigos de graduação que estiveram ao meu lado em muitos momentos importantes da minha vida acadêmica, sempre mostrando o quão importante é o apoio de um sorriso e abraço amigo. Manu, Carol, João Marcos, Karina, Mayara, Alice, Vinícius, Maurício, Walker e Léa, obrigado!

E a todos aqueles não mencionados, mas que de alguma contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A utilização de plantas medicinais é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma ferramenta importante para melhoria do acesso à saúde, principalmente em países em desenvolvimento. O Brasil, detentor da maior biodiversidade vegetal do planeta, se destaca no que diz respeito ao desenvolvimento de novas terapêuticas baseadas em produtos naturais. Dentre as espécies vegetais que podem ser encontradas no território brasileiro, a *Piper tuberculatum*, popularmente como pimenta-de-macaco, apresenta grande potencial terapêutico, visto que apresenta diversas atividades biológicas já registradas na literatura, como atividade psicotrópica, antimicrobiana, antioxidante, citotóxica, inseticida, fungicida e antiparasitária que estão associadas aos seus constituintes químicos, principalmente as amidas, com destaque para a piplartina (PPT). Entretanto, não existem estudos sobre essa espécie no que tange a caracterização e padronização da matéria-prima vegetal e seus derivados. Com base nisso, objetivou-se realizar a caracterização físico-química da espécie vegetal, seus extratos e piplartina isolada do extrato seco. A matéria-prima vegetal foi coletada no município de Recife-PE e a mesma, bem como seus extrato líquido e seco, que foram obtidos por maceração e secagem em rotaevaporador, respectivamente, foram caracterizados seguindo alguns testes preconizados pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira, posteriormente, a PPT foi isolada e caracterizada. Observou-se que a matéria-prima vegetal, solução extrativa e extrato seco apresentaram valores de caracterizações considerados em conformidade com o estabelecido pela Farmacopeia Brasileira no que diz respeito a determinação de matéria estranha, granulometria, de umidade, cinzas totais para a droga vegetal; determinação de pH, densidade relativa, resíduo seco, umidade, prospecção fitoquímica e higroscopicidade para os extratos. A PPT obtida por recristalização em metanol apresentou rendimento de 45,7%, 95% de pureza e os resultados de Ressonância Magnética Nuclear (RMN), Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR), Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC) e Termogravimetria (TG) se mostraram similares com os resultados encontrados na literatura, o que permite confirmar a identidade da molécula e que a mesma foi obtida com rendimento satisfatório e alto grau de pureza, fatos que indicam a eficiência da metodologia de isolamento, sendo indicativos de que ela pode ser promissora e aplicada em indústrias.

Palavras-chave: Controle de qualidade; Matéria-prima vegetal; Piplartina; Pimenta-de-macaco.

ABSTRACT

The use of medicinal plants is recognized by the World Health Organization (WHO) as an important tool for improving access to healthcare, especially in developing countries. Brazil, which has the greatest plant biodiversity on the planet, stands out when it comes to developing new therapies based on natural products. Among the plant species that can be found in Brazilian territory, *Piper tuberculatum*, popularly known as monkey pepper, has great therapeutic potential, as it presents several biological activities already recorded in the literature, such as psychotropic, antimicrobial, antioxidant, cytotoxic, insecticide, fungicide and antiparasitic that are associated with their chemical constituents, mainly amides, with emphasis on pipartine (PPT). However, there are no studies on this species regarding the characterization and standardization of plant raw material and its derivatives. Based on this, the objective was to carry out the physical-chemical characterization of the plant species, its extracts and pipartine isolated from the dry extract. The vegetable raw material was collected in the city of Recife-PE and it, as well as its liquid and dry extract, which were obtained by maceration and drying in a rotary evaporator, respectively, were characterized following some tests recommended by the 6th edition of the Brazilian Pharmacopoeia, subsequently, PPT was isolated and characterized. It was observed that the vegetable raw material, extractive solution and dry extract presented characterization values considered in accordance with that established by the Brazilian Pharmacopoeia with regard to the determination of foreign matter, granulometry, humidity, total ash for the vegetable drug; determination of pH, relative density, dry residue, humidity, phytochemical prospecting and hygroscopicity for extracts. The PPT obtained by recrystallization in methanol showed a yield of 45.7%, 95% purity and the results of Nuclear Magnetic Resonance (NMR), Fourier transform infrared absorption spectroscopy (FTIR), Differential Scanning Calorimetry (DSC) and Thermogravimetry (TG) were similar to the results found in the literature, which allows confirming the identity of the molecule and that it was obtained with satisfactory yield and a high degree of purity, facts that indicate the efficiency of the isolation methodology, being indications that it can be promising and applied in industries.

Key words: Quality control; Vegetable raw material; Pipartine; Monkey pepper.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Biomas brasileiros.....	18
Figura 2- Mapa da distribuição mundial de <i>Piperaceae</i>	19
Figura 3- Exemplar de <i>Piper tuberculatum</i>	21
Figura 4- Estrutura da Piplartina.....	23
Figura 5- Raízes de <i>Piper tuberculatum</i>	31
Figura 6- Material pulverizado de raízes de <i>Piper tuberculatum</i>	32
Figura 7- Distribuição granulométrica das partículas do pó das raízes de <i>Piper tuberculatum</i>	34
Figura 8- Extrato aquoso das raízes de <i>Piper tuberculatum</i>	35
Figura 9- Extrato seco das raízes de <i>Piper tuberculatum</i>	36
Figura 10- Piplartina após isolamento (a) e cristais de piplartina após evaporação de solvente (b).....	38
Figura 11- Espectro de RMN de ¹ H da piplartina.....	40
Figura 12- Espectro de RMN de ¹³ C da piplartina.....	41
Figura 13- Espectro de infravermelho da piplartina com Transformada de Fourier.....	42
Figura 14- Curva termogravimétrica da piplartina.....	43
Figura 15- Curva DSC da Piplartina.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Classificação da Higroscopicidade.....29

Tabela 2- Análise fitoquímica do extrato seco de *Piper tuberculatum*.....37

LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação macroscópica do pó das raízes de *Piper tuberculatum*.....32

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATR	Reflexão total atenuada
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
DMSO	Dimetilsulfóxido
DSC	Calorimetria Exploratória Diferencial
DTG	Derivada da Termogravimetria
FTIR	Espectroscopia de Infravermelho com Transformada de Fourier
MPV	Matéria-prima vegetal
OMS	Organização Mundial de Saúde
PPT	Piplartina
RMN	Ressonância Magnética Nuclear
RPM	Rotação por minuto
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Termogravimetria

LISTA DE SÍMBOLOS

%	Porcentagem
±	Mais ou menos
®	Marca registrada
°C	Graus Celsius
µm	Micrómetro
Cm	Centímetro
g	Gramma
h	Horas
J	Joule
KBr	Brometo de potássio
Kg	Quilograma
mg	Miligrama
min	Minutos
mL	Mililitro
mm	Milímetro
NaCl	Cloreto de sódio
nm	Nanômetro
P.A	Para Análise
pH	Potencial hidrogeniônico
v	Volume
ΔH	Varição de entalpia

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	16
1.1 OBJETIVOS.....	17
1.1.1 <i>Objetivo geral</i>	17
1.1.2 <i>Objetivos específicos</i>	17
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	18
2.1 USO DE PLANTAS MEDICINAIS AO LONGO DA HISTÓRIA.....	18
2.2 USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL.....	19
2.3 FAMÍLIA <i>Piperaceae</i>	20
2.4 GÊNERO <i>Piper</i>	21
2.5 <i>Piper tuberculatum</i>	21
2.6 PADRONIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MATÉRIA-PRIMA VEGETAL E SEUS DERIVADOS.....	22
2.7 PROPRIEDADES DA PIPLARTINA.....	23
2.8 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE MOLÉCULAS.....	24
3. MATERIAIS E MÉTODOS	26
3.1 <i>OBTENÇÃO, PROCESSAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL VEGETAL</i>	26
3.1.1 <i>Matéria-prima vegetal</i>	26
3.1.2 <i>Determinação de matéria estranha</i>	26
3.1.3 <i>Determinação da distribuição granulométrica do pó</i>	26
3.1.4 <i>Determinação de água (perda por dessecação)</i>	27
3.1.5 <i>Determinação de cinzas totais</i>	28
3.2 <i>OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS EXTRATOS DE Piper tuberculatum</i>	28
3.2.1 <i>Obtenção do Extrato Bruto</i>	28
3.2.2 <i>Determinação de pH</i>	28

3.2.3	Determinação de densidade relativa	28
3.2.4	Determinação do resíduo seco	29
3.3	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO	29
3.3.1	Extrato seco	29
3.3.2	Determinação de umidade	29
3.3.3	Prospecção fitoquímica	30
3.3.4	Avaliação da higroscopicidade	30
3.4	ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PIPLARTINA	31
3.4.1	Isolamento da Piplartina	31
3.4.2	Ressonância Magnética Nuclear	31
3.4.3	Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	31
3.4.4	Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	31
3.4.5	Termogravimetria (TG)	32
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	33
4.1	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL	33
4.1.1	Matéria-prima vegetal	33
4.1.2	Determinação de matéria estranha da MP	34
4.1.3	Determinação de cinzas totais da MP	34
4.1.4	Determinação de umidade da MP	35
4.1.5	Granulometria da MP	35
4.2	OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS EXTRATOS DE <i>Piper tuberculatum</i>	36
4.2.1	Obtenção do extrato bruto	36
4.2.2	Determinação de pH	37
4.2.3	Determinação de resíduo seco	37
4.2.4	Determinação da densidade relativa	38

4.2.5 Obtenção do extrato seco	38
4.2.6 Determinação da umidade residual.....	38
4.2.7 Avaliação da higroscopicidade.....	38
4.2.8 Prospecção fitoquímica.....	39
4.3 ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PIPLARTINA	40
4.3.1 Isolamento da Piplartina.....	40
4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)	41
4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	44
4.3.4 Termogravimetria (TG)	44
4.3.5 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)	45
5. CONCLUSÃO	46
6. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	47
REFERÊNCIAS.....	48
APÊNDICE A- ESPECTRO DE RMN DE ¹H DA PIPLARTINA.....	52
APÊNDICE B- ESPECTRO DE RMN DE ¹³C DA PIPLARTINA.....	53

1. INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais é algo tão antigo quanto a própria humanidade, pois desde cedo o homem percebeu que algumas plantas continham em suas essências, substâncias, as quais, ao serem experimentadas, revelavam empiricamente seu poder curativo. Prática oriunda do conhecimento popular e difundida ao redor do mundo de geração em geração, é reconhecida pela Organização Mundial da Saúde (OMS) como uma ferramenta importante para melhoria do acesso à saúde, principalmente em países em desenvolvimento, onde parcela significativa da população vive em ambientes marcados pela exclusão social (Santos et al., 2017).

Conhecida por sua vasta biodiversidade, responsável por aproximadamente 20% da flora mundial, a flora brasileira possui um potencial farmacológico notório graças a sua grande diversidade biológica, contando com mais de 56 mil espécies. Dentre as espécies que podem ser encontradas no território nacional, vale destacar as plantas do gênero *Piper* que são utilizadas com fins medicinais pelo povo que vive na floresta amazônica (Rocha et al., 2021; Gonçalves et al., 2016).

O Brasil se destaca no que diz respeito ao desenvolvimento de novas terapêuticas baseadas em produtos naturais e, atualmente, com o alto custo para desenvolvimento de novos medicamentos, desinteresse da indústria farmacêutica para obter medicamentos mais efetivos e seguros para doenças negligenciadas e a crescente tendência de utilização de produtos de origem natural, têm-se evidenciado a utilização de plantas para fins terapêuticos (De Oliveira et al., 2020). Nesse sentido, pode-se destacar *Piper tuberculatum*.

A família *Piperaceae* pertence à ordem *Piperales*, possui cinco gêneros (*Manekia* Trel., *Peperomia* Ruiz & Pav., *Piper* L., *Verhuellia* Miq. e *Zippelia* Blume) e cerca de 3.600 espécies, com 500 delas presentes no território brasileiro, sendo bastante comuns em florestas, principalmente na floresta tropical atlântica. O gênero *Piper* pode ser encontrado em regiões tropicais e subtropicais de todo o mundo e possui mais de 1000 espécies, sendo um dos maiores gêneros de angiospermas basais (De Oliveira et al., 2020).

Piper tuberculatum, popularmente conhecida como pimenta-de-macaco ou pimenta longa, é encontrada em uma vasta região das Américas, que vai do México à Argentina. No Brasil elas ocorrem nos estados do Amazonas, Pará, Piauí, Ceará, Paraíba, Pernambuco, Bahia, Rio de Janeiro, Paraná, Santa Catarina, Mato Grosso,

São Paulo e Mato Grosso do Sul (Facundo et al., 2008). Apesar de ainda ser pouco estudada, ela se mostra como uma fonte promissora de moléculas, uma vez que apresenta diversos compostos como fenilpropanóides, polifenóis (flavonoides), pironas, terpenos, alcalóides, lignóides, amidas, esteroides e cromenos, que possuem diversas atividades comprovadas, dentre elas: atividade psicotrópica, antimicrobiana, antioxidante, hipotensora, citotóxica, inseticida, fungicida e antiparasitária (De Oliveira et al., 2020).

Dentre a vasta gama de compostos que podem ser encontrados nesta espécie vegetal, destaca-se a piplartina (PPT), um alcalóide/amida bioativo que já teve sua atividade antiagregante plaquetária, ansiolítica, antidepressiva, antibacteriana, antiparasitária, antifúngica e esquistossomicida descrita na literatura (Bezerra et al., 2013). Por conta de suas propriedades biológicas, a PPT é um candidato a fármaco bastante promissor e tendo em vista que pode ser extraída de uma espécie vegetal que é facilmente encontrada, tem um grande potencial para se tornar um produto natural com finalidade terapêutica (Navickiene et al., 2003).

Entretanto, por se tratar de uma molécula protótipo de uma planta que ainda é pouco estudada, ainda não existem parâmetros de qualidade definidos. Diante do exposto, a elaboração de uma carta de identidade da espécie vegetal, seus extratos e molécula de interesse isolada, através do emprego de técnicas de caracterização que permitam conhecer profundamente as características destas entidades torna-se fundamental, uma vez que a padronização é uma ferramenta do controle de qualidade importantíssima na produção de medicamentos.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 *Objetivo geral*

Caracterizar a espécie vegetal *Piper tuberculatum* no que tange sua matéria-prima, extratos e piplartina.

1.1.2 *Objetivos específicos*

- Obter e caracterizar a matéria-prima vegetal;
- Obter e caracterizar os extratos líquidos e seco de *P. tuberculatum*;
- Isolar e caracterizar a piplartina por RMN, FTIR e análises térmicas.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 USO DE PLANTAS MEDICINAIS AO LONGO DA HISTÓRIA

O homem primitivo sempre buscou na natureza as soluções para os diversos males que o assolavam, fossem essas de ordem espiritual ou física. À medida que os povos dessa época se tornaram mais habilitados em suprir as suas necessidades de sobrevivência, estabeleceram-se papéis sociais específicos para os membros da comunidade em que viviam. Os feiticeiros, vistos como intermediários entre homens e deuses, eram responsáveis por curar os enfermos, mesclando magia, religião e o conhecimento empírico sobre as práticas de saúde, incluindo o uso de plantas medicinais (Firmo et al., 2011).

Os primeiros registros da utilização de plantas medicinais remontam ao período entre 2838-2698 a.C., quando o imperador Shen Nung da China catalogou 365 ervas medicinais e venenos, que eram utilizados sob a influência do taoísmo de Pan Ki, considerado o deus da criação (Firmo et al., 2011). Outros registros datam de cerca de 500 a.C., em textos chineses que descrevem nomes, doses e indicações para o uso de plantas no tratamento de doenças. Outras evidências importantes foram encontradas no manuscrito egípcio "Papiro de Ebers", datado de cerca de 1500 a.C., que continha informações sobre mais de 800 prescrições e aproximadamente 700 substâncias medicinais (Duarte et al., 2006).

Avicena (980-1037) compilou os escritos de Hipócrates, Galeno, Teofrasto e Plínio, incorporando os conhecimentos árabes sobre plantas medicinais (Santos, 2005). Já no começo da Era Cristã, o médico grego Dioscórides publicou sua obra "De Materia Medica", que catalogou e ilustrou cerca de 600 plantas diferentes utilizadas para fins medicinais. Ele descreveu o uso terapêutico de muitas dessas plantas e muitos dos nomes apresentados por ele ainda são usados atualmente na botânica. Assim, essas obras são consideradas a principal referência ocidental para o estudo de plantas medicinais até o Renascimento, já que o estudo e as informações se mantiveram estagnados por um longo período devido ao fortalecimento da Igreja Católica (Lorenzi, 2002).

Entretanto, foi somente no final do século XVIII que a fitoterapia teve maior avanço devido ao progresso científico na área da química que permitiu o isolamento e estudo de metabólitos especiais (Almeida, 2003). Até o século XIX, os recursos terapêuticos em todo o mundo eram baseados principalmente em plantas e extratos

vegetais. Esse fato pode ser comprovado pelas Farmacopeias da época. Mesmo nos dias atuais, as plantas ainda desempenham um papel significativo na manutenção da saúde em países em desenvolvimento (Firmo et al., 2011).

2.2 USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO BRASIL

O Brasil possui a maior biodiversidade do planeta, sendo responsável por abrigar aproximadamente 20% da flora mundial em seu território, distribuídas em seus 6 biomas: Amazônia, Caatinga, Cerrado, Mata Atlântica, Pampas e Pantanal (da Rocha et al., 2021). A utilização de espécies vegetais bioativas no Brasil remonta a tempos anteriores ao Período Colonial, com os primeiros registros acerca da flora brasileira sendo feitos logo após a descoberta do país, quando Pedro Álvares Cabral observou o uso de produtos de origem vegetal pelos povos indígenas, tanto para alimentação como para tratamento de doenças (Walker, 2013).

Figura 1: Biomas brasileiros



Fonte: Spik&Martius.com

A fitoterapia no Brasil foi influenciada não só pelos conhecimentos indígenas, mas também pelos saberes europeus e africanos, que contribuíram para transformar essa prática em uma prática sociocultural integrada à cultura popular. Essa integração foi facilitada principalmente pelo elevado custo dos medicamentos sintéticos, além da falta de acesso aos serviços de saúde pelas comunidades, o que levou a uma maior demanda pelos medicamentos de origem vegetal (Batista e Valença, 2012). Assim, os avanços científicos na área de produtos naturais no Brasil são resultado da soma das contribuições de diversas culturas ao redor do mundo. No entanto, o uso de plantas

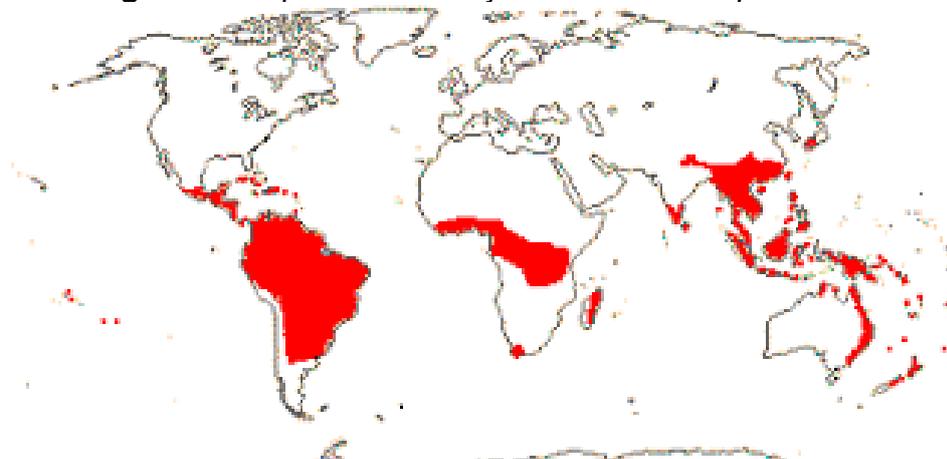
medicinais na cultura popular não é suficiente para validar cientificamente sua eficácia como produtos fitoterápicos (Matos, 1994).

No Brasil, houve grandes avanços em relação ao uso de plantas medicinais, como a inclusão da Fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS) (Brasil, 1988) e a criação da Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (Figueiredo et al., 2014). Além disso, foram criadas políticas públicas, como as Práticas Integrativas e Complementares, que visam atender às necessidades das populações mais vulneráveis e garantir a eficácia do uso de plantas medicinais, com base em evidências científicas (Barros, 2006). Também vale destacar que muitas das espécies presentes no território são apontadas por pesquisadores como possíveis fontes de produtos naturais com potencial terapêutico (Barreiro et al., 2009).

2.3 FAMÍLIA *Piperaceae*

A família Piperaceae pertence à ordem Piperales, que abrange diversas variedades de pimentas e compreende cerca de 2515 espécies distribuídas em 8 gêneros, sendo *Piper L.* e *Peperomia Ruiz* os mais representativos. A família Piperaceae tem uma distribuição geográfica bastante ampla, ocorrendo em várias partes do mundo, em regiões de clima tropical, subtropical e temperado. No Brasil, essa família é representada por aproximadamente 500 espécies, divididas em 5 gêneros (*Ottonia*, *Piper*, *Piperomia*, *Pothomorphe* e *Sarcochachis*), encontradas principalmente nas regiões de mata Atlântica e floresta Amazônica (Gogosz et al., 2012; Queiroz et al., 2014).

Figura 2: Mapa de distribuição mundial de *Piperaceae*



Fonte: Stevens, 2016

As espécies da família *Piperaceae* possuem propriedades terapêuticas que são atribuídas aos seus constituintes químicos, provenientes do metabolismo secundário. Dentre esses compostos, destacam-se os compostos fenólicos, amidas, flavonoides, terpenos, taninos e alcalóides. Assim, vários estudos têm sido conduzidos com o objetivo de analisar a composição química dessas espécies, com maior destaque para aquelas que pertencem ao gênero *Piper* (Alves et al., 2010).

2.4 GÊNERO *Piper*

O gênero *Piper* é o maior das angiospermas basais, com cerca de 1200 espécies distribuídas pelo mundo. São comumente encontradas na forma de arbusto tendo aproximadamente 2 a 2,5 metros. Possuem folhas simples, de margem inteira, nervuras ascendentes até o ápice da lâmina e com odor característico. As inflorescências costumam se apresentar em espiga ou racemo, solitárias ou não, axilares e terminais. As flores são pequenas e numerosas, bissexuadas ou unissexuadas e cada uma delas é encoberta por uma bráctea floral (Melo et al., 2014; De Oliveira et al., 2020).

Do ponto de vista etnofarmacológico, essas espécies têm sido utilizadas na medicina tradicional há vários séculos, o que tem despertado um crescente interesse no estudo do seu perfil fitoquímico para a descoberta de produtos naturais biologicamente ativos, já que esses compostos podem servir como protótipos para o desenvolvimento de novos fármacos (Facundo et al., 2008; Gonçalves et al., 2016; Navickiene et al., 2003).

2.5 *Piper tuberculatum*

Conhecida popularmente como pimenta-de-macaco ou pimenta-d 'Arda, a espécie *P. tuberculatum* é encontrada em vários países da América do Sul e América Central. Estudos fitoquímicos realizados com essa espécie evidenciaram a presença de amidas como metabólitos secundários, bem como a ocorrência de mono e sesquiterpenos (Facundo et al., 2008).

Embora existam poucos estudos sobre essa espécie, já foram registradas algumas atividades biológicas, tais como analgésica, sedativa, estimulante, tripanocida, anti-leishmaniose, anticâncer, anti-inflamatória, anti-helmíntica, esquistossomicida, antimicrobiana e antifúngica que estão associadas aos seus

constituintes químicos, principalmente as amidas, com destaque para a pipartina (PPT) (Bezerra et al., 2013).

Figura 3: Exemplar de *Piper tuberculatum*



Fonte: Dados da Pesquisa.

2.6 PADRONIZAÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DE MATÉRIA-PRIMA VEGETAL E SEUS DERIVADOS

O controle de qualidade é uma etapa essencial para que uma planta, parte dela ou seu extrato seja utilizado na produção de um medicamento. Assim, a caracterização e o controle de qualidade da matéria-prima vegetal e seus extratos são fundamentais para que seja garantida a repetibilidade do processo e qualidade do produto final (Andrade, 2020).

Fatores como: tipo de solo onde foi realizado o plantio, época da colheita, variação climática e características genéticas da planta podem influenciar na qualidade final da droga vegetal e seus derivados. Por isso, é comum observar grandes variações entre as matérias-primas de origem vegetal, entre diferentes fornecedores, o que justifica a necessidade da padronização desses produtos (Ferreira 2012; Michelin et al., 2010). A legislação atual estabelece, quando aplicável,

teste de determinação de matéria estranha, determinação do teor de umidade e cinzas, além da classificação granulométrica devem ser realizados (Brasil, 2019).

A extração é uma operação físico-química de transferência de massa, por um processo de difusão, que tem como objetivo retirar da droga vegetal os componentes químicos de interesse, com o uso de solventes adequados. Variáveis do processo, como: temperatura, natureza do solvente, estado de divisão da droga e tempo de extração são fatores que podem influenciar na qualidade do extrato. Tendo em vista a complexidade de uma planta medicinal e os fatores que podem interferir no processo, a caracterização e padronização de extratos vegetais é extremamente importante no desenvolvimento de um fitomedicamento (Tomasi, 2021; Vilela, 2020). A legislação atual estabelece, quando aplicável, a determinação de resíduo seco, determinação de massa, pH e densidade relativa, e determinações quanto ao teor de umidade para o extrato seco (Brasil, 2019).

2.7 PROPRIEDADES DA PIPLARTINA

A piplartina (5,6-di-hidro-1 [1-oxo-3- (3,4,5-trimetoxifenil) - *trans* -2-propenil] -2 (1 *H*) piridina), é uma amida/alcalóide presente em espécies do gênero *Piper*, como a *Piper tuberculatum*, sendo o alcalóide mais abundante. Essa amida apresenta diversas atividades biológicas, como ação esquistossomocida, atividade plaquetária, antibacteriana e efeito antidepressivo e ansiolítico (Bezerra et al., 2013)

A atividade esquistossomocida *in vitro* da PPT foi estudada por Moraes e colaboradores (2011, 2012 e 2013) e Campelo e colaboradores (2017). Os resultados desses estudos demonstraram que a PPT é um composto eficaz contra o *S. mansoni* nas formas jovens e adultas do parasita, e em alguns casos se mostrou até mais eficiente que o Praziquantel, fármaco utilizado para tratamento desta infecção parasitária (De Moraes et al., 2011; De Moraes et al., 2012; De Moraes et al., 2013; Campelo et al., 2017).

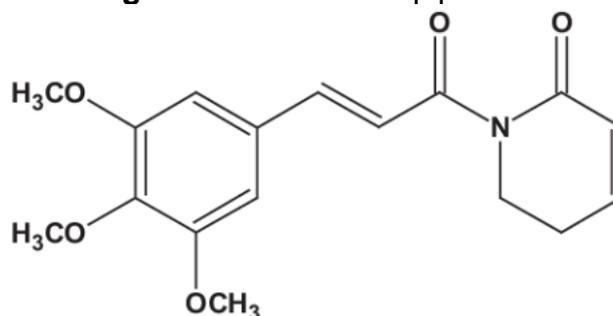
A PPT também apresenta atividade antiplaquetária e estudos indicam que isso está relacionada com fração diidropiridona de sua estrutura que pode contribuir para seu efeito antiplaquetário *in vitro* e o seu mecanismo de ação esteja relacionado com a ação antagonista do receptor A₂ do tromboxano prostanoíde e inibição da atividade da ciclooxigenase (Bezerra et al., 2013).

Em uma triagem farmacológica, Felipe e colaboradores (2007) investigou os efeitos ansiolíticos, sedativos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes e

antidepressivos da PPT e a molécula apresentou atividades ansiolíticas e antidepressivas significativas, porém seus mecanismos de ação exatos ainda não foram descritos (Felipe et al., 2007).

Em outro trabalho, a PPT apresentou atividade antibacteriana contra cepas clínicas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Staphylococcus aureus* (Naika et al., 2010). Além da atividade antimicrobiana, a PPT apresenta grande potencial antitumoral (Bezerra et al., 2013). Ela é considerada uma molécula com potencial antineoplásico, uma vez que, em vários modelos de estudo, demonstrou propriedades citotóxicas e citostáticas contra várias linhagens celulares de câncer, incluindo: cólon, pulmão, mama, pâncreas e rim. Além disso, também apresentou propriedades anti-invasivas e sua atividade farmacológica é caracterizada pela alta seletividade e não afeta células saudáveis em concentrações tóxicas contra células cancerígenas, indicando bom perfil de segurança. Outra vantagem é sua elevada biodisponibilidade quando administrada por via oral (Piska et al., 2018).

Figura 4: Estrutura da piplartina



Fonte: Dados da pesquisa

2.8 TÉCNICAS DE CARACTERIZAÇÃO DE MOLÉCULAS

A partir de estudos de caracterização é possível estabelecer um padrão de identificação da molécula, sendo fundamental para protótipos, uma vez que não possuem parâmetros de qualidade estabelecidos (Sovizi, 2010). Também vale destacar que conhecer as propriedades físico-químicas de uma matéria-prima farmacêutica desempenha um papel importante na previsão de problemas de formulação e auxilia na identificação de métodos viáveis na tecnologia de produção de medicamentos (Melo, 2019).

Neste sentido, diversas técnicas analíticas são utilizadas para caracterizar fármacos no estado sólido. Entre as mais comuns estão a Ressonância Magnética

Nuclear, Análise Térmica e Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR).

Ressonância Magnética Nuclear (RMN) é uma técnica analítica que se baseia na interação de núcleos atômicos com um campo magnético forte e um campo eletromagnético oscilatório. A técnica é capaz de gerar imagens de alta resolução das estruturas moleculares, possibilitando a determinação da estrutura química de compostos. Ela apresenta uma série de vantagens, como fácil execução, rápido tempo de análise e preservação da amostra, por isso é bastante utilizada na indústria farmacêutica para identificação de substâncias e elucidação de estruturas químicas (Leal, 2013).

Análise térmica corresponde a um conjunto de técnicas que permitem avaliar as propriedades físicas de uma substância e/ou seus produtos de reação, mediante a submissão da substância a um programa controlado de variação de temperatura. Entre as técnicas mais utilizadas, destacam-se a Termogravimetria/Derivada da Termogravimetria (TG/DTG) e a Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) por serem métodos simples, rápidos, sensíveis e requerem uma pequena quantidade de amostra (Araújo, 2003). Os principais pontos analisados na TG e DSC são as variações de massa e de entalpia, respectivamente, e com isso torna-se possível elucidar uma série de eventos como fusão, ebulição, sublimação, vaporização, transição de fase sólido-sólido, degradação química, cristalização e decomposição (Melo, 2019).

A espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é uma técnica utilizada para obter informações sobre a estrutura molecular de um material, analisando a absorção de radiação infravermelha pelo material e amplamente utilizada pela indústria química e farmacêutica. Nessa técnica, a amostra é exposta a um espectro de radiação infravermelha, que é absorvido em diferentes graus pelas ligações moleculares da amostra. Cada pico de absorção presente no espectro infravermelho corresponde à frequência de vibração de uma parte específica da molécula sendo analisada. A quantidade de radiação infravermelha que é absorvida pela amostra é diretamente relacionada à energia da ligação molecular e pode ser usada para identificar grupos funcionais específicos presentes na amostra (Stuart, 2004).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. OBTENÇÃO, PROCESSAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DO MATERIAL VEGETAL

3.1.1 Matéria-prima vegetal

As raízes de *Piper tuberculatum* foram coletadas no município de Recife (Pernambuco/Brasil: coordenadas 8°00'47.3"S34°57'03.3"W). A exsicata foi depositada no herbário UFP – Geraldo Mariz, da Universidade Federal de Pernambuco e registrada no número 88.484. Em seguida, o material foi limpo e após uma branda secagem em estufa de circulação 400 Ethik da marca Ethiktechnology, foram trituradas inicialmente em uma forrageira modelo TRF400F da marca TRAPP para obtenção de pedaços pequenos e posteriormente em moinho de facas SL-31 da marca Solab, utilizando malha de menor granulometria, obtendo-se a droga vegetal (MPV) de *Piper tuberculatum*. Após o processo de trituração, foram verificadas as características macroscópicas do pó obtido, além de ter sido realizada a determinação de matéria estranha presente, seguindo a metodologia proposta pela Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019).

3.1.2 Determinação de matéria estranha

Para isso, foi realizado um quarteamento de 500g de raízes de *P. tuberculatum*, em seguida espalhadas em uma camada fina sobre superfície plana separados manualmente, inicialmente a olho nu e, em seguida, com auxílio de lente de aumento. O material foi pesado e então a porcentagem de matéria estranha foi determinada em relação a massa inicial.

3.1.3 Determinação da distribuição granulométrica do pó

O teste de determinação granulométrica foi realizado seguindo a metodologia descrita na 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019). A análise da granulometria do pó foi conduzida utilizando uma série de tamises de abertura ABNT/ASTM 850 µm, 600 µm, 500 µm, 425 µm, 250 µm e 90 µm acoplados ao agitador mecânico Tamisador Bertel® (Caieiras, Brasil).

Foram transferidos 25 g do pó da amostra de *Piper tuberculatum* e distribuídos uniformemente sobre o tamis de abertura maior e esse material foi submetido a vibrações contínuas por um período de 15 minutos.

Ao final do tempo determinado, foi removido todo o pó retido na superfície das malhas e em seguida, o pó foi pesado, assim como o pó retido no coletor.

O percentual de pó retido em cada tamis foi calculado de acordo com a Equação 1:

$$\% \text{ de pó retido} = \frac{P1}{P2} \times 100 \quad (1)$$

Onde, P1 é a massa de pó retida no tamis e P2 é a soma das massas de pós retidas em cada tamis e no coletor (Brasil, 2019).

A partir do resultado obtido neste teste é possível classificar o pó como pó grosso, moderadamente grosso, semifino, fino ou finíssimo, de acordo com a classificação presente na Farmacopeia Brasileira, 6ª edição (Brasil, 2019).

3.1.4 Determinação de água (perda por dessecação)

Segundo a 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), foi realizado o método gravimétrico.

Em um pesa-filtro de fundo chato previamente pesado e dessecado por 30 minutos a 105°C, foi adicionado 2g do pó de raízes de *Piper tuberculatum*. O pesa-filtro com a amostra foi colocado sem tampa em estufa, onde permaneceu por 5 (cinco) horas a 105°C para que a amostra fosse seca. Após esse processo, o pesa-filtro foi levado para o dessecador para resfriamento e foi feita pesagem até peso constante. Este teste foi realizado em triplicata.

Após a finalização do teste, a porcentagem de perda por dessecação foi calculada através da Formula 2:

$$\% \text{ perda por dessecação} = \frac{Pu - Ps}{Pa} \times 100 \quad (2)$$

Onde, Pa é peso da amostra; Pu é o peso do pesa-filtro contendo a amostra antes da dessecação; e Ps é peso do pesa-filtro contendo a amostra após a dessecação (Brasil, 2019).

3.1.5 Determinação de cinzas totais

Seguindo a metodologia proposta pela Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), 3g da amostra pulverizada foi transferida para um cadinho de porcelana previamente pesado. A amostra foi incinerada, aumentando gradativamente a temperatura até que a temperatura máxima fosse atingida (600 ± 50 °C). O gradiente de temperatura utilizado foi: 30 minutos a 200 °C, 60 minutos a 400 °C e 90 minutos a 600 °C. Após o processo de incineração, o cadinho foi resfriado em dessecador e pesado. A porcentagem de cinzas em relação à droga seca foi calculada. Este teste foi realizado em triplicata.

3.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS EXTRATOS DE *Piper tuberculatum*

3.2.1 Obtenção do Extrato Bruto

A obtenção da solução extrativa das raízes de *Piper tuberculatum* deste presente trabalho foi obtida por maceração e teve como base duas metodologias descritas na literatura: Bezerra, 2016 e Mengarda, 2020. Onde, o pó obtido da trituração da MPV foi submergido em uma quantidade previamente determinada (proporcional ao volume calculado pelos autores citados) da mistura de solvente n-hexano e acetato de etila (1:1 v/v) e submetido à extração durante 24h por três vezes em temperatura ambiente (25°C). Ao final de cada ciclo de extração o material era filtrado em papel filtro com gramatura de 80 g/m²

3.2.2 Determinação de pH

O teste de determinação de pH foi realizado utilizando 25,0 mL do extrato bruto em um pHmetro de bancada da marca Sensoglass® modelo SP2000 previamente calibrado. O resultado foi expresso pela média de seis determinações (Brasil, 2010).

3.2.3 Determinação de densidade relativa

Para determinação da densidade relativa foi utilizado o método do picnômetro (Brasil, 2019). Onde foi utilizado um picnômetro limpo e seco, com capacidade de 25 mL previamente calibrado. A solução extrativa foi transferida para o picnômetro e a temperatura foi ajustada para 20 °C, foi removido o excesso de líquido e o picnômetro foi pesado. O peso da amostra foi obtido através da diferença de massa do picnômetro

cheio e vazio e a densidade relativa foi determinada por meio da razão entre a massa da amostra líquida e a massa da água, ambas a 20°C. Este teste foi realizado em triplicata. A densidade relativa foi calculada de acordo com a Formula 3:

$$P_{20} = 0,99820 \times d_{20}^{20} + 0,0012 \quad (3)$$

Onde, P₂₀ é a densidade da massa; 0,99820 é a densidade da água na temperatura de 20°C; d_{20}^{20} é a densidade relativa.

3.2.4 Determinação do resíduo seco

Foram transferidos 2 mL da solução extrativa para os pesa-filtros. A solução extrativa foi seca em banho-maria. Após a secagem, os pesa-filtros foram levados para dessecar em estufa a 105°C, por 3 horas. Em seguida foi colocado no dessecador até esfriar, e pesou-se. O resíduo seco foi calculado em porcentagem sobre o volume (Brasil, 2019). Este teste foi realizado em triplicata.

3.3 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO DO EXTRATO SECO

3.3.1 Extrato seco

O extrato seco foi obtido através do processo de secagem por rota-evaporação, utilizando o rota-evaporador Mod. 802 da marca Fisatom. O extrato bruto preparado foi colocado em um balão de fundo redondo e rota evaporado em banho-maria na temperatura de 40/60°C e 30 RPM.

3.3.2 Determinação de umidade

Foi realizada a determinação de umidade utilizando uma adaptação do método gravimétrico através da perda por dessecação proposta pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019). 200mg do extrato seco foi pesado e foram transferidos para pesa-filtros, previamente dessecados e pesados. Em seguida, os pesa-filtros destampados contendo as amostras foram colocados em estufa por 2 horas a 105°C. Após isso, os pesa-filtros foram armazenados em dessecador, para resfriamento, e em seguida pesados novamente. Este teste foi realizado em triplicata.

3.3.3 Prospecção fitoquímica

A prospecção fitoquímica do extrato seco de *Piper tuberculatum* foi realizada através da técnica de Cromatografia em Camada Delgada (CCD), onde o extrato foi pesado (1 mg) e solubilizado em 1 mL metanol PA, em seguida, foi levado para o banho de ultrassom por 3 min para sua solubilização e posteriormente foi submetido à análise. Todos os padrões foram preparados na concentração de 0,5 mg/mL em metanol P.A. em *eppendorf*. A amostra e os padrões foram aplicados de forma manual em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F₂₅₄ (Macherey-Nagel®, Alemanha). Após eluição das placas, as mesmas foram reveladas com reagentes específicos para cada metabólito e observadas sob luz ultravioleta de 254 e 365 nm e luz visível em seguida foram digitalizadas. As bandas obtidas foram comparadas às bandas dos padrões correspondentes.

3.3.4 Avaliação da higroscopicidade

Para determinar a estabilidade dos extratos secos em relação à umidade, as amostras foram acondicionadas em pesa-filtros e, em seguida, colocadas em um recipiente hermético. A condição de umidade relativa utilizada foi de 74%, com solução saturada de NaCl, em temperatura ambiente (Melo, 2023).

A umidade relativa foi confirmada através de um termohigrômetro digital Exbom® modelo FEPRO-MUT600S. As amostras foram analisadas, em triplicata, nos tempos 8, 24, 72, 168, 216, 264 e 336 horas. Passado esse tempo, as amostras foram pesadas e os valores substituídos na Formula 4 para cálculo da higroscopicidade do extrato:

$$\text{Higroscopicidade (\%)} = \frac{m_{\text{amostra (final)}} - m_{\text{amostra (inicial)}}}{m_{\text{seca}}} \quad (4)$$

A higroscopicidade é classificada de acordo com a Tabela 1:

Tabela 1- Classificação da Higroscopicidade

Não higroscópico	< 10%
Levemente higroscópico	10,1% - 15%
Higroscópico	15,1% - 20%
Muito higroscópico	20,1% - 25%
Extremamente higroscópico	>25 %

Fonte: Gea Niro Research Laboratory (2003)

3.4 ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PIPLARTINA

3.4.1 Isolamento da Piplartina

A piplartina foi obtida por recristalização em metanol. O extrato seco de *P. tuberculatum* foi submerso em aproximadamente 10mL de metanol por 5 minutos e o precipitado obtido foi filtrado em papel filtro com gramatura de 80 g/m². Após isto, o material resultante foi submerso novamente em mais 10mL de metanol e filtrado por fim.

3.4.2 Ressonância Magnética Nuclear

As análises de RMN de ¹H e ¹³C foram realizadas no Departamento de Química Fundamental e foram obtidas em um aparelho Varian 400 – 300 e 75 MHz, respectivamente, usando Dimetilsulfóxido (DMSO) como solvente.

3.4.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de infravermelho da piplartina foi obtido utilizando o equipamento PerkinElmer® (Spectrum 400) com dispositivo de reflectância total atenuada (ATR) com cristal de selênio. As amostras a serem analisadas foram transferidas diretamente para o compartimento do dispositivo de ATR. Os resultados foram obtidos por meio de varreduras de 4000 a 550 cm⁻¹.

3.4.4 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

As curvas DSC foram obtidas mediante o emprego de uma célula calorimétrica, modelo DSC-60, da marca Shimadzu®, a uma razão de aquecimento de 10°C.min⁻¹, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio (100 mL.min⁻¹), intervalo máximo de

temperatura de 25°C a 250°C. Para a realização dos ensaios foram utilizadas massa de amostras de $2,00 \pm 0,10$ mg em cadinhos de alumínio fechado. Para a calibração da célula do DSC foi empregado o índio e zinco com pureza de 99,99%. Os dados termoanalíticos foram analisados por meio do software TA-60WS® (Therma Analysis) versão 2.20 da Shimadzu®.

3.4.5 Termogravimetria (TG)

Nos ensaios de Termogravimetria foi empregada uma termobalança, modelo TGA60 da marca Shimadzu®.

As curvas TG/DTG foram obtidas a uma razão de aquecimento de $10^\circ \text{C} \cdot \text{min}^{-1}$, sob atmosfera dinâmica de nitrogênio ($100 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1}$), intervalo máximo de temperatura de 30°C a 600°C. Para a realização dos ensaios foram utilizadas massa de amostras de $5,00 \pm 0,1$ mg em suporte de amostras de platina. Antes dos ensaios verificou-se a calibração do instrumento empregando-se uma amostra de oxalato de cálcio monoidratado com perdas de massa definidas. Os dados termoanalíticos foram analisados por meio do software TA-60WS® (Thermal Analysis) versão 2.20 da Shimadzu®.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DA MATÉRIA-PRIMA VEGETAL

4.1.1 Matéria-prima vegetal

Foram coletadas aproximadamente 3 kg de raízes de *P. tuberculatum* (Figura 5). Após o processo de moagem, foi obtido aproximadamente 2,5 kg de matéria-prima bruta pulverizada (Figura 6). As características macroscópicas do pó obtido da droga vegetal foram avaliadas e se descrevem de acordo com a Tabela 2 abaixo:

Quadro 1- Classificação macroscópica do pó das raízes de *Piper tuberculatum*

Parâmetros	Resultados
Textura	Pó finíssimo
Cor	Marrom
Odor	Característico da matéria-prima vegetal

Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 5- Raízes de *Piper tuberculatum*



Fonte: Dados da Pesquisa

Figura 6- Material pulverizado de raízes de *Piper tuberculatum*



Fonte: Dados da Pesquisa

4.1.2 Determinação de matéria estranha da MP

Pode ser considerada matéria estranha fragmentos de outras plantas, como ervas daninhas e gramíneas, bem como materiais de outra origem, como pedras, insetos e areia ou até mesmo partes da própria planta diferentes da padronizada. Em uma amostra de 500g de raízes de *P. tuberculatum* foram encontrados 3,9g de matéria estranha, ou seja 0,78%. Valor dentro dos parâmetros permitidos pela 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (BRASIL, 2019), uma vez que esse valor não é superior a 2% (p/p).

4.1.3 Determinação de cinzas totais da MP

A determinação de cinzas totais é um teste que sempre está presente nas monografias específicas e obrigatório para todas as drogas vegetais. Por meio dele é possível estabelecer o percentual de componentes de natureza inorgânica. Esses componentes podem ser intrínsecos do material ou não, e por meio deste teste é possível identificar a presença de contaminantes e/ou adulterantes inorgânicos, uma vez que nestes casos o teor de cinzas apareceria aumentado (Leite, 2015).

O valor para cinzas totais foi de $3,97\% \pm 0,005$ em relação à droga seca ao ar. Porém, não há valores específicos definidos para as raízes de *P. tuberculatum*. De maneira geral, nas diferentes monografias da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), o limite máximo de cinzas totais aceitável para drogas vegetais, de acordo com a Farmacopeia Brasileira (FB), costuma variar entre 5% e 15%. Assim, o resultado obtido pode ser considerado aceitável.

4.1.4 Determinação de umidade da MP

A determinação do teor de água em drogas vegetais é um parâmetro crucial para avaliar a presença de água residual no material vegetal, visto que o teor de água residual pode levar a contaminação microbiológica, alterações físico-químicas e contaminação por insetos. Assim, a análise desse parâmetro é fundamental para garantir a qualidade e a segurança das drogas vegetais utilizadas na produção de medicamentos (Marinho, 2016).

Para determinar o limite de umidade em drogas vegetais, deve-se seguir as diretrizes estabelecidas nas monografias específicas de cada espécie vegetal. No entanto, no caso das raízes de *P. tuberculatum*, não há valores específicos definidos. Em geral, nas diferentes monografias da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), o teor máximo de água considerado aceitável varia entre 6 e 15%. Sendo assim o valor de umidade encontrado está em conformidade, uma vez que ele foi de $8,32 \pm 0,16\%$. e está dentro da faixa que geralmente é aceita.

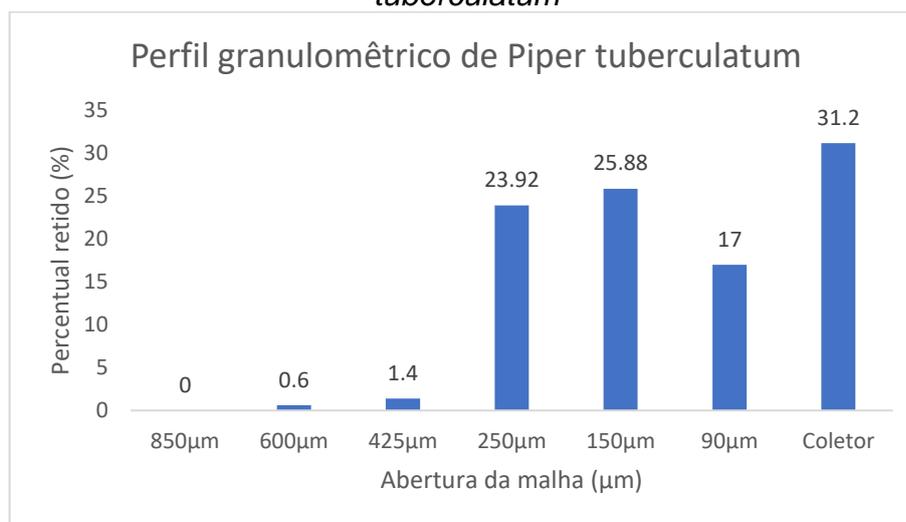
4.1.5 Determinação de distribuição granulométrica

A avaliação do granulometria dos pós oriundos de material vegetal é um parâmetro que deve ser avaliado, tendo em vista que o tamanho das partículas pode influenciar na eficiência do processo extrativo, já que geralmente partículas menores ampliam a área de contato entre os sólidos e os solventes extratores, resultando, na maioria das vezes, em um aumento da eficiência do processo extrativo (De Oliveira, 2017).

Segundo a Farmacopeia Brasileira 6ª edição (BRASIL, 2019), um pó é classificado como grosso, quando as partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 1,70 mm e, no máximo, 40 % pelo tamis com abertura nominal de 355 μm ; moderadamente grosso quando a maior parte das partículas passam pelo tamis com abertura nominal de malha de 710 μm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 250 μm ; semifino quando a maior parte das partículas passam pelo tamis de abertura nominal de malha de 355 μm e, no máximo, 40% pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm ; fino quando partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 180 μm ; e finíssimo quando as partículas passam em sua totalidade pelo tamis com abertura nominal de malha de 125 μm .

Portanto, o pó utilizado neste trabalho é classificado como finíssimo, uma vez que a totalidade de partículas passou por um tamis com abertura nominal menor que 125 μm . A distribuição granulométrica é demonstrada na Figura 7 e as porcentagens de pó de *P. tuberculatum* retidos em cada tamis na Tabela 3.

Figura 7- Distribuição granulométrica das partículas do pó das raízes de *Piper tuberculatum*



Fonte: Dados da Pesquisa

4.2 OBTENÇÃO E CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA DOS EXTRATOS DE *Piper tuberculatum*

4.2.1 Obtenção do extrato bruto

O extrato fluido é definido como a forma líquida resultante da extração de compostos de drogas vegetais, que, de maneira geral, parte do extrato (massa ou volume) corresponde a uma parte, em massa, da droga seca (Machado, 2014).

O extrato bruto obtido possui coloração amarelada e rendimento satisfatório quanto ao processo de extração, cerca de 77% em relação a quantidade de solvente utilizada.

Figura 8- Extrato aquoso das raízes de *Piper tuberculatum*



Fonte: Dados da Pesquisa

4.2.2 Determinação de pH

A determinação de pH de uma solução extrativa deve ser feita para fins de controle de qualidade, uma vez que pode indicar a estabilidade da mesma e pode servir como detector de potenciais alterações químicas que possam estar acontecendo no meio extrativo (Lima, 2019).

O pH foi calculado pela média de seis determinações, conforme as diretrizes da 6ª edição da Farmacopeia Brasileira (Brasil, 2019), resultando em um valor de $3,86 \pm 0,09$, possuindo assim natureza ácida, provavelmente devido à natureza também ácida dos solventes utilizados no processo extrativo.

4.2.3 Determinação de resíduo seco

O valor de resíduo seco é um indicador que pode ser utilizado para avaliar a eficácia da extração do solvente e representa a quantidade total de compostos sólidos, como açúcares, alcaloides, terpenos e outras substâncias presentes no extrato (Lima, 2019).

O resultado encontrado para a determinação de resíduo seco presente no extrato seco de *Piper tuberculatum* foi $5,07\%$ (m/m) $\pm 0,33\%$, significando que em cada 100g da solução extrativa, continha 5,07g de substâncias sólidas solúveis. De acordo com os resultados obtidos, pode-se dizer que a presença de sólidos totais no extrato líquido de *P. tuberculatum* se encontra em níveis baixos, podendo resultar em um rendimento mínimo na fase da secagem do extrato.

4.2.4 Determinação da densidade relativa

A determinação da densidade relativa do extrato aquoso de *Piper tuberculatum* encontrada, utilizando a temperatura de 20°C foi de 0,7612 g/mL.

4.2.5 Obtenção do extrato seco

O extrato seco obtido por rotaevaporação foi caracterizado como um sólido de cor amarelada/amarronzada em conformidade com o encontrado por Bezerra, 2012 e Carvalho, 2018 e o seu rendimento foi de aproximadamente 1,60%, valor também obtido por Bezerra, 2016 (1,69%) e inferior ao rendimento obtido por Mengarda 2020 (2%).

Figura 9- Extrato seco das raízes de *Piper tuberculatum*



Fonte: Dados da Pesquisa

4.2.6 Determinação da umidade residual

A avaliação da umidade residual é um parâmetro de extrema importância no que diz respeito ao desenvolvimento de formas farmacêuticas sólidas, pois tem a capacidade de influenciar tanto a estabilidade microbiológica da preparação, quanto nas características físicas do extrato seco, como exemplo as propriedades de fluidez do pó (Costa, 2001).

O resultado encontrado para a determinação da umidade presente no extrato seco de *Piper tuberculatum* foi $1,53\% \pm 0,29$.

4.2.7 Avaliação da higroscopicidade

A higroscopicidade se refere à capacidade de um material em absorver água a partir de um ambiente com umidade relativa maior que o seu próprio conteúdo de

umidade de equilíbrio e está ligada à sua estabilidade microbiológica, física e química (Souza, 2015).

Um produto extremamente higroscópico tende a alcançar o equilíbrio com as condições termodinâmicas do ambiente, dependendo das condições de armazenamento do produto e permeabilidade da embalagem. Isso pode resultar na perda ou ganho de água, o que, por sua vez, pode impactar na estabilidade e conservação do material (Peixoto, 2012). Dado o impacto da umidade em materiais sólidos em relação à sua estabilidade, é crucial realizar a avaliação de sua higroscopicidade.

O resultado encontrado na amostra foi de 0,0009%. Conforme a classificação da Tabela 1, o extrato seco de *P. tuberculatum* é considerado como não higroscópico pois o resultado é inferior a 10%, sendo sua capacidade de reter água do ambiente limitada.

4.2.8 Prospecção fitoquímica

Na tabela 4, encontra-se o resultado obtido para a prospecção fitoquímica do extrato seco de *Piper tuberculatum*. Foi confirmada a presença de derivados cinâmicos, flavonoides, taninos condensados, terpenos/esteróides, antracênicos, açúcares e alcaloides. Sendo essas classes de metabólitos as principais encontradas em espécies do gênero *Piper* (Nogueira, 2019). Vale enfatizar que a confirmação da presença de alcaloides é um excelente resultado, visto que o isolado que buscamos obter (piplartina) é uma molécula pertencente a esta classe de metabólitos.

Tabela 2- Análise fitoquímica do extrato seco de *Piper tuberculatum*

Classe de metabólito	Resultados
Derivados Cinâmicos	+
Flavonoides	+
Taninos hidrolisáveis	-
Taninos condensados	+
Cumarinas	-
Terpenos/Esteróides	+
Saponinas	-
Antracênicos	+
Açúcares	+
Alcaloides	+

(+) Presença; (-) Ausência.

Fonte: Dados da Pesquisa

4.3 ISOLAMENTO E CARACTERIZAÇÃO DA PIPLARTINA

4.3.1 Isolamento da Piplartina

Como visto na prospecção fitoquímica do extrato seco, os alcaloides era uma das classes de metabólitos presentes e como a piplartina é um isolado de interesse, depois de aplicada a metodologia para isolamento desta, foi obtido um precipitado caracterizado como um sólido de cor esbranquiçada em conformidade com o encontrado por Bezerra, 2016. Seu rendimento foi de aproximadamente 45,7% em relação a massa de extrato seco, valor superior ao obtido por Bezerra, 2016 (30,82%) e que compreende um bom valor para um rendimento de uma molécula isolada, indicando a eficiência da metodologia de isolamento e que esta pode promissora.

Figura 10- Piplartina após isolamento (a) e cristais de piplartina após evaporação de solvente (b)



Fonte: Dados da Pesquisa

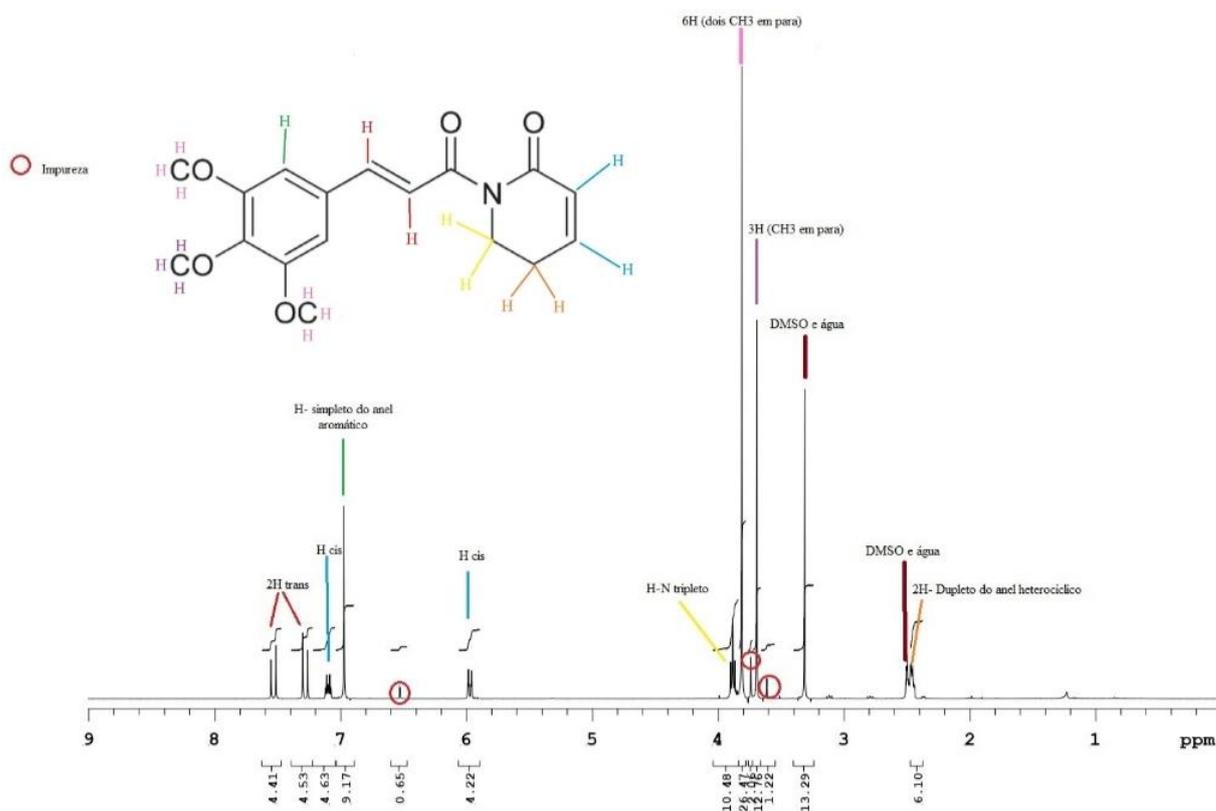
4.3.2 Ressonância Magnética Nuclear (RMN)

No referido espectro de RMN ^1H realizado com solvente DMSO, é possível observar os próprios sinais do solvente entre 4 e 2 ppm visto que, o DMSO não deuterado possui pequenas quantidades de hidrogênio e absorve água. Os sinais estão destacados como DMSO e água. Além disso, é possível observar pequenos sinais de impurezas que poderão justificar a não totalidade da pureza do isolado.

Tratando-se dos hidrogênios que compõem a molécula do isolado, é possível evidenciar dois dupletos na região de $\delta 7,5$ e $7,3$ ppm atribuídos a hidrogênios da cadeia alquílica α - β insaturada à carbonila com configuração trans. Ainda, os hidrogênios que formam a ligação α - β insaturada em configuração cis do anel heterolítico dihidropiridona se desdobraram em um tripleto e um duplete nas regiões de $\delta 7,1$ e $5,9$ ppm e um sinal de simpleto em $\delta 6,9$ ppm correspondente a um único H aromático do anel heterocíclico. Os hidrogênios do carbono ligado ao nitrogênio apresentaram sinal na região de $\delta 3,9$ ppm como um tripleto. Ainda é possível ver um sinal de simpleto em $\delta 3,6$ ppm correspondente aos 6 hidrogênios de duas metoxilas em meta, presente no anel aromático e outro sinal de simpleto em $\delta 3,3$ ppm referente aos 3 hidregênios da metoxila em para do mesmo anel. Por fim, é possível ainda ver um sinal de duplete na região $\delta 2,4$ ppm referente ao hidrogênio do anel heterocíclico mais afastados do nitrogênio. Pode-se concluir ao final da análise dessa caracterização, que o isolado submetido ao RMN trata-se da molécula de piplartina praticamente pura e que estes resultados corroboram com os achados de Bezerra, 2016 que já havia realizado esta mesma caracterização, com uma diferença mínima

do solvente que foi utilizado na análise que em vez de DMSO foi clorofórmio deuterado.

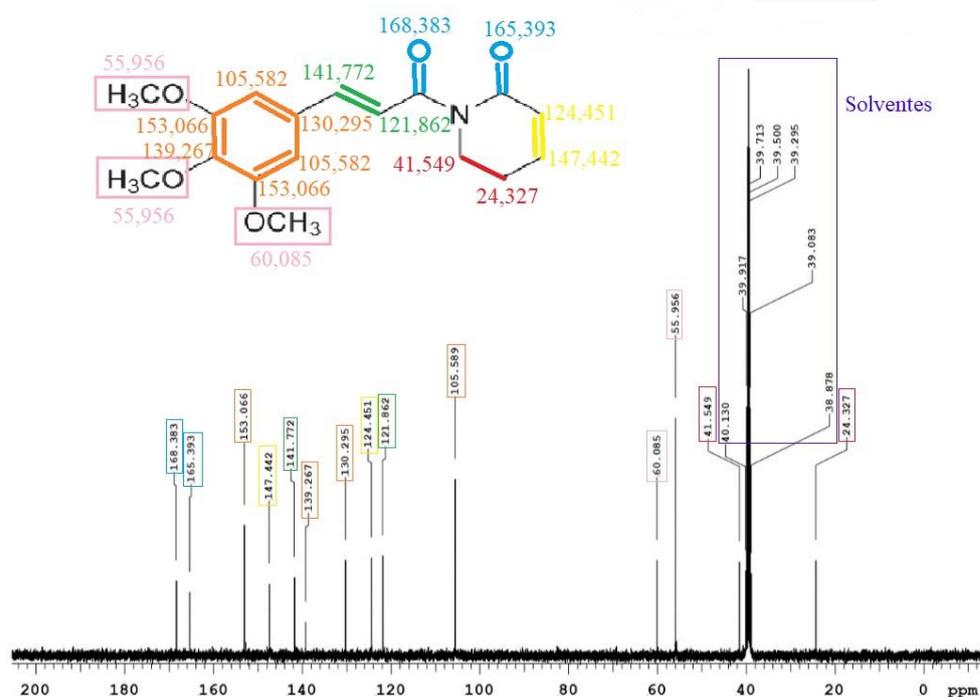
Figura 11: Espectro de RMN de ^1H da piplartina



Fonte: Dados da Pesquisa.

No espectro de RMN ^{13}C realizado no solvente DMSO na frequência 75 mhz, foi possível observar a presença de sinais que confirmam o número de carbonos que formam a molécula de PPT, em consonância com os resultados obtidos no RMN de ^1H , sendo assim foi possível atribuir aos sinais identificados na região δ 165,393 e δ 168,383ppm os carbonos pertencentes aos grupos carbonílicos. Os sinais δ 124,451 e δ 147,442 referentes à insaturação do anel dihidropiridona, e os sinais δ 24,327 e δ 41,549 pertencentes aos carbonos próximos da insaturação e do nitrogênio do anel. A presença dos sinais em δ 105,582; δ 130,295; δ 139,267 e δ 153,066 são atribuídos aos carbonos das insaturações do anel aromático. Dois sinais em δ 55,956 e δ 60,085 são atribuídos aos carbonos metoxilados ligados ao anel aromático e os sinais em δ 121,682 e δ 141,772 referentes a dois carbonos com configuração trans. A interpretação desses dados espectrais foi comparada com os dados da literatura (Navickiene et al., 2000 e Bezerra, 2016) e conclui-se como semelhante.

Figura 12: Espectro de RMN de ^{13}C da piplartina.

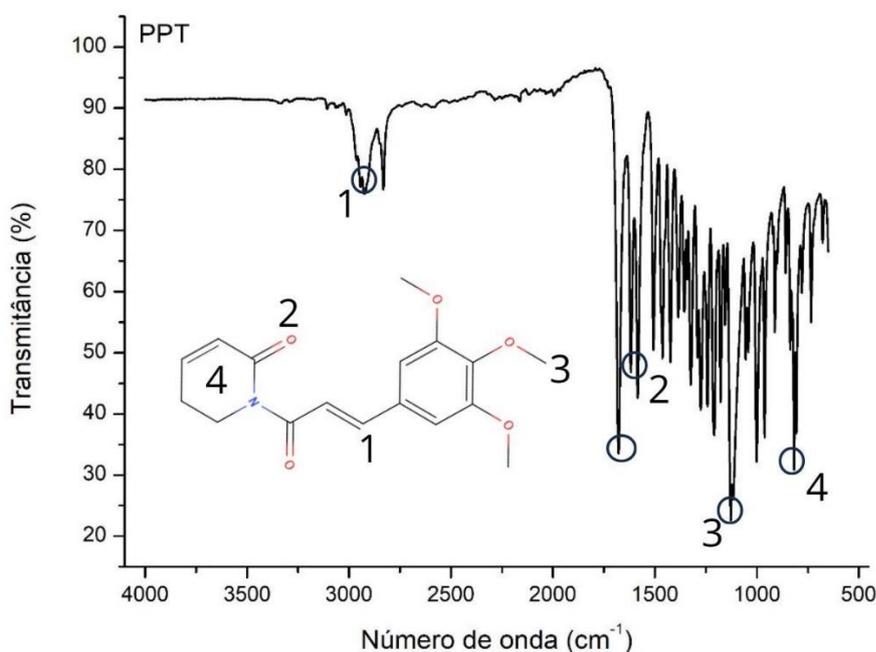


Fonte: Dados da Pesquisa.

4.3.3 Espectroscopia de absorção na região do infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

O espectro de Infravermelho (Figura 13) apresentou uma banda de vibração em 2926cm^{-1} , atribuída a presença de estiramento axial C-H de um carbono sp^3 (1), bandas de vibrações de deformação axial de carbonilas em 1678 e 1618cm^{-1} referentes aos grupos cetonas (C=O) (2), uma banda em 1128cm^{-1} atribuída a presença de um éter (OCH₃) (3), e vibrações de deformação angular fora do plano em 817 e 962cm^{-1} referentes à presença de anel aromático (4). Os resultados obtidos se mostraram semelhantes ao obtidos por Bezerra, 2016.

Figura 13: Espectro de infravermelho da piplartina com Transformada de Fourier

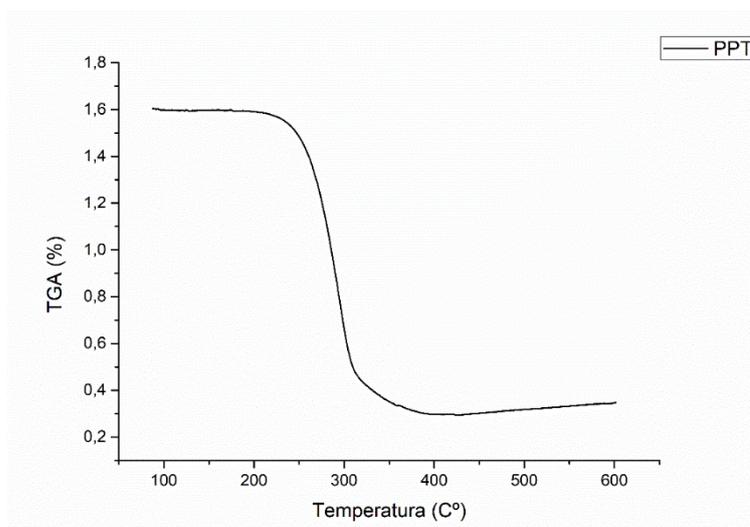


Fonte: Dados da Pesquisa.

4.3.4 Termogravimetria (TG)

Na curva TG da piplartina é possível que esta substância é termicamente estável até aproximadamente 213°C . A partir dessa temperatura, a molécula perdeu massa em uma única etapa, comportamento este observado em outros alcaloides, inclusive encontrados em espécies do mesmo gênero, como o alcaloide piperina (Nascimento, 2014)

A perda de massa ao final do processo de decomposição foi de aproximadamente 79%, valor superior ao encontrado por Srivastava et al., 2017 (~73%) e inferior ao encontrado por Bezerra, 2016 (93%).

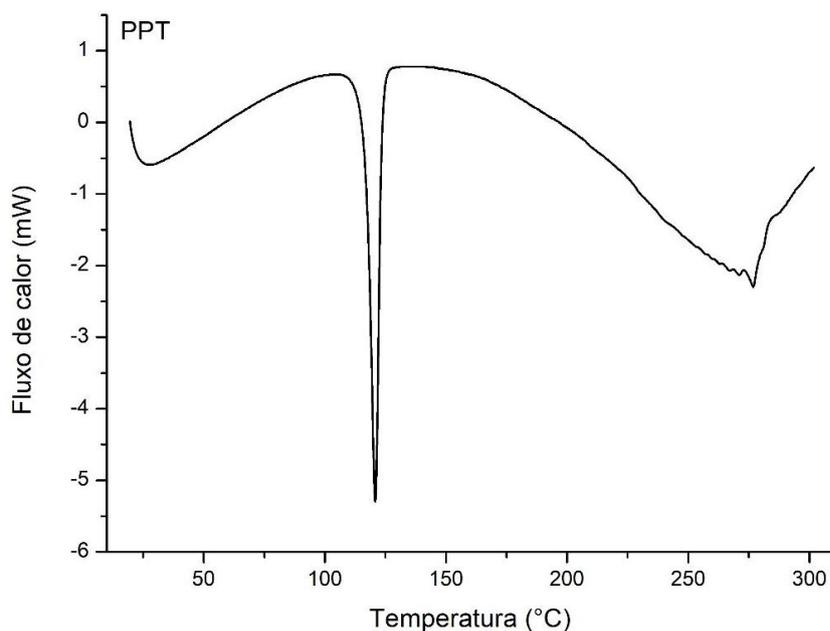
Figura 14: Curva termogravimétrica da Piplartina

Fonte: Dados da Pesquisa.

4.3.5 Calorimetria Diferencial Exploratória (DSC)

Na curva DSC (Figura 15) é possível observar um evento endotérmico bem definido a 122°C (ΔH 100,31J/g) que foi associado ao ponto de fusão da molécula já que foi observada perda de massa no TG. Os resultados obtidos aproximam-se dos que foram descritos na análise DSC realizada por Srivastava et al., 2017.

Além disso, o algoritmo do software calculou 95% de pureza para a molécula, fato esse que corrobora com o baixo percentual de impureza encontrado no RMN de 1H .

Figura 15: Curva DSC da Piplartina

Fonte: Dados da Pesquisa

5. CONCLUSÃO.

A partir dos resultados obtidos neste trabalho, concluímos que ele apresenta um caráter inovador, visto que, não existem informações em compêndios oficiais, farmacopeias e/ou artigos científicos sobre a caracterização da espécie *Piper tuberculatum* e o mesmo apresenta resultados primários quanto a caracterização da espécie em questão, bem como de seus extratos.

Além disso, foi possível isolar a piplartina com rendimento considerado satisfatório e alto grau de pureza, fatos que indicam a eficiência da metodologia de isolamento, sendo indicativos de que ela pode ser promissora e aplicada em indústrias. Além disso, os resultados de caracterização da molécula em questão corroboram, em sua grande maioria, com os resultados encontrados na literatura, o que confirma a identidade da molécula.

6. PERSPECTIVAS FUTURAS

O presente trabalho destaca resultados de caracterização e padronização de *Piper tuberculatum* e seus extratos, além disso, obteve uma substância isolada (piplartina) com rendimento considerável e identidade confirmada após uma série de caracterizações, substância essa, com grande potencial para uso na indústria farmacêutica, tendo em vista as várias atividades biológicas que são atribuídas a mesma. Assim, é interessante que sejam desenvolvidas formas farmacêuticas contendo a piplartina. Entretanto, para que isso se concretize, é necessário conhecer de forma mais detalhada algumas características da molécula, como sua capacidade de solubilidade em meio aquoso e compatibilidade com excipientes farmacêuticos para que seja possível realizar um desenvolvimento seguro e racional de um novo medicamento.

REFERÊNCIAS

- ALMEIDA, Mara Zélia de. **Plantas medicinais**. Edufba, 2003.
- ALVES, H. DA S. et al. Flavonóides de *Piper carniconnectivum* C.DC.. Piperaceae. Revista **Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 2, p. 160–164, maio 2010.
- ANDRADE, Fabrício Havy Dantas de. Caracterização analítica da matéria-prima vegetal e extratos de *Annona muricata* L. 2020.
- ARAÚJO, Adriano Antunes de Souza. Análise térmica e determinação dos parâmetros cinéticos de preparações farmacêuticas e novas especialidades de zidovudina (AZT). 2003.
- BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. DA S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Química Nova**, v. 32, n. 3, p. 679–688, 2009.
- BARROS, Nelson Filice de. Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS: uma ação de inclusão. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 11, p. 850-850, 2006.
- BATISTA, Leônia Maria; VALENÇA, Ana Maria Gondim. A fitoterapia no âmbito da atenção básica no SUS: realidades e perspectivas. **Pesqui. bras. odontopediatria clín. integr.**, p. 293-296, 2012.
- BEZERRA, Daniel P. et al. Overview of the therapeutic potential of piplartine (piperlongumine). **European Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 48, n. 3, p. 453-463, 2013.
- BEZERRA, Giselle Barbosa et al. Síntese, caracterização, e potencial antimicrobiano de complexo de vanádio e ferro, tendo como ligantes produtos naturais. 2016.
- CAMPELO, Yuri Dias Macedo et al. Synergistic effects of in vitro combinations of piplartine, epiisopiloturine and praziquantel against *Schistosoma mansoni*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 88, p. 488-499, 2017.
- DE MORAES, J. et al. In vitro synergistic interaction between amide piplartine and antimicrobial peptide dermaseptin against *Schistosoma mansoni* schistosomula and adult worms. **Current medicinal chemistry**, v. 20, n. 2, p. 301-309, 2013.
- DE MORAES, Josué et al. *Schistosoma mansoni*: in vitro schistosomicidal activity of piplartine. *Experimental parasitology*, v. 127, n. 2, p. 357-364, 2011.
- DE MORAES, Josué et al. *Schistosoma mansoni*: in vitro schistosomicidal activity and tegumental alterations induced by piplartine on schistosomula. **Experimental Parasitology**, v. 132, n. 2, p. 222-227, 2012.
- DE OLIVEIRA, Maria de Lurdes Bezerra et al. O gênero *Piper* no Brasil: O estado da arte da pesquisa. **Biodiversidade**, v. 19, n. 3, 2020.
- DE QUEIROZ, George Azevedo; GUIMARÃES, Elsie Franklin; DE BARROS, Ana Angélica Monteiro. O gênero *Peperomia* Ruiz & Pav.(Piperaceae) na Serra da Tiririca, Rio de Janeiro, Brasil. **Acta Biológica Catarinense**, v. 1, n. 2, p. 5-14, 2014.

DO BRASIL, Senado Federal. Constituição da república federativa do Brasil. **Brasília: Senado Federal, Centro Gráfico**, 1988.

DUARTE, Marta Cristina Teixeira. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência**, v. 7, n. 1, p. 1-16, 2006.

FACUNDO, Valdir Alves et al. Constituintes químicos fixos e voláteis dos talos e frutos de *Piper tuberculatum* Jacq. e das raízes de *P. hispidum* HBK. **Acta Amazonica**, v. 38, p. 743-748, 2008.

FELIPE, F. Cicero Bezerra et al. Piplartine, an amide alkaloid from *Piper tuberculatum*, presents anxiolytic and antidepressant effects in mice. **Phytomedicine**, v. 14, n. 9, p. 605-612, 2007.

FERREIRA, Pablo de Ataíde. **Desenvolvimento de forma farmacêutica sólida à base de *Baccharis trimera* (Less.) DC. para o tratamento da artrite reumatóide**. 2012. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

FIGUEREDO, Climério Avelino de; GURGEL, Idê Gomes Dantas; GURGEL JUNIOR, Garibaldi Dantas. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.

FIRMO, Wellyson da Cunha Araújo et al. Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. 2012.

GOGOSZ, Alessandra Mara et al. Anatomia foliar comparativa de nove espécies do gênero *Piper* (Piperaceae). **Rodriguésia**, v. 63, p. 405-417, 2012.

GONÇALVES, Ana Paula Silva; LIMA, Renato Abreu. IDENTIFICAÇÃO DAS CLASSES DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Piper tuberculatum* JACQ. **South American Journal of Basic Education, Technical and Technological**, v. 3, n. 2, 2016.

LEAL, Ana Paula Fernandes et al. **Aplicação do método de ressonância magnética nuclear para identificação e quantificação de polissacarídeos meningocócicos sorogrupos C e W135**. 2013. Tese de Doutorado.

Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. São Paulo: Instituto Plantarum; 2002

MARINHO, M. L. et al. A utilização de plantas medicinais em medicina veterinária: um resgate do saber popular. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 9, n. 3, p. 64-69, 2007.

Matos, F. J. A. (1994). Farmácias vivas. (2a ed.), Ed. EUFC/ Laboratório de Produtos Naturais, 260p.

MELO, Aline; GUIMARÃES, Elsie Franklin; ALVES, Marccus. Piperaceae do Parque Nacional do Viruá, Caracaraí, Roraima, Brasil. **Rodriguésia**, v. 65, p. 455-470, 2014.

MELO, Camila Gomes de. Desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas líquidas e sólidas a partir de *Momordica charantia* L. como alternativa ao tratamento de geo-helmintíases. 2023. Tese de Doutorado

MELO, Cybelly Marques de. Estudo in silico e in vitro do incremento de solubilidade de complexos de inclusão epiiisopiloturina e ciclodextrinas como alternativa inovadora no tratamento de doenças negligenciadas. 2019. Tese de Doutorado.

MICHELIN, D. C.; FINATI, S. C. G.; SACRAMENTO, L. V. S.; VILEGAS, W.; SALGADO, H. R. N. Controle de qualidade da raiz de *Operculina macrocarpa* (Linn) Urb., Convolvulaceae. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Joao Pessoa, v. 20, n. 1, p. 18-22, 2010.

MENGARDA, Ana C. et al. Antiparasitic activity of pipartine (piperlongumine) in a mouse model of schistosomiasis. **Acta tropica**, v. 205, p. 105350, 2020.

NAIKA, Raja; PRASANNA, K. P.; GANAPATHY, P. S. Antibacterial activity of piperlongumine an alkaloid isolated from methanolic root extract of *Piper Longum* L. **Pharmacophore**, v. 1, n. 2, p. 141-148, 2010.

NASCIMENTO, Imarally Vitor de Souza Ribeiro et al. Desenvolvimento de sistemas quitosana/piperina para liberação controlada de fármacos. 2014.

NAVICKIENE, Hosana M. Deboni. et al. Quantitative determination of anti-fungal and insecticide amides in adult plants, plantlets and callus from *Piper tuberculatum* by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Phytochemical Analysis: An International Journal of Plant Chemical and Biochemical Techniques**, v. 14, n. 5, p. 281-284, 2003.

NOGUEIRA, Sâmia Raysa Pinto et al. Contribuições morfoanatômicas, estudo fitoquímico e de potencial alelopático, antioxidante e antibacteriano do extrato alcoólico e frações de *Piper tuberculatum* Jacq.(Piperaceae). 2019.

OLIVEIRA, Agna Hélia de et al. Tecnologias de produção e controle de qualidade da matéria-prima vegetal, obtida a partir das folhas de *Poincianella pyramidalis* (TUL.) LP QUEIROZ. 2017.

PISKA, Kamil et al. Piperlongumine (pipartine) as a lead compound for anticancer agents—Synthesis and properties of analogues: A mini-review. **European journal of medicinal chemistry**, v. 156, p. 13-20, 2018.

DA ROCHA, Luiz Paulo Bezerra et al. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, p. e44101018282-e44101018282, 2021. SANTOS, G. S. A arte de sangrar na Lisboa do Antigo Regime. **Tempo**, Rio de Janeiro, v. 10, n. 19, p. 43-60, 2005.

SANTOS, Raíssa Silva et al. Uso regular de plantas medicinais para fins terapêuticos em famílias residentes na zona rural de Santo Antônio de Jesus—Bahia—Brasil. **Journal of Health & Biological Sciences**, v. 5, n. 4, p. 364-370, 2017.

SOVIZI, M.R. Investigation on decomposition kinetic of naproxen and celecoxib. **J Therm Anal Calorim.**, v.102, p. 285-289, 2010.

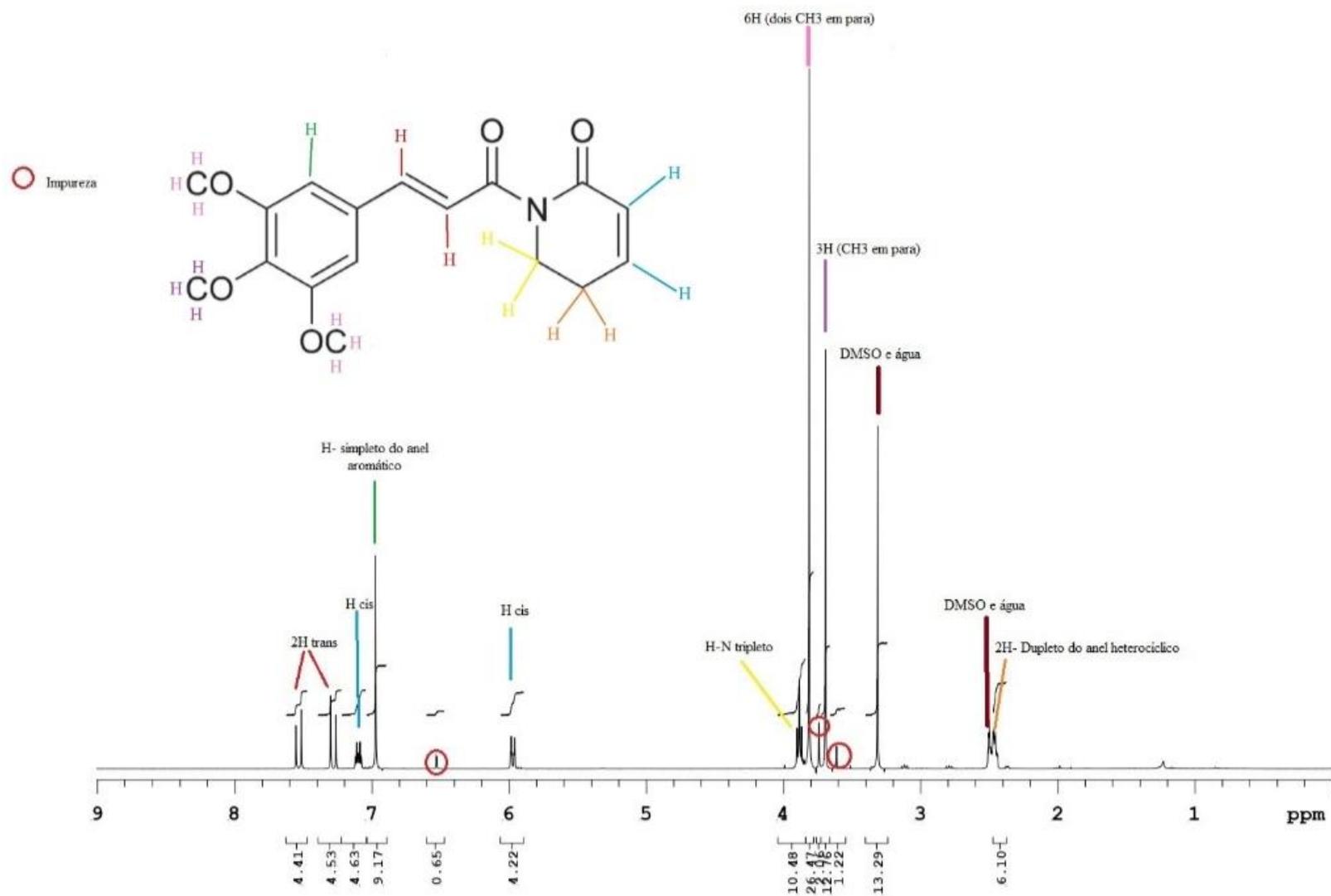
SRIVASTAVA, Anubha et al. Spectroscopic (far or terahertz, mid-infrared and Raman) investigation, thermal analysis and biological activity of pipartine. **Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy**, v. 184, p. 368-381, 2017.

STUART, Barbara H. **Infrared spectroscopy: fundamentals and applications.** John Wiley & Sons, 2004.

TOMASI, Maria Laura Monteiro et al. Aspectos relacionados ao desenvolvimento de um medicamento fitoterápico: preparação e avaliação biológica de extrato seco padronizado de erva mate (*Ilex paraguariensis* St. Hil.). 2021.

VILELA, Williana Tôrres. **Desenvolvimento tecnológico de formas farmacêuticas à base de *Varronia multispicata* (Cham.) Borhidi para tratamento da dor e de distúrbios inflamatórios.** 2020. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

WALKER, Timothy D. The medicines trade in the Portuguese Atlantic world: acquisition and dissemination of healing knowledge from Brazil (c. 1580–1800). **Social history of medicine**, v. 26, n. 3, p. 403-431, 2013.

APÊNDICE A- ESPECTRO DE RMN DE ^1H DA PIPLARTINA

APÊNDICE B- ESPECTRO DE RMN DE ^{13}C DA PIPLARTINA