

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das ciências farmacêuticas**



Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)

3

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das ciências farmacêuticas**



Débora Luana Ribeiro Pessoa  
(Organizadora)

3

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

**Editora chefe**

Profª Drª Antonella Carvalho de Oliveira

**Editora executiva**

Natalia Oliveira

**Assistente editorial**

Flávia Roberta Barão

**Bibliotecária**

Janaina Ramos

**Projeto gráfico**

Camila Alves de Cremo

Luiza Alves Batista

Maria Alice Pinheiro

Natália Sandrini de Azevedo

**Imagens da capa**

iStock

**Edição de arte**

Luiza Alves Batista

2021 by Atena Editora

Copyright © Atena Editora

Copyright do texto © 2021 Os autores

Copyright da edição © 2021 Atena Editora

Direitos para esta edição cedidos à Atena Editora pelos autores.

Open access publication by Atena Editora



Todo o conteúdo deste livro está licenciado sob uma Licença de Atribuição Creative Commons. Atribuição-Não-Comercial-NãoDerivativos 4.0 Internacional (CC BY-NC-ND 4.0).

O conteúdo dos artigos e seus dados em sua forma, correção e confiabilidade são de responsabilidade exclusiva dos autores, inclusive não representam necessariamente a posição oficial da Atena Editora. Permitido o *download* da obra e o compartilhamento desde que sejam atribuídos créditos aos autores, mas sem a possibilidade de alterá-la de nenhuma forma ou utilizá-la para fins comerciais.

Todos os manuscritos foram previamente submetidos à avaliação cega pelos pares, membros do Conselho Editorial desta Editora, tendo sido aprovados para a publicação com base em critérios de neutralidade e imparcialidade acadêmica.

A Atena Editora é comprometida em garantir a integridade editorial em todas as etapas do processo de publicação, evitando plágio, dados ou resultados fraudulentos e impedindo que interesses financeiros comprometam os padrões éticos da publicação. Situações suspeitas de má conduta científica serão investigadas sob o mais alto padrão de rigor acadêmico e ético.

**Conselho Editorial****Ciências Biológicas e da Saúde**

Prof. Dr. André Ribeiro da Silva – Universidade de Brasília

Profª Drª Anelise Levay Murari – Universidade Federal de Pelotas

Prof. Dr. Benedito Rodrigues da Silva Neto – Universidade Federal de Goiás

Profª Drª Daniela Reis Joaquim de Freitas – Universidade Federal do Piauí

Profª Drª Débora Luana Ribeiro Pessoa – Universidade Federal do Maranhão

Prof. Dr. Douglas Siqueira de Almeida Chaves – Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Edson da Silva – Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri

Profª Drª Elizabeth Cordeiro Fernandes – Faculdade Integrada Medicina  
Profª Drª Eleuza Rodrigues Machado – Faculdade Anhanguera de Brasília  
Profª Drª Elane Schwinden Prudêncio – Universidade Federal de Santa Catarina  
Profª Drª Eysler Gonçalves Maia Brasil – Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira  
Prof. Dr. Ferlando Lima Santos – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Fernanda Miguel de Andrade – Universidade Federal de Pernambuco  
Prof. Dr. Fernando Mendes – Instituto Politécnico de Coimbra – Escola Superior de Saúde de Coimbra  
Profª Drª Gabriela Vieira do Amaral – Universidade de Vassouras  
Prof. Dr. Gianfábio Pimentel Franco – Universidade Federal de Santa Maria  
Prof. Dr. Helio Franklin Rodrigues de Almeida – Universidade Federal de Rondônia  
Profª Drª Iara Lúcia Tescarollo – Universidade São Francisco  
Prof. Dr. Igor Luiz Vieira de Lima Santos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Jefferson Thiago Souza – Universidade Estadual do Ceará  
Prof. Dr. Jesus Rodrigues Lemos – Universidade Federal do Piauí  
Prof. Dr. Jônatas de França Barros – Universidade Federal do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. José Max Barbosa de Oliveira Junior – Universidade Federal do Oeste do Pará  
Prof. Dr. Luís Paulo Souza e Souza – Universidade Federal do Amazonas  
Profª Drª Magnólia de Araújo Campos – Universidade Federal de Campina Grande  
Prof. Dr. Marcus Fernando da Silva Praxedes – Universidade Federal do Recôncavo da Bahia  
Profª Drª Maria Tatiane Gonçalves Sá – Universidade do Estado do Pará  
Profª Drª Mylena Andréa Oliveira Torres – Universidade Ceuma  
Profª Drª Natiéli Piovesan – Instituto Federacl do Rio Grande do Norte  
Prof. Dr. Paulo Inada – Universidade Estadual de Maringá  
Prof. Dr. Rafael Henrique Silva – Hospital Universitário da Universidade Federal da Grande Dourados  
Profª Drª Regiane Luz Carvalho – Centro Universitário das Faculdades Associadas de Ensino  
Profª Drª Renata Mendes de Freitas – Universidade Federal de Juiz de Fora  
Profª Drª Vanessa da Fontoura Custódio Monteiro – Universidade do Vale do Sapucaí  
Profª Drª Vanessa Lima Gonçalves – Universidade Estadual de Ponta Grossa  
Profª Drª Vanessa Bordin Viera – Universidade Federal de Campina Grande  
Profª Drª Welma Emidio da Silva – Universidade Federal Rural de Pernambuco

Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências  
farmacêuticas 3

**Diagramação:** Maria Alice Pinheiro  
**Correção:** Maiara Ferreira  
**Indexação:** Gabriel Motomu Teshima  
**Revisão:** Os autores  
**Organizadora:** Débora Luana Ribeiro Pessoa

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

E96 Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas 3 / Organizadora Débora Luana Ribeiro Pessoa. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2021.

Formato: PDF

Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader

Modo de acesso: World Wide Web

Inclui bibliografia

ISBN 978-65-5983-455-6

DOI: <https://doi.org/10.22533/at.ed.556212709>

1. Farmácia. 2. Medicamentos. I. Pessoa, Débora Luana Ribeiro (Organizadora). II. Título.

CDD 615

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

**Atena Editora**

Ponta Grossa – Paraná – Brasil

Telefone: +55 (42) 3323-5493

[www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)

[contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)

## DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

## DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access*, desta forma não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce*, ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

## APRESENTAÇÃO

A coleção “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” é uma obra organizada em dois volumes que tem como foco principal a apresentação de trabalhos científicos diversos que compõe seus 31 capítulos, relacionados às Ciências Farmacêuticas e Ciências da Saúde. A obra abordará de forma interdisciplinar trabalhos originais, relatos de caso ou de experiência e revisões com temáticas nas diversas áreas de atuação do profissional Farmacêutico nos diferentes níveis de atenção à saúde.

O objetivo central foi apresentar de forma sistematizada e objetivo estudos desenvolvidos em diversas instituições de ensino e pesquisa do país. Em todos esses trabalhos a linha condutora foi o aspecto relacionado à atenção e assistência farmacêutica, farmacologia, saúde pública, controle de qualidade, produtos naturais e fitoterápicos, práticas integrativas e complementares, entre outras áreas. Estudos com este perfil podem nortear novas pesquisas na grande área das Ciências Farmacêuticas.

Temas diversos e interessantes são, deste modo, discutidos aqui com a proposta de fundamentar o conhecimento de acadêmicos, mestres e todos aqueles que de alguma forma se interessam pela Farmácia, pois apresenta material que apresenta estratégias, abordagens e experiências com dados de regiões específicas do país, o que é muito relevante, assim como abordar temas atuais e de interesse direto da sociedade.

Deste modo a obra “Expansão do conhecimento e inovação tecnológica no campo das ciências farmacêuticas” apresenta resultados obtidos pelos pesquisadores que, de forma qualificada desenvolveram seus trabalhos que aqui serão apresentados de maneira concisa e didática. Sabemos o quão importante é a divulgação científica, por isso evidenciamos também a estrutura da Atena Editora capaz de oferecer uma plataforma consolidada e confiável para estes pesquisadores exporem e divulguem seus resultados. Boa leitura!

Débora Luana Ribeiro Pessoa




## SUMÁRIO

### **CAPÍTULO 1..... 1**

#### **INIBIÇÃO DE ATIVIDADES DE MATRIZ METALOPROTEINASE-2 E -9 POR PLANTAS DE CERRADO**


Vitória Tenório Rodrigues de Almeida  
Ana Gabriela Silva  
Talita Resende Campos  
Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127091>

### **CAPÍTULO 2..... 16**

#### **O USO DA MIKANIA GLOMERATA EM PACIENTES COM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**


Mayra Cavalcante Paim  
Leidilene de Sousa Silva  
Mônica Lima de Araújo Maia  
Anna Maly de Leão E Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127092>

### **CAPÍTULO 3..... 26**

#### **TRATAMENTO COM ANTÍGENO DE MEMBRANA ESPECÍFICO DA PRÓSTATA (PSMA) E O RADIOFÁRMACO LUTÉCIO 177**


Edimar Tavares de Sousa  
Olivando Angeli Santos  
Rafael da Rocha Araújo  
Marcus Aurélio da Costa Tavares Sabino  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127093>

### **CAPÍTULO 4..... 40**

#### **ANÁLISE DO DESCARTE DE MEDICAMENTOS VENCIDOS OU NÃO UTILIZADOS: UM ESTUDO DE CASO NA UNIVERSIDADE DO OESTE DE SANTA CATARINA**


Mateus José Mendes  
Eduardo Ottobelli Chielle

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127094>

### **CAPÍTULO 5..... 53**

#### **4-TERPINEOL (-)4TRP COMO CANDIDATO A FÁRMACO PARA COVID-19**


Luana Camilla Cordeiro Braz  
Liliane Karine Cordeiro Braz  
Franklin Ferreira de Farias Nóbrega  
Rafael Trindade Maia

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127095>

**CAPÍTULO 6..... 61**

**CONHECIMENTO DOS IDOSOS SOBRE POLIFARMACOTERAPIA EM UMA UNIDADE DE SAÚDE DO MUNICÍPIO DE ARACAJU/SE**


Guilherme Mota da Silva  
Juliana Gabrielle Santos Arnaldo  
Herifranía Tourinho Aragão  
Alef Nascimento Menezes  
Emmanuelle Santos Moura  
Raphael Davison Lopes  
Carla Grasiela Santos de Oliveira

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127096>

**CAPÍTULO 7..... 70**

**ATENÇÃO FARMACÊUTICA: OS IMPACTOS DA POLIFARMÁCIA NA EFICÁCIA DO TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO ARTERIAL E DIABETES**


Viviane Líria Costa de Souza  
Janaína Dória Líbano Soares

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127097>

**CAPÍTULO 8..... 78**

**IMPACTO SOCIAL DIRETAMENTE RELACIONADO ÀS MÍDIAS NO INCENTIVO AO USO DO TABACO**


Raphaela Franceschi Fiori  
Isabelle Marie Wisley  
Julia Cândido Dalmolin  
Nicole Ton  
Leide da Conceição Sanches  
Letícia dos Santos Gonçalves

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127098>

**CAPÍTULO 9..... 88**

***SOLANUM LYCOCARPUM*: UMA BIBLIOMETRIA DAS PRINCIPAIS APLICAÇÕES E PERSPECTIVAS DE UTILIZAÇÃO**

Guilherme Luiz Rissate  
Thãmara Machado e Silva  
Verônica Guimarães Soares de Oliveira  
Flavia Melo Rodrigues  
Samantha Salomão Caramori


 <https://doi.org/10.22533/at.ed.5562127099>

**CAPÍTULO 10..... 98**

**AVALIAÇÃO DA ESTABILIDADE FÍSICO-QUÍMICA DE PROTETORES SOLARES MANIPULADOS**

Intiane Oliveira da Silva Matias  
Paula Bianchetti  
Renata Vidor Contri  
Évelin Zen de Vargas


Luísa Scheer Ely Martines  
Marinês Pêrsigo Morais Rigo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270910>

**CAPÍTULO 11..... 111**

**A UTILIZAÇÃO ESTÉTICA DA VITAMINA B3**


Danilma Camila Silva  
Tibério Cesar Lima de Vasconcelos

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270911>

**CAPÍTULO 12..... 120**

**O PAPEL DO FARMACÊUTICO NO COMBATE A AUTOMEDICAÇÃO**


Ana Paula Tavares Camelo  
Taysa Cruz Silva  
Thamyres Fernanda Moura Pedrosa Souza

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270912>

**CAPÍTULO 13..... 131**

**CANABIDIOL NO TRATAMENTO DA EPILEPSIA**


Maria Iolanda Lopes Ferreira  
Layssa Karolina Zacarias da Silva  
João Gomes Pontes Neto

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270913>

**CAPÍTULO 14..... 141**

**O DÉFICIT DE VITAMINA B12: SUPLEMENTAÇÃO DE VITAMINA B12 EM PACIENTES PÓS CIRURGIA BARIÁTRICA**


Diego Pereira Borges dos Santos  
Eduardo Barbosa dos Anjos  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270914>

**CAPÍTULO 15..... 152**

**TRATAMENTO DO CÂNCER DE MAMA EM PESSOAS DO SEXO MASCULINO**

Kenia Martins Gomes  
Úrsula Farias de Souza  
Vivaldo Silva de Souza  
Anna Maly de Leão e Neves Eduardo

 <https://doi.org/10.22533/at.ed.55621270915>

**SOBRE O ORGANIZADORA..... 165**

**ÍNDICE REMISSIVO..... 166**

# CAPÍTULO 1

## INIBIÇÃO DE ATIVIDADES DE MATRIZ METALOPROTEÍNASE-2 E -9 POR PLANTAS DE CERRADO

Data de aceite: 01/09/2021

### Vitória Tenório Rodrigues de Almeida

Universidade Federal de São João del Rei –  
Divinópolis-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-4702-8073>

### Ana Gabriela Silva

Centro Universitário UNA - Belo Horizonte-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-6438-6577>

### Talita Resende Campos

Universidade Federal de São João del Rei –  
Divinópolis-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-7811-5751>

### Rosy Iara Maciel de Azambuja Ribeiro

Universidade Federal de São João del Rei –  
Divinópolis-MG.  
<https://orcid.org/0000-0002-7374-4743>

**RESUMO:** As metaloproteínas da matriz (MMPs) são endopeptidases que degradam vários componentes da matriz extracelular. Estas enzimas proteolíticas zinco-dependentes desempenham um papel importante nos processos fisiológicos e patológicos. As MMP-2 e MMP-9 fazem parte do grupo das gelatinases que digerem prontamente colágenos desnaturados. A superexpressão destas gelatinases tem sido associada à invasão tumoral e metástase. Por sua vez, a expressão de inibidores teciduais de MMPs (TIMPs) merece grande atenção, uma vez que o equilíbrio entre MMPs e TIMPs é responsável pela proteólise e homeostase da

matriz extracelular, e seu desequilíbrio pode levar ao acúmulo de elementos que podem gerar patologias. Outras moléculas, além dos TIMPs, são capazes de inibir a atividade das MMPs, sendo que várias delas estão presentes nas plantas, como os compostos secundários. Estes se apresentam com efeitos farmacológicos, como os polifenóis, que incluem ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonoides. Estes compostos secundários são muito abundantes em plantas do Cerrado, o segundo maior bioma do Brasil. Apesar da grande diversidade de plantas existentes neste bioma, poucos estudos demonstram a sua ação sobre as MMP-2 e 9, como a *Tapirira guianensis* e *Xylopiya aromatica*. Este capítulo apresenta uma breve revisão sobre as MMPs e as diferentes técnicas para avaliar a sua presença e atividade como a zimografia, imunohistoquímica, *Western Blotting* e ensaio baseado em ELISA.

**PALAVRAS - CHAVE:** Metalloproteinase 2 E 9, Plantas do Cerrado, Compostos Secundários, Matriz Extracelular, Inibição.

### INHIBITION OF MATRIX METALLOPROTEINASE-2 AND -9 ACTIVITIES BY CERRADO PLANTS

**ABSTRACT:** Matrix Metalloproteinases (MMPs) are endopeptidases that degrade several components of the extracellular matrix. MMPs play an important role in the physiological and pathological processes. MMPs 2 and MMP-9 are part of the group of gelatinases and readily digest denatured collagens. These two gelatinases have been linked to tumor invasion and metastasis. The expression of tissue inhibitors of MMPs (TIMPs)

deserves great attention since the balance between MMPs and TIMPs is responsible for ECM proteolysis and homeostasis, and its imbalance can lead to the accumulation of elements that can generate pathologies. Other molecules, in addition to TIMPs, can inhibit the activity of MMPs, and several of them are present in plants, as the secondary compounds. These have pharmacological effects, such as polyphenols, which include phenolic acids, stilbenes, lignans and flavonoids. These secondary compounds are very abundant in plants from the Cerrado, the second largest biome in Brazil. Despite the great diversity of existing plants in this biome, few studies on their medicinal properties demonstrate the potential for action on MMP-2 and 9. This chapter presents a brief review of MMPs, their inhibition and the different techniques to assess their presence and activity such as zymography, immunohistochemistry, *Western Blotting* and ELISA-based assay.

**KEYWORDS:** Metalloproteinase 2 And 9, Plants From The Cerrado, Secondary Compounds, Extracellular Matrix, Inhibition.

## INTRODUÇÃO

As Metaloproteinases de Matriz (MMPs) são um grupo de endopeptidases que apresentam a capacidade de degradar diversos componentes da matriz extracelular (MEC). Esta família de proteínas foi descrita pela primeira vez em 1962, em um estudo que encontrou uma enzima ativa no cultivo de fragmento de pele de ratos que degradava a molécula de colágeno (GROSS E LAPIÈRE, 1962).

Os componentes desta família apresentam diferenças em sua estrutura química e na habilidade de degradar as proteínas presentes na MEC, mas juntas atuam sobre todos os seus componentes proteicos, como colágeno, laminina, fibronectina e proteoglicanos (SOUZA E LINE, 2002). As MMPs regulam a atividade de quimiocinas, receptores celulares e fatores de crescimento tornando-os solúveis e, conseqüentemente, mediam processos como proliferação, migração, diferenciação e sobrevivência celular.

Atualmente já foram identificadas 24 MMPs de diferentes vertebrados, sendo 23 encontradas em humanos. As metaloproteinases são classificadas em seis grupos, todos com atividade dependente da presença de Zinco. São as collagenases, as gelatinases, as estromelinas, as matrilisinas, metaloproteinases de membrana e um grupo que não se enquadra nesses outros (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

O grupo das collagenases é constituído pelas MMP-1, MMP-8, MMP-13 e MMP-18. A principal característica deste grupo é a sua capacidade de clivar os colágenos intersticiais I, II e III em um local específico a três quartos do N-terminal. As collagenases também podem digerir várias outras moléculas da matriz extracelular (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

Outro grupo é denominado como gelatinases A (MMP-2) e B (MMP-9). Elas digerem prontamente os colágenos desnaturados, as gelatinas. A MMP-2 digere colágenos tipo I, II e III. Embora camundongos nocaute para MMP-2 se desenvolvam sem qualquer

anormalidade aparente, 15 mutações na MMP-2 humana resultaram na ausência dessa enzima ativa. Estão ligadas a uma forma autossômica recessiva de osteólise multicêntrica, um distúrbio genético raro que causa destruição e reabsorção que afeta os ossos, sugerindo que a MMP-2 em humanos é importante para a osteogênese (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

As estromelisininas é um grupo constituído pela estromelisinina 1 (MMP-3) e 2 (MMP-10), que apresentam especificidades de substrato semelhantes, embora a MMP-3 tenha uma eficiência proteolítica superior à da MMP-10. Além de digerir os componentes da MEC, a MMP-3 ativa várias proMMPs, e sua ação em uma proMMP-1 parcialmente processada é crítica para a geração da MMP-1 totalmente ativa. A MMP-11 é chamada de estromelisinina 3, mas geralmente é agrupada com “outras MMPs” porque a sequência e a especificidade do substrato divergem daquelas da MMP-3 (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

O grupo das matrilisininas é caracterizado pela falta de um domínio de hemopexina. As Matrilisina 1 (MMP-7) e matrilisina 2 (MMP-26), também chamada de endometase, estão neste grupo. Além dos componentes da MEC, a MMP-7 processa moléculas da superfície celular, como a pró- $\alpha$ -defensina, o ligante Fas, o fator de necrose pró-tumor (TNF)- $\alpha$  e a E-caderina. A Matrilisina 2 (MMP-26) também digere vários componentes da matriz extracelular (CUI E KHALIL, 2017).

O grupo das MMPs tipo membrana é constituído por 6 MMPs: quatro são proteínas transmembrana do tipo I (MMP-14, MMP-15, MMP-16 e MMP-24) e duas são proteínas ancoradas ao glicosilfosfatidilinositol (GPI) (MMP- 17 e MMP-25). Com exceção do MT4-MMP, todas elas são capazes de ativar a proMMP-2. Estas enzimas também podem digerir várias moléculas da MEC, e a MT1-MMP degrada colágenos tipo I, II e III (VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

Por fim, sete MMPs não são classificadas nas categorias descritas. A metaloelastase (MMP-12) é expressa principalmente em macrófagos 2, sendo essencial para a sua migração. Além da elastina, ela digere várias outras proteínas. A MMP-19 é presente no fígado e tem como substrato o colágeno I, IV, gelatina, agregana, fibronectina, laminina, nidogena, tenascina e caseína. A MMP-19 é conhecida como uma enzima que degrada a membrana basal, desempenhando função na remodelação tecidual, cicatrização de feridas e na migração de células epiteliais por clivagem da cadeia de laminina-5 $\gamma$ 2 (SADOWSKI et al., 2005). A enamelysina (MMP-20), que digere a amelogenina, está localizada principalmente no esmalte do dente recém-formado. A amelogenina imperfeita, um distúrbio genético causado pela formação defeituosa do esmalte, é causada por mutações nos locais de clivagem da MMP-20. Já a MMP-22 foi clonada pela primeira vez a partir de fibroblastos de galinha e sua função é desconhecida. A MMP-23 é expressa principalmente nos tecidos reprodutivos. A última adição à família MMP foi a epilisinina, ou MMP-28, expressa principalmente em queratinócitos. Os padrões de expressão em pele intacta e danificada sugerem que a MMP-28 pode funcionar na hemostasia do tecido e no reparo de feridas

(VISSE E NAGASE, 2003; CUI E KHALIL, 2017).

As MMPs apresentam íon  $Zn^{2+}$  em seu sítio de ação catalítica, além disso, requerem o íon de cálcio para apresentar estabilidade e atividade, o que as torna metalodependentes (SOUZA E LINE, 2002). Elas são reguladas em vários níveis, desde a sua expressão à ativação da pró-enzima para a forma ativa, além da inibição pelos inibidores teciduais (TIMPs) endógenos. As MMPs são sintetizadas como pré-proMMPs, a partir das quais o peptídeo sinal é removido durante a tradução para gerar proMMPs. Nestes zimogênios ou proMMPs, a cisteína se associa com o  $Zn^{2+}$  catalítico para manter os proMMPs inativos. A fim de processar e ativar estes zimogênios, a cisteína é clivada e o pró-domínio é frequentemente separado por outras enzimas proteolíticas, como serinoproteases, a endopeptidase furina, plasmina ou outras MMPs. As MMPs MMP-11, -21 e -28 e MT-MMPs têm a furina como a sequência de reconhecimento e são ativados intracelularmente por ela (CUI e KHALIL, 2017).

As MMPs podem ser reguladas por fatores de crescimento, como por exemplo, a superexpressão de VEGFa em células SNU-5 (célula epitelial de carcinoma gástrico) aumenta a expressão de MMP-2, enquanto a regulação negativa de VEGFa diminui a expressão de MMP-2. O aumento da expressão/atividade de MMP ou diminuição de TIMPs podem levar ao desequilíbrio de MMP/TIMP e resultar em várias condições patológicas (CUI e KHALIL, 2017).

## METALOPROTEÍNASE DE MATRIZ – 2 E 9

As metaloproteinases de matriz 2 e 9 são relacionadas à invasão tumoral e metástase (KOYAMA et al., 2000; FUNDYLER et al., 2004). A MMP-2 (gelatinase A, collagenase tipo IV de 72 kDa) é uma metaloproteinase de matriz que foi primeiro descrita e purificada de tumores murinos altamente metastáticos e células de melanoma humano em cultura. Esta proteína é abundantemente expressa em fibroblastos, células endoteliais e epiteliais sendo secretada como pró-enzima e ativada na superfície celular. Sua ativação é mediada pela metaloproteinase-1 do tipo membrana (MT-MMP 1). A ativação da MMP-2 envolve o inibidor tecidual de MMP, TIMP-2, como uma molécula de ponte entre a MT-MMP 1 e a pró-MMP-2 (GALASSO et al., 2012; BOŤANSKÁ et al., 2021). A MMP-2 degrada os colágenos tipo I, IV, V, VII e X, laminina, elastina, fibronectina e proteoglicanos. Os condrócitos articulares adultos normais expressam uma quantidade significativa de MMP-2 *in vivo* e *in vitro*, o que sugere que essa metaloproteinase está envolvida na renovação fisiológica do colágeno da cartilagem articular humana adulta (GALASSO et al., 2012; BOŤANSKÁ et al., 2021).

A MMP-9 (gelatinase B, collagenase tipo IV de 92 kDa) foi primeiro purificada a partir de macrófagos humanos e tem expressão em osteoclastos, macrófagos, trofoblastos, neurócitos do hipocampo, queratinócitos migrantes, fibroblastos e células epiteliais. Em particular, a MMP-9 e a catepsina K são consideradas as proteases mais abundantes nos

osteoclastos. A MMP-9 é controlada por fatores de crescimento, quimiocinas e outros sinais estimuladores, sendo secretada como uma forma precursora inativa chamada pro-MMP-9 que forma um complexo compacto com TIMP-1 e TIMP-3. O complexo de pró-MMP-9 e TIMP-1, a plasmina e o complexo plasminogênio / MMP-3 são ativadores de pró-MMP-9. Esta gelatinase foi descrita como sendo capaz de iniciar e promover a formação de novos vasos sanguíneos, assim como tendo capacidade de clivar os colágenos e elastina nativos do tipo IV, V, VII e X, bem como os produtos dos colágenos tipos I, II e III após proteólise por colagenases (GALASSO et al., 2012; BOŤANSKÁ et al., 2021).

## PLANTAS MEDICINAIS

As plantas medicinais são aquelas eficientes em produzir princípios ativos que possuem propriedades terapêuticas ou efeitos farmacológicos que exercem benefício aos animais, representando um grande reservatório para a descoberta de novos medicamentos contra todos os tipos de doenças (NAMDEO, 2018; ARUMUGAM et al., 2021). A fitoterapia segundo o Ministério da Saúde (2006) é uma “terapêutica caracterizada pelo uso de plantas medicinais em suas diferentes formas farmacêuticas, sem a utilização de substâncias ativas isoladas, ainda que de origem vegetal”, também pode ser definida como uma estratégia do uso de plantas medicinais ou produtos medicinais à base de ervas para propósitos médicos.

O uso da fitoterapia não é um marco exclusivo da sociedade contemporânea, visto que é recorrente quanto ao uso popular, entretanto, sabe-se que há uma necessidade de interligar o conhecimento popular com o efetivo potencial farmacológico da planta. Na Grécia, Roma, Arábia e Índia antigas existem registros do uso medicinal de *Calendula officinalis*, popularmente conhecida como margarida. FONSECA et al (2010), demonstrou o efeito do aumento das gelatinases, MMP-9 e MMP-2, induzidas pelo extrato de *C. officinalis* contra o estresse oxidativo induzido por UVB na pele, podendo ser benéfico para a regulação da resposta inflamatória.

Estudos com o chá verde (*Camellia sinensis*) mostram a inibição da atividade de MMP-9 devido à presença de catequina (EGCG). A EGCG demonstrou exercer a maior atividade antioxidante entre as catequinas como a mais hidroxilada entre os polifenóis, clivando os íons de ferro ou cobre, envolvidos na reação de Fenton via estrutura diidroxifenólica do anel B, o que explica seus efeitos sobre a MMP-9 (KIM-PARK et al, 2016). Outro exemplo é a *Bauhinia variegata* candida, de origem indiana e chinesa, que induziu a morte celular tumoral através da inibição da atividade gelatinolítica de MMP-2 e MMP-9, enzimas que estão intimamente ligadas à disseminação de câncer cervical, considerado altamente invasivo (SANTOS et al, 2018).



## TIMPS - INIBIDORES TECIDUAIS DAS MMPs

Sabe-se que as metaloproteinases de matriz auxiliam inúmeros eventos importantes para o organismo como a manutenção da matriz extracelular e das membranas basais. A remodelação tecidual é um processo fisiológico, presente na embriogênese, morfogênese, angiogênese e cicatrização (CUI, HU AND KHALIL, 2017). Desta forma, a expressão dos inibidores teciduais das MMPs (TIMPs) merece grande atenção visto que um desequilíbrio na sua atuação pode provocar uma degradação em excesso ou certo acúmulo de elementos característicos da MEC, culminando em quadros patológicos, incluindo a invasão tumoral (CABRAL-PACHECO et al., 2020). A superexpressão de TIMPs em linhagens de células tumorais inibe processos relacionados ao câncer, como migração, invasão e metástase (JACKSON et al., 2017).

O controle das MMPs ocorre de muitas formas, como a modulação dos níveis de transcrição por interleucinas, fatores de crescimento e TNF- $\alpha$ , macroglobulina anti-protease  $\alpha$ -2 e pelos TIMPs. A família dos TIMPs é composta por quatro proteínas que se ligam diretamente ao sítio ativo da MMP com conseqüente inibição de sua atividade catalítica (KUMAR et al, 2019). Os quatro TIMPs têm uma especificidade ampla e sobreposta. As interações mais estreitas e conhecidas são entre TIMP-2 / MMP-2 e TIMP-1 / MMP-9. Em seus tecidos específicos, os TIMPs apresentam expressão de maneira constitutiva ou induzível, regulada no nível transcricional por citocinas, fatores de crescimento e quimiocinas. Curiosamente, nem todas as interações TIMP: MMP causam inibição, como por exemplo, o TIMP-2 pode interagir com a pro-MMP-2 e promover a ativação desta pró-MMP. (MORGUNOVA et al., 2002; KUMAR et al.,2019; CABRAL-PACHECO et al., 2020).

## COMPOSTOS SECUNDÁRIOS COMO INIBIDORES DAS MMP-2 E MMP-9

Outras moléculas, além das TIMPs, também são capazes de inibir a atividade das MMPs. Os polifenóis, grupo de metabólitos secundários abundantes em plantas, desempenham funções extremamente importantes na regulação do seu metabolismo e crescimento. Existe a identificação de mais de 8 mil compostos polifenólicos em várias espécies de plantas, que são considerados os antioxidantes naturais mais abundantes na dieta humana. Os polifenóis incluem: ácidos fenólicos, estilbenos, lignanas e flavonoides (NIEDZWIECKI et al, 2016; SAJADIMAJD et al, 2020).

Os ácidos fenólicos exercem atividade antioxidante *in vitro* considerada muito maior quando comparada às vitaminas antioxidantes já conhecidas. (ZHANG et al, 2021). Além disso, também podem inibir as expressões de MMP-2 e MMP-9, como aqueles extraídos de *Paeonia lactiflora* Pall. e *Ligusticum chuanxiong* Hort (GU et al, 2020). Ácido protocatecuico é um ácido fenólico que inibiu a atividade de MMP-2 e MMP-9 em câncer de mama triplo-negativo, também demonstrando atividade antioxidante e antiproliferativa (JAKOVLJEVIĆ et al, 2017).

Outra classe de metabólitos secundários fenólicos, os estilbenos, são geralmente reconhecidos pela presença de um núcleo de 1,2-difeniletileno. O resveratrol é o representante mais conhecido. Existem estudos que mostram sua atividade inibindo o comportamento metastático de células de câncer oral humano resistentes à cisplatina por meio da supressão de MMP-2 e MMP-9 (CHANG *et al.*, 2021; DUBROVINA e KISELEV, 2017), também em célula tumoral renal (DAI *et al.*, 2020); e glioblastoma (DIONIGI *et al.*, 2020).

Outra classe de metabólitos secundários, as Lignanas, são formadas pelos monômeros ácidos cinâmico, álcool cinâmico, propenilbenzeno e alilbenzeno. São geralmente encontrados em sementes de linho, legumes, cereais, grãos, frutas e algas, com maior concentração na linhaça. A lignina vegetal e seus metabólitos tem mostrados resultados positivos na redução de tumores, em particular naqueles considerados sensíveis a hormônios, tais como tumores de mama, endométrio e próstata. Sesamin é uma lignina presente no óleo de gergelim que tem efeitos antimetastáticos em células tumorais de mama (KONGTAWELERT *et al.*, 2020) e de cabeça e pescoço humana por meio da regulação da MMP-2 (CHEN *et al.*, 2021; CUI *et al.*, 2020). Há relatos de várias outras ligninas que inibiram as gelatinases relacionadas à atividade antitumoral como honokiol (TANG *et al.*, 2020), Cleistanthin A (LIU *et al.*, 2020), Schizandrin A (BI *et al.*, 2019).

Por fim, os flavonoides, também metabólitos polifenólicos, ocorrem em muitos fungos e plantas. Vários flavonoides demonstraram que inibem algum processo da carcinogênese relacionados à redução da expressão ou inibição das MMP-2 e MMP-9, como a quercetina e resveratrol (NIEDZWIECKI A, ROOMI MW, KALINOVSKY *et al.*, 2016; BOŤANSKÁ B, 2021) baicalein (LIU *et al.*, 2016), Hesperidin e hesperetin (ROOHBAKHSH *et al.*, 2015); e pigalocatechin gallate (TOSETTI *et al.*, 2002); Astragalin (YANG *et al.*, 2021), Amentoflavone (CHEN *et al.*, 2021), dentre outros.

## PLANTAS DO CERRADO E METALOPROTEINASES DE MATRIZ 2 E 9

O cerrado constitui o segundo maior bioma do país. Ele ocupa cerca de 2 milhões de km<sup>2</sup>, representando cerca de 25% do território nacional. As maiores áreas do Cerrado estão presentes nos Estados de Mato Grosso, Goiás (quase todo inserido neste bioma) e Minas Gerais, sua principal ocorrência na Região Sudeste (IBAMA, 2008). Possui solo pobre em nutrientes e vegetação normalmente baixa, com cerca de doze mil espécies de plantas com aparência seca, e duas estações muito bem definidas, inverno seco e verão chuvoso. Em razão dessa diversidade, existem vários estudos que apontam plantas desse bioma com potencial medicinal como atividade antioxidante da *Byrsonima coccolobifolia* e *Dimorphandra mollis* (MENEZES FILHO, 2018), atividade anti-inflamatória da *Justicia thunbergioides* (VASCONCELOS, ROSSETO E NEVES, 2017) e atividade anti-tumoral da *Annona crassiflora* (SILVA, 2019).

MATOS e colaboradores (2019), confirmaram o efeito modulador do extrato de *Myracrodruon urundeuva*, regulando negativamente o gene codificador de MMP-2, o que pode estar associado com seu potencial antiinflamatório. Outra planta do cerrado que induziu a regulação negativa de MMP-2, inibindo a proliferação e migração de linhagens de células cancerosas orais foi a *Tapirira guianensis*, ação possivelmente relacionada à presença de alcalóides, que são compostos secundários que exibem atividade antitumoral com amplo espectro de ação (SILVA-OLIVEIRA et al, 2016).

Outros estudos mostram as atividades inibitórias dos extratos aquosos de *Aloe vera*, *Annona muricata*, e chá preto sobre a atividade gelatinolítica das MMPs 2 e 9. A ação pode ser explicada pela presença de catequinas, polifenóis nestas espécies que vão atuar como antioxidantes e impedir a progressão tumoral. Além disso, as acetogeninas presentes na *A. muricata* podem ser associadas aos seus efeitos antitumorais contra muitos tipos de células tumorais (RIBEIRO et al, 2010).

Poucos trabalhos têm explorado a capacidade das plantas do cerrado em inibir a atividade gelatinolítica das metaloproteinases de matriz 2 e 9. Um estudo utilizando a espécie do cerrado *Xylopia aromatica* investigou os efeitos da fração hexânica das suas folhas sobre linhagens de células de carcinoma de ascite de Ehrlich (EAC), ambas *in vitro* e *in vivo*. Este estudo demonstrou que o tratamento suprimiu o crescimento de EAC *in vivo*, com uma diminuição significativa no volume do tumor. Também houve diminuição da área de necrose, infiltrado inflamatório e da expressão de MMP-2 (FARIA GOMES et al., 2021).

Outro estudo com uma fração extraída do tronco da espécie *Bauhinia variegata candida*, observou que essa fração inibiu a atividade de MMP-2 e MMP-9. Essa atividade pode estar relacionada aos compostos glucopiranosídeos, D-pinitol, ácidos graxos e ácido fenólico (SANTOS et al., 2018). Os extratos da haste da espécie *Bauhinia unguolata* L. partição hidroalcoólica, partição hexano, partição clorofórmio e partição de acetato de etila, foram avaliados quanto a capacidade de inibição de MMP-2 e MMP-9. A partição de C foi a que mais inibiu a atividade das MMP-2 e MMP-9. Foram observados os compostos secundários esteroides, taninos e cumarinas e a presença significativa de alcalóides e flavonóides. A partição acetato de etila foi mais eficaz e apresentou maiores teores de flavonóides e alcalóides, podendo ser esses grupos os responsáveis pela capacidade de inibição das gelatinases (SANTOS et al., 2015).

O extrato hexânico da *Tapirira guianensis*, presente no cerrado brasileiro e conhecida popularmente como pau-pombo, inibiu as gelatinases, o que foi associado à grande presença de alcalóides (LONGATTI et al, 2011). Outro trabalho com a *T. guianensis* mostrou que os extratos obtidos a partir de partições (hexânica, aceto-etílica, clorofórmica e hidroalcoólica) diminuíram a expressão de MMP-2, com maior eficiência da partição hexânica. Foram identificados alcalóides, cumarinas e flavonóides; cumarinas e flavonóides; alcalóides, cumarinas e flavonóides; alcalóides; pelo extrato bruto; fração de acetato de etila; fração hidroalcoólica a fração hexânica, respectivamente (OLIVEIRA et al., 2016).

## DETECÇÃO DE MMPs EM AMOSTRAS BIOLÓGICAS, ATIVIDADE TOTAL DE ZIMOGÊNIO VERSUS ENZIMÁTICA

Ao considerar a avaliação das MMPs em uma amostra biológica, é importante considerar qual aspecto da expressão de MMP (zimogênio total, prodomínio clivado, ligado a TIMP ou endogenamente ativo) é biologicamente mais relevante para a questão que está sendo investigada. Este é um determinante importante, pois a medição direta da proteína MMP não distingue enzima ativa da inativa. Neste ponto, provavelmente vale a pena esclarecer algumas das terminologias usadas em relação às várias isoformas de MMPs. O termo “MMP total” deve ser usado ao discutir os níveis de proteína combinados de todas as isoformas de MMP. Os níveis “Pro-MMP” referem-se à quantidade de proteína que possui um domínio de propeptídeo intacto. “MMP latente” é a soma de pró-MMP e MMP clivada por propeptídeo que é também complexado com um TIMP. O termo “MMP ativo” deve ser reservado para MMP clivada por propeptídeo que não foi endogenamente ligado a um TIMP. O MMP ativo teria, portanto, sido enzimaticamente ativo dentro do tecido do qual foi extraído. Diferentes técnicas são utilizadas e diferem em sua capacidade de fazer essas distinções importantes.

O mais comum e utilizado em testes para avaliar a presença de atividade das MMPs é a zimografia. Ela é considerada um método sensível e extremamente funcional para analisar quantitativamente a atividade proteolítica de amostras. Assim, pode-se estabelecer visualmente a quantidade de proteínas diferentes em uma mesma amostra, seu grau de pureza, sua atividade proteolítica, além do de estimar sua massa molecular. A técnica consiste em uma eletroforese em gel desnaturante de poliacrilamida, copolimerizado com SDS, que serve como um separador molecular de acordo com a relação massa-carga ou pela forma da proteína, e com o substrato preferencial da enzima em análise. Dependendo do substrato empregado, diferentes MMPs podem ser detectadas especificamente. Gelatina é o substrato usado para a análise das gelatinases (NELSON e COX, 2019; ROOMI *et al*, 2012).

Em ensaio zimográfico para avaliação das atividades proteolíticas das MMP-2 ou -9 utiliza-se cada delas em cada poço do gel, acrescidas ou não, das amostras a serem testadas. A atividade proteolítica é promovida por meio de incubação do gel em tampão de ativação, que consiste em um tampão acrescido de Cloreto de cálcio (que é necessário para a ativação das MMPs), por um tempo de aproximadamente 16 horas, em temperatura ambiente. Após isso é usado um corante (coomassie blue) que se liga às proteínas. Assim, a atividade gelatinolítica é mensurada de acordo com a presença ou ausência da coloração (bandas brancas em fundo escuro) das bandas em cada poço. Variações da técnica podem ser empregadas de acordo com a disponibilidade das amostras. Em seguida, as imagens são analisadas em programa específico e os resultados são então convertidos em média de porcentagem  $\pm$  desvio padrão e normalizados na presença dos controles. Em um trabalho

que analisou extratos aquosos de chá preto, Aloe vera e *Annona muricata* foi sugerido que as suas ações antitumorais podiam ser explicadas, em parte, pela atividade inibitória que exerciam sobre as MMP-2 e MMP-9 (RIBEIRO, 2007). SILVA e colaboradores, (2019), demonstrou que o WIN 55,212-2, um canabinoide sintético inibiu a atividade das duas enzimas, MMP-2 e MMP-9, e que estas podiam também estar relacionadas à redução de processos importantes na metástase tumoral. Por sua vez, SANTOS et al., (2015), trabalhando com extratos de *Bauhinia unguolata* L., demonstrou que as partições hexânicas e hidroalcoólicas foram eficientes em inibir as gelatinases A e B (SANTOS, 2015).

Outra técnica utilizada para localização de MMPs e TIMPs em tecidos biológicos é uma técnica simples e robusta, a Imunohistoquímica, dado a abundância de anticorpos comercialmente disponíveis e de alta qualidade. Embora esta técnica seja um excelente método para identificar regiões e tipos de células com expressão aumentada da proteína MMP, normalmente não consegue discriminar se as enzimas estão latentes ou ativas (JONES, 2014).

A técnica de *Western Blotting* (WB) é um procedimento importante para a imunodeteção de proteínas pós-eletroforese, particularmente proteínas que são de baixa abundância. São usados anticorpos comerciais altamente específicos, o que permite quantificar com precisão a quantidade de proteínas presentes em amostras biológicas. KOHRMANN e colegas (2009), examinaram por WB a expressão de 19 MMPs em células de câncer de mama. Os anticorpos empregados neste estudo reconheceram o zimogênio e o MMP clivado. Por esta técnica foi avaliada a expressão das MMPs em linhagens celulares tumorais de nasofaringe sob a ação do Pinosilvin, composto sintetizado em plantas durante infecções fúngicas, demonstrando que o mesmo causou uma diminuição significativa das expressões das MMPs (CHUANG *et al*, 2021; KOHRMANN *et al*, 2009).

Por último, o ensaio de atividade baseado em ELISA tem várias vantagens e aplicações. As MMPs são isoladas seletivamente sendo utilizado anticorpo de captura específico para MMP, de tal forma que haja modificação química mínima dos proteína. Aplica-se à determinação quantitativa *in vitro* das concentrações de MMPs no soro, plasma e outros fluidos biológicos. Uma das vantagens do processo é que a captura para avaliação da amostra não dissocia o complexo MMP/TIMP, deste modo, a inibição endógena de MMPs é mantida. Além disso, o formato *multiwell* desse ensaio permite avaliação de um amplo número de amostras, podendo inclusive avaliar amostras em duplicata de maneira simultânea (HNASKO, 2015; SILVA et al., 2014).

## CONCLUSÃO

As MMPs têm enorme importância na manutenção da MEC, pela capacidade de degradação de todos os seus componentes. Um desequilíbrio entre as MMPs e seus inibidores pode gerar quadros patológicos, incluindo tumores. A inibição da atividade destas

enzimas é de suma importância, sendo que as plantas do Cerrado, por conter uma grande concentração de princípios ativos com múltiplas atividades terapêuticas, apresentam-se como uma imensa fonte de investigação. Esperamos que este trabalho estimule mais estudos exploratórios sobre as atividades das plantas deste bioma especialmente em relação à sua ação sobre as metaloproteinases de matriz.

## REFERÊNCIAS

ARUMUGAM, Muthu et al. Plant growth regulator triggered metabolomic profile leading to increased lipid accumulation in an edible marine microalga. **Journal of Applied Phycology**, v. 33, n. 3, p. 1353-1365, 2021.

BI, Yiming et al. Schizandrin A exerts anti-tumor effects on A375 cells by down-regulating H19. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 52, n. 10, 2019.

BRASIL. Ministério da saúde. IBAMA. Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos. Brasília DF, 2008.

BOŤANSKÁ, Barbora et al. Matrix Metalloproteinases and Their Role in Mechanisms Underlying Effects of Quercetin on Heart Function in Aged Zucker Diabetic Fatty Rats. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 9, p. 4457, 2021.

CABRAL-PACHECO, Griselda A. et al. The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 21, n. 24, p. 9739, 2020.

CHANG, Wen-Shin et al. Resveratrol inhibited the metastatic behaviors of cisplatin-resistant human oral cancer cells via phosphorylation of ERK/p-38 and suppression of MMP-2/9. **Journal of Food Biochemistry**, p. e13666, 2021.

CHEN, Wei-Ting et al. Amentoflavone Induces Cell-cycle Arrest, Apoptosis, and Invasion Inhibition in Non-small Cell Lung Cancer Cells. **Anticancer Research**, v. 41, n. 3, p. 1357-1364, 2021.

CHUANG, Yi-Ching et al. Pinosylvin inhibits migration and invasion of nasopharyngeal carcinoma cancer cells via regulation of epithelial-mesenchymal transition and inhibition of MMP2. **Oncology reports**, v. 46, n. 1, p. 1-10, 2021.

CUI, Ning; HU, Min; KHALIL, Raouf A. Biochemical and biological attributes of matrix metalloproteinases. **Progress in molecular biology and translational science**, v. 147, p. 1-73, 2017.

CUI, Qinghua et al. Lignans and their derivatives from plants as antivirals. **Molecules**, v. 25, n. 1, p. 183, 2020.

DAI, Lili et al. Resveratrol inhibits ACHN cells via regulation of histone acetylation. **Pharmaceutical biology**, v. 58, n. 1, p. 231-238, 2020.

DE GOIS, F.; MARIA, A.; DE OLIVEIRA, C. Documentos 158 Reserva Legal no Bioma Cerrado: uso e preservação. 2006.

DIONIGI, Lamberto et al. Focus on the Use of Resveratrol as an Adjuvant in Glioblastoma Therapy. **Current pharmaceutical design**, v. 26, n. 18, p. 2102-2108, 2020.

DUBROVINA, A. S.; KISELEV, K. V. Regulation of stilbene biosynthesis in plants. **Planta**, v. 246, n. 4, p. 597-623, 2017.

FARIA GOMES, Izabela Natalia et al. Alkaloid and phenolic compounds of *Xylopia aromatica* inhibits tumor growth by down-regulating matrix metalloproteinase-2 (MMP-2) expression. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 34, n. 2, 2021.

FONSECA, YM, Catini, CD, Vicentini, FT, Nomizo, A., Gerlach, RF, & Fonseca, MJV (2010). Efeito protetor do extrato de *Calendula officinalis* contra o estresse oxidativo induzido por UVB na pele: avaliação dos níveis reduzidos de glutatona e da secreção de metaloproteinase da matriz. *Journal of ethnopharmacology*, 127 (3), 596-601.

FUNDYLER, Olga; KHANNA, Manish; SMOLLER, Bruce R. Metalloproteinase-2 expression correlates with aggressiveness of cutaneous squamous cell carcinomas. **Modern pathology**, v. 17, n. 5, p. 496-502, 2004.

GALASSO, Olimpio et al. Recent findings on the role of gelatinases (matrix metalloproteinase-2 and-9) in osteoarthritis. **Advances in orthopedics**, v. 2012, 2012.

GROSS, Jerome; LAPIERE, Charles M. Collagenolytic activity in amphibian tissues: a tissue culture assay. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 48, n. 6, p. 1014, 1962.

GU, Junfei et al. The effect and mechanism of combination of total paeony glycosides and total ligustici phenolic acids against focal cerebral ischemia. **Scientific reports**, v. 10, n. 1, p. 1-13, 2020.

HNASKO THOMAS, S.; ROBERT, M. Hnasko. The Western Blot. **Methods in molecular biology (Clifton, NJ)**, v. 1318, p. 87-96, 2015.

JACKSON, Hartland W. et al. TIMPs: versatile extracellular regulators in cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 17, n. 1, p. 38, 2017.

JAKOVLJEVIĆ, Katarina et al. Synthesis, antioxidant and antiproliferative activities of 1, 3, 4-thiadiazoles derived from phenolic acids. **Bioorganic & medicinal chemistry letters**, v. 27, n. 16, p. 3709-3715, 2017.

JONES, Gregory T. Matrix metalloproteinases in biologic samples. **Advances in clinical chemistry**, v. 65, p. 199-219, 2014.

KIM-PARK, WK, Allam, ES, Palasuk, J., Kowolik, M., Park, KK, & Windsor, LJ (2016). A catequina do chá verde inibe a atividade e a liberação de neutrófilos da Matrix Metaloproteinase-9. **Jornal da medicina tradicional e complementar**, 6 (4), 343-346.

KLINK, C. A., & MACHADO, R. B. (2005). A conservação do Cerrado brasileiro. *Megadiversidade*, 1(1), 147-155.

- KONGTAWELERT, Prachya et al. Inhibition of programmed death ligand 1 (PD-L1) expression in breast cancer cells by sesamin. **International Immunopharmacology**, v. 86, p. 106759, 2020.
- KÖHRMANN, Andrea et al. Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines: New findings and review of the literature. **BMC cancer**, v. 9, n. 1, p. 1-20, 2009.
- KOYAMA, H. et al. Gelatinolytic activity of matrix metalloproteinase-2 and-9 in oesophageal carcinoma; a study using in situ zymography. **European Journal of Cancer**, v. 36, n. 16, p. 2164-2170, 2000.
- KUMAR, Geetha B. et al. Recent insights into natural product inhibitors of matrix metalloproteinases. **MedChemComm**, v. 10, n. 12, p. 2024-2037, 2019.
- LIU, Hui et al. The fascinating effects of baicalein on cancer: a review. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 10, p. 1681, 2016.
- LIU, Siyuan et al. Cleistanthin A inhibits the invasion of MDA-MB-231 human breast cancer cells: involvement of the  $\beta$ -catenin pathway. **Pharmacological Reports**, v. 72, n. 1, p. 188-198, 2020.
- LONGATTI, T. R. et al. Inhibition of gelatinases by vegetable extracts of the species *Tapirira guianensis* (stick pigeon). **Journal of Pharmaceutical Research International**, p. 133-140, 2011.
- MATOS, Adriana Arruda et al. An extract from *Myracrodruon urundeuva* inhibits matrix mineralization in human osteoblasts. **Journal of ethnopharmacology**, v. 237, p. 192-201, 2019.
- MENEZES FILHO, Antonio Carlos Pereira et al. Atividade antioxidante, conteúdo de fenólicos totais, carotenoides e provitamina A em extratos vegetais do Cerrado goiano. **UNICIÊNCIAS**, v. 22, n. 1, p. 28-32, 2018.
- MORGUNOVA, Ekaterina et al. Structural insight into the complex formation of latent matrix metalloproteinase 2 with tissue inhibitor of metalloproteinase 2. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 99, n. 11, p. 7414-7419, 2002.
- NAMDEO, Ajay G. Cultivation of Medicinal and Aromatic Plants. In: **Natural Products and Drug Discovery**. Elsevier, 2018. p. 525-553.
- NELSON, David L.; COX, Michael M. **Princípios de Bioquímica de Lehninger-7**. Artmed Editora, 2018.
- NIEDZWIECKI, Aleksandra et al. Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. **Nutrients**, v. 8, n. 9, p. 552, 2016.
- OLIVEIRA, Renato José Silva et al. *Tapirira guianensis* Aubl. Extracts inhibits proliferation and migration of oral cancer cells lines. 2016.
- RIBEIRO, Rosy Iára Maciel A. et al. Inibição de metaloproteínas por extratos aquosos de *Aloe vera*, *Annona muricata* e chá preto. **Bioscience Journal**, v. 26, n. 1, 2010.



ROOHBAKHSH, Ali et al. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. **Life sciences**, v. 124, p. 64-74, 2015.

ROOMI, M. W. *et al.* **Modulation of u-PA, MMPs and their inhibitors by a novel nutrient mixture in human female cancer cell lines.** *Oncol Rep.*, v.28, n.3, p.768-776, 2012.

SADOWSKI, T. et al. Matrix metalloproteinase 19 processes the laminin 5 gamma 2 chain and induces epithelial cell migration. **Cellular and Molecular Life Sciences CMLS**, v. 62, n. 7, p. 870-880, 2005.

SAJADIMAJD, Soraya et al. Advances on natural polyphenols as anticancer agents for skin cancer. **Pharmacological research**, v. 151, p. 104584, 2020.

SALEMI, Rossella et al. MMP-9 as a candidate marker of response to BRAF inhibitors in melanoma patients with BRAFV600E mutation detected in circulating-free DNA. **Frontiers in pharmacology**, v. 9, p. 856, 2018.

SANTOS, Kamilla Monteiro et al. Inhibition of gelatinase activity of MMP-2 and MMP-9 by extracts of *Bauhinia unguolata* L. **Bioscience Journal**, v. 31, n. 2, 2015.

SANTOS, K. M. et al. *Bauhinia variegata* candida fraction induces tumor cell death by activation of caspase-3, RIP, and TNF-R1 and inhibits cell migration and invasion in vitro. **BioMed research international**, v. 2018, 2018.

SILVA-OLIVEIRA, Renato José et al. *Tapirira guianensis* Aubl. extracts inhibit proliferation and migration of oral cancer cells lines. **International journal of molecular sciences**, v. 17, n. 11, p. 1839, 2016.

SILVA, Ana Gabriela et al. WIN55, 212-2 induces caspase-independent apoptosis on human glioblastoma cells by regulating HSP70, p53 and Cathepsin D. **Toxicology in Vitro**, v. 57, p. 233-243, 2019.

SILVA, Flávio Santos da et al. Enzymatic activity analysis of MMP-2 and 9 collected by swab from lower limb venous ulcers. **Jornal Vascular Brasileiro**, v. 13, n. 3, p. 229-234, 2014.

SILVA, V. A. O. et al. Partição hexânica de *Annona crassiflora* Mart. promove citotoxicidade e apoptose em linhas de células de câncer cervical humano. **Novos medicamentos em investigação**, v. 37, n. 4, pág. 602-615, 2019.

SOUZA, Ana Paula; LINE, Sergio Roberto Peres. A biologia das metaloproteases da matriz. **Rev. Fac. Odontol. Bauru**, p. 1-6, 2002.

TANG, Kaiqi et al. Effect of honokiol on proliferation, migration and apoptosis of human tongue cancer CAL-27 cells in vitro. **Nan Fang yi ke da xue xue bao= Journal of Southern Medical University**, v. 40, n. 4, p. 580-585, 2020.

TOSETTI, Francesca et al. 'Angioprevention': angiogenesis is a common and key target for cancer chemopreventive agents. **The FASEB Journal**, v. 16, n. 1, p. 2-14, 2002.

VASCONCELOS, Flavia Gonçalves; ROSSETO, Lucimar Pinheiro; NEVES, Bruno Junior. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade anti-inflamatória e avaliação da atividade anti-inflamatória e toxicidade aguda da espécie vegetal *Justicia thunbergioides* (Lindau)(Acanthaceae). **Anais SNCMA**, v. 8, n. 1, 2017.

VISSE, Robert; NAGASE, Hideaki. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry. **Circulation research**, v. 92, n. 8, p. 827-839, 2003.

YANG, Min et al. Astragalín Inhibits the Proliferation and Migration of Human Colon Cancer HCT116 Cells by Regulating the NF- $\kappa$ B Signaling Pathway. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

ZHANG, Leilei et al. The UHPLC-QTOF-MS Phenolic Profiling and Activity of *Cydonia oblonga* Mill. Reveals a Promising Nutraceutical Potential. **Foods**, v. 10, n. 6, p. 1230, 2021.

## ÍNDICE REMISSIVO

### A

Assistência Farmacêutica 9, 17, 48, 120, 123, 152, 153, 154, 159, 160, 161

Atenção Farmacêutica 11, 40, 70, 72, 73, 76, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 152, 153

Automedicação 12, 46, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130

### B

Benefícios 16, 17, 18, 22, 23, 63, 73, 82, 112, 113, 114, 158

Bioinformática estrutural e aplicada 53

Biotecnologia 89, 90, 96, 165

Brasil 1, 11, 17, 18, 19, 20, 21, 24, 27, 31, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 46, 47, 48, 49, 60, 62, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 81, 84, 85, 86, 87, 88, 96, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 109, 110, 120, 122, 124, 125, 128, 129, 130, 148, 149, 151, 157, 159, 160, 161, 162

### C

Canabidiol 12, 131, 133, 134, 135, 136, 137, 138

Câncer de mama 12, 6, 10, 152, 153, 154, 155, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163

Câncer de Próstata 26, 27, 28, 30, 31, 32, 33, 35, 37, 38, 39

Câncer de próstata resistente a castração metastática 26, 28

*Cannabis sativa* L. 131, 132

Cienciometria 89

Cirurgia bariátrica 12, 141, 142, 143, 144, 145, 147, 148, 149, 150, 151

Compostos Secundários 1, 6, 8

Conhecimento 2, 9, 11, 5, 19, 39, 40, 61, 62, 63, 67, 68, 79, 90, 93, 97, 120, 124, 128, 153

### D

Descarte 10, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 129, 159

Diabetes 11, 66, 67, 70, 71, 93, 94

Doenças Respiratórias 10, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 79

### E

Efeitos Adversos 19, 67, 120, 128, 137

Epilepsia 12, 131, 132, 133, 134, 135, 137, 138, 139

Estabilidade 11, 4, 54, 98, 99, 100, 101, 103, 104, 105, 108, 109, 110

Estética 12, 111, 112

Evento Adverso 70, 75

## F

Fruta do lobo 89, 90, 92, 94, 95

## G

Gestante 21, 78, 79, 80, 81

## H

Hipertensão 11, 21, 47, 50, 51, 61, 67, 68, 69, 70, 71

## I

Inibição viral 53, 59

## L

Lobeira 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 97

Lu-177-PSMA 26, 27, 28, 37, 39

## M

Manipulação 17, 98, 99, 100, 159, 160, 161, 162, 163, 164

Matriz Extracelular 1, 2, 3

Medicamentos 10, 5, 14, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 53, 54, 61, 62, 63, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 99, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 127, 128, 129, 130, 131, 132, 135, 137, 147, 148, 149, 152, 154, 158, 159, 160, 162, 164

Medicamentos Antineoplásicos 152, 154, 162

Meio Ambiente 40, 41, 42, 45, 46, 47, 125, 130

Metalloproteinase 2 E 9 1

Mídia 78, 79, 81, 82, 86, 120, 128

*Mikania Glomerata* 10, 16, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25

Modelagem molecular 53

## N

Niacinamida 111, 112, 114, 116, 117

## O

Oncologia 24, 152, 154, 159, 160, 161, 162, 163

## P

Plantas do cerrado 7, 8

Plantas Medicinais 5, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 23, 24, 95, 96, 97

Polifarmácia 11, 69, 70, 72, 74, 75, 76

Polimedicação 61

Propagandas 62, 67, 68, 78, 81, 82, 85, 127

Prospecção de fármacos 53

Protetor solar 98, 103, 109

PSMA 10, 26, 27, 28, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39

## **R**

Radiofármacos 26, 28, 32, 36

## **S**

Saúde 9, 11, 5, 11, 17, 19, 20, 24, 27, 36, 37, 38, 40, 41, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 54, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 76, 77, 78, 79, 82, 83, 85, 86, 109, 120, 121, 122, 123, 124, 125, 126, 128, 129, 130, 138, 143, 147, 148, 149, 150, 151, 152, 154, 155, 159, 161, 162, 163, 165

Saúde do Idoso 61, 67

## **T**

Tabagismo 78, 79, 80, 81, 83, 84, 85, 86

## **U**

Uso de medicamentos 20, 42, 47, 61, 66, 69, 72, 76, 77, 120





## **V**

Vitamina B3 12, 111, 113, 115, 116, 117

Vitamina B12 12, 141, 143, 150

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das ciências farmacêuticas**







-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

 **Atena**  
Editora  
Ano 2021

3

Expansão do conhecimento e  
inovação tecnológica no campo  
**das ciências farmacêuticas**



-  [www.atenaeditora.com.br](http://www.atenaeditora.com.br)
-  [contato@atenaeditora.com.br](mailto:contato@atenaeditora.com.br)
-  [@atenaeditora](https://www.instagram.com/atenaeditora)
-  [www.facebook.com/atenaeditora.com.br](https://www.facebook.com/atenaeditora.com.br)

**Atena**  
Editora  
Ano 2021

3