



**UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR  
CURSO DE NUTRIÇÃO**

**GABRIELLA SANTANA DE OLIVEIRA**

**Estudo do potencial antiviral sobre o SARS-CoV-2 dos compostos  
identificados nas folhas do extrato bruto de *Tetradenia riparia***

**UMUARAMA – PR**

**2021**

**GABRIELLA SANTANA DE OLIVEIRA**

**Estudo do potencial antiviral sobre o SARS-CoV-2 dos compostos identificados nas folhas do extrato bruto de *Tetradenia riparia***

**Trabalho de Conclusão do Curso apresentado à Banca Examinadora do Curso de Graduação em Nutrição – Universidade Paranaense – Campus Sede como requisito parcial para a obtenção do título de Bacharel em Nutrição, sob orientação do Prof. Dra. Zilda Cristiani Gazim.**

**UMUARAMA – PR**

**2021**

## AGRADECIMENTOS

*A Deus: Agradeço pela minha vida. Por todo amor e pela misericórdia derramada sobre mim, por ter iluminado o meu caminho durante esses anos, dando forças e clareando minha mente nos momentos difíceis.*

*Aos meus pais: Minha mãe tão preciosa e amada, Maria de Lourdes Santana e meu pai Isaac Alves de Oliveira a quem tanto amo e admiro, pelo imenso amor e apoio incondicional, por acreditarem em mim e incentivarem meu desejo na árdua e fascinante busca pelo conhecimento, dentro das leis de Deus.*

*Aos meus irmãos: Gustavo Santana de Oliveira e Olavo Fonseca de Oliveira, pelo companheirismo, apoio, amor e incentivo no decorrer dessas e de outras jornadas.*

*Aos meus amigos de graduação Juliana Aparecida Mendonça, Leticia da Silva Modesto e Ruana Carla Botari por todo auxílio nas dificuldades, pela parceria, paciência, empenho e por serem especiais em minha vida.*

*Aos meus amigos e colegas: Agradeço por terem estado ao meu lado sendo pessoas tão importantes na história da minha vida. Peço a Deus que se possível não coloque grandes distâncias entre nós, e que sejamos profissionais realizados.*

*A minha Orientadora Prof<sup>o</sup> Zilda Cristiani Gazim: Agradeço e sou imensamente grata pela forma que entrou em minha vida, por todo apoio, paciência, incentivo, motivação, profissionalismo e por todo suporte disponibilizado a mim*

*Agradeço também a todos que de forma direta e indiretamente fizeram parte da elaboração deste trabalho.*

*“Sejam fortes e corajosos! Não tenham medo, nem fiquem apavorados diante delas, porque Javé seu Deus é quem vai com você. Ele não o deixará, nunca os abandonará.”*

*Deuteronômio 31:6*

## RESUMO

No Brasil, a espécie *Tetradenia riparia*, foi inserida como planta ornamental exótica, proveniente de um aroma intenso, agradável e cultivada em parques, jardins, residenciais e hortos. O objetivo do presente projeto visa a obtenção do extrato bruto das folhas da espécie *T. riparia*, e análise por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução. As folhas foram coletadas e secas, e o extrato bruto foi preparado utilizando álcool etílico 80% pela técnica de maceração dinâmica com esgotamento do solvente, e após concentrado em evaporador rotativo. A composição química do extrato bruto foi analisada por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução (UHPLC-ESI/qTOF). Foram identificados 31 compostos, e estes foram investigados através de levantamento bibliográfico quanto ao potencial antiviral. O rosmanol, procianidina, cianidina, betulina, ácido betulínico e o ácido sagerínico, provavelmente apresentaram atividade antiviral sobre o SARS-CoV-2. Esta investigação é promissora, indicando possivelmente que no extrato bruto das folhas de *T. riparia* existem compostos que podem combater o SARS-CoV-2. Neste sentido, estudos de ancoramento molecular (*docking*) através da análises *in silico* sobre a proteína M<sup>pro</sup> do vírus SARS-CoV-2 deverão ser realizadas corroborando desta forma para a ação dos compostos identificados.

**PALAVRAS CHAVE:** Mirra brasileira; Investigação; UHPLC-ESI/qTOF; Covid-19

## ABSTRACT

In Brazil, a *Tetradenia riparia* species was inserted as an exotic ornamental plant, originating from an intense, pleasant aroma and cultivated in parks, gardens, residential and vegetable gardens. The aim of this project is to collect the crude extract from the leaves of the *T. riparia* species, and analyze it by ultra-efficiency liquid chromatography coupled with high-resolution mass spectrometry. The leaves were collected and dried, and the crude extract was prepared by using 80% ethyl alcohol using the dynamic maceration technique with solvent depletion, and then concentrated in a rotary evaporator. The chemical composition of the crude extract was analyzed by ultra performance liquid chromatography coupled with high resolution mass spectrometry (UHPLC-ESI / qTOF). Thirty-one compounds were identified, and these were investigated through a literature review for antiviral potential. Rosmanol, procyanidin, cyanidin, betulin, betulinic acid and sagerinic acid probably showed antiviral activity on SARS-CoV-2. This investigation is promising, possibly indicating that the crude extract of *T. riparia* leaves contains compounds that can fight SARS-CoV-2. In this sense, molecular anchoring studies (docking) through in silico analysis on the Mpro protein of the SARS-CoV-2 virus should be carried out, thus corroborating the action of the identified compounds.

**KEYWORDS:** Brazilian myrrh; Investigation; UHPLC-ESI/qTOF; Covid-19

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	9
2. MATERIAL E MÉTODOS	10
2.1 Obtenção do Material Vegetal	10
2.2 Obtenção do extrato bruto das folhas de <i>Tetradenia riparia</i>	10
2.3 Análise por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução	11
3. RESULTADOS	12
4. DISCUSSÃO	15
5. CONCLUSÃO	16
6. REFERÊNCIAS	16
7. ANEXOS	18
7.1. Normas de publicação	18

**DECLARAÇÃO DE AUTORIA**

Declaro para os devidos fins que eu, Gabriella Santana de Oliveira, RG: 38.212.291-0 – SSP-PR, aluno(a) do Curso de Nutrição Campus Sede sou autor do trabalho intitulado: "Estudo do potencial antiviral sobre o SARS-CoV-2 dos compostos identificados nas folhas do extrato bruto de *Tetradenia riparia*.", que agora submeto à banca examinadora do Trabalho de Conclusão de Curso – Nutrição

Também declaro que é um trabalho inédito, nunca submetido à publicação anteriormente em qualquer meio de difusão científica.

26 OUT. 2021

*Gabriella Santana de Oliveira*

Nome do Aluno



**2º CARTÓRIO DE Notas** / ALINE DA SILVA GALHARINI Titular  
R. Des. Manoel de Melo, 7793, CEP 83.501-110  
Umuarama - PR - fone: (44) 2031-0551  
tabelonario@notas.com

2º Tabelionato de Notas  
Selo 1230XafqtnbqMyOrPHqWl3stE  
Consulte em <https://sejo.funarpen.com.br/consulta>  
Reconheço por SEMELHANÇA (por solicitação da parte) a assinatura de GABRIELLA SANTANA DE OLIVEIRA. Dou fé.  
Umuarama-PR, 26/10/2021. /FDVPH3cVF-783144-10

Douglas Felipe Pereira - Escrevente





## 1. INTRODUÇÃO

O novo coronavírus COVID-19 foi descoberto no final de 2019 na cidade de Wuhan, província de Hubei, P.R. China. O COVID-19 apareceu de repente, levando não apenas as autoridades de saúde, mas também a comunidade científica a agir rapidamente em relação a ele (KHALIFA *et al.*, 2020).

Nos últimos anos houve avanços na química orgânica sintética principalmente depois do aparecimento da AIDS e da falta de métodos eficientes para evitar as doenças causadas por vírus. Assim, apesar dos avanços conseguidos com produtos sintéticos, as florestas tropicais brasileiras ainda permanecem como parte integrante da terapêutica moderna como principal fonte para o desenvolvimento de substâncias bioativas (SIMONI, 2003). Existe um vasto potencial neste campo de pesquisa no Brasil visando o aproveitamento de plantas com valor curativo e que há muito tempo são utilizados pela farmacopéia popular como medicamentos antibacterianos, antifúngicos, antiinflamatórios, antitumorais e que agora podem ser utilizados como antivirais (PINTO *et al.*, 2002).

Substâncias bioativas com propriedades antivirais têm sido identificadas e seus mecanismos de ação elucidados. Alcaloides, proteínas, saponinas, flavonoides encontrados em extratos de plantas mostraram potencial antiviral. Os taninos hidrolisáveis, atraíram atenção significativa de Khalifa *et al.*, (2020), que investigaram 10 taninos hidrolisáveis estruturalmente diferentes como anti-COVID-19 natural através da ligação com a principal protease de 2019-nCoV usando modelagem de encaixe molecular via software Molecular Operating Environment (MOE v2009).

A espécie *Tetradenia riparia* Hochsteter codd. conhecida também como *Iboza riparia* N. E. BR., *Moschosma riparium* e *Tetradenia riparia* (Hochst.) N. E. BR., pertence à família Lamiaceae, sendo originária da África do Sul. Neste continente é uma das mais aromáticas e populares plantas medicinais (CAMPBELL *et al.*, 1997; VAN PUYVELDE *et al.*, 1986; 1987; 1988). No Brasil, a espécie *Tetradenia riparia*, foi introduzida como planta ornamental exótica e encontra-se bem adaptada em todos os estados.

Há relatos na literatura de atividades biológicas do extrato *T. riparia* como a atividade antioxidante (AMOO *et al.*, 2012; SADASHIVA *et al.*, 2014), antibacteriana (VLIETINCK *et al.*; NGULE *et al.*, 2014), antifúngica, anti-helmíntica (OKEM *et al.*, 2012) e antiparasitária (WASSWA; OLILA, 2006).

No extrato bruto das folhas Fernandez *et al.*, (2017) identificaram os compostos abieta-7,9(11)-dien-13b-ol), Ibozol, (8 (14), 15-sandaracopimaradiene-2a, 8 (14), 15-sandaracopimaradiene-7a, 18-diol, astragalina, boronolide e Luteolina, com alto teor de fenóis totais. Estes compostos encontrados no extrato bruto de *T. riparia*, são fundamentais para a investigação *in silico* sobre o coronavírus.

Dezembro de 2019 o mundo parou em decorrência de um vírus que vem dizimando a população. Segundo dados da organização mundial da saúde (OMS), existem 5.094.826 mortos em todo mundo, e no Brasil 611.222 mortos (15/11/2021). Desta forma, torna-se imperiosa a intensificação de pesquisas visando a disponibilização de novas biomoléculas com ação anti-viral. Sendo assim, o objetivo do presente estudo foi a obtenção do extrato bruto das folhas da espécie *T. riparia* e análise por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução.

## **1. MATERIAL E MÉTODOS**

### **2.1 - Obtenção do Material Vegetal**

Foram coletadas folhas de *T. riparia* no horto Medicinal da UNIPAR – Umuarama - PR; região noroeste do estado do Paraná, Brasil, em 2019 no período do inverno época de floração nas coordenadas S23° 46.225' e WO 53° 16.730', altitude de 391m . A identificação botânica desta espécie já foi realizada pela Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Ezilda Jacomassi, e uma exsicata está catalogada sob o número 2502 no Horto Medicinal da Universidade Paranaense, e está registrada no Sistema Nacional de Gerenciamento do Patrimônio Genético e Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob o número de registro A80EA0F.

### **2.2 - Obtenção do extrato bruto das folhas de *Tetradenia riparia***

As folhas (100g) foram secas em esteira à temperatura ambiente, processados em liquidificador até obter granulometria de 850 µm, e submetidos ao processo de maceração dinâmica com renovação do solvente utilizando álcool etílico 80% (volume/volume) até o esgotamento do material vegetal (FERNANDEZ *et al.*, 2017). O filtrado foi concentrado sob pressão reduzida em evaporador rotatório (modelo Tecnal TE-211) à 40 °C até a obtenção do extrato bruto das folhas.

### **2.3 - Análise por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas de alta resolução**

O extrato bruto obtidas das folhas, foram analisados por cromatografia líquida de ultra eficiência (UHPLC) (Shimadzu, Nexera X2) acoplada com espectrômetro de massa de alta resolução (QTOF Impact II, Bruker Daltonics Corporation, USA) equipada com uma fonte de ionização por eletropulverização. A tensão capilar foi operada no modo de ionização negativa, definida em 4500 V, e com um potencial de compensação da placa final de -500 V. Os parâmetros do gás seco foram ajustados para 8 L/min a 200 °C com uma pressão de gás de nebulização de 4 bar. A fragmentação, dissociação induzida por colisão (CID) foi realizada usando argônio (Ar) e energia de colisão de 15 a 30 eV. Os dados foram coletados de 50-1300  $m/z$  com uma taxa de aquisição de 5 espectros por segundo, e os íons de interesse foram selecionados por fragmentação automática da varredura por tandem mass spectrometry (MS/MS). A separação cromatográfica foi realizada utilizando uma coluna C18 (75 × 2.0 mm i.d.; 1.6 μm Shim-pack XR-ODS III). A mistura gradiente de solventes A (H<sub>2</sub>O) e B (acetonitrila) foi a seguinte: 5% B 0-1 min, 30% B 1-4 min, 95% B 4-8 min, mantida a 95% de B 8-17 min, a 40 °C. A identificação desses compostos foi proposta em uma revisão do gênero *Tetradenia* (PHILLIPSON; STEYN, 2008; FERNANDEZ *et al.*, 2017) além do valor do erro de massa e comparação com bancos de dados como MassBank (<http://www.massbank.jp/>) e Human Metabolome Database (<http://www.hmdb.ca/>).

### 3. RESULTADOS

A identificação química por LC-MS do extrato bruto das folhas encontra-se discriminada na Tabela 1.

Composto	Fórmula molecular	Massa exata teórica $m/z$	Massa exata experimental $m/z$	Erro	Tr (min)
Sandaracopimaradienolal	$C_{20}H_{30}O_2$	303.2318 [M+H] <sup>+</sup>	303.2307	3.63	4.52
14-hidroxi-humuleno	$C_{15}H_{24}O$	221.1899 [M+H] <sup>+</sup>	221.1894	2.26	5.31
Abieta-7,9 -dien-13-b-ol (11)	$C_{20}H_{32}O$	289.2525 [M+H] <sup>+</sup>	289.2517	2.77	8.82
8(14),5-sandaracopimaradiene-2a, 18-diol	$C_{20}H_{32}O_2$	305.2475 [M+H] <sup>+</sup>	305.2463	3.93	6.55
Campesterol	$C_{28}H_{48}O$	423.3597 [M+H] <sup>+</sup>	423.3601	-0.94	13.87
Ácido carnósico	$C_{20}H_{28}O_4$	333.2060 [M+H] <sup>+</sup>	333.2053	2.10	7.02
Carnosol	$C_{20}H_{26}O_4$	331.1903 [M+H] <sup>+</sup>	331.1892	3.32	6.94
Rosmanol	$C_{20}H_{26}O_5$	347.1853 [M+H] <sup>+</sup>	347.1843	2.88	6.62

<b>Rosmarinidifenol</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>28</sub>O<sub>3</sub></b>	<b>317.2111 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>317.2100</b>	<b>3.47</b>	<b>6.13</b>
<b>Ácido betulínico</b>	<b>C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>441.3727 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>441.3706</b>	<b>4.76</b>	<b>10.04</b>
<b>Betulina</b>	<b>C<sub>30</sub>H<sub>50</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>443.3883 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>443.3869</b>	<b>3.16</b>	<b>11.45</b>
<b>Ácido ceto betulínico</b>	<b>C<sub>30</sub>H<sub>46</sub>O<sub>4</sub></b>	<b>471.3468 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>471.3451</b>	<b>3.61</b>	<b>5.21</b>
<b>Ácido maslínico</b>	<b>C<sub>30</sub>H<sub>48</sub>O<sub>4</sub></b>	<b>473.3625 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>473.3609</b>	<b>3.38</b>	<b>6.57</b>
<b>Sandaracopimaradienediol</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>305.2475 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>305.2464</b>	<b>3.60</b>	<b>5.46</b>
<b>Ácido sandaracopimárico</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub></b>	<b>303.2318 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>303.2312</b>	<b>1.98</b>	<b>5.68</b>
<b>6,7-desidroroileanona</b>	<b>C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub></b>	<b>315.1954 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>315.1930</b>	<b>7.61</b>	<b>5.67</b>
<b>Ácido rosmarínico</b>	<b>C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>O<sub>8</sub></b>	<b>361.0917 [M+H]<sup>+</sup></b>	<b>361.0905</b>	<b>3.32</b>	<b>4.11</b>
<b>Pelargonidin</b>	<b>C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>5</sub><sup>+</sup></b>	<b>271.0601 [M]<sup>+</sup></b>	<b>271.0594</b>	<b>2.58</b>	<b>4.41</b>
<b>Cianidina</b>	<b>C<sub>15</sub>H<sub>11</sub>O<sub>6</sub><sup>+</sup></b>	<b>287.0550 [M]<sup>+</sup></b>	<b>287.0542</b>	<b>2.79</b>	<b>4.27</b>

Malvidina	$C_{17}H_{15}O_7^+$	331.0812 [M] <sup>+</sup>	331.0804	2.42	4.48
Ácido sagerínico	$C_{36}H_{32}O_{16}$	721.1763 [M+H] <sup>+</sup>	721.1734	4.02	4.12
Astragalina	$C_{21}H_{20}O_{11}$	447.0921 [M-H] <sup>-</sup>	447.0903	4.03	4.21
Luteolina	$C_{15}H_{10}O_6$	285.0393 [M-H] <sup>-</sup>	285.0389	1.40	5.16
Apigenina	$C_{15}H_{10}O_5$	269.0444 [M-H] <sup>-</sup>	269.0439	1.86	5.40
Procianidina	$C_{30}H_{26}O_{13}$	593.1289 [M-H] <sup>-</sup>	593.1266	3.88	5.46
Ácido sagerínico	$C_{36}H_{32}O_{16}$	719.1606 [M-H] <sup>-</sup>	719.1573	4.59	5.09
Ácido 4-hidroxibenzoico	$C_7H_6O_3$	137.0233 [M-H] <sup>-</sup>	137.0233	0	4.03
Ácido p-cumárico	$C_9H_8O_3$	163.0389 [M-H] <sup>-</sup>	163.0389	0	4.58
Ácido ferúlico	$C_{10}H_{10}O_4$	193.0495 [M-H] <sup>-</sup>	193.0492	1.55	4.72
Ácido procatecuico	$C_7H_6O_4$	153.0182 [M-H] <sup>-</sup>	153.0182	0	4.78

Ácido cafeico	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>4</sub>	179.0350 [M-H] <sup>-</sup>	179.0336	7.82	4.29
---------------	--	--------------------------------	----------	------	------

#### 4. DISCUSSÃO

Foram identificados 31 compostos no extrato bruto das folhas de *T. riparia*, e destes seis demonstraram atividade antiviral relatada na literatura. O rosmanol um polifenol natural encontrado na espécie *T. riparia* apresenta capacidade antiviral, segundo Salman (2020) que realizou um estudo para análise de compostos medicinais imunomoduladores que possuem capacidade antiviral, e dentre os compostos avaliados o rosmanol apresentou interação significativa com as proteínas virais do SARS-CoV-2. Este autor avaliou o rosmanol contra proteases SARS, proteína spike e proteínas não estruturais (NSP-9, 15) usando Autodock vina um software de simulação de modelagem molecular. O rosmanol mostrou interação significativa com as proteínas virais da SARS, formando ligações de hidrogênio com os resíduos do sítio ativo com baixa energia de ligação.

Nas folhas de *T. riparia* também foram encontrados as procianidinas, e segundo estudos realizados por Zhuang *et al.*, (2020) a procianidina A2 e a procianidina B1 apresentaram atividade moderada anti-SARS-CoV.

Cianidina é outro composto interessante, é um metabólito secundário presente na *T. ripária*, tem potencial antiviral contra várias doenças como o vírus do herpes bovino tipo 1, poliovírus tipo 1, vírus da peste, vírus da dengue tipo 2 e ajuda no tratamento de febre, tosse, asma e diarreia, que também são relatados como sintomas clínicos comuns da COVID-19 (DA SILVA *et al.*, 2020).

Estudos farmacológicos forneceram evidências que sustentam as atividades antibacteriana, antiparasitária, antiviral, antiinflamatória, anticâncer, neuroprotetora e imunomoduladora de preparações dos derivados de betulina. O extrato de *Fomitopsis betulina* comprovado por uma série de equipes de pesquisa em diferentes modelos e técnicas merecem atenção especial, são úteis na prevenção e tratamento de doenças virais e bacterianas, ou seja, herpes, influenza, a síndrome respiratória aguda grave (SARS), hepatite, tuberculose e infecções (PLESZCZYŃSKA *et al.*, 2019). Os triterpênicos, entre eles, o ácido betulínico e a betulina

apresentam uma variedade de atividades biológicas e farmacológicas, incluindo atividade antiviral (ATIK *et al.*, 2016).

Após uma extensa análise de triagem Dahab (2020), identificou 20 compostos, dentre estes o ácido sagerínico que exibiu afinidade de ligação para os 4 alvos (6M0K, 6Y2F, 7BQY e 7bV2) do SARS-CoV-2, podendo ser explorado para o tratamento desta doença.

Esta investigação é promissora, indicando que no extrato bruto das folhas de *T. riparia* existem compostos que podem combater o SARS-CoV-2. Neste sentido, estudos de ancoramento molecular (*docking*) através da análises *in silico* sobre a proteína M<sup>pro</sup> do vírus SARS-CoV-2 deverão ser realizadas corroborando desta forma para a ação dos compostos identificados.

## 5. CONCLUSÃO

No extrato bruto das folhas de *T. riparia* foram identificados por UHPLC-ESI/qTOF 31 compostos e destes, seis, provavelmente apresentaram atividade antiviral sobre o SARS-CoV-2: rosmanol, procianidina, cianidina, betulina, ácido betulínico e o ácido sagerínico. Os resultados possivelmente indicam que esses compostos são favoráveis para prevenção e tratamento do coronavírus e que as folhas de *T. riparia* podem ser incluídas como plantas com potencial antiviral.

## 6. REFERÊNCIAS

AMOO, S. O. *et al.* Antioxidant and acetylcholinesterase-inhibitory properties of long-term stored medicinal plants. **BMC Complement Altern. Med.** v. 12, n. 1, p. 1-9, 2012.

ATIK, D. M. **Avaliação da atividade antiviral de compostos triterpênicos contra o Vírus Sincicial Respiratório.** 2016. Dissertação (Ciências Da Saúde::Farmácia) - Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia Farmacêutica - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, 2016.

CAMPBELL, W. E. *et al.* Composition and antimalarial activity in vitro of the essential oil of *Tetradenia riparia*. **Planta Médica**, v. 63, n. 1, p. 270-272, 1997.

DAHAB, M. A. ; HEGAZY, M.M. ; ABBASS, H. S. Hordatinas as a Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease and RNA Polymerase: An In-Silico Approach. **Nat. Prod. Biopropect.** v. 10, n. 6, p. 453-462, 2020.

DA SILVA, N. *et al.* UMA REVISÃO DA ATIVIDADE ANTIVIRAL DO NIM INDIANO E



SEU POTENCIAL FRENTE AO NOVO CORONAVÍRUS (SARS-CoV-2). **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 17, n. 1, 2020.

FERNÁNDEZ, A. C. A. M. *et al.* Antimicrobial and Antioxidant Activities of the Extract and Fractions of *Tetradenia riparia* (Hochst.) Codd (Lamiaceae) Leaves from Brazil. **Curr Microbiol**, v. 74, n. 12, p. 1453-1460, 2017.

KHALIFA, I. *et al.* Anti-COVID-19 Effects of Ten Structurally Different Hydrolysable Tannins through Binding with the Catalytic-Closed Sites of COVID-19 Main Protease: An In-Silico Approach. *Preprints* 2020.

NGULE, M. C. *et al.* Preliminary phytochemical and antibacterial screening of fresh *Tetradenia riparia* leaves water extract against selected pathogenic microorganisms. **Int. j. bioassays**, v. 3, p. 3413-3418, 2014.

OKEM, A.; FINNIE, J. F.; VAN STADEN, J. Pharmacological, genotoxic and phytochemical properties of selected South African medicinal plants used in treating stomach-related ailments. **J. Ethnopharmacol**, v. 139, n. 3, p. 712– 720, 2012.

PHILLIPSON, P. B.; STEYN, C. F. *Tetradenia* (Lamiaceae) in Africa: new species and new combinations. **Adansonia**, v. 30, n. 1, p. 177-196, 2008.

PINTO, A. C. *et al.* Current Status, Challenges and Trends on Natural Products in Brazil. **Quim. Nova**, v. 25, p. 45-61, 2002.

PLESZCZYŃSKA, M. *et al.* Fomitopsis betulina (formerly Piptoporus betulinus): the Iceman's polypore fungus with modern biotechnological potential. **World J. Microbiol. Biotechnol.** v. 33, n. 5, p. 83, 2019.

SADASHIVA, C. T. *et al.* Antioxidant and acetylcholinesterase activities of three species of the family Lamiaceae. **Bangladesh J. Bot.** v. 43, n. 3, p. 331-335, 2014.

SALMAN, S. *et al.* Virtual screening of immunomodulatory medicinal compounds as promising anti-SARS-COV-2 inhibitors. **Future Virol.** v. 15, n. 5, p. 267-275, 2020.

SIMONI, I. C. Tratamentos Antivirais. **Biológico.** v. 65, n. 1/2, p. 41-44, 2003.

VAN PUYVELDE, L. *et al.* Active principles of *Tetradenia riparia*. I. Antimicrobial activity of 8(14),15-sandaracopimaradiene-7 $\alpha$ ,18-diol. **J. Ethnopharmacol.** v. 17, n. 03, p. 269-275, 1986.

VAN PUYVELDE, L. *et al.* Active principles of *Tetradenia riparia* II. Antispasmodic activity of 8 (14), 15- sandaracopimaradiene-7- $\alpha$ ,18-diol. **Planta Med.** v. 53, n. 02, p. 156-158, 1987.

VAN PUYVELDE, L. *et al.* Wheat rootlet growth inhibition test of Rwandese medicinal plants: active principles of *Tetradenia riparia* and *Diplolophium africanum*. **J. Ethnopharmacol.** v. 24, n. 2-3, p. 233-246, 1988.

VLIETINCK, A. J.; BERGHE, D. A. Vanden. Can ethnopharmacology contribute to the development of antiviral drugs?. **J. Ethnopharmacol.** v. 32, n. 1-3, p. 141-153, 1991.

WASSWA, P.; OLILA, D. The in-vitro ascaricidal activity of selected indigenous medicinal plants used in ethno veterinary practices in Uganda. **Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.** v. 3, n. 2, p. 94-103, 2006.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic: WHO; 2020. Disponível em: <<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>>. Acesso em: 15 nov. 2021.

ZHUANG, M. *et al.* Procianidinas e extrato de butanol de Cinnamomi Cortex inibem a infecção por SARS-CoV. **Antivir. Res.**, v. 82, n. 1, p. 73-81, 2020.

## 7. ANEXOS

### 7.1. Normas de publicação

ARQUIVOS DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIPAR	
ÓRGÃO DE DIVULGAÇÃO CIENTÍFICA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE PARANAENSE	
INSTRUÇÕES PARA AUTORES	
<b>Submissão</b>	
A revista Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR publica trabalhos inéditos nas áreas das Ciências Biomédicas e da Saúde. Os artigos podem ser redigidos em português, em inglês ou em espanhol e não devem ter sido submetidos a outros periódicos. Os trabalhos devem ser enviados por meio do Sistema Eletrônico de Edição de Revistas - SEER ( <a href="http://revistas.unipar.br/saude">http://revistas.unipar.br/saude</a> ), por e-mail ( <a href="mailto:arqsaude@unipar.br">arqsaude@unipar.br</a> ) ou remetidas pelo correio, sendo três cópias impressas e uma em disquete ou CD para Arquivos de Ciências da Saúde da Unipar. Universidade Paranaense.	Praça Mascarenhas de Moraes, 4282. 87502-210, Umuarama - PR. Deve ser encaminhada, junto ao trabalho, uma carta de submissão assinada por todos os autores, segundo a ordem de apresentação. Os originais serão submetidos ao Conselho Editorial e ao Conselho de Consultores que se reserva o direito de avaliar, sugerir modificações para aprimorar o conteúdo do artigo, adotar alterações para aperfeiçoar a estrutura, clareza e redação do texto e recusar artigos. Todas as informações apresentadas pelos autores são de sua exclusiva responsabilidade.
<b>Apresentação dos originais</b>	
Os artigos devem ser digitados, utilizando-se o programa MS-Winword 7.0, com fonte TNR 12, espaço 1,5, em folha tamanho A4, com margens de 2 cm, indicando número de página no rodapé direito. Os originais não devem exceder 25 páginas, incluindo texto, ilustrações e referências. A primeira página deve conter o título do trabalho, nome completo do(s) autor(es), identificação profissional, endereço para correspondência, telefone e e-mail. Na segunda página deve constar o título completo do trabalho, o resumo e as palavras-chave, em português e em inglês, omitindo-se o(s) nome(s) do(s) autor(es). As figuras, quadros e/ou tabelas devem ser numerados seqüencialmente, apresentados no corpo do trabalho e com título apropriado. Nas figuras o título deve aparecer abaixo das mesmas e, nos quadros ou tabelas, acima. Todas as figuras devem apresentar resolução mínima de 300 dpi, com	extensão .jpg. Figuras coloridas serão custeadas pelo autor. Todas as informações contidas nos manuscritos são de inteira responsabilidade de seus autores. Todo trabalho que utilize de investigação humana e/ou pesquisa animal deve indicar a seção MATERIAL E MÉTODO, sua expressa concordância com os padrões éticos, acompanhado da cópia do certificado de aprovação de Comissão de Ética em Pesquisa registrada pela CONEP, de acordo com o recomendado pela Declaração de Helsink de 1975, revisada em 2000 e com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Brasil. Estudos envolvendo animais devem explicitar o acordo com os princípios éticos internacionais (International guiding principles for biomedical research involving animals), bem como o cumprimento das instruções oficiais brasileiras que regulamentam pesquisas com animais (Leis 6.638/79, 9.605/98, Decreto 24.665/34) e os princípios éticos do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal).
<b>Artigo original</b> (originado de trabalho experimental ou pesquisa de campo) <b>deve conter:</b>	
1. Título; 2. Título resumido com no máximo 50 caracteres; 3. Resumo com no máximo 250 palavras e Palavras-chave; 4. Introdução; 5. Material	e Método; 6. Resultados (este item pode conter, além de texto, tabelas, quadros e figuras). 7. Discussão; 8. Conclusão; 9. Referências.
<b>Artigo de revisão</b> (levantamento bibliográfico com análise crítica sobre um assunto específico) <b>deve conter:</b>	
1. Título; 2. Título resumido com no máximo 50 caracteres; 3. Resumo com no máximo 250 palavras e Palavras-chave; 4. Introdução;	5. Desenvolvimento; 6. Considerações Finais; 7. Referências.
<b>Relato de caso</b> (apresentação dos fatos de uma observação com metodologia científica) <b>deve conter:</b>	
1. Título; 2. Título resumido com no máximo 50 caracteres; 3. Resumo com no máximo 250 palavras e Palavras-chave; 4. Introdução; 5. Relato	de Caso; 6. Discussão; 7. Conclusão; 8. Referências.

#### Notas (atividade ou opinião apresentada sem definição de conclusão) deve conter:

1. Título; 2. Título resumido com no máximo 50 caracteres; 3. Resumo com no máximo 250 palavras e Palavras-chave; 4. Introdução; 5. Comentários;

#### Citações:

Todas as citações presentes no texto devem fazer parte das referências e seguir o sistema autor-data (NBR 10520, ago. 2002). Nas citações onde o sobrenome do autor estiver fora de parênteses, escrever-se-á com a primeira letra maiúscula e o restante minúscula e, quando dentro de parênteses, todas maiúsculas, da forma que segue:

1. Citação direta com até três linhas - o texto deve estar entre aspas. Ex.: Segundo Uchimura et al. (2004, p. 65) "o risco de morrer por câncer de cérvix uterina está aumentado a partir dos 40 anos".

2. Citação direta com mais de 3 linhas - deve ser feito recuo de 4 cm, letra menor que o texto, sem aspas. Ex.:

O comércio de plantas medicinais e produtos fitoterápicos encontra-se em expansão em todo o mundo, em razão de diversos fatores, como o alto custo dos medicamentos industrializados e a crescente aceitação da população em relação a produtos naturais. [...] grande parte da população faz uso de plantas medicinais, independentemente do nível de escolaridade ou padrão econômico. (MARTINAZO; MARTINS, 2004, p. 5)

3. Citação indireta - o nome do autor é seguido pelo ano entre parênteses. Ex.: Para Lianza (2001), os DORT frequentemente são causas de incapacidade laborativa temporária ou permanente.

4. Citação de citação - utiliza-se a expressão apud, e a obra original a que o autor consultado está se referindo deve vir em nota de rodapé. Ex.: O envelhecimento é uma realidade que movimentou diversos setores sociais (GURALNIK et al. apud IDE et al., 2005)

5. Citação com até três autores deve aparecer com ponto e vírgula entre os autores, exemplo: (SILVA; CAMARGO)

6. A citação com mais de três autores deve aparecer o nome do primeiro autor seguido da expressão et al.

Arq. Ciênc. Saúde Unipar, Umuarama, v. 12, n. 1, jan./abr. 2008

## REFERÊNCIAS

As REFERÊNCIAS devem ser apresentadas em ordem alfabética de sobrenome e todos os autores incluídos no texto deverão ser listados. As referências devem ser efetuadas conforme os exemplos abaixo, baseados na NBR 6023, ago. 2002. Para trabalhos com até três autores, citar o nome de todos; acima de três, citar o primeiro seguido da expressão et al.

#### Artigos de periódico

MORAIS, I. J.; ROSA, M. T. S.; RINALDI, W. O treinamento de força e sua eficiência como meio de prevenção da osteoporose. *Arq. Ciênc. Saúde Unipar*, v. 9, n. 2, p. 129-134, 2005.

OBICI, A. C. et al. Degree of conversion and Knoop hardness of Z250 composite using different photo-activation methods. *Polymer Testing*, v. 24, n. 7, p. 814-818, 2005.

#### Livros - Autor de todo o livro

BONFIGLIO, T. A.; EROZAN, Y. S. *Gynecologic cytopathology*. New York: Lippincott Raven, 1997. 550 p.

SILVA, P. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. 1314 p.

#### Livro - Autor de capítulo dentro de seu próprio livro

SILVA, P. Modelos farmacocinéticos. In: \_\_\_\_\_. *Farmacologia*. 5. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. p. 16-17.

#### Livro - Autor de capítulo dentro de um livro editado por outro autor principal

CIPOLLA NETO, J.; CAMPA, A. Ritmos biológicos. In: AIRES, M. M. *Fisiologia*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1991. p. 17-19.

#### Teses, dissertações e monografias

OBICI, A. C. *Avaliação de propriedades físicas e mecânicas de compósitos restauradores odontológicos fotoativados por diferentes métodos*. 2003. 106 f. Tese (Doutorado em Materiais Dentários) - Faculdade de Odontologia de Piracicaba, Universidade de Campinas, Piracicaba, 2003.

SANT'ANA, D. M. G. *Estudo morfológico e quantitativo do plexo mioentérico do colo ascendente de ratos adultos normoalimentados e submetidos à desnutrição protéica*. 1996. 30 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Celular) - Centro de Ciências Biológicas - Universidade Estadual de Maringá, Maringá, 1996.

DANTAS, I. S. *Levantamento da prevalência do tabagismo entre alunos do 2o grau noturno da Escola Estadual Manoel Romão Neto do Município de Porto Rico - PR*. 1997. 28 f. Monografia (Especialização em Biologia) - Universidade Paranaense, Umuarama, 1997.

#### Evento como um todo (em anais, periódico e meio eletrônico)

ENCONTRO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E FÓRUM DE PESQUISA, 4., 2005, Umuarama. *Anais...* Umuarama: UNIPAR, 2005. 430 p.

REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA ODONTOLÓGICA, 20., 2003, Águas de Lindóia. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. v. 17, 2003, 286 p. Suplemento 2.

CONGRESSO DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA DA UFPE, 4., 1996, Recife. *Anais eletrônicos...* Recife: UFPE, 1996. Disponível em: <<http://www.propesq.ufpe.br/anais/anais.htm>>. Acesso em: 21 jan. 1997.

#### Resumo de trabalho apresentado em evento

VISCONSINI, N. J. C. et al. Grau de translucidez de resinas compostas micro-híbridas fotopolimerizáveis: estudo piloto. In: JORNADA ODONTOLÓGICA DA UNIPAR, 10., 2005, Umuarama. *Anais...* Umuarama: UNIPAR, p. 8-11, 2005. CD-ROM.

OBICI, A. C. et al. Avaliação do grau de conversão do compósito Z250 utilizando duas técnicas de leitura e vários métodos de fotoativação. In: REUNIÃO ANUAL DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE PESQUISA ODONTOLÓGICA, 20., 2003, Águas de Lindóia. *Pesquisa Odontológica Brasileira*. v. 17, p. 235, 2003. Suplemento 2.

***Periódico on-line***

KNORST, M. M.; DIENSTMANN, R.; FAGUNDES, L. P. Retardo no diagnóstico e no tratamento cirúrgico do câncer de pulmão. **J. Pneumologia**, v. 29, n. 6, 2003. Disponível em : <<http://www.scielo.br/>>. Acesso em: 10 jun. 2004.

***Entidade Coletiva***

BRASIL. Ministério da Saúde, Instituto do Câncer, Coordenação de Controle de Câncer (Pro-Onco), Divisão da Educação. **Manual de orientação para o “Dia Mundial sem Tabaco”**. Rio de Janeiro: Instituto Nacional de Câncer. 1994. 19 p.

***Documentos de acesso exclusivo em meio eletrônico***

JORGE, S. G. **Hepatite B**. 2005. Disponível em: <[http://www.hepcentro.com.br/hepatite\\_b.htm](http://www.hepcentro.com.br/hepatite_b.htm)>. Acesso em: 15 fev. 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Datasus: informações de saúde. Disponível em: <[www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm](http://www.datasus.gov.br/tabnet/tabnet.htm)>. Acesso em: 10 fev. 2006.

***Documentos jurídicos***

BRASIL. Lei no 10216, de 6 de abril de 2001. Estabelece a reestruturação da assistência psiquiátrica brasileira. **Diário oficial [da] República Federativa do Brasil**, Brasília, DF, 10 abr. 2001.