

## Identificação de Tilirosídeo da espécie *Pavonia varians* Moric e avaliação por *docking* molecular da sua interação com a enzima $\alpha$ -amilase

Luciana Martins Fernando<sup>1</sup>  
Angeliana de Azevedo Lima<sup>2</sup>  
Wallison dos Santos Dias<sup>3</sup>  
Yanna Carolina F. Teles<sup>4</sup>  
Maria de Fátima V. de Souza<sup>5</sup>

### RESUMO

Os recursos naturais são usados desde as antigas civilizações e com o desenvolvimento tecnológico esses recursos se tornaram a principal fonte de pesquisa para a produção de bioprodutos. A fitoquímica é a área responsável por isolar e identificar os metabólitos secundários presentes nas plantas através de técnicas analíticas. Nesse contexto, o *docking* molecular é utilizado para se avaliar as interações entre um candidato a fármaco e o seu alvo biológico. A família Malvaceae ocorre em todo o território brasileiro e possui espécies utilizadas na medicina tradicional como anti-inflamatórias e hipoglicemiantes. O alvo do presente estudo é a *Pavonia varians*, que apesar de ser utilizada para tratar problemas do sistema digestivo, ainda não foi objeto de estudos fitoquímicos. O objetivo da pesquisa foi investigar a composição fitoquímica do extrato obtido das partes aéreas de *P. varians*, identificar substâncias e avaliar *in silico* as interações entre compostos identificados e prováveis alvos biológicos. Para tanto, utilizou-se reações de triagem fitoquímica, técnicas cromatográficas e espectroscópicas, bem como o *software* Autodock Vina para realização do *docking* molecular. As análises fitoquímicas mostraram a presença de flavonoides e alcaloides no extrato de *P. varians*. O flavonoide tilirosídeo, identificado no extrato, foi a substância utilizada na avaliação por *docking* molecular utilizando a proteína  $\alpha$ -amilase (PDB id: 3BAJ) como alvo. Os resultados obtidos indicaram energia de ligação para o tilirosídeo e o alvo de  $-9,4$  kcal/mol, corroborando com as evidências da sua ação hipoglicemiante bem como de outras espécies da família Malvaceae, também produtoras dessa substância.

**Palavras-chave:** Malvaceae, *Pavonia*, Tilirosídeo, *Docking* molecular.

### INTRODUÇÃO

Ao longo do desenvolvimento das civilizações, o ser humano faz uso de plantas para diferentes finalidades, dentre eles os fins medicinais (PINTO et al., 2006). Registros históricos revelam exemplos da utilização dos produtos naturais pelas civilizações Oriental e Ocidental na alimentação, na medicina, no controle de pragas, em rituais religiosos etc. (HIKAL et al., 2017; JAMSHIDI-KIA et al., 2018). Ainda hoje, para muitas comunidades, o

1 Graduanda do Curso de Química da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [luciana.mfernando@gmail.com](mailto:luciana.mfernando@gmail.com);

2 Graduanda do Curso de Química da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [angelianaazevedoo@gmail.com](mailto:angelianaazevedoo@gmail.com);

3 Graduando do Curso de Química da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, [w4llis0ndias@gmail.com](mailto:w4llis0ndias@gmail.com);

4 Professor do Departamento de Química e Física do CCA - UFPB, [yanna@cca.ufpb.br](mailto:yanna@cca.ufpb.br);

5 Professor do Departamento de Ciências Farmacêuticas do CCS - UFPB, [mfvanderlei@lftf.ufpb.br](mailto:mfvanderlei@lftf.ufpb.br). (83) 3322.3222

uso de plantas medicinais é visto como a principal alternativa para a manutenção da saúde (ALVES et al., 2015).

Os vegetais produzem uma diversidade de biomoléculas, justificando assim a sua grande aplicabilidade, pois as moléculas produzidas pelo metabolismo celular são capazes de interagir em diferentes sistemas biológicos. Podemos citar como exemplo de produtos naturais utilizados ao longo da história: o ácido salicílico (*Salix alba*), a morfina (*Papaver somniferum*), a quinina (*Cinchona*) (TELES et al., 2014) e o óleo de citronela (*Cymbopogon citratus*), sendo este último utilizado como inseticida e repelente (COLPO et al., 2014).

Para o desenvolvimento de bioprodutos tecnologicamente preparados com eficácia, segurança e qualidade comprovadas, é indispensável a realização de pesquisas envolvendo áreas do conhecimento como química de produtos naturais, química analítica, quimiotaxonomia, atividade biológica, ecologia, biotecnologia, entre outras áreas (BOLZANI, 2016).

A fitoquímica, subárea da química de produtos naturais, tem como foco o estudo das substâncias do metabolismo secundário vegetal, por meio do isolamento, determinação das suas estruturas químicas e quantificação, fazendo uso de métodos cromatográficos, espectroscópicos e espectrométricos (PEREIRA, 2011). Estes metabólitos apresentam estruturas complexas e se destacam nas espécies vegetais por serem substâncias que apresentam funções relacionadas à proteção contra predadores, agentes infecciosos e outras funções, que favorecem o desenvolvimento vegetal. Realizando pesquisas em parceria com a área biológica, busca-se a aplicação dessas substâncias bioativas como fármacos, fragrâncias, inseticidas, agroquímicos, etc (BOLZANI, 2016).

A docagem molecular, acoplamento molecular ou “*docking*”, como é rotineiramente conhecido, é um método que prediz a melhor orientação de uma molécula que se acopla a uma segunda molécula (alvo), para formar um complexo que normalmente desenvolve uma atividade biológica. O *docking* é atualmente utilizado como ferramenta para avaliação preliminar de um candidato a fármaco e o seu alvo biológico, que na maioria das vezes é uma proteína (LENGAUER e RAREY, 1996).

A energia envolvida na ligação entre o ligante (candidato à fármaco) e o sítio ativo proteico é calculada a partir das ligações não covalentes entre de grupos funcionais presentes na molécula bioativa e no sítio ativo proteico (receptor) (ANDREI et al., 2012). A técnica de ancoragem molecular gera estimativas de energias de ligação entre o ligante e a proteína alvo (RODRIGUES et al., 2012).

No *docking*, são avaliadas diferentes conformações espaciais do ligante, sendo possível identificar qual é a mais provável conformação do ligante ao acoplar no sítio ativo da proteína alvo. Para cada conformação, obtêm-se as respectivas energias livres de ligação entre o ligante e o alvo, onde a menor energia será considerada a mais provável para justificar a conformação da interação (KITCHEN et al., 2004).

O cálculo da variação de energia livre de ligação não covalente entre o ligante e a proteína é obtido pela seguinte equação:

$$\Delta G_{Ligação} = G_{Proteína-Ligante} - (G_{Proteína} - G_{Ligante}) \quad (1)$$

em que  $G_{Proteína-Ligante}$  é a energia livre de do sistema ligado,  $G_{Proteína}$  a energia livre da proteína (ou alvo) e  $G_{Ligante}$  a energia livre do ligante. Essas contribuições para as energias livres são expressas como

$$G = U - TS \quad (2)$$

em que  $U$  é a energia interna,  $T$  a temperatura e  $S$  a entropia da molécula estudada (SMITH et al., 2007).

O Brasil tem um grande potencial para as pesquisas na área de produtos naturais, pois apresenta a mais ampla diversidade em espécies vegetais do mundo, com aproximadamente 60.000 espécies, correspondendo a cerca de 20% de toda a flora mundial (SILVA, 2012; CARNEIRO et al., 2014).

A família Malvaceae se encontra distribuída em todo o mundo, são várias as utilizações das plantas pertencentes a esta família, tais como ornamentação, alimentação, na indústria têxtil e para o alívio e cura de doenças (PUCKHABER *et al.*, 2002). Entre os seus gêneros mais numerosos, destacam-se: Hibiscus (300), Sida (200), Pavonia (150), Abutilon (100), Nototriche (100), Cristaria (75) e Gossypium (40). No Brasil, a família está representada por 68 gêneros e 735 espécies distribuídas por todo território (GRINGS e BOLDRINI, 2011).

O gênero *Pavonia* está amplamente distribuído nas Américas, principalmente no Sul dos Estados Unidos com mais de 200 espécies. No Brasil, existem 224 espécies distribuídas no Nordeste e na região Sudeste (ESTEVES, 2006). Algumas espécies do gênero possuem utilização medicinal comprovada. A *Pavonia odorata*, por exemplo, apresentou atividade citotóxica e antitumoral contra células do carcinoma de Erlich (SELVAN *et al.*, 2007). A espécie *Pavonia urens* possui atividade antimicrobiana contra *Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Fusarium culmorum*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas syringae* e *Erwinia amylovora* (DE BOER et al., 2005).

No que diz respeito aos metabólitos secundários do gênero *Pavonia*, pode-se citar a presença de óleos essenciais, saponinas, esteroides, triterpenos e flavonoides (DUBE e PUROHIT, 1973; TIWARI e MINOCHA, 1980; GARCIA, 2007; FERNANDES, 2013; CHAVES et al., 2013; MAZZOTTI et al., 2015).

A espécie alvo do presente estudo, *Pavonia varians* Moric (sinonímia: *Pavonia cardiosepala* Turcz), é uma espécie subarborescente perene que se desenvolve na região nordeste do Brasil, ocupando áreas de pastagens e lavouras, é conhecida popularmente por malva, cabeça-de-boi, malva-grossa, malva-cabeça-de-veado, malva-folha-de-figo e malva-peluda. (LEAL et al., 2013; MOREIRA e BRAGANÇA, 2011)

As folhas da *P. varians* são utilizadas na medicina popular para combater infecções do aparelho digestivo, bem como inflamações de boca e garganta (LEAL et al., 2013). Porém, os estudos sobre sua eficácia e seus metabólitos secundários ainda são escassos (MATOS, 1997; ROCHA et al., 2015)

Considerando a ausência de estudos sobre a espécie *Pavonia varians*, o presente trabalho visa o estudo fitoquímico pioneiro desta espécie, bem como a identificação de metabólitos secundários e avaliação de suas interações com prováveis alvos biológicos.

## **METODOLOGIA**

O material botânico foi coletado na região de Areia-PB e identificado pelo Prof. Dr. Leonardo P. Félix do CCA/UFPB. Uma exsiccata foi depositada no Herbário Jayme Coelho de Moraes, CCA/UFPB.

O material (7 kg de folhas) foi seco em estufa a 42°C e triturado, sendo o pó obtido das partes aéreas submetido à maceração com Etanol absoluto. A solução extrativa foi concentrada em rotaevaporador sobre pressão reduzida, obtendo-se assim o extrato etanólico bruto (EEB) (155 g).

Uma amostra do EEB foi utilizada para realização de reações de análises fitoquímicas para detecção de metabólitos secundários. Foram realizadas reações específicas para flavonoides, alcaloides, quinonas, esteroides, triterpenos, saponinas, taninos e cumarinas, segundo metodologia descrita por Matos (1997).

Para isolamento de substâncias do EEB, este foi submetido à partição líquido-líquido utilizando o solvente orgânico n-hexano, com finalidade de eliminar substâncias de baixa polaridade como pigmentos e lipídeos. A fase n-hexânica foi armazenada e a fase polar foi

utilizada para a purificação de compostos. Para tanto, foi realizada coluna cromatográfica utilizando o Sephadex LH-20 como fase estacionária e metanol como fase móvel. Depois de preparar a coluna, foram pesados 5,15 g do extrato da *P. varians* e solubilizados com um pouco de metanol, sendo esse material adicionado na coluna. Ao final da separação, foram obtidas 43 frações de aproximadamente 10 mL.

As frações obtidas foram secas e analisadas por cromatografia em camada delgada analítica comparativa (CCDA), utilizando padrões dos flavonoides quercetina, tilirosídeo e rutina para identificação da presença destas substâncias no extrato de *P. varians*. Após essa etapa, as placas foram eluídas com uma solução de metanol e clorofórmio (1:1). As placas foram expostas a luz UV ou a vapores de iodo para a visualização do resultado.

Após a análise da presença dos flavonoides, foi selecionada a proteína alvo para realização do *docking* molecular. A proteína alvo foi selecionada a partir de dados da literatura que apontam para a atividade hipoglicemiante de flavonoides (NINOMIYA et al., 2007; QIAO et al., 2011; YOUSUF et al., 2018). A proteína  $\alpha$ -amilase (PDB id: 3BAJ) com seu respectivo ligante (fármaco acarbose) foi obtida do Protein Data Bank (<http://www.rcsb.org/pdb/home/home.do>). A molécula a ser testada (ligante) foi desenhada e submetida ao *docking* usando o sistema *proteína rígida – ligante flexível*. Foi utilizado o software Autodock Vina. Para realização do *docking* (ligante–proteína, foi construído um *grid* no sítio de ligação, definido através de um ligante conhecido para a proteína. Após o *docking*, as interações não covalentes entre o ligante e os aminoácidos do sítio ativo foram analisadas e comparadas com o fármaco padrão.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados obtidos a partir da realização da triagem fitoquímica podem ser observados na Tabela 1.

Após os resultados obtidos na triagem, observou-se que os metabólitos de maior prevalência no extrato são os flavonoides e alcaloides. Não foram detectadas saponinas e quinonas nas partes aéreas da *P. varians*.

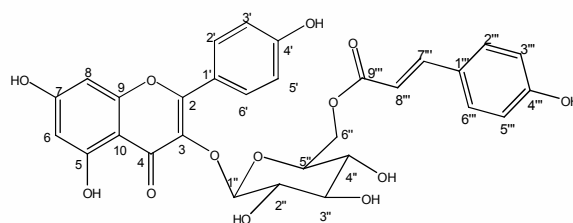
Após a cromatografia em coluna, as frações obtidas foram analisadas por CCDA e comparadas com flavonoides conhecidos. Após a análise, foi confirmada presença do flavonoide tilirosídeo no extrato de *P. varians*, através da comparação dos fatores de retenção.



**Tabela 1.** Resultado da triagem fitoquímica do extrato etanólico bruto de *Pavonia varians*.

Metabólitos Secundários	Extrato etanólico
Flavonoides	+++
Alcaloides	++
Esteroides e Triterpenos	+
Saponinas	-
Taninos	+
Cumarinas	+
Quinonas	-

O tilirosídeo (Figura 1) é um glicosídeo flavonoídico de ocorrência natural amplamente distribuído na família Malvaceae.



**Figura 1.** Estrutura química do Tilirosídeo.

Dentre várias atividades farmacológicas, a capacidade de diminuir a digestão de carboidratos e absorção de glicose tem sido descrita para o tilirosídeo, o que justificaria a utilização de várias espécies da família Malvaceae, incluindo espécies de *Pavonia*, como emagrecedoras e hipoglicemiantes (GOTO *et al.*, 2012). Estudos prévios também relatam a utilização de espécies do gênero *Pavonia* para tratamento de diabetes (CETTO *et al.*, 2005). Além das atividades citadas, o tilirosídeo possui efeito protetor da formação de ateroma nos vasos sanguíneos (SCHINELLA *et al.*, 2007).

Tendo em vista os relatos científicos do potencial hipoglicemiante do Tilirosídeo (NINOMIYA *et al.*, 2007; ZHU *et al.*, 2010; QIAO *et al.*, 2011; YOUSUF *et al.*, 2018), este composto foi avaliado *in silico* por meio de *docking* molecular, visando avaliar a sua interação com a enzima  $\alpha$ -amilase pancreática humana (PDB id: 3BAJ).

A  $\alpha$ -amilase é uma enzima digestiva que atua na digestão de carboidratos, sendo produzida no pâncreas e lançada na forma de suco pancreático no duodeno para agir sobre o

quimo. O substrato da enzima é composto por polissacarídeos, mais especificamente aqueles formados por ligações glicosídicas do tipo  $\alpha$ -(1 $\rightarrow$ 4), como o amido. Os polissacarídeos são hidrolisados pela  $\alpha$ -amilase e outras enzimas que atuam na digestão de carboidratos, como as  $\alpha$ -glicosidases, para gerar as unidades monossacarídicas que serão absorvidas para o sangue (PRAKASH e JAISWAL, 2010).

Substâncias como, por exemplo, o fármaco comercial Acarbose, capazes de interagir com essas enzimas digestivas inibindo sua ação, serão capazes de retardar a chegada da glicose no sangue, produzindo efeitos hipoglicemiantes (YOUSUF et al., 2018).

Os resultados obtidos a partir do *docking* molecular indicaram energia de ligação para o tilirosídeo e o alvo de  $-9,4$  kcal/mol. Nas Figuras 2 e 3, é possível visualizar a estrutura do complexo *ligante-proteína alvo* formado pela proteína 3BAJ e pelo tilirosídeo.

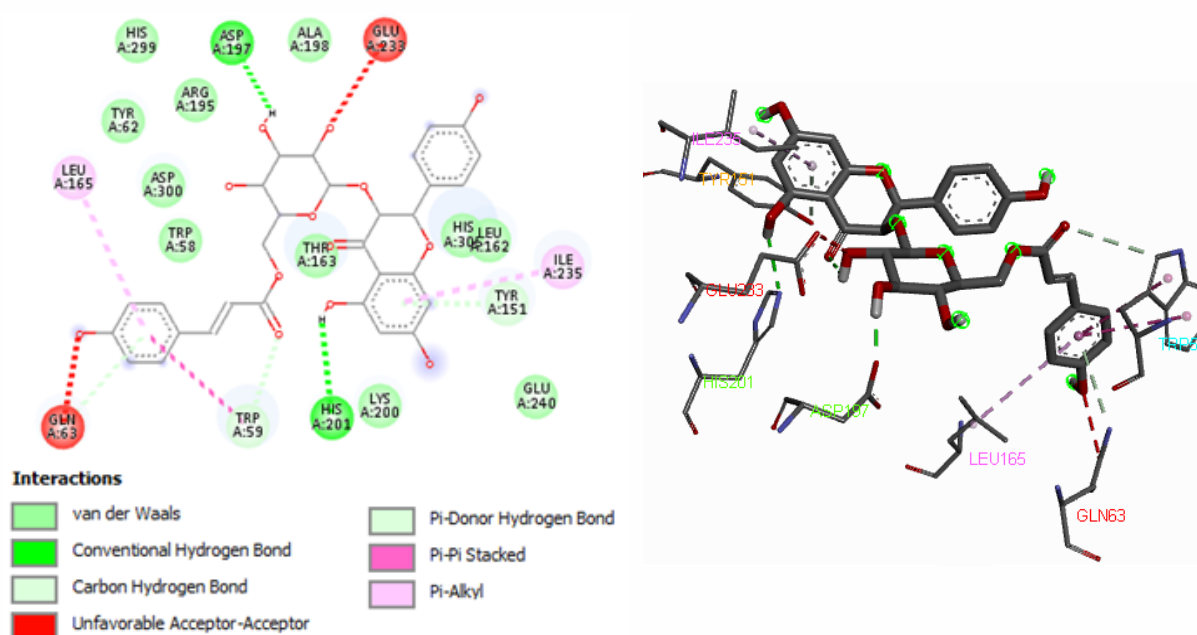
A proteína  $\alpha$ -amilase é um dos alvos de ligação do fármaco acarbose, que se liga no sítio ativo da enzima e inibe a sua atividade. A acarbose também foi submetida ao *docking* molecular (Figuras 4 e 5) apresentando energia de ligação com a proteína alvo de  $-7,6$  kcal/mol, evidenciando que o tilirosídeo, por apresentar menor energia de ligação, liga-se com maior estabilidade com o sítio ativo do que o fármaco comercial.



**Figura 2.** Complexo *ligante-proteína alvo*, formado pela proteína 3BAJ e o tilirosídeo.

Como pode ser visualizado na Figura 3, os aminoácidos chave para interação com o tilirosídeo no sítio ativo foram o ácido aspártico (197), leucina (165), triptofano (59), treonina (163), histidina (201), tirosina (151) e isoleucina (235). As interações observadas foram dos

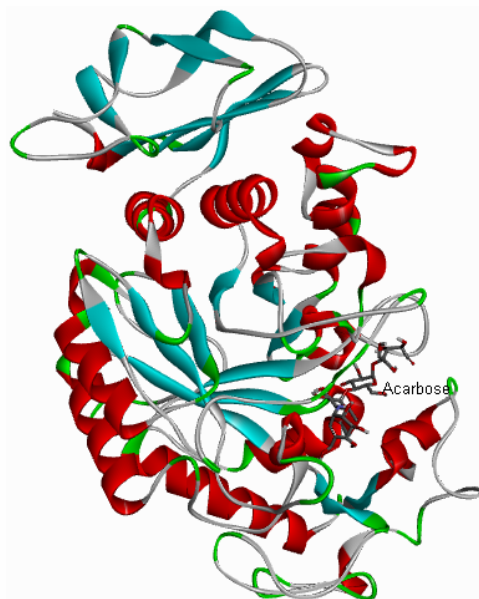
tipos: ligação de hidrogênio convencional (entre X–H···X', em que X é um heteroátomo); empilhamento Pi–Pi; interação Pi – grupo alquil, sendo principalmente interações do tipo hidrofóbicas e ligações de hidrogênio. Destaca-se o aparecimento de interações aceitador-aceitador classificadas como não favoráveis. O aparecimento desse tipo de interação possivelmente se deve ao fato de o *docking* ter sido feito do tipo *proteína rígida – ligante flexível*. Essa classe de *docking* impede que a proteína se adapte no processo de ancoragem do ligante. Uma consequência disso é que a energia de interação pode estar sendo superestimada.



**Figura 3.** Tilirosideo interagindo com os aminoácidos do sítio ativo da proteína 3BAJ.

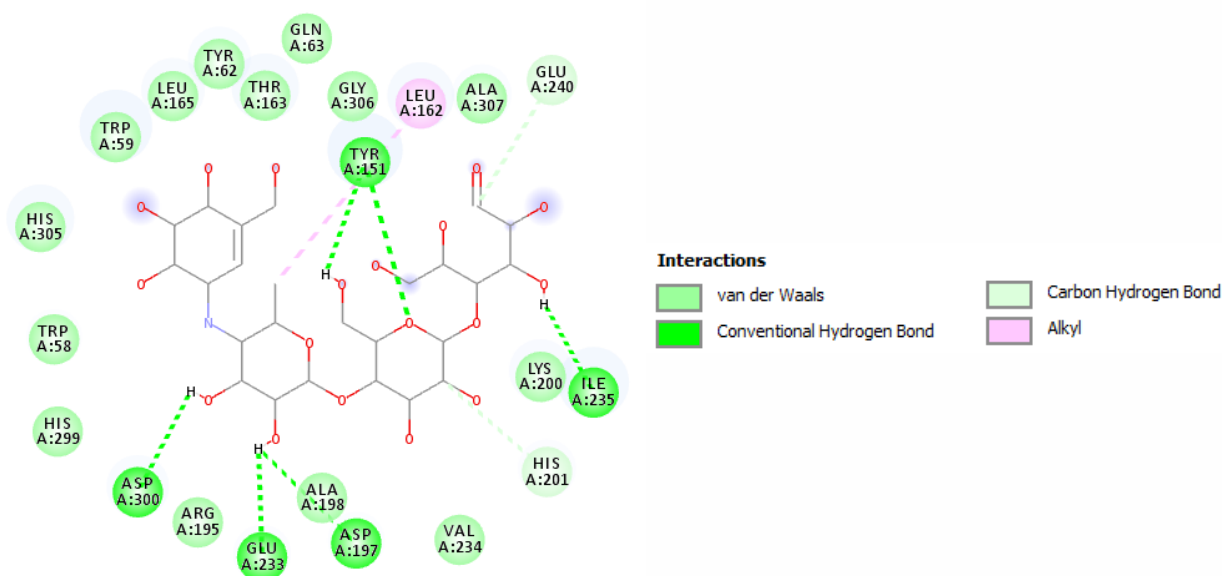
As Figuras 4 e 5 mostram os resultados obtidos no *docking* da acarbose com a proteína 3BAJ. Para esta molécula teste, os aminoácidos relevantes nas interações ocorridas foram ácido aspártico (197), tirosina (151), leucina (162), ácido glutâmico (233), histidina (201), isoleucina (235), ácido glutâmico (240) e ácido aspártico (300). De acordo com os resultados obtidos, os aminoácidos ácido aspártico (197), tirosina (151) e isoleucina (235) demonstraram-se cruciais para a interação de ambos os ligantes no sítio ativo.





**Figura 4.** Complexo *ligante-proteína alvo*, formado pela proteína 3BAJ e a acarbose.

De acordo com os testes realizados *in silico*, é possível sugerir que a proteína 3BAJ constitui um provável alvo farmacológico do tilirosídeo, no desenvolvimento do seu efeito hipoglicemiante já relatado na literatura (NINOMIYA et al., 2007; QIAO et al., 2011; YOUSUF et al., 2018).



**Figura 5.** Interações entre Acarbose com os aminoácidos do sítio ativo da proteína 3BAJ.

Os resultados obtidos corroboram com as evidências da ação hipoglicemiante do tilirosídeo e de espécies da família Malvaceae, uma vez que os resultados da interação do

tilirosídeo e acarbose com a proteína 3BAJ indicaram valores de energia de interação similares.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir dos resultados obtidos nas análises fitoquímicas foi possível verificar a presença de flavonoides como principais metabólitos secundários da espécie *P. varians*. O potencial farmacológico do tilirosídeo *in silico* foi avaliado e a proteína 3BAJ, que pode ser sugerida como provável alvo farmacológico do tilirosídeo, no desenvolvimento do seu efeito hipoglicemiante já relatado na literatura.

## REFERÊNCIAS

- ALVES, J. J. P.; LIMA, C. C.; SANTOS, D. B.; BEZERRA, P. D. F. Conhecimento popular sobre plantas medicinais e o cuidado da saúde primária: um estudo de caso da comunidade rural de Mendes, São José de Mipibu/RN. *Carpe Diem: Revista Cultural e Científica do UNIFACEX*, v. 13, p. 136-156, 2015.
- ANDREI, C. C.; FERREIRA, D. T.; FACCIONE, M.; FARIA, T. J. “Da Química Medicinal à Química Combinatória e Modelagem Molecular: Um Curso Prático”, São Paulo: Manole, 2012.
- BOLZANI, V.S. Biodiversidade, bioprospecção e inovação no Brasil. *Cienc. Cult.*, v.68, n.1, p. 04-05, 2016.
- CARNEIRO, F. M.; SILVA, M. J. P.; BORGES, L. L.; ALBERNAZ, L. C.; COSTA, J. D. P. Tendências dos estudos com plantas medicinais no Brasil. *Revista Sapiência*, v. 3, n. 2, p. 44-75, 2014.
- CETTO, A.A.; HEINRICH, M. 2005. Mexican Plants with Hypoglycaemic Effect used in the Treatment of Diabetes. *Journal of Ethnopharmacology*, 99: 325-348.
- CHAVES, O. S. et al. Secondary Metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the Vasorelaxant Activity of Cryptolepinone. *Molecules*. 8, 2769-2777, 2013.
- COLPO, J.F.; JAHNKE, S.M.; FÜLLER, T. Potencial inseticida de óleos de origem vegetal sobre *Grapholita molesta* (Busck) (Lepidoptera: Tortricidae). *Rev. Bras. Plantas Med.*, 16, 2, 2014.
- DE BOER, H. J; KOOL, A.; BROBERG, A.; MZIRAY, W. R.; HEDBERG, I.; LEVENFORS, J. J. Anti-fungal and anti-bacterial activity of some herbal remedies from Tanzania. *Journal Ethnopharmacology*, 96, 3, 461-469, 2005.
- DUBE, P.; PUROHIT, R.M. Chemical investigation of essential oils obtained from the rhizomes of *Pavonia odorata*. *Riechstoffe, Aromen, Koerperpflegemittel*, 3, 23, 149, 1973.
- ESTEVEZ, G. L. Flora da reserva Ducke, Amazonas, Brasil: Malvaceae. *Rodriguésia*, 57, 2, 505-506, 2006.

FERNANDES, M. M. M. S. Estudo fitoquímico pioneiro de *Pavonia cancellata* (L.) - Malvaceae. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, 2013.

GARCIA, C. M. Estudo fitoquímico e atividade biológica de *Pavonia distinguenda* A.st.-Hill. et Naudin e *Dorstenia brasiliensis* Lam. Tese de doutorado. Universidade Federal de Santa Maia, RS. 2007. Disponível em: <<http://www.dominiopublico.gov.br/download/texto/cp038493.pdf>>. Acessado em: 10 mai. 2019.

GRINGS, M.; BOLDRINI, I. I. *Sphaeralcea bonariensis* (Cav.) Griseb. (Malvaceae): nova ocorrência para o Brasil. *Revista Brasileira de Biociências*, 9, 3, 382-386, jul./set. 2011.

GOTO, T.; HORITA, M.; NAGAI, H.; NAGATOMO, A.; NISHIDA, N.; MATSUURA, Y.; NAGAOKA, S. Tiliroside, a glycosidic flavonoid, inhibits carbohydrate digestion and glucose absorption in the gastrointestinal tract. **Molecular Nutrition & Food Research**, p. 435–445, 2012.

HIKAL W. M., BAESHEN R. S., SAID-AL AHL H. A.H., UJHAZY K. Botanical insecticide as simple extractives for pest control. *Cogent Biology*, 3, 1-16, 2017.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. *Journal of Herbmed Pharmacology*, 7, 1-7, 2018.

KITCHEN, D. B.; DECORNEZ, H.; FURR, J. R.; BAJORATH, J. “Docking” and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews*, v. 3, p. 935-949, 2004.

LEAL, R. S; MACIEL, M. A. M.; DANTAS, T. N. C.; MELO, M. D.; PISSINATE, K.; ECHEVARRIA, A. Perfil Etnobotânico e Atividade Antioxidante de *Cleome spinosa* (Brassicaceae) e *Pavonia varians* (Malvaceae). **Revista Fitos**, [S.l.], v. 3, n. 03, p. 25-31, out. 2013. ISSN 2446-4775. Disponível em: <<http://revistafitos.far.fiocruz.br/index.php/revistafitos/article/view/79>>. Acesso em: 30 jun. 2019.

LENGAUER, T.; RAREY, M. Computational methods for biomolecular docking. *Curr. Opin. Struct. Biol.* v. 6, n. 3, p.402–406, 1996.

MATOS, F. J. A. Introdução à Fitoquímica Experimental. 2ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997, 141p

MAZZOTTI, et al. Constituintes fenólicos de *Pavonia glazioviana* GÜRKE: estudo fitoquímico pioneiro. In: X Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, Juazeiro da Bahia BA, 2015. Disponível em: <[http://www.plamevasf.univasf.edu.br/arquivos\\_anais/qum621.pdf](http://www.plamevasf.univasf.edu.br/arquivos_anais/qum621.pdf)> Acessado em 10 mai. 2019.

MOREIRA, H. J. C.; BRAGANÇA, H. B. N. Manual de identificação de plantas infestantes. Hortifrúti. FMC Agricultural Products, Campinas, 2011. 1017 p.

NINOMIYA, K.; MATSUDA, H.; KUBO, M.; MORIKAWA, T.; NISHIDA, N.; YOSHIKAWA, M. Potent anti-obese principle from *Rosa canina*: structural requirements and mode of action of trans-tiliroside. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007, 1;17(11):3059-64.

PEREIRA, L. R. A. B. Contribuição ao estudo fitoquímico de *Richardia grandiflora* (Cham & Schltdl.) Steud. (RUBIACEAE). Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, PB, 2011.

PINTO, E. de P. P.; AMOROZO, M. C. de M.; FURLAN, A. Conhecimento popular sobre plantas medicinais em comunidades rurais de Mata Atlântica–Itacaré, BA, Brasil. *Acta Botânica Brasilica*. v.20, n.4, p.751-762, 2006.

PRAKASH, O.; JAISWAL, N. Alpha-Amylase: an ideal representative of thermostable enzymes. *Appl Biochem Biotechnol*. v.160, n.8, 2401-2414, 2010

PUCKHABER, I. S., STIPANOVIC, R. D., BOST, G.A. Analyses for flavonoid aglycones in fresh and preserved Hibiscus flowers. Reprinted from: trends in new crop and uses, Alexandria: In. Jules Janick and Anna Whipkey. 556-563, 2002.

QIAO, W.; ZHAO, C.; QIN, N.; ZHAI, H. Y.; DUAN, H. Q. Identification of trans-tiliroside as active principle with anti-hyperglycemic, anti- hyperlipidemic and antioxidant effects from *Potentilla chinensis*. *J Ethnopharmacol*. 2011, 17;135(2):515-21.

ROCHA, J. A.; BOSCOLO, O. H.; FERNANDES, L. R. R. M. V. Etnobotânica: um instrumento para valorização e identificação de potenciais de proteção do conhecimento tradicional. *Interações*. Campo Grande, v. 16, n. 1, p. 67-74, 2015.

RODRIGUES, R. P.; MANTOANI, S. P.; DE ALMEIDA, J. R.; PINSETTA, F. R.; SEMIGHINI, E. P.; DA SILVA, V. B.;\* DA SILVA, C. H. P. “Estratégias de Triagem Virtual no Planejamento de Fármacos”, *Revista Virtual de Química*, v. 4, n. 6, p. 739-736, 2012.

SCHINELLA, G. R.; TOURNIER, H.A.; MÁÑEZ, S.; BUSCHIAZZO, P.M.; RECIO M.C.; RÍOS, J.L. Tiliroside and gnaphaliin inhibit human low density lipoprotein oxidation. *Fitoterapia*, v.78, n.1, p. 1-6, 2007.

SELVAN, V.T., KAKOTI, B.B., GOMATHI, P., KUMAR, D.A., ISLAM, A., GUPTA, M., MAZUMDER, U. K. Citotoxic and antitumor, activities of *Pavonia adorata* against Erlich’s ascites carcinoma cells bearing mice. *Pharmacology online*, 2, 453-477, 2007.

SILVA, M. L. Obtenção de derivados químicos de produtos naturais empregando catálise convencional e enzimática. 2012. Tese (Doutorado em Química) – Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, 2012.

SMITH, J. M.; VAN NESS, H. C.; ABBOTT, M. M. Introdução à Termodinâmica da Engenharia Química. 7 ed. Rio de Janeiro: LTC, 2007.

TELES, Y.C.F.; GOMES, R. A.; OLIVEIRA, M. S.; LUCENA, K. L.; NASCIMENTO, J. S.; AGRA, M. F.; IGOLI, J.O.; GRAY, A.I.; SOUZA, M. F. V.; Phytochemical investigation of *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl and evaluation of its antibacterial activity. *Química Nova*, v. 37, n. 9, p.1491-1495, 2014.

TIWARI, K.P.; MINOCHA, P.K. Pavophylline, a new saponin from the stem of *Pavonia zeylanica*. *Phytochemistry*. v. 19, n. 4, p. 701-704, 1980.

YOUSUF, S; KHAN, K. M.; SALAR, U.; CHIGURUPATI, S.; MUHAMMAD, M. T.; WADOOD, A.; ALDUBAYAN, M.; VIJAYAN, V.; RIAZ, M.; PERVEEN, S. 2'-Aryl and 4'-arylidene substituted pyrazolones: As potential  $\alpha$ -amylase inhibitors. *Eur J Med Chem*. v. 159, p. 47-58, 2018.