



GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ
FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI – URCA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE - CCBS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DIVERSIDADE BIOLÓGICA E RECURSOS NATURAIS -
PPGDR

ELAYNE EALLY SILVA DE OLIVEIRA MORAIS

**INVESTIGAÇÃO TOXICOLÓGICA, BIOQUÍMICA E BIBLIOGRÁFICA DO EXTRATO
ETANÓLICO DE *Centratherum punctatum* EM ORGANISMO *Nauphoeta cinerea***

CRATO/CE.

2024

ELAYNE EALLY SILVA DE OLIVEIRA MORAIS

**INVESTIGAÇÃO TOXICOLÓGICA, BIOQUÍMICA E BIBLIOGRÁFICA DO
EXTRATO ETANÓLICO DE *Centratherum punctatum* EM ORGANISMO *Nauphoeta
cinerea***

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Diversidade Biológica e Recursos Naturais da Universidade Regional do Cariri-URCA, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Diversidade Biológica e Recursos Naturais.

Orientador(a): Prof. Dr. Luiz Marivando Barros

IMPRIMIR NO VERSO DA FOLHA DE ROSTO

(Nome do(a) autor(a), Elayne Eally Silva de Oliveira Moraes, autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Ficha Catalográfica

Serviço de Biblioteca e Documentação da URCA/Campus Pimenta

Programa de Pós-Graduação em Diversidade Biológica e Recursos Naturais - PPGDR

Dados fornecidos pelo(a) autor(a)

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA CENTRAL DA UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI -
URCA**

(anexar no verso da folha de rosto)

ELAYNE EALLY SILVA DE OLIVEIRA MORAIS

INVESTIGAÇÃO TOXICOLÓGICA, BIOQUÍMICO E BIBLIOGRÁFICO DO EXTRATO ETANÓLICO DE *Centratherum punctatum* EM ORGANISMO *Nauphoeta cinerea* : Dissertação do Mestrado em Diversidade Biológica e Recursos Naturais apresentada à Universidade Regional do Cariri – URCA, para obtenção do título de Mestre(a) em Diversidade Biológica e Recursos Naturais.

APROVADO(A) EM: 31 / 07 / 2024

BANCA EXAMINADORA

Prof(a). Dr(a). (Presidente da banca) – Orientador(a)

Instituição vínculo: Universidade Regional do Cariri- URCA

Assinatura 

Prof(a). Dr(a). (Membro Externo da banca)

Instituição vínculo: Universidade Regional do Cariri- URCA

Assinatura 

Prof(a). Dr(a). (Membro Interno da banca)

Instituição vínculo: Universidade Regional do Cariri- URCA

Assinatura _____

Não andem ansiosos por coisa alguma, mas em tudo, pela oração e súplicas, e com ação de graças, apresentem seus pedidos a Deus. E a paz de Deus, que excede todo o entendimento, guardará o coração e a mente de vocês em Cristo Jesus.

(Filipenses 4: 6-7).

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, e meus familiares, minha mãe principalmente, que sempre esteve comigo ajudando até mesmo nas atividades do projeto. Assim como minha irmã Thalyta que me ajudou e me orientou. Agradeço também ao meu orientador Marivando por todos ensinamentos, ajuda e paciência que teve comigo. A Eliene, minha professora e orientadora durante a graduação, agradeço muito por todos esses anos me orientando e me dando suporte nos momentos mais difíceis. Aos meus colegas de laboratório, Jailson, Adrielle, Amanda, Alonso, Barbara, e aos demais, por toda ajuda e ensinamentos. Aos meus colegas de turma pela ajuda, ensinamentos e os momentos de comunhão. As minhas amigas Jaqueline e Suelen que sempre estiveram comigo dando suporte. Agradeço a Universidade Regional do Cariri (URCA), por todos esses anos de graduação e pós graduação, realizando o sonho da minha formação. Ao programa de pós graduação em Diversidade Biológica e Recursos Naturais (PPGDR), por todo o suporte na minha qualificação. E ao programa de bolsa FUNCAP por financiar minha pesquisa e proporcionar minha especialização pois sem ela seria impossível realizar.

RESUMO

O estresse oxidativo é consequência da prevalência da geração de espécies reativas (ERs), oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), em detrimento de sua degradação. Os fitoquímicos podem atuar como barreiras físicas para prevenir a geração de radicais livres em locais importantes (por exemplo, membranas celulares), ou podem inibir a propagação de peroxidação lipídica. *Centratherum punctatum* é uma planta medicinal pertencente à família Asteraceae comumente chamada de botão de solteiro brasileiro. Esta planta possui amplo espectro de atividade contra inflamação, depressão, hipertensão e câncer. *Nauphoeta cinerea* pertence à ordem Blattodea e tem sido utilizada como organismo modelo, amplamente aplicado em estudos de toxicologia e neurobiologia. O objetivo é analisar o perfil toxicológico, bioquímico e bibliográfico do extrato etanólico de *Centratherum punctatum* em organismo *Nauphoeta cinerea*. Os resultados fitoquímicos apresentou flavononas e flavonóis, catequinas, xantonas e taninos hidrolisáveis e flababênicas. A análise bibliométrica apresentou uma integração interdisciplinar de estudos que abordam a botânica, fitoquímica, farmacologia e atividades terapêuticas da *Centratherum punctatum*. Essa (inter) conectividade é decorrente do amplo potencial de pesquisa e aplicação medicinal da *Centratherum punctatum*. Analisando os níveis de proteína e tióis não proteicos, é possível observar um aumento gradativo nos níveis de tióis quando comparadas ao grupo controle. Os resultados da peroxidação lipídica são representados pelos níveis de malondialdeído (MDA) como produto final da degradação lipídica, medindo a formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Como mostrado o extrato etanólico das folhas de *Centratherum punctatum* apresentou redução nos níveis de MDA nas concentrações 5, 25 e 50mg/mL. Houve também uma redução na quantidade de ferro nos grupos exceto na concentração 25mg/mL onde o aumento ultrapassou todas as outras concentrações submetidas a uma dieta suplementada com o extrato etanólico *C.punctatum*. A triagem fitoquímica apresentou e confirmou os constituintes químicos da planta *Centratherum punctatum* que apresentam capacidades antioxidantes. Assim como nos ensaios bioquímicos evidenciaram aumento nos teores de tiol proteico e não proteico, associado à diminuição do MDA, além da redução de ferro. Certamente as análises mostraram que a espécie *Nauphoeta cinerea* é um modelo viável para a realização de avaliações toxicológicas.

Palavras-chave: Estresse oxidativo, *Centratherum punctatum* e *Nauphoeta cinerea*.

ABSTRACT

Oxidative stress is a consequence of the prevalence of generation of reactive species (REs), oxygen (ROS) and nitrogen (RNS), to the detriment of their degradation. Phytochemicals can act as physical barriers to prevent the generation of free radicals at important sites (e.g., cell membranes), or they can inhibit the spread of lipid peroxidation. *Centratherum punctatum* is a medicinal plant belonging to the Asteraceae family commonly called Brazilian bachelor's button. This plant has a broad spectrum of activity against inflammation, depression, hypertension and cancer. *Nauphoeta cinerea* belongs to the order Blattodea and has been used as a model organism, widely applied in toxicology and neurobiology studies. The objective is to analyze the toxicological, biochemical and bibliographic profile of the ethanolic extract of *Centratherum punctatum* in the organism *Nauphoeta cinerea*. Phytochemical results the flavonones and flavonols, catechins, xanthones and hydrolysable and flababenic tannins were presented. The bibliometric analysis presented an interdisciplinary integration of studies that address the botany, phytochemistry, pharmacology and therapeutic activities of *Centratherum punctatum*. This (inter) connectivity is due to the broad potential for research and medicinal application of *Centratherum punctatum*. Analyzing the levels of protein and non-protein thiols, it is possible to observe a gradual increase in the levels of thiols when compared to the control group. The results of lipid peroxidation are represented by the levels of malondialdehyde (MDA) as the final product of lipid degradation, measuring the formation of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS). As shown, the ethanolic extract of *Centratherum punctatum* leaves showed a reduction in MDA levels at concentrations 5, 25 and 50 mg/mL. There was also a reduction in the amount of iron in the groups except in the 25mg/mL concentration where the increase exceeded all other concentrations submitted to a diet supplemented with the ethanolic extract *C.punctatum*. Phytochemical screening presented and confirmed the chemical constituents of the *Centratherum punctatum* plant that have antioxidant capabilities. Just as biochemical tests showed an increase in protein and non-protein thiol levels, associated with a decrease in MDA, in addition to a reduction in iron. The analyzes certainly showed that the species *Nauphoeta cinerea* is a viable model for carrying out toxicological assessments.

Keywords: Oxidative stress, *Centratherum punctatum* and *Nauphoeta cinerea*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1: Espécie <i>Centratherum punctatum</i>	18
Figura 2: Mapa do Re flora com o registro de exsicata no Brasil sobre a espécie <i>Centratherum punctatum</i>	19
Figura 3: Espécie <i>Nauphoeta cinerea</i>	24
Figura 4: Fases da espécie <i>Nauphoeta cinerea</i>	25
Figura 5: Preparação do extrato etanólico das folhas de <i>Centratherum punctatum</i>	26
Figura 6: Fluxograma investigativo da espécie “ <i>Centratherum punctatum</i> na Scopus” (Elsevier)	28
Figura 7: Rede de visualização bibliométrica de coautoria entre atores	33
Figura 8: Rede de visualização bibliométrica de coautoria entre países	34
Figura 9a: Rede de visualização bibliométrica de co-ocorrência entre palavras-chaves.....	34
Figura 9b: Visualização de sobreposição de co-ocorrência entre palavras-chaves	35
Figura 10: Evolução das publicações da espécie <i>Centratherum punctatum</i>	36
Figura 11: Países que fizeram pesquisa com a <i>Centratherum punctatum</i>	37
Figura 12: Trabalhos publicados por áreas	37
Figura 13: Níveis totais de proteínas (A) e tiois não proteicos (GSH) (B) em espécie <i>Nauphoeta.cinérea</i> tratados com extrato etanólico das folhas de <i>Centratherum punctatum</i> . Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. Os experimentos foram realizados em triplicata. As diferenças estatísticas entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA).....	40
Figura 14: Teor de malondialdeído (MDA) em espécie <i>Nauphoeta.cinérea</i> tratados com extrato etanólico das folhas de <i>Centratherum punctatum</i> . Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. Os experimentos foram realizados em triplicata. As diferenças estatísticas entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA)	42
Figura 15: Níveis de ferro livre em espécie <i>Nauphoeta.cinérea</i> tratados com extrato etanólico das folhas de <i>Centratherum punctatum</i> . Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. Os experimentos foram realizados em triplicata. As diferenças estatísticas entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA)	43

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Métodos de determinação fitoquímica qualitativa para o extrato etanólico de <i>Centratherum punctatum</i>	27
Tabela 2: Relação de principais autores de acordo com números de produção, citação e H-Index.....	32
Tabela 3: Classes apresentadas no extrato etanólico de <i>Centratherum punctatum</i>	38

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ERs: Espécies reativas;

EROs: Espécies reativas de oxigênio;

ERN: Espécies reativas de nitrogênio;

$^1\text{O}_2 \cdot^-$: Oxigênio singlete;

$\text{O}_2 \cdot^-$: Ânion superóxido;

$\text{HO} \cdot$: Radical hidroxila;

H_2O_2 : Peróxido de hidrogênio;

LPO: Peroxidação lipídica;

NPSH: Peso molecular de tiois;

-SH: Tióis totais no plasma;

MDA: Malondialdeído;

DPPH: 2,2-difenil-1-picrilhidrazil;

RL: Radicais Livres;

O_2 : Oxigênio diatômico;

$\text{O}_2 \cdot^-$: Radical ânion superóxido;

$\text{HO} \cdot$: Radical hidroxila;

$\cdot\text{HO}_2$: Radical hidroperoxila;

$\text{O}-\cdot$: Superóxido;

REDOX: Reação que envolve a transferência de elétrons entre espécies químicas;

TDAH: Transtorno do déficit de atenção com hiperatividade.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
3. REVISÃO DA LITERATURA	17
4. MATERIAL E MÉTODOS	26
5. RESULTADOS	32
6. DISCUSSÃO	32
7. CONCLUSÃO	44
8. REFERÊNCIAS	45

INTRODUÇÃO

O estresse oxidativo é uma consequência da prevalência da geração de espécies reativas (ERs), de oxigênio (EROs) e de nitrogênio, (ERN), em detrimento da sua degradação (SILVA et al., 2005; VALKO et al., 2006; TANOU et al., 2012; RAHMAN et al., 2016) como por exemplo, um desequilíbrio entre a geração de espécies reativas de oxigênio (como oxigênio singlete, ânion superóxido, radical hidroxila e peróxido de hidrogênio) e seu metabolismo e via antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos, (ANJUM, et al., 2014; DAS,K; ROYCHOUDHURY, 2014). Com efeito, a peroxidação lipídica (LPO), o resultado da reação de oxidação mediada por radicais livres das membranas das células, contribui significativamente para o desenvolvimento de vários processos como envelhecimento, senescência entre outros.

Os produtos de LPO podem causar redução na fluidez da membrana celular, a inativação das enzimas e perda dos ácidos graxos essenciais da membrana (BHATTACHARJEE, 2014), resultando em aumento da fragilidade osmótica da célula (SALUJA et al., 1999). Por conseguinte, a utilização de fitoquímicos que podem atuar como "barreiras físicas" para evitar a geração de radicais livres em locais importantes (por exemplo, as membranas celulares), ou podem inibir a propagação das LPOs. Tais danos podem ser modulados, ou minimizados, por sistemas antioxidantes especializados. O equilíbrio entre pró-oxidantes (endógenos e exógenos) e as defesas antioxidantes (enzimáticas e não-enzimáticas) podem ser úteis para avaliar os efeitos que condições ambientais estressoras, tais como distintos danos oxidativos induzidos (SHARIFI-RAD et al., 2020).

Centratherum punctatum é uma planta medicinal pertencente à família Asteraceae com 33 espécies do gênero tipo *Centratherum*. É comumente chamada de margarida de cotovia, kesavardhini, kattushiragam, e botão de solteiro brasileiro. É uma planta arbustiva perene, crescendo até 80 cm de altura de caule bem ramificado e com folhagem perfumada e com flores roxas (CHITRA & BRINDHA, 2014). Tem sido um extraordinário patrimônio de valores medicinais que são utilizados para o tratamento de diversas doenças. É rico em metabólitos secundários e atua como composto promotor da saúde em anti-inflamatório, antimicrobiano, anti-alérgico, antioxidante e anti-tumoral citotóxico. Assim, também é chamado de curador de feridas tradicional (CHITRA & BRINDHA, 2014). Esta planta possui um amplo espectro de atividade contra inflamação, depressão, hipertensão e câncer. O extrato etanólico de

Centratherum punctatum mostrou a presença de compostos anticancerígenos como Eugenol, 14 Espatulanol, Viridiflorol, ácido hexadecanóico, ácido ftálico, éster bis-(7-metiloctil), Eicosano e esqualeno (SIVASUBRAMANIAN & BRINDHA, 2013).

Estudos anteriores relataram o citotóxico (BEVELLE, HANDY, SEGAL, COREDALL & FARNSWORTH, 1981), antiplasmodial e efeitos inibitórios da RT do HIV-1 de *Centratherum punctatum* e suas frações, especialmente a fração de diclorometano (CHUKWUJEKWU, NDHLALA, KOCK, SMITH & VAN, 2014). Medicinalmente usado como analgésico, para picada de cobra, para inflamação, para dor de garganta, para uretrite, condição traumática, em sangramento, câncer e úlcera. As essências florais são usadas na preparação de muitos medicamentos fitoterápicos. Flores e folhassão usadas em preparações de óleos capilares, como agentes clareadores da pele e antienvhecimento (CHUKWUJEKWU, NDHLALA, KOCK, SMITH & VAN, 2014).

A espécie *Naupheota cinerea* pertence à ordem *Blattodea* da qual fazem parte os cupins com cerca de 7500 espécies (GULLAN E CRANSTON, 2017). Essas baratas são originárias da África, embora sejam encontradas em vários países tropicais, inclusive no Brasil, estão presentes em todos os tipos de ambientes. (ADEDARA et al., 2016; OLIVEIRA et al., 2017; SANTOS et al., 2019). A barata lagosta, como é chamada popularmente, é ~~uma barata~~ ovovípara que tem sido usada como modelo de organismo em estudos toxicológicos pois muitas das suas características do sistema nervoso são semelhante ao dos vertebrados (SPRINGHETTI E CIOCI, 1961; RODRIGUES et al., 2013; ADEDARA et al., 2017; AFOLABI et al., 2018; DA SILVA et al., 2018).

Os princípios biofísicos da função do sistema nervoso em insetos são os mesmos dos mamíferos, os dois grupos possuem neurotransmissores semelhantes, embora sua distribuição varie, dessa mesma forma, as observações feitas nas baratas podem ser aplicadas em quase todos os vertebrados (STANKIEWICZ et al., 2012). A ciência utiliza a barata como organismo modelo, amplamente aplicada em estudos de toxicologia e neurobiologia, o fácil manuseio, seu sistema nervoso relativamente simples e os fatores éticos são motivos para a utilização dos invertebrados nos ensaios laboratoriais (BENZIDANE et al., 2010; SILVA et al., 2018; O'SHEA et al., 1985).

No estudo da toxicologia, a utilização das baratas é favorável como organismo modelo, pois as gamas de possibilidades de investigar a ação desses compostos no organismo são grandes (HUBER et al., 1990). As capacidades são muitas, desde ensaios bioquímicos para avaliação das atividades enzimáticas, ensaios eletrofisiológicos, como as preparações nervo-musculares que nesses casos podem ser realizadas in vivo, in situ ou in vitro, como também os ensaios comportamentais (STANKIEWICZ et al., 2012).

OBJETIVOS

Objetivo Geral:

Descrever perfil toxicológico, bioquímico e bibliográfico do extrato etanólico de *Centratherum punctatum* em organismo *Nauphoeta cinerea*.

Objetivos Específicos:

- Determinar o potencial antioxidante do extrato etanólico de *Centratherum punctatum* e parâmetros relacionados ao estresse oxidativo;
- Analisar os parâmetros bioquímicos (NPSH, -SH, teor de MDA, níveis de ferro);
- Revisão de scopus sobre espécie *C. punctatum*.

REVISÃO DA LITERATURA

3.1 Caracterização botânica e fitoquímica de *Centratherum punctatum*. Cass (família: *Asteraceae*)

A família *Asteraceae* é uma das maiores famílias de plantas com flores, pertence a ordem Asterales incluindo mais de 1600 gêneros e mais de 25.000 espécies em todo o mundo. Algumas espécies dessa família são bastante conhecidas, como chicória, girassol, alface, coreopsis, dalias e margarida, bem como uma série de plantas de importância medicinal, como o absinto, camomila e dente de leão (NIKOLIĆ et al., 2015). A maioria dos membros da família *Asteraceae* tem aplicações terapêuticas e tem longa história na medicina tradicional, alguns membros foram cultivados por mais de 3000 anos para fins comestíveis e medicinais. São mais comuns em regiões áridas e semiáridas de áreas subtropicais, mas são conhecidas e distribuídas por todo o mundo. Os membros da família *Asteraceae* apresentam uma ampla variedade de propriedades anti-inflamatórias, antimicrobianas, atividades antioxidante e hepatoprotetora (ACHIKA et al., 2014).

O gênero *Centratherum* é caracterizado com base nos capítulos longos pedunculados, brácteas involucreis externas foliáceas e papus unisseriado, com cerdas caducas. Ao longo de um século e meio, vários táxons foram incorporados ao gênero, chegando a um total de 20 espécies (CASSINE, 1817). Posteriormente com base no número cromossômico, morfologia polínica e tipo de tricomas, correlacionados com a distribuição geográfica, o cientista Kirkman realizou uma revisão do gênero, reduzindo-o para apenas duas espécies. Dessa forma, transferiu as espécies de ocorrência na Índia e Java (*Centratherum englerianum* Muschler e *C. burmanicum* Gamble) para *Phyllocephallum* Bl., entendendo que há presença de brácteas involucreis foliáceas e papus caduco como convergência nestes dois gênero (KIRKMAN, 1981).

Porém, ainda, que os dois gêneros posicionados na mesma subtribo não mostram relacionamentos próximos. Outro cientista chamado Bremer concordou e os posicionou em subtribos distintas, *Centraterinae* e *Vernoniinae* (BREMER, 1994). *Centratherum* é representado por apenas duas espécies: *Centratherum punctatum* Cass., que ocorre nas regiões tropicais do Novo Mundo, Índia, Austrália e Java, e *Centratherum confertum*, referido para a Argentina, Paraguai e Sul do Brasil (Figura 1). A espécie *C. punctatum* foi subdividida pelo cientista Kirkman em três subespécies: *C. punctatum* ssp., com distribuição nas Américas do Sul e Central, *C. punctatum* ssp. fruticosum (Elmer), ocorrenentes na Ásia, e *C. punctatum* ssp. australianum na Austrália (KIRKMAN, 1981). Para todos os estados brasileiros, têm-se

registros de *Centratherum punctatum* e apenas nos estados da região Sul a *C. confertum* (NAKAJIMA, 2000).

Figura 1: Espécie *Centratherum punctatum*.



Fonte: Moraes, 2024.

Centratherum punctatum é uma espécie que já foi descrita como nativa de vários continentes e dependendo dos autores esta espécie é considerada nativa da América Central e do Sul, mas também das Filipinas e Austrália. *Centratherum punctatum* é amplamente distribuída nas regiões tropicais da América do sul, no Brasil ela abrange em todas as regiões. (KIRKMAN, 1981; N.K. PAWAR & N. ARUMUGAM, 2011; NITYASREE B. R, 2017). Com ampla faixa de distribuição no nordeste brasileiro, popularmente conhecida como “botão solteiro brasileiro”, é uma planta perene arbustiva perfumada de 45-60 cm de altura, com cabeças de 19 flores roxas e um caule bem ramificado (GBOLADE et al., 2009). Ela pode ser

encontrada em pastagens, terrenos baldios, lavouras (LORENZI, 2008), margens de canais e beira de estradas, demonstrando assim capacidade de suportar ambientes com diferentes graus de antropização (TELES et al., 2013). Observamos o mapa do Brasil com o único registro de exsicata da espécie *C. punctatum* (Figura 2).

Figura 2: Mapa do Reflora com o registro de exsicata no Brasil sobre a espécie *Centratherum punctatum*.



Fonte: Imagem acessado em 05 de março de 2024 (<https://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/BemVindoConsultaPublicaHVConsultar.do?modoConsulta=LISTAGEM&quantidadeResultado=20&nomeCientifico=Asteraceae+centratherum+punctatum>).

O gênero *Centratherum* normalmente apresenta substâncias isoladas como as lactonas e os sesquiterpenos. Além dos sesquiterpenos e flavonoides, também foram identificados derivados do ácido hdroxicinâmico (GALLON et al., 2018). O gênero expõem diversas propriedades como tratamento de câncer, diurético, antioxidante, anti-inflamatório, anti-helmíntico e atividade antibacteriana e microbiana (BHATIA et al., 2008; ASHOK et al., 2010). Os compostos encontrados nesse gênero têm demonstrado um grande potencial anti-helmíntico, tornando o gênero candidato ao isolamento de moléculas que possam ser utilizadas para o desenvolvimento de novas drogas anti-helmínticas (VALENTE et al., 2021).

Extratos das folhas da espécie *Centratherum punctatum* exibiu atividade antibacteriana contra uma série de cepas bacterianas que incluem bactérias Gram-negativas resistentes a drogas *Acinetobacter baumannii* (PAWAR & ARUMUGAM, 2011). No óleo das folhas de *C.*

punctatum foram identificados 59 compostos nas quais os compostos majoritários foram os sesquiterpenos (GBOLADE et al., 2009). No Brasil, é utilizada por tribos indígenas como relaxante, tratamento de problemas cardíacos, câncer, inflamação, distúrbios intestinais, febre e dor (COSTA BIESKI et al., 2012; SIVASUBRAMANIAN R, & BRINDHA P, 2013).

A triagem fitoquímica a presença de flavonas, glicosídeos e compostos fenólicos por vários laboratórios (PHILLIPSON, 2001; NARAYANASWAMY, DURAISAMY & BALAKRISHNAN, 2011). Além de suas propriedades bioativas tradicionais, essa planta é conhecida por suas propriedades de clareamento da pele e está sendo usada como tônico capilar devido à presença de lactonas sesquiterpênicas (RAGASA et al., 1993; SUSANA et al., 2012). Além disso, a planta selecionada também revelou atividade moluscicida (SUSANA et al., 2009).

O extrato etanólico de *Centratherum punctatum* mostrou a presença de compostos anticancerígenos como Eugenol, Espatulenol, Viridiflorol, Ácido Hexadecanóico, Ácido Ftálico, Éster bis-7-metiloctil, Eicosano e Esqualeno (SIVASUBRAMANIAN & BRINDHA, 2013). Estudos anteriores mostraram os efeitos citotóxicos (BEVELLE et al., 1981), antiplasmodiais e inibidores de HIV-1 RT de *Centratherum punctatum* e suas frações, especialmente a fração diclorometano (CHUKWUJEKWU et al., 2014).

3.2 Estresse oxidativo e potencial antioxidante da espécie *Centratherum punctatum*.

Os organismos vivos necessitam de macro e micro nutrientes para viverem, se desenvolverem e se reproduzirem. Micronutrientes são minerais, vitaminas e compostos bioativos, componentes necessários para célula em suas múltiplas funções nos sistemas celulares. Juntamente com macronutrientes como carboidratos, lipídios e proteínas compondo-se de carbono, hidrogênio, oxigênio, fosforo, enxofre e outros. Esses componentes são essenciais para as atividades metabólicas que normalmente acontecem como o anabolismo e catabolismo.

Elas ocorrem principalmente na produção de energia por meio de uma cadeia de reações de oxidação, ocorrendo, nos compartimentos teciduais e pelo uso de oxigênio nos sistemas celulares (DEVINE et al., 2012; MUTINATI et al., 2014; PONNAMPALAM et al., 2022).

Radicais livres (RL) são consecutivamente produzidos nos organismos e são átomos ou moléculas que contém um ou mais elétrons desemparelhados na sua última camada (KUMAR, 2018; PANDEY, 2015; RADI, 2018). A produção de radicais livres acontece em diferentes vias e situações, tendo como exemplo, no metabolismo mitocondrial, na via do ácido úrico (enzima

xantina oxidase), nos peroxissomos, na inflamação e em fagócitos, no processo de isquemia e nos exercícios físicos. Os processos fisiológicos e metabólicos do organismo humano apresentam a produção de radicais livres e a produção de espécies reativas de oxigênio para ajudar o sistema imune no combate aos microrganismos, além de outros tipos de estímulos que também podem gerar algumas dessas espécies reativas.

As espécies reativas de oxigênio, em sua maioria, apresentam uma gama de subprodutos derivados do oxigênio diatômico (O_2), sendo eles radicais livres ou não, tais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), o radical ânion superóxido ($O_2^{\cdot -}$) e o radical hidroxila ($\cdot HO$) (SOUSA et al., 2007). As ERO, surgem da oxidação ou redução incompleta do oxigênio (GECHEV et al., 2006) onde a estrutura eletrônica facilita a formação de radicais livres. Para a formação de superóxido ($O_2^{\cdot -}$), o oxigênio ganha um elétron. O radical hidroperoxila ($HO_2^{\cdot}$), é gerado quando o superóxido recebe um próton. A formação do peróxido de hidrogênio acontece por dismutação espontânea do superóxido que também é catalisada pela enzima superóxido dismutase. O peróxido de hidrogênio dá origem a radicais hidroxil através da Reação de Haber-Weiss (Catalisada por íons de ferro). Peroxidases catalisam a formação de ácido hipocloroso e/ou oxigênio singlete (1O_2) a partir do peróxido de hidrogênio (BRIEGER et al., 2012).

A oxidação gera energia, mas também ajuda nas ações de defesas celulares produzindo compostos derivados de oxigênio, conhecidos como radicais livres. Espécies reativas de oxigênio (ROS) e espécies reativas de nitrogênio (RNS), são os grupos de radicais livres mais encontrados no sistema biológico. O oxigênio respirado pelos humanos é transformado por redução univalente a ROS, ou seja, superóxido ($O^{\cdot -}$), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e radicais hidroxila ($OH^{\cdot}$). Alguns dos radicais livres produzidos nos organismos são instáveis e altamente reativos, que são resultantes do processo metabólico aeróbico tradicional, mas quando ocorrem em níveis elevados tornam-se prejudiciais.

Esse desequilíbrio é chamado “estresse oxidativo” e pode acabar na degradação de estruturas biológicas necessárias para o funcionamento orgânico celular proporcionando o desenvolvendo ou agravamento de doenças. Um ERO não precisa necessariamente ser um radical livre e nem todo radical livre é ERO, mas ambos, RL e ERO, apresentam participação importante em processos fisiopatológicos REDOX do organismo (QIANG, 2013; MAKHMUDOVA et al., 2022; SEO et al., 2023). Condições externas como tabagismo, poluição, radiação, medicamentos, pesticidas, solventes industriais entre outros, induzem a um aumento nos níveis desses radicais livres (KUMAR, 2018).

Felizmente, células e tecidos são protegidos contra os danos causados pelos radicais livres com um sistema eficaz denominado “sistema defesa antioxidante”. Este sistema de defesa inclui componentes exógenos e endógenos (QIANG, 2013). Antioxidantes exógenos são encontrados em alimentos vegetais (por exemplo, fitoquímicos e oligoelementos), também em alimentos de

origem animal. Quando ingeridos, entram em processos biológicos por meio de digestão e absorção. As endógenas incluem enzimas como glutatona peroxidase, catalase, superóxido dismutase, albumina, ferritina, ceruloplasmina e lactoferrina (MAKHMUDOVA et al., 2022; SEO et al., 2023).

Apesar dos sistemas biológicos de defesa antioxidante funcionarem bem, sob algumas condições, o equilíbrio entre a produção de ERO e os sistemas de defesa antioxidante é enfraquecido ou perdido, precisando assim da ingestão de antioxidantes (MORSIA et al., 2024; CHUKWUMA et al., 2023; NAZIR et al., 2022). Os antioxidantes exógenos de fontes dietéticas neutralizam o estresse oxidativo eliminando os radicais livres, reduzindo a peroxidação lipídica, protegendo várias outras biomoléculas do dano oxidativo e modulando a microbiota intestinal ou epigenética. A utilização de antioxidantes dietéticos vem crescendo devido aos efeitos colaterais inerentes aos antioxidantes sintéticos, tais como, alergias, reações de hipersensibilidade, asma, TDAH, lesões nos nervos e câncer. Mas também por seu baixo custo e melhor segurança (MUKHTAR et al., 2020; BOADI et al., 2021; MAJEED et al., 2021).

3.2 Constituintes fitoquímicos

Fitoquímicos são compostos que ocorrem naturalmente nas plantas e que têm efeitos positivos ou negativos na saúde (SILVA et al., 2017). As plantas medicinais utilizadas no tratamento de diversas doenças são os reservatórios biológicos mais ricos de diversos fitoquímicos. As propriedades medicinais das plantas são determinadas pelos seus componentes fitoquímicos (EZEONU et al., 2016). Alguns fitoquímicos importantes incluem alcalóides, flavonóides, fenóis, taninos, saponinas, esteróides, glicosídeos, terpenos, etc. Distribuído em diversas partes das plantas (SHEILA et al., 2014). A natureza é uma fonte única de uma alta diversidade de estruturas fitoquímicas, com fenóis (45%), terpenóides e esteróides (27%) e alcalóides (18%) sendo as principais classes de fitoquímicos (SAXENA et al., 2013).

Os fitoquímicos podem ser isolados de materiais vegetais através de várias técnicas de extração. Os métodos convencionais mais comumente usados incluem maceração, percolação, infusão, digestão, decocção, extração térmica contínua entre outros. Diferentes tipos de solventes, água, etanol, metanol, acetona, éter, benzeno, clorofórmio, etc. São usados no processo de extração. Os metabólitos produzidos pelas plantas são necessários para protegerem contra estresses bióticos e abióticos e hoje são transformados em medicamentos que as pessoas podem usar para tratar diversas doenças (NJOKU et al., 2009).

Antigamente as partes das plantas eram utilizadas diretamente para tratamento, mas

agora os ingredientes ativos são identificados e isolados na forma pura e também são produzidos sinteticamente utilizando tecnologias avançadas (RAAMAN et al., 2006; KOCABAS et al., 2017). Estruturas químicas derivadas desses componentes vegetais podem ser utilizadas como modelos no desenvolvimento de novas drogas sintéticas. A identificação de fitoconstituintes no material vegetal ajuda a prever a potencial atividade farmacológica da planta (EMRAN et al 2015).

3.3 Modelo experimental *Nauphoeta cinerea*

As baratas são invertebrados cosmopolitas tropical e subtropical, com poucas espécies em regiões temperadas. Todas as famílias têm distribuição cosmopolita e apenas as subfamílias são limitadas a certos continentes ou amplas áreas geográficas (RAFAEL et al., 2012). Aproximadamente quatro mil espécies de *Blatarius* já foram descritas, das quais 647 são encontradas no Brasil, onde dez foram domesticadas e introduzidas. Considerando que muitos ecossistemas ainda não foram conhecidos completamente, é possível estimar que existam cerca de vinte mil espécies de baratas, dos quais as subfamílias registradas no Brasil foram *Blattidae*, *Polyphagidae*, *Anaplectidae*, *Pseudophyllodromiidae*, *Blaberidae* e *Blatellidae* (PELLENS, GRANDCOLAS, 2008). As baratas são encontradas na maioria dos ecossistemas, mas com maior riqueza e diversidade nas florestas tropicais. Na natureza vivem em todos os níveis desde o solo até as copas das árvores e em locais onde se acumulam algumas matérias orgânicas (ROCHA & SILVA, 1984).

Nauphoeta cinerea (Olivier, 1789) pertence à família *Blaberidae*, nativa do leste da África, e se difundiu para outras regiões do mundo através dos navios comerciais. A distribuição atual é em regiões tropicais do mundo incluindo a América do Sul e nos Estados Unidos (SALAZAR et al., 2018). São noturnos, higrófilos e termofílicos, além de serem uma espécie sinantrópica, mas ainda nenhum estudo demonstrou que são capazes de transmitir doenças aos humanos. Não vivem no mesmo ambiente que a *Periplaneta americana* (barata doméstica), preferindo jardins, lugares com terra, perto dos humanos (LIZÉE, 2017). Os adultos podem medir entre 25-29 mm de comprimento, são de cor cinza claro, têm um desenho distinto no pronoto e têm asas manchadas que não cobrem o abdômen. São onívoros e podem aceitar alimentos de origem animal e vegetal, porém preferem vegetais. Sua vida útil é de cerca de 1 ano, durante o qual mudam em média 8 vezes de ecdises. Apresentam metamorfose incompleta, passando pelas fases de ovo, ninfa e adulta, sem a fase imóvel (pupa). Capazes de se reproduzir após 150 dias de vida (SANTOS et al., 2019).

Nesta espécie, a eclosão é interna, com os filhotes nascendo logo após a exposição da ooteca (vivípara). As ootecas têm aproximadamente 15-18 mm de comprimento e são de cor

marrom claro com marcações mostrando a localização dos contendo 26-40 ovos, que incubam por 36 dias até a eclosão. Ao nascerem, eles são brancos e escurecem para marrom escuro após 24 horas. Após o nascimento, os filhotes ficam sob o abdômen da fêmea por várias horas (QIU, WANG, CHE, 2019). Algumas fêmeas são capazes de passar da reprodução sexuada para assexuada quando isoladas dos machos. No entanto, embora a partenogênese facultativa possa ocorrer em indivíduos, poucas fêmeas passam por essa transição (CORLEY et al., 2001).

Os machos têm estilo, uma estrutura própria deles, as fêmeas não tem e é comum que as fêmeas tenham um abdômen mais desenvolvido. A diferença entre ninfas e adultos está principalmente nas asas pois as ninfas não possuem, se desenvolvem para fora apenas no último instar (Figura 3 e 4). Quanto à maturação dos órgãos sexuais, também não são desenvolvidos nas ninfas. Existem marcas óbvias na margem anterolateral do dorso ventral das ninfas (MAKAYASA, HADI, RETNANI, 2018). Como mostra a figura 3 e 4.

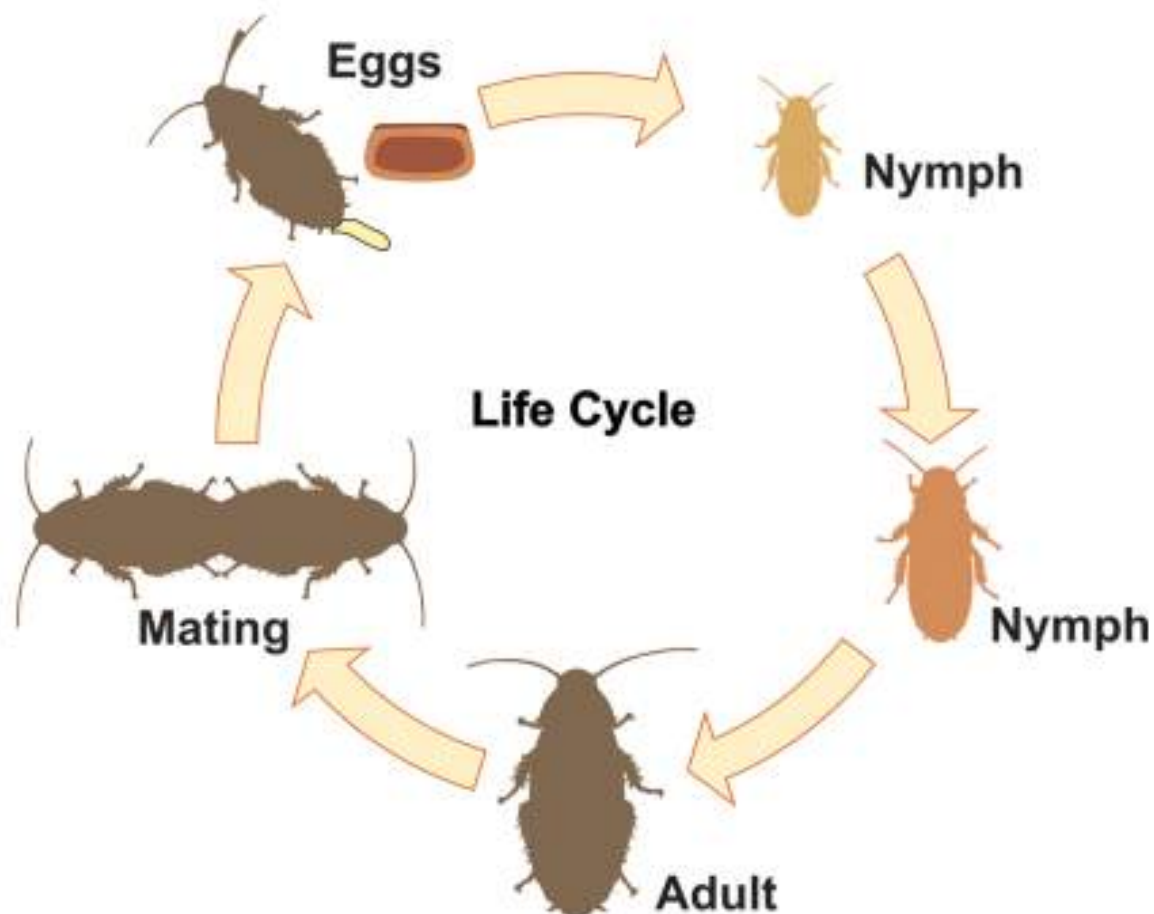
As baratas desta espécie tornaram-se um modelo alternativo para testes em mamíferos no contexto da avaliação dos efeitos de toxinas naturais e da toxicidade de xenobióticos farmacológicos (ADERARA et al., 2015; CARRAZONI et al., 2016; SANTOS et al., 2016), porque possuem um alto potencial reprodutivo em cativeiro, são usadas como alimento na manutenção de biotérios (SILVA et al., 2019; SANTOS et al., 2016).

A *Nauphoeta cinerea* é amplamente reconhecida como um modelo relevante e útil em estudos neurobiológicos, pois vários procedimentos moleculares, eletrofisiológicos e bioquímicos utilizando baratas contribuíram para o avanço da toxilogia e toxicologia (STANKIEWICZ et al., 2012; RODRIGUES et al., 2013; STÜRMER et al., 2014; MEMONA, MANZOOR, RIAZ, 2017). Os processos do sistema nervoso e os neurotransmissores são semelhantes aos dos vertebrados, embora sua distribuição seja diferente (STANKIEWICZ et al., 2012). Além dessas semelhanças no funcionamento do sistema nervoso em mamíferos e insetos as baratas têm se mostrado um modelo adequado devido à sua facilidade de manutenção, tamanho e reprodução (ADERARA et al., 2015).

Figura 3: Espécie *Nauphoeta cinerea*.



Figura 4: Fases da espécie *Nauphoeta cinerea*



Fonte: Imagem a esquerda (https://en.wikipedia.org/wiki/Speckled_cockroach, acessado em 25 de janeiro de 2024). Imagem a direita (http://science.peru.edu/gregarina/gregs_ncin.html, acessado em 25 de janeiro de 2024). Última imagem (<https://goldcoastroaches.com/products/lobster-roach-nauphoeta-cinerea>, acessado em 25 de janeiro de 2024).

MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Material vegetal

As folhas da espécie *Centratherum punctatum* foram coletadas na zona rural da cidade do Crato, estado do Ceará nas respectivas coordenadas Lat: 07'12.886'' S e Lon: 039'19.056'' W. A exsicata do material vegetal foi depositada no Herbário Caririense Dárdano de Andrade Lima (HCDAL/URCA) na Universidade Regional do Cariri localizado no município do Crato-CE sob número PISF:16.038. Este acesso foi cadastrado no Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade - SISBIO/Brasil sob o código 91827-1.

4.2 Preparação do extrato etanólico

Após a devida identificação e autenticação, as partes aéreas da planta foram limpas, secas à sombra e pulverizadas grosseiramente. Pesaram-se 250 gramas de folhas e transferiu-se para um pote rolhado, e tratou-se com 4L de etanol até que as folhas estivessem totalmente imersas. Foram agitadas a cada hora durante as 6 horas iniciais e então foram mantidas de lado e novamente agitado após 24 horas. Este processo foi repetido por 3 dias e então o extrato foi filtrado (Figura 5) (ADAMS RP, 2004).

Figura 5: Preparação do extrato etanólico das folhas de *Centratherum punctatum*.



Fonte: Moraes, 2024.

4.3 Prospecção fitoquímica

Tabela 1: Métodos de determinação fitoquímica qualitativa para o extrato etanólico de *Centratherum punctatum*.

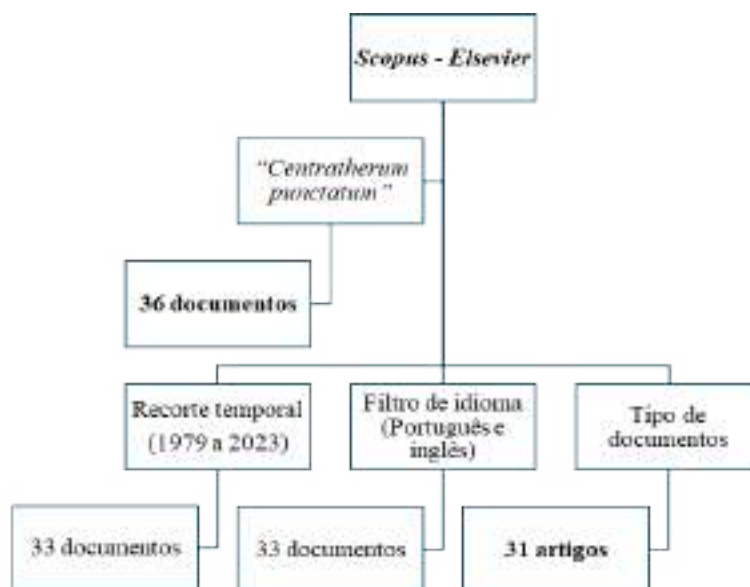
Classes	Método	Citação
Fenólicos	Reação de FeCl ₃	BARBOSA et al., 2004; HERNÁNDEZ et al., 2019
Taninos hidrolisáveis	Reação de FeCl ₃	BARBOSA et al., 2004
Taninos flababênicos	Reação de FeCl ₃	BARBOSA et al., 2004
Antocianinas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Antocianidinas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Flavonas	Reação alcalina	BARBOSA et al., 2004
Flavonóis	Reação alcalina	BARBOSA et al., 2004
Xantonas	Reação alcalina	BARBOSA et al., 2004
Chalconas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Auronas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Flavonoides	Reação alcalina	BARBOSA et al., 2004
Leucianticuanidinas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Catequinas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Flavononas	Reação ácida e alcalina	BARBOSA et al., 2004
Saponinas espumídicas	Tempo de espuma	BRAGA et al., 2019

4.4 Parâmetros cientométricos e bibliométricos

Este estudo classifica como uma pesquisa de cientometria e de bibliometria acerca da espécie vegetal “*Centratherum punctatum*”. Os estudos cientométricos e bibliométricos conforme Fidelis *et al* (2009) têm como base o uso de métodos estatísticos e matemáticos úteis no mapeamento de informações extraídas com base no registro bibliográfico de artigos científicos, livros, capítulos de livros, entre outros documentos (Silva; Hayashi; Hayashi, 2011).

Como parâmetros cientométricos e bibliométricos se utilizou o acervo da *Scopus - Elsevier* para realizar a investigação. É importante destacar que a pesquisa teve como ponto de partida o uso do termo: “*Centratherum punctatum*” no campo de busca (título, resumo e palavras-chave) da *Scopus (Elsevier)*, o que tornou possível recuperar o total de 36 documentos

(Figura 6)

Figura 6. Fluxograma investigativo da espécie “*Centratherum punctatum*” na Scopus (Elsevier)

Fonte: Elaborado pela autora. Data de busca: 21 jun. 2024.

Além disso, definiu-se como critério de inclusão e exclusão o recorte temporal (1979 a 2023) e o filtro por idiomas (português e inglês), desse modo, localizou-se 33 documentos. Foram limitados os tipos de documentos para artigos, assim, desconsiderou livros, capítulos de livros, resumos, entre outros documentos publicados (Figura 6). Este parâmetro de pesquisa permitiu recuperar 31 artigos científicos, consequente, organizados, sistematizados e analisados a partir da extração de metadados gerados.

Como ferramenta de visualização, utilizou-se o *VOSviewer* cuja funcionalidade segundo Van Eck e Waltman (2011a; 2011b) configura-se em criar, visualizar e explorar mapas de redes bibliométricos do estado da ciência na atualidade, criados com base nas técnicas mapeamento VOS e clustering VOS. Além disso, a análise e a visualização de texto podem ser realizadas a partir do *VOSviewer* (Bukar et al, 2023).

O programa de visualização de redes bibliométricas, *VOSviewer*, possibilita que seja elaborada análise de coautoria (autores, países e organizações); análise de co-ocorrência entre palavras-chave (termos-chave dos autores, palavras-chaves indexadas e todas as palavras-chaves); análise co-citação (autores, fontes e referências); análise de citação a partir da unidade de análise (documentos, fontes, autores, organizações e países). É importante destacar que buscou-se realizar uma:

- (1) **Análise de coautoria entre autores:** definiu-se como parâmetro para construção da rede que cada autor tivesse no mínimo 1 documento publicado, não havendo a necessidade de citação.

(2) **Análise de coautoria entre países:** estabeleceu-se como parâmetro para elaboração da rede que cada país tivesse no mínimo 1 documento publicado.

(3) **Análise de co-ocorrência entre termos-chaves:** determinou-se como para configuração da rede no mínimo 3 ocorrências por palavra. Além disso, considerou-se todas as palavras-chaves como unidade de análise.

O protocolo adotado teve como princípio identificar o maior número possível de conexões. Assim, é importante evidenciar que cada nodo combinado formam os clusters. Dito isto, quanto maior o número de conexões, maior é o tamanho do nodo.

4.5 Material biológico, formulação de dieta e tratamento

As ninfas da barata *Nauphoeta cinerea* deste estudo foram obtidas do Laboratório de Biologia e Toxicologia (BIOTOX), da Universidade Regional do Cariri. Os animais foram criados em caixas de plástico com temperatura controlada (23-25°C) e 70% de umidade relativa, em um ciclo de 12h:12h (claro/escuro). As baratas tiveram livre acesso a água e dieta basal (para controle grupo) contendo: 250 g de fubá, 175 g de farinha de trigo, 50 g de açúcar (sacarose de cana), 2,5 g de sal comercial (NaCl suplementado com iodo, 20 µg de iodo g⁻¹), 12,5 g de caseína e 10 g de leite de vaca em pó (ADEDARA et al., 2015).

As baratas foram divididas nos seguintes grupos: a) **controle** – dieta basal; b) **concentração 5** – 5 µg/mL de extrato + dieta basal; c) **concentração 25** – 25 µg/mL de extrato + dieta basal; d) **concentração 50** - 50 µg/mL de extrato + dieta basal. As dietas preparadas foram armazenadas a -20 ° C e utilizadas diariamente para o tratamento. Foram utilizadas 10 baratas ninfas por grupo e alimentadas com dieta adequada por 10 dias consecutivos com o consumo alimentar de 1g por dia onde será calculado no final de cada dia a porcentagem consumida pelas baratas.

4.6 Preparação de amostras para ensaios bioquímicos

Após os testes comportamentais, as baratas dos grupos controle e os suplementados foram anestesiadas com gelo. Posteriormente, as cabeças foram cuidadosamente removidas, pesadas, homogeneizadas em tampão fosfato 0,1 M gelado, pH 7,4 (proporção de cabeça de 1 mg: tampão 40 µL) e centrifugadas a 10.000 rpm por 10 min. O sobrenadante foi separado do pellet e usado para a determinação dos parâmetros antioxidantes e aos relacionados ao estresse oxidativo.

4.7 Tiois totais e níveis de tiol não proteico (NPSH)

Os níveis de tiol total e tiol não proteico foram estimados como um ponto final de alterações oxidativas em grupos sulfidríla (-SH) de proteínas e peptídeos do sobrenadante. O conteúdo de tiol total e tiol não proteico foram determinados pelo método descrito segundo Ellman, (1959). Para a determinação de tiol total, a mistura de reação consistirá em 170 µL de tampão de fosfato de potássio 0,1 M (pH 7,4), 20 µL do sobrenadante e 10 µL de DTNB 10mM. A mistura reacional será incubada à temperatura ambiente durante 30 min e a absorbância será medida a 405 nm utilizando um leitor de microplacas. A Glutathione (GSH) foi usada como padrão e os resultados foram expressos em µmol GSH / g de tecido.

Para a determinação de tiol não protéico, 50 µL dos homogeneizados de tecido foram precipitados com 25 µL de TCA 10% e, em seguida, centrifugados a 10.000 rpm por 3 min. Após a centrifugação, o pellet de proteína foram descartados e grupos - SH livres serão determinados no sobrenadante límpido. A mistura do ensaio consistiu em 150 µL de fosfato de potássio tampão (1 M, pH 7,4), 40 µL de sobrenadante claro e 10 µL de DTNB (10 mM). A cor amarela desenvolvida foi lida a 405 nm em leitora de microplacas e os resultados foram expressos em µmol GSH / g de tecido.

4.8 Teor de Malondialdeído (MDA)

O teor de malondialdeído foi estimado como um produto final da peroxidação lipídica pela medição da formação de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Resumidamente, a mistura de reação contendo 100 µL do sobrenadante, 100 µL de ácido tricloroacético a 10% (TCA) e 100 µL de 0,75% de ácido 2- tiobarbitúrico (TBA, preparado em HCl 0,1 M), foi incubada a 95 °C por 1 h, foi resfriado e centrifugado a 10.000 rpm por 10 min, e 250 µL do sobrenadante foram usados para medir a absorbância a 405 nm (BARBOSA FILHO et al., 2014). O MDA utilizado para a curva padrão foi obtido por hidrólise de 1,1,3,3-tetrametoxipropano (TMP). A formação de TBARS foi expressa como nmol MDA / g de tecido.

4.9 Determinação da atividade antioxidante pelo método DPPH

A dosagem da atividade antioxidante foi realizada através do método de fotocolorimétrico *in vitro*, pelo sequestro de radicais livres DPPH (1, 1-difenil-2-picrilhidrazil), avaliada de acordo com o método de Kamdem et al. (2013), com algumas modificações. Resumidamente, 50 µL de extrato etanólico de *Centratherum punctatum* em diferentes concentrações foram misturados com 100 µL de DPPH (3 mM) em poços. Depois, a microplaca foram mantidas no escuro à temperatura ambiente durante 30 min. A absorbância

foi lida a 517 nm, utilizando um leitor de microplacas, (SpectraMax, USA). A vitamina C (Ácido ascórbico) foi utilizada como um controle positivo. A atividade de eliminação de radicais foi medida como uma diminuição na absorção de DPPH, calculado como se segue: (% de inibição):(100- [A amostra – A branco] / A controle) x 100.

4.10 Determinação dos níveis de ferro total

O teor de íons ferro (II) foi determinado medindo-se a intensidade do complexo laranja formado com 1,10-fenantrolina e ferro livre no sobrenadante das dietas controle e suplementadas com o extrato. Dez microlitros (10 µL) de 1,10-fenantrolina (0,25%, p / v) foram adicionados à mistura de reação contendo 110 µL de solução salina (NaCl 0,9%, p / v), 60 µL de Tris-HCl 0,1M (pH 7,4) e 20 µL do sobrenadante, e então incubado por 60min em temperatura ambiente (KAMDEM et al., 2013; KLIMACZEWSKI et al., 2014). O sulfato de ferro (II) foi usado para construir a curva padrão. A absorbância foi medida em 492 nm usando leitor de microplaca e os resultados foram expressos como nmol Fe (II) / g de tecido.

4.11 Análise estatística

Os resultados serão expressos como média ± erro padrão da média. Os experimentos serão realizados em triplicata em três experimentos independentes. As diferenças estatísticas entre os grupos serão realizadas através da análise de variância (ANOVA), seguido pelo teste de Tukey ou Bonferroni quando apropriado, para detectar diferenças entre controles e tratamentos, pelo programa GraphPad Prism® (versão 6). As amostras serão consideradas significativas com $p < 0,05$.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Parâmetros cientométricos e bibliométricos

O VOSviewer recuperou o total de 101 autores. É possível analisar a partir da tabela 2 os principais autores que pesquisam sobre a espécie *Centrathium punctatum*.

Tabela 2. Relação de principais autores de acordo com número de produção, citação e H-Index.

Autores	ND	NC	H-Index
Brindha, Pemaiah S.	5	53	22
Bardón, Alicia Dell Valle	3	91	23
Carollo, Carlos Alexandre	2	44	23
Chitra, B.	2	5	3
Chukwujekwu, Jude C.	2	19	17
Dzamic, Ana M.	2	7	22
Gbolade, Adebayo A.	2	7	14
Marin, Petar D.	2	7	36
Ristic, Mihaïlo S.	2	7	37
Sivasubramanian, Rengaraju.	2	33	3
Thomas, Thuruthiyil Dennis	2	4	22
Van Staden, Johannes.	2	19	92

ND = Número de documento por autor; NC = número de citação; H-index = Índice H

No concerne a produtividade destaca-se Pemaiah Brindha com 5 documentos publicados destacados a seguir: (1) Micromorphological and histochemical localisation studies on aerial parts of *centrathium punctatum* cass. a traditional drug source; (2) In silico and In vitro evaluation of the anti-inflammatory potential of *Centrathium punctatum* Cass-A; (3) In- vitro cytotoxic, antioxidant and GC-MS studies on *Centrathium punctatum* cass; (4) Studies on preliminary phytochemical screening of different extracts of *centrathium punctatum* cass. - a traditional wound healer; (5) *Centrathium punctatum* Cass. - A herbal dietary supplement in the management of cancer.

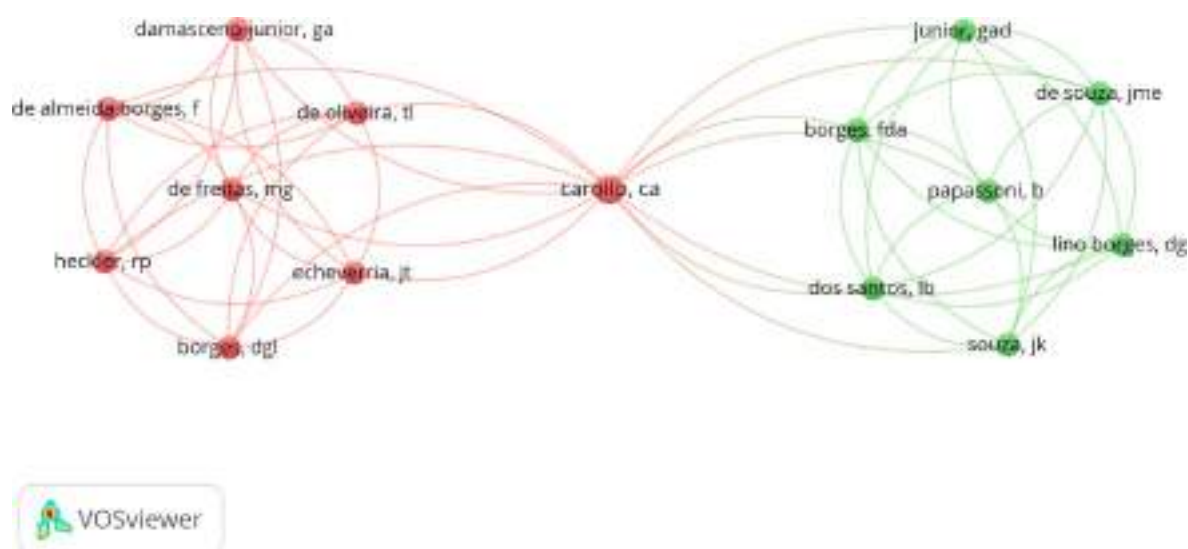
E no que se refere a relevância na área ressalta-se Alicia Bardón concentrando o maior número de citações nos artigos destacados adiante: (1) Inhibition of quorum sensing in *Pseudomonas aeruginosa* by sesquiterpene lactones, com 59 citações; (2) Molluscicidal sesquiterpene lactones from species of the tribe Vernonieae (Compositae), com 25 citações; (3) Goyazensolides and isogoyazensolides from Argentine *Centrathium punctatum* ssp. *punctatum*, com 7 citações.

Considerando o número de pesquisadores recuperados (101 autores) buscou-se elaborar

uma rede de visualização bibliométrica de coautoria para compreender as relações. O conjunto de 101 autores, tornou possível construir uma rede de visualização bibliométrica composta por 15 autores, conforme exposto na Figura 9. Desse modo, observa-se que a rede de visualização bibliométrica tornou possível a composição de 2 clusters (de cor vermelha e verde).

Notou-se que o Cluster vermelho é formado por 8 autores destacados a seguir: Borges, DGL. Carollo, CA. Damasceno-Junior, GA. De Almeida Borges, F. De Freitas, MG. De Oliveira, TL. e Echeverria, JT. Na sequência, a rede de visualização bibliométrica indicou que o Cluster verde é composto por 7 autores evidenciados adiante: Borges, FDA. De Souza, JME, Dos Santos, LB. Junior, GAD. Lino Borges, DG. Papassoni, B. Souza, JK. É possível compreender que cada cluster representa um grupo de pesquisadores, o que pode ser confirmado através das conexões que se estabelecem entre cada autor.

Figura 7. Rede de visualização bibliométrica de coautoria entre autores



Além disso, é importante evidenciar que o intercâmbio entre os clusters na Figura 9 aconteceu a partir das (inter)conexões determinadas por Carollo, CA que sucedeu-se com base na produção e divulgação dos artigos: (1) Discovery of potential ovicidal natural products using metabolomics; (2) Efficacy of extracts from plants of the Brazilian Pantanal against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus*.

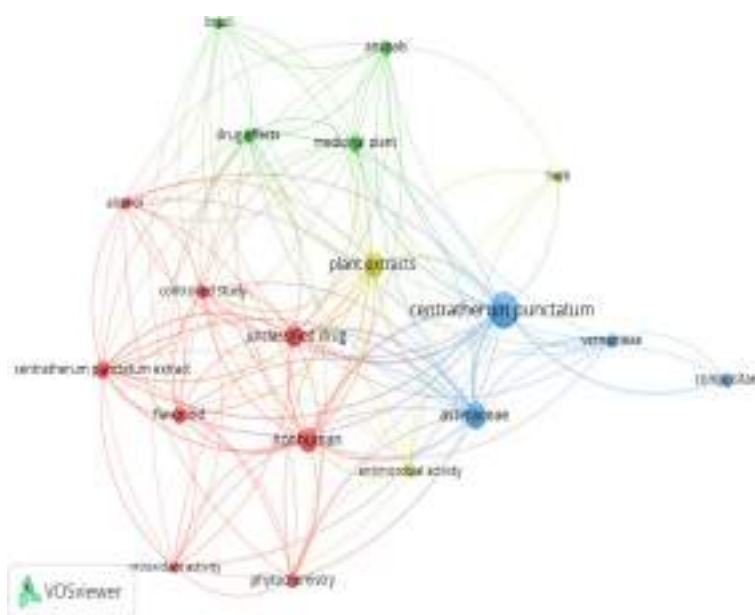
Na análise de coautoria entre países o VOSviewer recuperou 13 países (Alemanha, Bélgica, Brasil, Hungria, Índia, Nigéria, Arábia Saudita, Sérvia, Estados Unidos, Argentina, Paraguai, África do Sul e Suíça) que contribuíram na construção do conhecimento acerca da espécie *Centrathrum punctatum*. Desses, apenas 5 países (Brasil, Alemanha, Bélgica, Estados Unidos e Argentina) estabelecem (inter)conexão, conforme exposto na Figura 10.

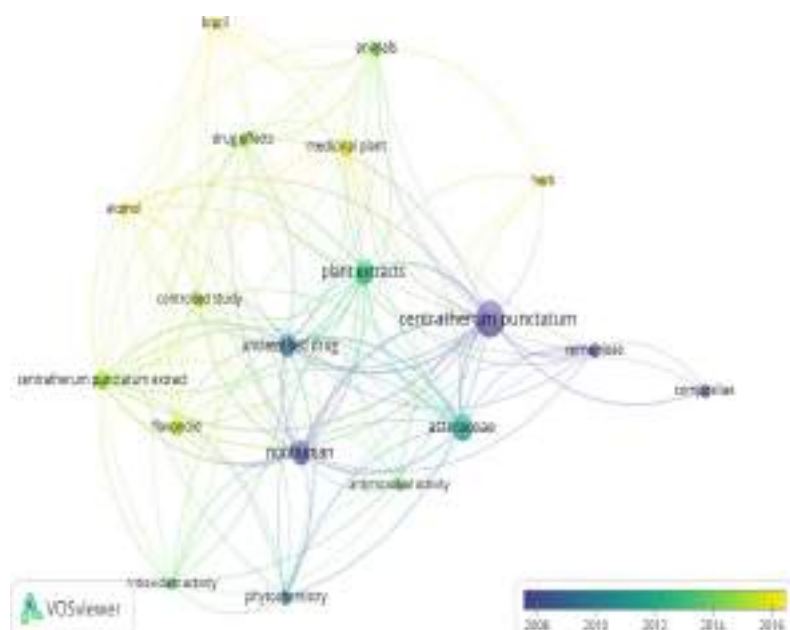
Figura 8. Rede de visualização bibliométrica de coautoria entre países



No que concerne à co-ocorrência entre palavras-chaves, o *VOSviewer* recuperou 446 termos. Desses, apenas 19 atingiram o limite, conforme destaca-se na Figura 11a e 11b. É importante ressaltar que a rede de co-ocorrência de termos-chaves representa as diferentes abordagens de estudos acerca da planta *Centratherum punctatum*.

Figura 9a. Rede de visualização bibliométrica de co-ocorrência entre palavras-chaves; **b.** visualização de sobreposição de co-ocorrência entre palavras-chaves.





Cabe lembrar que cada cluster, representa uma cor distinta, desse modo, revela a interconexão entre as palavras. É possível constatar que o termo “*Centratherum punctatum*” apresenta-se como tema central. Desse modo, estabelece uma conexão com a botânica da espécie (cluster azul) e ainda com as atividades farmacológicas e fitoquímicas (clusters vermelho e amarelo). Assim, na Figura 11a, é possível identificar a presença de 4 clusters, destacados a seguir:

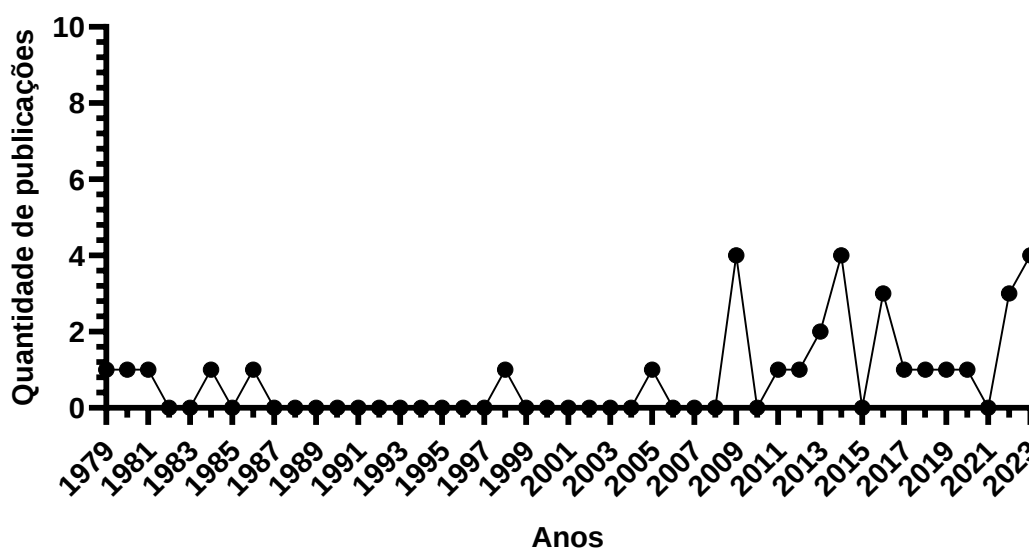
- (1) **Cluster vermelho** - *Centratherum punctatum* extract, alcohol, antioxidant activity, controlled study, flavonoid, nonhuman, phytochemistry e unclassified drug. Nota-se que o cluster vermelho se concentra nos aspectos químicos e farmacológicos do extrato de *Centratherum punctatum*. Desse modo, evidencia a atividade antioxidante dos flavonóides presentes no extrato, estudos controlados e a classificação não convencional de alguns dos compostos. Além do mais, a presença do termo "nonhuman" indica que parte das pesquisas são conduzidas em modelos não-humanos.
- (2) **Cluster verde** - animals, brazil, drug effects e medicinal plant. Observa-se que o cluster verde tem como ponto fulcral os efeitos terapêuticos e farmacológicos das plantas, em especial do Brasil. Além disso, focaliza nos efeitos dos medicamentos decorrentes de plantas medicinais bem como seus rebatimentos nos animais.
- (3) **Cluster azul** - *Centratherum punctatum*, asteraceae, compositae, vernonieae. Constata-se que o cluster azul tem como princípio descrever a classificação botânica da espécie *Centratherum punctatum* (família: Asteraceae conhecida como Compositae; Tribo: Vernonieae).

(4) **Cluster amarelo** - antimicrobial activity, herb e plant extracts. Compreende-se que o cluster amarelo representa as propriedades antimicrobianas dos extratos de plantas cujo foco são ervas medicinais, assim, demonstra o interesse em investigar os extratos de plantas (como a *Centratherum punctatum*) como fontes de agentes antimicrobianos.

Além disso, a Figura 11b aponta que o interesse científico-acadêmico na planta *Centratherum punctatum*, não é recente assim como indica a literatura. É uma planta que permanece em evidência ao longo dos anos e tem conduzido pesquisadores a explorar e compreender desde a botânica até o potencial fitoquímico, farmacológico e atividades terapêuticas da espécie.

A análise cientométrica sobre a espécie *Centratherum punctatum* foi obtida no banco de dados da Capes “Elsevier Scopus” ao longos dos anos marcando 1979 como o início da primeira publicação da espécie até 2023, como podemos observar na figura 12. Foram totalizados 33 trabalhos publicados na plataforma.

Figura 10. Evolução das publicações da *Centratherum punctatum*.



Em termos de revista que mais receberam e publicaram trabalhos com a espécie *C. punctatum* destacamos com o maior número de trabalhos publicados a “International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences”, uma revista bastante conceituada em publicações de relevância, com um fator de impacto de 3.115, na classificação de 2009-2014, totalizando 5 trabalhos ao longo desses anos. Em seguida se destaca a “Revista Phytochemistry” com os 3 primeiros trabalhos publicados sobre a espécie. Ao longo dos anos podemos observar o crescente número de trabalhos principalmente nas áreas de desenvolvimento medicinal e cosmético sobre a espécie e a procura de estudos relacionados a suas propriedades químicas visto o seu potencial antioxidante. Em 2024 até o mês de Junho foram publicados 4 artigos até o momento.

Os países que mais publicaram artigos foram Índia e Brasil respectivamente (Figura 13),

houve mais publicações entre os anos de 2021 a 2024 e com referência as áreas de publicação foram de maiores estudos na biologia e seus domínios (Figura 14).

Figura 11. Países que fizeram pesquisa com a *Centratherum punctatum*.

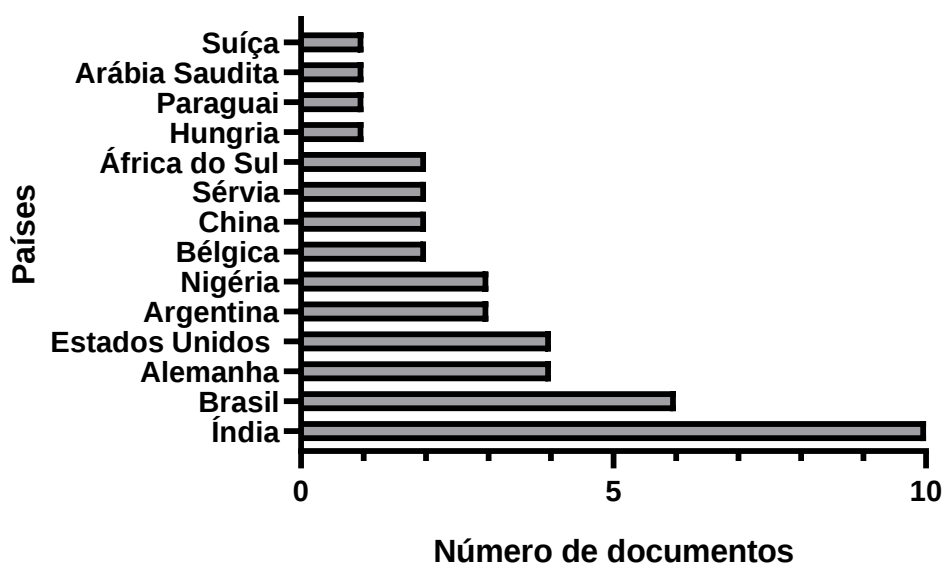
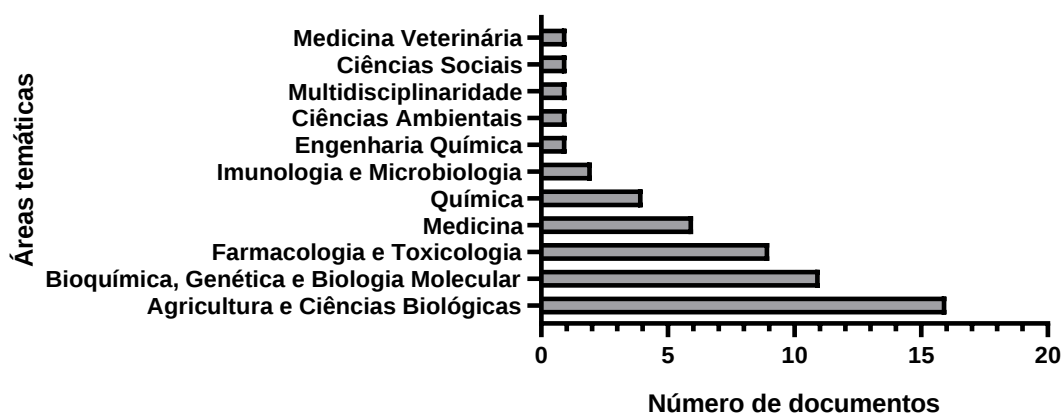


Figura 12. Trabalhos publicados por áreas.



A área com maior publicação foi a área Agricultura e Ciências Biológicas, Bioquímica Genética e Biologia Molecular e Farmacologia e Toxicologia, com cerca de 18 trabalhos (Figura 14), isso porque atualmente há uma grande procura de se encontrar substâncias naturais que venham se destacar com ótimos resultados biológicos. Em seguida destaca-se a medicina, posteriormente a Agricultura e ciências biológicas três grandes áreas de relevância, esse vegetal em si ainda é

pouco conhecido na literatura mas é muito utilizado pela medicina tradicional, com uma variedade de funções terapêuticas, incluindo doenças infecciosas, inflamação. Por fim com menos trabalhos publicados na área a imunologia, microbiologia, toxicologia entre outras (Figura 14).

5.2 Prospecção fitoquímica

A determinação dos perfis fitoquímicos é uma sugestão das classes de compostos presentes na planta. As plantas medicinais exibem uma variedade de atividades farmacológicas dependendo do tipo e quantidade de metabólitos secundários presentes na planta. Os resultados fitoquímicos preliminares revelam se certos componentes fitoquímicos estão presentes no extrato. A análise fitoquímica apresentou flavononas e flavonóis, catequinas, xantonas e taninos hidrolisáveis e flababênicas (Tabela 3).

Tabela 3: Classes apresentadas no extrato etanólico de *Centratherum punctatum*.

Extrato Etanólico de *Centratherum punctatum*

Classes	Resultado
	s
Fenóis	0
Taninos hidrolisáveis	+
Taninos flababênicas	+++
Antocianinas	0
Antocianidinas	0
Flavonas	+++
Flavonóis	+++
Xantonas	+++
Chalconas	0
Auronas	0
Flavonoides	0
Leucianticuanidinas	0
Catequinas	+
Flavononas	+

Saponinas	0
espumídicas	

Nota: Ausência de mudança (0); pequena mudança (+); mudança intermediária (++); grande mudança (+++). Fonte: MORAIS, 2024.

Os flavonóides, embora ainda não totalmente compreendidos, apresentam importante potencial terapêutico e diferentes atividades biológicas, como atividade antibacteriana, antifúngica, antiviral, antimicrobiana, antiparasitária, atividade imunomoduladora, anti-inflamatória e antioxidante (FLAMBÓ, 2013). Além disso, sua atividade antioxidante combinada com sua capacidade de regular as funções de enzimas celulares essenciais no corpo serve como um potente inibidor de uma variedade de enzimas, como xantina oxidase (XO), ciclooxigenase (COX), lipoxigenase (LOX) et. al. (PANCHE et al., 2016). A atividade antioxidante dos flavonóides tem sido objeto de pesquisas nos últimos anos, pois representa o futuro do desenvolvimento de medicamentos e outras formas de tratamento para diversas doenças como, por exemplo, doenças cardiovasculares, doenças genéticas, câncer, e doenças degenerativas, como doença de Alzheimer e doença de Parkinson (SHOHAIB et al., 2011).

As catequinas possuem propriedades antiinflamatórias, termogênicas, cardioprotetoras e hepatoprotetoras. Observou-se que além de atuarem como quelantes e apresentarem efeitos indiretos através da capacidade de modular os níveis de fatores de transcrição e enzimas, também são capazes de interagir diretamente com espécies reativas de oxigênio (LIU et al., 2017). As xantonas são classificadas em varias formas estruturais e também apresentam várias propriedades, como antioxidante, antimicrobiana entre outros, que indicam potencial para a formulação de medicamentos.

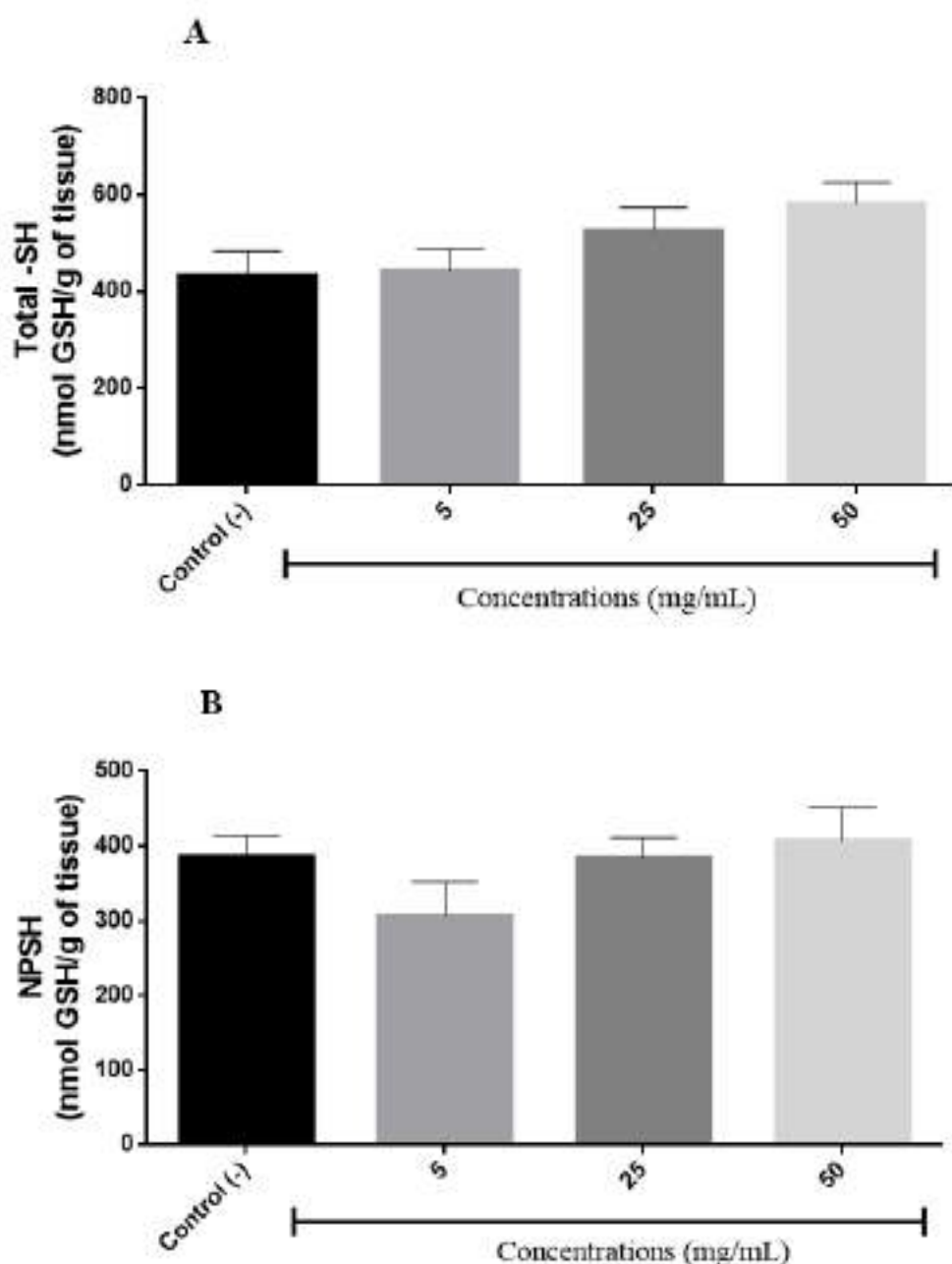
Além da atividade antioxidante atribuída aos taninos (FENG et al., 2014; ZARIN et al., 2016), estudos recentes chamam a atenção para as potenciais atividades de controle glicêmico (YANG et al., 2015; LEE et al., 2017), antitumoral (ARAPITSAS, 2012), antifibrinolítica (PEREIRA et al., 2017), antiviral para hepatite C (AJALA et al., 2014) e antimicrobiana para *Staphylococcus aureus* (ZARIN et al., 2016). Assim a análise fitoquímica do extrato etanólico das folhas de *Centratherum punctatum*, apresentou atividade antioxidante semelhante aos trabalhos (KRITHIKA et al., 2016 e BORGES et al., 2019).

5.3 Bioquímicos com a espécie *Nauphoeta cinerea*

5.3.1 Medição dos tiois proteicos e tiois não proteicos

Analisando os níveis de proteína (Figura 13 A) e tiois não proteicos (Figura 13 B), é possível observar uma depleção nos níveis de tiois (nmol GSH/g de tecidos) na concentração 50mg/mL das duas figuras quando comparadas ao grupo controle, conforme Figura 13. Observa-se variação nos níveis do grupo controle e dos indivíduos tratados nas concentrações de 25mg/mL e 50mg/mL, onde os níveis tiveram aumento estatisticamente tanto para proteína quanto para tiois não proteicos indicando redução de peroxidação (Figura 15).

Figura 13: Níveis totais de proteínas (A) e tiois não proteicos (GSH) (B) em espécie *Nauphoeta cinérea* tratados com extrato etanólico das folhas de *Centratherum punctatum*. Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. Os experimentos foram realizados em triplicata. As diferenças estatísticas entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA).



O estresse oxidativo é caracterizado por alterações no equilíbrio entre as defesas antioxidantes e oxidantes do organismo. Essas alterações levam a danos nas estruturas celulares, como DNA, proteínas, lipídios ou carboidratos (KUMAR & NAGARAJAN, 2018). O estresse oxidativo está associado à etiologia de uma variedade de condições patológicas e doenças, incluindo isquemia-reperfusão, doenças neurológicas, diabetes, câncer, etc (BIRDEN et al., 2012). Muitos estudos relatam que a ingestão de alimentos suplementados com antioxidantes naturais pode proporcionar proteção contra o estresse oxidativo (MORSIA et al., 2024).

Os grupos tiol nas proteínas são de natureza altamente reativa e podem ser oxidados por substâncias ativas, levando a alterações conformacionais, desdobrando e degradando as proteínas, consequentemente, levando-as a manutenção adequada das funções das proteínas e enzimas, bem como para o estado de redox celular, realizando um equilíbrio necessário entre os tiois oxidados e os tiois livres nas células (DEAN et al., 1985; DAVIES 1987; LYRAS et al., 1997; TRIVEDI et al., 2019).

A glutathione (GSH), que é um tiol não proteico e um importante tripeptídeo no sistema redox, apresentando um papel significativo no equilíbrio homeostático da célula (EBTESAM 2017; HASANEIN et al., 2017; DA SILVA et al., 2018; JIN et al., 2019). A peroxidação lipídica é um parâmetro que fornece índices valiosos para avaliação de toxicidade em ensaios bioquímicos (ADEDARA et al., 2021). O aumento da peroxidação lipídica é indicado pela diminuição dos níveis de tiol proteico (LEPEDDA et al., 2013).

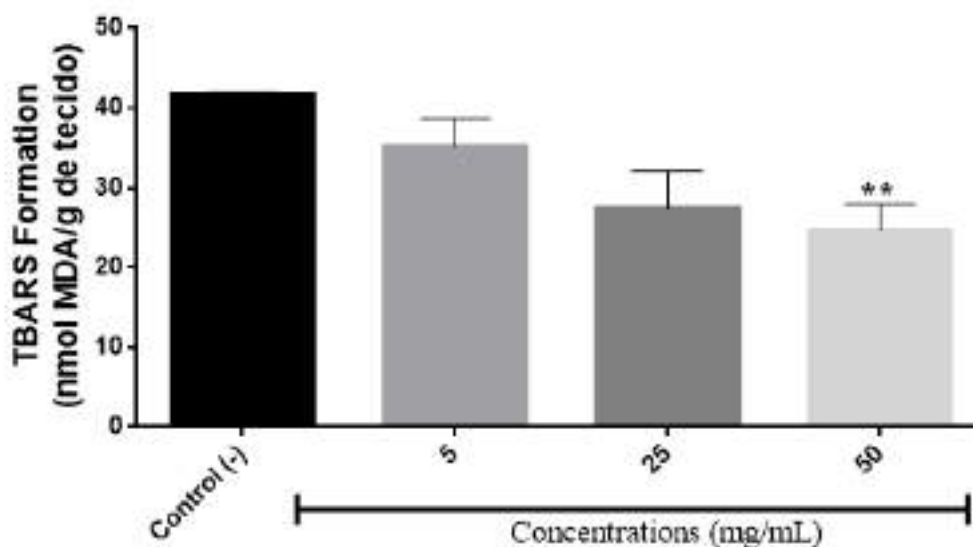
O grupo de tiois proteicos do presente estudo mostrou que as concentrações de 5, 25 e 50 mg/mL tiveram aumento em comparação ao grupo controle. A maior concentração do extrato, mostrou um aumento significativo em comparação a outras concentrações nos teores de tiois proteicos e não proteicos indicando assim a capacidade antioxidante do extrato testado (Figura1). Outros estudos feitos com *Nauphoeta cinerea* usando cafeína e pó de guaraná, também apresentaram aumento nas maiores concentrações indicando a diminuição da peroxidação lipídica (SILVA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2022). Em outros estudos onde foi observado o estresse oxidativo do metilmercúrio (MeHg) a diminuição da atividade de GST e do nível de tiol total indicam um prejuízo na excreção de MeHg e estado do metabolismo celular mais propenso a estresse oxidativo, indicando assim, que a oposição do presente estudo mostrou atividade antioxidante (ADEDARA et al., 2015; JENKO et al., 2012; MELA et al., 2014).

5.3.2 Determinação de espécies reativas de ácido tiobarbitúrico (TBARS)

Os resultados da peroxidação lipídica são representados pelos níveis de malondialdeído (MDA) como produto final da degradação lipídica, medindo a formação de substâncias reativas

ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). Como mostrado na Figura 14, o extrato etanólico das folhas de *Centratherum punctatum* apresentou redução nos níveis de MDA em todas as concentrações 5, 25 e 50mg/mL. Na última concentração houve uma redução significativa em comparação ao grupo controle, demonstrando assim que o extrato foi capaz de reduzir a peroxidação lipídica nas células.

Figura 14: Teor de malondialdeído (MDA) em espécie *Nauphoeta cinérea* tratados com extrato etanólico das folhas de *Centratherum punctatum*. Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. Os experimentos foram realizados em triplicata. As diferenças estatísticas entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA).



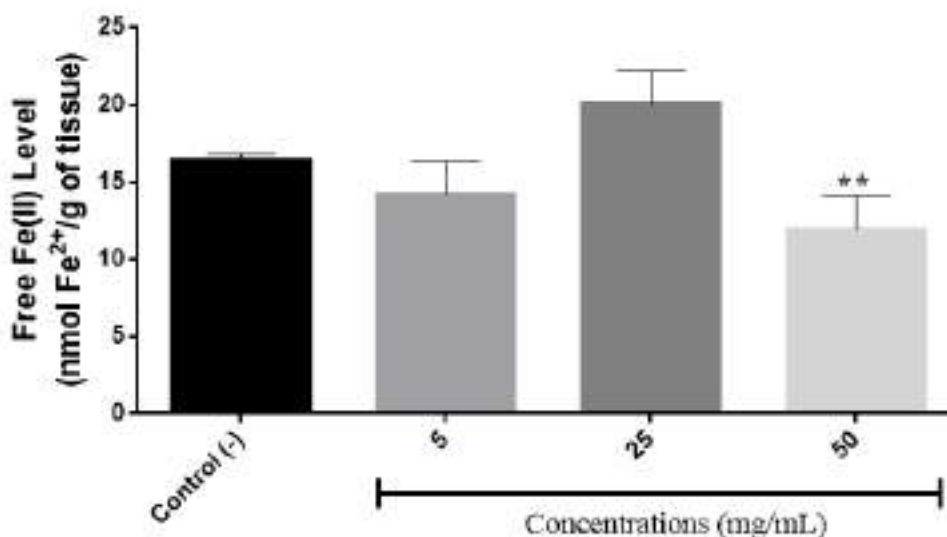
A lipoperoxidação caracteriza-se como degradação irreversível dos lipídeos da membrana plasmática, gerando uma série de produtos de degradação como malondialdeído (MDA), seus níveis significativos são detectáveis como espécies reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), um marcador de estresse oxidativo (CHAKRABORTY et al., 2009). Como o presente estudo mostrou diminuição progressiva do MDA em todas as concentrações, o resultado indica o potencial antioxidante em comparação com observações de estudos onde as substâncias testadas também apresentaram resultados semelhantes (PEREIRA et al., 2022; ADEDARA et al., 2015; SILVA et al., 2018; OLIVEIRA et al., 2022).

Os resultados obtidos de trabalhos anteriores mostraram que a suplementação de cafeína (0,5–10 mg/mg) aumentou os níveis totais de tiol e NPSH e diminuiu o conteúdo de MDA (um índice de LPO), assim como na cabeça de baratas também nas doses mais baixas (0,5 –2,5mg/g) do estudo com tiazólicos e tiazolidinediona (SILVA et al., 2018; PEREIRA et al., 2022).

5.3.3 Determinação dos níveis totais de ferro livre

Houve uma redução na quantidade de ferro nos grupos exceto na concentração 25mg/mL onde o aumento ultrapassou todas as outras em baratas submetidas a uma dieta suplementada com o extrato etanólico *C.punctatum* (Figura 15).

Figura 15: Níveis de ferro livre em espécie *Nauphoeta.cinérea* tratados com extrato etanólico das folhas de *Centratherrum punctatum*. Os resultados foram expressos como média±erro padrão da média. Os experimentos foram realizados em triplicata. As diferenças estatísticas entre os grupos foram realizadas por meio da análise de variância (ANOVA).



Marcadores oxidativos, como o excesso de ferro livre são considerados indicativos de toxicidade a nível molecular. O ferro é um elemento necessário para o transporte de oxigênio, respiração celular e atividade enzimática. No entanto, por ser considerado um elemento marcador do estresse oxidativo, pode desencadear algumas reações que levam à condição de dano oxidativo nas células (HURRELL & KELISHADI 2014; REPETTO et al., 2012). Pela análise do gráfico, a concentração de 50 mg/mL foi a que apresentou maior potencial de redução da quantidade de íons de ferro nos homogeneizados, ou seja, uma redução na condição de estresse oxidativo das células. Em comparação com outros estudos podemos confirmar que o extrato apresenta capacidade quelante e uma leve toxicidade na concentração 25mg/mL (OLIVEIRA et al., 2022; PEREIRA et al., 2022).

CONCLUSÃO

A análise bibliométrica apresentou uma integração interdisciplinar de estudos que abordam a botânica, fitoquímica, farmacologia e atividades terapêuticas da *Centratherum punctatum*. Essa (inter)conectividade é decorrente do amplo potencial de pesquisa e aplicação medicinal da *Centratherum punctatum*.

A triagem fitoquímica apresentou e confirmou os constituintes químicos da planta *Centratherum punctatum* que apresentam capacidades antioxidantes. Assim como nos ensaios bioquímicos do extrato, onde também foram evidenciados sua capacidade antioxidante, mostrando um aumento gradativo nos teores de tiol proteico e não protéico, associado à diminuição do teor de malondialdeído (MDA), além da redução de Fe²⁺.

O trabalho também evidenciou a capacidade antioxidante da espécie *Centratherum punctatum*, por meio do organismo modelo utilizado mostrando que a espécie *Nauphoeta cinerea* é um modelo viável para a realização de avaliações toxicológicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACHIKA, J.; ARTHUR, D.; GERALD, I. & ADEDAYO, A.. 2014. A Review on the Phytoconstituents and Related Medicinal Properties of Plants in the Asteraceae Family. IOSR J. Appl. Chem. Volume 7, pp 1–8. 2014.

ADERARA, I.; ROSEMBERG, D.; SOUZA, D.; KAMDEM, J.; FAROMBI, E.; ASCHENER, M. & ROCHA, J.. 2015. Biochemical and behavioral deficits in the lobster cockroach *Nauphoeta cinerea* model of methylmercury exposure. Toxicology Research. Volume 4, pp 442-451. 2015.

ADERARA, I.; ROSEMBERG, D.; SOUZA, D.; KAMDEM, J.; FAROMBI, E.; ASCHENER, M. & ROCHA, J.. 2017. Biochemical and behavioral deficits in the lobster cockroach *Nauphoeta cinerea* model of methylmercury exposure. Toxicology Research. Volume 4, pp 442-451. 2017.

ADEDARA, I. A.; AWOGBINDIN, I. O.; AFOLABI, B. A.; AJAYI, B. O.; ROCHA, J. B. & FAROMBI, E. O.. 2020. Hazardous impact of diclofenac exposure on the behavior and antioxidant defense system in *Nauphoeta cinerea*. Environmental Pollution. Volume 265, pp 115053. 2020.

AFOLABI, B. A.; ADEDARA, I. A.; SOUZA, D. O. & ROCHA, J. B. T.. 2018. Dietary co-exposure to methylmercury and monosodium glutamate disrupts cellular and behavioral responses in the lobster cockroach, *Nauphoeta cinérea* model. Environ. Toxicol. Pharmacol. Volume 64, pp 70-77. 2018.

AJALA, O. S.; JUKOV, A. & MA, C. M.. 2014. Hepatitis C virus inhibitory hydrolysable tannins from the fruits of *Terminalia chebula*. Fitoterapia. Volume 99, pp 117-123. 2014.

ANJUM, N. A.; AREF, I. M.; DUARTE, A. C.; PEREIRA, E.; AHMAD, I. & IQBAL, M.. 2014. Glutathione and proline can coordinately make plants withstand the joint attack of metal (loid) and salinity stresses. Frontiers in plant science. Volume 5, pp 1-4. 2014.

ARAPITSAS, P.. 2012. Hydrolyzable tannin analysis in food. Food Chemistry. Volume 135, pp 1708-1717. 2012.

- ASHOK, P.; KOTI, B. C.; THIPPESWAMY, A. H. M.; TIKARE V.; DABADI P. & VISWANATHASWAMY, A .H. M.. 2010. Avaliação da atividade antiinflamatória de *Centratherum anthelminticum*(L) Semente de Kuntze. Indian J Pharm Sci. Volume 72, Nº 6, pp 697-703. 2010.
- BENZIDANE, Y.; TOUINSI, S.; MOTTE, E.; JADAS-HÉCART, A.; COMMUNAL, P. Y.; LEDUC, L. & THANY, S. H.. 2010. Effect of thiamethoxam on cockroach locomotor activity is associated with its metabolite clothianidin. Pest Manag. Sci. Volume 66, pp 1351-1359. 2010.
- BERGLAND, A. O.; TOBLER, R.; GONZA´ LEZ, J.; SCHMIDT, P. & PETROV, D.. 2016. O contato secundário e a adaptação local contribuem para padrões de variação clinal em todo o genoma em *Drosophila melanogaster*. Mol Ecol. Volume 25, pp 1157–1174. 2016.
- BEVELLE, C. A.; HANDY, G. A.; SEGAL, R. A.; COREDALL, G. A. & FARNSWORTH, N. R.. 1981. Os autores agradecem o apoio do Center for Advanced Research in Indian Nat. Prod. Volume 47, pp 743-743. 1981.
- BHATTACHARYYA, S.; SEKAR, V.; MAJUMDER, B.; MEHROTRA, D. G.; BANERJEE, S.; BHOWMICK, A. K.; ALAM, N.; MANDAL, G. K.; BISWAS, J.; MAJUMDER, P. K.; MURMU, N.. 2017. CDKN2A-p53 mediated antitumor effect of Lupeol in head and neck cancer. Cellular Oncology. Volume 40, pp 145–155. 2017.
- BHATIA, V.; BHARDWAJ, P. & ELIKKOTIL, J.. 2008. Um perfil de 7 dias de estresse oxidativo e status antioxidante em pacientes com insuficiência hepática aguda. Hepatol Int. Volume 2, pp 465–470. 2008.
- BHATTACHARJEE, S.. 2014. Membrane lipid peroxidation and its conflict of interest: the two faces of oxidative stress. Current science, pp 1811-1823. 2014.
- BREMER, K.. 1994. Asteraceae: cladistics and classification. Portland: Timber. pp 727. 1994.
- BRIEGER, K.; SCHIAVONE, S. & MILLER J.. 2012. Espécies reativas de oxigênio: da saúde à doença. Swiss Med Wkly. Volume 142, pp 3334. 2012.

BIRDEN, E.; SAHINER, U. M.; SACKESEN, C.; ERZURUM, S. & KALAUCI, O.. 2012. Estresse oxidativo e defesa antioxidante, *World Allergy Organ J.* Volume 5, pp 9–19. 2012.

BUKAR, U. A. et al.. 2023. A method for analyzing text using VOSviewer. *MethodsX.* Volume 11, pp 102-339, 2023.

CARRAZONI, T.; HEBERLE, M. A.; PERIN, A. A.; ZANATTA, A.; RODRIGUES, P. V.; DOS SANTOS, F. D. M.; DE ALMEIDA, C. G. M.; BREDAS, R. V.; DOS SANTOS, D. S.; PINTO, P. M.; DA COSTA, J. C.; CARLINI, C. R. & DAL BELO, C. A.. 2016. Central and peripheral neurotoxicity induced by the Jack Bean Urease (JBU) in *Nauphoeta cinerea* cockroaches. *Toxicology.* Volume 368-369, pp 162-171. 2016.

CASSINI, H.. 1817. Aperçu des genres nouveaux fourmes par M. Henri Cassini dans la famille des synanthérées. *Bulletin Scientific Society Philadelphia, Philadelphia.* Volume 4, pp 66-68. 1817.

CHAKRABORTY, S.; SINGH, O. P.; DASGUPTA, A.; MANDAL, N. & DAS, H. N.. 2009. Correlation between lipid peroxidation-induced TBARS level and disease severity in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology e Biological Psychiatry.* Volume 33, Nº 2, pp 363-366. 2009.

CHITRA, B. & BRINDHA, P.. 2014. Estudos de triagem fitoquímica preliminar de diferentes extratos de *Centratherum punctatum* Cass. – Curandeiro tradicional. *Revista Internacional de Farmácia e Ciências Farmacêuticas.* Volume 6. 2014.

CHUKWUJEKWU, J. C.; NDHLALA, A. R.; KOCK, C. A.; SMITH, P. J. & VAN, S. J.. 2014. Propriedades antiplasmodial, inibidora da transcriptase reversa do HIV-1 e citotoxicidade de *Centratherum punctatum* Cass. e suas frações. *S. Afr. J. Bot.* Volume 90, pp 17-19. 2014.

CHUKWUJEKWU, J. C.; NDHLALA, A. R.; DE KOCK, C. A.; SMITH P, J. & VAN STADEN, J.. 2013. Antiplasmodial, HIV-1 reverse transcriptase inhibitory and cytotoxicity properties of *Centratherum punctatum* Cass. and its fractions. 2013.

CHUKWUJEKWUA, J. C.; VAN HEERDENBJ, F. R & VAN STADENA.. 2018. Synergistic properties of sesquiterpene lactones isolated from *Centratherum punctatum* Cass. in combination with ampicillin against beta-lactam-resistant Gram-negative bacteria,. South African Journal of Botany. Volume 117, pp 79-82. 2018.

COSTA, B. I. G.; SANTOS, F. R.; DE OLIVEIRA, M.; ESPINOSA, M. M.; MACEDO, M.; ALBUQUERQUE, U. P. & DE OLIVEIRA M. D. T.. 2012. Etnofarmacologia de plantas medicinais da região do Pantanal (Mato Grosso, Brasil). Medicina Complementar e Alternativa Baseada em Evidências. 2012.

CORLEY, L.; BLANKENSHIP, J. & MOORE, A.. 2001. Genetic variation and asexual reproduction in the facultatively parthenogenetic cockroach *Nauphoeta cinerea*: implications for the evolution of sex. Journal Evolutionary Biology. Volume 14, pp 68-74. 2001.

DAS, K. & ROYCHOUDHURY, A.. 2014 Reactive oxygen species (ROS) and response of antioxidants as ROS-scavengers during environmental stress in plants. Frontiers in Environmental Science. Volume 2, pp 53. 2014.

DA SILVA, C. S.; DE CÁSSIA, L. R.; ELEKOFEHINTI, O. O.; OGUNBOLUDE, Y; DUARTE, A. E.; ROCHA, J. B. T. & KAMDEM, J. P.. 2018. Caffeine- supplemented diet modulates oxidative stress markers and improves locomotor behavior in the lobster cockroach *Nauphoeta cinérea*. Chemico-Biological Interactions. Volume 282, pp 77–84. 2018.

DA SILVA, C. S.; DE CASSIA G. L. R.; ELEKOFEHINTI, O. O; OGUNBOLUDE, Y.; DUARTE, A. E; ROCHA, J. B. T.; DE MENEZES, I. R. A.; BARROS, L. M.; TSOPMO, A. & LUKONG, K. E.. 2018. Dieta suplementada com cafeína modula marcadores de estresse oxidativo e melhora o comportamento locomotor na barata de lagosta *Nauphoeta cinerea*. Chem. Biol. Interagir. Volume 282, pp 77-84. 2018.

DA SILVA, A. J.; MENEGON, L. & PRENTICE, C.. 2019. Como os diferentes estágios do desenvolvimento interferem na composição proximal da barata cinérea (*Nauphoeta cinerea*). Brazilian Journal of Development. Volume 5, pp 32510-32516. 2019.

DAVIES, K. J.. 1987. Danos e degradação de proteínas por radicais de oxigênio. I. Aspectos

gerais, J. Biol. Chem. Volume 262, pp 9895–9901. 1987.

DEAN, R. T.; ROBERTS, C. R. & JESSUP, W.. 1985. Fragmentação de polipeptídeos extracelulares e intracelulares por radicais livres, Prog. Clin. Biol. Res. Volume 180, pp 341–350. 1985.

DEMIR, E., G.; VALES, B.; KAYA, A.; CREUS, E. R. & MARCOS.. 2011. Análise genotóxica de nanopartículas de prata em *Drosophila*. Nanotoxicologia. Volume 5, Nº 4, pp 17–24. 2011.

DUCHEN, P., D.; ZIVKOVIĆ, S.; HUTTER, W.; STEPHAN, & LAURENT, S.. 2013. Demographic inference reveals African and European admixture in the North American *Drosophila melanogaster* population. Genetics. Volume 193, pp 291–301. 2013.

EBTESAM, M. M. G. & IBRAHIM, S. E.. 2017. Efeitos Protetores e Terapêuticos da Própolis contra a Toxicidade do Glutamato Monossódico (MSG) no Cérebro de Ratos: Estudo Histopatológico. EPH-Int. J. Appl. Ciência. Volume 1, pp 396–404. 2017.

EZEONU, C. S. & EJIKEME, C. M.. 2016. Qualitative and Quantitative Determination of Phytochemical Contents of Indigenous Nigerian Softwoods. New Journal of Science. pp 1-9. 2016.

EMRAN, T. B.; MIR, M. N.; RAHMAN, A.; ZIA, U. D. D. I. N. & ISLAM, M.. 2015. Phytochemical, Antimicrobial, Cytotoxic, Analgesic and Anti-inflammatory Properties of *Azadirachta indica*: A Therapeutic Study. Journal of Bioanalysis and Biomedicine. Volume 12, pp 1-7. 2015.

FARNSWORTH, N. R. & SOEJARTO, D. D.. 1991. Global importance of medicinal plants. The conservation of medicinal plants. Volume 26, pp 25-51. 1991.

FLAMBÓ, D. F. A. L. P.. 2013. Atividades biológicas dos flavonoides: Atividade antimicrobiana (Doctoral dissertation, [sn]). 2013.

FLATT, T.. 2004. The effects of juvenile hormone on trait architecture in *Drosophila melanogaster*. Ph.D. Thesis, University of Fribourg, Switzerland. 2004.

FLATT, T & PARTRIDGE, L.. 2018. Horizons in the evolution of aging. BMC Biol. Volume 16, pp 93. 2018.

FENG, H. L.; TIAN, L.; CHAI, W. M.; CHEN, X. X.; SHI, Y.; GAO, Y. S.; YAN, C. L. & CHEN, Q.. 2014. Isolation and purification of condensed tannins from Flamboyant Tree and their antioxidant and antityrosinase activities. Applied Biochemistry and Biotechnology, Volume 173, pp 179-192. 2014.

FIDELIS, J. R. F. et al.. 2009. Bibliometria, cientometria, infometria: conceitos e aplicações. Tendências da Pesquisa brasileira em Ciência da Informação. Volume 2, pp 1, 2009.

GALLON, M. E.; JAIYESIMI, O. A. & GOBBO-NETO, L.. 2018. LC-UV-HRMS desreplicação de metabólitos secundários brasileiros Vernoniae (Asteraceae) espécies apoiadas por banco de dados interno. Biochem Syst Ecol. Volume 78, pp 5–16. 2018.

GASSER, M.; KAISER, M.; BERRIGAN, D. & STEARNS, S. C.. 2000. Lifehistory correlates of evolution under high and low adult mortality. Evolution. Volume 54, pp 1260–1272. 2000.

GBOLADE, A. A.; DZAMIC, A. M.; RISTIC, M. S. & MARIN, P. D.. 2009. Essential oil composition of *Centratherum punctatum* from Nigeria. Chem. Nat. Compd. Volume 45, pp 118-119. 2009.

GENSER, B.; SIBERNAGEL, G.; BACKER, G.; BRUCKERT, E.; CARMENA, R.; CHAPMAN, M. J.; DEANFIELD, J.; DESCAMPS, O. S.; RIETZSCHEL, E. R.; DIAS, K. C.; MARZ, W.. 2012. Plant sterols and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. European heart journal. 2012.

GLASER-SCHMITT, A. & PARSCH, J.. 2018. Caracterização funcional da variação adaptativa dentro de um elemento regulador cis que influencia o crescimento de *Drosophila melanogaster*. PLoS Biol. 2018.

GULLAN, P. J. & CRANSTON, P. S.. 2017. The insects: an outline of entomology. John Wiley & Sons, 2017.

- HAPPI, G. M.; NTABO, V. K.; TCHO, A. T.; WANSI, J. D.. 2022. Naturally occurring dimeric triterpenoids: Occurrence, chemistry and bioactivities. *Phytochemistry*. Volume 200, pp 113-242. 2022.
- HAR, R. B.; KAUER, M. & SCHLOTTERER, C.. 2002. Mapeamento de carona: uma estratégia de mapeamento fino baseada na população para mutações adaptativas em *Drosophila melanogaster*. *Proc Natl Acad Sci EUA*. Volume 99, pp 12949–12954. 2002.
- HASANEIN, P.; GHAFARI-VAHED, M. & KHODADADI, I.. 2017. Efeitos da isoquinolina alcalóide berberina na peroxidação lipídica, sistema de defesa antioxidante e dano hepático induzido por acetato de chumbo em ratos. *Representante Redox*. Volume 22, pp 42-50. 2017.
- HUBER, I.; MASLER, E. P. & RAO, B. R.. 1990. Eds. *Cockroaches as Models for Neurobiology: Applications in Biomedical Research*. CRC Press, Boca Raton, Fla, USA. Volume 2, pp 5-20. 1990.
- HUTTER, S.; SAMINADIN-PETER, S. S.; STEPHAN, W. & PARSCH J.. 2008. Variação da expressão genética em populações africanas e europeias de *Drosophila melanogaster*. *Genoma Biol*. Volume 9, pp 2. 2008.
- JENKO, K.; KAROUNA-RENIER, N. K. & HOFFMAN, D. J.. 2012. Gene expression, glutathione status, and indicators of hepatic oxidative stress in laughing gull (*Larus atricilla*) hatchlings exposed to methylmercury, *Environ. Toxicol. Chem*. Volume 31, pp 2588–2596. 2012.
- JIN, Y.; HUANG, Z. L.; LI, L.; YANG, Y.; WANG, C. H.; WANG, Z. T. & JI, L. L.. 2019. A quercetina atenua a hepatotoxicidade induzida por demasiadosendanin através da indução da via de sinalização antioxidante Nrf2/GCL/GSH. *Acta Pharmacol. Pecado*. Volume 40, pp 75–85. 2019.
- JUNEJA, P.; QUINN, A. & JIGGINS, F. M.. 2016. Clines latitudinais na expressão gênica e variação do elemento regulador cis em *Drosophila melanogaster*. *Genômica BMC*. Volume 17, pp 981. 2016.

- KRALL, B. S.; BARTELT, R. J.; LEWIS, C. J. & WHITMAN, D. W.. 1999. Defesa química no percevejo fedorento *Cosmopepla bimaculata*. J. Chem. Ecol. Volume 25, pp 2477-2494. 1999.
- KELLER, A.. 2007. *Drosophila melanogaster*'s history as a human commensal. Curr. Biol. Volume 17, pp 77–81. 2007.
- KIRKMAN, L. K.. 1981. Taxonomia revision of *Centrastherum* and *Phyllocephalum* (Compositae: Vernonieae) Rhodora. Cambridge. Volume 83, pp 1-24. 1981.
- KOCABAS, A.. 2017. Ease of Phytochemical Extraction and Analysis from Plants. Anatolian Journal of Botany. Volume 1, N° 2, pp 26-31. 2017.
- KUMAR, P.; NAGARAJAN, A. & UCHIL, P. D.. 2018. Analysis of Cell Viability by the MTT Assay. Primavera Fria Harb. Protoc. 2018.
- LACHAISE, D.; CARIOU, M. L.; DAVID, J. R.; LEMEUNIER, F. & TSACAS, L.. 1988. Historical biogeography of the *Drosophila melanogaster* species subgroup. Evol. Biol. Volume 22, pp 159–225. 1988.
- LAURENT, S. J. Y. A.; WERZNER, L.; EXCOFFIER, & STEPHAN, W.. 2011. Approximate Bayesian analysis of *Drosophila melanogaster* polymorphism data reveals a recent colonization of Southeast Asia. Mol. Biol. Evol. Volume 28, pp 2041–2051. 2011.
- LEE, D. Y.; KIM, H. W.; YANG, H. & SUNG, S.. 2017. H-Hydrolyzable tannins from the fruits of *Terminalia chebula* Retz and their α -glucosidase inhibitory activities. Phytochemistry. Volume 137, pp 109-116. 2017.
- LI, H. & STEPHAN, W.. 2006. Inferring the Demographic history and rate of adaptive substitution in *Drosophila*. PLoS Genet. Volume 2, pp 66. 2006.
- LIU, Z.; LIU, D. & CHENG, J.. 2017. Extrato de chá verde lipossolúvel: estudos de genotoxicidade e toxicidade subcrônica. Regul Toxicol Pharmacol. Volume 86, pp 366-373. 2017.

LIZÉE, M.; BARASCUD, B.; CORNEC, J. & SRENG, L.. 2017. Courtesy and feeding behavior of *Oxyhaloa deustae* [Thunberg, 1784] (Blaberidae, Oxyhaloinae): bioassays and morphology of pheromone sources. *Journal of Insect Behavior*. Volume 30, pp 674-694. 2017.

LLOYD, T. E. & TAYLOR, J. P.. 2010. Moscas que não voam: modelos de *Drosophila* de doenças neuromusculares. *Ana. NY Acad. Ciência*. Volume 1184, pp 20. 2010.

LORENZI, H.. 2008. Plantas Daninhas no Brasil: terrestres, aquáticas, parasitas e tóxicas. São Paulo: Instituto Plantarum. Edição 4. 2008.

LYRAS, L.; CAIRNS, N, J.; JENNER, A.; JENNER, P. & HALLIWELL, B.. 1997. Uma avaliação do dano oxidativo a proteínas, lipídios e DNA no cérebro de pacientes com Alzheimer doença, *J. Neurochem*. Volume 68, pp 2061–2069. 1997.

MAKAYASA, A.; UPIK, H. & ELOK, B. R.. 2018. Diversity and abundance of cockroaches (Insecta: Dictyoptera) in ships at Bau-Bau port. *Journal of Entomology and Zoology Studies*. Volume 6, pp 29-34. 2018.

MARKOW, T. A.; BEALL, S. & MATZKIN, L. M.. 2009. Egg size, embryonic development time and ovoviviparity in *Drosophila* species. *J. Evol. Biol*. Volume 22, pp 430–434. 2009.

MELA, M.; NETO, F. F.; YAMAMOTO, F. Y.; ALMEIDA, R.; GRÖTZNER, S. R.; VENTURA, D. F. & RIBEIRO, O. C. A.. 2014. Mercury distribution in target organs and biochemical responses after subchronic and trophic exposure to Neotropical fish *Hoplias malabaricus*, *Fish Physiol. Biochem*. Volume 40, pp 245–256. 2014.

MEMONA, H.; MANZOOR, F. & RIAZ, S.. 2017. Species Diversity and Distributional Pattern of Cockroaches in Lahore, Pakistan. *Journal of Arthropod-Borne Diseases*. Volume 11, pp 249-259. 2017.

MOHR, S. E. & PERRIMON, N.. 2019. *Drosophila melanogaster*: Um sistema simples para compreender a complexidade. *Dis. Modelo. Mecânico*. Volume 12. 2019.

NAKAJIMA J. N.. 2000. A família asteraceae no Parque Nacional da Serra da Canastra, Minas

- Gerais, Brasil. 467f. Tese (Doutorado em Ciências) - Universidade Estadual de Campinas, Campinas. 2000.
- NAR HURRELL, R. & KELISHAD.. 2014. Revisão sobre ferro e sua importância para a saúde humana, J. Res. Med. Ciência. Volume 19, pp 164–174. 2014.
- NARAYANASWAMY, N.; DURAISAMY, A. & BALAKRISHNAN, K. P.. 2011. Screening of some Medicinal Plants for their Antityrosinase and Antioxidant activities. Int . J. PharmTech. Res. Volume 3, pp 07-12. 2011.
- NAZIR, S.; CHAUDHARY, W. A.; MOBASHAR, A.; ANJUM, I.; AMEED, S & AZHAR, S.. 2023. Campesterol: Um fitoquímico natural com propriedades anti-inflamatórias como potencial agente terapêutico para artrite reumatoide: uma revisão sistemática: Campesterol: Um fitoquímico natural. Pakistan Journal of Health Sciences. Volume 4. 2023.
- NITYASREE, B. R.. 2017. Preliminary studies on screening of phytochemicals and larvicidal activity of *Centratherum punctatum* cass on chikengunya transmitting mosquito *Aedes aegypti*. National Conference on Reaching the Unreached Through Science and Technolog. pp 137. 2017.
- NIKOLIĆ, M. & STEVOVIĆ, S.. 2015. Family Asteraceae as a sustainable planning tool in phytoremediation and its relevance in urban areas. Urban For. Urban Green. Volume 14, pp 782–789. 2015.
- NJOKU, O. V. & OBI, C.. 2009. Phytochemical constituents of some selected medicinal plants. African Journal of Pure and Applied Chemistry. Volume 3, Nº 11, pp 228-233. 2009.
- O'SHEA, M.; ADAMS, M. E.; BISHOP, C.; WITTEN, J. & WORDEN, M. K.. 1985. Model Peptidergic Systems at the Insect Neuromuscular Junction. Peptides. Volume 6, pp 417-424. 1985.
- PAWAR, N. K. & ARUMUGAM, N.. 2011. Leaf extract of *Centratherum punctatum* exhibits antimicrobial, antioxidant and anti proliferative properties. Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. Volume 4, Nº 3, pp 71-76. 2011.
- PANCHE, A.; DIWAN, A. & CHANDRA, S.. 2016. Flavonoids: An overview. Journal of Nutritional Science. Volume 5, 'pp 47. 2016.

- PEREIRA, B.; BRAZÓN, J.; RINCÓN, M. & VONASEK, E.. 2017. Browplasminin, a condensed tannin with anti-plasmin activity isolated from an aqueous extract of *Brownea grandice* ps Jacq. Flowers. Journal of Ethnopharmacology. Volume 198, pp 282-290. 2017.
- PEARLMAN, R. L.; MONTES D. O. C. A.; MARY, K.; PAL, HARISH, C.; AFAQ, FARRUKH.. 2017. Potential therapeutic targets of epithelial–mesenchymal transition in melanoma. Cancer Letters. Volume 391, pp 125–140. 2017.
- PRINCISVAL, LILIANA et al.. 2020. Estudo fitoquímico de folhas de *Eugenia copacabanensis* kiaersk. (myrtaceae) e determinação do potencial antioxidante através do modelo de *Saccharomyces cerevisiae*, 2020.
- PHILLIPSON, J. D.. 2001. Phytochemistry and medicinal plants. Phytochemistry. Volume 56, pp 37- 43. 2001.
- PUBCHEM- Um banco de dados de química aberto. National Center for Biotechnology Information, US National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, EUA (2023).
- QIU, L. U.; WANG, Z. Q. & CHE, Y. L.. 2019. A new corydiid cockroach with large holoptic eyes in Upper Cretaceous Burmese amber (Blattodea: Corydiidae: Euthyrrhaphinae). Cretaceous Research. Volume 96, pp 179-183. 2019.
- RAAMAN, N.. 2006. Phytochemical Techniques. New India Publishing Agency, New Delhi. pp 19-24. 2006.
- RAGASA, C. Y.; PADOLINA, W. G.; BOWDEN, G. F.; TAPIOLAS, L. S. & COLL, D. M.. 1993. Novos sesquiterpenos Eudesmanolide de uma coleção de *Wedelia prostata* nas Filipinas. j. Nat. Prod. Volume 56, pp 386. 1993.
- RAFAEL, J. A.; MELO, G.; CARVALHO, C.; CASARI, S. & CONSTANTINO, R.. 2012. Insetos do Brasil: diversidade e taxonomia. São Paulo Holos: Editora Ltda. Edição 1, pp 810. 2012.

RAHMAN, A.; MOSTOFA, M. G.; NAHAR, K.; HASANUZZAMAN, M. & FUJITA, M..

2016. Exogenous calcium alleviates cadmium-induced oxidative stress in rice (*Oryza sativa* L.) seedlings by regulating the antioxidant defense and glyoxalase systems. *Brazilian Journal of Botany*. Volume 39, pp 393-407. 2016.

RAHUL, B.; KAMBL E. & ALKA C.. 2014. New additions to the Flora of Nagpur District, Maharashtra-IV. *Biosci. Disc.* Volume 5, pp 160-162. 2014.

REPETTO, M. G.; FERRAROTTI, N. F. & BOVERIS, A.. 2010. O envolvimento de íons de metais de transição na peroxidação lipídica dependente de ferro, *Arch. Tóxico*. Volume 84, pp 255–262. 2010.

REPETTO, M. G. & BOVERIS, A.. 2012. Metais de transição: reações bioinorgânicas e redox em sistemas biológicos, *Metais de transição: usos e características*, Nova Science Publishers Inc, Nova York, EUA. pp. 349–370. 2012.

ROCHA & SILVA.. 1984. Battaria da Amazônia: Sobre alguns Blattellidae de Sinop, Mato Grosso, Brasil (Dictyoptera, Blattodea). *Revista Brasileira de Entomologia*. Volume 28, pp 207-212. 1984.

RODRIGUES, N.; NUNES, M. E. M.; SILVA, D. C. & ZEMOLIN, A.. 2013. Is the lobster cockroach *Nauphoeta cinerea* a valuable model for evaluating mercury induced oxidative stress?. *Chemosphere*. Volume 92, pp 1177-1182. 2013.

SALUJA, P. S.; GUPTA, S. L.; MALHOTRA, D. V. & AMBAWAT, H. K.. 1999. Status of plasma malondialdehyde in experimental *T. annulata* infection in crossbred bovine calves. *Indian Veterinary Journal*. Volume 76, pp 379–381. 1999.

SALAZAR, L.; PLANAS-SITJÀ, I.; SEMPO, G. & DENEUBOURG, J.. 2018. Individual thigmotactic preference affects the fleeing behavior of the American cockroach (Blattodea: Blattellidae). *Journal Insect Science*. Volume 18, pp, 1-7. 2018.

SALEEM, N. M.; MADDODI, M. Z. N.; KHAN, B. B.; HAFEEZ, M.; ASIM, Y.; SUH, J. M.;

YUN, V.; SETALURI, H. M.. 2008. Lupeol inibe o crescimento de células de melanoma metastático humano altamente agressivas in vitro e in vivo, induzindo a apoptose. *Clínica Câncer*. Volume 14, pp 2119–2127. 2008.

SANTOS, D. S.; CARVALHO, E. L.; DE LIMA, J. C.; BREDÁ, R. V.; OLIVEIRA, R. S.; DE FREITAS, T. C.; SALAMONI, S. D.; DOMINGUES, M. F.; PIOVESAN, A. R.; BOLDO, J. T.; DE ASSIS, D. R.; DA COSTA, J. C.; DAL BELO, C. A. & PINTO.. 2016. *Bothriurus bonariensis* scorpion venom activates voltage-dependent sodium channels in insect and mammalian nervous systems. *Chemico-Biological Interactions*. Volume 258, pp 1-9. 2016.

SANTOS, D. S.; ROSA, M. E.; ZANATTA, A.; OLIVEIRA, R. S.; ALMEIDA, C. G. M.; LEAL, A. P.; SANZ, M.; FERNANDES, K. A.; SOUZA, V. Q.; ASSIS, D. R.; PINTO, E. & BELO, C. A. D.. 2019. Neurotoxic effects of sublethal concentrations of cyanobacterial extract containing anatoxin-a(s) on *Nauphoeta cinerea* cockroaches. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Volume 171, pp 138-145. 2019.

SAXENA, M.; SAXENA, J.; NEMA, R.; SINGH, D. & GUPTA, A.. 2013. Phytochemistry of Medicinal Plants. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. Volume 1, Nº 6, pp 168-182. 2013.

SEZGIN, E.; DUVERNELL, D. D.; MATZKIN, L. M.; DUAN, Y. & ZHU, C. T.. 2004. Clines latitudinais de locus único e sua relação com a adaptação temperada em genes metabólicos e alelos derivados em *Drosophila melanogaster*. *Genética*. Volume 168, pp 923–931. 2004.

SHARIFI-RAD, M.; ZUCCA, P.; VARONI, E. M.; DINI, L.; PANZARINI, E.; RAJKOVIC, J. & EL RAYESS, Y.. 2020. Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Frontiers in physiology*. Volume 11, pp 1-21. 2020.

SHALINI, U.; CHANDRASEKAR, M. J. N.; NANJAN, M. J.; MADHUNAPANTULA, S. V.; KARNIK, M.; SELVARAJ, J.; GANESH, V. N. K.. 2023. 1-Tetracosanol isolado das folhas de *Eupatorium glandulosum*, acelera a cicatrização de feridas pela expressão de citocinas inflamatórias e metaloproteinase da matriz. *Etnofarmacologia*. Volume 315, pp 116-654. 2023.

SHIRANI, KOBRA; HASSANI, FAEZEH VAHDATI; RAZAVI-AZARKHIAVI, KAMAL; HEIDARI, SOMAYEH; ZANJANI, BAMDAD RIAHI; KARIMI, GHOLAMREZA (2015). Phytotrapy of cyclophosphamide-induced immunosuppression. *Environmental*

Toxicology and Pharmacology, 39(3), 1262–1275.

SHEEL, R.; NISHA, K. & KUMAR, J.. 2014. Preliminary Phytochemical Screening of Methanolic Extract of *Clerodendron infortunatum*. IOSR Journal of Applied Chemistry. Volume 7, N° 1, pp 10-13. 2014.

SHOHAIB, T., SHAFIQUE, M., DHANYA, N. & DIVAKAR, M. C.. 2011. Importance of flavonoides in therapeutics. Hygeia J Drugs Med. Volume 3, N° 1, pp 1-18. 2011.

SILVA, M. R.; HAYASHI, C. R. M.; HAYASHI, M. C. P. I.. 2011. Análise bibliométrica e cientométrica: desafios para especialistas que atuam no campo. InCID: revista de ciência da informação e documentação. Volume 2, pp 110-129, 2011.

SILVA, C. D.; HERDEIRO, R. S.; MATHIAS, C. J.; PANEK, A. D.; SILVEIRA, C. S.; RODRIGUES, V. P. & NOGUEIRA, F. L. P.. 2005. Evaluation of antioxidant activity of Brazilian plants. Pharmacological Research. Volume 52, pp 229-233. 2005.

SILVA, G. O.; ABEYSUNDARA, A. T. & APONSO, M. M.. 2017. Extraction methods, qualitative and quantitative techniques for screening of phytochemicals from plants. American Journal of Essential Oils and Natural Products. Volume 5, N° 2, pp 29-32. 2017.

SIVASUBRAMANIAN, R. & BRINDHA, P.. 2013. In-vitro cytotoxic, antioxidant and GC-MS studies on *Centrathurum punctatum* Cass. Int J Pharm Pharm Sci. Volume 5, pp 364-367. 2013.

SIVASUBRAMANIAN, R. & BRINDHA, P.. 2014. *Centrathurum punctatum* Cass. - A herbal dietary supplement in the management of cancer. Int J Pharm Pharm Sci. Volume 6, pp 73-74. 2014.

SPRINGHETTI, A. & CIOCI, M.. 1961. Sullo sviluppo larvale della *Nauphoeta cinerea* Oliver (Blattoidea, Epilamprinae). Ital. J. Zool. Volume 28, pp 321–330, 1961.

STANKIEWICZ, M.; DBROWSKI, M. & DE LIMA, M. E.. 2012. Nervous system of *Periplaneta americana* cockroach as a model in toxinological studies: A short historical and

actual view. *Journal of Toxicology*. Volum 12, pp 1-11. 2012.

STÜRMER, G. D.; DE FRETAS, T. C.; HEBERLE, M. A.; DE ASSIS, D.; VINADE, L.; PEREIRA A. B.; FRANCO, J. & DAL BELO, C. A.. 2014. Modulation of dopaminergic neurotransmission induced by sublethal Doses of the organophosphate trichlorfon in cockroaches. *Ecotoxicology and Environmental Safety*. Volume 109, pp 56-62. 2014.

SUSANA, B.; ALICIA, B.; GABRIELA, J. & MANUEL, G.S.. 2009. Lactonas sesquiterpênicas moluscidas de espécies da tribo Vernonieae (Compositae). *Chem Biodivers*. Volume 6, pp 13-19. 2009.

SUSANA, A.; JOSÉ, P.; SUSANA, B. A.; JUAN, V.; ALICIA, B. & MARIO, A. E.. 2012. Inibição da detecção de quorum em *Pseudomonas aeruginosa* por lactonas sesquiterpênicas. *Phytomedicine*. Volume 19, pp 73-77. 2012.

TANOU, G.; MOLASSIOTIS, A. & DIAMANTIDIS, G.. 2012. Induction of reactive oxygenspeciesand necrotic death-like destruction in strawberry leaves by salinity. *Environmental andExperimental Botany*. Volume 65, pp 270–281. 2012.

TELES, S.; MARQUES, C. T. D. S.; MAIA, R. D. S. & SILVA, F. D.. 2013. Plantas espontâneas: identificação, potencialidade e uso. Bahia: EDUFRB - Editora da Universidade Federal do Recôncavo da Bahia. pp 88. 2013.

PELLENS, R. & GRANDCOLAS, P.. 2008. Catalogue of Blattaria (Insecta) from Brazil. *Zootaxa*. Volume 1709, pp 1-109. 2008.

VALENTE, A. H.; DE ROODE, M.; ERNST, M.; PEÑA-ESPINOZA, M.; BORNANCIN, L. & BONDE, C. S.. 2021. Identificação de compostos responsáveis pelos efeitos anti-helmínticos da chicória (*Cichorium intybus*) por rede molecular e fracionamento bioguiado. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist*. Volume 15, pp 05-14. 2021.

VALKO, M.; RHODES, C.; MONCOL, J.; IZAKOVIC, M. M. & MAZUR, M.. 2006. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*, Volume 160, pp 1-40. 2006.

VENKEN, K. J.; SIMPSON, J. H. & BELLEN, H. J.. 2011. Manipulação genética de genes e células do sistema nervoso de a mosca da fruta. *Neurônio*. Volume 72, pp 202–230. 2011.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L.. 2011. Text mining and visualization using VOSviewer. *arXiv preprint arXiv*. pp 1109-2058, 2011a.

VAN ECK, N. J.; WALTMAN, L.. VOSviewer manual. Manual for VOSviewer version. Volume, 1, pp 0, 2011b.

VOIGT, S.; ERPF, A. C. & STEPHAN, W.. 2019. Diminuição da sensibilidade à temperatura da expressão gênica vestigial em populações temperadas de *Drosophila melanogaster*. *Genes*. 2019.

WELBERGEN, P. & SOKOLOWSKI, M. B.. 1994. Development time and pupation behavior in the *Drosophila melanogaster* subgroup (Diptera: Drosophilidae). *J. Insect Behav.* Volume 7, pp 263–277. 1994.

WERONIKA. K.; JACEK S. & MAREK G. et al.. 2023. Defensive secretion of *Eurycantha calcarata*- chemical composition and method of collection, 12 September 2023, PREPRINT (Version 1) available at Research Square.

YANG, K.; HASHEMI, Z.; HAN, W.; JIN, A.; YANG, H.; OZGA, J.; LI, L. & CHAN, C. B.. 2015. Hydrolysis enhances bioavailability of proanthocyanidin-derived metabolites and improves β -cell function in glucose intolerant rats. *Journal of Nutritional Biochemistry*. Volume 26, pp 850-859. 2015.

ZARBIN, H. G. P.; BORGES, M.; SANTOS, A. A.; OLIVEIRA, A. R. M.; SIMONELLI, F.; MARQUES, A.. 2000. Sistema de Feromônio de alarme do percevejo fedorento *Piezodorus guildinii* (Heteroptera: Pentatomidae). *Braz. Chem. Soc.* Volume 11, pp 424-428. 2000.

ZARIN, M. A.; WAN, H. Y.; ISHA, A. & ARMANIA, N.. 2016. Antioxidant, antimicrobial and cytotoxic potential of condensed tannins from *Leucaena leucocephala* hybrid-Rendang. *Food Science and Human Wellness*. Volume 5, pp 65-75. 2016.

ZWAAN, B.; BI JLSMA, R. & HOEKSTRA, R. F.. 1995. Direct selection on life span in *Drosophila melanogaster*. *Evolution*. Volume 49, pp 649–659. 1995.

