



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
MESTRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

EDVANIA EMANNUELLE PINHEIRO SANTOS

ESTUDO FITOQUÍMICO, TOXICOLÓGICO E FARMACOLÓGICO DAS RAÍZES
DE *CEREUS JAMACARU* DC. (CACTACEAE)

CAMPINA GRANDE

2024

EDVANIA EMANNUELLE PINHEIRO SANTOS

**ESTUDO FITOQUÍMICO, TOXICOLÓGICO E FARMACOLÓGICO DAS RAÍZES
DE *CEREUS JAMACARU* DC. (CACTACEAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba em cumprimento às exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Química de Produtos Naturais

Orientador: Prof. Dr. Harley da Silva Alves

Coorientador: Prof. Dr. Samuel Cibulski

CAMPINA GRANDE

2024

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

S237e Santos, Edvania Emannuelle Pinheiro.
Estudo fitoquímico, toxicológico e farmacológico das raízes de *Cereus jamacaru* DC. [manuscrito] / Edvania Emannuelle Pinheiro Santos. - 2024.
80 p. : il. colorido.

Digitado.
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2024.
"Orientação : Prof. Dr. Harley da Silva Alves, Departamento de Farmácia - CCBS. "
"Coorientação: Prof. Dr. Samuel Paulo Cibulski , Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS. "
1. Saponinas. 2. Antinociceptivo. 3. Anti-inflamatório. 4. Antipirético. I. Título

21. ed. CDD 615.321

EDVANIA EMANNUELLE PINHEIRO SANTOS

**ESTUDO FITOQUÍMICO, TOXICOLÓGICO E FARMACOLÓGICO DAS RAÍZES
DE *CEREUS JAMACARU* DC. (CACTACEAE)**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Estadual da Paraíba em cumprimento às exigências para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de concentração: Química de Produtos Naturais

Aprovada em: 27/02/2024

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Harley da Silva Alves
(Orientador)

Prof. Dr. Lucas Silva Abreu
(Examinador externo)



Documento assinado digitalmente

WENDEO KENNEDY COSTA

Data: 23/04/2024 17:44:56-0300

Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Wendeo Kennedy Costa
(Examinador externo)

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela minha vida, por toda a força recebida em meio a tantas adversidades que me aconteceram ao longo desta longa caminhada.

A minha avó Maria das Dores Limeira Pinheiro, aos meus tios José Onias Limeira Pinheiro, Marlene Pinheiro da Cunha e Luís Carlos Limeira Pinheiro (todos In Memoriam), que não estarão aqui para ver o fruto do trabalho, mas que sei que estariam orgulhosos de verem mais uma etapa da minha sendo concretizada. Vocês são alguns dos meus maiores exemplos de força e coragem, de doação, de sacrifício e de amor.

Aos meus pais Edvan e Socorro, por sempre estarem me apoiando, por estarem ao meu lado em todos os momentos, por acreditarem em mim e por serem meu suporte. Eu amo muito vocês.

Ao meu esposo Pierre, por estar ao meu lado e por me ajudar a não desistir por meio de palavras de incentivo. Amo você.

A minha filha Marina, por ser uma menina tranquila e por seus abraços e beijos carinhosos diminuindo a tensão dos meus dias de muitas preocupações e trabalho. Amo você, meu bebê.

Aos meus irmãos Jullianne e Neto, por sempre estarem ao meu lado e por me ajudarem quando preciso. Amo vocês.

Aos meus enteados, Pedro Henrique e Maria Clara, por cuidarem de Marina enquanto eu me debruçava na escrita. Amo vocês.

Ao professor Harley da Silva Alves, por ter me orientado, por todo apoio, conselho, ensinamento, ajuda na interpretação dos resultados e paciência ao longo desse trabalho.

Ao professor Samuel Cibulski e Alisson Macário por toda dedicação, exemplo, orientação, ajuda, e empenho na pesquisa para obtenção dos melhores resultados.

Aos amigos que conquistei durante o mestrado: Joilly, Wedja, Genil, Magna e Lorena. Obrigada pela ajuda, pelo companheirismo, pelos conselhos e ajuda nas análises.

Aos colegas da turma do mestrado, por terem compartilhado comigo as experiências da pós-graduação em tempos de pandemia.

A UEPB pela possibilidade de acesso ao conhecimento e por disponibilizar toda infraestrutura necessária.

A minha equipe de trabalho do Complexo de Laboratórios de Química pela parceria e incentivo.

Aos colegas do NUPEA e da CAFARM, pela disponibilização de equipamentos e prontidão para ajudar em alguns experimentos.

Aos colegas do LAFIT, por dividirem comigo as pesquisas na fitoquímica e pela ajuda nos experimentos. Não se faz pesquisa sozinho.

Aos professores do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da UEPB, pelos ensinamentos e pela contribuição para a minha formação acadêmica.

Aos professores da banca por aceitarem o convite e pela contribuição dada ao trabalho.

A todos, o meu muito obrigada!

RESUMO

A pesquisa em produtos naturais desempenha um papel crucial na descoberta de substâncias com potencial terapêutico. No semiárido do Nordeste brasileiro, as raízes do Mandacaru (*Cereus jamacaru*) é usado na medicina popular para tratar alguns tipos de inflamações. Assim, o objetivo desta pesquisa foi realizar um estudo fitoquímico das raízes dessa planta e avaliar sua toxicidade, bem como suas atividades anti-inflamatória, antinociceptiva e antipirética. A coleta foi realizada em Esperança, Paraíba, e após secagem e trituração, o extrato hidroetanólico bruto (EHB) foi obtido. Esse extrato foi fracionado e submetido a uma cromatografia de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLAE-EM) e análise de rede molecular via plataforma GNPS (The Global Natural Product Social). Foi então confirmada a presença de uma família molecular de saponinas na fração metanol-água (FMA), incluindo o jamacarusídeo A e análogos do jamacarusídeo B, previamente isolados dos cladódios de *C. jamacaru*. Na fase farmacológica, realizou-se o ensaio de toxicidade aguda da FMA na dose de 2000 mg/kg, avaliando-se consumo de água, ração, ganho de peso, comportamento e avaliação bioquímica e hematológica dos animais testados. Também foram realizadas a atividade antinociceptiva (por meio de ensaios de imersão de cauda, contorção abdominal induzida pelo ácido acético e teste da formalina), anti-inflamatória (ensaio de edema de pata e peritonite induzidos por carragenina e modelo do bolsão de ar) e antipirética. Em todos esses ensaios a FMA foi utilizada nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg. A FMA não demonstrou toxicidade aguda nem alterações significativas nos parâmetros hematológicos e bioquímicos. Na atividade antinociceptiva, a FMA mostrou eficácia nas doses de 50, 100 e 200 mg/kg em todos os ensaios realizados. Em relação à atividade anti-inflamatória, a FMA foi eficaz em todos os ensaios e doses testadas, obtendo-se na dose mais alta (200 mg/kg) resultados semelhantes para a dexametasona. Quanto à atividade antipirética, a FMA promoveu redução da temperatura em todas as doses após 30 minutos. Os resultados obtidos corroboram o uso tradicional do Mandacaru como agente analgésico, anti-inflamatório e antipirético, sugerindo que a presença de saponinas na FMA está associada a esses efeitos. Assim, *C. jamacaru* revela-se uma fonte promissora na busca por novos agentes terapêuticos.

Palavras-Chave: saponinas; antinociceptivo; anti-inflamatório; antipirético.

ABSTRACT

Research on natural products plays a crucial role in discovering substances with therapeutic potential. In the semi-arid region of Northeast Brazil, the roots of Mandacaru (*Cereus jamacaru*) are used in traditional medicine to treat certain types of inflammation. Therefore, the aim of this study was to conduct a phytochemical analysis of the roots of this plant and evaluate its toxicity, as well as its anti-inflammatory, antinociceptive, and antipyretic activities. The collection was carried out in Esperança, Paraíba, and after drying and grinding, the crude hydroethanolic extract (CHE) was obtained. This extract was fractionated and subjected to high-performance liquid chromatography coupled with mass spectrometry (HPLC-MS) and molecular networking analysis via the GNPS platform (The Global Natural Product Social). The presence of a molecular family of saponins was confirmed in the methanol-water fraction (MWF), including jamacaraside A and analogs of jamacaraside B, previously isolated from the cladodes of *C. jamacaru*. In the pharmacological phase, the acute toxicity assay of MWF was performed at a dose of 2000 mg/kg, evaluating water and food consumption, weight gain, behavior, and biochemical and hematological assessment of the tested animals. Antinociceptive activity (through tail immersion tests, acetic acid-induced abdominal writhing, and formalin test), anti-inflammatory activity (paw edema and carrageenan-induced peritonitis assays, and air pouch model), and antipyretic activity were also performed. In all these assays, MWF was used at doses of 50, 100, and 200 mg/kg. MWF showed no acute toxicity or significant changes in hematological and biochemical parameters. In antinociceptive activity, MWF demonstrated efficacy at doses of 50, 100, and 200 mg/kg in all tests conducted. Regarding anti-inflammatory activity, MWF was effective in all assays and doses tested, with results similar to dexamethasone at the highest dose (200 mg/kg). As for antipyretic activity, MWF reduced temperature at all doses after 30 minutes. The results obtained corroborate the traditional use of Mandacaru as an analgesic, anti-inflammatory, and antipyretic agent, suggesting that the presence of saponins in MWF is associated with these effects. Thus, *C. jamacaru* proves to be a promising source in the search for new therapeutic agents.

Keywords: saponins; antinociceptive; anti-inflammatory ; antipyretic.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Caules de <i>Cereus jamacaru</i> com formações espinhosas e seus frutos.	19
Figura 2 – Exemplos de saponinas: (A) triterpênica: ginsenosídeo Rg3 e (B) esteroidal: dioscina.....	21
Figura 3 – Exemplos de triterpenos (sapogeninas) pentacíclicos com diferentes tipos de núcleos.....	22
Figura 4 – O mecanismo RDA nas saponinas ocorre na metade da aglicona resultando em maiores fragmentos dos íons de m/z 203 e m/z 291.....	24
Figura 5 – Principal mecanismo de fragmentação de saponinas que envolve a eliminação de glicosídeos	25
Figura 6 – Cromatoplaca referente à análise das frações de 1 a 18.....	42
Figura 7 – Gráfico 3D correlacionando o tempo de retenção em relação à razão m/z , obtido a partir de dados de CLAE-IES-EM.	44
Figura 8 – Rede molecular obtida dos dados espectrais da FMA de <i>C. jamacaru</i>	45
Figura 9 – Jamacarusídeo A	46
Figura 10 – Espectro de massas do jamacarusídeo A.....	46
Figura 11 – Espectro de massas de jamacarusídeo A obtido a partir dos dados de EM/EM ² . .	47
Figura 12 – Espectro de massas obtido a partir da FMA de <i>C. jamacaru</i>	48
Figura 13 – Espectro de massas obtido a partir dos dados de EM/EM ² do íon molecular de m/z 1069.58.	49
Figura 14 – Proposta de fragmentação de jamacarusídeo B para dar origem à substância de m/z 1069.49.....	50
Figura 15 – Estruturas químicas propostas para as saponinas verificadas no EM e na Rede Molecular derivadas do jamacarusídeo A ou do jamacarusídeo B.....	51
Figura 16 – Efeito antinociceptivo do extrato de <i>C. jamacaru</i> na contorção abdominal induzida por ácido acético.	57
Figura 17 – Efeito antinociceptivo da FMA de <i>C. jamacaru</i> e investigação dos mecanismos de atividade antinociceptiva em ambas as fases do teste da formalina.	58
Figura 18 – Efeito antinociceptivo de <i>C. jamacaru</i> no ensaio de imersão de cauda.....	59
Figura 19 – Efeito antipirético da FMA de <i>C. jamacaru</i> na febre induzida por leveduras em camundongos.	66

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Rendimento das frações obtidas por cromatografia líquida à vácuo (CLV) do EHB das raízes de <i>C. jamacaru</i>	40
Tabela 2 – Resultado encontrado para triagem fitoquímica da fração metanol-água.	41
Tabela 3 – Rendimento em massa das frações obtidas por cromatografia líquida de média pressão (CLMP) da fração metanol-água (continua).....	41
Tabela 4 – Reunião das frações 1 a 18 conforme perfil cromatográfico da fração metanol-água do EHB de <i>C. jamacaru</i>	43
Tabela 5 – Avaliação do consumo de água, consumo de ração e ganho de peso em camundongos tratados com a FMA de <i>C. jamacaru</i>	52
Tabela 6 – Parâmetros hematológicos de camundongos tratados com a FMA de <i>C. jamacaru</i>	53
Tabela 7 – Parâmetros bioquímicos de camundongos tratados com a FMA de <i>C. jamacaru</i> ..	54
Tabela 8 – Avaliação do comportamento de camundongos tratados com a FMA de <i>C. jamacaru</i>	55
Tabela 9 – Efeitos da FMA de <i>C. jamacaru</i> no edema induzido por carragenina na pata traseira de camundongos.	61
Tabela 10 – Efeitos da FMA de <i>C. jamacaru</i> na migração de leucócitos e neutrófilos no exsudato peritoneal induzido por carragenina em camundongos.....	63
Tabela 11 – Efeitos da FMA de <i>C. jamacaru</i> na migração de leucócitos no modelo de inflamação aguda de bolsão de ar.....	64

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	11
2	OBJETIVOS	13
2.1	Objetivo Geral	13
2.2	Objetivos Específicos.....	13
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	14
3.1	Considerações sobre a família Cactaceae.....	14
3.2	Gênero <i>Cereus</i>	18
3.3	<i>Cereus jamacaru</i> DC.	18
3.4	Saponinas.....	20
3.5	Desreplicação: uma técnica não convencional para anotação de saponinas.....	23
3.6	O uso de produtos naturais na dor e na inflamação.....	26
4	METODOLOGIA.....	29
4.1	Coleta do material botânico.....	29
4.2	Obtenção e processamento do extrato hidroetanólico do material triturado	29
4.3	Prospecção fitoquímica	29
4.3.1	<i>Fracionamento do extrato hidroetanólico bruto (EHB)</i>	29
4.3.2	<i>Triagem fitoquímica para detectar a presença de saponinas na fração metanol-água</i>	30
4.4	Processamento cromatográfico da fração metanol-água	31
4.4.1	<i>Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP)</i>	31
4.5	Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a espectrometria de massa (EM), desreplicação química e rede molecular	32
4.5.1	<i>Solventes</i>	32
4.5.2	<i>Condições de análises</i>	32
4.5.3	<i>Rede molecular</i>	33
4.6	Ensaio farmacológicos	33
4.6.1	<i>Animais</i>	33
4.6.2	<i>Preparo das substâncias</i>	34
4.6.3	<i>Ensaio de toxicidade aguda</i>	34
4.6.4	<i>Atividade antinociceptiva</i>	35
4.6.4.1	<i>Ensaio de contorção abdominal induzida pelo ácido acético</i>	35
4.6.4.2	<i>Teste da formalina</i>	36

4.6.4.3	<i>Ensaio de imersão de cauda</i>	36
4.6.4.4	<i>Investigação do mecanismo antinociceptivo</i>	37
4.6.5	Atividade anti-inflamatória	37
4.6.5.1	<i>Edema de pata induzido por carragenina</i>	37
4.6.5.2	<i>Peritonite induzida por carragenina</i>	38
4.6.5.3	<i>Modelo de bolsão de ar</i>	38
4.6.6	Atividade antipirética	38
4.7	Análises estatísticas	39
5	RESULTADOS	40
5.1	Rendimento das frações obtidas por cromatografia líquida à vácuo (CLV) do EHB das raízes de <i>C. jamaru</i>	40
5.2	Triagem fitoquímica para detectar a presença de saponinas na fração metanol-água (FMA)	40
5.3	Rendimento das frações obtidas por Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP) da Fração metanol-água (FMA)	41
5.4	Revelação de placa por Cromatografia em Camada Delgada (CCD)	42
5.5	Espectrometria de massas e Rede molecular	43
5.6	Ensaio de toxicidade aguda	52
5.7	Avaliação da atividade antinociceptiva	56
5.7.1	<i>Ensaio de contorção abdominal induzida pelo ácido acético</i>	56
5.7.2	<i>Teste da formalina</i>	57
5.7.3	<i>Ensaio de imersão de cauda</i>	59
5.8	Avaliação da atividade anti-inflamatória	61
5.8.1	<i>Edema de pata induzido por carragenina</i>	61
5.8.2	<i>Peritonite induzida por carragenina</i>	62
5.8.3	<i>Modelo de bolsão de ar</i>	63
5.9	Avaliação da atividade antipirética	65
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	67
	REFERÊNCIAS	68
	ANEXO A – DOCUMENTOS PARA CONSULTA	78

1 INTRODUÇÃO

As espécies pertencentes à família Cactaceae estão distribuídas em diversas regiões e climas do planeta, desempenhando um papel significativo como patrimônio cultural e econômico, especialmente em áreas áridas e semiáridas (TAYLOR; ZAPPI, 2004). Estudos realizados no semiárido do Nordeste do Brasil revelaram o uso variado de espécies de cactos por comunidades rurais, incluindo alimentação humana e animal, ornamentação, medicina popular, rituais religiosos e aplicações tecnológicas ((BRAVO FILHO *et al.*, 2018; SIEGLOCH *et al.*, 2020). Nesse contexto, o cacto colunar mandacaru (*Cereus jamacaru*) se destaca como uma das cactáceas mais versáteis e com mais visibilidade na região (DE LUCENA *et al.*, 2012).

C. jamacaru é um cacto popularmente conhecido como mandacaru, pertence ao gênero *Cereus*, que abriga aproximadamente 34 espécies pertencentes à subfamília Cactoideae e à tribo Cereae (ANDERSON, 2001). Essas plantas são caracterizadas por seu porte arbustivo a arbóreo, crescimento colunar, caules angulares com grandes aréolas espinhosas e florescência noturna. Seus frutos, de forma elíptica e coloração avermelhada, possuem polpa branca e numerosas sementes pretas (DA SILVA.; ALVES., 2009)

Na medicina popular no Brasil, o uso tradicional de *C. jamacaru* destaca-se, sobretudo, na região do semiárido nordestino, integrante do bioma da Caatinga (ALVES; ALVES, 2016). As raízes são empregadas no tratamento de diversos distúrbios, como renais, digestivos, respiratórios e hepáticos. Além disso, as cascas do caule são especialmente empregadas no controle do colesterol elevado e no tratamento de úlceras estomacais (MESSIAS, 2010). Essas plantas também são conhecidas por suas propriedades laxativas, ação antiescorbútica (MOTTA, 2003), efeitos vermífugos, capacidade cicatrizante, potencial antitumoral, propriedades cardiotônicas e febrífugas (CORREA, 1969), além de suas ações anti-inflamatórias e contribuição no combate à sífilis (ANDRADE; MARQUES; ZAPPI, 2006).

A busca incessante por alternativas de tratamentos para essas afecções, motivada pelas limitações e desconfortos que algumas delas causam, destaca a importância de estudos científicos que validem o conhecimento popular. Isso é especialmente relevante devido à vasta presença de metabólitos em espécies de cactáceas documentadas na literatura, contrastando com a escassez de registros relacionados às atividades biológicas de alguns deles, como as saponinas (BRITO, 2018; DE LIMA, 2019).

As saponinas estão ganhando destaque na indústria farmacêutica devido à sua presença em muitos extratos vegetais utilizados na medicina popular. Sendo estudadas como potenciais novos fármacos, essas substâncias exibem diversas atividades farmacológicas, incluindo propriedades anti-inflamatórias (SUN *et al.*, 2010; TAPONDJOU *et al.*, 2008), anticancerígenas (MUSENDE *et al.*, 2009), antibacterianas (LEO *et al.*, 2006), antifúngicas (COLEMAN *et al.*, 2010), antivirais (RATTANATHONGKOM *et al.*, 2009; ZHAO *et al.*, 2008) e como adjuvantes em vacinas (ADAMS *et al.*, 2010; SUN; XIE; YE, 2009).

As saponinas podem ser opções terapêuticas eficazes no tratamento de doenças inflamatórias, e embora existam fármacos utilizados para tratar problemas inflamatórios, a busca por novas alternativas terapêuticas que possam reduzir os efeitos colaterais causados pelo uso prolongado continua desafiando os pesquisadores. Além disso, as saponinas podem ser utilizadas como fonte de novos padrões moleculares úteis para descoberta de novos fármacos (PASSOS *et al.*, 2022).

A complexidade das misturas de saponinas torna difícil a detecção e identificação por meio de técnicas fitoquímicas convencionais, dificultando a criação de um perfil completo desses compostos. A cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massa (CLAE-EM) surge como uma ferramenta essencial para superar esses obstáculos, especialmente por meio da técnica de desreplicação. Essa técnica permite comparar as características de massa e fragmentação dos compostos presentes em uma amostra com bancos de dados de substâncias conhecidas, contribuindo para evitar a identificação desnecessária de compostos previamente reconhecidos e destacando os componentes que podem ser inéditos na amostra em análise (PARRA, 2016; SOARES, 2019).

Nesse contexto, este estudo possui grande relevância ao verificar a existência de saponinas no extrato hidroetanólico bruto das raízes de *C. jamaru* e avaliar suas atividades farmacológicas antinociceptiva, anti-inflamatória e antipirética. Essa abordagem abre uma nova perspectiva tanto no âmbito químico quanto farmacológico contribuindo para um entendimento mais aprofundado dessa espécie amplamente difundida na região Nordeste. Além disso, fomenta a pesquisa de novos candidatos a fármacos promissores.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Realizar o estudo fitoquímico, toxicológico e farmacológico das raízes de *Cereus jamacaru* DC. (Cactaceae).

2.2 Objetivos Específicos

- a) obter o material pulverizado das raízes da espécie *C. jamacaru*;
- b) obter o extrato hidroetanólico bruto (EHB) das raízes de *C. jamacaru*;
- c) obter uma fração rica em saponinas a partir do EHB;
- d) construir uma rede molecular que permita a anotação e análise das correlações de fragmentação entre os metabólitos secundários da espécie *C. jamacaru* no EM;
- e) avaliar o potencial de toxicidade do EHB das raízes de *C. jamacaru* através do ensaio de toxicidade aguda;
- f) avaliar a atividade antinociceptiva da fração enriquecida com as saponinas das raízes de *C. jamacaru* por meio do ensaio de contorção abdominal, do teste da formalina e do ensaio de imersão de cauda;
- g) investigar a atividade anti-inflamatória da fração enriquecida com as saponinas das raízes de *C. jamacaru* por meio dos ensaios de edema de pata e peritonite induzidos por carragenina e do modelo de bolsão de ar;
- h) avaliar a atividade antipirética da fração enriquecida com as saponinas das raízes de *C. jamacaru* usando o modelo de febre induzida por fungos.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Considerações sobre a família Cactaceae

As cactáceas apresentam uma ampla diversidade de plantas, cada uma com suas próprias estratégias adaptativas, evolutivas e ecológicas. Essa diversidade permite que prosperem em uma variedade de ambientes. Esse grupo desenvolveu uma diversidade de formas de vida e adaptações à aridez, que se manifestam através de características morfológicas, fisiológicas, e uma versatilidade reprodutiva (SIEGLOCH *et al.*, 2020).

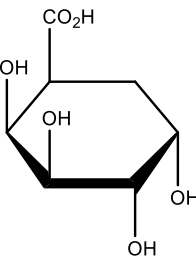
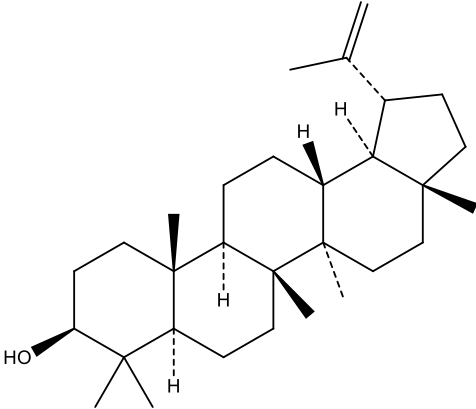
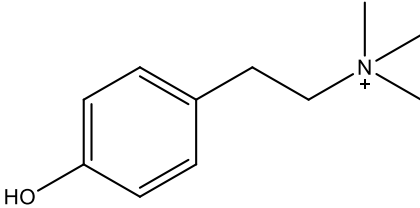
A família Cactaceae pode ser categorizada em quatro subfamílias: Maihuenioideae, Pereskioideae, Cactoideae e Opuntioideae (WALLACE; GIBSON, 2002). A Cactoideae é a mais diversa, com mais gêneros e espécies, abrangendo uma ampla variedade de formas e padrões de crescimento entre suas plantas. No Brasil, há cerca de 275 espécies, sendo por isso classificado como o terceiro centro mais significativo de diversidade de cactáceas nas Américas (TAYLOR *et al.*, 2024). Embora o Sudeste possua mais espécies (aproximadamente 120), a Região Nordeste (com cerca de 90 espécies) se destaca devido à ocorrência de cactáceas na Caatinga, um importante bioma de referência para a família Cactaceae. (PINHEIRO, T. S.; FERREIRA, 2015; ZAPPI; SANTOS; LARocca, 2015).

Essas plantas têm importância econômica e são usadas de diversas maneiras, incluindo ornamentação, práticas medicinais tradicionais, usos de caráter místico-cultural, culinária, produção de forragem, criação de cercas vivas e uma gama variada de produtos (BRAVO FILHO *et al.*, 2018). Na área farmacêutica, diferentes espécies de cactáceas têm sido associadas a propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias (CASTILLEJOS-PÉREZ; GARCÍA-CHÁVEZ; SANTOS-DÍAZ, 2024), anti-carcinogênicas (BADR *et al.*, 2017), analgésicas (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018), anti-ulcerogênicas (TAVARES *et al.*, 2023), antidiabéticas (GOYAL; JEYABALAN, 2021), anti-hiperlipidêmica, anti-hipercolesterolêmicas (PÉREZ-RAMÍREZ *et al.*, 2024) e antivirais (WAHDANINGSIH *et al.*, 2023), bem como efeitos anti-espermatogênicos (TÉLLEZ-LÓPEZ *et al.*, 2014) e propriedades diuréticas (KAZAMA *et al.*, 2012).

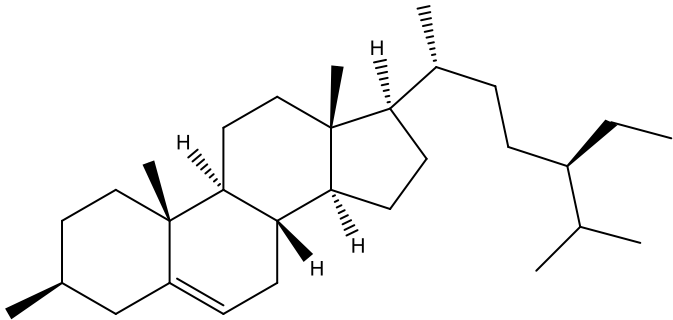
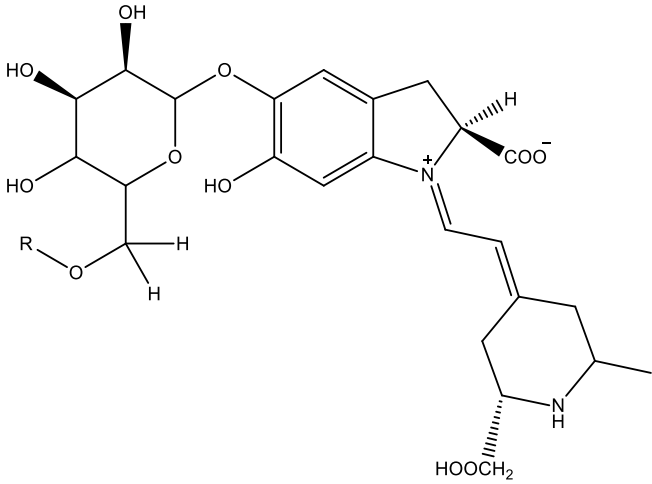
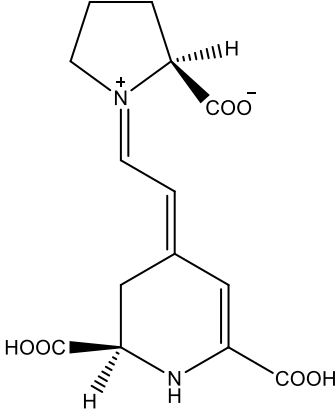
Os estudos fitoquímicos em cactáceas revelam uma diversidade significativa de compostos, incluindo pigmentos nitrogenados, diversos tipos de alcaloides, triterpenos, minerais e a presença de flavonoides (BRITO, 2018). No entanto, é importante ressaltar que essas pesquisas se limitam a algumas espécies de cactáceas, deixando um vasto território

inexplorado em outras. Algumas substâncias isoladas estão no Quadro 1. Essas observações não apenas ressaltam a complexidade fitoquímica dessa família, mas também apontam para a necessidade de investigações adicionais.

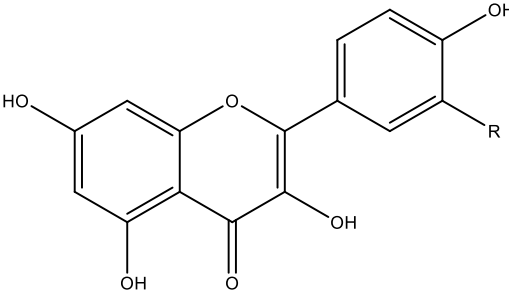
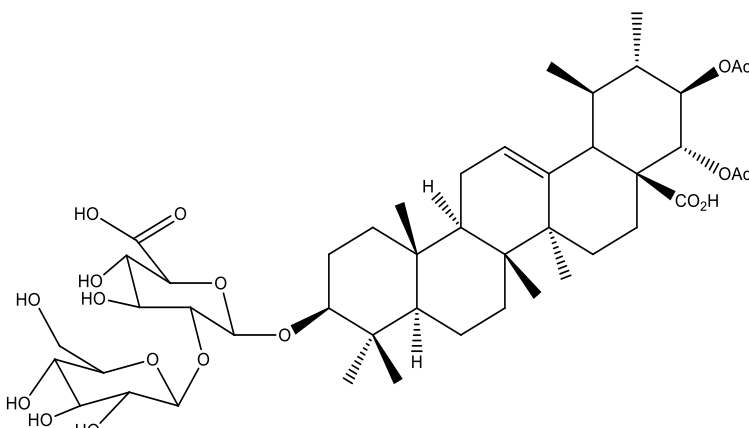
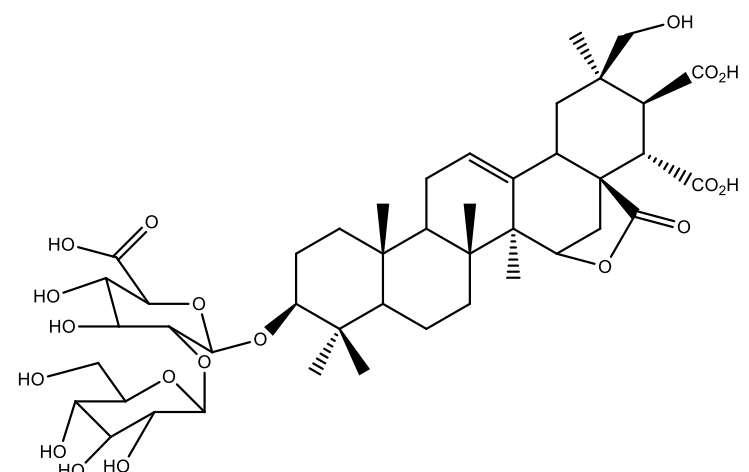
Quadro 1 – Alguns tipos de substâncias isoladas em Cactáceas (continua).

Espécie	Substâncias isoladas	Referência
<i>Cereus peruvianus</i>	Ácido galacturônico 	MINDT <i>et al.</i> , 1975
<i>Stenocereus thurberi</i>	Lupeol 	KIRCHER, 1980
<i>Trichocereus pasacana</i>	Candicina 	MEYER; MCLAUGHLIN, 1980

Quadro 1 – Alguns tipos de substâncias isoladas em Cactáceas (continuação).

Espécie	Substâncias isoladas	Referência
<i>Opuntia ficus-indica</i>	β-sitosterol 	PARK; KAHNG; HYUN, 2001
<i>Hylocereus polyrhizus</i>	R = H (betanina, isobetanina) R = CO-CH₂-COOH (filocactina, isofilocactina) 	WYBRANIEC <i>et al.</i> , 2001
<i>Opuntia ficus-indica</i>	Indacaxantina 	GROTEWOLD, 2006

Quadro 1 – Alguns tipos de substâncias isoladas em Cactáceas (conclusão).

Espécie	Substâncias isoladas	Referência
<i>Opuntia monacantha</i> Haw.	Campferol – R = H Isorhamnetina – R = OCH₃ 	VALENTE <i>et al.</i>, 2010
<i>Cereus jamacaru</i>	Jamacarusídeo A  Jamacarusídeo B 	BRITO <i>et al.</i>, 2023

Fonte: Elaborado pelo autor, 2023.

3.2 Gênero *Cereus*

O gênero *Cereus* pertence à subfamília Cactoideae e engloba espécies encontradas da Índia até a América do Sul. Essas plantas são árvores ou arbustos de caule ereto, geralmente verde e com gomos longitudinais. Suas flores são grandes e coloridas. No Brasil, este gênero é significativo na flora, com cerca de 34 espécies distribuídas em vários estados. Algumas das espécies mais conhecidas e utilizadas pela população incluem *Cereus jamacaru*, *Cereus adeemani*, *Cereus bicolor*, *Cereus comarapanus*, *Cereus friccie*, *Cereus hildmannianus*, *Cereus repandus*, e *Cereus vargasianus* (SALES *et al.*, 2014).

3.3 *Cereus jamacaru* DC.

O mandacaru (*Cereus jamacaru* DC.) é uma planta pertencente ao gênero *Cereus*, que inclui cerca de 34 espécies. É uma presença característica na paisagem do Nordeste do Brasil, encontrada nos estados do Piauí, Paraíba, Ceará, Sergipe, Rio Grande do Norte, Alagoas, Pernambuco, Bahia e norte de Minas Gerais (DA SILVA; ALVES, 2009). Essa planta tem um porte arbustivo e cresce em forma de coluna, com caules angulares que apresentam grandes aréolas com formações espinhosas. Ela floresce à noite e é valorizada como planta ornamental.

As flores do Mandacaru são brancas e medem cerca de 20 a 30 cm de comprimento. Seus frutos são consumidos por animais silvestres da Caatinga e também pela população local, podendo até ser usados na produção de bebidas. Os frutos maduros do mandacaru são grandes, avermelhados e contêm polpa branca com muitas sementes (Figura 1) (ANDERSON, 2001; SALES *et al.*, 2014).

Essa cactácea destaca-se por apresentar adaptações morfológicas e fisiológicas que a capacitam a sobreviver em ambientes áridos e adversos. Com um caule fotossinteticamente ativo e sistemas radiculares superficiais e extensos, demonstra uma rápida capacidade de absorção de água após períodos prolongados de seca. Possui camada protetora, cera na superfície, e estruturas específicas que ajudam a reduzir a perda de água (TAYLOR; ZAPPI, 2004).

Devido à sua adaptação a ambientes com altas temperaturas e baixa umidade relativa do ar, *C. jamacaru*, assim como outras cactáceas desenvolveram o metabolismo ácido das crassuláceas (CAM). Essa adaptação fisiológica confere maior eficiência no uso da água,

permitindo que essas plantas sobrevivam em condições de elevado déficit hídrico sem comprometer significativamente sua taxa fotossintética (HERNÁNDEZ-GONZÁLEZ; VILLARREAL, 2007).

Figura 1 – Caules de *Cereus jamacaru* com formações espinhosas e seus frutos.



Fonte: Raul Romário, 2023.

Outra característica importante é a alta capacidade de armazenamento de água em células especiais da planta, o que a torna resistente a períodos prolongados de seca. Essas adaptações são fundamentais para proporcionar resistência a secas prolongadas, contribuindo para a capacidade de sobrevivência da planta em ambientes desafiadores. Em conjunto, essas características tornam *C. jamacaru* uma espécie adaptada para prosperar em condições adversas (DETTKE; MILANEZE-GUTIERRE, 2008).

Durante a seca prolongada, este cacto é fundamental na alimentação de ruminantes, ajudando a suprir parte das necessidades de água desses animais. Para enfrentar os desafios climáticos, muitos agropecuaristas no sertão nordestino cultivam o mandacaru para sustentar seus rebanhos (SANTANA NETO; CASTRO FILHO; ARAÚJO, 2015). Além disso, o mandacaru serve como fonte alimentar para famílias carentes, que consomem seus cladódios cozidos ou *in natura*, bem como seus frutos e flores. Algumas famílias também preparam rapaduras e compotas de doce usando a polpa deste cacto, que são comercializadas em beiras de estradas e feiras (CHAVES; BARROS, 2015). Assim, o *mandacaru* desempenha um papel

vital na subsistência e na economia local, oferecendo recursos alimentares e econômicos durante condições climáticas desfavoráveis.

Por décadas, a população carente do Nordeste brasileiro tem utilizado as raízes do mandacaru em infusão (chá), para tratamento de problemas renais, adotando-o como diurético (AGRA *et al.*, 2007). O caule desta cactácea também é aproveitado na região para infusões com propriedades anticonstipantes, anti-hipertensivas, antirreumáticas e antieméticas (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2007).

Estudos científicos realizados com *C. jamacaru* corroboram as propriedades medicinais do mandacaru, incluindo atividade antimicrobiana, anti-inflamatória e antinociceptiva (ANDRADE *et al.*, 2017; DE LIMA, 2019; MESSIAS, 2010). Uma pesquisa envolvendo os cladódios de *C. jamacaru* demonstrou que essa planta possui a capacidade de inibir o crescimento tumoral em camundongos com sarcoma linhagem 180, um tipo de câncer peritoneal (DUTRA *et al.*, 2018). Além disso, o estudo de VATTA *et al.* (2011) com carneiros evidenciou que a ingestão do caule *in natura* de *C. jamacaru* apresenta atividade anti-helmíntica.

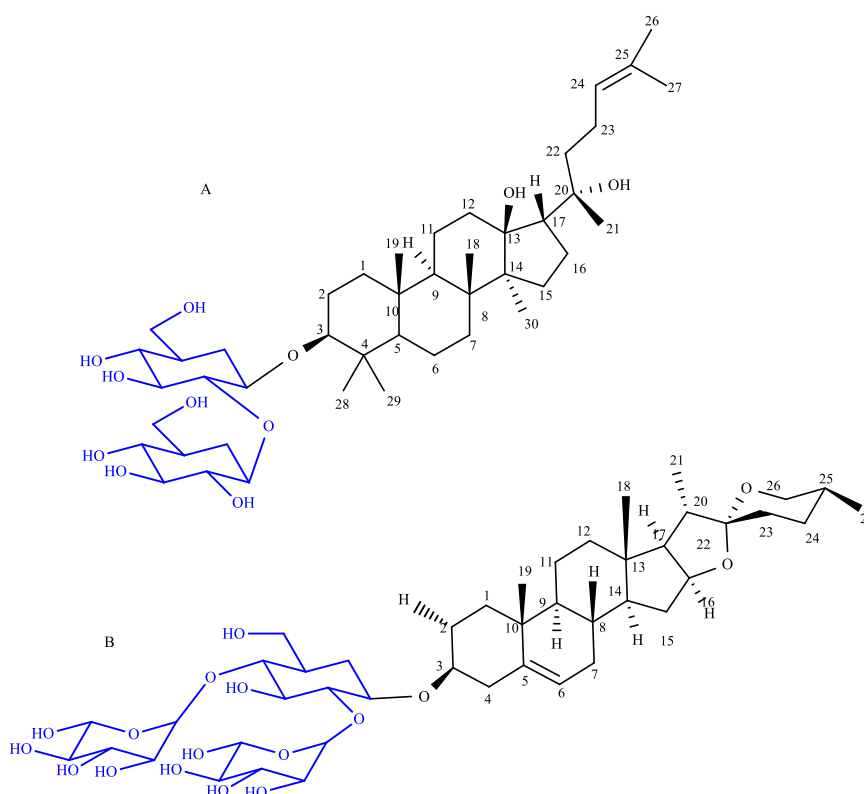
Essas descobertas ressaltam a relevância de pesquisas embasadas no conhecimento tradicional acerca de plantas abundantes no Nordeste do Brasil, com potencial para se transformarem em agentes farmacológicos. A escassez de estudos aprofundados sobre as propriedades farmacológicas específicas de *C. jamacaru* destaca a necessidade de investigar mais profundamente os benefícios terapêuticos dessa planta. Além disso, a exploração das propriedades medicinais desse vegetal pode desempenhar um papel fundamental como alternativa natural no desenvolvimento de novos fármacos.

3.4 Saponinas

As saponinas, derivadas do latim “*sapo*” (sabão), são assim nomeadas devido à sua capacidade de formar espuma em soluções aquosas quando agitadas (DE SOUZA *et al.*, 2019). São produzidas no metabolismo secundário de vegetais superiores e alguns organismos marinhos (BRAZ FILHO, 2010). Essas substâncias constituem uma vasta família de compostos naturais, caracterizados por uma estrutura que pode ser linear ou ramificada. Essa estrutura inclui glicosídeos esteroidais ou triterpênicos, conhecidos como sapogeninas, que representam a parte não polar da molécula, ligadas a uma ou mais frações de oligossacarídeos contendo açúcares (pentoses, hexoses ou ácidos urônicos), representando a parte polar (Figura

2). Essa combinação confere as saponinas características anfifílicas, o que as torna surfactantes em soluções aquosas (ASHOUR; EL AZIZ; MELAD, 2019; DOS SANTOS *et al.*, 2011).

Figura 2 – Exemplos de saponinas: (A) triterpênica: ginsenosídeo Rg3 e (B) esteroidal: dioscina. As cores dividem as moléculas em parte apolar (sapogenina) e polar (açúcares).

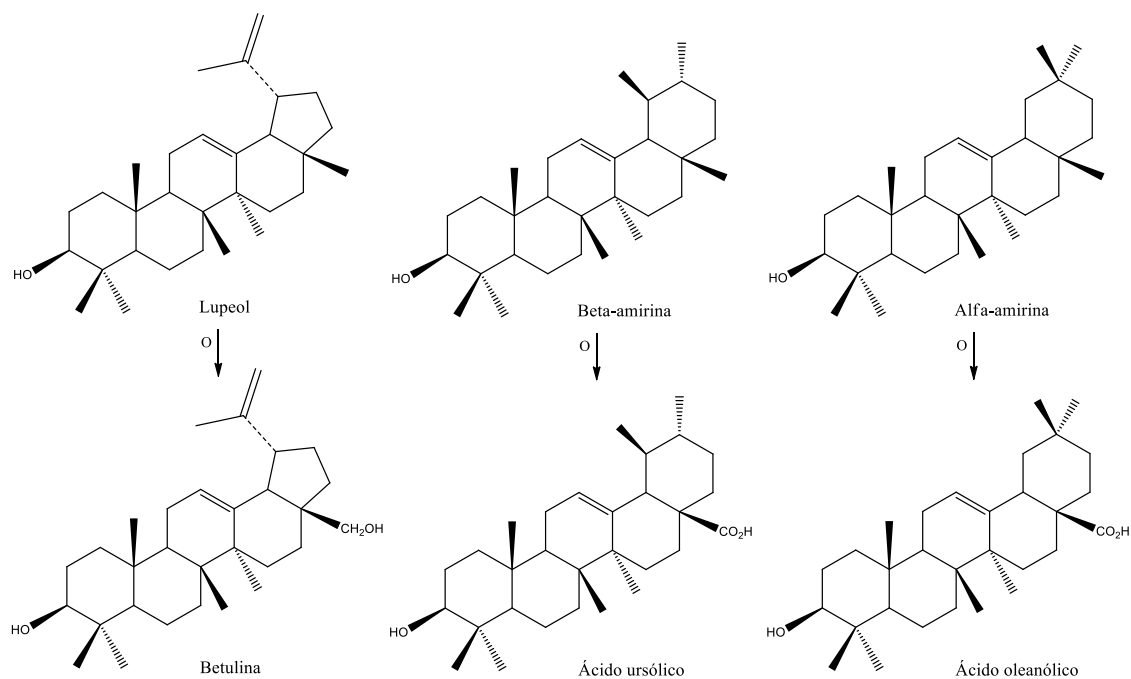


Fonte: DEWICK, 2009; LIANG *et al.*, 2021.

As saponinas são compostos cujas sapogeninas têm origem no ácido mevalônico e podem resultar tanto em triterpenos quanto em esteroides. Saponinas esteroidais são exclusivas de angiospermas monocotiledôneas, enquanto as triterpênicas são encontradas em angiospermas dicotiledôneas com flores (DO NASCIMENTO, 2019). Saponinas esteroidais podem ter uma sapogenina com esqueleto de 27 carbonos, formando seis anéis, conhecido como espirostano. No entanto, o grupo hidroxila na posição C-26 pode ser utilizado para suportar unidades glicosídicas, resultando em um esqueleto de cinco anéis, chamado furostano. No caso de saponinas triterpênicas, suas sapogeninas contêm 30 carbonos e geralmente têm uma estrutura pentacíclica. Núcleos como lupanos, oleanos e ursanos, juntos

com seus derivados, são comuns nesse tipo de saponina (Figura 3) (ASHOUR; EL AZIZ; MELAD, 2019).

Figura 3 – Exemplos de triterpenos (sapogeninas) pentacíclicos com diferentes tipos de núcleos.



Fonte: DEWICK, 2009.

As saponinas são reconhecidas por fazerem parte de muitos extratos vegetais utilizados na medicina popular e, por isso, têm sido estudadas como potenciais novos fármacos devido às diversas atividades farmacológicas que apresentam. Essas substâncias demonstraram atividade anti-inflamatória, anticancerígena, antibacteriana, antifúngica e antiviral. Além disso, o uso de saponinas como adjuvantes em vacinas mostrou resultados promissores em pesquisas (ADAMS *et al.*, 2010; COLEMAN *et al.*, 2010; LEO *et al.*, 2006; MUSENDE *et al.*, 2009; DO NASCIMENTO, 2019; RATTANATHONGKOM *et al.*, 2009; SULTANA; ATA, 2008; SUN; XIE; YE, 2009; SUN *et al.*, 2010; TAPONDJOU *et al.*, 2008; ZHAO *et al.*, 2008).

Em muitos fitoterápicos já consolidados, as saponinas desempenham um papel essencial. O *Tribulus terrestris* contém saponinas, como a protodioscina, essa planta é reconhecida por contribuir para o aumento da libido e fornecer suporte à saúde cardiovascular (SAEED *et al.*, 2024). Além disso, outras plantas, como a Castanha-da-índia (*Aesculus hippocastanum*), contêm saponinas, como a escina, que é reconhecida por suas propriedades

venotônicas e anti-inflamatórias (WADHAH *et al.*, 2024). A raiz de Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*) é outra fonte de saponinas, como a glicirrizina, utilizada em medicamentos fitoterápicos para tratar condições respiratórias e gastrintestinais (JOLLY *et al.*, 2024).

É importante observar que as saponinas ocorrem em misturas complexas com altas concentrações moleculares, muitas vezes em baixas concentrações nas plantas, o que dificulta sua detecção e identificação por técnicas fitoquímicas convencionais e torna desafiante o estabelecimento de um perfil completo (SOARES, 2019). Este conhecimento detalhado do perfil químico é valioso para a pesquisa científica, desenvolvimento de medicamentos, estudos fitoquímicos e práticas agronômicas.

3.5 Desrepliação: uma técnica não convencional para anotação de saponinas

Nos estudos sobre a composição química de extratos vegetais, um desafio significativo tem sido a obtenção de compostos puros em quantidade suficiente para análises detalhadas, como as análises realizadas utilizando a Ressonância Magnética Nuclear (RMN) (SILVERSTEIN; WEBSTER, 2000). Uma solução para superar esse impasse envolve a utilização da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE), acoplada ao detector UV (Ultravioleta) e a uma coluna cromatográfica apropriada (CAO *et al.*, 2018).

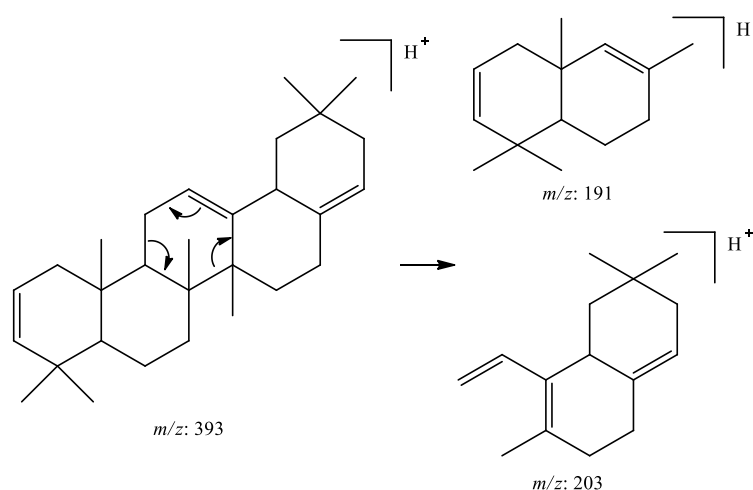
Em estudos da composição química dos extratos vegetais contendo saponinas triterpênicas, a tarefa de isolar, purificar e elucidar tem sido bastante desafiadora e demorada devido à alta polaridade e semelhança estrutural dessas substâncias. Além disso, saponinas podem ser difíceis de detectar com um detector UV, uma vez que possuem poucos grupos cromóforos (CAO *et al.*, 2018; LING *et al.*, 2016). Neste contexto, a detecção pode ser efetuada com base na emissão de luz fluorescente pelos compostos alvo. Esse método proporciona sensibilidade e seletividade, viabilizando a quantificação e identificação das saponinas na amostra (GONZALEZ *et al.*, 2011).

A técnica de hifenização mais apropriada para análises de saponinas é, atualmente, a cromatografia líquida de alta eficiência com detecção por espectrometria de massas (CLAE-EM). Essa preferência se justifica pelo fato de que essa técnica viabiliza a desrepliação (do termo inglês, "*desreplication*"), um procedimento que envolve a comparação das características de massa e padrões de fragmentação dos compostos presentes em uma amostra com dados de substâncias conhecidas armazenados em bancos de dados e com a literatura (PARRA, 2016). Isso possibilita a anotação rápida dos compostos já catalogados, auxiliando

na determinação da originalidade dos compostos químicos presentes no extrato – se são inéditos ou já conhecidos (DO NASCIMENTO, 2019).

A análise por espectrometria de massas possibilita a identificação de padrões gerais característicos de saponinas. Após a dissociação induzida por colisão (CID) sob IES-EM em modo negativo, as saponinas sofrem clivagens glicosídicas, mantendo a carga na extremidade redutora, resultando em fragmentos de aglicona. Um dos principais mecanismos envolvidos nesse processo é o Retro-Diels-Alder (RDA) ilustrado na Figura 4.

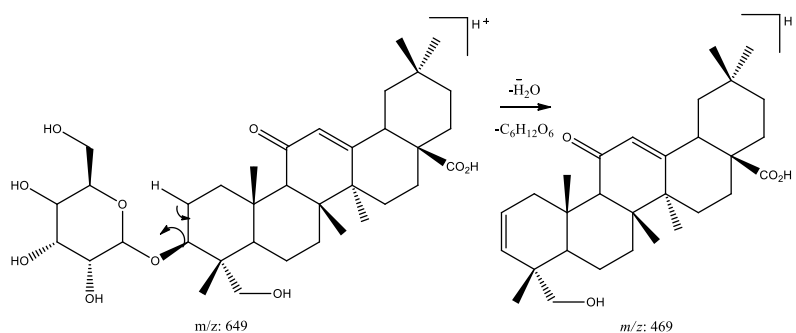
Figura 4 – O mecanismo RDA nas saponinas ocorre na metade da aglicona resultando em maiores fragmentos dos íons de m/z 203 e m/z 291.



Fonte: DEMARQUE et al., 2016.

No espectro EM/EM, os íons filhos fornecem informações sobre os resíduos de açúcar e a aglicona da saponina fragmentada. Os resíduos de açúcar podem incluir principalmente hexoses, 6-desoxi-hexoses, pentoses e ácidos urônicos. As perdas típicas representam água (-18 Da), e/ou resíduos de hexosídeos (-162 Da), e/ou resíduo ramnosídeos (-146 Da); e/ou arabinose (-150 Da) e/ou resíduos de ácido glicurônico (-158 Da). O principal mecanismo envolvido na eliminação desses glicosídeos é o rearranjo remoto de hidrogênio conforme ilustrado na Figura 5. A interpretação desses padrões de fragmentação é essencial para a identificação e caracterização estrutural das saponinas presentes na amostra analisada (POLLIER *et al.*, 2011).

Figura 5 – Principal mecanismo de fragmentação de saponinas que envolve a eliminação de glicosídeos: rearranjo remoto de hidrogênio



Fonte: Adaptado de DEMARQUE et al., 2016.

Uma ferramenta utilizada para a desreplicação e que vem sendo cada vez mais utilizada na química de produtos naturais pelas suas aplicações são as redes moleculares. Se refere a um conjunto interconectado de moléculas que formam uma estrutura tridimensional e que possui duas finalidades principais: agrupar compostos análogos que são anotados utilizando diferentes bibliotecas de compostos e permitir a comparação das características de massa e padrões de fragmentação de compostos presentes em uma amostra com dados de substâncias conhecidas armazenados em bancos de dados. Isso direciona as análises, evitando a anotação de compostos químicos já conhecidos e permitindo a rápida visualização de novas substâncias, até que sejam submetidas a um estudo detalhado de elucidação estrutural (PARRA, 2016).

Um exemplo da aplicação da técnica de desreplicação pode ser encontrado no estudo conduzido por Do Nascimento (2019), no qual a anotação de 35 saponinas triterpênicas oleanânicas foi realizada por meio da Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM) em *Zornia brasiliensis* Vogel (Leguminosae). Esse estudo revelou, pela primeira vez, a presença de saponinas nessa espécie.

Outro exemplo relevante pode ser observado no trabalho de Wallace *et al.* 2019, onde setenta e cinco saponinas, sendo 21 provenientes das folhas e 54 da casca de *Quillaja brasiliensis*, foram identificadas com base em sua massa molecular, padrão de fragmentação e comportamento cromatográfico. Essa pesquisa envolveu uma análise das saponinas presentes na casca de *Q. brasiliensis*, revelando algumas delas com novos padrões estruturais não relatados anteriormente no gênero *Quillaja*.

Diante do exposto, o uso da técnica de CLAE-EM em conjunto com a desreplicação em amostras biológicas complexas provenientes de plantas surge como um conjunto de

ferramentas possíveis de aplicação na detecção de saponinas presentes em extratos vegetais. Além de otimizar o tempo de análise dos extratos, essa estratégia evita a necessidade de isolar compostos já identificados, aprimorando a exploração de substâncias inéditas e, conseqüentemente, contribuindo para a redução de custos.

3.6 O uso de produtos naturais na dor e na inflamação.

A dor e a inflamação, entidades clínicas intrinsecamente relacionadas, representam desafios significativos no âmbito do tratamento médico (AMBRIZ-PÉREZ *et al.*, 2016; DE LIMA; TRAD, 2007). A dor, frequentemente, manifesta-se como o sintoma principal de diversas condições, variando de episódios agudos a quadros crônicos, impactando diretamente a qualidade de vida (SALLUM; GARCIA; MARIANA SANCHES, 2010). Por outro lado, a inflamação é uma resposta do sistema imunológico a lesões, infecções ou irritações, desempenhando um papel fundamental na proteção do organismo. Contudo, quando a inflamação torna-se crônica, pode contribuir para a progressão de várias doenças (HODA; CHENG, 2007).

A febre, frequentemente associada à inflamação, é também um dos sinais que podem se manifestar como parte integrante desse processo inflamatório (BLOMQVIST; ENGBLOM, 2018). Assim, o quadro de dor, inflamação e febre compõe uma tríade clínica que representa um desafio terapêutico significativo, trazendo consigo uma série de implicações (HENSCHKE; KAMPER; MAHER, 2015). Apesar dos avanços, esse desafio persiste, especialmente devido à diversidade de efeitos adversos associados aos tratamentos convencionais, incluindo preocupações relacionadas à segurança e à ineficácia em alguns pacientes (BACK-ROJECKY *et al.*, 2018).

No cenário atual, a abordagem para o tratamento da dor e inflamação consiste no uso de anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), esteroidais (AIEs) e analgésicos, tanto opioides quanto não-opioides. No entanto, esses medicamentos podem gerar diversas reações adversas em pacientes com condições médicas crônicas, como diabetes mellitus, hipertensão arterial e problemas renais ou gastrintestinais, intensificando os problemas de saúde devido ao uso prolongado dessas terapias (KUMMER; COELHO, 2002).

Um exemplo muito utilizado no tratamento da inflamação é o AINE celecoxibe, pertencente à classe dos Inibidores Seletivos da COX-2 (coxibs). Diferentemente de alguns AINEs tradicionais, o celecoxibe inibe seletivamente a enzima COX-2, desempenhando um

papel fundamental na resposta inflamatória. A COX-2 está envolvida na produção de prostaglandinas inflamatórias, que contribuem para a dor e a inflamação. Ao inibir seletivamente a COX-2, o celecoxibe reduz a produção dessas prostaglandinas, proporcionando alívio para a dor e a inflamação e mitigando os efeitos adversos gastrointestinais associados a alguns AINEs tradicionais (MENDES *et al.*, 2012).

A oferta de medicamentos sintéticos com efeitos colaterais reduzidos, semelhantes ao celecoxibe, ainda é limitada. Paralelamente, as pesquisas direcionam-se também à exploração de compostos derivados de fontes naturais como opções terapêuticas. Estudos sobre atividade anti-inflamatória e analgésica, utilizando extratos e substâncias puras isoladas oriundas de produtos naturais são relevantes na literatura. Muitos dos medicamentos utilizados na prática clínica têm suas origens em fontes naturais, como plantas, organismos marinhos e micro-organismos (PEREIRA *et al.*, 2021).

A curcumina, um componente presente na cúrcuma, destaca-se em estudos pré-clínicos devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Investigações em andamento buscam desvendar o potencial terapêutico da curcumina no tratamento da dor e inflamação, consolidando-a como uma alternativa natural e promissora no controle de processos inflamatórios (DOS SANTOS *et al.*, 2023).

No âmbito da dor, dois compostos naturais provenientes da planta Cannabis têm despertado interesse: o Delta-9-Tetra-Hidrocanabinol (THC) e o Canabidiol (CBD). O THC, principal composto psicoativo, atua nos receptores cannabínicos CB1 no sistema nervoso central. Sua ativação modula a liberação de neurotransmissores, influenciando a percepção da dor e o humor, enquanto o CBD, não psicoativo, atua nos receptores CB2 relacionados ao sistema imunológico, oferecendo uma alternativa atraente para o tratamento da dor sem efeitos colaterais psicoativos (DA SILVA; VILELA, 2021). Pesquisas sugerem eficácia do CBD no alívio da dor crônica, neuropatia e sintomas associados a condições médicas, como câncer (RIBEIRO *et al.*, 2021).

Outro exemplo importante dentro desse contexto é o óleo de melaleuca, extraído das folhas da árvore *Melaleuca alternifolia*, nativa da Austrália. O óleo de melaleuca é conhecido por suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e cicatrizantes (ASSIS *et al.*, 2020; PIRES; DE MOURA, 2017). Seu componente principal, o terpinen-4-ol, demonstrou atividade contra bactérias, fungos e vírus, além de efeitos anti-inflamatórios. A versatilidade do óleo de melaleuca é evidenciada por sua incorporação em géis, cremes, sabonetes e loções

para tratamento tópico, proporcionando uma gama ampla de opções para sua aplicação (BARTOLOMEU, 2014).

Em suma, os produtos naturais oferecem uma fonte inesgotável de compostos e análogos bioativos que podem ter propriedades anti-inflamatórias e que apresentam um potencial promissor para uso clínico. Nesse contexto, *Cereus jamacaru* surge como uma solução promissora devido à sua rica composição química. Os compostos presentes na planta despertam grande interesse na pesquisa por substâncias naturais com propriedades terapêuticas, destacando o potencial dessa espécie como uma fonte valiosa para aplicações clínicas (DE LUCENA *et al.*, 2012).

Estudos farmacológicos pré-clínicos, utilizando extratos etanólico e aquoso dos cladódios de *C. jamacaru*, revelam atividades promissoras anti-inflamatórias e antinociceptivas (DE LIMA, 2019). Esses resultados fortalecem a eficácia terapêutica vinculada a essa parte específica da planta, incentivando a investigação mais detalhada de outras partes, como as raízes, em busca de compostos adicionais e benefícios terapêuticos complementares. A escassez de estudos aprofundados destaca a urgência de investigar mais os benefícios terapêuticos do mandacaru, podendo desempenhar um papel crucial como alternativa terapêutica para o desenvolvimento de novos fármacos.

4 METODOLOGIA

4.1 Coleta do material botânico

Foi realizada a coleta de raízes de alguns espécimes de *C. jamacaru* no Município de Esperança, pertencente ao Bioma Caatinga, na Paraíba (7° 02' 44.1'' S, 35° 51' 28.6'' W). A coleta das raízes de *Cereus jamacaru* foi realizada no dia 19 de junho de 2017 no período da manhã. Esta espécie foi previamente identificada conforme exsicata de número 2287 depositada no Herbário Lauro Pires Xavier, da Universidade Federal da Paraíba, Campus da cidade de Areia-Paraíba e cadastrada no SisGen sob número A998E20.

4.2 Obtenção e processamento do extrato hidroetanólico do material triturado

As raízes passaram por um processo de secagem em uma estufa de ar circulante, à temperatura de 40 °C para promover a perda total da umidade. Após a secagem, o material foi triturado em moinho de rotor vertical, resultando em 520,26 g de pó que foi posteriormente acondicionado em frasco hermeticamente fechado, protegido da umidade, variações de temperatura e predadores.

O material seco e pulverizado foi submetido à extração por maceração até a exaustão de compostos com um intervalo de 72 horas em cada uma das extrações, totalizando oito extrações, utilizando etanol: água (7:3 – v/v) como solvente extrativo principalmente devido à baixa toxicidade e alta solubilidade para saponinas. O macerado resultante foi concentrado parcialmente em evaporador rotativo (IKA, HBeco) sob pressão reduzida, mantendo a temperatura abaixo de 50 °C para garantir a completa eliminação do etanol. O extrato concentrado foi então submetido à liofilização (LS300, Terroni). O rendimento final foi de 53,114 g de extrato hidroetanólico bruto (EHB).

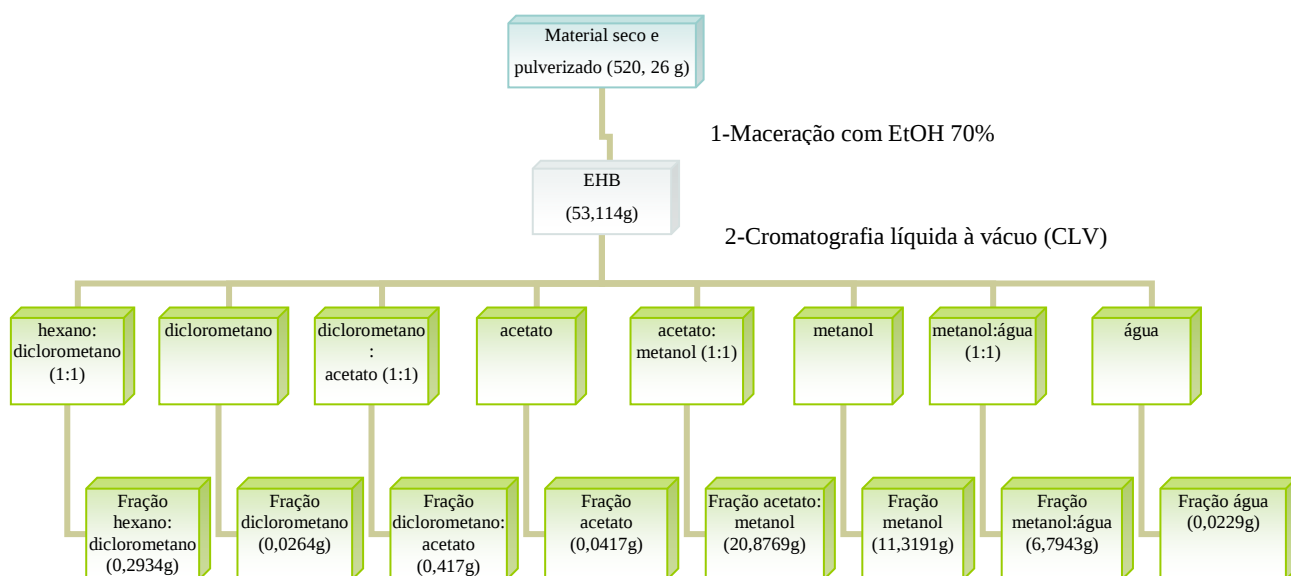
4.3 Prospecção fitoquímica

4.3.1 Fracionamento do extrato hidroetanólico bruto (EHB)

O EHB das raízes de *C. jamacaru* foi adicionado a uma porção de sílica (Sílica gel 60, Merck) (1:1 – m/m), e com esse material, foi então realizada uma cromatografia líquida à

vácuo (CLV), utilizando um sistema de filtração sob pressão reduzida onde a sílica foi empregada como fase estacionária, e como fase móvel foram empregados os seguintes solventes/mistura de solventes padrão analítico em ordem crescente de polaridade: hexano : diclorometano (1:1) (3 L), diclorometano (2 L), diclorometano: acetato de etila (1:1) (3 L), acetato de etila (4 L), acetato de etila : metanol (1:1) (5 L), metanol (6 L), metanol : água (1:1) (2 L) e água (1 L), monitorando a eficiência da extração através da observação visual das frações e complementando com a cromatografia em camada delgada (CCD), quando necessário. O filtrado de cada fração foi coletado e submetido à evaporação rotativa do solvente a 50 °C, e a aquelas frações contendo água foram congeladas e liofilizadas. Os solventes foram dos seguintes fabricantes: Hexano e Metanol – Neon, Diclorometano – Synth, Acetato de Etila – Dynamics.

Fluxograma 1 – Fluxograma geral de obtenção do EHB e das fases particionadas das raízes de *C. jamaru*.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

4.3.2 Triagem fitoquímica para detectar a presença de saponinas na fração metanol-água

Foi preparada uma solução mãe, pesando 140 mg do extrato da fração metanol-água de *C. jamaru*, que foi dissolvido em 28 mL de água destilada. Em seguida essa solução foi levada ao banho de ultrassom para dissolver todo o soluto durante 15 minutos a 55 °C. Filtrou-se a solução em funil de vidro utilizando papel filtro, sendo o filtrado a solução mãe final, que foi agitada vigorosamente por 2 minutos em tubo fechado. O resultado é

considerado positivo para a presença de saponinas quando a camada de espuma permanece estável e com, no mínimo, 1,0 cm de altura, após o repouso de 15 minutos (SIMÕES *et al.*, 2001).

4.4 Processamento cromatográfico da fração metanol-água

4.4.1 Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP)

A fração metanol-água (FMA) foi submetida a uma cromatografia líquida de média pressão (CLMP), utilizando sílica de fase reversa C-18 como fase estacionária e acetonitrila/água em gradiente como eluente, obtendo-se 18 frações. O acompanhamento do processo foi realizado por UV com comprimento de onda em 245 nm. Todas essas frações foram submetidas ao processo de rotaevaporação para a retirada do solvente acetonitrila e posterior processo de liofilização para a retirada da água. Devido à falta de cromóforos na maioria das saponinas, essenciais para a detecção de UV, a separação de glicosídeos intactos ou de suas agliconas deve ser rastreada em comprimentos de onda UV mais baixos. Essa limitação restringe as opções de solventes e gradientes a serem empregados. Optou-se pelo uso de gradientes de acetonitrila-água, uma vez que a acetonitrila apresenta uma absorção significativamente inferior em comprimentos de onda mais baixos, em comparação com o metanol (OLESZEK, 2002).

As frações resultantes foram submetidas a cromatografia em camada delgada-CCDA, visando uma análise fitoquímica preliminar, utilizando-se sistemas de eluentes e reveladores. Para realização do método foram utilizadas cromatoplasas de marca Macherey-Nagel pré-fabricadas em alumínio com suporte de sílica de 0,20 mm de espessura como fase estacionária e diversos eluentes como fase móvel variando o tipo e a proporção conforme o comportamento cromatográfico das frações analisadas. As fases móveis utilizadas na cromatografia foram acetato e metanol, em estado puro ou misturas binárias (Quadro 2), seguindo uma ordem crescente de polaridade, as quais foram empregadas separadamente.

Após o desenvolvimento das cromatoplasas, as placas foram secas em temperatura ambiente e reveladas. Após o desenvolvimento, as placas foram aspergidas por pulverização com o p-anisalaldeído (WAKSMUNDZKA-HAJNOS; SHERMA; KOWALSKA, 2008) e realizado o aquecimento em estufa à temperatura aproximada de 100° C.

Quadro 2 – Sistema de eluições utilizadas para o desenvolvimento das cromatoplasas.

Solventes	Proporção (%)
Acetato de etila	100
Acetato de etila/Metanol	90:10
Acetato de etila/Metanol	85:15
Acetato de etila/Metanol	80:20
Acetato de etila/Metanol	75:25
Acetato de etila/Metanol	70:30
Acetato de etila/Metanol	65:35
Acetato de etila/Metanol	60:40
Acetato de etila/Metanol	55:45
Acetato de etila/Metanol	50:50
Acetato de etila/Metanol	45:55
Acetato de etila/Metanol	40:60
Acetato de etila/Metanol	35:65
Acetato de etila/Metanol	30:70
Acetato de etila/Metanol	20:80
Acetato de etila/Metanol	10:90
Metanol	100

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

4.5 Cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) acoplada a espectrometria de massa (EM), desreplicação química e rede molecular

4.5.1 Solventes

Foram utilizados metanol grau HPLC, (J.T. Baker) e ácido fórmico (0,1 %, v/v) (Sigma). A água utilizada foi ultrapura tipo I (Milli-Q®).

4.5.2 Condições de análises

Uma solução de 1 mg dissolvida em 1 mL de água Milli-Q (solvente A) e metanol (solvente B) contendo ácido fórmico a 1 % foi injetada em um sistema de cromatografia

líquida de alto desempenho Shimadzu® (Kyoto, Japão), acoplado a um espectrômetro de massas Amazon X (Bruker Daltonics, EUA) equipado com uma fonte de íons de eletrospray (ESI), para a realização de análises ESI-MSⁿ. O sistema da CLAE consistiu em uma unidade de bomba de solvente LC-20AD (vazão de 600 µL/min); um desgaseificador online DGU-20A5; um controlador de sistema CBM-20A e um detector de conjunto de diodos SPD-M20A (190-800 nm). A separação foi executada em uma coluna analítica GIST (5 mm, 100 Å, 250 x 4,6 µm, Shimadzu, Japan). Injeções (20 µL) foram realizadas utilizando um injetor automático (SIL-20A). Um gradiente linear exploratório (5-100 % B) foi realizado até eluição em 95 minutos. Os parâmetros de análise foram os seguintes: capilar 4,5 kV, ESI em modo negativo, offset da placa final 500 V, nebulizador 4,0 bar, gás seco (N₂) com vazão de 8 mL/min e temperatura de 200 °C. A fragmentação CID foi obtida no modo MS/MS automático usando o modo de resolução avançada para MS e modo MS/MS. Os espectros (*m/z* 50-1.500) foram registrados a cada dois segundos.

4.5.3 Rede molecular

Os dados espectrais do EHB da FMA de *C. jamacaru*, obtidos por análise em CLAE/EM² no modo negativo, foram submetidos à plataforma online The Global Natural Product Social - Molecular Networking (GNPS) para obter uma rede molecular, com o objetivo de visualizar o perfil de metabólitos presentes na fração. Para o alinhamento espectral foram considerados um coeficiente de cosseno acima de 0,7, a comparação com um mínimo de seis íons fragmentados e até 10 ligações entre os nodos semelhantes. Os espectros obtidos experimentalmente foram comparados com a biblioteca espectral disponível no GNPS, e todas as correspondências requeriam um limite mínimo de similaridade de 0,7 pontos de cosseno e pelo menos seis picos correspondentes entre eles.

4.6 Ensaios farmacológicos

Os animais foram cedidos pelo Instituto de Imunopatologia Keizo Asami localizado na Universidade Federal de Pernambuco (UFPE) e os ensaios farmacológicos foram realizados no biotério do Departamento de Bioquímica da UFPE.

4.6.1 Animais

Para os experimentos foram utilizados camundongos Swiss machos e fêmeas (*Mus musculus*), com aproximadamente 60 dias de idade. Antes de cada ensaio, os animais passaram por um período de adaptação de 72 horas, sob condições ambientais controladas de temperatura de 23 ± 1 °C e umidade relativa de 40 – 60 %. Os camundongos seguiram um ciclo de claro-escuro de 12 horas cada, com acesso irrestrito a alimentação e água (Purina, Nestlé Brasil Ltda., Brasil). Gaiolas microisoladoras (49x34x18 cm), dotadas de grade, tampa, sistema de válvulas para insuflamento e exaustão de ar, enriquecidas com maravalhas de pinus e esterilizadas por radiação gama foram utilizadas. Todos os procedimentos experimentais foram conduzidos de acordo com as normas e princípios éticos de experimentação em animais de laboratório estabelecidos pelo Comitê Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA), após serem aprovados pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UEPB (registrado sob número 038/2023), obedecendo aos critérios estabelecidos na Lei nº 11.794, de 8 de outubro de 2008 onde relata a criação e a utilização de animais em atividades de ensino e pesquisa científica, em todo o território nacional.

4.6.2 Preparo das substâncias

Para realização dos ensaios farmacológicos, o extrato da fração metanol-água das raízes de *C. jamaru* foi dissolvido em solução salina (0,9 %, v.o.) antes da utilização e administrado de acordo com a via requerida no procedimento realizado.

4.6.3 Ensaio de toxicidade aguda

Os testes de toxicidade pré-clínica aguda do extrato da fração metanol-água das raízes de *C. jamaru* foram conduzidos em estrita conformidade com as diretrizes estabelecidas pelo "Guideline for testing of chemicals" nº 423, preconizado pela Organização para Cooperação e Desenvolvimento Econômico (OECD, 2001). Neste estudo, camundongos fêmeas foram cuidadosamente distribuídos em dois grupos distintos (n = 3 por grupo). Enquanto o grupo controle (G1) recebeu uma solução salina (G1 = grupo não tratado, 10 mL/kg, via oral), o grupo experimental (G2) foi exposto a uma dose de 2.000 mg/kg da FMA (G2 = tratamento, 2.000 mg/kg).

A fim de detectar sinais tóxicos e possíveis alterações comportamentais, realizou-se uma observação minuciosa nos intervalos de 0-15, 15-30, 30-45, 45-60 minutos no primeiro

dia e, posteriormente, uma vez ao dia nos 13 dias subsequentes, sempre no mesmo horário. Os parâmetros comportamentais abrangiam aspectos como piloereção, características das fezes, sensibilidade ao som e ao toque, mobilidade e manifestações agressivas (DE ALMEIDA *et al.*, 1999; MALONE, 1983). No 15º dia após o início do tratamento, foram documentadas quaisquer alterações no peso corporal, bem como nas ingestões de água e alimentos. Paralelamente os animais foram anestesiados (anestésicos, xilazina 5 mg/kg e ketamina 100 mg/kg, i.p.) para a coleta de punção cardíaca a fim de avaliar os parâmetros bioquímicos e hematológicos.

A avaliação bioquímica incluiu a análise de proteína total, albumina, alanina aminotransferase (ALT), aspartato aminotransferase (AST), fosfatase alcalina, gama-glutamyl transferase (GGT), ureia e creatinina, utilizando kits específicos (Labtest Diagnóstica, Lagoa Santa, Brasil) e um analisador COBAS Mira Plus (Roche Diagnostics Systems, Basel, Suíça). A análise hematológica, contemplando eritrócitos, hemoglobina, hematócrito, volume corpuscular médio (VCM), hemoglobina corpuscular média (HCM), concentração de hemoglobina corpuscular média (CHCM) e análise total e diferenciada dos leucócitos foi realizada por meio de um analisador automático (Sangue de animal Counter – ABC Vet, Montpellier, França), sendo também realizada a análise microscópica.

Após a coleta de sangue, os animais foram submetidos a eutanásia utilizando como anestésicos a xilazina (2% v/v, 10 mg/kg) e a ketamina (10% v/v, 300 mg/kg) por via intraperitoneal.

Além disso, os camundongos utilizados no ensaio de toxicidade aguda ($n = 3$) foram submetidos a testes de avaliação comportamental. Capacidade exploratória no teste de campo aberto (com exploração horizontal registrada através do número de cruzamentos e exploração vertical) (ARCHER, 1973) e capacidade locomotora forçada através do teste rota-rod, quando os animais foram submetidos a uma barra rotativa (7 rpm) e o tempo em que conseguiram permanecer no topo da barra foi avaliado por até 180 segundos (DUNHAM; MIYA, 1957). Os animais foram submetidos a esses testes nos dias 0, 7 e 14 após o tratamento (PRUT; BELZUNG, 2003).

4.6.4 Atividade antinociceptiva

4.6.4.1 Ensaio de contorção abdominal induzida pelo ácido acético

Os camundongos foram divididos em seis grupos (n = 6 por grupo) e submetidos a diferentes tratamentos: extrato de *C. jamaru* (G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg ou G3 = 200 mg/kg, via oral), solução salina (G4 = controle, 0,9 %, via oral), morfina (G5 = 20 mg/kg, via intraperitoneal) e indometacina (G6 = 20 mg/kg, via intraperitoneal). O protocolo experimental envolveu a administração dos extratos e controles, seguida pela aplicação intraperitoneal de ácido acético (0,85 % v/v, 0,1 mL/10g) após um período de 30 minutos. Posteriormente, os animais foram individualmente colocados em uma caixa de polietileno, registrando-se o tempo até a primeira contorção abdominal e o número de contorções no intervalo de 5-15 minutos após a injeção do ácido acético (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018).

4.6.4.2 Teste da formalina

Os camundongos foram distribuídos em seis grupos (n = 6 por grupo) e submetidos a diferentes tratamentos: FMA de *C. jamaru* (tratamento, G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg e G3 = 200 mg/kg, v.o.), solução salina (G4 = controle, 0,9 %, v.o.), morfina (G5 = 20 mg/kg, i.p.) e indometacina (G6 = 20 mg/kg, i.p.).

O protocolo experimental incluiu a administração dos extratos e controles, com um intervalo de apenas 30 minutos antes da injeção subplantar de 20 µL de formalina (2,5 % v/v, s.p.). Após o a injeção da formalina, verificou-se a duração do tempo em que o animal passou lambendo a pata durante os primeiros 5 minutos (primeira fase: dor neurogênica) e de 15 a 30 minutos após a injeção (segunda fase: dor inflamatória) (HUNSKAAR; HOLE, 1987).

4.6.4.3 Ensaio de imersão de cauda

Inicialmente, os animais foram submetidos a uma etapa de pré-seleção, visando identificar aqueles que poderiam apresentar um limiar de tolerância à dor potencialmente inferior aos demais. Aqueles animais que retiraram a cauda da água morna (55 ± 1 °C) em menos de 5 segundos foram selecionados para participar deste estudo, sendo essa seleção realizada 24 horas antes do início do experimento. Os camundongos foram divididos em 5 grupos (n = 6 por grupo) e receberam o extrato de *C. jamaru* (tratamento, G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg e G3 = 200 mg/kg, v.o.), solução salina (G4 = controle negativo, 0,9 %, v.o.) e morfina (G5 = controle positivo, 10 mg/kg, intraperitoneal). Os animais designados para o tratamento tiveram suas caudas imersas em água morna, e o tempo no qual o camundongo

permaneceu com as patas na água aquecida sem exibir reflexo de retirada, foi registrado. Um total de seis medições foi realizado em intervalos de 30 minutos após a administração dos tratamentos: 0, 30, 60, 90, 120 e 150. Considerou-se um período de 20 segundos como indicativo de analgesia completa, momento em que a cauda era retirada para evitar lesões (KHATUN; IMAM; RANA, 2015).

4.6.4.4 Investigação do mecanismo antinociceptivo

Para a avaliação do mecanismo antinociceptivo, os animais foram pré-tratados intraperitonealmente com naloxona (2 mg/kg, i.p.) (antagonista não-seletivo do receptor de opioides) ou atropina (1 mg/kg, i.p.) (antagonista do receptor muscarínico). Posteriormente, os animais foram tratados com *C. jamacaru* (200 mg/kg, v.o.) e foram submetidos ao teste da formalina, conforme descrito no item 4.6.4.2. (HUNSKAAR; HOLE, 1987).

4.6.5 Atividade anti-inflamatória

4.6.5.1 Edema de pata induzido por carragenina

Este estudo envolveu a divisão de camundongos machos em 5 grupos (n = 6) nos quais foram administrados tratamentos, incluindo o extrato de *C. jamacaru* (tratamento, G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg e G3 = 200 mg/kg, v.o.), solução salina (G4 = controle, 0,9 %, v.o.) e dexametasona (G5 = 10 mg/kg, i.p.). Após uma hora da administração dos extratos e controles, um processo inflamatório foi induzido por meio de uma injeção subplantar de 15 µL da solução de carragenina (2 % v/v, s.p.) na pata posterior direita. Os volumes das patas foram medidos antes da indução inflamatória e em intervalos pré-determinados de 1, 2, 3, 4 horas após a administração da carragenina. O volume do edema em cada pata foi medido em mm³ com o auxílio de um pletismômetro (Ugo Basile, Itália) submergindo a pata posterior do animal até a junção tíbio-tarsal na câmara de leitura do aparelho. A diferença de volume (em mL) antes e após a administração da carragenina foi calculada conforme descrito por Winter, Risley e Nuss (1962). Os resultados foram expressos como a variação de volume entre as duas patas.

4.6.5.2 Peritonite induzida por carragenina

Camundongos machos foram divididos em cinco grupos ($n = 6$) e receberam tratamentos específicos 30 minutos antes do início do ensaio. Os tratamentos incluíram o extrato de *C. jamacaru* (tratamento, G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg e G3 = 200 mg/kg, v.o.), solução salina (G4 = controle, 0,9 %, v.o.) e dexametasona (G5 = padrão, 10 mg/kg, i.p.). A inflamação foi induzida por injeção intraperitoneal de carragenina a 1 %. Quatro horas após a indução, os animais foram eutanasiados por meio de uma combinação excessiva de anestésico, composto por 10 % de cetamina (100 mg/kg) e 2 % de xilazina (5 mg/kg), administrados por via intraperitoneal, até que os sinais vitais estivessem ausentes. Em seguida, 2 mL de PBS heparinizado (10 U/mL) foram administrados, seguido por uma suave massagem na região para coletar o fluido peritoneal. A contagem de leucócitos totais e a contagem diferencial foram realizadas em um analisador hematológico (ABX Pentra XL 80), com os resultados expressos em porcentagem. Adicionalmente, os níveis de citocinas TNF- α e IL-1 β foram quantificados no líquido intraperitoneal por ELISA (Ensaio Imunoenzimático por Absorção), seguindo as instruções do fabricante do kit (R&D Systems Inc., Minneapolis, MN) (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018).

4.6.5.3 Modelo de bolsão de ar

Os animais foram divididos em 5 grupos ($n = 6$) e submetidos à anestesia (xilazina 5 mg/kg e cetamina 100 mg/kg, v. i.). Em seguida, receberam uma injeção subcutânea de 2,5 mL de ar estéril (no 1º e 4º dia) na região dorsal. No 7º dia, 1 mL de uma solução contendo carragenina (Sigma®, EUA) (2 % v/v) foi injetada na cavidade da bolsa de ar e uma solução salina como líquido de arraste para realização da contagem de leucócitos. O extrato de *C. jamacaru* (tratamento, G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg e G3 = 200 mg/kg, v.o.), a indometacina (G4 = padrão, 20 mg/kg, v.o.), e a solução salina (G5 = controle, 0,9 %, v.o.) foram administrados aos animais 30 minutos antes da injeção de carragenina. Após um período de 6 horas, realizou-se uma contagem total de leucócitos no bolsão de ar utilizando um analisador hematológico, conforme descrito por Kim *et al.* (2006).

4.6.6 Atividade antipirética

A atividade antipirética foi determinada usando o modelo de febre induzida por fungos. Após a identificação da temperatura retal basal, a febre foi induzida com injeção subcutânea de levedura de cerveja (*Saccharomyces cerevisiae*, 1 mL/100g de peso corporal, 15 % p/v em solução salina). Após 18 h, os animais com temperatura acima de 38 °C foram distribuídos aleatoriamente em cinco grupos (n = 6) e, em seguida, administrado o extrato de *C. jamacaru* (tratamento, G1 = 50 mg/kg, G2 = 100 mg/kg e G3 = 200 mg/kg, v.o.), solução salina (G4 = controle, 0,9 %, v.o.) e Dipirona (G5 = 100 mg/kg, v.o.). A temperatura foi avaliada usando um termômetro digital a cada 30 minutos durante 240 minutos (WINTER; RISLEY; NUSS, 1962).

4.7 Análises estatísticas

Os resultados são expressos como a média das repetições $\pm$ desvio padrão (DP). Diferenças estatisticamente significativas foram calculadas usando análise de variância (ANOVA) unidirecional seguida pelo teste de Bonferroni ou Dunnett, empregando Graph Pad Prism. Software 5.0 (GraphPad Software, La Jolla, CA, EUA). Os valores foram considerados significativamente diferentes em $p < 0,05$ para avaliação de toxicidade e $p < 0,001$ para ensaios de atividade antinoceptiva, anti-inflamatória e antitérmica.

5 RESULTADOS

5.1 Rendimento das frações obtidas por cromatografia líquida à vácuo (CLV) do EHB das raízes de *C. jamaru*

O resultado dos rendimentos das frações obtidas por cromatografia líquida à vácuo (CLV) do EHB das raízes está demonstrado na Tabela 1.

Tabela 1 – Rendimento das frações obtidas por cromatografia líquida à vácuo (CLV) do EHB das raízes de *C. jamaru*.

Fração	Massa (g)	Rendimento (%)
Hexano-diclorometano (FHD)	0,2934	0,55
Diclorometano (FD)	0,0264	0,05
Diclorometano-acetato (FDA)	0,417	0,8
Acetato (FA)	0,0417	0,08
Acetato-metanol (FAM)	20,8769	39,31
Metanol (FM)	11,3191	21,31
Metanol-água (FMA)	6,7943	12,79
Água (FA)	0,0229	0,043

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Conforme evidenciado na Tabela 1, o rendimento percentual da fração metanol-água (FMA) foi inferior ao das frações de acetato-metanol e metanol. No entanto, a fração metanol-água demonstrou uma solubilidade superior nos solventes metanol, água e DMSO. A preferência pela fração metanol-água está alinhada com a busca por compostos mais polares, como as saponinas, uma vez que esses compostos tendem a ser mais solúveis em solventes polares.

5.2 Triagem fitoquímica para detectar a presença de saponinas na fração metanol-água (FMA)

O resultado da triagem fitoquímica preliminar para a detecção de saponinas na fração metanol-água (FMA) está demonstrado na Tabela 2.

Tabela 2 – Resultado encontrado para triagem fitoquímica da fração metanol-água.

Metabólito secundário	Teste realizado	Resultado
Saponinas espumídicas	Teste de espuma	+++

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Legenda: positivo (+)

Analizando os resultados dessa triagem podemos dizer que o resultado foi positivo para a presença de saponinas. No entanto, é importante considerar que testes qualitativos não possuem uma elevada sensibilidade, por isso é necessário realizar outras análises quantitativas utilizando por exemplo a espectrometria UV-Vis para comprovar a existência ou não do metabólito secundário pesquisado na planta em estudo.

5.3 Rendimento das frações obtidas por Cromatografia Líquida de Média Pressão (CLMP) da Fração metanol-água (FMA).

O rendimento em massa das frações obtidas por cromatografia líquida de média pressão (CLMP) da fração metanol-água (FMA) está demonstrado na Tabela 3.

Tabela 3 – Rendimento em massa das frações obtidas por cromatografia líquida de média pressão (CLMP) da fração metanol-água (continua).

Fração	Massa (mg)
Fração 1	0,1088
Fração 2	0,1910
Fração 3	0,0033
Fração 4	0,0025
Fração 5	0,0153
Fração 6	0,0121
Fração 7	0,0324
Fração 8	0,0378
Fração 9	0,0118
Fração 10	0,1010
Fração 11	0,1034
Fração 12	0,1021

Tabela 3 – Rendimento em massa das frações obtidas por cromatografia líquida de média pressão (CLMP) da fração metanol-água (conclusão).

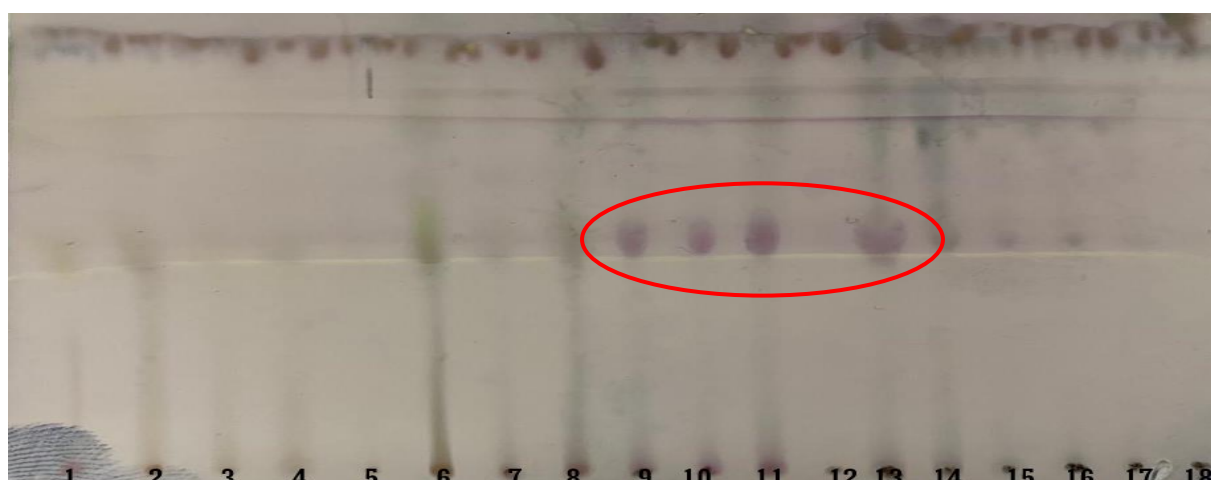
Fração	Massa (mg)
Fração 10	0,1010
Fração 11	0,1034
Fração 12	0,1021
Fração 13	0,0253
Fração 14	0,0156
Fração 15	0,0164
Fração 16	0,0158
Fração 17	0,0129
Fração 18	0,0192

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

5.4 Revelação de placa por Cromatografia em Camada Delgada (CCD)

O resultado da revelação da cromatoplaça referente à análise das frações de 1 a 18 provenientes da CLMP, feito com p-anisaldeído sulfúrico, está evidenciado na Figura 6. Esse revelador indica a possível presença de terpenos ou esteroides devido a formação de *spots* de cor roxa/lilás (GÖKBULUT, 2021).

Figura 6 – Cromatoplaça referente à análise das frações de 1 a 18, aplicados nesta ordem da esquerda para a direita. Revelação com p-anisaldeído sulfúrico.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

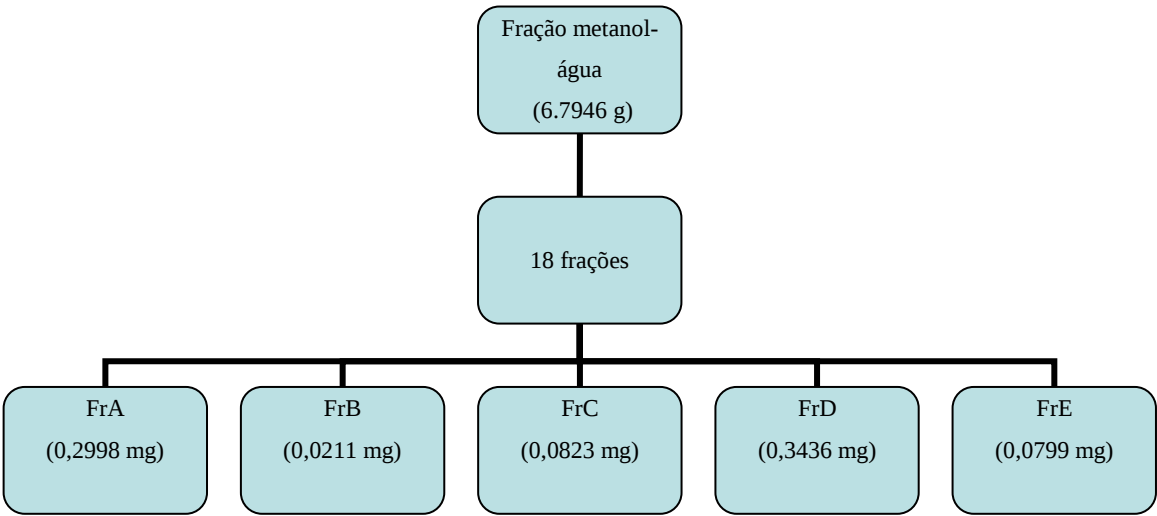
As frações obtidas foram reunidas segundo seu perfil cromatográfico e nomeadas conforme a Tabela 4.

Tabela 4 – Reunião das frações 1 a 18 conforme perfil cromatográfico da fração metanol-água do EHB de *C. jamacaru*.

Frações	Nomenclatura	Massa (mg)
1,2	FrA	0,2998
3,4,5	FrB	0,0211
6,7,8	FrC	0,0823
9,10,11,12,13	FrD	0,3436
14,15,16,17,18	FrE	0,0799

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Fluxograma 2 – Fracionamento cromatográfico da fração metanol-água.



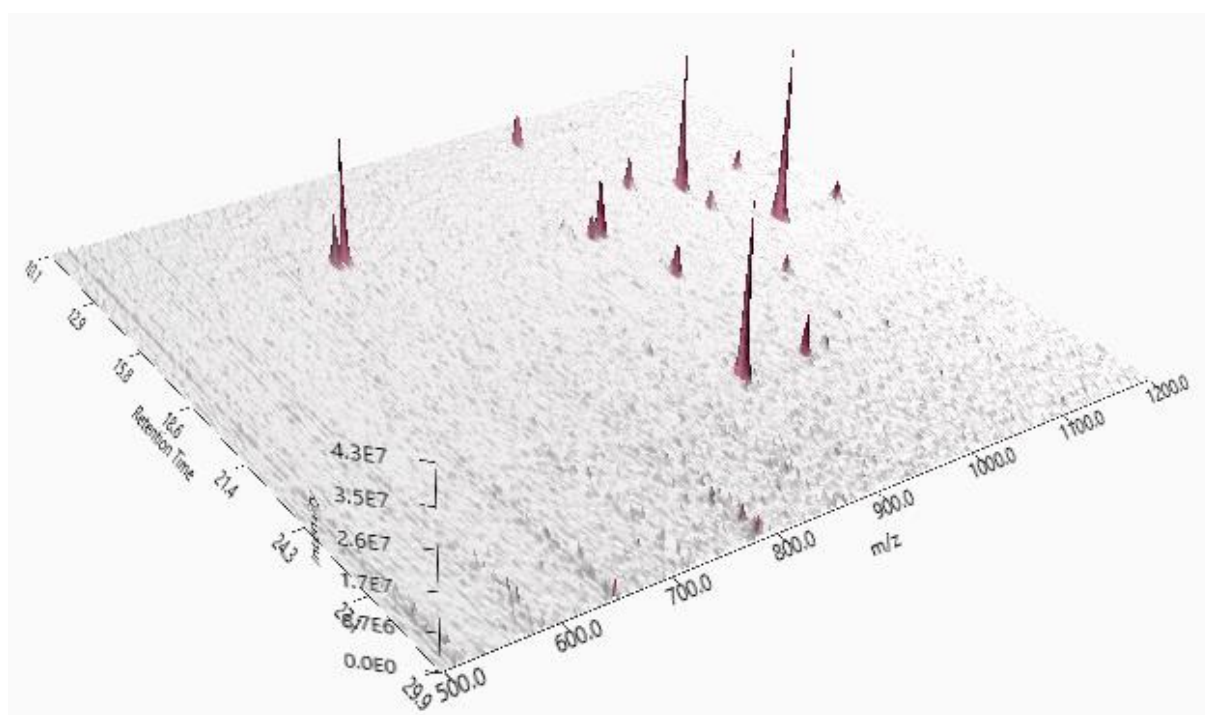
Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Devido à presença de bandas mais intensas correspondentes à fração D na placa cromatográfica, aliado ao maior rendimento dessa fração, indicativos de uma possível concentração mais elevada de saponinas, optou-se pela seleção dessa fração com o objetivo de realizar a identificação desses compostos, posteriormente, fora do escopo deste trabalho.

5.5 Espectrometria de massas e Rede molecular

Os resultados da análise provenientes da CLAE-EM realizados a partir da fração metanol-água (FMA) foram cuidadosamente registrados e apresentados de maneira visual no gráfico tridimensional conforme pode ser observado na Figura 7, que correlaciona o tempo de retenção com a relação massa/carga (m/z) e a intensidade de detecção dos íons. Este gráfico proporciona uma visão abrangente da eluição dos compostos ao longo do tempo e revela informações sobre a razão massa/carga dos compostos da amostra em estudo.

Figura 7 – Gráfico 3D correlacionando o tempo de retenção em relação à razão m/z , obtido a partir de dados de CLAE-IES-EM. O Eixo Z mostra a intensidade dos íons detectados.



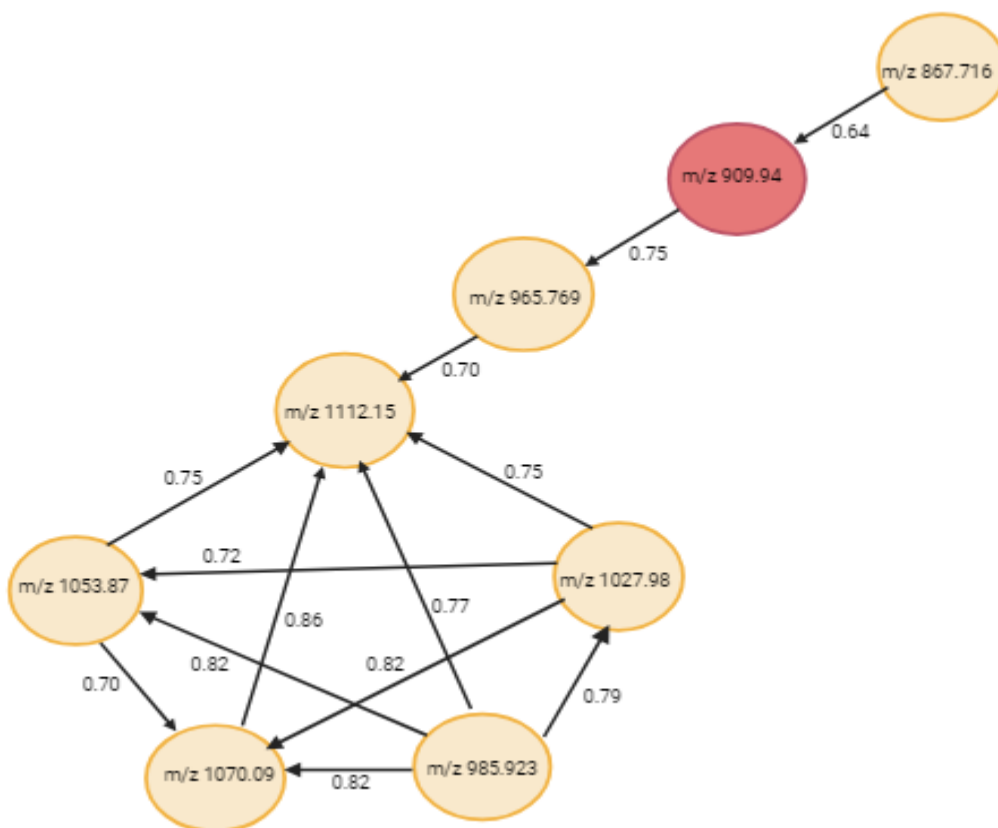
Fonte: O gráfico foi gerado utilizando o software MZmine a partir dos dados da pesquisa, 2024.

Conforme foi possível verificar, os resultados correspondentes à relação massa/carga mostraram-se elevados, com valores entre 600 e 1200 daltons, e tempo de retenção a partir de 10 minutos. Esses achados podem sugerir a presença de saponinas, já que, para metabólitos secundários, essas substâncias apresentam massas moleculares relativamente elevadas.

Os dados espectrais da FMA de *C. jamaru*, obtidos por CLAE-IES-EM no modo negativo, foram submetidos à plataforma GNPS. Esses espectros foram agrupados com base nas correlações de fragmentação das moléculas. Foi gerada uma rede molecular contendo oito nodos, sendo cada um deles representaram 8 precursores distinguíveis e detectados com massas entre m/z 867.716 e 1070.09. Cada nodo representa um cluster de compostos que compartilham características espectrais, incluindo massas de íons similares. Os valores de

cosseno entre esses nodos indicam a similaridade entre os padrões de fragmentação dos compostos presentes em cada grupo. Quanto maior o valor de cosseno, maior a similaridade entre os espectros de massa, sugerindo que os compostos nos nodos são estruturalmente mais semelhantes (ABREU, 2020) (Figura 8).

Figura 8 – Rede molecular obtida dos dados espectrais da FMA de *C. jamacaru*.

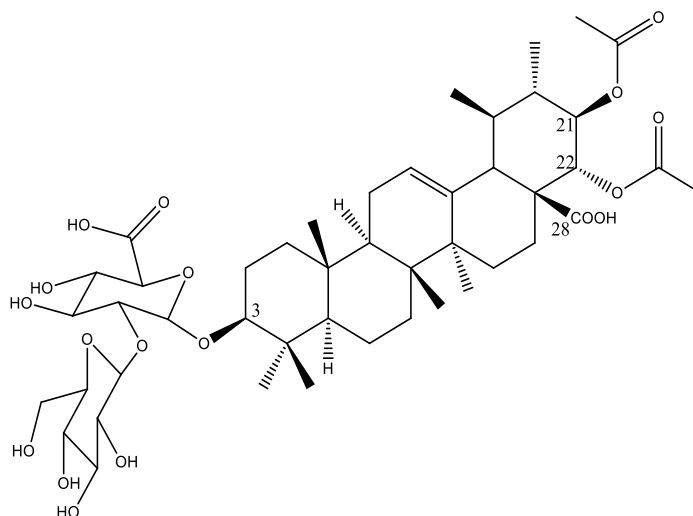


Fonte: Obtenção da Rede Molecular utilizando o software GNPS, 2024.

Após a análise da rede molecular foi possível identificar, através do perfil de fragmentação, uma substância isolada anteriormente denominada jamacarúsídeo A (Figura 9), obtida das partes aéreas desta mesma planta (*C. jamacaru*)(BRITO *et al.*, 2023).

O jamacarúsídeo A é uma saponina triterpênica que apresenta uma unidade de ácido glicurônico e outra de glicose ligados a aglicona na posição 3, além da presença dos grupos acetoxi (posição 21 e 22) e uma carboxila na posição 28.

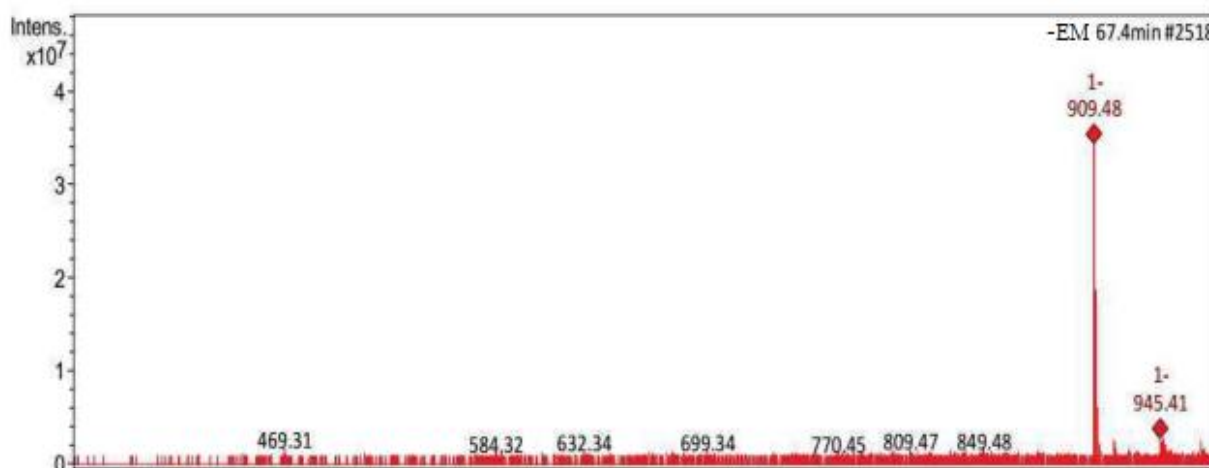
Figura 9 – Jamarusídeo A



Fonte: Brito *et al*, 2023.

O espectro de massas dessa molécula em IES-EM/EM no modo negativo encontra-se na Figura 10, onde é possível verificar o pico do íon molecular em m/z 909.48 $[M-H]^-$. Na figura 11 foi possível observar o espectro dessa substância em EM^2 .

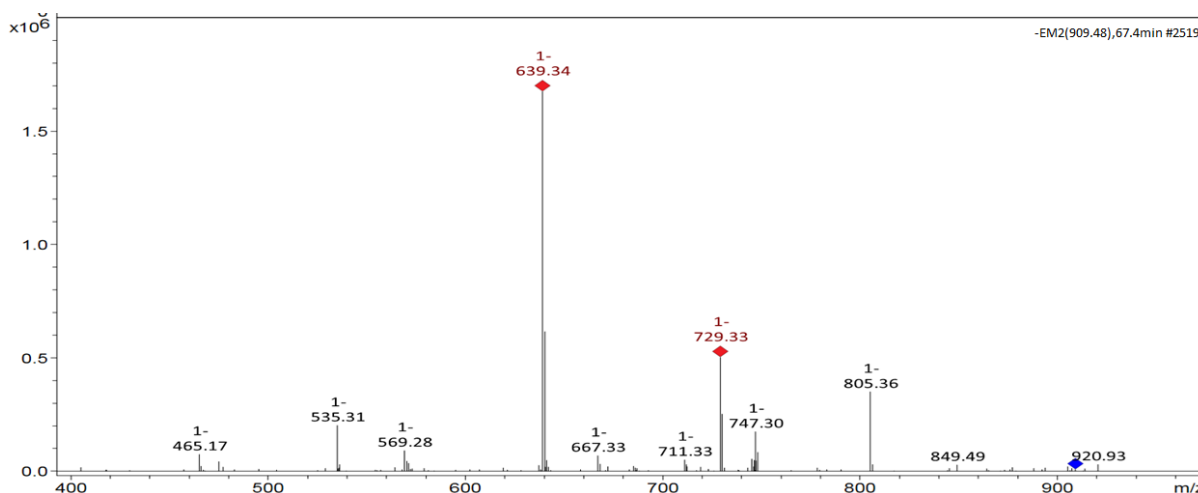
Figura 10 – Espectro de massas do jamarusídeo A.



Fonte: Brito, 2018.

A análise comparativa dos padrões de fragmentação do jamarusídeo A com os padrões de fragmentação provenientes dos espectros da FMA das raízes de *C. jamaru* adquiridos no tempo de retenção de 24,5 minutos revelou uma correspondência precisa entre ambos, com o pico do íon molecular em m/z 909.48 $[M-H]^-$.

Figura 11 – Espectro de massas de jamacarusídeo A obtido a partir dos dados de EM/EM².



Fonte: Brito, 2018.

A detecção de picos de fragmentação com m/z similares em ambos os espectros sugere um processo semelhante de quebra em fragmentos menores durante a ionização dos compostos. Por exemplo, na Figura 12 foi possível observar o pico base com m/z 639.40 no espectro de uma das substâncias da FMA, o qual apresenta a mesma razão massa-carga do pico base do jamacarusídeo A (m/z 639.34). Entre esse pico e o pico do íon molecular é possível observar uma diferença de -270 Da, que corresponde a um possível processo de fragmentação consecutivo de duas unidades de acetóxi (CH_3CO^-) (cada uma com 44 Da) ligadas à porção aglicona e de uma unidade de glicosídeo (180 Da) ligada ao ácido glicurônico no jamacarusídeo A. A ligação das unidades acetoxi à porção aglicona e não à porção glicosídica é mais comum nas saponinas, devido à natureza hidrofóbica da aglicona, que muitas vezes possui uma porção lipofílica na qual esse grupo pode se ligar de forma mais estável.

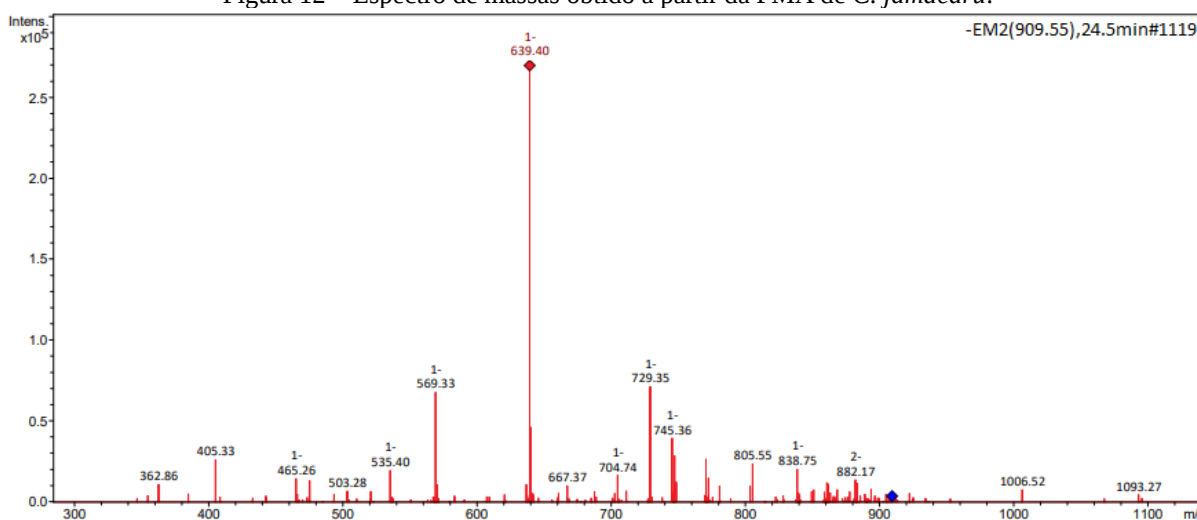
Outro pico de fragmentação encontrado nos dois espectros é o pico em m/z 805.36, cuja diferença de -44 Da em relação ao pico com m/z 849.49 na FMA corresponde a uma unidade acetóxi presente na aglicona. Outra diferença de 44 Da também foi observada entre os picos em m/z 711.33 e m/z 667.33. Essas unidades de acetóxi podem estar ligadas à porção da aglicona conforme observado anteriormente na posição C-21 ou C-22.

Um outro processo de fragmentação comum aos dois espectros foi o que aconteceu entre o pico do íon molecular em m/z 909.48 $[\text{M}-\text{H}]^-$ e o pico em m/z 729.33, no qual se percebeu uma diferença de massa molecular de -180 Da, característica da perda de um fragmento referente a uma unidade de glicosídeo. Outro íon fragmento presente nos dois

espectros foi o pico em m/z 569.28 que possui uma diferença de -340 Da em relação ao pico do íon molecular. Essa diferença correspondeu à perda consecutiva dos resíduos de glicose e do ácido glicurônico, respectivamente, presente no jamacarusídeo A. Ao analisar outros picos de fragmentação nos dois espectros, evidenciou-se um padrão consistente de quebra entre eles.

Essas concordâncias entre os espectros indicam que a molécula presente na amostra é compatível com o jamacarusídeo A.

Figura 12 – Espectro de massas obtido a partir da FMA de *C. jamacaru*.

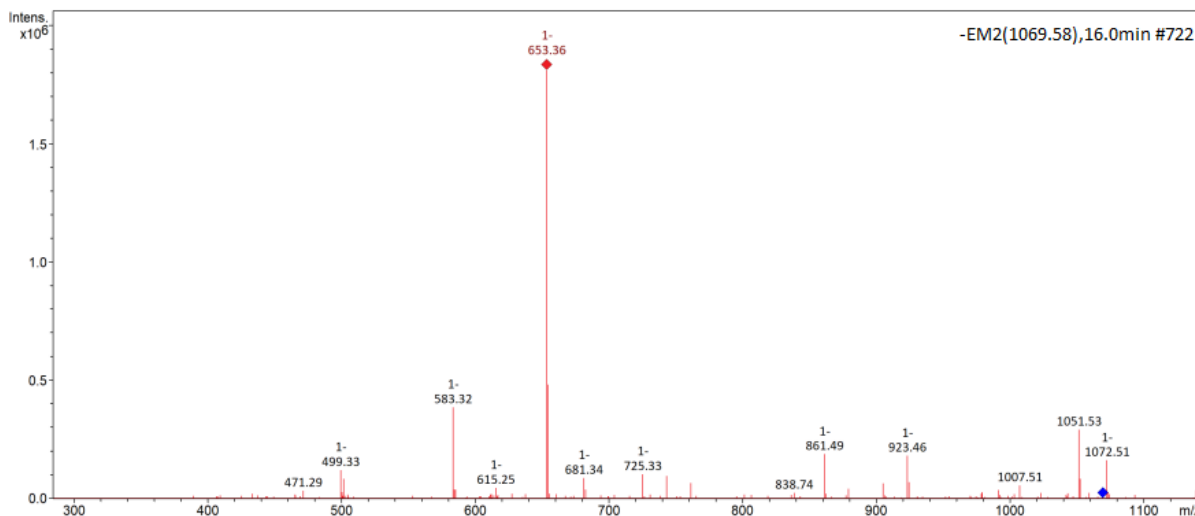


Fonte: Obtenção do Espectro de Massas do íon molecular em m/z 909.55 $[M-H]^-$ em ESI-EM² no modo negativo utilizando o software Data Analysis, 2024.

No espectro obtido a partir dos dados de EM/EM² do íon molecular em m/z 1069.58, correspondente ao nodo de m/z 1070.09 da rede molecular, foi possível verificar um pico de fragmentação de m/z 923.46 (Figura 13).

Nesse espectro foi possível observar uma diferença de 486 Da entre o íon molecular de m/z 1069.58 e o pico de fragmentação com m/z 583.32, que após extensa análise pode-se concluir ser referente a três unidades osídicas. Uma perda de um fragmento de massa de 146 Da entre o íon molecular de m/z 1069.58 e o pico de fragmentação com m/z 923.46, correspondeu a uma perda de um resíduo de 6-desoxi-hexose. Entre os picos de m/z 861.49 e 681.34 houve uma diferença de 180 Da, o que sugeriu a saída de um resíduo de glicose, e entre os picos em m/z 838.74 e 681.34, houve uma diferença de 158 Da indicando a perda de um resíduo de ácido glicurônico. Tais dados permitem sugerir que esse espectro é de uma saponina ainda não identificada.

Figura 13 – Espectro de massas obtido a partir dos dados de EM/EM² do íon molecular de m/z 1069.58.



Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis, 2024.

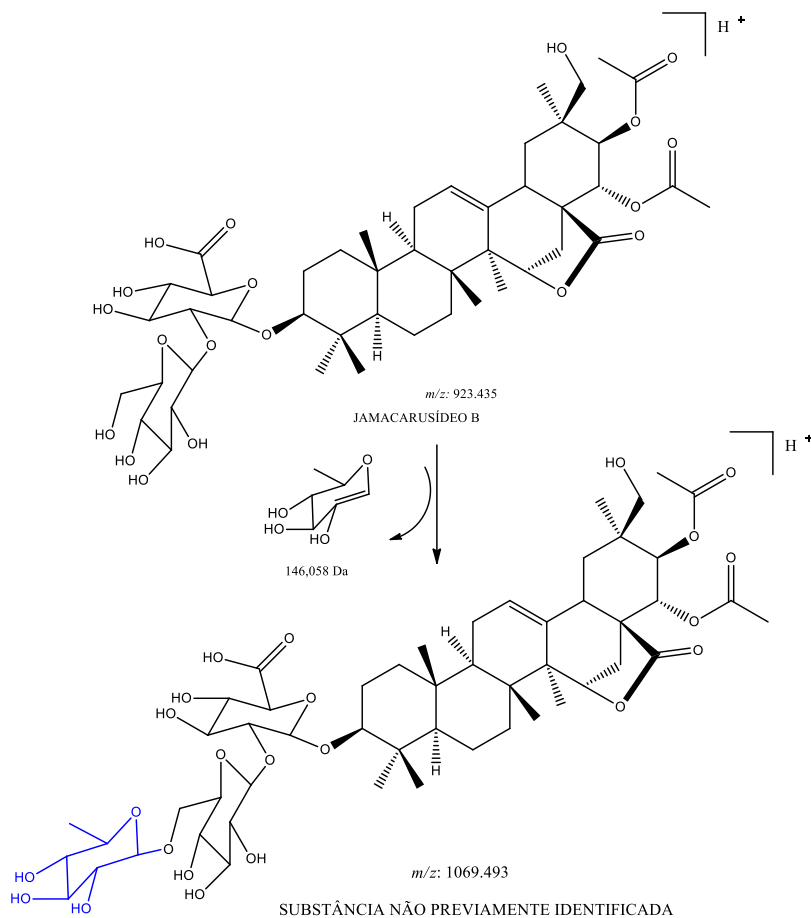
Com base na literatura foi possível concluir que essa saponina triterpênica tem um esqueleto do tipo oleanano com três unidades osídicas. Isso é corroborado pela identificação prévia de uma saponina, denominada jamacarusídeo B (BRITO *et al.*, 2023), com fórmula molecular $C_{46}H_{67}O_{19}$ e massa molecular de 923 Da, que apresenta um pico de fragmentação em m/z 923.46, conforme apareceu no espectro. Assim, o jamacarusídeo B é considerado um precursor dessa saponina conforme se observou-se na Figura 14.

Os demais nodos identificados na rede molecular foram analisados baseando-se na m/z e perfil de fragmentação (Espectros em ANEXO). Verificou-se então a presença de saponinas que possivelmente são derivadas do jamacarusídeo A ou B conforme pode-se observar na Figura 15.

Em relação ao jamacarusídeo A, houve a diferença de um resíduo de acetato na posição C-22 entre ele e a saponina de m/z 857.44.

Na porção aglicona do jamacarusídeo B, as diferenças entre as saponinas encontradas são principalmente nos resíduos de acetato das posições C-21 e C-22 e na hidroxila da posição C-30. Essa hidroxila presente na aglicona sofre processo de fragmentação mais facilmente do que as hidroxilas presentes na nos glicosídeos. Isso acontece porque a quebra da ligação entre o álcool e a aglicona geralmente resulta em íons fragmentados mais estáveis, o que facilita a sua detecção e identificação, enquanto a quebra de ligações dentro do açúcar pode levar a íons menos estáveis. Em relação a porção glicosídica, as diferenças encontradas são principalmente nos resíduos de 6-desoxi-hexose entre elas.

Figura 14 – Proposta de fragmentação de jamacarúsídeo B para dar origem à substância de m/z 1069,49.

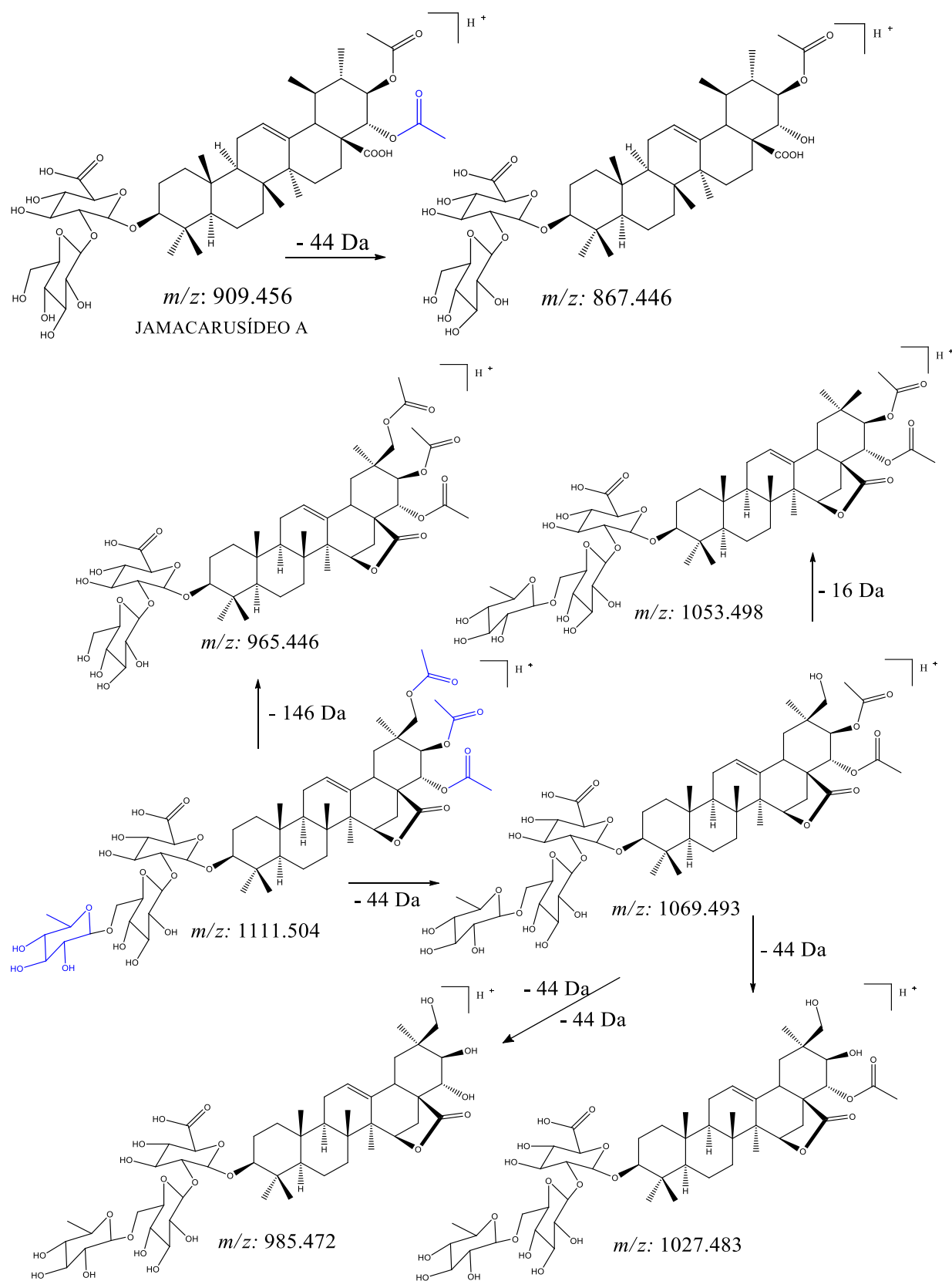


Fonte: Desenho de estruturas utilizando o software ChemDraw, 2024.

Não foi possível realizar o isolamento desses compostos devido à quantidade de amostra disponível e às restrições de tempo do estudo, então optou-se pela realização apenas do perfil químico desses compostos.

Esses achados destacam a complexidade da amostra, indicando a possível presença de múltiplas saponinas ainda não documentadas para *C. jamacaru*. Esse cenário ressalta a necessidade de investigações adicionais e a exploração de novas técnicas analíticas para uma caracterização mais abrangente desses compostos na amostra em questão.

Figura 15 – Estruturas químicas propostas para as saponinas verificadas no EM e na Rede Molecular derivadas do jamacarúsídeo A ou do jamacarúsídeo B.



Fonte: Desenho de estruturas químicas utilizando o software ChemDraw, 2024.

5.6 Ensaio de toxicidade aguda

Inicialmente foi realizada uma avaliação da toxicidade para camundongos da FMA proveniente das raízes de *C. jamaru*, antes de se proceder à investigação de suas propriedades farmacológicas. Considerando que esta espécie é amplamente reconhecida e possui histórico documentado como alimento (LUCENA *et al.*, 2015), optou-se por estabelecer uma dose inicial no teste, fixada em 2.000 mg/kg. Após a administração e uma observação minuciosa por um período de 14 dias, não foram registrados óbitos ou quaisquer manifestações de toxicidade nos animais, tais como tremores, convulsões, ataxia, piloereção, cianose ou cauda torta.

A Tabela 5 apresenta os resultados referentes ao consumo de água, consumo de ração e ganho de peso em camundongos submetidos ao tratamento com a FMA de *C. jamaru* na dose de 2.000 mg/kg, comparativamente ao grupo não tratado. Não foram identificadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao aumento do consumo de ração, consumo de água e ganho de peso em todo o período de realização do ensaio. Mudanças significativas nesses parâmetros podem sinalizar que a substância em teste pode estar causando distúrbios fisiológicos, comportamentais ou em sistemas vitais, como o sistema digestivo (IVERSEN; NICOLAYSEN, 2003).

As análises hematológicas desempenham um papel crucial na avaliação dos efeitos de substâncias tóxicas em ensaios de toxicidade aguda em animais. Elas oferecem uma abordagem sensível e abrangente, sendo essenciais para identificar precocemente possíveis impactos adversos e compreender as repercussões sistêmicas da exposição a substâncias nocivas (ADENEYE *et al.*, 2006).

Tabela 5 – Avaliação do consumo de água, consumo de ração e ganho de peso em camundongos tratados com a FMA de *C. jamaru*.

Parâmetro	Controle	Extrato
		2000 mg/kg
Consumo de água (mL)	21.32 ± 0.73	20.98 ± 0.31
Consumo de ração (g)	12.34 ± 0.96	11.84 ± 0.85
Ganho de peso (g)	3.27 ± 0.29	3.45 ± 0.32

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Diferença significativa ($p < 0.05$) do controle. Análise estatística realizada por análise de variância ANOVA seguida pelo método de Bonferroni.

Os animais demonstraram boa tolerância hematológica, indicando que o sistema sanguíneo não foi adversamente afetado nas circunstâncias específicas do estudo. Além disso, a ausência de alterações hematológicas significativas sugere que a FMA das raízes de *C. jamacaru* não causou efeitos sistêmicos relevantes no sistema sanguíneo até o momento do ensaio.

Na Tabela 6 é possível observar que não houve diferença significativa ($p > 0.05$) entre o número de eritrócitos, hematócrito, hemoglobina, VCM, HCM, CHCM entre os grupos. Além disso, também não houve diferença significativa no número de leucócitos, segmentados, linfócitos e monócitos.

A ausência de diferenças significativas em todos os parâmetros hematológicos, incluindo células vermelhas e brancas, entre o grupo controle negativo e o grupo exposto a FMA de *C. jamacaru* sugere que, nas doses e condições avaliadas, o extrato não causou efeitos hematotóxicos evidentes.

Tabela 6 – Parâmetros hematológicos de camundongos tratados com a FMA de *C. jamacaru*.

Parâmetro	Controle	Extrato
		2000 mg/kg
Eritrócitos ($10^6/\text{mm}^3$)	6.48 ± 0.53	6.84 ± 0.41
Hematócrito (%)	30.02 ± 2.05	31.77 ± 1.54
Hemoglobina (g/dL)	13.45 ± 0.68	12.65 ± 0.75
VCM (fL)	40.64 ± 2.37	42.01 ± 3.12
HCM (pg)	15.08 ± 0.84	14.44 ± 0.65
CHCM (%)	31.55 ± 2.42	32.38 ± 2.49
Leucócitos ($10^3/\text{mm}^3$)	7.01 ± 0.63	7.22 ± 0.44
Segmentados (%)	65.55 ± 4.52	63.75 ± 3.83
Linfócitos (%)	26.46 ± 2.30	27.88 ± 2.04
Monócitos (%)	4.13 ± 0.32	4.51 ± 0.41

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Diferença significativa ($p < 0.05$) do controle. Análise estatística realizada por análise de variância ANOVA seguida pelo método de Bonferroni. VCM: volume corpuscular médio; HCM: hemoglobina corpuscular média; CHCM: concentração de hemoglobina corpuscular média.

As análises bioquímicas são essenciais para avaliar a funcionalidade de órgãos suscetíveis a substâncias tóxicas, identificando alterações metabólicas precoces por meio da análise de enzimas e metabólitos. Isso possibilita a detecção precoce de efeitos adversos antes mesmo da manifestação de sintomas clínicos ou patológicos (PEREIRA, 2008).

Tabela 7 – Parâmetros bioquímicos de camundongos tratados com a FMA de *C. jamaru*.

Parâmetro	Controle	Extrato
		2000 mg/kg
Albumina (g/dL)	21.94 ± 1.86	22.46 ± 2.04
ALT (U/L)	57.12 ± 3.10	59.65 ± 2.75
AST (U/L)	95.33 ± 6.51	97.53 ± 5.13
Proteína total (g/dL)	62.47 ± 4.59	65.44 ± 5.16
Fosfatase Alcalina (UI/L)	10.54 ± 0.31	9.87 ± 0.53
GGT (U/L)	9.72 ± 0.52	8.97 ± 0.69
Ureia (mg/dL)	0.36 ± 0.08	0.41 ± 0.09
Creatinina (mg/dL)	6.18 ± 0.34	6.39 ± 0.45
Colesterol Total (mg/dL)	96.83 ± 4.15	98.56 ± 5.22
Triglicerídeos (mg/dL)	88.77 ± 6.23	85.40 ± 5.05

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Diferença significativa ($p < 0.05$) do controle. Análise estatística realizada por análise de variância ANOVA seguida pelo método de Bonferroni. ALT: alanina amino transferase; AST: aspartato amino transferase; GGT: gama glutamil transferase.

Conforme apresentado na Tabela 7, os níveis de albumina, ALT, AST, proteína total, fosfatase alcalina e GGT não revelaram diferenças significativas ($p > 0.05$) entre o grupo tratado e não tratado com a FMA de *C. jamaru*. Esses resultados indicam a ausência de hepatotoxicidade. Da mesma forma, os níveis de ureia e creatinina entre os grupos permaneceram similares, sugerindo que a função renal se manteve íntegra, com o extrato não afetando a capacidade dos rins de excretar metabólitos. Além disso, os resultados das dosagens de lipídios não exibiram variações significativas ($p > 0.05$) entre os grupos, com os valores de colesterol total e triglicerídeos semelhantes.

Portanto, esse conjunto de resultados, sugerem que a FMA de *C. jamaru*, nas condições e dose testada, não apresentou efeitos adversos na função hepática, renal ou no perfil lipídico, respaldando a segurança potencial do extrato em relação a esses parâmetros específicos. No entanto, é importante considerar que outros aspectos da segurança e eficácia do extrato podem necessitar de investigação adicional.

No teste de campo aberto (Tabela 8) não foram observados efeitos do extrato na função motora e atividade exploratória dos camundongos. Os resultados do teste de *crossing* mostraram que não houve diferença significativa na frequência com que os animais do grupo controle e os animais tratados com o extrato cruzavam a linha de grade, bem como na frequência com que os roedores se sustentavam sob as patas traseiras (empinamento). Além disso, no teste *rota-rod*, também não foram observadas diferenças nos tempos médios gastos

na barra giratória entre os grupos. Esta falta de supressão no comportamento exploratório sugere que o extrato não possui efeitos sedativos ou depressores no sistema nervoso central (FILE; WARDILL, 1975).

Tabela 8 – Avaliação do comportamento de camundongos tratados com a FMA de *C. jamaru*.

Parâmetro	Tratamento (segundos)	
	Controle	2000 mg/kg
<i>Crossing</i>		
Dia 0	48.65 ± 4.66	47.51 ± 3.83
Dia 7	46.91 ± 4.02	45.88 ± 4.01
Dia 14	47.76 ± 3.93	48.19 ± 4.25
<i>Rearing</i>		
Dia 0	8.31 ± 0.90	8.26 ± 0.42
Dia 7	8.47 ± 0.77	8.33 ± 0.56
Dia 14	9.05 ± 0.98	8.79 ± 0.78
<i>Rora-rod</i>		
Dia 0	180.00 ± 0.00	180.00 ± 0.00
Dia 7	180.00 ± 0.00	180.00 ± 0.00
Dia 14	180.00 ± 0.00	180.00 ± 0.00

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média ± SEM (n = 3/grupo). P<0.05 em comparação com o controle.

De acordo com a classificação da OECD (2001), agentes com DL₅₀ entre 2.000 - 5.000 mg/kg são considerados de baixa toxicidade. Portanto, considerando a dose inicial de 2.000 mg/kg utilizada nos experimentos, os resultados indicam que a FMA de *C. jamaru* se enquadra nessa faixa, sendo classificado como um agente xenobiótico de Classe 5, caracterizado por sua baixa toxicidade.

A classificação do extrato da FMA de *C. jamaru* como de baixa toxicidade, respaldada pelos resultados positivos na avaliação de segurança, oferece uma perspectiva favorável para a utilização nessas condições específicas. Não há, até o momento, descrições de toxicidade significativa relacionadas ao consumo de cactáceas, incluindo aquelas do mesmo gênero ou família, sugerindo que muitas cactáceas são seguras para alimentação humana e animal (QUENIA; BEZERRA, 2022). Esses achados não apenas fortalecem a segurança do extrato, mas também se estendem à compreensão geral da segurança alimentar associada às cactáceas. No entanto, apesar desses resultados promissores, é crucial abordar a aplicação prática do extrato com cautela em diferentes contextos. Investigações adicionais

podem ser necessárias para compreender os possíveis efeitos em longo prazo, considerar variações de doses e avaliar a segurança em outras espécies animais.

Os resultados promissores do ensaio de toxicidade aguda, conduzido com a dose de 2000 mg/kg da FMA de *C. jamacaru*, estabeleceram uma base segura para a continuidade da pesquisa. Visando avaliar a eficácia terapêutica em níveis menos tóxicos, os testes subsequentes foram realizados com doses de 50, 100 e 200 mg/kg, inferiores à dose de toxicidade aguda. Essa estratégia reflete práticas comuns em estudos farmacológicos, proporcionando uma compreensão mais específica do potencial do extrato, enquanto se mantém um compromisso com a segurança experimental.

5.7 Avaliação da atividade antinociceptiva

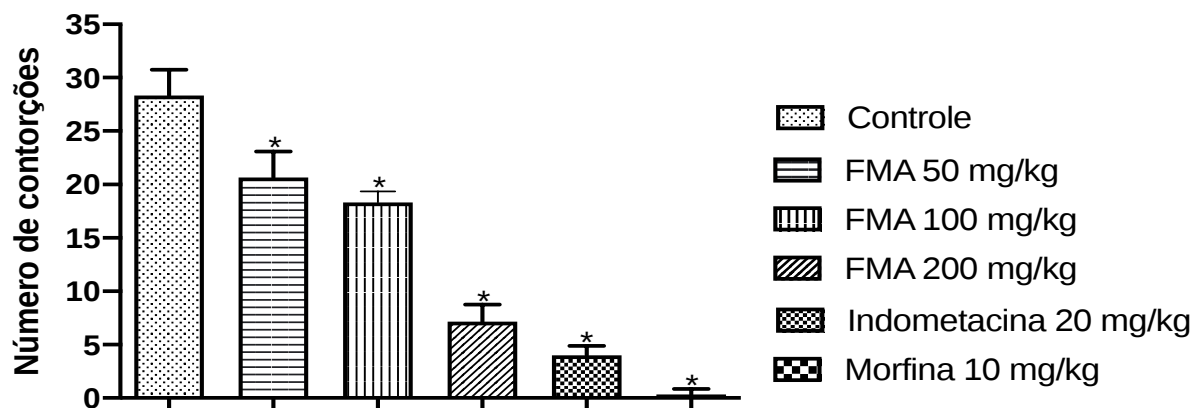
A atividade antinociceptiva do extrato de *C. jamacaru* foi avaliada por três métodos: ensaio de contorções induzidas por ácido acético, testes de formalina e ensaio de imersão de cauda.

5.7.1 Ensaio de contorção abdominal induzida pelo ácido acético

O ácido acético desempenha um papel significativo na indução da dor e desconforto. Ele age como um estimulante na liberação de mediadores hiperalgésicos e substâncias envolvidas na resposta à dor, incluindo as prostaglandinas, bradicinina, serotonina e histamina. Essa ação resulta em efeitos nociceptivos, atuando na sensibilização nociceptiva periférica e desencadeando contorções abdominais como resposta (AZEVEDO *et al.*, 2016).

Conforme mostrado na Figura 16, houve uma redução estatisticamente significativa do número de contorções abdominais nos animais tratados com o extrato de *C. jamacaru*. Os grupos tratados com as doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 200 mg/kg demonstraram redução nas contorções de 27 %, 35,3 % e 74,7 %, respectivamente. O grupo tratado com Indometacina demonstrou uma redução de 85,9 %, enquanto o grupo tratado com Morfina teve redução de 98,8 %, comparado ao grupo controle.

Figura 16 – Efeito antinociceptivo do extrato de *C. jamaru* na contorção abdominal induzida por ácido acético.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média $\pm$ SEM. * $P < 0.05$ em comparação com o controle, análise de variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de Dunnet.

Na literatura, um estudo prévio utilizando o extrato etanólico bruto dos cladódios de *C. jamaru* já havia revelado uma significativa redução do número de contorções aplicando o mesmo método nas doses de 100 mg/kg e 150 mg/kg, além da dipirona como medicamento padrão (LIMA, 2019). Contudo, não foi possível associar esse efeito terapêutico a um composto específico. Isso ocorreu devido à análise ter se restringido a uma triagem das possíveis classes de compostos químicos presentes no extrato, tais como alcaloides, antraquinonas, flavonoides, taninos e saponinas, sem avançar para a identificação precisa dos compostos individuais dentro dessas classes. Essa lacuna na identificação mais detalhada é essencial para uma compreensão abrangente da composição química do extrato, fornecendo informações valiosas sobre os potenciais bioativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos observados. Apesar dessa limitação, a concordância nos resultados destaca a necessidade de prosseguir com investigações mais profundas, visando identificar e caracterizar de maneira mais específica os bioativos responsáveis pelos efeitos terapêuticos observados.

5.7.2 Teste da formalina

Neste teste, a formalina desempenha o papel de induzir uma resposta dolorosa, simulando um estado inflamatório e permitindo a avaliação da sensibilidade à dor. Ao administrar a solução de formalina na pata dos animais, ocorre o desencadeamento de uma série de respostas, como lambedura, mordida e outros comportamentos indicativos de dor. A presença da formalina na solução age como um irritante que estimula as terminações nervosas

periféricas, resultando na ativação de vias nervosas associadas à percepção da dor (DENNIS, 1977).

Na primeira fase desse teste, o tratamento oral com o extrato de *C. jamaru* nas doses de 50 mg/kg, 100 mg/kg e 200 mg/kg resultou em reduções significativas do tempo de lambadura da pata injetada com formalina em 38,6 %, 41,8 % e 62,7 %, respectivamente, em comparação com o grupo controle. A morfina (10 mg/kg) reduziu significativamente em 87,8 %, enquanto a indometacina (20 mg/kg) não apresentou diferença estatística em relação ao grupo controle.

Na segunda fase do teste, as doses de 100 mg/kg e 200 mg/kg de *C. jamaru* produziram uma considerável redução no tempo de lambadura da pata de 56,5 % e 90 %, respectivamente. Na dose de 50 mg/kg não houve redução, resultado semelhante ao grupo não tratado. Os grupos tratados com indometacina (20 mg/kg) e morfina (10 mg/kg) foram capazes de reduzir significativamente o tempo de lambadura da pata em 91,9 % e 86,3 %, respectivamente, em comparação ao grupo não tratado (Figura 17).

Figura 17 – Efeito antinociceptivo da FMA de *C. jamaru* e investigação dos mecanismos de atividade antinociceptiva em ambas as fases do teste da formalina.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média $\pm$ SEM. * $P < 0.05$ em comparação com o controle, análise de variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de Dunnet.

A primeira fase, denominada de fase neurogênica, está relacionada à dor a nível do sistema nervoso central (SNC), com a liberação da substância P, enquanto a segunda fase ocorre devido à liberação de histamina, bradicinina e prostaglandinas, predominantemente a nível periférico. Portanto, substâncias que atuam diretamente no SNC, como narcóticos,

inibem igualmente ambas as fases da dor, enquanto aquelas com ação periférica, como os AINES, tendem a inibir apenas a segunda fase (ZEASHAN *et al.*, 2009). Nesse contexto, os resultados obtidos sugerem que o extrato de *C. jamaru* possui uma ação ampla, com ação tanto a nível central, o que resulta na inibição da dor neurogênica, quanto a nível periférico, contribuindo para a redução da dor inflamatória.

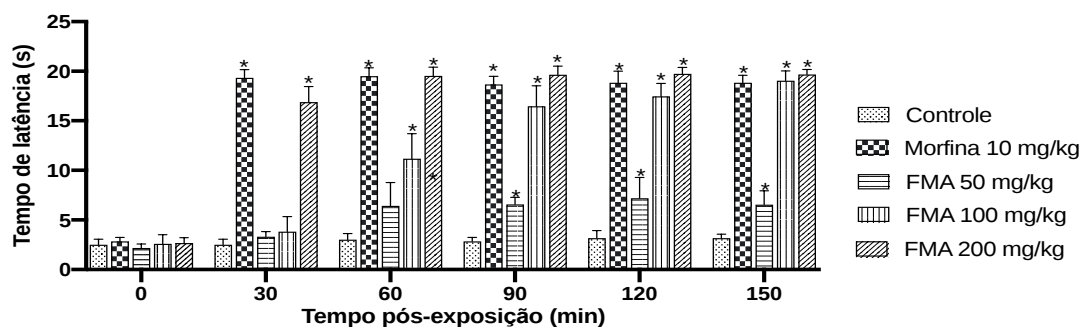
Quando os animais foram previamente tratados com naloxona (antagonista opioide), observou-se uma reversão completa do efeito antinociceptivo do extrato de *C. jamaru* (200 mg/kg), resultando na redução da atividade tanto na primeira quanto na segunda fase. Esses resultados sugerem que a ação antinociceptiva de *C. jamaru* envolve o sistema opioide. No entanto, quando o pré-tratamento foi realizado com atropina (antagonista do receptor muscarínico), não houve reversão significativa na atividade antinociceptiva do *C. jamaru* (10 mg/kg). Isso sugere que a ação antinociceptiva do extrato não está diretamente relacionada aos receptores muscarínicos, indicando uma via independente desse sistema.

5.7.3 Ensaio de imersão de cauda

O teste de imersão da cauda é amplamente utilizado para avaliar a resposta à dor em pesquisas básicas e para examinar a eficácia de analgésicos em pequenos animais de laboratório. A identificação de compostos químicos capazes de influenciar positivamente a resposta à dor neste método sugere um caminho promissor de investigação para potenciais analgésicos (PATEL; SAHU; CHANDEL, 2017).

Neste estudo, foi observado que o tempo de latência dos animais que receberam 200 mg/kg de FMA de *C. jamaru* aumentou significativamente ($p < 0.001$), em comparação com o grupo controle, após 30 minutos de tratamento (Figura 18).

Figura 18 – Efeito antinociceptivo de *C. jamaru* no ensaio de imersão de cauda.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média $\pm$ SEM. * $P < 0.05$ em comparação com o controle, análise de variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de Dunnet.

Observou-se que a FMA de *C. jamaru*, a dose de 200 mg/kg, demonstrou um aumento na latência a partir de 60 minutos após o tratamento, sugerindo uma resposta analgésica comparável à morfina. Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas ($p > 0.05$) entre os grupos nos efeitos analgésicos entre *C. jamaru* e a morfina nesse intervalo de tempo.

A diferença observada nos resultados do efeito analgésico entre a morfina e a FMA de *C. jamaru*, na dose de 50 mg/kg pode ser atribuída a diferentes taxas metabólicas ou à potência específica de cada substância como agente analgésico (SYED MUZAMMIL *et al.*, 2013). É importante ressaltar que tanto a FMA de *C. jamaru* como a morfina atingiram seu efeito máximo após 60 minutos, mantendo-se significativos até 150 minutos.

Essas descobertas destacam nuances significativas na resposta analgésica entre a morfina e a FMA de *C. jamaru*, sugerindo que este extrato pode ter implicações promissoras nas vias analgésicas espinhais e supraespinhais, atuando como agonista nos receptores opioides (SYED MUZAMMIL *et al.*, 2013).

Os resultados obtidos em todos esses testes revelam que o extrato de *C. jamaru* exibe efeitos analgésicos significativos. Esses achados sugerem que o extrato desempenha um papel eficaz na modulação da percepção e resposta à dor em níveis centrais do sistema nervoso. Em todos os ensaios, os efeitos observados com a FMA de *C. jamaru* foram equiparáveis aos produzidos pela morfina, um opioide reconhecido por sua capacidade comprovada de promover analgesia central. A redução significativa nas contorções abdominais e no tempo de lambertura da pata durante a fase inflamatória do teste de formalina sugere que o extrato também pode exercer seus efeitos em níveis periféricos, reduzindo respostas associadas à inflamação e nocicepção. Essa dualidade de ação central e periférica destaca a versatilidade do extrato de *C. jamaru*.

Os resultados convergentes indicam que o extrato não apenas possui uma ação ampla, atuando em diferentes tipos de dor (neurogênica e inflamatória), mas também opera em distintos níveis (central e periférico). A similaridade nos resultados entre o extrato e a morfina sugere uma eficácia comparável na modulação da nocicepção, envolvendo mecanismos tanto centrais quanto periféricos e apontam para seu potencial promissor no desenvolvimento de terapias analgésicas derivadas desse composto.

Na medicina tradicional, há relatos do uso de *C. jamacaru* como remédio para alívio da dor (CAMARA; OLIVEIRA, 2021). Além disso, um estudo conduzido com outra espécie de cacto, *Pilosocereus gounellei*, apresentou resultados positivos ao aplicar o mesmo teste com dosagens diferentes (DE OLIVEIRA *et al.*, 2018). Esses achados sugerem uma eficácia potencial no uso de cactos para o alívio da dor não inflamatória.

5.8 Avaliação da atividade anti-inflamatória

A atividade anti-inflamatória do extrato de *C. jamacaru* foi avaliada por três métodos: edema de pata induzido por carragenina, peritonite induzida por carragenina e modelo de bolsa de ar.

5.8.1 Edema de pata induzido por carragenina

Um aumento agudo e progressivo do volume na pata injetada dos animais é induzido pela injeção intraplantar de carragenina. Esse edema, proporcional à intensidade da resposta inflamatória, apresenta-se como um parâmetro útil na avaliação da atividade anti-inflamatória (JUNIOR, 2019).

Analizando a Tabela 9, é possível verificar que ocorreu uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) do edema nos animais tratados com o extrato de *C. jamacaru*, em todas as doses administradas (50, 100, 200 mg/kg, v.o.), quando comparados ao grupo controle que recebeu apenas o veículo. Após 4 horas, a redução do edema foi de 39 %, 45 % e 49, 9 % nas doses de 50, 100, 200 mg/kg, respectivamente.

Tabela 9 – Efeitos da FMA de *C. jamacaru* no edema induzido por carragenina na pata traseira de camundongos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Período após a administração				Redução após 4h (%)
		1h	2h	3h	4h	
		Porcentagem de inibição				
Controle	-	0.341 ± 0.03	0.360 ± 0.03	0.368 ± 0.03	0.377 ± 0.03	
Dexametasona	10	0.317 ± 0.04*	0.281 ± 0.04*	0.202 ± 0.04*	0.162 ± 0.02*	57.03
FMA	50	0.326 ± 0.03*	0.306 ± 0.04*	0.246 ± 0.03*	0.230 ± 0.05*	39.00
FMA	100	0.302 ± 0.03*	0.285 ± 0.03*	0.221 ± 0.03*	0.207 ± 0.04*	45.09
FMA	200	0.278 ± 0.03*	0.245 ± 0.03*	0.219 ± 0.03*	0.189 ± 0.03*	49.87

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Diferença significativa ($p < 0.05$) e $p < 0.001$) para o controle.

A resposta inflamatória aguda desencadeada pela carragenina compreende duas fases distintas (VINEGAR, R. , SCHREIBER, W. , HUGO, 1969). A fase inicial, iniciada aproximadamente uma hora após o estímulo, é mediada pela liberação de serotonina, bradicinina e histamina. Em contrapartida, a fase tardia, que ocorre após esse período, está associada à liberação de óxido nítrico derivado de neutrófilos, radicais livres, citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α), prostaglandina derivada da enzima COX, cininas e infiltração de neutrófilos (COTRAN; MAJNO, 1964). Ambas as fases podem ser inibidas por medicamentos de ação central, como os opioides, enquanto os medicamentos de ação periférica, como os anti-inflamatórios não esteroides, somente têm a capacidade de inibir a fase tardia da inflamação (REEVE; DICKENSON, 1995).

5.8.2 Peritonite induzida por carragenina

O objetivo principal deste experimento foi avaliar o efeito anti-inflamatório da FMA de *C. jamacaru* com foco na quantificação dos leucócitos, especialmente os neutrófilos. Os neutrófilos, juntamente com outras células de defesa, desempenham um papel crucial na resposta do organismo às infecções. Eles são reconhecidos por sua capacidade de se mover rapidamente em direção a áreas infectadas ou inflamadas do corpo. Essas células são fundamentais no combate a micro-organismos invasores, como fungos e bactérias (CARVALHO; ARAÚJO; CARVALHO, 2004). No experimento, essas células foram recrutadas para a região peritoneal do animal através da indução da inflamação por meio da administração de carragenina.

Os resultados obtidos, conforme mostrado na Tabela 10, revelaram que o extrato de *C. jamacaru*, nas doses 50, 100, 200 mg/kg, apresentou uma redução no recrutamento de leucócitos em 32,4 %, 53, 3 % e 69,5 %, respectivamente. Além disso, foi observada uma inibição significativa no recrutamento de neutrófilos, com reduções substanciais de 44,4 %, 47,5 % e 62 %, respectivamente. Essa tendência também se manifestou na diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias, com reduções de 15,5 %, 39,9 % e 75,6 % para IL-1 β e 17 %, 49,5 % e 89,1 % para TNF- α , respectivamente.

Os resultados obtidos indicam que, à medida que a dose aumenta, observa-se uma escalada na redução das células de defesa. Ou seja, quanto maior a dose, mais significativa será a redução da inflamação. Esta tendência sugere uma promissora modulação anti-

inflamatória induzida pela FMA de *C. jamacaru* em diferentes doses, destacando seus potenciais benefícios em processos inflamatórios.

O extrato na dose de 200 mg/kg revelou inibição de 69,5 % em leucócitos e 62 % em neutrófilos. Ao comparar esse resultado com aquele obtido com a dexametasona, foi observado uma resposta semelhante, a dexametasona apresentou inibição de 61 % no número de leucócitos e 62,9 % no número de neutrófilos. Essa concordância nos resultados reforça a importância de *C. jamacaru* como alternativa viável no controle das respostas inflamatórias, principalmente quando administrado na maior dose investigada.

Tabela 10 – Efeitos da FMA de *C. jamacaru* na migração de leucócitos e neutrófilos no exsudato peritoneal induzido por carragenina em camundongos.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Leucócitos ($10^5/\text{mL}$)	Inibição dos leucócitos (%)	Neutrófilos ($10^5/\text{mL}$)	Inibição dos neutrófilos (%)	Redução de IL-1 β (%)	Redução de TNF- α (%)
Controle	-	6.72 $\pm$ 0.39		5.58 $\pm$ 0.46			
Dexametasona	10	6.61 $\pm$ 0.26*	61.16	2.07 $\pm$ 0.23*	62.90		
FMA	50	4.54 $\pm$ 0.35*	32.44	3.10 $\pm$ 0.29*	44.44	15.54	17.01
FMA	100	3.14 $\pm$ 0.47*	53.27	2.93 $\pm$ 0.35*	47.49	39.89	49.52
FMA	200	2.05 $\pm$ 0.30*	69.49	2.12 $\pm$ 0.27*	62.01	75.61	89.14

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média $\pm$ SEM. (n = 6). *Estatisticamente diferente do controle negativo (veículo). (ANOVA seguido de Bonferroni, P<0.05).

Em relação à inibição das citocinas IL-1 β e TNF- α , destaca-se o potencial de *C. jamacaru* em exibir propriedades anti-inflamatórias, especificamente direcionadas à fase tardia da inflamação induzida pela carragenina. A modulação destas citocinas é particularmente relevante, pois são conhecidas por desempenharem papéis cruciais na amplificação e perpetuação da resposta inflamatória. Isto sublinha a importância de uma compreensão mais profunda dos mecanismos subjacentes a estes efeitos anti-inflamatórios.

5.8.3 Modelo de bolsa de ar

O modelo de bolsa de ar subcutâneo serve como uma abordagem *in vivo* valiosa para investigar diversos aspectos da inflamação, incluindo a resolução de respostas inflamatórias, reações ao estresse oxidativo e possíveis alvos terapêuticos. A indução de uma resposta inflamatória na bolsa de ar, por meio da injeção de irritantes, permite a quantificação do

exsudato produzido, da infiltração celular e da liberação de mediadores inflamatórios (FEHRENBACHER; MCCARSON, 2021).

Neste modelo, o tratamento com a FMA de *C. jamaru* demonstrou sua capacidade de reduzir significativamente a migração de leucócitos na bolsa de ar em 48,2 %, 53 % e 67,9 % para as doses de 50, 100 e 200 mg/kg (por via oral), respectivamente. Além disso, não foi observada diferença significativa ($p < 0,05$) nesses resultados em comparação ao grupo tratado com dexametasona (10 mg/kg), que apresentou redução substancial de 63,2 % na migração leucocitária ($p < 0,05$), conforme esperado (Tabela 11).

Tabela 11 – Efeitos da FMA de *C. jamaru* na migração de leucócitos no modelo de inflamação aguda de bolsa de ar.

Tratamento	Dose (mg/kg)	Migração de células (10^3 cels/mm ³)	Inibição (%)
Controle	-	9.88 ± 0.47	
Dexametasona	10	$3.64 \pm 0.39^*$	63.16
FMA	50	$5.12 \pm 0.63^*$	48.18
FMA	100	$4.64 \pm 0.39^*$	53.04
FMA	200	$3.17 \pm 0.40^*$	67.91

Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média $\pm$ SEM. (n = 6). *Estatisticamente diferente do controle negativo (veículo). (ANOVA seguido de Bonferroni, $P < 0.05$).

Os resultados obtidos indicam que as três doses da FMA de *C. jamaru* foram capazes de interferir na permeabilidade vascular durante o processo inflamatório induzido pela carragenina, resultando em redução significativa na migração de leucócitos. Essa resposta não apenas pode ser benéfica em condições em que uma resposta inflamatória exacerbada pode provocar danos nos tecidos (CHEN *et al.*, 2018), mas também indica o potencial terapêutico da FMA como agente anti-inflamatório.

Os resultados dos três ensaios de atividade anti-inflamatória com a FMA de *C. jamaru* destacam seu potencial na redução do edema, na modulação do recrutamento de leucócitos e neutrófilos, e na diminuição dos níveis de citocinas pró-inflamatórias (IL-1 β , IL-6 e TNF- α). A comparação com o grupo tratado com dexametasona fortalece a promissora eficácia da planta como uma alternativa anti-inflamatória. Além disso, os resultados evidenciam a capacidade de *C. jamaru* em modular não apenas as fases iniciais, mas também as mais tardias do processo inflamatório induzido pela carragenina.

Andrade e cols. (2006) destacam o uso popular de *C. jamaru* na forma de chá para o tratamento de inflamações uterinas, vaginais e uretrais. Siegloch *et al.* (2020) realizaram uma avaliação do conhecimento de vendedores sobre plantas medicinais, e dentre eles, as raízes de

C. jamaru foram recomendadas para problemas renais, preparadas por decocção. Além disso, Santana (2016), ao analisar as frações clorofórmica e hidrometanólica do extrato das raízes de *C. jamaru*, corrobora essas observações ao demonstrar atividade anti-inflamatória em todas as doses (75, 150 e 300 mg/kg) e tempos avaliados. Andrade e cols. (2006) também afirmaram, por meio de avaliações laboratoriais com roedores, que o caule *in natura* desta planta apresentava propriedades anti-inflamatórias. Esses estudos ressaltam a importância de *C. jamaru* como alternativa fitoterápica com potencial terapêutico, principalmente no contexto de processos inflamatórios.

Os resultados obtidos com a FMA de *C. jamaru* reforçam e ampliam esses achados, enfatizando o potencial anti-inflamatório desta planta e destacando sua importância como alternativa fitoterápica eficaz para diversas condições inflamatórias.

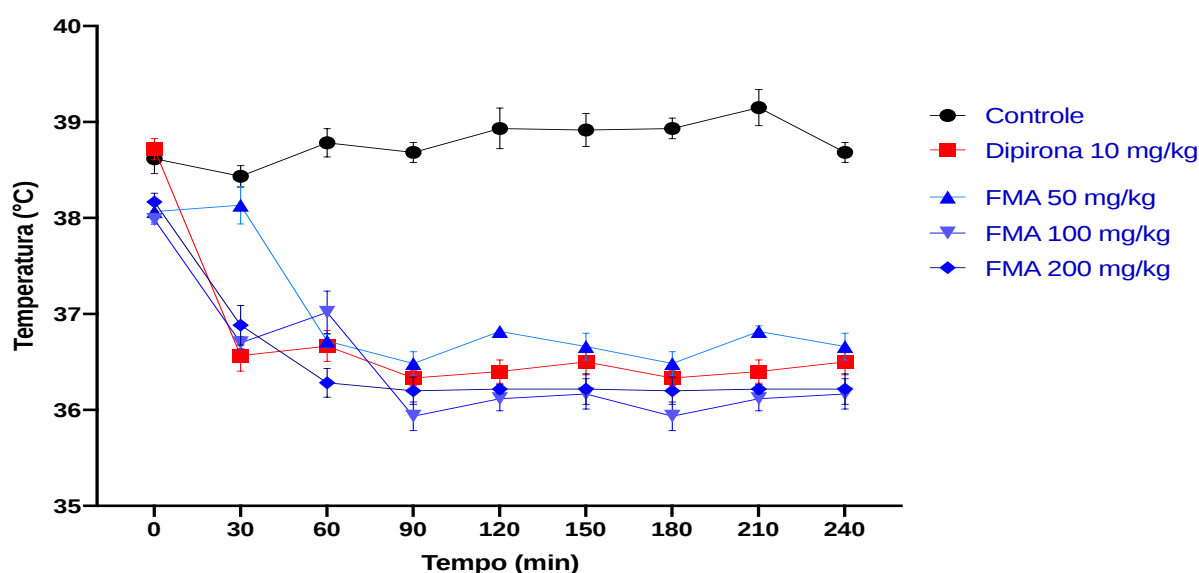
5.9 Avaliação da atividade antipirética

A administração subcutânea de levedura de cerveja é conhecida por induzir pirexia, regulando positivamente a síntese de prostaglandinas. Este método é amplamente reconhecido como um valioso ensaio para avaliar os potenciais efeitos antipiréticos de materiais vegetais e drogas sintéticas (NISAR *et al.*, 2008).

Após a injeção subcutânea de uma suspensão de levedura, foi observada uma elevação pronunciada na temperatura retal dos animais 18 horas após a administração. O tratamento com a FMA de *C. jamaru* nas doses de 100 e 200 mg/kg resultou em rápida redução da temperatura dos animais ($p < 0,05$) para níveis normais de temperatura corporal em 30 minutos após o tratamento (Figura 19). A dose de 50 mg/kg foi a única que demorou mais tempo (60 minutos) para iniciar a diminuição da febre nos animais. Além disso, a temperatura dos camundongos tratados com a FMA de *C. jamaru* permaneceu abaixo dos valores febris a partir dos 60 minutos em todas as doses do tratamento não apresentando diferença significativa em relação ao grupo tratado com a dipirona, um conhecido antitérmico ($p > 0,05$) e permanecendo assim até o final do período de avaliação (240 minutos). A inibição da síntese de prostaglandinas pode representar o potencial mecanismo de ação antipirética, semelhante ao observado com a dipirona, onde a inibição das prostaglandinas é alcançada através do bloqueio da atividade da enzima ciclo-oxigenase. Vários mediadores da pirexia estão envolvidos, e o efeito antipirético é atribuído à inibição desses mediadores (DUIN; ESSEN; MIERT, 1975). A administração intraperitoneal da FMA de *C. jamaru* atenuou

significativamente a temperatura retal em camundongos febris induzidos por levedura. Assim, sugere-se que o extrato contenha princípios farmacologicamente ativos capazes de influenciar a liberação de prostaglandinas, reforçando sua potencial eficácia. A presença comum de saponinas em plantas medicinais, conhecidas por suas propriedades analgésicas e antipiréticas, amplia ainda mais os benefícios potenciais do extrato (SHAH; PARVEEN; KHAN, 2017). Ressalta-se que, até o momento, não foram identificados na literatura outros estudos que abordem a atividade antipirética de *C. jamaru*, ressaltando a originalidade e a importância dos resultados obtidos.

Figura 19 – Efeito antipirético da FMA de *C. jamaru* na febre induzida por leveduras em camundongos.



Fonte: Dados da pesquisa, 2024.

Nota: Os valores representam a média $\pm$ SEM. * $P < 0.05$ em comparação com o controle, análise de variância (ANOVA) de uma via seguida pelo teste de Dunnet.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A análise da rede molecular, obtida dos dados de massa molecular e fragmentação dos compostos presentes no extrato das raízes de *C. jamacaru*, não só confirmou a presença do jamacarusídeo A, mas também apontou para a existência de saponinas análogas a esse composto e ao jamacarusídeo B, outra saponina triterpênica isolada dos cladódios de *C. jamacaru*. Esses resultados levantam a hipótese da presença de moléculas ainda não descritas na amostra.

A avaliação da toxicidade aguda da FMA de *C. jamacaru* indicou boa tolerância e ausência de efeitos adversos. A FMA apresentou ainda atividade antinociceptiva com resultados semelhantes para a morfina. A ação antinociceptiva parece ser mediada pelo sistema opioide, como evidenciado pela reversão do efeito pela naloxona. Além disso, a FMA apresentou atividade anti-inflamatória, destacando seu potencial como uma alternativa promissora para terapias analgésicas e anti-inflamatórias eficazes. A FMA também demonstrou rápida redução da temperatura retal, indicando um potencial antipirético de *C. jamacaru* ainda não reportado na literatura e evidenciado pela primeira vez nesse estudo.

Esses resultados apontam para a necessidade de mais pesquisas sobre as propriedades terapêuticas dessa planta e sugerem que a presença de saponinas na amostra pode estar relacionada aos efeitos observados nesses testes. As saponinas podem desempenhar um papel importante na modulação da resposta inflamatória e na redução da sensação de dor, justificando, assim, o uso tradicional de *C. jamacaru* para essas finalidades. É importante notar que, embora os resultados sejam promissores, investigações adicionais, incluindo estudos mais detalhados sobre a composição química do extrato e a identificação precisa dos compostos responsáveis pelos efeitos observados, são necessárias para uma compreensão mais abrangente e aprofundada do potencial terapêutico de *C. jamacaru*.

REFERÊNCIAS

- ABREU, Lucas Silva. **Investigação fitoquímica e bioatividade de espécies de Euphorbiaceae da Caatinga**. 2020. 182 p. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal de Paraíba, João Pessoa, 2020.
- ADAMS, M. M. *et al.* Design and synthesis of potent Quillaja saponin vaccine adjuvants. **Journal of the American Chemical Society**, Washington, v. 132, n. 6, p. 1939–1945, 2010.
- ADENEYE, A. A. *et al.* Preliminary toxicity and phytochemical studies of the stem bark aqueous extract of *Musanga cecropioides* in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 105, n. 3, p. 374–379, 2006.
- AGRA, M. DE F. *et al.* Sinopse da Flora Medicinal do Cariri Paraibano. **Oecologia Brasiliensis**, Rio de Janeiro, v. 11, n. 3, p. 323–330, 2007.
- ALVES, H. B.; ALVES, H. B.; PEREIRA, F. R. A. Características fitoterápicas do *C. jamacaru*. In: CONGRESSO INTERNACIONAL DA DIVERSIDADE DO SEMIÁRIDO, 1., 2016, Campina Grande. **Anais [...]**. Campina Grande: Realize Editora, 2016.
- AMBRIZ PÉREZ, D. L. *et al.* Phenolic compounds : Natural alternative in inflammation treatment . A Review. **Cogent Food & Agriculture**, Abingdon, v. 41, n. 1, 2016.
- ANDERSON, E. F. **The cactus family**. Portland: Timber Press, 2001. 776p.
- ANDRADE, C. T. S. *et al.* Atividade analgésica e anti-inflamatória dos extratos metanólicos bruto das raízes de cactáceas utilizadas na medicina popular. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 19, n. 2, p. 219–228, 2017.
- ANDRADE, C. T. S.; MARQUES, J. G. W.; ZAPPI, D. C. Utilização medicinal de cactáceas por sertanejos baianos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Botucatu, v. 8, n. 3, p. 36–42, 2006.
- ARCHER, J. Tests for emotionality in rats and mice: A review. **Animal Behaviour**, London, v. 21, n. 2, p. 205–235, 1973.
- ASHOUR, A. S.; EL AZIZ, M. M. A.; MELAD, A. S. G. A review on saponins from medicinal plants: chemistry, isolation, and determination. **Journal of Nanomedicine Research**, Budapest, v. 7, n. 4, p. 282–288, 2019.
- ASSIS, K. M. A. DE *et al.* Bicontinuous microemulsions containing *Melaleuca alternifolia* essential oil as a therapeutic agent for cutaneous wound healing. **Drug Delivery and Translational Research**, New York, v. 10, p. 1748–1763, 2020.
- AZEVEDO, L. F. *et al.* Evidence of anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Plinia edulis* leaf infusion. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 192, p. 178–182, 2016.
- BACK-ROJECKY, L. *et al.* Continuing war on pain : a personalized approach to the therapy

with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids. **Personalized Medicine**, London, v. 16, n. 20, p.171-184, 2018.

BADR, S. E. A. *et al.* Anticancer activity and hypolipidemic effect of methanolic and ethanolic prickly pear cactus peel. **Egyptian Journal of Nutrition**, Cairo, p. 33–63, 2017.

BARTOLOMEU, Anaísa Fernanda Preto Pires. **Óleos essenciais com potencial atividade antimicrobiana na terapêutica de infecções multirresistentes da pele e mucosas**. 2014. 35 p. Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia da Universidade de Coimbra, Coimbra, 2014.

BLOMQVIST, A.; ENGBLOM, D. Neural mechanisms of inflammation-induced fever. **Neuroscientist**, Baltimore, v. 24, n. 3, p. 381-399, 2018.

BRAVO FILHO, E. S. *et al.* Levantamento etnobotânico da família Cactaceae no estado de Sergipe. **Revista Fitos**, São Paulo, v. 12, n. 1, p. 41-53, 2018.

BRAZ FILHO, R. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 229–239, 2010.

BRITO, Analu Freitas de Souza. **Novas saponinas isoladas de *Cereus jamacaru***. 2018 . 110 p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/bitstream/123456789/15137/1/Arquivototal.pdf>. Acesso em: 24 jul. 2023.

BRITO, A. F. de S, *et al.* Novas saponinas triterpênicas de mandacaru (*Cereus jamacaru*). **Revista Virtual de Química**, Niterói, v. 15, n. 5, p. 864–871, 2023.

CAMARA, N.; OLIVEIRA, T. Uso medicinal do *Cereus jamacaru* DC. (mandacaru): uma revisão. **Revista Científica Multidisciplinar**, [S. l.], v. 2, n. 6, 2021.

CAO, D. *et al.* Simultaneous qualitative and quantitative analyses of triterpenoids in *Ilex pubescens* by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry. **Phytochemical Analysis**, Chichester, v. 29, n. 2, p.168-179, 2018.

CARVALHO, L.; ARAÚJO, M. I. A. S.; CARVALHO, E. M. Immune response mechanisms to infections. *Anais Brasileiro de Dermatologia*, São Paulo, v. 79, n. 6, p. 647–662, 2004.

CASTILLEJOS PÉREZ, A. B.; GARCÍA CHÁVEZ, E.; SANTOS DÍAZ, M. DEL S. Antioxidant and anti-inflammatory properties of hydroalcoholic extracts from *Mammillaria candida* and *Turbinicarpus laui* (Cactaceae) in vitro cultures. **Plant Cell, Tissue and Organ Culture**, [S. l.], v. 156, n. 1, p. 1–12, 2024.

CHAVES, E. M. F.; BARROS, R. F. M. Cactáceas: recurso alimentar emergencial no semiárido, Nordeste do Brasil. **Gaia Scientia**, João Pessoa, v. 9, n. 2, p. 129–135, 2015.

CHEN, L. *et al.* Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs.

Oncotarget, New York, v. 9, n. 6, p. 7204–7218, 2018.

COLEMAN, J. J. *et al.* Characterization of plant-derived saponin natural products against *Candida albicans*. **ACS Chemical Biology**, Washington, v. 5, n. 3, p. 321–332, 2010.

CORREA, M. P. **Dicionário das plantas úteis do Brasil**. 4. ed. Rio de Janeiro: Imprensa Nacional, 1969.

COTRAN, R. S.; MAJNO, G. The delayed and prolonged vascular leakage in inflammation. **Cytokine**, Maryland, v. 13, n. 3, p. 162–168, 1964.

DA SILVA, L. R.; ALVES, R. E. Avaliação da composição físico-química de frutos de mandacaru (*Cereus jamacaru* P.). **Acta Agronômica**, Palmira, v. 58, n. 4, p. 245–250, 2009.

DA SILVA, W. T. O.; VILELA, L. DE F. O Potencial Farmacológico Dos Principais Canabinoides E Seu Uso No Tratamento Dos Sintomas Do Transtorno Mental Comum. **Episteme Transversalis**, [S. l.], v. 12, n. 2, p. 224–245, 2021.

DE ALBUQUERQUE, U. P. *et al.* Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 114, n. 3, p. 325–354, 2007.

DE ALMEIDA, R. N. *et al.* Metodologia para avaliacao de plantas com atividade no Sistema Nervoso Central e alguns dados experimentais. **Revista Brasileira de Farmacia**, Rio de Janeiro, v. 80, n. 3–4, p. 72–76, 1999.

DE LIMA, Alyne Almeida. **Atividades antinociceptiva e anti-inflamatória dos extratos aquoso e etanólico brutos de *Cereus jamacaru* DC (mandacaru)**. 2019. 76p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2019.

DE LIMA, M. A. G. .; TRAD, L. A. B. The medical perspective towards chronic pain : biomedical model and clinical practice. **Caderno de Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v. 23, n. 11, p. 2672–2680, 2007.

DE LUCENA, C. M. *et al.* Uso e conhecimento de cactáceas no município de São Mamede (Paraíba, Nordeste do Brasil). **Biofar**, Natal, p. 121–134, 2012.

DE 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**, [S. l.], v. 95, p. 289–297, 2018.

DEMARQUE, D. P. *et al.* Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: an important tool for the structural elucidation and characterization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, London, v. 33, n. 3, p. 432–455, 2016.

DENNIS, S. G; DUBUISSON, D. The formalin test: a quantitative study of the analgesic effects of morphine, meperidine, and brain stem stimulation in rats and cats. **North-Holland Biomedic Press**, Amsterdam, v. 4, p. 161–174, 1977.

DETTKE, G. A.; MILANEZE GUTIERRE, M. A. Anatomia caular de espécies epífitas de Cactaceae, subfamília Cactoideae. **Hoehnea**, São Paulo, v. 35, n. 4, p. 583–595, 2008.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach**. 3. ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd, 2009.

DE SOUZA, C. G. *et al.* Factores antinutricionales de importancia en la nutrición animal: Composición y función de los componentes secundarios, **Pubvet**, [S. l.], v. 13, n. 5, p. 1–19, 2019.

DO NASCIMENTO, Yuri Manguera. **Zornia brasiliensis: estudo de desreplicação, isolamento e atividade biológica de constituintes químicos**. 2019. 259 p. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2019.

DOS SANTOS, F. M. *et al.* Otimização das condições de extração de saponinas em *Ampelozizyphus amazonicus* usando planejamento experimental e metodologia de superfície de resposta. **Química Nova**, São Paulo, v. 34, n. 9, p. 1629–1633, 2011.

DOS SANTOS, V. E. A. *et al.* Uso da *Curcuma longa linn* no tratamento da artrite reumatoide. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, São Paulo, v. 9, n. 10, p. 2759–2769, 2023.

DUIN, E.; MIERT, V. Mechanism of the antipyretic action of salicylates and pyrazolone derivatives. **Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology of the State University**, Detroit, v. 519, p. 510–519, 1975.

DUNHAM, N. W.; MIYA, T. S. A note on a simple apparatus for detecting neurological deficit in rats and mice. **Journal of the American Pharmaceutical Association**, Washington, v. 46, n. 3, p. 208–209, 1957.

DUTRA, J. C. V. *et al.* *Cereus jamacaru* D.C. hydroalcoholic extract promotes anti-cytotoxic and antitumor activity. **Pharmaceuticals**, Basel, v. 11, n. 4, p. 1–18, 2018.

FILE, S. E.; WARDILL, A. G. Validity of head-dipping as a measure of exploration in a modified hole-board. **Psychopharmacologia**, Berlin, v. 44, n. 1, p. 53–59, 1975.

GÖKBULUT, A. High performance thin layer chromatography (hptlc) for the investigation of medicinal plants. **Current Analytical Chemistry**, [S. l.], v.17, n. 9, p. 1252–1259, 2021.

GONZALEZ, M. H. *et al.* Detector evaporativo com espalhamento de luz: princípios de operação e aplicações em cromatografia líquida de alta eficiência. **Scientia Chromatographica**, [S. l.], v. 3, n. 4, p. 315–325, 2011.

GOYAL, P. K.; JEYABALAN, G. *In-vitro* and *in-vivo* anti-oxidant and anti-diabetic evaluation of cladodes crude extract and solvent fractions of *Opuntia elatior* Mill (cactaceae). **International Journal of Pharmacognosy**, London, v. 8, n. 7, p. 257–265, 2021.

- GORDIANO, I. *et al.* Potencial das cactáceas brasileiras na gastronomia : uma revisão Brazilian cacti potential in the gastronomy : a review Potencial de los cactus brasileños en la gastronomía : una revisión. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 7, p. 1–13, 2022.
- GROTEWOLD, E. **The genetics and biochemistry of floral pigments**. Ohio: Annual Reviews, 2006.
- HENSCHKE, N.; KAMPER, S. J.; MAHER, C. G. The epidemiology and economic consequences of pain. **Mayo Clinic Proceedings**, Rochester, v. 90, n. 1, p. 139–147, 2015.
- HERNÁNDEZ GONZÁLEZ, O.; VILLARREAL, O. B.; Crassulacean acid metabolism photosynthesis in columnar cactus seedlings during ontogeny: the effect of light on nocturnal acidity accumulation and chlorophyll fluorescence. **American Journal of Botany**, Baltimore, v. 94, n. 8, p. 1344–1351, 2007.
- HODA, S. A.; CHENG, E. **Robbins basic pathology**. 9. ed. [S. l.]: Saunders Elsevier, p. 516–522, 2007.
- HUNSKAAR, S.; HOLE, K. The formalin test in mice: dissociation between inflammatory and non-inflammatory pain. **Pain**, Amsterdam, v. 30, n. 1, p. 103–114, 1987.
- IVERSEN, P. O.; NICOLAYSEN, G. Tidsskrift for den norske laegeforening. **Water-for life**, Cristiania, v. 123, n. 23, p. 3402–3405, 2003.
- JOLLY, A. *et al.* An outlook on the versatility of plant saponins: a review. **Fitoterapia**, Advance online publication, 2024.
- JUNIOR, S. D. A. *In vivo* methods for the evaluation of anti-inflammatory and antinociceptive potential. **Brazilian Journal of Pain**, São Paulo, v. 2, n. 4, p. 386–389, 2019.
- KAZAMA, C. C. *et al.* Involvement of arginine-vasopressin in the diuretic and hypotensive effects of *Pereskia grandifolia* Haw. (Cactaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 144, n. 1, p. 86–93, 2012.
- KHATUN, A.; IMAM, M. Z.; RANA, M. S. Antinociceptive effect of methanol extract of leaves of *Persicaria hydropiper* in mice. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 15, n. 1, p. 1–8, 2015.
- KIM, J. Y. *et al.* Inhibitory effect of the saponins derived from roots of *Platycodon grandiflorum* on carrageenan-induced inflammation. **Bioscience, biotechnology, and biochemistry**, Tokyo, v.70, n. 4, p. 858–864, 2006.
- KIRCHER, H. W. In organ pipe cactus. **Phytochemistry**, London, v. 19, p. 2707–2712, 1980.
- KUMMER, C. L.; COELHO, T. C. R. B. Cyclooxygenase-2 inhibitors nonsteroid anti-inflammatory drugs: Current issues. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 4, p. 498–512, 2002.

LEO, M. DE *et al.* Triterpenoid saponins from *Pteleopsis suberosa* stem bark. **Phytochemistry**, London, v. 67, n. 24, p. 2623–2629, 2006.

LIANG, Y. *et al.* 20(S)-Ginsenoside Rg3 inhibits lung cancer cell proliferation by targeting EGFR-mediated Ras/Raf/MEK/ERK pathway. **American Journal of Chinese Medicine**, New York, v. 49, n. 3, p. 753–765, 2021.

LING, Y. *et al.* Rapid detection and characterisation of triterpene saponins from the root of *Pulsatilla chinensis* (Bunge) Regel by HPLC-ESI-QTOF- MS / MS. **Phytochemical Analysis**, Chichester, v. 27, p. 174–183, 2016.

LUCENA, C. M. *et al.* Distribuição local de *Cereus jamacaru* DC. subsp. *jamacaru* e *pilosocereus pachycladus* F. Ritter subsp. *Pernambucoensis* (f. Ritter) Zappi (Cactaceae) e sua relação com uma comunidade rural no Município do Congo, Paraíba. **Gaia Scientia**, João Pessoa, v. 9, n. 2, p. 97–103, 2015.

MALONE, M. H. The pharmacological evaluation of natural products-general and specific approaches to screening ethnopharmaceuticals. **Journal of ethnopharmacology**, Limerick, v. 8, n. 2, p. 127–147, 1983.

MENDES, R. T. *et al.* Inibição seletiva da ciclo-oxigenase-2: Riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Reumatologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 5, p. 774–782, 2012.

MESSIAS, Júlio Brando. ***Cereus jamacaru* DC: efeito toxicológico sobre o desenvolvimento embrionário de *Rattus norvegicus***. 2010. 182 p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010.

MEYER, B. N.; MCLAUGHLIN, J. L. Cactus Alkaloids. XLI. Candicina de *Trichocereus pasacana*. In: MEYER, B. N.; MCLAUGHLIN, J. L. **Planta Medica**. Stuttgart, 1980, p. 91–92.

MINDT, L. *et al.* Cactaceae mucilage composition. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, [S. l.], v. 26, n. 7, p. 993–1000, 1975.

MOTTA, V. T. **Bioquímica clínica para o laboratório: princípios e interpretações**. 4. ed. São Paulo: Robe, 2003.

MUSENDE, A. G. *et al.* Pre-clinical evaluation of Rh2 in PC-3 human xenograft model for prostate cancer *in vivo*: Formulation, pharmacokinetics, biodistribution and efficacy. **Cancer Chemotherapy and Pharmacology**, Berlim, v. 64, n. 6, p. 1085–1095, 2009.

NISAR, M. *et al.* Anticonvulsant, analgesic and antipyretic activities of *Taxus wallichiana* Zucc. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 116, n. 3, p. 490–494, 2008.

OECD - Organization for Economic Cooperation And Development. **GUIDELINE FOR TESTING OF CHEMICALS: Test nº 423: Acute Oral Toxicity-Acute Toxic Class Method**. Paris: OECD, 2001. 14 p.

OLESZEK, W. A. Chromatographic determination of plant saponins. **Journal of**

Chromatography A. Amsterdam, v. 967, n. 1, p. 147-162, 2002.

PARK, E.; KAHNG, J.; HYUN, S. An anti-inflammatory principle from cactus. *Fitoterapia*, Amsterdam, v. 72, n. 3, p. 288–290, 2001.

PARRA, Lizbeth Lorena López. **Uso de desreplicação por HPLC-UV-MS para a descoberta de metabólitos bioativos de invertebrados marinhos**. 2016. 95 p. Tese (Doutorado em Ciências) - Instituto de Química de São Carlos, São Carlos, 2016.

PASSOS, F. R. S. *et al.* Anti-inflammatory and modulatory effects of steroidal saponins and sapogenins on cytokines: A review of pre-clinical research. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 96, p. 153842, 2022.

PATEL, P. K.; SAHU, J.; CHANDEL, S. S. A detailed review on nociceptive models for the screening of analgesic a detailed review on nociceptive models for the screening of analgesic activity in experimental animals. **International Journal of Neurologic Physical Therapy**, [S. l.], v. 2, n. 6 p. 44-50, 2017.

PEREIRA, J. C. *et al.* Espécies medicinais do Brasil com potencial anti-inflamatório ou antioxidante: Uma revisão. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 7, 2021.

PEREIRA, J. V. **Bioquímica Clínica**. 2. ed. João Pessoa: Editora Universitária (UFPB), 2008.

PÉREZ RAMÍREZ, B. Y. *et al.* Dyslipidemic effect of aqueous and ethanolic extracts of raw and roasted xoconostle (*Opuntia joconostle*) peel. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, Lampa, v. 23, n. 2, p. 273–290, 2024.

PINHEIRO, T. S.; FERREIRA, A. C. Espécies de cactaceae nas restingas do nordeste brasileiro: aspectos funcionais. **Gaia Scientia**, João Pessoa, v. 9, n. 2, p. 193–201, 2015.

PIRES, V. G. A.; DE MOURA, M. R. Preparação de novos filmes poliméricos contendo nanoemulsões do óleo de melaleuca, copaíba e limão para aplicação como biomaterial. **Química Nova**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 1–5, 2017.

POLLIER, J. *et al.* Metabolite profiling of triterpene saponins in *Medicago truncatula* hairy roots by liquid chromatography fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry. **Journal of Natural Products**, Cincinnati, v. 74, n. 6, p. 1462–1476, 2011.

PRUT, L.; BELZUNG, C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. **European Journal of Pharmacology**, Amsterdam, v. 463, n. 1–3, p. 3–33, 2003.

RATTANATHONGKOM, A. *et al.* Evaluation of chikusetsusaponin IVa isolated from *Alternanthera philoxeroides* for its potency against viral replication. **Planta Medica**, Stuttgart, v. 75, n. 8, p. 829–835, 2009.

REEVE, A. J.; DICKENSON, A. H. The roles of spinal adenosine receptors in the control of

acute and more persistent nociceptive responses of dorsal horn neurones in the anaesthetized rat. **British Journal of Pharmacology**, London, v. 116, n. 4, p. 2221–2228, 1995.

RIBEIRO, G. R. *et al.* Potencial uso terapêutico dos compostos canabinoides – canabidiol e delta-9-tetrahydrocannabinol. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 10, n. 4, 2021.

SAEED, M. *et al.* Promising phytopharmacology, nutritional potential, health benefits, and traditional usage of *Tribulus terrestris* L. herb, **Heliyon**, London, v. 10, n. 4, 2024.

SALES, M. DE S. L. *et al.* *Cereus jamacaru* de candolle (cactaceae), o mandacaru do nordeste brasileiro. **Publicatio UEPG: Ciencias Biologicas e da Saude**, Ponta Grossa, v. 20, n. 2, p. 135–142, 2014.

SALLUM, A. M. C.; GARCIA, D. M.; SANCHES, M. Dor aguda e crônica : revisão narrativa da literatura. **Acta Paulista de Enfermagem**, São Paulo, v. 25, p. 150–154, 2010.

SANTANA, Amanda Ferreira. **Composição química e atividades antioxidante e biológica das frações clorofórmica e hidrometanólica do extrato da raiz de *Cereus jamacaru* DC. (Cactaceae)**. 2016. 114 p. Dissertação (Mestrado Acadêmico em Recursos Genéticos Vegetais)- Universidade Estadual de Feira de Santana, Feira de Santana, 2016.

SANTANA NETO, J. A.; CASTRO FILHO, E. S.; ARAÚJO, H. R. Potencial das cactáceas como alternativa alimentar para ruminantes no semiárido. **Nutritime Revista Eletrônica**, [S. l.], v. 12, n. November 2015, p. 4426–4434, 2015.

SHAH, M.; PARVEEN, Z.; KHAN, M. R. Evaluation of antioxidant , anti- inflammatory , analgesic and antipyretic activities of the stem bark of *Sapindus mukorossi*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, London, v. 17, p. 1–16, 2017.

SIEGLOCH, A. *et al.* Potencial de espécies da família cactaceae no brasil: uma revisão sistemática. **Biodiversidade**, [S. l.], v. 19, n. 4, p. 82–89, 2020.

SILVERSTEIN, R. M; WEBSTER. **Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos**. Barueri: LTC, 2000.

SIMÕES, C. M. O. *et al.* **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. In: 3. ed. Porto Alegre: UFRGS, 2001. p. 517–523.

SOARES, Layla Maria Neves. **Caracterização físico-química e fitoquímica das raízes, composição química e nutricional dos frutos de *Cereus jamacaru* D.C (Cactaceae)**. 2019. 125 p. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2019.

SULTANA, N.; ATA, A. Oleanolic acid and related derivatives as medicinally important compounds. **Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry**, Basingstoke, v. 23, n. 6, p. 739–756, 2008.

SUN, H. X.; XIE, Y.; YE, Y. P. Advances in saponin-based adjuvants. **Vaccine**, Amsterdam,

v. 27, n. 12, p. 1787–1796, 2009.

SUN, S. X. *et al.* Effect and mechanism of AR-6 in experimental rheumatoid arthritis. **Clinical and Experimental Medicine**, Milano, v. 10, n. 2, p. 113–121, 2010.

SYED MUZAMMIL, A. *et al.* Analgesic activity of leaves extracts of *Samanea saman* Merr., and *Prosopis cineraria* Druce. **International Research Journal of Pharmacy (IRJP)**, Chhattisgarh, v. 4, n. 1, p. 93–95, 2013.

TAPONDJOU, L. A. *et al.* *In vivo* anti-inflammatory effect of a new steroidal saponin, mannioside A, and its derivatives isolated from *Dracaena mannii*. **Archives of Pharmacal Research**, Seul, v. 31, n. 5, p. 653–658, 2008.

TAVARES, E. DE A. *et al.* Toxicity and anti-inflammatory activity of phenolic-rich extract from *Nopalea cochenillifera* (cactaceae): a preclinical study on the prevention of inflammatory bowel diseases. **Plants**, Basel, v. 12, n. 3, 2023.

TAYLOR, N. *et al.* **Cactaceae: in Lista de Espécies da Flora do Brasil**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2024.

TAYLOR, N.; ZAPPI, D. **Cacti of Eastern Brazil**. Rio de Janeiro: Royal Botanic Gardens, 2004. 511 p.

TÉLLEZ LÓPEZ, M. Á. *et al.* Evaluación del efecto de las particiones del extracto metanólico de *Opuntia ficus-indica* sobre la función testicular y calidad espermática en ratas macho Wistar. **Revista Mexicana de Ciencias Farmaceuticas**, Mexico, v. 45, n. 3, p. 65–73, 2014.

VALENTE, L. M. M. *et al.* Antiradical activity, nutritional potential and flavonoids of the cladodes of *Opuntia monacantha* (Cactaceae). **Food Chemistry**, Oxford, v. 123, n. 4, p. 1127–1131, 2010.

VATTA, A. F. *et al.* Direct anthelmintic effects of *Cereus jamacaru* (Cactaceae) on trichostrongylid nematodes of sheep: In vivo studies. **Veterinary Parasitology**, New Jersey, v. 180, n. 3–4, p. 279–286, 2011.

VINEGAR, R. , SCHREIBER, W. , HUGO, R. Biphasic development of carrageenin edema in rats. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, Baltimore, v. 166, n. 1, p. 96–103, 1969.

WADHAH *et al.* Effect of aescin in psoriatic-induced animal model: immunohistochemical and pathological study. **Al Mustansiriyah Journal of Pharmaceutical Sciences**, Iraq, v. 24, n.1, p.105–116.

WAHDANINGSIH, S. *et al.* Antiviral activity and hepatoprotection of *Hylocereus polyrhizus* peel extract. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, Raipur, v. 16, n. 11, p. 5096–5100, 2023.

WAKSMUNDZKA HAJNOS, M. .; SHERMA, J. .; KOWALSKA, T. **Thin layer**

chromatography in phytochemistry. 1. ed. [S. l.]: CRC Press, 2008.

WALLACE, F.; FERREIRA, F.; OLIVARO, C. Structural characterisation of new immunoadjuvant saponins from leaves and the first study of saponins from the bark of *Quillaja brasiliensis* by liquid chromatography electrospray ionisation ion trap mass spectrometry. **Phytochemical analysis**, Chichester, v. 30, n. 6, p. 644-653, 2019.

WALLACE, R. S.; GIBSON, A. C. **Evolution and Systematics**. Los Angeles: University of California Press, 2002.

WINTER, C. A.; RISLEY, E. A.; NUSS, G. W. Carrageenin-induced edema in hind paw. **Experimental Biology and Medicine**, New Jersey, v. 3, n. 111, p. 544-547, 1962.

WYBRANIEC, S. *et al.* Betacyanins from vine cactus *Hylocereus polyrhizus*. *Phytochemistry*, London, v. 58, p. 1209-1212, 2001.

ZAPPI, D. C. .; SANTOS, M. R. .; LAROCCA, J. **Cactaceae: in lista de espécies da flora do Brasil**. Rio de Janeiro: Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015.

ZEASHAN, H. *et al.* Antinociceptive activity of *Amaranthus spinosus* in experimental animals. **Journal of Ethnopharmacology**, Limerick, v. 122, n. 3, p. 492-496, 2009.

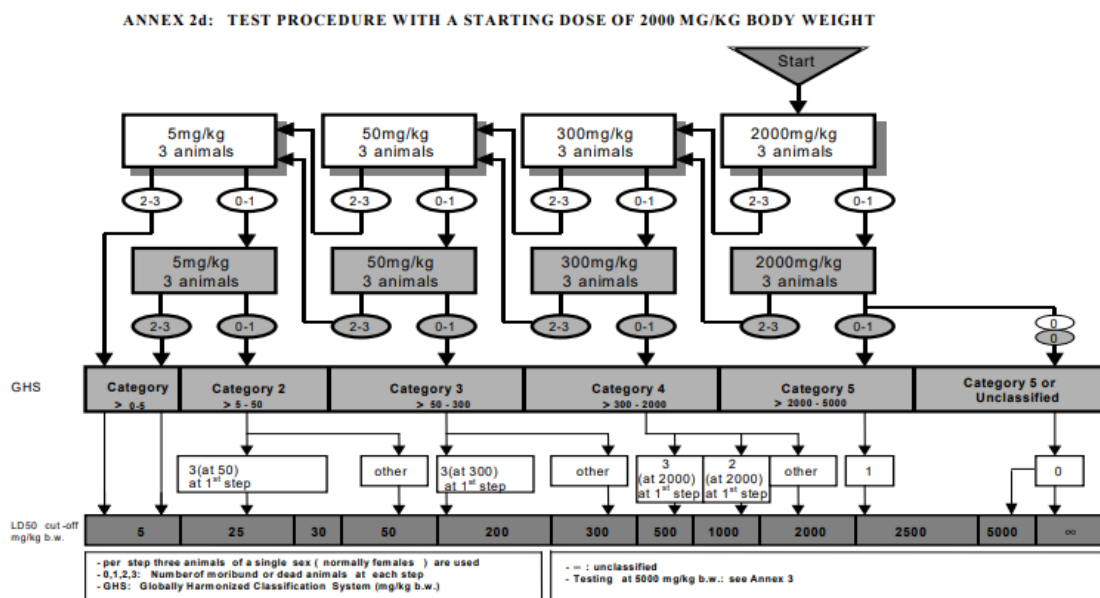
ZHAO, Y. L. *et al.* Anti-hepatitis B virus activities of triterpenoid saponin compound from *Potentilla anserine* L. **Phytomedicine**, Stuttgart, v. 15, n. 4, p. 253-258, 2008.

ANEXO A – DOCUMENTOS PARA CONSULTA

Figura 1 – Procedimento de teste com dose inicial de 200 mg kg⁻¹ de peso corporal

OECD/OCDE

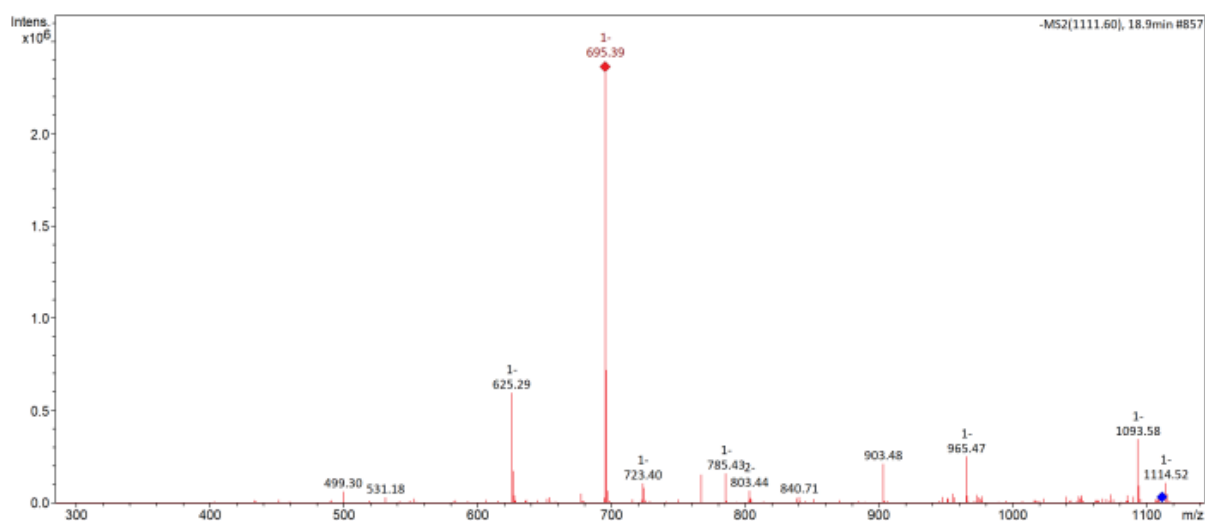
423



13/14

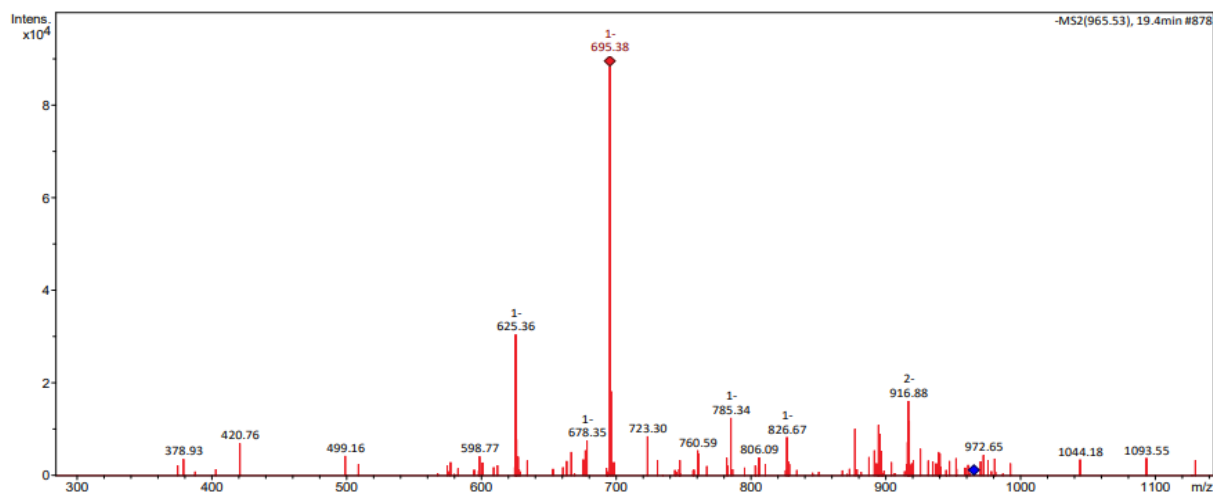
Fonte: OECD, 2001.

Figura 2 – Espectro de massas do íon molecular de m/z 1111.60.



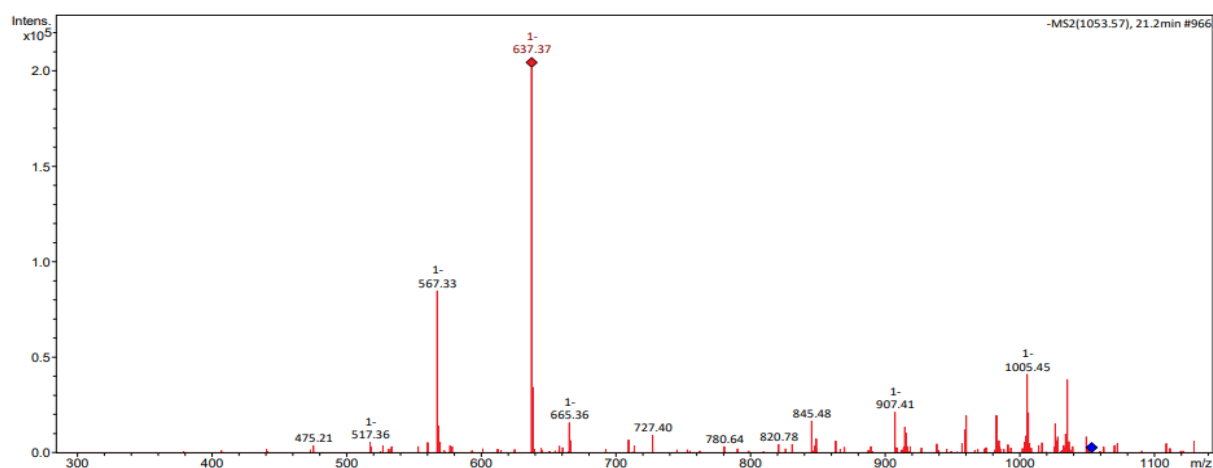
Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis, 2024.

Figura 3 – Espectro de massas do íon molecular de m/z 965.53.



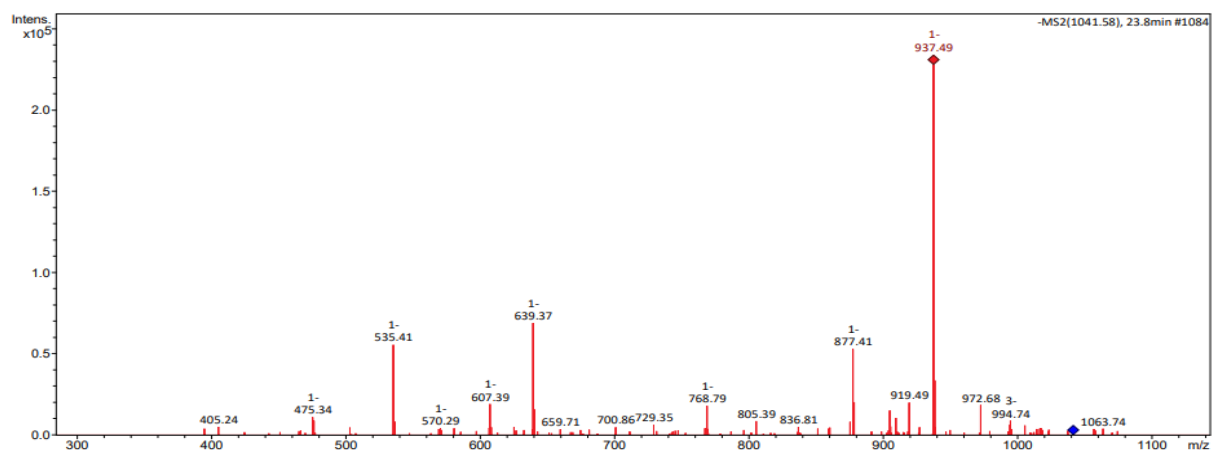
Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis.

Figura 4 – Espectro de massas do íon molecular de m/z 1053.57.

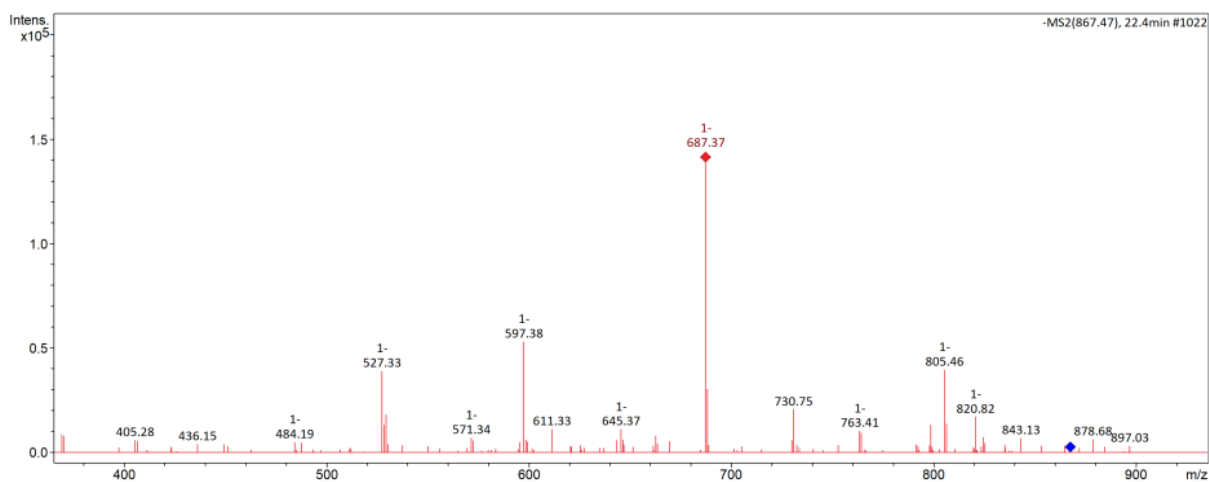


Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis, 2024.

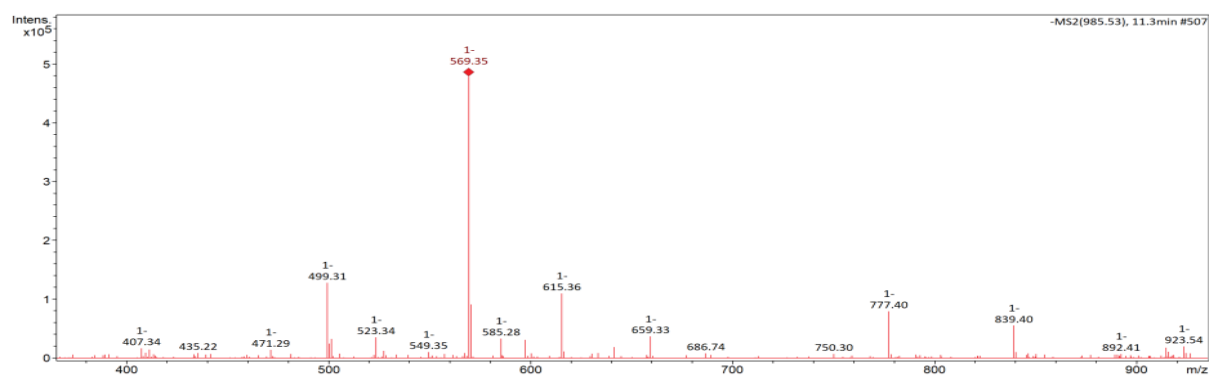
Figura 5 – Espectro de massas do íon molecular de m/z 1041.58.



Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis, 2024.

Figura 6 – Espectro de massas do íon molecular de m/z 867.47.

Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis, 2024.

Figura 7 – Espectro de massas do íon molecular de m/z 985.53.

Fonte: Obtenção do Espectro de Massas utilizando o software Data Analysis, 2024.