



Avaliação *in silico* e *in vitro* dos flavonoides vitexina, tilirosideo e 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi: Avaliação do FPS e predição da atividade anti câncer

In silico and *in vitro* evaluation of vitexin, tiliroside and 5,7-dihydroxy-3,8,4'-trimethoxy flavonoids: FPS evaluation and prediction of anti cancer activity

A. P. de Sousa^{1*}; M. K. dos S. Nunes¹; M. da S. Oliveira¹; D. A. Fernandes²; M. D. L. Ferreira²; L. V. Cordeiro²; H. D. da Silva Souza³; M. de F. V. de Souza²; H. de L. F. Pessoa¹; A. A. de Oliveira Filho⁴; R. de C. da Silveira e Sá¹

¹Departamento de Fisiologia e Patologia, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 58033-455, João Pessoa-PB, Brasil

²Departamento de Ciências Farmacêuticas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, 58033-455, João Pessoa-PB, Brasil

³Departamento de Química, Centro de Ciências Exatas e da Natureza, Federal Universidade Federal da Paraíba, 58033-455, João Pessoa-PB, Brasil

⁴Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Federal de Campina Grande, 58708-110, Patos-PB, Brasil

*aleson_155@hotmail.com

(Recebido em 03 de novembro de 2020; aceito em 15 de dezembro de 2020)

Os produtos naturais têm sido utilizados para combater os crescentes efeitos danosos causados pela exposição solar, adicionando fórmulas químicas a compostos ou substâncias naturais para potencializar o efeito protetor na pele. Através de análises *in silico* e *in vitro*, o presente estudo avaliou o efeito farmacológico contra o câncer de pele e o fator de proteção solar de três flavonoides: Hv-1 (Kaempferol-3-O-β-D- (6''-Ep-coumaril) glucopiranosídeo), Pg-1 (5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi) e Wv-1 (5,7,4'-trihidroxi-flavona-8-C-β-glucopiranosídeo), bem como seus respectivos compostos naturais (extratos etanólicos brutos – EEBs e frações diclorometano/clorofórmio – FC/FD), oriundos de processos de extração em espécies da família Malvaceae. Os resultados da análise *in silico* demonstraram que o Pg-1 possui maior probabilidade no potencial antineoplásico para o tratamento do sarcoma, do carcinoma, do melanoma e do câncer de células escamosas, enquanto o Hv-1 apresenta efeito antineoplásico no combate ao melanoma e ao câncer nas células escamosas. O Wv-1 apresentou baixa ativação antineoplásica em neoplasias do sistema tegumentar. A análise *in vitro* revelou que os compostos dos EEBsHv e FDHv, e as frações (FCWv, FDHv e FCPg) tiveram elevado fator de proteção solar (25,01_{FPS}). O estudo das substâncias isoladas mostrou que o Wv-1 não produziu efeito protetor significativo no espectro UVB, contudo o Hv-1 e o Pg-1 apresentaram efeitos semelhantes, com alto nível de proteção (25,01_{FPS}). Os dados indicam que os compostos analisados poderiam tornar-se alternativas terapêuticas como fitoterápicos e as moléculas isoladas, candidatas promissoras a fitofármacos com efeito fotoprotetor e atividade anticâncer no sistema tegumentar.

Palavras-chave: produtos naturais, antineoplásico, fator de proteção solar

Natural products have been used to combat the increasing damaging effects of sun exposure with the addition of chemical formulas to natural compounds or substances to enhance the protective effect on the skin. Using *in silico* and *in vitro* analyzes, the present study evaluated the pharmacological effect on the treatment of skin cancer and the solar protection factor of three flavonoids: Hv-1 (Kaempferol-3-O-β-D- (6''-Ep-coumaril) glucopyranoside), Pg-1 (5,7-dihydroxy- 3,8,4'-trimethoxy) and Wv-1 (5,7,4'-trihydroxyflavone-8-C-β-glucopyranoside) as well as their respective natural compounds (crude ethanolic extracts - CEEs and dichloromethane/chloroform fractions - DF/CF) obtained by extraction processes from species of the Malvaceae family. The results of the *in silico* analysis demonstrated that Pg-1 has greater probability in the antineoplastic potential against sarcoma, carcinoma, melanoma and squamous cell cancer, while Hv-1 exhibited an antineoplastic effect against melanoma and squamous cells cancer. Wv-1 showed low antineoplastic activation against neoplasms of the integumentary system. The *in vitro* analysis revealed that the CEEsHv and DFHv compounds and the fractions (CFWv, DFHv and CFPg) displayed high solar protection factor (25.01_{SPF}). The analysis of the isolated substances showed that Wv-1 did not produce a significant protective effect on the UVB spectrum; however Hv-1 and Pg-1 presented similar effects with a

high level of protection (25.01_{SPF}). The data indicate that the analyzed compounds could become therapeutic alternatives as phytotherapeutics, and the isolated molecules, promising candidates as phytopharmaceuticals with photoprotective effect and anticancer activity in the integumentary system.

Keywords: natural products, antineoplastic, solar protection factor

1. INTRODUÇÃO

As doenças crônicas representam mundialmente a principal causa de mortalidade, dentre elas, o câncer configura-se como a enfermidade de maior recorrência na população. O câncer é caracterizado pelo crescimento desordenado e descontrolado de algumas células, que se difundem por tecidos e órgãos, afetando todas as idades e sexos, e com elevada predisposição em idosos, indivíduos geneticamente suscetíveis ou com estilo de vida não saudável [1].

A terapia empregada para o combate ao câncer baseia-se na combinação da remoção cirúrgica do achado clínico com a quimioterapia convencional. Porém, o grande problema do tratamento quimioterápico é que os fármacos utilizados, apesar de atacarem as células cancerosas, afetam também as células saudáveis, o que aumenta a ocorrência de reações adversas no paciente [2].

Os fármacos disponíveis no mercado, em sua maioria, são derivados direta ou indiretamente de produtos naturais. As plantas medicinais são fontes de substâncias bioativas, que possuem grande diversidade estrutural de metabólitos, tais como: terpenos, alcaloides, saponinas, esteroides, taninos e os flavonoides, todos com diversas propriedades farmacológicas [3]. Assim sendo, observa-se que produtos naturais aparecem como alternativa viável de baixo custo e com menos efeitos colaterais, no que se refere à terapêutica do câncer. Os flavonoides são compostos polifenólicos presentes na dieta humana em alimentos de origem vegetal. Essas substâncias têm demonstrado eficácia como compostos antimicrobianos, anti-inflamatórios, imunomoduladores e antioxidantes. Por isso, dietas ricas em frutas, verduras e legumes podem auxiliar na proteção contra o estresse oxidativo, inflamação crônica e câncer, uma vez que são fontes de substâncias capazes de neutralizar a ação dos radicais livres no organismo [4, 5].

O pico de radiação ultravioleta (UV) ocorre na faixa entre os trópicos (alto sol, baixo ozônio); o Brasil é considerado um país tropical com geolocalização que atribui uma maior incidência de radiação solar sobre o território [6]. A fração ultravioleta A (UVA 321 - 400) possui radiação que penetra profundamente na pele e atinge a derme, ocasionando lesões cutâneas responsáveis pela incidência de câncer de pele do tipo carcinoma e melanoma. Já a fração ultravioleta B (UVB 290 – 320) incide na epiderme e derme, elevando as reações fotoquímicas e interações secundárias, que geram radicais livres capazes de promover estresse oxidativo e, conseqüentemente, danos às células [7, 8].

Os produtos naturais têm sido utilizados contra os crescentes efeitos danosos do sol com o desenvolvimento de preparações tópicas naturais combinadas a filtros químicos para proteger a pele em toda a faixa de exposição UVA e UVB [9]. Portanto, os metabólitos secundários de plantas como os flavonoides são candidatos promissores, estas moléculas possuem diversos efeitos bioativos: antioxidantes naturais no sequestro de radicais livres, favorecer a absorção UV e promove a inibição da melanogênese, além de relatos de baixos efeitos citotóxicos e colaterais [10].

Dessa forma, o presente estudo visou avaliar, através de análises *in silico* e *in vitro*, o efeito farmacológico preditivo no tratamento de câncer de pele e a determinação do fator de proteção solar dos flavonoides tilirosídeo (Kaempferol-3-O-β-D- (6''-Ep-coumaril) glucopiranosídeo), Pg-1 (5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi) e vitexina (5,7,4'-trihidroxi-flavona-8-C-β-glucopiranosídeo), bem como seus respectivos compostos naturais (extratos etanólicos brutos – EEBs e frações diclorometano/clorofórmio – FD/FC), oriundos do processo de extração em espécies da família Malvaceae.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Análise *in silico*

A estrutura química das substâncias tilirosídeo (Kaempferol-3-O- β -D-(6''-Ep-coumaril) glucopiranosídeo), Pg-1 (5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi) e vitexina (5,7,4'-trihidroxi-8-C- β -glucopiranosídeo) foi obtida na base de dados Pubchem[®] (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) (Figura 1). A previsão dos espectros de atividade das substâncias foi determinada pelo *software* PASS online[®] (<http://www.pharmaexpert.ru/passonline/>), tendo sido utilizado o espectro de atividade prevista de um composto como probabilidade de ser ativo (Pa) ou probabilidade de ser inativo (Pi). Quando Pa é maior que Pi, o composto é considerado experimentalmente ativo [11]. Foram abordados a ação preditiva antineoplásica no tratamento do câncer que envolve o sistema tegumentar (sarcoma, carcinoma, melanoma e carcinoma de células escamosas).

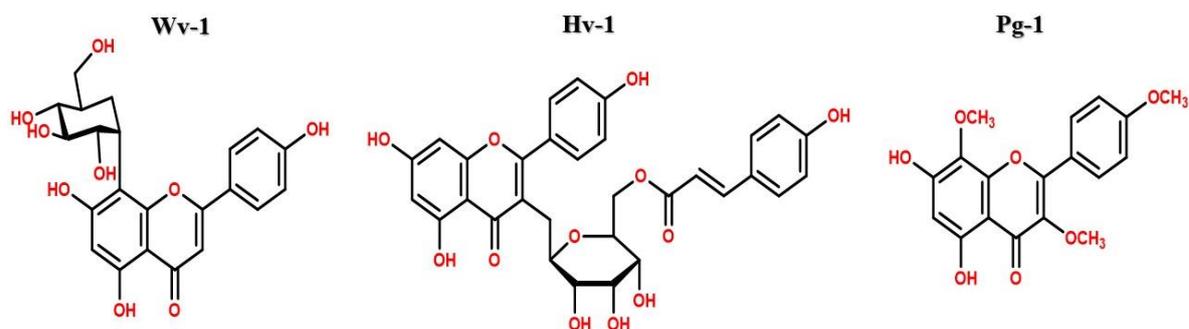


Figura 1. Estruturas dos flavonoides obtidos de espécies da família Malvaceae. Vitexina (Wv-1), Tilirosídeo (Hv-1) e 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona (Pg-1)

2.2 Análise *in vitro*

2.2.1 Material vegetal

As partes aéreas de *Pavonia glazioviana* e *Helicteres velutina* foram coletadas em fevereiro 2015, em Jeremoabo (Bahia, Brasil) cujas coordenadas são 09°53'15.5" a 09°44'34.6"S e 38°49'36,1" a 38°52'20.4"W, e identificadas pela Profa. Adilva de Souza Conceição da Universidade do Estado da Bahia (UNEB). As espécies vegetais foram registradas (números de registro: 28709 e 28709-1, respectivamente) e depositadas no Herbário da UNEB (HUNEB, Coleção Paulo Afonso). As partes aéreas de *Waltheria viscosissima* foram coletadas em agosto de 2013, em Santa Rita (Paraíba, Brasil) cujas coordenadas são 07°06'59"S e 34°58'52"W. A planta foi identificada pela Profa. Maria de Fátima Agra da Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e, posteriormente, registrada e depositada no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (número MF Agra 21709) da UFPB (João Pessoa, Brasil).

O material vegetal foi seco em estufa de ar circulado a 40 °C, pulverizado e macerado com etanol 95% (5 L) por 72 horas. A solução de extrato foi evaporada utilizando o rotaevaporador sob pressão reduzida a 40 °C para a produção dos EEBs. Em seguida, foi realizada a separação por cromatografia líquido-líquido, usando hexano, diclorometano (CH₂Cl₂)/clorofórmio (CHCl₃), acetato de etila e n-butanol, o que resultou nas respectivas frações, além da fração hidroalcoólica. As frações diclorometano/clorofórmio foram submetidas a procedimentos cromatográficos e espectroscópicos, resultando no isolamento e caracterização estrutural dos três flavonoides avaliados neste estudo (Figura 2).

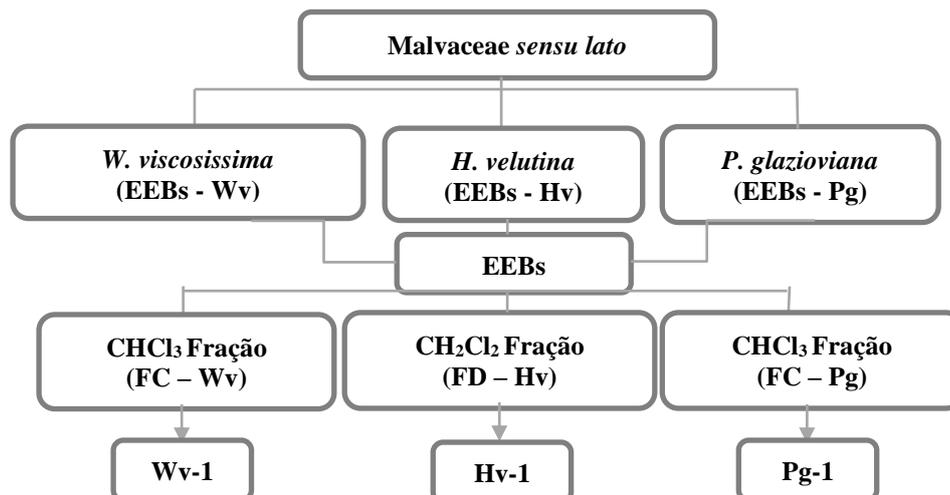


Figura 2. Obtenção de extratos (EEBs), frações e substâncias isoladas de espécies da família Malvaceae sensu lato.

Todas as amostras utilizadas foram cedidas pela equipe da Prof^a Maria de Fátima Vanderlei de Souza (UFPB) e os procedimentos de obtenção e determinação estrutural foram descritos em trabalhos anteriores [12, 13, 14]. Os flavonoides obtidos receberam as seguintes identificações: Wv-1 (Vitexina), Hv-1 (Tilirosideo) e Pg-1 (5,7- dihidroxi-3,8,4'-trimethoxi flavona).

2.2.2 Determinação do fator de proteção solar - FPS

Na determinação do fator de proteção solar (FPS), foi utilizado o método espectrofotométrico de amostras em solução adaptado por Mansur. O método propõe a análise das soluções contendo substâncias testes (EEBsWv, EEBsHv, EEBsPg, FCWv, FDHv, FCPg, Wv-1, Hv-1 e Pg-1), alcançando a concentração final de 2mL e diluição em etanol. Para tanto, as frações foram previamente solubilizadas em água deionizada, levadas ao vortex e, em seguida, diluídas em solução alcoólica (álcool etílico PA). As soluções foram submetidas às leituras de suas absorvâncias, de 5 em 5 nm, utilizando-se cubetas de quartzo em espectrofotômetro na faixa do UV (290 a 320 nm). Em seguida, os valores de absorvância obtidos foram substituídos na equação adaptada por Mansur et al. (1986) [15], que relaciona o produto entre o efeito eritematogênico (EE) e a intensidade da radiação (I), que é constante em cada comprimento de onda. Os testes foram feitos em triplicatas.

Equação matemática utilizada no método de Mansur et al. (1986) [15].

$$FPS \text{ espectrofotométrico} = FC \cdot \sum_{290}^{320} EE(\lambda) \cdot I(\lambda) \cdot Abs(\lambda)$$

Onde: FC = fator de correção (= 10);

EE(λ) = efeito eritematogênico da radiação solar em cada comprimento de onda (λ);

I(λ) = intensidade da radiação solar em cada comprimento de onda (λ);

Abs(λ) = leitura da absorvância obtida da amostra em cada comprimento de onda (λ).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A análise *in silico* que determinou a probabilidade de ação farmacológica das substâncias Wv-1, Hv-1 e Pg-1 demonstrou que as moléculas possuem uma boa probabilidade de ativação (Pa), em relação aos valores de probabilidade de inativação (Pi), para as diferentes neoplasias que atingem o sistema tegumentar, como: pele, mucosas e células escamosas. O presente estudo revelou que o Pg-1 apresentou melhor probabilidade de ação antineoplásica no tratamento do sarcoma,

carcinoma, melanoma e câncer de células escamosas, quando comparado às demais substâncias testadas (Wv-1 e Hv-1). O ensaio *in silico* ainda evidenciou que o Hv-1 possui melhor probabilidade de ativação farmacológica antineoplásica em relação ao Wv-1 no combate ao melanoma e às células escamosas (Tabela 1).

Tabela 1. Probabilidade de fármacos com ação antineoplásica no tratamento de câncer de pele

	Wv-1		Hv-1		Pg-1	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
*Sarcoma	0,259	0,026	0,216	0,044	0,304	0,017
*Carcinoma	0,196	0,031	0,210	0,028	0,283	0,016
*Melanoma	0,194	0,059	0,230	0,043	0,396	0,012
*Células escamosas	0,174	0,028	0,238	0,017	0,347	0,009

* Antineoplásico; Pa: Probabilidade de ativação, Pi: Probabilidade de inativação

Análises *in vitro* corroboram os resultados descritos para as moléculas investigadas neste estudo. A atividade antineoplásica de um flavonoide análogo ao Pg-1 utilizando ensaios com cultura de células de fibrosarcoma revela potencial antineoplásico [16]. O efeito do Hv-1 contra células de câncer de pele [17], e o efeito antineoplásico da Wv-1 em células de câncer de mama e ovário [18] são alguns exemplos descritos na literatura sobre a ação farmacológica destas moléculas. Os ensaios também revelaram o potencial de inibição e proliferação de células cancerígenas *in vitro*.

No entanto, os mecanismos de inibição de cada molécula, em relação aos diferentes tipos de câncer citados, necessitam de maiores evidências para a determinação de seus mecanismos de ação. O grande desafio das terapias anticâncer é o dano celular e para que este efeito seja minimizado, a busca por substâncias naturais antineoplásicas de ação comprovada deve visar à eliminação das células doentes, com menor ou nenhum efeito adverso nas células normais [19].

As substâncias naturais têm sido utilizadas na elaboração de cosméticos como um fator adjuvante dos benefícios desses produtos, que apresentam ação antioxidante, anti-inflamatória e de citoproteção. Com isso, no desenvolvimento de fitocosméticos, há um aumento de preparações tópicas que utilizam combinações de filtros químicos e físicos com substâncias naturais para proteger e cuidar da pele [20]. No presente estudo, foi realizada a análise *in vitro* do fator de proteção solar dos EEBsWv, EEBsHv, EEBsPg, FCWv, FDHv e FCPg (Tabela 2).

Tabela 2. Fator de proteção solar (FPS) em compostos da família Malvaceae

Concentração	H. velutina		W. viscosissima		P. glazioviana	
	EEBs	FD	EEBs	FC	EEBs	FC
50 µg/mL	3,773	5,671	2,949	4,056	1,252	3,025
100 µg/mL	5,197	11,58	3,884	6,897	2,142	6,227
500 µg/mL	25,01	25,01	17,14	25,01	8,886	25,01
1000 µg/mL	25,01	25,01	25,01	25,01	16,45	25,01

EEBs: Extratos Etanólicos Brutos; FD: Fração Diclorometano; FC: Fração Cloroformica

A resolução RDC nº 30 de 2012 da Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) estabelece o regulamento técnico científico sobre formulações de protetores solares, cujo fator mínimo de proteção solar deve ser $> 6_{FPS}$ [21]. De acordo com os dados obtidos na análise *in vitro*, os extratos com potencial efeito foram: EEBsWv, EEBsHv e EEBsPg, estes compostos obtiveram fator de proteção solar significativo $> 6_{FPS}$ nas concentrações de 500 µg/mL a 1000 µg/mL. As substâncias dos EEBsHv e FDHv, provenientes da espécie *Helicteres velutina*, obtiveram elevado efeito de proteção com (25,01_{FPS}), quando comparado com aquelas presentes nas outras espécies vegetais analisadas. Vale destacar que todas as frações de FCWv, FDHv e FCPg demonstraram alto índice no fator de proteção solar em concentrações de 500 µg/mL a 1000 µg/mL.

Em estudos prévios realizados com extratos de framboesa *Rubus chingii*, o potencial bioativo dos flavonoides contidos no extrato foi avaliado, revelando a ocorrência de várias propriedades

biológicas, incluindo a atividade antioxidante, anti-inflamatória, antitumoral, e de redução do número de melanócitos, com aplicação na proteção UV [22]. Além disso, foi evidenciado que os flavonoides são inibidores naturais da tirosinase, enzima importante para a biossíntese de melanina, o que indica uma possível ação deste composto no controle da melanogênese [23]. Tais achados dão respaldo aos resultados apresentados, uma vez que as substâncias dos EEBsWv, EEBsHv, EEBsPg, FCWv, FDHv e FCPg são majoritariamente flavonoides.

A avaliação do fator de proteção solar do Wv-1, Hv-1 e Pg-1 revelou que o Wv-1 não produziu efeito protetor significativo no espectro UVB, enquanto o Hv-1 e Pg-1 tiveram efeitos semelhantes, com alto nível de proteção (25,01_{FPS}), em concentrações de 100 µg/mL a 1000 µg/mL (Tabela 3).

Tabela 3. Fator de Proteção Solar (FPS) dos flavonoides

	Concentração (µg/mL)			
	50 µg/mL	100 µg/mL	500 µg/mL	1000 µg/mL
Wv-1	3,64	1,30	3,09	4,66
Hv-1	18,31	25,01	25,01	25,01
Pg-1	19,16	21,86	25,01	25,01

O isolado Wv-1 possui diversas aplicações farmacológicas, entre elas as atividades antioxidante e antitumoral, e a inibição do estresse oxidativo [24]. Entretanto, não há efeito fotoprotetor descrito para flavonoides obtidos da espécie *W. viscosissima*, apesar dos compostos encontrados nos EEBsWv e FCWv terem moderado efeito fotoprotetor, sugere-se que a atividade pode ser resultante do sinergismo com outras moléculas presentes nos extratos vegetais.

Em relação ao Hv-1 e o Pg-1, estudos sobre a produção de fitocosméticos, preparados com uma combinação de sorbitol e Hv-1, mostraram a ação anti-inflamatória do composto, com proteção das camadas da pele (epiderme e derme), durante procedimentos estéticos, ao proporcionar efeitos calmante e relaxante na área tratada [25]. Já em ensaios desenvolvidos com extratos de folhas de *Blakiella bartsiiifolia*, ricos em flavonoides, contendo inclusive uma molécula análoga ao Pg-1, o fator de proteção solar foi semelhante ao das moléculas isoladas, sugerindo que a proteção UVB se deve à defesa natural das folhas dessas plantas presentes em ecossistemas tropicais expostos a forte incidência solar [26]. Estes dados estão de acordo com os achados descritos neste estudo que indicam que os produtos extraídos de *H. velutina* (EEBsHv, FCHv e Hv-1) e *P. glazioviana* (EEBsPg, FCPg e Pg-1) possuem efeito de fotoproteção, além de terem atividade antineoplásica no tratamento do câncer de células e tecidos epiteliais e de revestimento.

4. CONCLUSÃO

O potencial farmacológico preditivo dos flavonoides Wv-1, Hv-1 e Pg-1, demonstrados pela análise *in silico*, indica a possibilidade de maior ação antineoplásica do Pg-1 para combater o sarcoma, o carcinoma, o melanoma e o câncer de células escamosas, quando comparado às demais substâncias. O Hv-1 possui melhor probabilidade de atividade antineoplásica para o tratamento do melanoma e do câncer nas células escamosas. Entretanto, o Wv-1 possui baixa probabilidade de atividade antineoplásica nas diferentes neoplasias que atingem o sistema tegumentar. A análise *in vitro* para determinação do FPS revelou que os compostos dos EEBsHv e o FDHv tiveram elevado índice de fator de proteção solar (25,01_{FPS}), destacando-se que todas as frações das espécies vegetais investigadas (FCWv, FDHv e FCPg) demonstraram alto potencial de fotoproteção (25,01_{FPS}). A relação do efeito fotoprotetor das substâncias isoladas mostrou que o Wv-1 não produziu efeito significativo para proteção no espectro UVB, contudo Hv-1 e Pg-1 tiveram efeitos semelhantes, com alto nível de proteção (25,01_{FPS}) em concentrações de 100 µg/mL a 1000 µg/mL. Logo, as moléculas isoladas são candidatas promissoras para maiores investigações da probabilidade do seu potencial anticâncer e fotoprotetor.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brandão HN, David JP, Couto RD, Nascimento JAP, David Jorge M. Química e farmacologia de quimioterápicos antineoplásicos derivados de plantas. *Quím Nova*. 2010;33(6):1359-1369, doi: 10.1590/S0100-40422010000600026
2. Rahman M, Hasan MR. Cancer metabolism and drug resistance. *Metabolites*. 2015;5(4):571-600, doi: 10.3390/metabo5040571
3. Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharm*. 2005;100(1-2):72-79, doi: 10.1016/j.jep.2005.05.011
4. Bortoluzzi MM, Schmitt V, Mazur CE. Efeito fitoterápico de plantas medicinais sobre a ansiedade: uma breve revisão. *Res, Soc Develop*. 2020;9(2):47, doi: 10.33448/rsd-v9i1.1504
5. Mishra T, Kondepati AK, Pasumarthi SD, Chilana GS, Devabhaktuni S, Singh PK. Phytotherapeutic antioxidants. *Asian J Med Sci*. 2020;11(2):96-100, doi: 10.3126/ajms.v11i2.26465
6. Liley JB, McKenzie RL. Where on Earth has the highest UV. *UV Radiation and its Effects: an update*. 2006;68:36-37.
7. Arimon M, Takeda S, Post KL, Svirsky S, Hyman BT, Berezovska O. Oxidative stress and lipid peroxidation are upstream of amyloid pathology. *Neurobiol disease*. 2015;84:109-119, doi: 10.1016/j.nbd.2015.06.013.
8. Romanhole RC, Ataíde JA, Cefali LC, Moriel P, Mazzola PG. Photostability study of commercial sunscreens submitted to artificial UV irradiation and/or fluorescent radiation. *J Photochem Photobiol B: Biol*. 2016;162:45-49, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2016.06.011.
9. Munhoz VM, Lonni AASG, de Mello JCP, Lopes GC. Avaliação do fator de proteção solar em fotoprotetores acrescidos com extratos da flora brasileira ricos em substâncias fenólicas. *J Basic Appl Pharm Sci*. 2012;33(2):225-232.
10. Lu YH, Chen J, Wei DZ, Wang ZT, Tao XY. Tyrosinase inhibitory effect and inhibitory mechanism of tiliroside from raspberry. *J Enzyme Inhibition Med Chem*. 2009;24(5):1154-1160, doi: 10.1080/14756360802694252
11. Rakib A, Ahmed S, Islam MA, Haye A, Uddin SN, Uddin MMN, Hossain MK, Paul A, Emran TB. Antipyretic and hepatoprotective potential of *Tinospora crispa* and investigation of possible lead compounds through in silico approaches. *Food Sci Nutr*. 2020;8(1):547-556, doi:10.1002/fsn3.1339
12. Fernandes DA, Barros RPC, Teles YCF, Oliveira LHG, Lima JB, Scotti MT, Nunes FC, Conceição AS, Souza MDFV. Larvicidal Compounds Extracted from *Helicteres velutina* K. Schum (Sterculiaceae) Evaluated against *Aedes aegypti* L. *Molecules*. 2019;24:2315, doi:10.3390/molecules24122315
13. Ferreira MDL, Fernandes DA, Nunes FC, Teles YC, Rolim YM, Silva CMD, Albuquerque JBL, Agra MF, de Souza MDF. Phytochemical study of *Waltheria viscosissima* and evaluation of its larvicidal activity against *Aedes aegypti*. *Rev Bras Farmacogn*. 2019;29(5):582-590, doi:10.1016/j.bjp.2019.05.008
14. Oliveira MDS. 2019. Estudo fitoquímico de *Pavonia glazioviana* Gurke e *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae), preparação de derivados de criptolepinona, avaliação antimicrobiana e antioxidante dos compostos obtidos [tese]. João Pessoa (PB): Universidade Federal da Paraíba; 2019. 201 p.
15. Mansur JDS, Breder MNR, Mansur MCDA, Azulay RD. Determinação do fator de proteção solar por espectrofotometria. *An Bras Dermatol*. 1986;61(3):121-124.
16. Jahaniani F, Ebrahimi SA, Rahbar-Roshandel N, Mahmoudian M. Xanthomicrol is the main cytotoxic component of *Dracocephalum kotschyii* and a potential anti-cancer agent. *Phytochem*. 2005;66(13):1581-1592, doi: 10.1016/j.phytochem.2005.04.035
17. Rao YK, Geethangili M, Fang SH, Tzeng YM. Antioxidant and cytotoxic activities of naturally occurring phenolic and related compounds: a comparative study. *Food Chem Toxicol*. 2007;45(9):1770-1776, doi: 10.1016/j.fct.2007.03.012
18. Zhou Y, Liu YE, Cao J, Zeng G, Shen C, Li Y, Zhou M, Chen Y, Pu W, Potters L, Shi YE. Vitexins, nature-derived lignan compounds, induce apoptosis and suppress tumor growth. *Clin Cancer Res*. 2009;15(16):5161-5169, doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-0661
19. Greenwell M, Rahman PKSM. Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *Int J Pharm Sci Res*. 2015;6(10):4103, doi: 10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4103-12
20. Munhoz VM, Lonni AASG, Mello JCP, Lopes GC. Avaliação do fator de proteção solar em fotoprotetores acrescidos com extratos da flora brasileira ricos em substâncias fenólicas. *J Basic Appl Pharm Sci*. 2012;33(2).
21. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC nº 30, de 1º de junho de 2012. Aprova o Regulamento Técnico Mercosul sobre Protetores Solares em Cosméticos e dá outras providências. *Diário Oficial da União*. 4 jun 2012;(Seção 1):83-84.

22. Lu YH, Chen J, Wei DZ, Wang ZT, Tao XY. Tyrosinase inhibitory effect and inhibitory mechanism of tiliroside from raspberry. *J Enzyme Inhibition Med Chem.* 2009;24(5):1154-1160, doi:10.1080/14756360802694252
23. Simões MM, Silva Leite MFM, Marques FMC, Santos B, Medeiros MMAC, Oliveira Filho AA. Análise do perfil fitoquímico e da atividade fotoprotetora do extrato aquoso de *Plectranthus ornatus* codd. (boldo chinês). *Rev Bras Educ Saúde.* 2020;10(1):156-161, doi:10.18378/rebes.v10i1.7953
24. Nigam M, Saklani S, Plygun S, Mishra AP. Antineoplastic potential of the *Vitex* species: An overview. *Bol latinoam del Caribe pl med arom.* 2018;17(5):492-502.
25. Pieczykolan A, Pietrzak W, Nowak R, Pielczyk J, Łamacz K. Otimização das Condições de Extração para Determinação de Tilirosídeo em Flores de *Tilia* L. Usando um Método LC-ESI-MS / MS. *J Anal Methods Chem.* 2019; doi: 10.1155/2019/9052425
26. Calcagno-Pissarelli MP, Alonso-Amelot M, Mora R, Rodríguez D, Núñez JLÁ. Foliar exudates of *Blakiella bartsiifolia* (SF Blake) Cuatrec. (Asteraceae, Astereae). A preliminary study of the chemical composition. *Advances Quím.* 2010;5(3):161-166.