



UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO – UFMA
CENTRO DE CIÊNCIAS EXATAS E TECNOLOGIA – CCET
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM QUÍMICA – PPGQuim

JHONATHAS APARECIDO RODRIGUES BRITO

**Composição química, toxicidade, avaliação do potencial citotóxico e efeito sobre a
dinâmica celular do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla***

São Luís – MA

2026

JHONATHAS APARECIDO RODRIGUES BRITO

Composição química, toxicidade, avaliação do potencial citotóxico e efeito sobre a dinâmica celular do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Quintino da Rocha

São Luís – MA

2026

JHONATHAS APARECIDO RODRIGUES BRITO

Composição química, toxicidade, avaliação do potencial citotóxico e efeito sobre a dinâmica celular do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla*

Dissertação apresentada ao Programa de Pós Graduação em Química da Universidade Federal do Maranhão, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Química.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Cláudia Quintino da Rocha

BANCA EXAMINADORA:

Prof^ª. Dr^ª Cláudia Quintino da Rocha

COQB/UFMA

Prof^ª. Dr^ª Rafaely Nascimento Lima

COQB/UFMA

Prof^ª. Dr^ª Aldilene da Silva Lima

Departamento de ciências biológicas/UEMA

Ficha gerada por meio do SIGAA/Biblioteca com dados fornecidos pelo(a) autor(a).
Diretoria Integrada de Bibliotecas/UFMA

Brito, Jhonathas Aparecido Rodrigues.

Composição química, toxicidade, avaliação do potencial citotóxico e efeito sobre a dinâmica celular do extrato hidroetanólico das folhas de *Fridericia platyphylla* / Jhonathas Aparecido Rodrigues Brito. - 2024.

110 p.

Orientador(a): Cláudia Quintino da Rocha.

Dissertação (Mestrado) - Programa de Pós-graduação em Química/ccet, Universidade Federal do Maranhão, Universidade Federal do Maranhão, 2026.

1. Bignoniaceae. 2. *Fridericia platyphylla*. 3. Flavonoides. 4. Toxicidade. 5. Câncer. I. Rocha, Cláudia Quintino da. II. Título.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus por sempre ter me guiado em minha jornada.

Agradeço a minha amada mãe, Maria de Jesus, por todo amor, carinho e por sempre ter cuidado de mim, nunca deixando que me faltasse nada, além de sempre me incentivar a crescer e a chegar onde estou hoje.

À minha irmã Khethellem, que sempre esteve ao meu lado e me apoiou em todos os momentos. À minha sobrinha Heloisa, que amo muito e que sempre torna meus dias mais felizes, enchendo-me de carinho e me dando forças para continuar.

Agradeço a Prof^a. Dr^a. Claudia Quintino da Rocha, pela sua orientação, pelos conhecimentos compartilhados e pelas valiosas contribuições para a química, além de ser uma excelente educadora.

Ao Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN) e a todos os seus integrantes, em especial ao meu primo Victor Antônio e à Amanda, por sempre me auxiliarem e pelos conhecimentos compartilhados. À Júlia, Samuel, Marcos, Camila, Thaissa, Tiago, Arthur e Raiene, pela amizade, pelo acolhimento e por tornarem os dias de trabalho no laboratório muito mais leves e agradáveis.

À minha amiga Jeovana Pacheco, por estar sempre ao meu lado ao longo desses anos, apoiando-me nos momentos bons e difíceis. Sou muito grato por sua amizade e por todo o carinho que tem comigo.

À minha amiga Barbara, pela amizade e por, mesmo estando longe, continuar cuidando de mim, oferecendo apoio e conselhos nos momentos em que preciso, além de sempre me incentivar e me ajudar a reconhecer meu potencial. Sou extremamente grato por sua amizade.

Ao meu amigo Ivo Lemos, com quem sempre posso contar e que, mesmo diante dos meus erros, nunca me desampara. Agradeço por estar presente nos bons e maus momentos, sempre me incentivando a ser uma pessoa melhor e mostrando que posso ir muito longe. Sou muito grato por sua amizade, você é como um irmão para mim.

À Jessica, por ser não apenas uma amiga, mas uma irmãzinha que está sempre ao meu lado e nunca me deixa sozinho, sempre demonstrando cuidado e carinho. Muito obrigado por me fazer sentir tão querido.

Às minhas amigas Dani e Ana Julia, por todo o carinho e por terem me acolhido como parte da família. Sou muito feliz por ter a amizade de vocês.

Agradeço a Universidade Federal do Maranhão, ao ppgquim e ao órgão de fomento CAPES pela bolsa concedida.

Agradeço a botânica Dra. Ana Maria Cristina Teixeira Braga, pela identificação botânica da espécie realizada no Herbário José Badine da Universidade Federal de Ouro Preto.

Relação da pesquisa com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS)

O desenvolvimento sustentável busca atender às necessidades da sociedade atual sem comprometer as possibilidades das futuras gerações, considerando de forma integrada os aspectos econômicos, sociais e ambientais (DA SILVA et al., 2021). A partir dessa perspectiva, a Organização das Nações Unidas (ONU) estabeleceu, em 2015, os 17 Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS), compostos por 169 metas a serem alcançadas até 2030 (NAÇÕES UNIDAS BRASIL, 2015). Os ODS constituem um compromisso global para enfrentar diferentes desafios sociais e ambientais, incluindo a erradicação da pobreza, a proteção do meio ambiente e a promoção da saúde e do bem-estar (DA SILVA et al., 2021; NAÇÕES UNIDAS BRASIL, [s. d.]).

Entre esses objetivos, o ODS 3 (Saúde e Bem-estar) está voltado à promoção de uma vida saudável e à garantia do acesso à saúde para pessoas de todas as idades. Suas metas incluem ações de prevenção, tratamento e controle de diferentes doenças, além do incentivo à pesquisa e ao desenvolvimento de estratégias que possam contribuir para a melhoria das condições de saúde da população (MENEGAZ; TRINDADE; SANTOS, 2021; MUZY; CASTANHEIRA; ROMERO, 2021). Nesse sentido, a pesquisa científica voltada à descoberta de novas substâncias bioativas pode contribuir para ampliar o conhecimento sobre alternativas com potencial aplicação na área da saúde.

Essa perspectiva também pode ser relacionada ao uso de espécies vegetais como fontes de compostos bioativos. A utilização de recursos naturais deve considerar não apenas seu potencial biológico, mas também formas de obtenção que causem o menor impacto possível sobre as espécies estudadas. Com isso, a escolha das folhas como material vegetal pode representar uma estratégia de obtenção mais sustentável, uma vez que a coleta de raízes e da planta inteira tende a causar impactos mais severos à sobrevivência das espécies do que a coleta de folhas e flores (CHEN et al., 2016).

Considerando que o câncer representa um importante problema de saúde pública e que ainda existe a necessidade de ampliar a busca por novas alternativas terapêuticas, estudos que investiguem espécies vegetais e seus constituintes químicos podem contribuir para a identificação de moléculas com potencial biológico (INCA, 2026; MUZY; CASTANHEIRA; ROMERO, 2021).

Dessa forma, o presente estudo com o extrato hidroetanólico de *F. platyphylla* está relacionado às propostas do ODS 3, uma vez que contribuem para a prospecção de compostos bioativos de interesse para a pesquisa em câncer do colo de útero. Ao mesmo tempo, a utilização das folhas como material vegetal incorpora uma perspectiva de uso mais racional da espécie, aproximando a investigação dos princípios associados ao desenvolvimento sustentável.

RESUMO

Fridericia platyphylla é uma espécie pertencente à família Bignoniaceae, conhecida na literatura como uma fonte de flavonoides com potencial biofarmacológico. O presente estudo teve como objetivo caracterizar os metabólitos presentes no extrato hidroalcoólico e nas frações diclorometano e aquosa dessa espécie, bem como avaliar o potencial citotóxico e a toxicidade do extrato hidroalcoólico (etanol/água, 7:3) obtido a partir desse material vegetal. A diversidade química do extrato foi investigada por meio de cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas com ionização por electrospray e armadilha iônica (LC-ESI-IT-MS). A partir dessas análises, foram anotados dezesseis compostos fenólicos no extrato hidroalcoólico, nove na fração aquosa e dois na fração diclorometano, entre eles derivados de ácidos fenólicos, flavonoides glicosilados e agliconas de flavonas. A atividade biológica do extrato foi avaliada *in vitro* em duas linhagens celulares de câncer cervical humano: HeLa (adenocarcinoma HPV-18 positivo) e SiHa (carcinoma HPV-16 positivo). Os resultados demonstraram efeito citotóxico em ambas as linhagens, com valores de IC₅₀ de 44,78 µg mL⁻¹ para HeLa e 66,97 µg mL⁻¹ para SiHa, além de redução da viabilidade celular. A toxicidade foi avaliada em larvas de *Tenebrio molitor*, nas quais o extrato apresentou baixa letalidade nas menores concentrações (1 e 10 µg mL⁻¹) e aumento da mortalidade em concentrações mais elevadas (100 e 1.000 µg mL⁻¹), evidenciando efeito tóxico dependente da dose. De forma geral, os resultados indicam que o extrato das folhas de *F. platyphylla* possui potencial atividade citotóxica e baixa toxicidade em baixas concentrações, sugerindo que essa espécie pode representar uma fonte promissora de compostos bioativos. Assim, os achados deste estudo abrem perspectivas para futuras investigações envolvendo o uso desse extrato no desenvolvimento de abordagens terapêuticas alternativas para o tratamento do câncer cervical.

Palavras-chave: Bignoniaceae, *Fridericia platyphylla*, flavonoides, toxicidade, câncer do colo de útero.

ABSTRACT

Fridericia platyphylla is a species belonging to the Bignoniaceae family, known in the literature as a source of flavonoids with biopharmacological potential. This study aimed to characterize the metabolites present in the hydroalcoholic extract and in the dichloromethane and aqueous fractions of this species, as well as to evaluate the cytotoxic potential and toxicity of the hydroalcoholic extract (ethanol/water, 7:3) obtained from this plant material. The chemical diversity of the extract was investigated using liquid chromatography coupled to mass spectrometry with electrospray ionization and ion trapping (LC-ESI-IT-MS). From these analyses, sixteen phenolic compounds were identified in the hydroalcoholic extract, nine in the aqueous fraction, and two in the dichloromethane fraction, including phenolic acid derivatives, glycosylated flavonoids, and flavone aglycones. The biological activity of the extract was evaluated *in vitro* in two human cervical cancer cell lines: HeLa (HPV-18 positive adenocarcinoma) and SiHa (HPV-16 positive carcinoma). The results demonstrated a cytotoxic effect in both cell lines, with IC_{50} values of $44.78 \mu\text{g mL}^{-1}$ for HeLa and $66.97 \mu\text{g mL}^{-1}$ for SiHa, in addition to reduced cell viability. Toxicity was evaluated in *Tenebrio molitor* larvae, in which the extract showed low lethality at the lowest concentrations (1 and $10 \mu\text{g mL}^{-1}$) and increased mortality at higher concentrations (100 and $1,000 \mu\text{g mL}^{-1}$), evidencing a dose-dependent toxic effect. Overall, the results indicate that the extract from *F. platyphylla* leaves has potential cytotoxic activity and low toxicity at low concentrations, suggesting that this species may represent a promising source of bioactive compounds. Thus, the findings of this study open perspectives for future investigations involving the use of this extract in the development of alternative therapeutic approaches for the treatment of cervical cancer.

Keywords: Bignoniaceae, *Fridericia platyphylla*, flavonoids, toxicity, cervical cancer.

LISTA DE ESQUEMA

Esquema 1 - Proposta de fragmentação do Ácido cafeoilquínico no modo negativo.....	38
Esquema 2 - Proposta de fragmentação do Ácido feruloilquínico no modo negativo.....	40
Esquema 3 - Proposta de fragmentação da Orientina 4'- <i>O</i> -glicosídeo no modo negativo	41
Esquema 4 - Proposta de fragmentação da Apigenina 6,8- <i>C</i> -dihexosídeo no modo negativo.....	42
Esquema 5 - Proposta de fragmentação da Apigenina 6- <i>C</i> -pentosil-8- <i>C</i> -hexosídeo no modo negativo.....	44
Esquema 6 - Proposta de fragmentação da Apigenina 6- <i>C</i> -hexosil-8- <i>C</i> -pentosil no modo negativo.....	45
Esquema 7 - Proposta de fragmentação da Apigenina 6- <i>C</i> -hexosil-8- <i>C</i> -desoxihexosídeo no modo negativo.....	47
Esquema 8 - Proposta de fragmentação da Rutina no modo negativo.....	48
Esquema 9 - Proposta de fragmentação da Quercetina- <i>O</i> -hexosídeo no modo negativo.....	49
Esquema 10 - Proposta de fragmentação do Kaempferol <i>O</i> -desoxihexosil- <i>O</i> -hexosídeo no modo negativo.....	50
Esquema 11 - Proposta de fragmentação da Quercetina- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -dihexosídeo no modo negativo.	51
Esquema 12 - Proposta de fragmentação da Quercetina - <i>O</i> -dimetoxicafeoil- <i>O</i> -hexosil- <i>O</i> -hexosídeo no modo negativo.....	53
Esquema 13 - Proposta de fragmentação da Quercetina- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo no modo negativo.....	54
Esquema 14 - Proposta de fragmentação do Kaempferol- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo no modo negativo.....	56
Esquema 15 - Proposta de fragmentação da 3,4'-dimetoxi-quercetina no modo negativo.....	57
Esquema 16 - Proposta de fragmentação da Tamarixetina no modo negativo.....	58

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fotografia <i>Fridericia platyphylla</i>	21
Figura 2 – Cromatograma do extrato bruto analisado por LC-MS no modo negativo do extrato bruto das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>	33
Figura 3 - Compostos anotados no extrato hidroalcolico de <i>Fridericia platyphylla</i>	36
Figura 4 - Produtos característicos formados de clivagens cruzadas nos anéis de açúcares.....	37
Figura 5 - Espectro de massa do Ácido cafeoilquínico.....	38
Figura 6 - Espectro de massa do Ácido feruloilquínico.....	39
Figura 7 - Espectro de massa da Orientina 4'- <i>O</i> -glicosídeo.....	41
Figura 8 - Espectro de massa da Apigenina 6,8- <i>C</i> -dihexosídeo.....	42
Figura 9 - Espectro de massa da Apigenina 6- <i>C</i> -pentosil-8- <i>C</i> -hexosídeo.....	43
Figura 10 - Espectro de massa da Apigenina 6- <i>C</i> -hexosil-8- <i>C</i> -pentosil.....	45
Figura 11 - Espectro de massa da Apigenina 6- <i>C</i> -hexosil-8- <i>C</i> -desoxihexosídeo.....	47
Figura 12 - Espectro de massa da Rutina.....	48
Figura 13 - Espectro de massa da Quercetina- <i>O</i> -hexosídeo.....	49
Figura 14 - Espectro de massa do Kaempferol <i>O</i> -desoxihexosil- <i>O</i> -hexosídeo.....	50
Figura 15 - Espectro de massa da Quercetina- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -dihexosídeo.....	51
Figura 16 - Espectro de massa da Quercetina - <i>O</i> -dimetoxicafeoil- <i>O</i> -hexosil- <i>O</i> -hexosídeo.....	52
Figura 17 - Espectro de massa da Quercetina- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo.....	54
Figura 18 - Espectro de massa do Kaempferol- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo.....	55
Figura 19 - Espectro de massa da 3,4'-dimetoxi-quercetina.....	57
Figura 20 - Espectro de massa da Tamarixetina.....	58
Figura 21 - Cromatograma (LC-MS) da fração aquosa das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>	60
Figura 22 - Cromatograma (LC-MS) da fração DCM das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>	62

Figura 23 - Análise da viabilidade celular e IC ₅₀ de <i>F. platyphylla</i> em células SiHa e HeLa.....	64
Figura 24 - Efeito do extrato bruto de <i>Fridericia platyphylla</i> na migração de células SiHa e HeLa.....	67
Figura 25 - Avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico de <i>Fridericia platyphylla</i> em larvas de <i>T.molitor</i>	73

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estrutura e efeitos biológicos de algumas substâncias isoladas de <i>Fridericia platyphylla</i>	22
Tabela 2 - Compostos anotados no extrato bruto das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>	34
Tabela 3 - Compostos anotados na fração aquosa das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>	60
Tabela 4 - Compostos anotados na fração DCM das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i>	62
Tabela 5 - Valor de IC ₅₀ do extrato após tratamento de 24-72 horas.....	64
Tabela 6 - Efeito citotóxico de <i>Fridericia platyphylla</i> nas linhagens celulares HeLa e SiHa.....	68

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

FAB: Folhas de *Arrabidaea brachypoda*

IC₅₀: Concentração Inibitória Média

DMEM: Meio Eagle Modificado por Dulbecco

DMSO: Dimetilsulfóxido

DNA: Ácido Desoxirribonucleico

ESI: *Electrospray Ionization* – Ionização por Eletrospray

[M-H]⁻: Modo de Ionização Negativo

HPLC: *High Performance Liquid Chromatography* - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência

IT: *Ion trap* (analisador de armadilha de íons)

MeOH: Metanol

MS: Mass Spectrometry – Espectrometria de Massas

MTT: brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio

SFB: Soro Fetal Bovino

CCD: Cromatografia em Camada Delgada

SisGen: Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado

MDCK II: células epiteliais renais de cães

RPE1: células epiteliais da retina humana

INCA: Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva

SUS: Sistema Único de Saúde

OPAS: ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE

ONU: Organização das Nações Unidas

ODS: Objetivos de Desenvolvimento Sustentável

Sumário

Introdução	17
2.0 Objetivos	18
2.1 Geral	18
2.2 Específicos	18
3.0 Revisão de Literatura	19
3.1 Família Bignoniaceae	19
3.2 Gênero <i>Fridericia</i>	20
3.3 <i>Fridericia platyphylla</i>	21
3.4 Câncer	23
3.5 Câncer de Colo do Útero	25
4.0 Metodologia	26
4.1 Coleta	26
4.2 Preparação do extrato bruto das folhas de <i>F. platyphylla</i>	26
4.3 Partição líquido/líquido	27
4.4 Análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS)	28
4.5 Ensaios anticancerígenos	28
4.5.1 Cultura de células	28
4.5.2 Ensaios de citotoxicidade MTT	29
4.5.3 Ensaio de cicatrização	30
4.6 Avaliação da toxicidade aguda do extrato FAB	31
4.6.1 Aquisição e manutenção das larvas de <i>T. molitor</i>	31
4.6.2 Ensaio de toxicidade aguda do extrato FAB	31
5.0 Resultados e Discussão	32
5.1 Perfil químico do extrato bruto das folhas de <i>Fridericia platyphylla</i> (FAB)	32
5.2 Perfil químico das frações aquosa e diclorometano de <i>Fridericia platyphylla</i> (FAB)	60
5.3 Efeito citotóxico do FAB nas linhagens celulares HeLa e SiHa	64
5.4 Efeito do FAB na dinâmica celular	67
5.5 Estudo de toxicidade <i>in vivo</i> em larvas de <i>T. molitor</i>	73
6.0 Conclusão	76
7.0 Referências	77
APÊNDICE A – Artigo Científico Publicado	89

Introdução

O câncer consiste em um conjunto de doenças caracterizadas pela proliferação celular desregulada, configurando-se como um dos principais problemas de saúde pública em escala global (SINGH et al., 2022). Entre as neoplasias que acometem a população feminina, o câncer cervical destaca-se pela elevada incidência e relevância clínica, sobretudo em países em desenvolvimento (SOBTI et al., 2024). Apesar dos avanços nas estratégias terapêuticas disponíveis, incluindo quimioterapia, radioterapia, ablação térmica e procedimentos cirúrgicos, a eficácia desses tratamentos ainda é limitada por efeitos adversos, resistência a fármacos, recorrência tumoral e falhas terapêuticas, o que contribui para taxas de mortalidade ainda expressivas (ASMA et al., 2022; SHOAIB et al., 2023).

Diante dessas limitações, a investigação de compostos naturais com atividade anticancerígena tem ganhado destaque nas últimas décadas como uma alternativa para o desenvolvimento de terapias mais eficazes e menos tóxicas. Nesse contexto, os fitoquímicos têm sido amplamente estudados devido às suas propriedades biológicas, incluindo atividades antioxidante, anti-inflamatória e antiproliferativa. Entre esses compostos, os flavonoides apresentam evidências consistentes de atividade antitumoral em diferentes modelos experimentais, incluindo estudos *in vitro* e *in vivo* envolvendo câncer cervical (SHOAIB et al., 2023; BOZGEYIK; BOZGEYIK, 2023).

Entre as espécies vegetais com potencial terapêutico, *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann (Bignoniaceae) tem se destacado na literatura científica. Trata-se de um arbusto nativo do Cerrado brasileiro, popularmente conhecido como cipó-una, tintureiro ou cervejinha-do-campo (KAEHLER, s.d.; BERTANHA et al., 2013; DO NASCIMENTO et al., 2022). Estudos recentes demonstraram que extratos obtidos das raízes e flores dessa espécie apresentam efeitos citotóxicos, antiproliferativos e antimigratórios em diferentes linhagens tumorais, incluindo células gástricas, mamárias, prostáticas e cervicais, com redução da viabilidade celular sem indução significativa de danos ao DNA (ROSÁRIO et al., 2025; MACIEL-SILVA et al., 2023). Esses efeitos têm sido atribuídos, em parte, à presença de flavonoides diméricos glicosilados exclusivos, como as braquidinas A, B e C, cuja atividade antitumoral já foi descrita, especialmente em modelos de câncer de próstata (NUNES et al., 2020; DE OLIVEIRA et al., 2022).

Apesar dos avanços na caracterização fitoquímica e biológica das raízes e flores de *F. platyphylla*, o perfil químico e o potencial anticancerígeno das folhas permanecem pouco explorados. A maioria dos estudos concentra-se em compostos isolados de outras partes da planta, enquanto os extratos das folhas ainda carecem de investigação sistemática, especialmente no contexto do câncer cervical. Considerando que as folhas representam uma fonte abundante de flavonoides e outros metabólitos secundários bioativos, torna-se relevante avaliar seu potencial terapêutico. Assim, o presente estudo tem como objetivo anotar a composição fitoquímica do extrato hidroetanólico das folhas de *F. platyphylla* e investigar seus efeitos antiproliferativos e antimigratórios *in vitro* em linhagens de células de câncer cervical humano HeLa e SiHa.

2.0 Objetivos

2.1 Geral

- Explorar a composição química e o potencial anticâncer do extrato hidroetanólico de *Fridericia platyphylla*.

2.2 Específicos

- Caracterizar o perfil químico do extrato bruto das folhas de *Fridericia platyphylla* por LC-MS;
- Avaliar a viabilidade celular das linhagens HeLa e SiHa após tratamento com o extrato, utilizando o ensaio de MTT;
- Determinar os valores de IC₅₀ nas diferentes condições experimentais;
- Investigar o efeito do extrato sobre a dinâmica de fechamento de ferida por meio do ensaio de cicatrização (wound healing);
- Comparar a resposta das linhagens celulares frente às diferentes concentrações e tempos de exposição;
- Avaliar a toxicidade aguda do extrato de *Fridericia platyphylla* em larvas de *T. molitor*.

3.0 Revisão de Literatura

3.1 Família Bignoniaceae

A família Bignoniaceae reúne espécies amplamente representativas da flora tropical, incluindo grupos popularmente conhecidos como ipês, jacarandás e cuieiras. Do ponto de vista morfológico, apresenta hábitos variados, podendo ocorrer como árvores, arbustos ou lianas (FISCHER; THEISEN; LOHMANN, 2004). Nas formas lianescentes, é comum a presença de folhas bi ou trifolioladas, frequentemente com um dos folíolos modificado em gavinha, além da ocorrência de glândulas distribuídas nas estruturas vegetativas (ROCHA et al., 2017; MENEZES et al., 2025; BUTTERWECK; NAHRSTEDT, 2012). As flores exibem ampla variação quanto à coloração, forma, tamanho e período de antese, enquanto os frutos geralmente são cápsulas deiscentes com abertura septífraga ou loculicida e sementes achatadas, aladas e adaptadas à dispersão pelo vento (GANDOLPHI; BITTENCOURT JR., 2010).

Em termos de diversidade, Bignoniaceae compreende aproximadamente 860 espécies distribuídas em cerca de 80 gêneros no mundo, com predominância nas regiões tropicais (MATTOS; LOHMANN; COELHO, 2019). No Brasil, estão registrados 32 gêneros e 391 espécies, das quais 177 são endêmicas. A família inclui três tribos com ocorrência no país: Bignonieae, Crescentieae e Tecomeae (LOHMANN, 2010).

A exuberância do florescimento é uma das características mais marcantes da família, fator que contribui para sua ampla utilização na arborização de ruas, praças, parques e avenidas. Além do valor ornamental, a madeira de diversas espécies é reconhecida por sua resistência e aplicabilidade na carpintaria, marcenaria e construção civil (LORENZI, 2008). Em função dessa versatilidade, Bignoniaceae é considerada uma família de elevado potencial econômico, com registros de uso na horticultura, artesanato, culinária, exploração madeireira e medicina tradicional (CHAGAS JUNIOR et al., 2010).

Nos últimos anos, tem-se observado crescente interesse científico nas propriedades medicinais de espécies da família. Estudos relatam, por exemplo, que compostos isolados do cerne e da casca de espécies do gênero *Tabebuia* (atualmente incluído em *Handroanthus*) demonstraram atividades biológicas relevantes, incluindo ação bactericida, fungicida, antiofídica e antitumoral, reforçando o potencial farmacológico da família (CHAGAS JUNIOR et al., 2010; HIRUMA-LIMA; DI STASI,

2002). Nesse contexto, considerando a relevância ecológica, econômica e medicinal da família Bignoniaceae, torna-se pertinente o levantamento das espécies e estudo de suas propriedades.

3.2 Gênero *Fridericia*

O gênero *Fridericia* pertence à família Bignoniaceae, um grupo amplamente distribuído em regiões pantropicais, que reúne cerca de 80 gêneros e aproximadamente 840 espécies. De acordo com a classificação mais recente baseada em análises filogenéticas moleculares, *Fridericia* está inserido na tribo Bignonieae, considerada a maior da família, com 21 gêneros e cerca de 393 espécies (LOHMANN, 2018). Essa reorganização taxonômica foi importante para esclarecer relações evolutivas dentro do grupo e redefinir os limites de alguns gêneros.

Atualmente, o gênero compreende cerca de 60 espécies de lianas neotropicais, distribuídas do México até a Argentina, incluindo o sul do Brasil (HENRIQUE et al., 2024). Essas espécies ocorrem em diferentes formações vegetacionais, como florestas úmidas e secas, cerrado e caatinga, o que demonstra sua ampla adaptação ecológica. Vale destacar que muitas dessas espécies eram anteriormente incluídas no gênero *Arrabidaea*, que se mostrou polifilético. Após revisões baseadas em dados moleculares, houve a reclassificação e redistribuição dessas espécies entre os gêneros *Cuspidaria*, *Fridericia*, *Tanaecium* e *Xylophragma* (HENRIQUE et al., 2024; CARVALHO, 2023).

Além da relevância taxonômica, *Fridericia* tem despertado interesse principalmente pelo seu potencial químico e farmacológico. Diversas espécies são utilizadas na medicina tradicional, e estudos fitoquímicos têm identificado a presença de metabólitos secundários importantes, como terpenoides, flavonoides e xantonas (LOHMANN; TAYLOR, 2014). Entre as espécies mais citadas estão *Fridericia chica*, *Fridericia platyphylla* e *Fridericia rego*, conhecidas popularmente como cipó-cruz, cipó-uma e cipó-rego, respectivamente. Essas plantas são empregadas na medicina popular como anti-inflamatórias e no tratamento de cálculos renais, diarreias e infecções de pele (CARVALHO, 2023), o que reforça a importância do gênero como fonte promissora de compostos bioativos.

3.3 *Fridericia platyphylla*

A *Fridericia platyphylla* (DC.) é uma espécie nativa do Cerrado brasileiro pertencente à família Bignonaceae, grupo predominantemente tropical que reúne cerca de 120 gêneros e aproximadamente 800 espécies (PAULETTI; BOLZANI; YOUNG, 2003). Popularmente conhecida como cipó-una, tintureiro ou cervejinha-do-campo (ROCHA et al., 2019), trata-se de um arbusto que pode atingir entre 1,0 e 2,0 m de altura, apresentando ramificação intensa, folhas coriáceas e flores de coloração róseo-púrpura (ALCERITO et al., 2002). A espécie ocorre em diferentes biomas brasileiros, o que demonstra sua ampla adaptação ecológica.

Figura 1 - Fotografia *Fridericia platyphylla*.



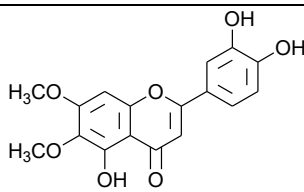
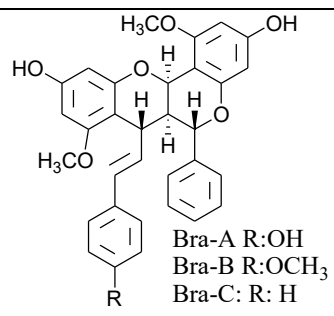
Fonte: (Parque Natural das Orquídeas, 2021).

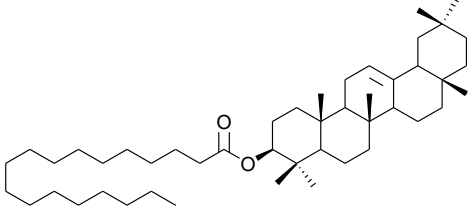
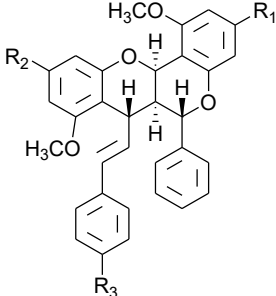
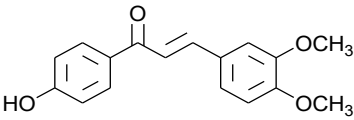
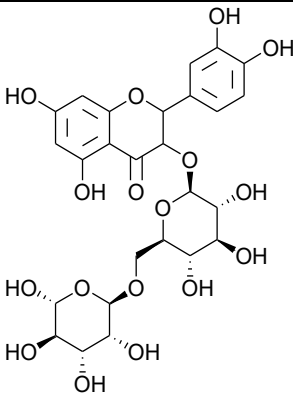
Do ponto de vista etnofarmacológico, *F. platyphylla* é amplamente utilizada na medicina tradicional. Relatos populares indicam seu emprego no tratamento de distúrbios gastrointestinais, no alívio de dores articulares — especialmente associadas à artrite — e no manejo de condições como hipertensão e litíase renal (ROCHA et al., 2019). Além disso, são atribuídas à espécie propriedades adstringentes, anti-inflamatórias, antimicrobianas, antifúngicas, cicatrizantes e antitumorais, o que tem estimulado seu uso como possível alternativa ou complemento aos tratamentos convencionais.

Essas aplicações tradicionais vêm sendo progressivamente investigadas em estudos experimentais. Ensaio farmacológicos demonstraram atividade anti-*Trypanosoma cruzi* (DA ROCHA et al., 2014), bem como ação anti-Leishmania, com eficácia frente a *L. amazonensis*, *L. infantum* e *L. braziliensis* (ALCERITO et al., 2002). Em modelo *in vivo* de lesão gástrica induzida por etanol absoluto em ratos, o extrato hidroetanólico das raízes promoveu redução significativa das lesões, variando entre 39% e 51%, sugerindo efeito gastoprotetor e possível ação na proteção da mucosa gástrica (DA ROCHA et al., 2017).

Adicionalmente, estudos recentes têm buscado compreender os compostos responsáveis por essas atividades biológicas. A fração diclorometânica da espécie demonstrou efeito antinociceptivo em modelos experimentais de dor aguda em camundongos, sendo essa atividade associada à presença de flavonoides diméricos glicosilados, denominados braquidinas A, B e C (RODRIGUES et al., 2017). A **Tabela 1** mostra alguns dos compostos encontrados na espécie *F. platyphylla* e seus respectivos efeitos biológicos.

Tabela 1 - Estrutura e efeitos biológicos de algumas substâncias isoladas de *Fridericia platyphylla*.

Composto	Estrutura	Parte da planta	Efeito biológico	Referência
Cirsiliol		Folhas	Antifúngica	ALCERITO et al., 2002
Brachydina A, B e C		Raiz	Anti- <i>Trypanosoma cruzi</i>	NASCIMENTO et al., 2021

3 β -estearioxi- oleano-12- eno		Raiz	Anti- inflamatório	DA ROCHA et al., 2015
Brachydina D-J		Raiz	Antiproliferativa	DE LIMA et al., 2022
4'-Hidroxi-3- 4-dimetoxi- chalcona		Flores	Antimicrobiano	REZENDE- JÚNIOR et al., 2020
Rutina		Raiz	antibacteriana	ROZATTO, 2012

Fonte: Dados adaptados de ALCERITO et al., 2002; NASCIMENTO et al., 2021; DA ROCHA et al., 2015; DE LIMA et al., 2022; REZENDE-JÚNIOR et al., 2020; ROZATTO, 2012.

De modo geral, os dados disponíveis reforçam o potencial farmacológico de *F. platyphylla* e justificam a continuidade de investigações voltadas à sua caracterização fitoquímica e à avaliação mais aprofundada de suas propriedades bioativas.

3.4 Câncer

O câncer é uma doença crônica de relevância para a saúde pública, devido ao seu impacto na mortalidade e qualidade de vida da população. Nas últimas décadas, observa-se um crescimento contínuo na incidência da doença em diferentes regiões do mundo, tornando-a um dos principais desafios para os sistemas de saúde. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer (INCA) apontaram aproximadamente 781 mil novos

casos para os anos de 2026–2028, evidenciando a expressiva carga do câncer no cenário nacional (INCA, 2026).

O câncer compreende um conjunto de mais de 100 doenças caracterizadas pela proliferação descontrolada de células anormais. Alterações genéticas acumuladas no DNA comprometem os mecanismos responsáveis pelo controle do crescimento e da divisão celular, favorecendo a formação de tumores, a invasão de tecidos adjacentes e a disseminação para outros órgãos por meio de metástases (BRASIL, s.d.).

Sua origem envolve a interação entre fatores genéticos e ambientais. Entre os principais fatores de risco destacam-se o tabagismo, a exposição excessiva à radiação ultravioleta, hábitos alimentares inadequados, infecções por vírus oncogênicos, como o papilomavírus humano (HPV), e o envelhecimento, que favorece o acúmulo de alterações celulares ao longo da vida (BRASIL, s.d.).

O impacto do câncer pode ser observado em escala global. Na Europa, por exemplo, foram estimados cerca de 3,45 milhões de novos casos e 1,75 milhão de óbitos em 2012. Os cânceres de mama, colorretal, próstata e pulmão figuraram entre os mais incidentes, enquanto o câncer de pulmão foi responsável pelo maior número de mortes relacionadas à doença (FERLAY *et al.*, 2013).

Os avanços no conhecimento da biologia tumoral, aliados ao aprimoramento dos métodos diagnósticos e das estratégias terapêuticas, têm contribuído para o aumento da sobrevida dos pacientes. No entanto, o câncer ainda representa uma das principais causas de morte no mundo, reforçando a importância da prevenção, do diagnóstico precoce e do acesso ao tratamento adequado. A escolha da terapia depende das características do tumor e das condições clínicas do paciente, podendo incluir cirurgia, quimioterapia, radioterapia, transplante de medula óssea e terapias biológicas, utilizadas de forma isolada ou combinada (BRASIL, s.d.).

Entre as modalidades terapêuticas, a quimioterapia destaca-se por sua ação sistêmica sobre células em intensa proliferação, sendo utilizada com diferentes finalidades, como tratamento primário, adjuvante, neoadjuvante ou paliativo. Apesar de representar uma importante ferramenta no controle do câncer, os agentes quimioterápicos também podem afetar células normais de rápida renovação, ocasionando efeitos adversos que interferem significativamente na qualidade de vida dos pacientes e exigem acompanhamento multiprofissional durante todo o tratamento (CUNHA *et al.*, 2017).

A radioterapia também desempenha papel fundamental no tratamento de diversos tipos de câncer, podendo ser empregada com intenção curativa ou paliativa. Embora apresente elevada eficácia no controle local da doença, sua utilização pode provocar toxicidade em tecidos sadios adjacentes ao campo irradiado. Em pacientes submetidos à radioterapia na região de cabeça e pescoço, são frequentes complicações como mucosite oral, xerostomia e radiodermites, que podem comprometer a alimentação, a comunicação e o bem-estar do indivíduo. Nesse contexto, torna-se indispensável a adoção de estratégias voltadas à prevenção e ao manejo dos efeitos adversos contribuindo para melhores resultados terapêuticos e para a preservação da qualidade de vida (LOPES; MAS; ZÂNGARO, 2006; ANDRADE *et al.*, 2015).

3.5 Câncer de Colo do Útero

O câncer do colo do útero permanece como um importante problema de saúde pública, especialmente em países de baixa e média renda. No Brasil, excluindo-se os tumores de pele não melanoma, é a terceira neoplasia maligna mais incidente entre as mulheres. Para o triênio 2023–2025, estimam-se cerca de 17.010 novos casos por ano, correspondendo a uma taxa de incidência de 15,38 casos por 100 mil mulheres (INCA, 2023). As maiores taxas são observadas nas regiões Norte e Nordeste, enquanto as regiões Sudeste e Sul apresentam menores índices. O mesmo padrão é observado para a mortalidade, que permanece mais elevada na Região Norte, evidenciando desigualdades regionais no acesso às ações de prevenção, diagnóstico e tratamento (INCA, 2023).

Apesar de ser uma doença amplamente prevenível e apresentar elevadas chances de cura quando diagnosticada precocemente, o câncer do colo do útero ainda representa uma importante causa de morbidade e mortalidade feminina (TSUCHIYA *et al.*, 2017). No Brasil, diversas políticas públicas têm sido implementadas para ampliar o rastreamento e a prevenção da doença, incluindo programas de rastreamento citopatológico, a incorporação da vacina contra o papilomavírus humano (HPV) ao Calendário Nacional de Vacinação e iniciativas voltadas ao aprimoramento da assistência às mulheres com lesões precursoras (TSUCHIYA *et al.*, 2017). Ainda assim, grande parte dos casos continua sendo diagnosticada em estágios avançados, comprometendo o prognóstico e a efetividade do tratamento.

Com o objetivo de aperfeiçoar as estratégias de rastreamento, o Ministério da Saúde incorporou, em 2024, os testes moleculares para detecção do HPV oncogênico (DNA-HPV) ao Sistema Único de Saúde (SUS). A medida integra a atualização das

diretrizes nacionais para o rastreamento do câncer do colo do útero, buscando ampliar a sensibilidade diagnóstica, otimizar a identificação de lesões precursoras e contribuir para a redução da incidência e da mortalidade pela doença (INCA, 2024).

No cenário internacional, a Organização Mundial da Saúde estabeleceu a Estratégia Global para a Eliminação do Câncer do Colo do Útero como problema de saúde pública, propondo que todos os países alcancem uma incidência inferior a quatro casos por 100 mil mulheres ao ano. Para isso, a estratégia está fundamentada em três pilares: vacinação contra o HPV, rastreamento e tratamento das lesões precursoras, além do manejo adequado dos casos invasivos, incluindo cuidados paliativos quando necessários (OPAS, 2020).

Além do impacto sobre a sobrevida, o câncer do colo do útero e seu tratamento podem comprometer significativamente a qualidade de vida das pacientes. Fadiga, náuseas, alterações urinárias, linfedema, estenose vaginal, dispareunia, distúrbios do sono e sintomas psicológicos, como ansiedade e depressão, estão entre as principais complicações relatadas. Essas alterações podem afetar a saúde física, emocional, sexual e reprodutiva das mulheres, reforçando a importância de uma abordagem terapêutica integral e multidisciplinar (SANTOS *et al.*, 2019).

4.0 Metodologia

4.1 Coleta

As folhas de *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann foram coletadas na localidade de Sant'Ana da Serra, município de João Pinheiro, Minas Gerais, Brasil (coordenadas 17°44'04.500S, 46°10'04.400 W), no mês de fevereiro de 2023. A identificação botânica da espécie foi realizada pela botânica Dra. Ana Maria Cristina Teixeira Braga, no Herbário José Badine da Universidade Federal de Ouro Preto (Voucher 17.935). O acesso ao material botânico foi devidamente cadastrado no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen), sob o número de registro A4551DE4.

4.2 Preparação do extrato bruto das folhas de *F. platyphylla*

As folhas foram secas em estufa (Hexasystems, SSDic, São Paulo, Brasil), sob temperatura controlada entre 40 e 50 °C, e posteriormente trituradas em moinho de facas (Trapp, Santa Catarina, Brasil). Para o processo de extração, 150 g do material vegetal

seco e triturado foram submetidos à extração por percolação exaustiva utilizando etanol 70% (Êxodo Científica, Campinas, Brasil) como solvente extrator. O material vegetal foi transferido para um percolador e mantido em repouso no solvente por 24 h. Após esse período, a torneira do percolador foi aberta, iniciando-se a coleta do percolado em frasco âmbar. Durante todo o processo, novos volumes de etanol 70% foram adicionados continuamente ao percolador até que o percolado se apresentasse incolor. O esgotamento do material vegetal e a finalização do processo de percolação foram confirmados por cromatografia em camada delgada (CCD). Após o término do processo extrativo, o líquido extrator foi filtrado e concentrado por evaporação rotativa sob pressão reduzida, utilizando um sistema composto por bomba de vácuo (modelo TE-058, Tecnal, Piracicaba, Brasil), rotaevaporador (modelo 802, Fisatom, São Paulo, Brasil) e banho ultratermostático (modelo SSDu-20L, SolidSteel, Piracicaba, Brasil), mantendo-se a temperatura inferior a 40 °C. Em seguida, o concentrado foi submetido à liofilização em liofilizador (modelo K105, Liotop, São Carlos, Brasil) por 48 h, a -95 °C e pressão de 12 µHg. Ao final do processo, foram obtidos 29,35 g de extrato etanólico seco, correspondendo a um rendimento de 19,56%.

4.3 Partição líquido/líquido

O extrato bruto de *Fridericia platyphylla* (FAB) foi submetido à extração líquido-líquido utilizando solventes de diferentes polaridades, com o objetivo de promover a separação dos compostos presentes. Inicialmente, 3 g do extrato bruto foram dissolvidos em 150 mL de uma solução aquosa de água/metanol na proporção de 7:3, visando à solubilização de compostos com distintas características químicas. Em seguida, a solução foi particionada com 300 mL de diclorometano. O processo de partição foi realizado em três etapas consecutivas, com intervalos de 24 h entre cada extração. Após cada etapa, a fase orgânica (diclorometano) foi cuidadosamente separada e coletada. Para a remoção de traços residuais de água, a fase orgânica foi tratada com sulfato de sódio anidro (Na₂SO₄). Esse procedimento permitiu a concentração e o fracionamento preferencial de compostos de caráter lipofílico, enquanto os compostos mais polares permaneceram na fase hidroalcoólica.

4.4 Análise por cromatografia líquida acoplada a espectrometria de massa (LC-MS)

A análise química para anotação de metabólitos, baseada no processamento de dados MS/MS, foi realizada por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas com ionização por electrospray e armadilha iônica (LC-ESI-IT-MS), utilizando um espectrômetro amaZon SL (Bruker Daltonics®, Massachusetts, EUA). As análises cromatográficas foram conduzidas em um sistema HPLC Prominence (Shimadzu®), equipado com coluna Luna C18 (5 μ m, 100 Å, 250 $\times$ 4,6 mm; Phenomenex, Torrance, EUA).

A separação cromatográfica foi realizada empregando um gradiente binário como fase móvel, composto por ácido fórmico 0,1% (Sigma-Aldrich, St. Louis, LO, EUA) em água (solvente A) e ácido fórmico 0,1% em metanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, LO, EUA) (solvente B). As amostras, preparadas na concentração de 1 mg mL⁻¹, foram eluídas da coluna analítica utilizando um gradiente de 40 min, variando de 5 a 100% do solvente B, a uma vazão constante de 1,0 mL min⁻¹. O volume de injeção foi de 2 μ L, e a temperatura do compartimento da coluna foi mantida a 40 °C.

A aquisição dos dados de espectrometria de massas foi realizada no modo de ionização negativo, com fragmentação em múltiplos estágios (MS² e MS³). Os parâmetros instrumentais foram ajustados da seguinte forma: pressão do gás de nebulização de 50 psi; temperatura do capilar de 300 °C; tensão do capilar de transferência de 4.500 V; gás de dessolvatação nitrogênio (N₂) com fluxo de 10 L min⁻¹; gás de colisão hélio (He); e faixa de aquisição de m/z 50–1200. Os dados brutos obtidos foram processados e convertidos para o formato mzML por meio do software DataAnalysis versão 4.3 (Bruker, Massachusetts, EUA) (IMRAN *et al.*, 2019).

4.5 Ensaios anticancerígenos

4.5.1 Cultura de células

As linhagens celulares de câncer cervical humano HeLa e SiHa foram cultivadas em monocamada em meio DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium), suplementado com 10% de soro fetal bovino (SFB, v/v) e 1% de solução de penicilina/estreptomicina (50 U mL⁻¹ / 50 μ g mL⁻¹). As culturas celulares foram mantidas a 37 °C, em atmosfera controlada contendo 5% de CO₂ e 95% de umidade relativa. As

células foram monitoradas rotineiramente e, quando atingiram a fase de crescimento exponencial, foram desprendidas dos frascos de cultura por tratamento com tripsina e subsequentemente semeadas nas densidades apropriadas para a realização dos experimentos.

4.5.2 Ensaios de citotoxicidade MTT

A viabilidade celular foi avaliada por meio do ensaio de MTT [brometo de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio], que se baseia na capacidade de células metabolicamente ativas converterem o MTT em cristais insolúveis de formazan, conforme descrito previamente (DENIZOT; LANG, 1986). As linhagens de câncer cervical humano foram semeadas em placas de 96 poços, na densidade de 1×10^4 células por poço, utilizando meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino, e incubadas nas condições descritas anteriormente para permitir a adesão celular. Após 24 h, o meio de cultura foi substituído por meio contendo diferentes concentrações das amostras ($20\text{--}150 \mu\text{g mL}^{-1}$) ou cisplatina (CPT, $5 \mu\text{g mL}^{-1}$), utilizada como controle positivo, e as células foram incubadas por períodos de 24, 48 ou 72 h. Poços em branco, contendo apenas meio de cultura e os compostos testados, sem células, foram incluídos para a maior concentração de cada amostra. O veículo (meio de cultura contendo dimetilsulfóxido) foi avaliado na maior concentração utilizada no experimento (0,15%) e não apresentou interferência significativa na atividade das amostras.

Ao final do período de incubação, os tratamentos foram removidos, os poços foram lavados com solução salina tamponada com fosfato (PBS, pH 7,2) e, em seguida, foi adicionada a cada poço uma solução de meio de cultura contendo MTT na concentração de $0,5 \text{ mg mL}^{-1}$. As placas foram incubadas por 3 h, nas mesmas condições de cultivo. Posteriormente, a solução contendo MTT foi descartada, e os cristais de formazan formados foram solubilizados em etanol. A absorbância foi determinada a 570 nm utilizando um leitor de microplacas (Epoch®, BioTek Instruments, EUA), com auxílio do software Gen5.

Os resultados foram expressos como porcentagem de células viáveis em relação ao controle negativo (células não tratadas). A análise estatística foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste post hoc de Dunnett, utilizando o software GraphPad Prism 7 (GRAPHPAD PRISM, 2018). Os dados

correspondem à média $\pm$ desvio padrão de três experimentos independentes, realizados em triplicata. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. O cálculo da concentração inibitória média (IC_{50}) foi realizado após transformação logarítmica dos dados, por ajuste de regressão não linear, utilizando o software GraphPad Prism versão 7 (GraphPad Software®, San Diego, EUA) (ZHANG; ZHANG; NI, 2020).

4.5.3 Ensaio de cicatrização

As células foram semeadas em placas de 96 poços, na densidade de 1×10^5 células por poço, utilizando meio DMEM suplementado com 10% de soro fetal bovino (FBS), e incubadas (atmosfera de 5% de CO_2 e 95% de umidade, a 37 °C) por 24h. Após a confirmação da formação de uma monocamada completa, as células foram lesionadas por meio de arranhões com uma ponteira de plástico padrão de 10 μ L. Em seguida, o meio de cultura foi removido, os poços foram lavados com tampão PBS (para remoção de detritos) e 180 μ L de meio de cultura foram adicionados. A placa foi então coberta e selada nas laterais com Parafilm, e cada poço foi fotografado utilizando um microscópio invertido (Opticam O500i) equipado com uma câmera (NA 0.30, WD72) e uma objetiva de 10x.

Após o registro inicial das imagens, a placa foi novamente transferida para o fluxo laminar, e 20 μ L das amostras (FAB), previamente concentradas 10 vezes, foram adicionados aos poços, de modo a obter concentrações finais de 20, 40, 60 e 100 μ g mL^{-1} . Como controle positivo, foram adicionados 20 μ L de cisplatina (CPT, 10 $\times$ concentrada), resultando em uma concentração final de 5 μ g mL^{-1} . Poços controle receberam apenas meio de cultura. Em seguida, a placa foi reincubada nas mesmas condições experimentais. Esses registros fotográficos correspondem ao tempo zero (T_0). Após 24 h, 48 h e 72 h de tratamento, os poços foram fotografados novamente (T_F) para determinar a migração e o movimento celular em toda a área da ferida. Cada experimento foi realizado em triplicata.

As imagens obtidas foram analisadas utilizando o software ImageJ (Wayne Rasband, National Institutes of Health, MA, EUA), que permitiu a mensuração da área dos sulcos nos tempos de 0h, 24h, 48h e 72h. A porcentagem de fechamento do arranhão foi determinada pela variação percentual entre a área inicial (T_0) e a área final (T_F , correspondente a 24h, 48h e 72h), conforme a equação: $\% \text{ fechamento} = [(T_0 - T_F / T_0) \times 100]$. Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão, e as médias dos grupos tratados foram comparadas com seus respectivos controles, permitindo a determinação do efeito dos tratamentos sobre a migração celular.

4.6 Avaliação da toxicidade aguda do extrato FAB

4.6.1 Aquisição e manutenção das larvas de *T. molitor*

A obtenção e o manejo das larvas de *Tenebrio molitor* foram realizados com base na metodologia descrita por Navarro et al., (2019), com adaptações. Larvas correspondentes ao 10º ao 12º estágio larval foram adquiridas de fornecedores comerciais especializados em invertebrados e mantidas no Laboratório de Química de Produtos Naturais (LQPN). Os insetos foram acondicionados em recipientes plásticos protegidos da luz, cobertos com tela para garantir ventilação adequada, e alimentados com uma dieta padronizada composta por farelo de trigo, milho e aveia, na proporção de 2:2:2. As condições de manutenção foram monitoradas de forma contínua, a fim de assegurar a sobrevivência e o adequado estado fisiológico das larvas ao longo do período experimental.

Previamente aos ensaios, foi realizada a triagem manual das larvas com auxílio de pinça, separando-se indivíduos vivos e mortos. Foram excluídos do experimento indivíduos em fase de pupa ou adulto, bem como larvas que apresentavam coloração não uniforme, sinais de melanização, lesões corporais evidentes, ausência de resposta a estímulos mecânicos ou motilidade reduzida. Apenas larvas com tamanhos semelhantes, aspecto visual íntegro e comportamento ativo foram selecionadas para a composição dos grupos experimentais. Após a seleção, as larvas foram distribuídas em placas de Petri e mantidas no escuro, acondicionadas em caixas de isopor, à temperatura controlada de 37 °C, por um período de 24 horas antes do início dos testes. Para a manutenção da umidade durante esse período, recipientes contendo água foram posicionados no interior das caixas.

4.6.2 Ensaio de toxicidade aguda do extrato FAB

O ensaio de toxicidade aguda foi conduzido com base na metodologia descrita por Silva et al., (2022), com adaptações. Para a composição dos grupos experimentais, foram selecionadas larvas de *Tenebrio molitor* em condições fisiológicas adequadas, conforme os critérios previamente descritos, sendo estabelecido um número de dez larvas ($n = 10$) por grupo. Os grupos experimentais foram definidos de acordo com as concentrações do extrato da folha de *Fridericia platyphylla*, nas doses de 1, 10, 100 e 1000 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Adicionalmente, foram incluídos diferentes grupos controle: controle limpo (larvas mantidas apenas com alimentação, sem qualquer intervenção), controle trauma (larvas submetidas apenas ao estímulo mecânico com seringa, sem aplicação de substâncias),

além de grupos tratados com PBS 1%, DMSO 1%, água destilada (como um controle trauma) e álcool etílico 70%.

Antes da aplicação das substâncias, as larvas foram sedadas por resfriamento, utilizando uma placa de gelo posicionada sob as placas de Petri. Em seguida, procedeu-se à assepsia da região protorácica das larvas com swab embebido em álcool etílico 70%. A administração das amostras e dos controles foi realizada por via intra-hemocélica, utilizando uma seringa analítica (Hamilton, Modified Microliter™, capacidade de 50 µL), com a aplicação de 10 µL por larva na região protorácica, especificamente no segundo ou terceiro esternito, acima das pernas.

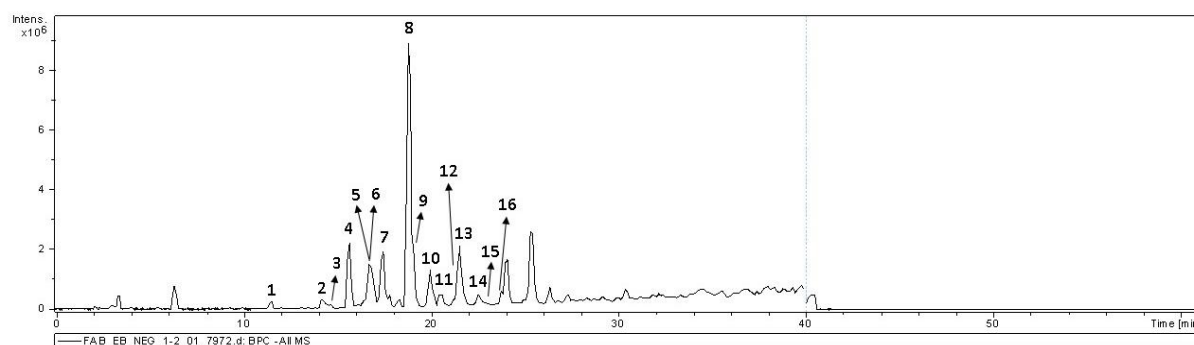
Após o procedimento, as larvas foram transferidas para suas respectivas placas de Petri, contendo ração padronizada, e mantidas protegidas da luz, sob condições controladas de temperatura e umidade. A sobrevivência foi monitorada diariamente por um período de sete dias, sendo quantificado o número de larvas mortas em cada grupo. A determinação da mortalidade considerou a presença de melanização e a ausência de resposta a estímulo mecânico suave aplicado com pinça. A análise estatística foi realizada utilizando o software GraphPad Prism 8.0 (GraphPad Inc., San Diego, EUA). As curvas de sobrevivência foram construídas pelo método de Kaplan–Meier e comparadas por meio do teste Log-rank, adotando-se nível de significância de $p < 0,05$.

5.0 Resultados e Discussão

5.1 Perfil químico do extrato bruto das folhas de *Fridericia platyphylla* (FAB)

As análises por MS/MS do extrato FAB foram realizadas em modo de ionização negativo. A estrutural dos metabólitos foi proposta na interpretação dos íons fragmentos originados de moléculas desprotonadas, obtidos por cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas com ionização por electrospray e armadilha iônica (LC-ESI-IT-MS). Os dados espectrais, apresentados na Tabela 2, permitiram a anotação de dezesseis compostos fenólicos, entre os quais foram identificados derivados de ácidos clorogênicos e flavonoides glicosilados pertencentes às subclasses das flavonas e dos flavonóis. A Figura 3 apresenta as estruturas químicas propostas, estabelecidas a partir da correlação entre os padrões de fragmentação observados e aqueles previamente descritos na literatura, possibilitando maior confiabilidade na identificação dos constituintes do extrato.

Figura 2 - Cromatograma do extrato bruto analisado por LC-MS no modo negativo do extrato bruto das folhas de *Fridericia platyphylla*.



Fonte: Autor, 2026.

Tabela 2 - Compostos anotados no extrato bruto das folhas de *Fridericia platyphylla*.

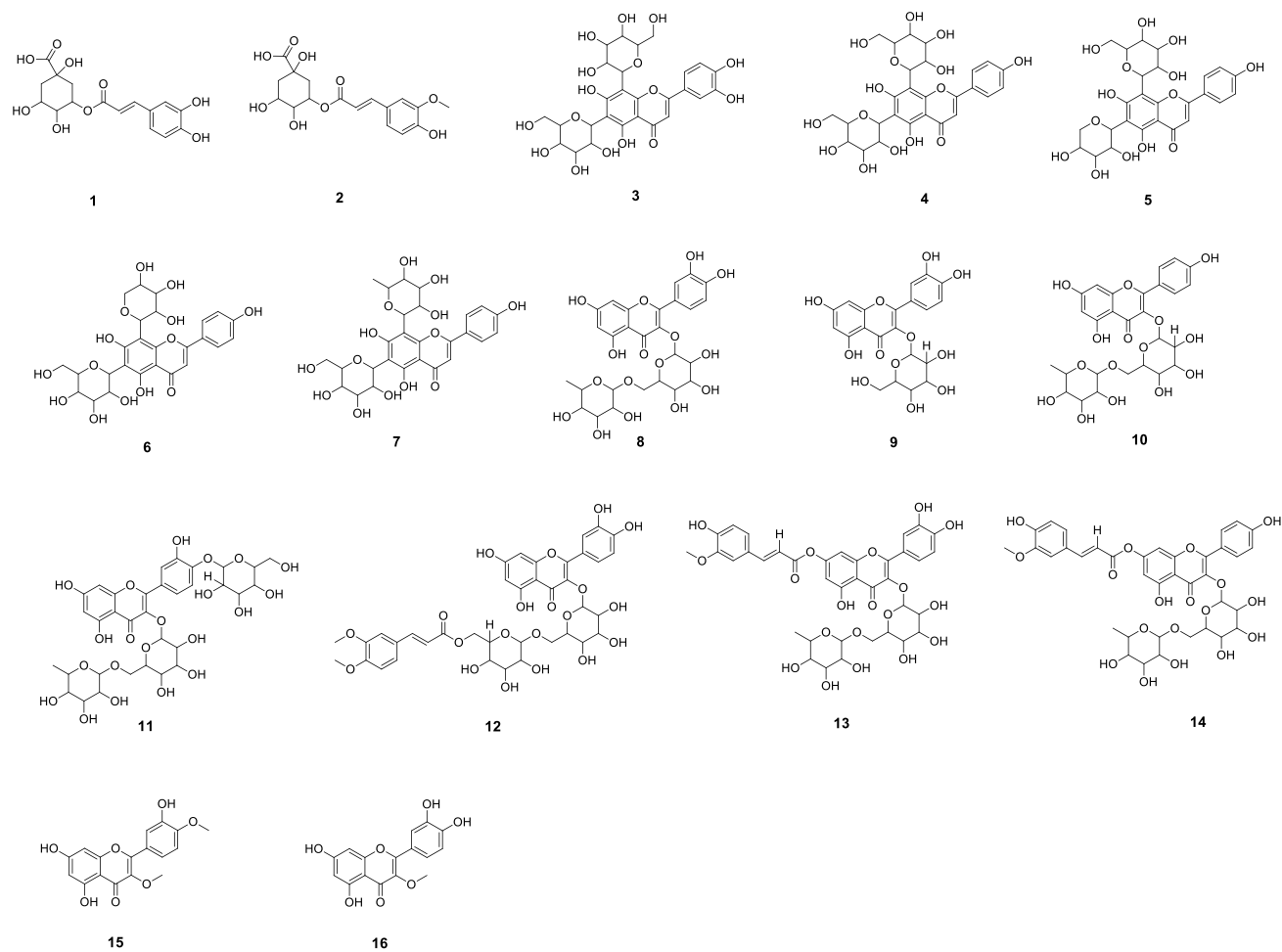
Pico	Tr (min)	Composto	Modo	Fragmentos (m/z)	Referências
1	11.6	Ácido cafeoilquínico	-	MS ² 353 [M-H] ⁻ ; 191 ; 179	(LIN; HARNLY, 2008; OLENNIKOV et al., 2019; LIU et al., 2024; MACHADO, 2018)
2	14.2	Ácido feruloilquínico	-	MS ² 367 [M-H] ⁻ ; 193 ; 174; 134	(PIASECKA et al., 2015)
3	14.7	Luteolina-6,8-di-C-glicosídeo	-	MS ² 609 [M-H] ⁻ ; 520; 490 ; 400; 371	(MARCH et al., 2006; KARAR; KUHNERT, 2016)
4	15.7	Apigenina 6,8-C-dihexosídeo	-	MS ² 593 [M-H] ⁻ ; 504; 474 ; 384; 355	(LLORENT-MARTÍNEZ et al., 2015)
5	16.8	Apigenina 6-C-pentosil-8-C-hexosídeo	-	MS ² 563 [M-H] ⁻ ; 545; 504; 474; 444; 385 ; 355	(LLORENT-MARTÍNEZ et al., 2015; GOUVEIA; CASTILHO, 2013)
6	16.9	Apigenina 6-C-hexosil-8-C-pentosil	-	MS ² 563 [M-H] ⁻ ; 545; 504; 474; 444 ; 385; 355 MS ³ 563→444; 385; 355	(LLORENT-MARTÍNEZ et al., 2015; GOUVEIA; CASTILHO, 2013)
7	17.5	Apigenina 6-C-hexosil-8-C-desoxihexosídeo	-	MS ² 577 [M-H] ⁻ ; 488; 458 ; 369; 339	(OZAROWSKI et al., 2018)

8	18.9	Rutina	-	MS ²	609 [M-H] ⁻ ; 302 **	(DOU et al., 2023; TIBERTI et al., 2007; ZHANG et al., 2024)
9	19.1	Quercetina- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	463 [M-H] ⁻ ; 302 **	(PATRAS et al., 2023)
10	20.1	Kaempferol <i>O</i> -desoxihexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	593 [M-H] ⁻ ; 286 **	(PATRAS et al., 2023)
11	20.6	Quercetina- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -dihexosídeo	-	MS ²	771 [M-H] ⁻ ; 609; 302 **	(LEICHTWEIS et al., 2022)
12	21.4	Quercetina- <i>O</i> -dimetoxicaffeoil- <i>O</i> -hexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	815 [M-H] ⁻ ; 609; 591; 302 **	(LEICHTWEIS et al., 2022)
13	21.5	Quercetina- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	785 [M-H] ⁻ ; 609; 591; 317; 302 **	(LEICHTWEIS et al., 2022)
14	22.6	Kaempferol- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	769 [M-H] ⁻ ; 593; 575; 300; 286 **	(YANG et al., 2016)
15	23.8	3,4'-dimetoxi-quercetina	-	MS ²	329 [M-H] ⁻ ; 331 **; 314; 299	(MA et al., 2014)
16	25.5	Tamarixetina	-	MS ²	313 [M-H] ⁻ ; 315 **; 300	(ESCOBAR-AVELLO et al., 2019)

**Valor de massa corrigido: ajustado em ± 2 Da devido à descalibração do instrumento.

Fonte: Autor, 2026.

Figura 3 - Compostos anotados no extrato hidroalcolico de *Fridericia platyphylla*.

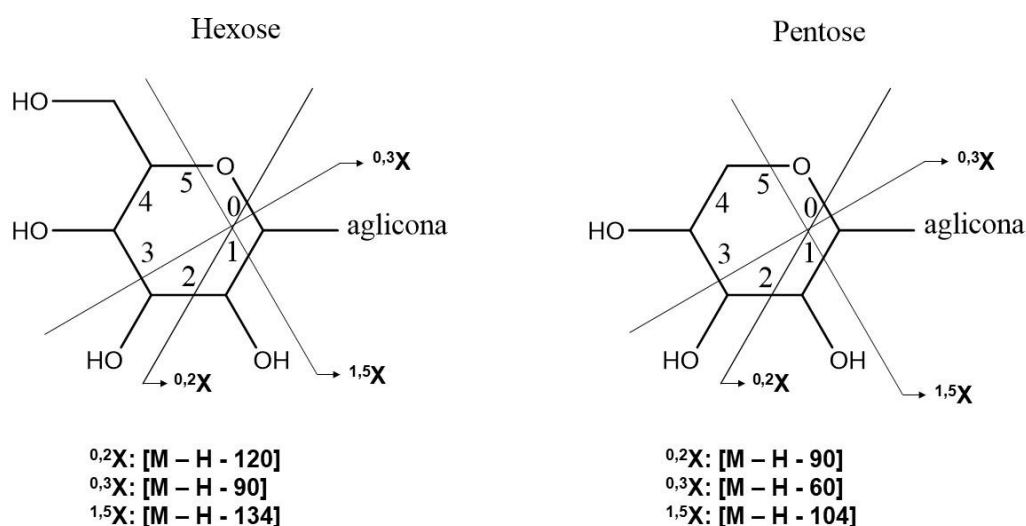


Fonte: Autor, 2026.

Nos C-glicosídeos de flavonoides, a unidade de açúcar encontra-se diretamente ligada à aglicona por meio de uma ligação C–C, o que confere maior estabilidade à estrutura e dificulta a perda total do açúcar. Dessa forma, a fragmentação ocorre principalmente por clivagens cruzadas no interior do anel glicosídico, envolvendo a ruptura de ligações C–C e C–O da unidade de açúcar (CUYCKENS; CLAEYS, 2004).

Essas clivagens são geralmente descritas por algumas vias estando entre elas $^{0,2}\text{X}$, $^{0,3}\text{X}$ e $^{1,5}\text{X}$, que correspondem a diferentes combinações de rupturas no anel do açúcar e resultam em perdas características de massa. Para unidades de hexose, essas fragmentações podem produzir perdas de 120, 90 e 134 Da, correspondentes, respectivamente, aos íons $^{0,2}\text{X}$, $^{0,3}\text{X}$ e $^{1,5}\text{X}$, enquanto unidades de pentose apresentam perdas de 90, 60 e 104 Da nas mesmas vias de fragmentação como pode ser observado na figura 4 (CUYCKENS; CLAEYS, 2004; GONÇALVES; SOUSA; OLIVEIRA, 2023). Essas informações servem de base para a interpretação dos espectros de MS/MS e para a proposição das possíveis vias de fragmentação de alguns dos compostos anotados neste trabalho.

Figura 4 - Produtos característicos formados de clivagens cruzadas nos anéis de açúcares.



Fonte: Autor, 2026.

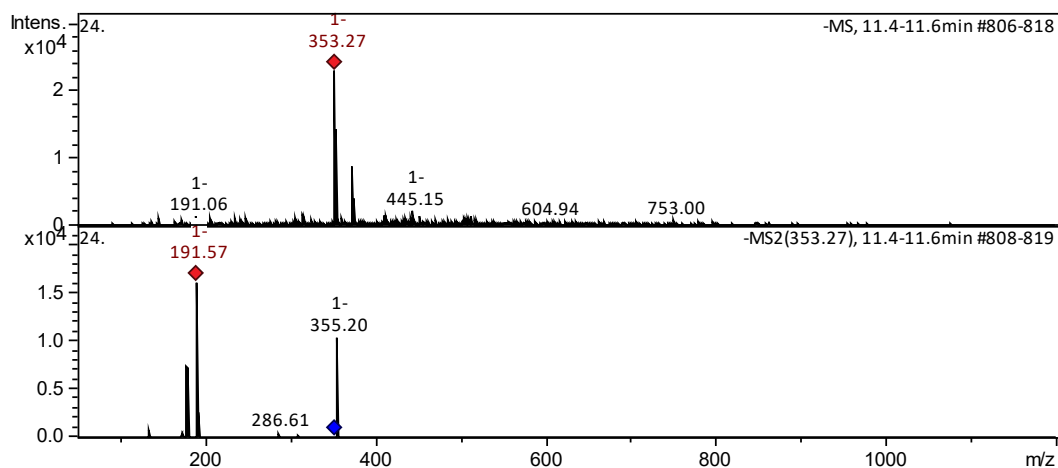
Essas informações serviram de base para a interpretação dos espectros de MS/MS e para a proposição das possíveis vias de fragmentação de alguns dos compostos anotados neste trabalho.

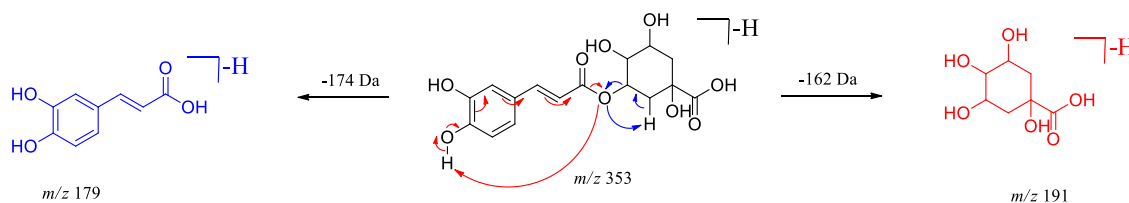
O composto 1 foi anotado como ácido cafeoilquínico, apresentando um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 353 (**Figura 5**) e tempo de retenção (R_t) de 11,6 min. No segundo estágio de fragmentação (MS^2), observou-se a formação de fragmentos característicos desse metabólito fenólico.

O íon precursor $[M-H]^-$ sofreu uma perda de 162 Da (**Esquema 1**), atribuída à eliminação da unidade cafeoil, resultando na formação do fragmento em m/z 191, correspondente ao íon do ácido quínico desprotonado, que se apresentou como pico base devido à sua elevada estabilidade. Essa estabilidade está associada à reorganização eletrônica promovida pela transferência intramolecular de hidrogênio envolvendo grupos hidroxila da unidade cafeoil com o oxigênio ligado ao núcleo quínico.

Adicionalmente, foi observado o fragmento em m/z 179, o qual corresponde à perda de 174 Da em relação ao íon molecular, atribuída à eliminação da porção de ácido quínico. Esse padrão de fragmentação indica a clivagem da ligação C–O, considerada energeticamente mais favorável no processo de dissociação, reforçando a anotação do composto como um derivado cafeoilquínico.

Figura 5 - Espectro de massa do ácido cafeoilquínico.

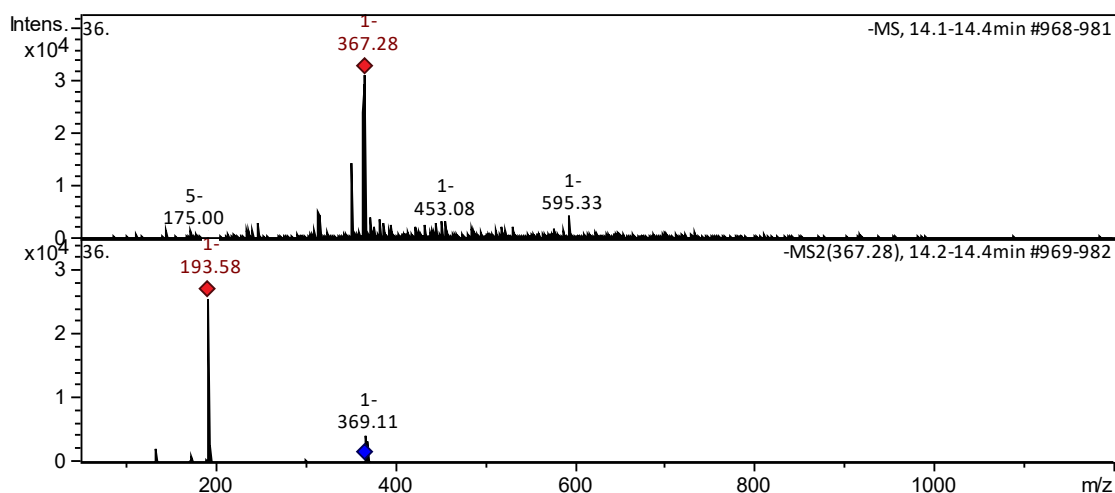


Esquema 1 – Proposta de fragmentação do ácido cafeoilquínico no modo negativo.

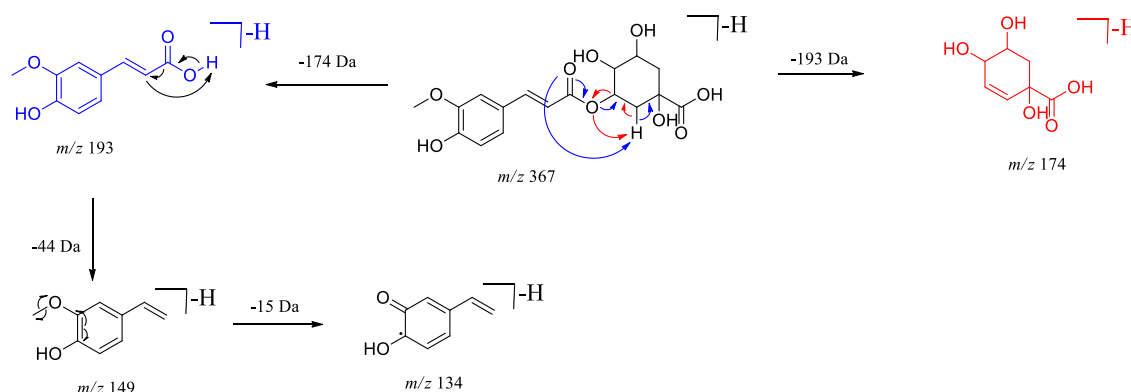
Fonte: Autor, 2026.

O composto 2 foi anotado como ácido feruloilquínico, apresentando tempo de retenção de 14,2 minutos e um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 367 (**Figura 6**). O perfil de fragmentação observado é consistente com derivados feruloilados do ácido quínico. No segundo estágio de fragmentação (MS^2), o íon precursor $[M-H]^-$ originou um pico base de m/z 193, resultante da perda de 174 Da ($[M-H-174]^-$), atribuída à clivagem da ligação éster entre o ácido quínico e a unidade feruloíla (**Esquema 2**). Esse fragmento corresponde ao ânion do ácido ferúlico e é caracteristicamente observado em espectros de ácidos hidroxicinâmicos conjugados.

Ainda na etapa MS^2 , o íon m/z 193 apresentou fragmentação adicional, inicialmente formando o fragmento em m/z 149, decorrente da perda de 44 Da, associada à eliminação do grupo carboxílico (CO_2). Em seguida, observou-se a formação do íon m/z 134, resultante da perda subsequente de um grupo metil ($-CH_3$) da unidade feruloíla. Esse padrão de fragmentação é típico de compostos fenólicos derivados do ácido ferúlico e reforça a anotação estrutural proposta para o composto 2.

Figura 6 - Espectro de massa do ácido feruloilquínico.

Esquema 2 - Proposta de fragmentação do ácido feruloilquínico no modo negativo.

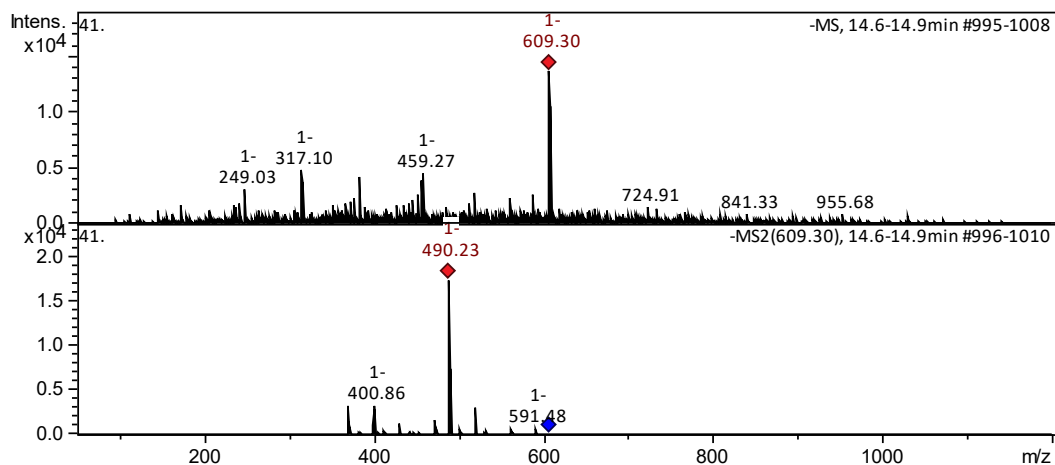


Fonte: Autor, 2026.

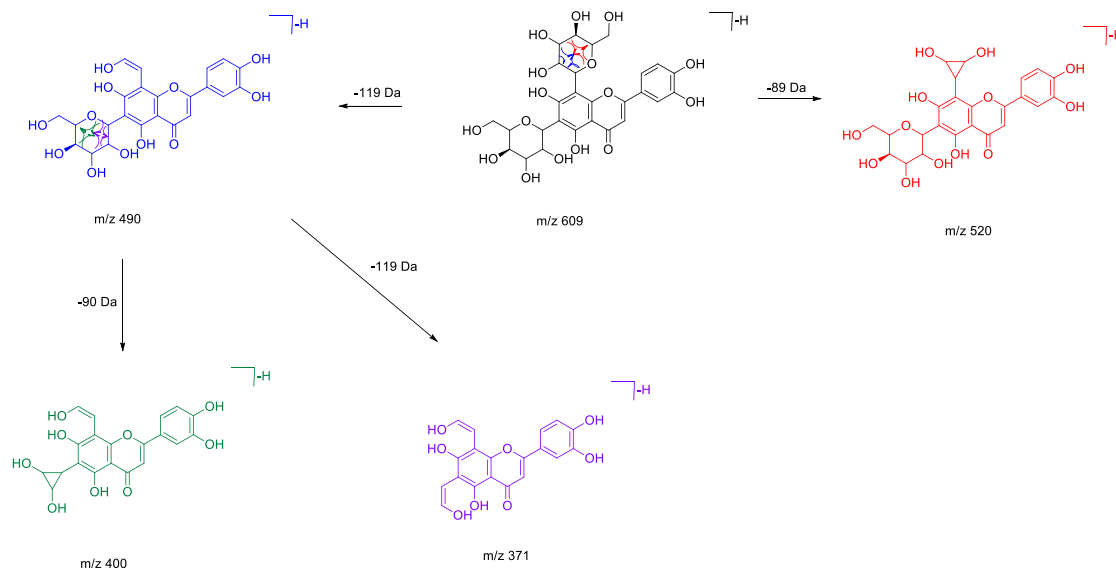
O composto 3, com tempo de retenção de 14,7 minutos, foi anotado como Luteolina-6,8-di-*C*-glicosídeo, apresentando um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 609 (**Figura 7**). O espectro de fragmentação revelou perdas características associadas à fragmentação da unidade hexosídica ligada ao núcleo flavonoídico. Na etapa MS^2 , foram observados fragmentos em m/z 520 e m/z 490, correspondentes a perdas neutras de 89 e 119 Da, respectivamente. Essas perdas são atribuídas a clivagens homolíticas cruzadas do anel da hexose, do tipo $^{0,3}X$ e $^{0,2}X$, padrão comumente descrito para flavonoides *C*-glicosilados (**Esquema 3**).

A partir do fragmento em m/z 490, identificaram-se fragmentos adicionais em m/z 400 e m/z 371, resultantes de perdas sucessivas de 90 e 119 Da. Essas fragmentações envolvem novas clivagens homolíticas do tipo $^{0,3}X$ e $^{0,2}X$, resultantes de perdas sucessivas de 90 e 119 Da. Essas fragmentações são características de flavonoides *C*-glicosilados contendo hexoses.

Figura 7 - Espectro de massa da Luteolina-6,8-di-*C*-glicosídeo.



Esquema 3 - Proposta de fragmentação da Luteolina-6,8-di-*C*-glicosídeo no modo negativo.



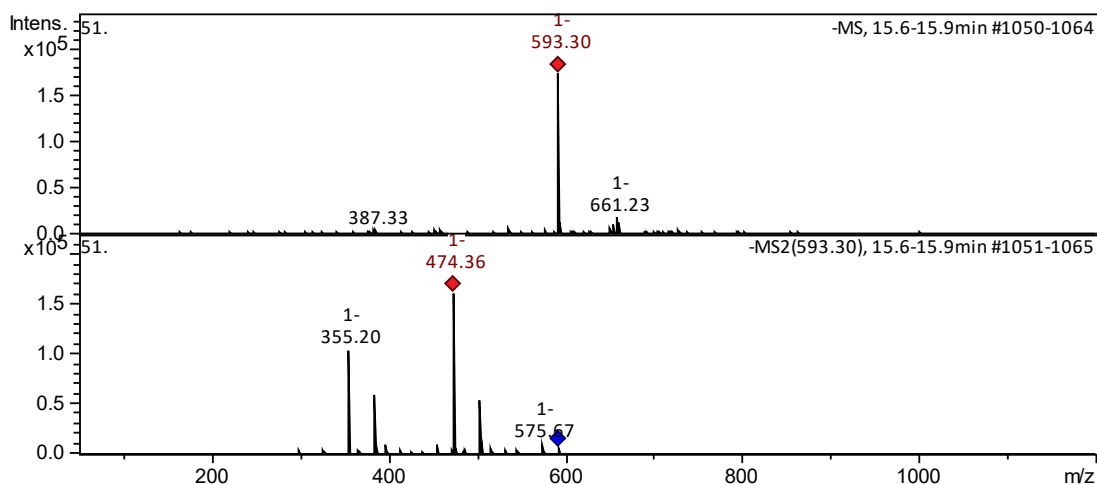
Fonte: Autor, 2026.

O composto 4 foi anotado como apigenina 6,8-*C*-dihexosídeo, pertencente à classe dos flavonoides *C*-glicosilados. Esse composto apresentou tempo de retenção de

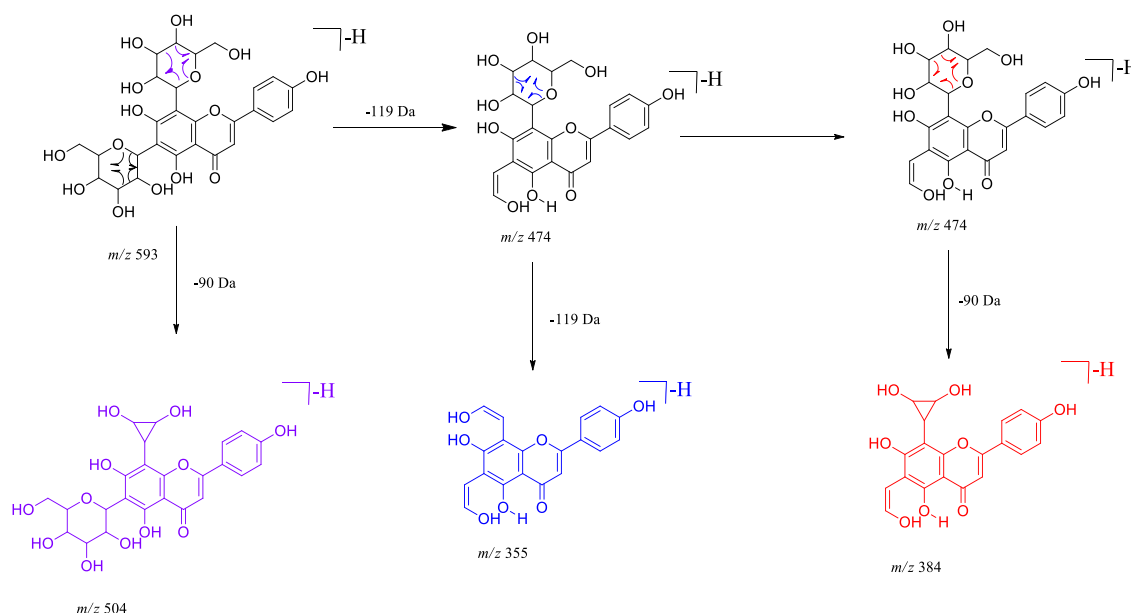
15,7 minutos e íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 593 (Figura 8, Esquema 4). No segundo estágio de fragmentação (MS^2), observou-se inicialmente a formação do fragmento em m/z 474, resultante da perda de 119 Da em relação ao íon precursor. Essa perda é característica de flavonoides *C*-glicosilados e está associada à clivagem homolítica do anel da unidade hexosídica, do tipo $^{0,2}X$, frequentemente observada em espectros MS/MS desse grupo de metabólitos.

Fragmentações adicionais envolveram perdas de 90 e 119 Da, atribuídas a clivagens homolíticas do tipo $^{0,3}X$ e $^{0,2}X$, respectivamente, levando à formação dos íons em m/z 384 e m/z 355. Esse padrão de fragmentação, marcado por perdas sucessivas de 90 e 119 Da sem liberação direta do aglicone, é consistente com a presença de ligações *C*-glicosídicas, distinguindo esse composto de flavonoides *O*-glicosilados e reforçando a anotação estrutural proposta para o composto 4.

Figura 8 - Espectro de massa da apigenina 6,8-*C*-dihexosídeo.



Esquema 4 - Proposta de fragmentação da apigenina 6,8-*C*-dihexosídeo no modo negativo.

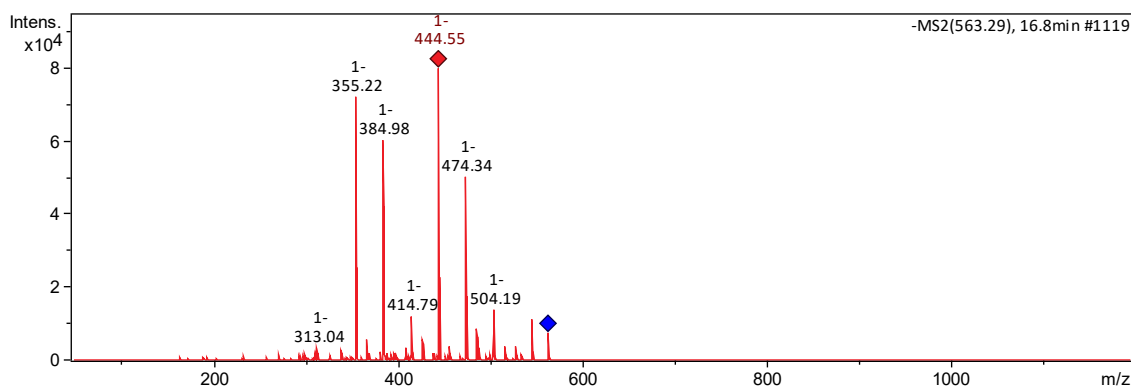


Fonte: Autor, 2026.

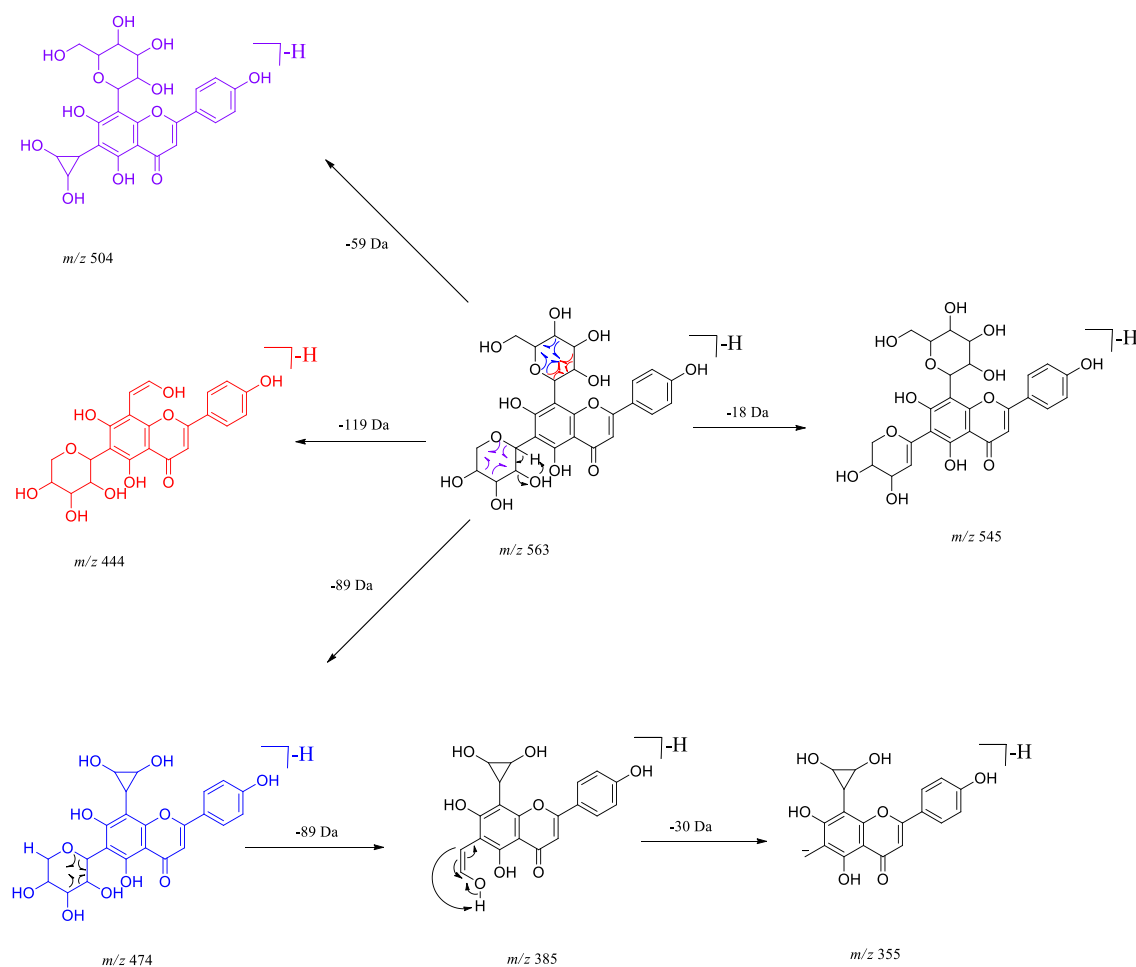
O composto 5 foi anotado como apigenina 6-*C*-pentosil-8-*C*-hexosídeo, apresentando íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 563 (**Figura 9**). O padrão de fragmentação observado é característico de flavonoides *C*-glicosilados contendo unidades sacarídicas distintas. Inicialmente, foi observada a formação do fragmento $[M-H-H_2O]^-$, atribuída à desidratação da unidade pentosídica ligada ao núcleo flavonoídico (**Esquema 5**), um processo comum em açúcares. Em seguida, detectou-se o fragmento em m/z 503, correspondente à perda de 59 Da ($[M-H-59]^-$), associada a clivagens homolíticas no anel da pentose, particularmente do tipo $^{0,3}X$.

Fragmentações adicionais envolveram perdas de 89 e 119 Da, resultando nos íons em m/z 473 ($[M-H-89]^-$) e m/z 443 ($[M-H-119]^-$), atribuídas a clivagens cruzadas do tipo $^{0,3}X$ e $^{0,2}X$ da unidade hexosídica, respectivamente. A presença dessas perdas sucessivas reforça o caráter *C*-glicosídico das ligações entre os açúcares e a aglicona. A partir do fragmento em m/z 474, observou-se ainda a formação do íon em m/z 385, decorrente da perda adicional de 89 Da, associada a rearranjos e fragmentações no anel da pentose. Subsequentemente, uma perda de 30 Da, correspondente à eliminação de formaldeído (CH_2O), levou à formação do fragmento em m/z 355. Esse conjunto de fragmentações é consistente com flavonoides *C*-glicosilados complexos e reforça a anotação para o composto 5.

Figura 9 - Espectro de massa da apigenina 6-*C*-pentosil-8-*C*-hexosídeo.



Esquema 5 - Proposta de fragmentação da apigenina 6-*C*-pentosil-8-*C*-hexosídeo no modo negativo.

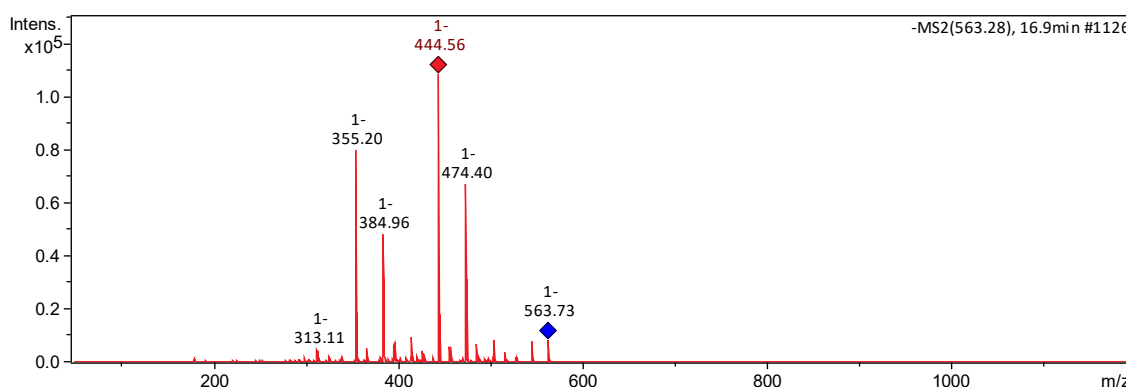


Fonte: Autor, 2026.

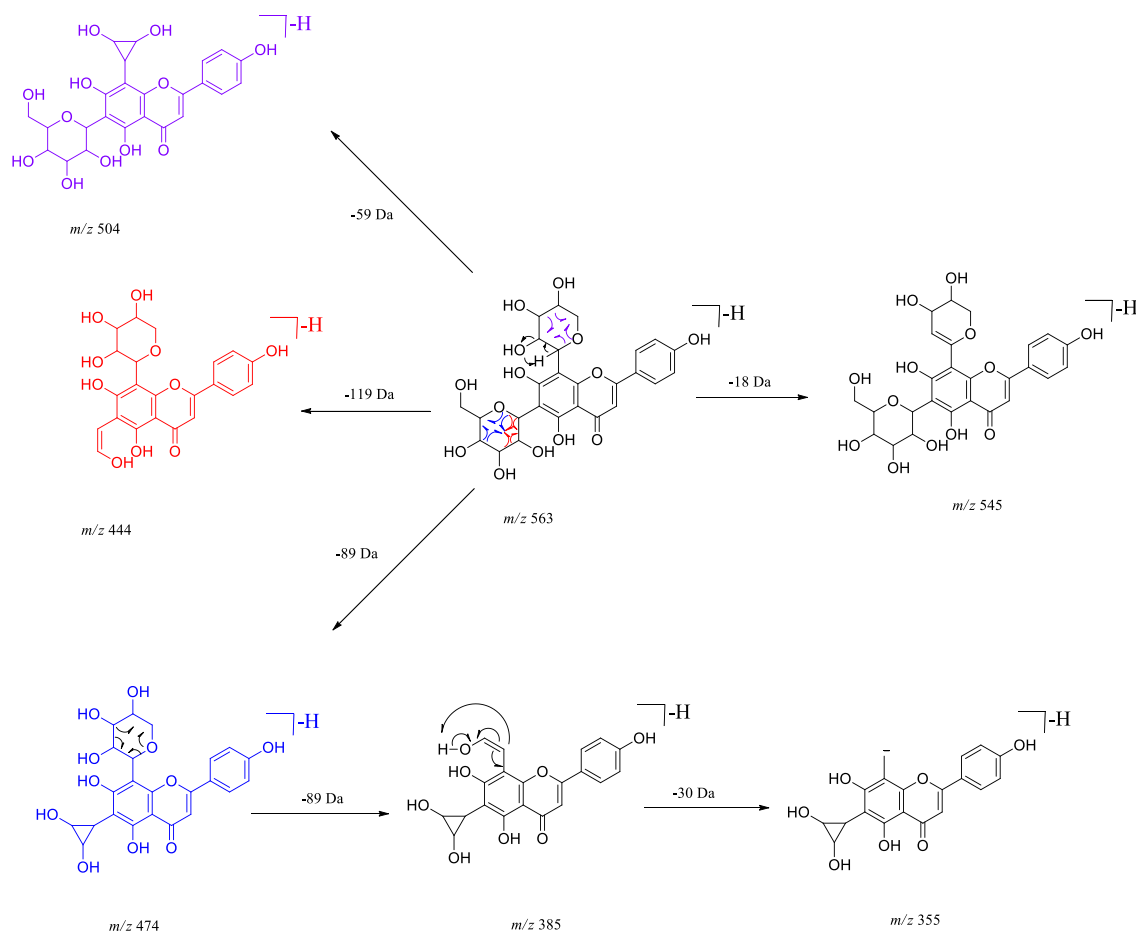
O composto 6, com tempo de retenção de 16,9 minutos, foi anotado como apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-pentosil (**Figura 10, Esquema 6**). O espectro de fragmentação apresentou semelhança em relação ao observado para o composto 5, uma vez que ambos correspondem a flavonoides *C*-diglicosilados contendo uma unidade hexosídica e uma unidade pentosídica ligadas diretamente ao núcleo flavonoídico.

Apesar disso, observou-se uma diferença no íon base do espectro MS/MS. Enquanto no composto 5 o fragmento dominante foi observado em m/z 385, no composto 6 o pico base correspondeu ao íon em m/z 444. Essa variação pode ser atribuída à inversão das posições de ligação das unidades de açúcar no anel A do flavonoide.

Figura 10 -. Espectro de massa da apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-pentosil.



Esquema 6 - Proposta de fragmentação da apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-pentosil no modo negativo.

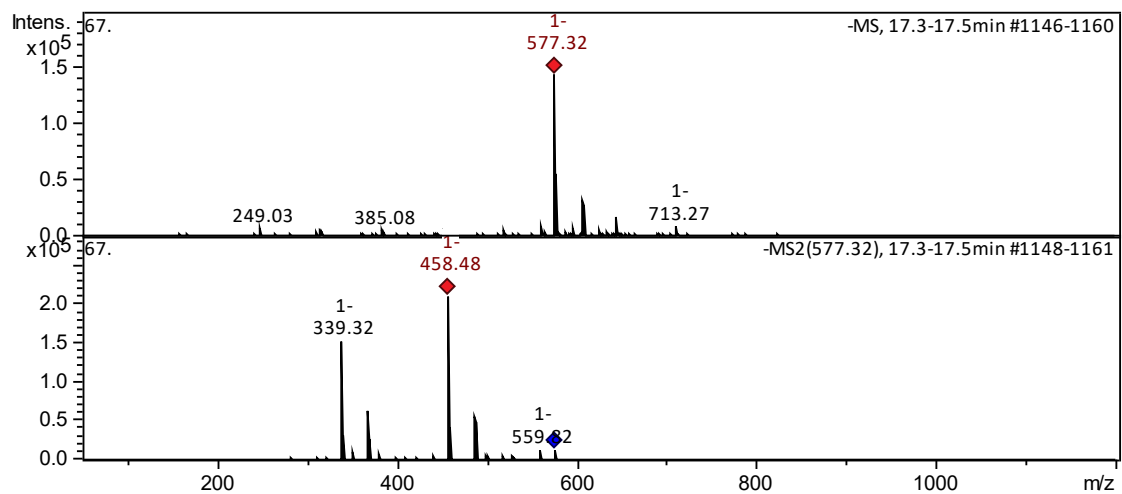


Fonte: Autor, 2026.

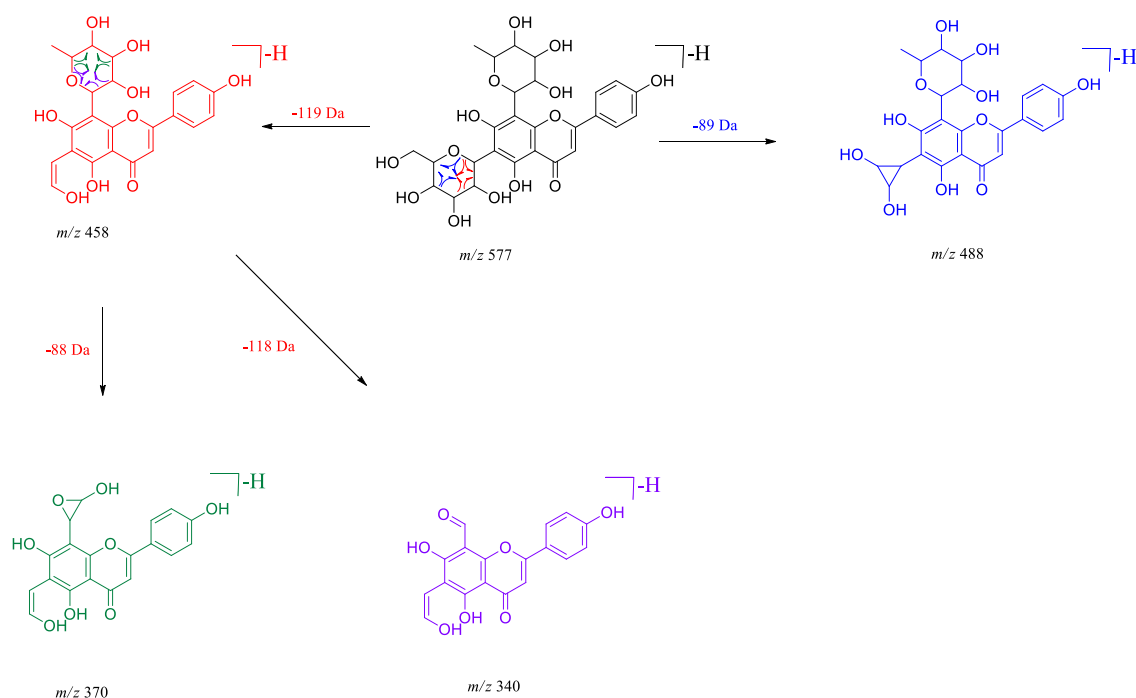
O composto 7 apresentou tempo de retenção de 17,5 minutos e foi anotado como apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-desoxihexosídeo, tendo exibido um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 577 (**Figura 11**). O espectro de fragmentação revelou perdas sucessivas de 89 e 119 Da, resultando na formação dos íons em m/z 488 e 458, respectivamente (**Esquema 7**). Essas perdas são características de clivagens do tipo $^{0,3}X$ e $^{0,2}X$, típicas de flavonoides C-glicosilados, e estão associadas à fragmentação homolítica das unidades de açúcar ligadas diretamente ao núcleo flavonoídico.

A partir do íon em m/z 458, foram observadas perdas adicionais de 88 e 118 Da, originando fragmentos em m/z 370 e 340, respectivamente. Considerando o erro instrumental de aproximadamente 2 Da decorrente da calibração do equipamento, essas fragmentações foram atribuídas a clivagens homolíticas adicionais no anel das unidades sacarídicas, do tipo $^{0,3}X$ e $^{0,4}X$. Esses padrões de fragmentação são compatíveis com flavonoides C-glicosilados, corroborando a anotação estrutural proposta para o composto 7.

Figura 11 - Espectro de massa da apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-desoxihexosídeo.



Esquema 7 - Proposta de fragmentação da apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-desoxihexosídeo no modo negativo.

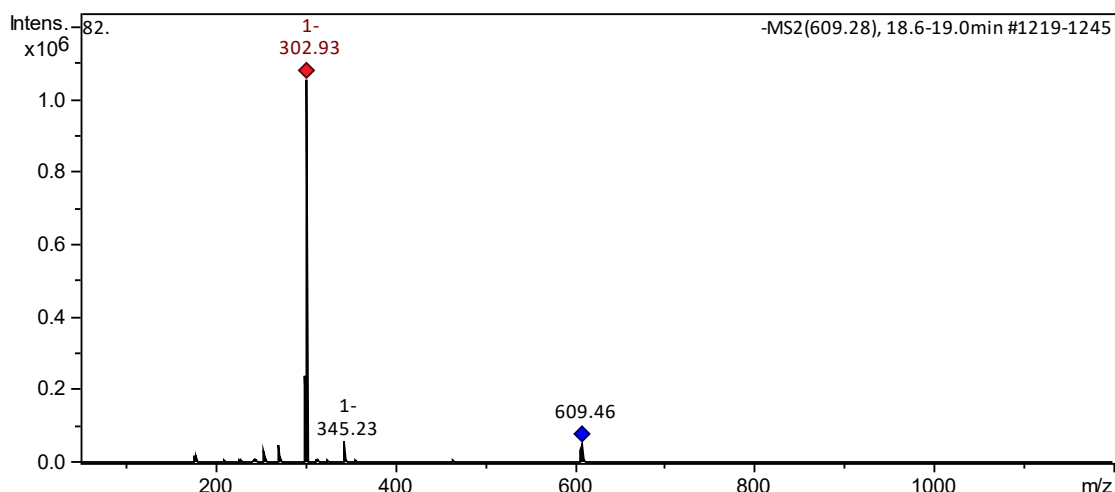


Fonte: Autor, 2026.

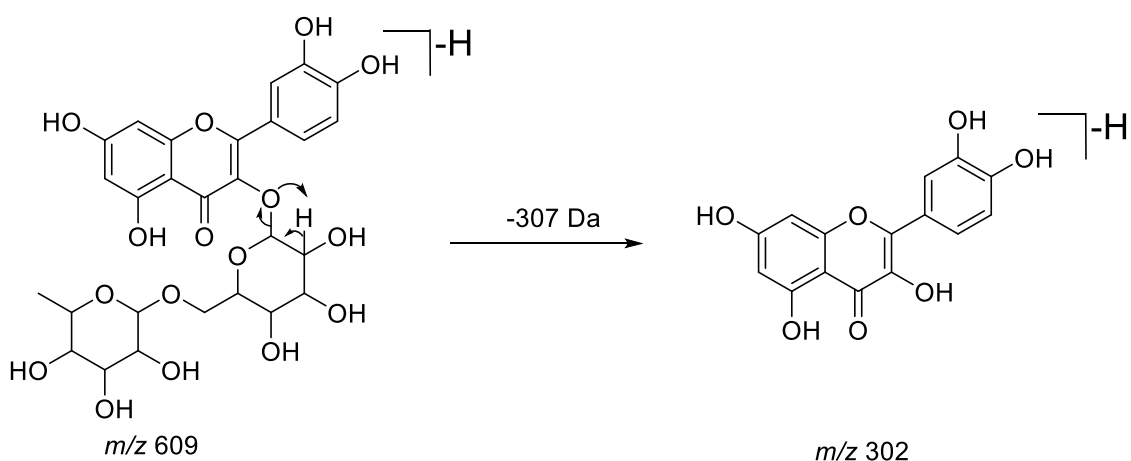
O composto 8 apresentou tempo de retenção de 18,9 minutos e foi anotado como rutina. O espectro de massas evidenciou um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 609 (**Figura 12**). Na etapa de fragmentação MS^2 , observou-se a formação de um íon em m/z 302, atribuído ao fragmento $[M-H-146-162]^-$, resultante da perda sequencial de 307 Da, correspondente às unidades de ramnose (146 Da) e glicose (162 Da) ligadas ao núcleo flavonoídico.

Essa fragmentação mostra a clivagem da ligação *O*-glicosídica do dissacarídeo rutinosídeo, levando à liberação do aglicone quercetina, cujo íon desprotonado em m/z 301–302 é descrito na literatura. O padrão observado é característico de flavonoides *O*-glicosilados e fornece suporte para a anotação da rutina (DOU et al., 2023) (**Esquema 8**).

Figura 12 - Espectro de massa da rutina.



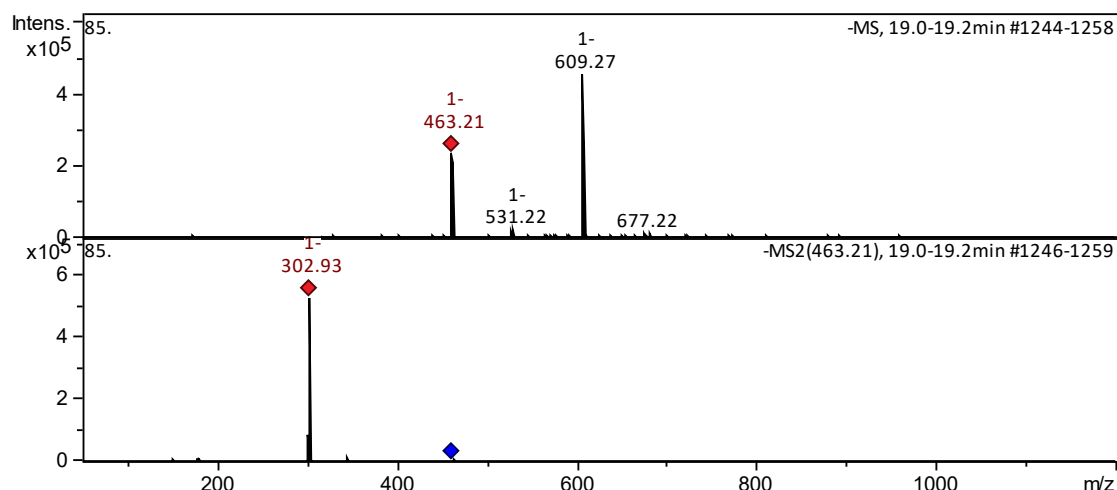
Esquema 8 - Proposta de fragmentação da rutina no modo negativo.



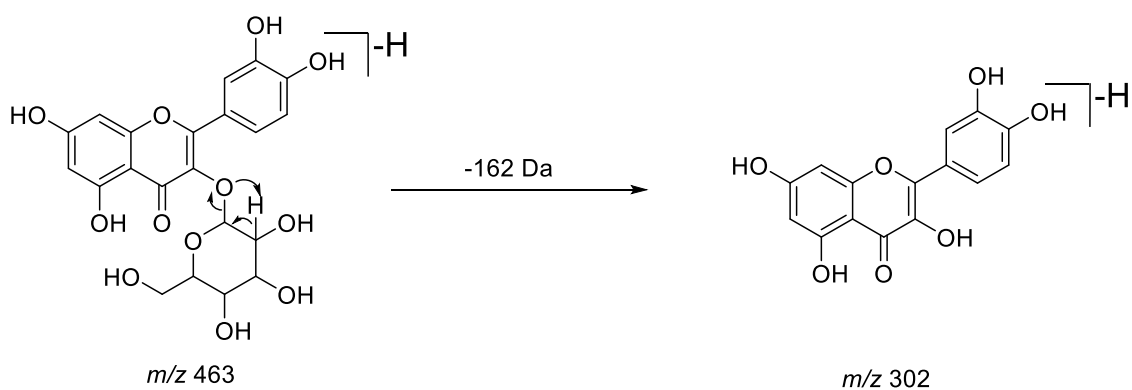
Fonte: Autor, 2026.

O composto 9 apresentou um tempo de retenção de 19,1 minutos e foi anotado como quercetina-*O*-hexosídeo. O espectro de massas exibiu um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 463 (**Figura 13**). Na etapa de fragmentação, observou-se uma perda característica de 162 Da, resultando no íon $[M-H-162]^-$ em m/z 302, correspondente à liberação da unidade hexosídica. Essa fragmentação decorre da clivagem da ligação *O*-glicosídica entre o açúcar e o núcleo flavonoídico, especificamente na hidroxila localizada no carbono C-3 do anel C da aglicona quercetina. A formação do íon aglicona em m/z 301–302 fornece evidência para a anotação estrutural proposta (**Esquema 9**).

Figura 13 - Espectro de massa da quercetina-*O*-hexosídeo.



Esquema 9 - Proposta de fragmentação da quercetina-*O*-hexosídeo no modo negativo.

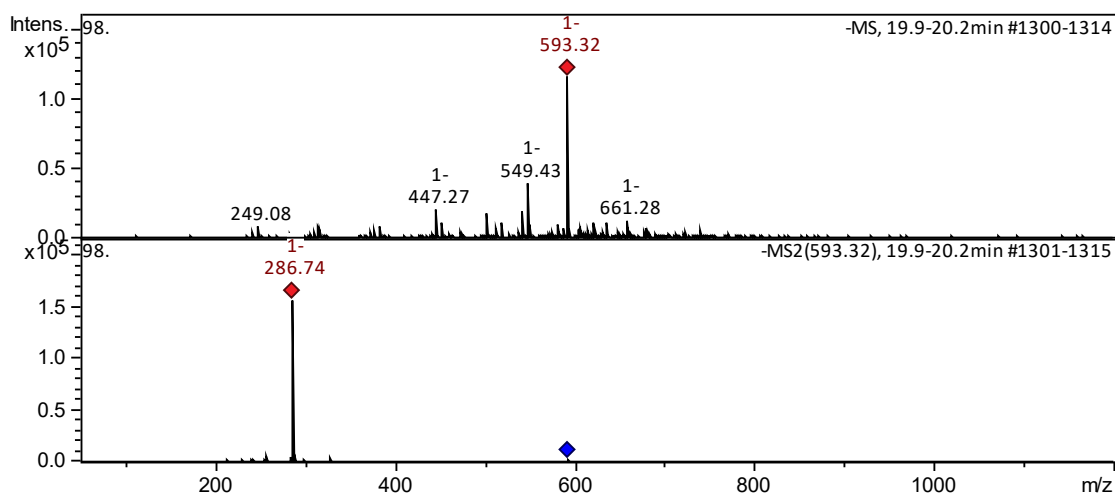


Fonte: Autor, 2026.

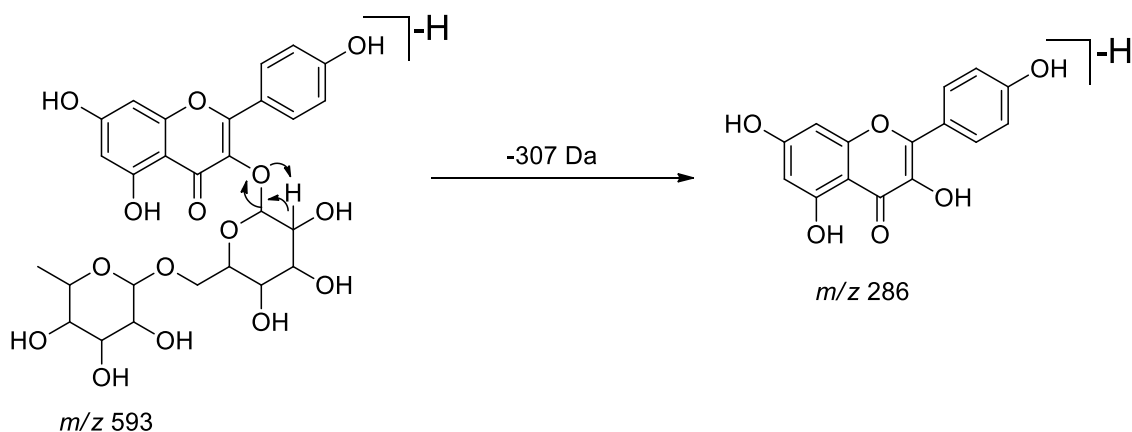
O composto 10 apresentou tempo de retenção de 20,1 minutos e foi anotado como kaempferol *O*-desoxihexosil-*O*-hexosídeo. O espectro de massas revelou um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ de m/z 593 (**Figura 14**). Na análise de fragmentação, observou-se a formação de um íon m/z 286, correspondente ao íon aglicona do kaempferol, resultante de uma perda neutra total de 307 Da.

Essa perda é atribuída à clivagem das ligações *O*-glicosídicas entre o núcleo flavonoídico e as unidades de açúcar, envolvendo a eliminação simultânea de uma desoxi-hexose (146 Da) e de uma hexose (162 Da), gerando uma perda de 307 Da ($[M-H-307]^-$) (**Esquema 10**). Esse processo ocorre por meio da captura do hidrogênio da unidade sacarídica pelo oxigênio ligado à aglicona, promovendo a formação de uma hidroxila no núcleo flavonoídico e a consequente ruptura da ligação flavonoide-açúcar.

Figura 14 - Espectro de massa do kaempferol *O*-desoxihexosil-*O*-hexosídeo.



Esquema 10 - Proposta de fragmentação do kaempferol *O*-desoxihexosil-*O*-hexosídeo no modo negativo.

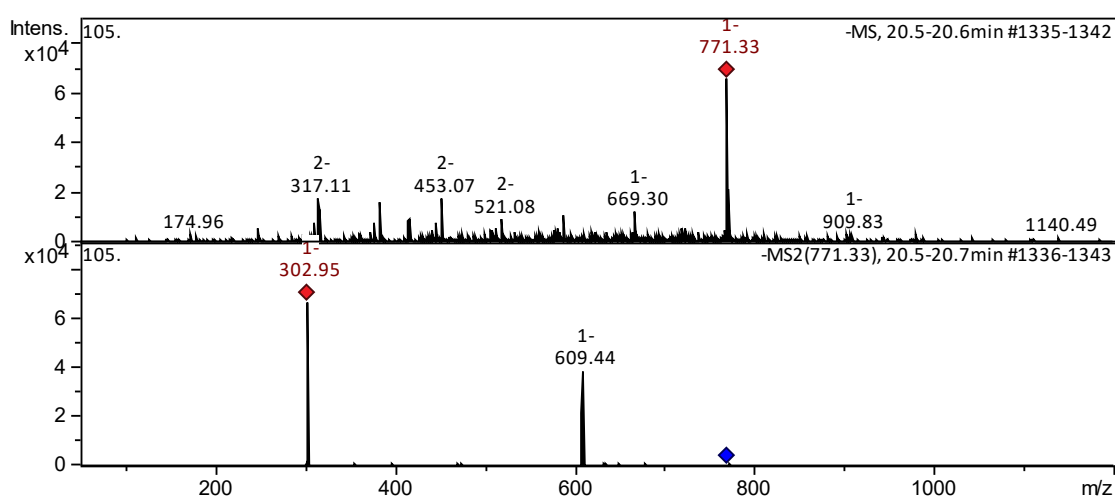


Fonte: Autor, 2026.

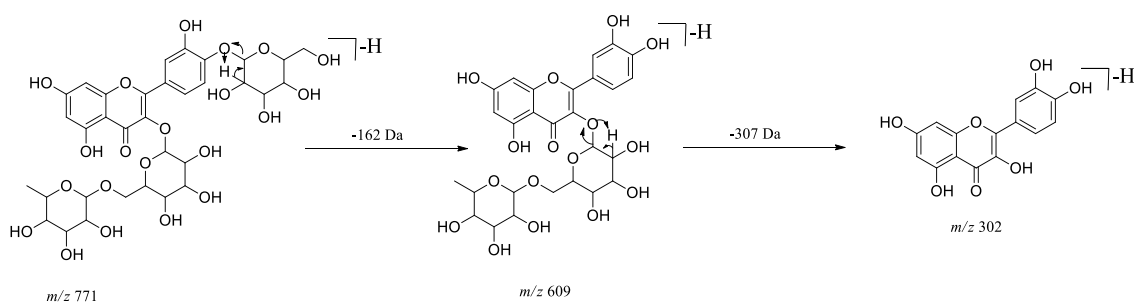
No tempo de retenção de 20,6 minutos, foi anotado o composto 11, proposto como quercetina-*O*-desoxi-hexosil-*O*-dihexosídeo, o qual apresentou um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ de 771 m/z . No espectro de fragmentação em MS^2 , observou-se inicialmente um íon em m/z 609, resultante da perda neutra de 162 Da ($[M-H-162]^-$), atribuída à eliminação de uma unidade hexosídica a partir do íon precursor. Essa fragmentação é característica da clivagem da ligação *O*-glicosídica entre o açúcar e o núcleo flavonoídico, envolvendo a interação do oxigênio localizado no carbono C-3 do anel B da aglicona com o hidrogênio da unidade sacarídica, levando à formação de uma hidroxila no flavonoide (**Figura 15, Esquema 11**).

Adicionalmente, foi identificado um íon em m/z 302, correspondente ao íon aglicona da quercetina, originado de uma perda neutra de 307 Da. Essa fragmentação é atribuída à clivagem das ligações *O*-glicosídicas envolvendo as unidades sacarídicas ligadas ao carbono C3 do anel C do flavonoide, resultando na eliminação conjunta das unidades de açúcar. O mecanismo envolve rearranjos de hidrogênio e a captura do próton pelo oxigênio da aglicona, promovendo a ruptura das ligações flavonoide-açúcar e a liberação do núcleo flavonóidico.

Figura 15 - Espectro de massa da quercetina-*O*-desoxi-hexosil-*O*-dihexosídeo.



Esquema 11 - Proposta de fragmentação da quercetina-*O*-desoxi-hexosil-*O*-dihexosídeo no modo negativo.



Fonte: Autor, 2026.

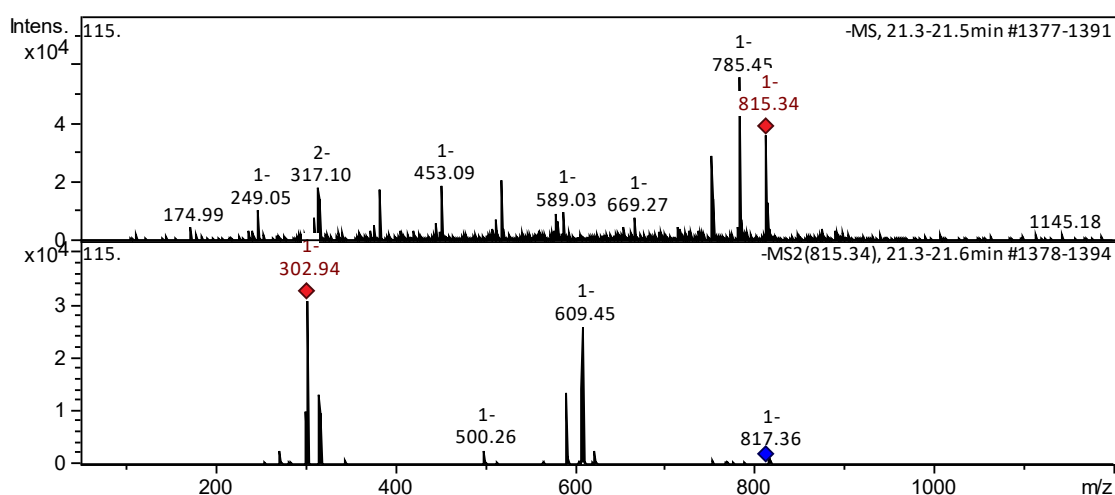
No tempo de retenção de 21,4 minutos, foi anotado o composto 12, proposto como quercetina-*O*-dimetoxicafeoil-*O*-hexosil-*O*-hexosídeo, o qual apresentou um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 815 (**Figura 16**). No espectro de fragmentação em MS^2 , observou-se inicialmente a formação de um íon em m/z 609, resultante de uma

perda neutra de 206 Da $[M-H-206]^-$, atribuída à eliminação da unidade dimetoxicafeoil. Essa fragmentação está associada à clivagem da ligação éster entre o grupo cafeoil e a unidade glicosídica, envolvendo a captura de um hidrogênio pelo oxigênio da carboxila, com consequente formação de uma hidroxila e ruptura da ligação acil-glicosídica.

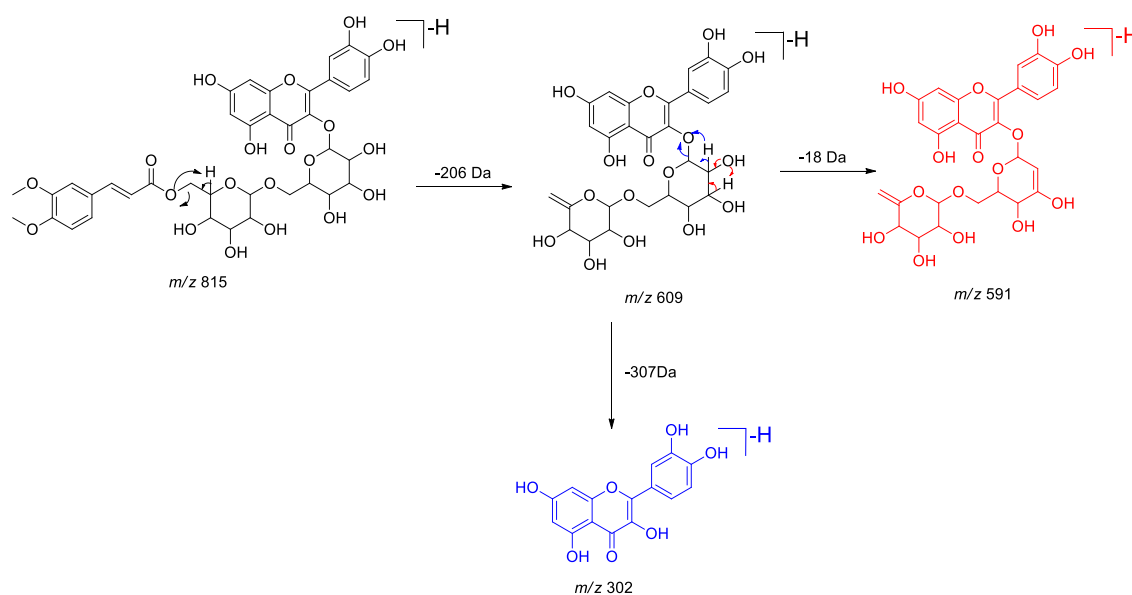
Outro fragmento relevante foi observado em m/z 591, correspondente a uma perda neutra de 18 Da a partir do íon m/z 609, atribuída à eliminação de uma molécula de água. Esse processo está relacionado a rearranjos intramoleculares envolvendo grupos hidroxila livres da unidade sacarídica, resultando em desidratação, podendo ser observado em flavonoides glicosilados.

Adicionalmente, foi identificado o íon em m/z 302, correspondente à aglicona quercetina, gerado por uma perda neutra de 307 Da. Essa fragmentação é atribuída à clivagem homolítica das ligações *O*-glicosídicas entre o carbono C3 do anel C do flavonoide e as unidades de açúcar, envolvendo rearranjos de hidrogênio e a formação de uma hidroxila no núcleo flavonoídico, resultando na liberação da estrutura base da quercetina (**Esquema 12**).

Figura 16 - Espectro de massa da quercetina-*O*-dimetoxicafeoil-*O*-hexosil-*O*-hexosídeo.



Esquema 12 - Proposta de fragmentação da quercetina-*O*-dimetoxicafeoil-*O*-hexosil-*O*-hexosídeo no modo negativo.



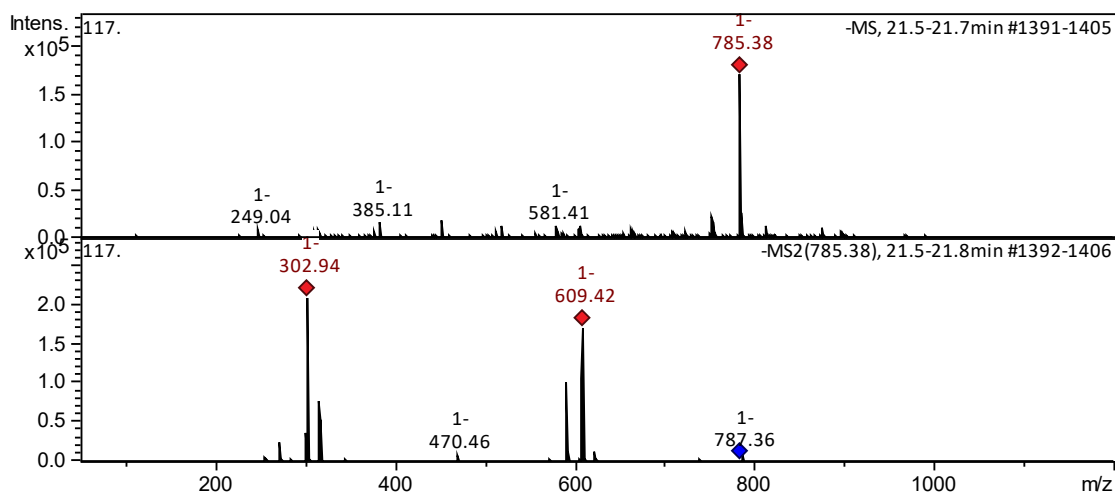
Fonte: Autor, 2026.

No tempo de retenção de 21,5 minutos, foi anotado o composto 13, proposto como quercetina-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo, o qual apresentou um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ de m/z 785 (**Figura 17**). Na etapa de fragmentação em MS^2 , observou-se a formação de um íon m/z 609, resultante de uma perda neutra de 176 Da ($[M-H-176]^-$), atribuída à clivagem homolítica da ligação éster entre o grupo feruloil e a unidade glicosídica. Esse processo envolve rearranjos de hidrogênio, nos quais o oxigênio do núcleo flavonoídico captura um hidrogênio do grupo feruloil, promovendo a ruptura da ligação acil-glicosídica.

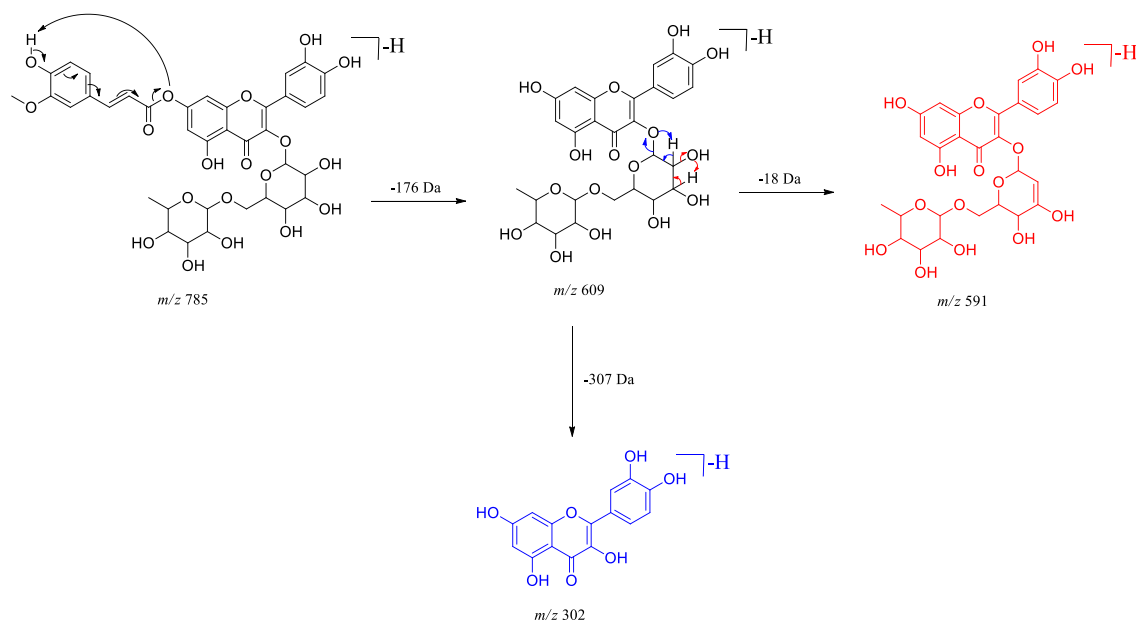
Adicionalmente, foi identificado o fragmento em m/z 591, decorrente de uma perda neutra de 18 Da a partir do íon m/z 609, atribuída à eliminação de uma molécula de água. Isso está associado a rearranjos intramoleculares envolvendo grupos hidroxila das unidades sacarídicas.

A partir do íon m/z 609, observou-se ainda a formação do fragmento em m/z 302, correspondente à aglicona quercetina, resultante de uma perda neutra de 307 Da. Essa fragmentação é atribuída à clivagem homolítica das ligações *O*-glicosídicas entre o carbono C3 do anel C do flavonoide e as unidades de açúcar, levando a formação de uma hidroxila no núcleo flavonoídico (**Esquema 13**).

Figura 17 - Espectro de massa da quercetina-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo.



Esquema 13 - Proposta de fragmentação da quercetina-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo no modo negativo.



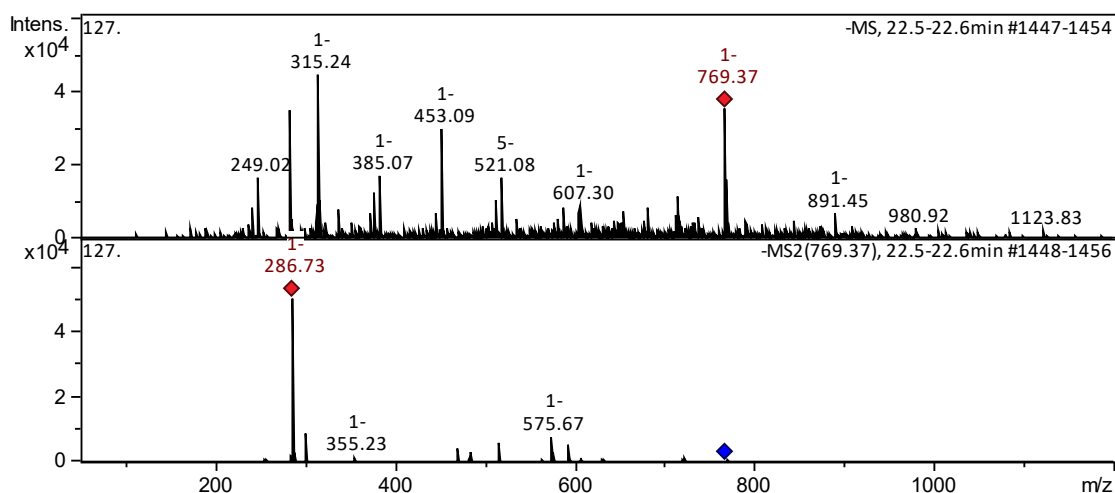
Fonte: Autor, 2026.

No tempo de retenção de 22,6 minutos, foi anotado o composto 14, proposto como kaempferol-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo, o qual apresentou um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ de m/z 769 (**Figura 18**). Na etapa de fragmentação em MS², observou-se inicialmente a formação de um fragmento m/z 593, correspondente a uma perda neutra de 176 Da ($[M-H-176]^-$), atribuída à eliminação do grupo feruloil. Essa fragmentação decorre da clivagem da ligação éster entre o grupo acilado e a unidade

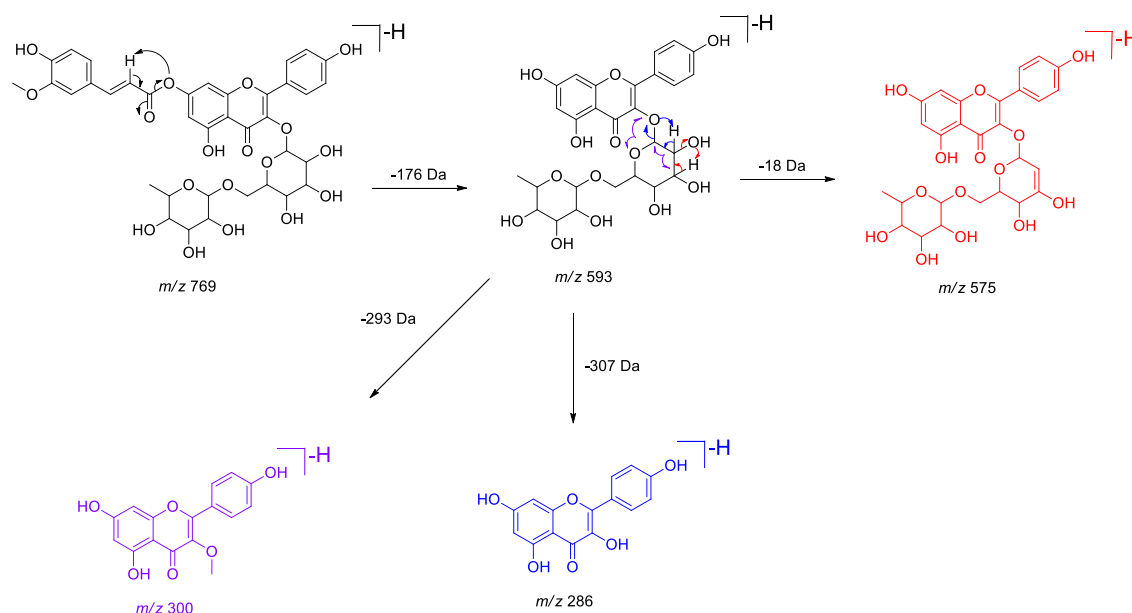
glicosídica, onde o oxigênio do núcleo flavonoídico captura um hidrogênio do grupo feruloil, promovendo a ruptura da ligação e a formação de uma hidroxila no flavonoide.

Adicionalmente, foi identificado o fragmento m/z 575, resultante de uma perda neutra de 18 Da a partir do íon m/z 593, atribuída à desidratação de uma das hidroxilas das unidades sacarídicas. A partir do fragmento m/z 593, observaram-se ainda dois íons de fragmentação adicionais. O fragmento m/z 300 foi atribuído à clivagem entre o núcleo flavonoídico e as unidades de açúcar, com rearranjos que levam à estabilização da carga negativa por ressonância no sistema aromático do kaempferol. Já o fragmento m/z 286 corresponde à aglicona do kaempferol, resultante da perda total das unidades sacarídicas, decorrente da clivagem das ligações *O*-glicosídicas entre o carbono C3 do anel C do flavonoide e os açúcares, com formação de uma hidroxila livre no núcleo flavonoídico (Esquema 14).

Figura 18 - Espectro de massa do kaempferol-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo.

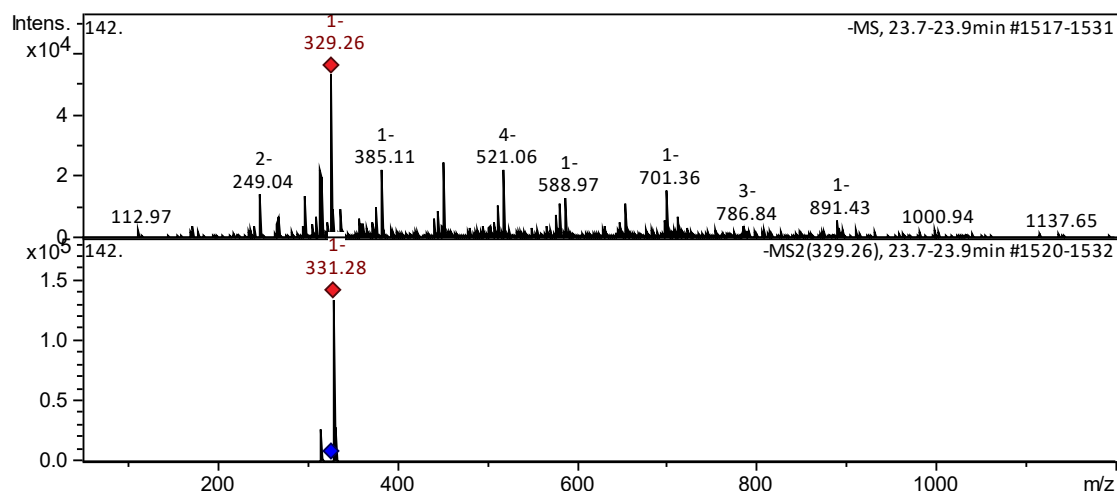
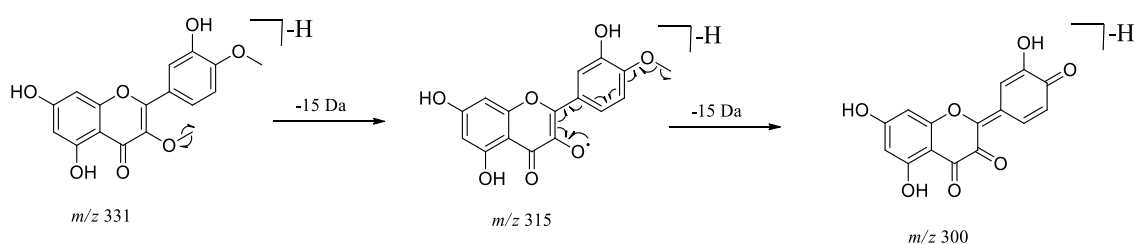


Esquema 14 - Proposta de fragmentação do kaempferol-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo no modo negativo.



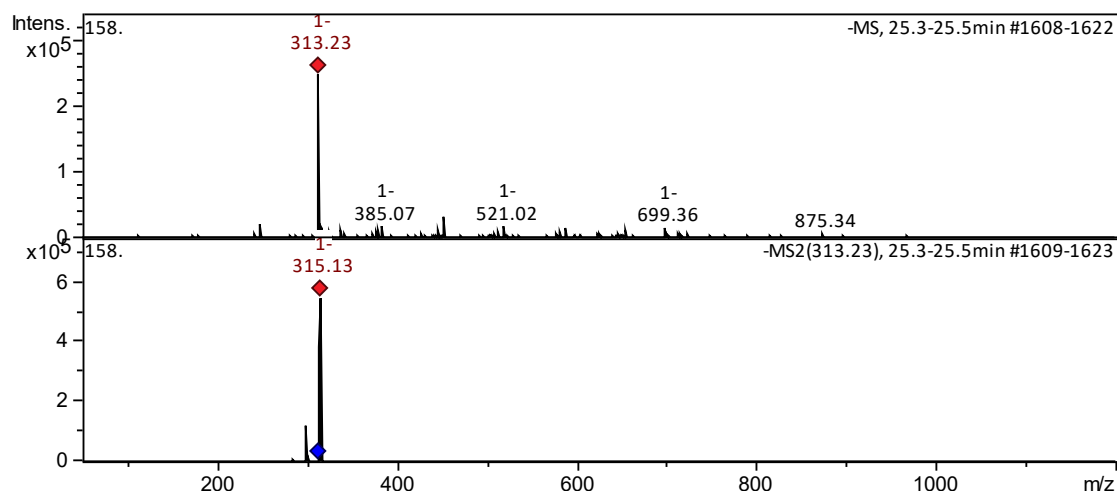
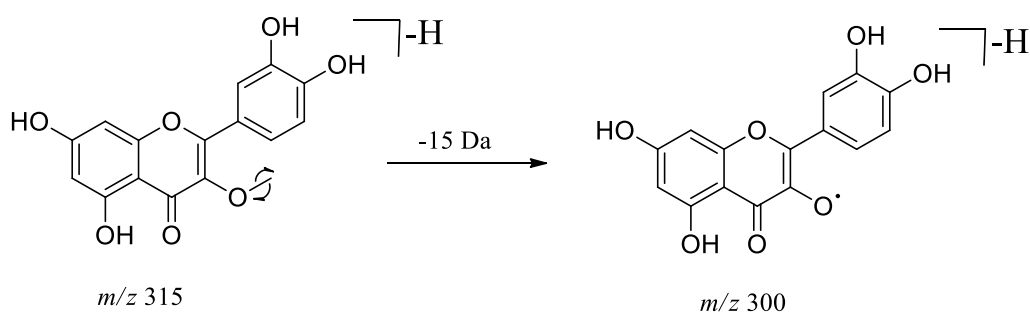
Fonte: Autor, 2026.

O composto 15 foi anotado como 3,4'-dimetoxi-quercetina, apresentando um íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ de m/z 329 (**Figura 19**). Observou-se uma leve variação nos valores exatos de m/z atribuída à descalibração instrumental. No espectro de fragmentação, foi identificado o fragmento m/z 315, correspondente a uma perda neutra de 15 Da ($[M-H-15]^-$), atribuída à eliminação de um grupo metil ($-CH_3$) por meio de uma clivagem homolítica de uma das metoxilas ligadas ao núcleo flavonoídico. Em seguida, observou-se a formação do fragmento m/z 300, resultante de uma segunda perda de 15 Da, associada à eliminação de outro grupo metil, agora envolvendo um processo de clivagem heterolítica acompanhado de rearranjos de hidrogênio no sistema aromático do flavonoide (**Esquema 15**).

Figura 19 - Espectro de massa da 3,4'-dimetoxi-quercetina.**Esquema 15** - Proposta de fragmentação da 3,4'-dimetoxi-quercetina no modo negativo.

Fonte: Autor, 2026.

O composto 16, proposto como tamarixetina, apresentou íon molecular desprotonado $[M-H]^-$ em m/z 315. O espectro de fragmentação revelou a formação de um fragmento em m/z 300, correspondente a uma perda neutra de 15 Da ($[M-H-15]^-$). Essa perda é atribuída à eliminação de um radical metil proveniente do grupo metoxila ligado ao núcleo flavonoídico, por meio de uma clivagem homolítica da ligação C-O. Como resultado desse processo, ocorre a desmetilação da molécula, levando à formação do íon correspondente à aglicona quercetina em m/z 301 (**Figura 20, Esquema 16**).

Figura 20 - Espectro de massa da tamarixetina.**Esquema 16** - Proposta de fragmentação da tamarixetina no modo negativo.

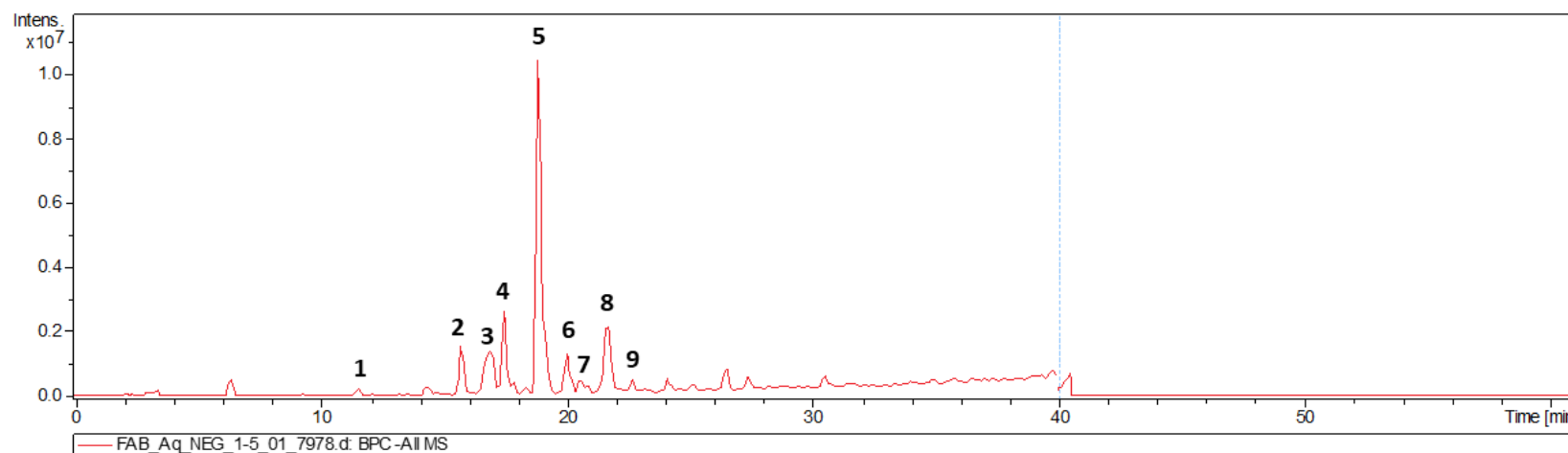
Fonte: Autor, 2026.

No extrato bruto FAB foram identificados 16 compostos, incluindo ácidos fenólicos e diferentes subclasses de flavonoides, tais como derivados C-glicosilados de apigenina, derivados O-glicosilados de quercetina e kaempferol, além dos flavonoides metoxilados. De modo geral, o perfil químico do extrato é marcado pela predominância de compostos fenólicos, especialmente flavonoides em diferentes graus de glicosilação e metoxilação.

5.2 Perfil químico das frações aquosa e diclorometano de *Fridericia platyphylla* (FAB)

Após o processo de partição líquido-líquido, foram obtidas duas frações: aquosa e diclorometânica (DCM). Na fração aquosa, foram anotados nove compostos (Figura 21/ Tabela 3): ácido cafeoilquínico, apigenina 6,8-*C*-dihexosídeo, apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-pentosil, apigenina 6-*C*-hexosil-8-*C*-desoxihexosídeo, rutina, kaempferol *O*-desoxihexosil-*O*-hexosídeo, quercetina-*O*-desoxi-hexosil-*O*-dihexosídeo, quercetina-*O*-feruloil-*O*-desoxi-hexosil-*O*-hexosídeo, todos também presentes no extrato bruto. Esses compostos correspondem majoritariamente aos que apresentaram menor tempo de retenção na análise cromatográfica do extrato bruto, indicando maior polaridade e, consequentemente, maior afinidade pela fase aquosa.

Figura 21 - Cromatograma (LC-MS) da fração aquosa das folhas de *Fridericia platyphylla*.



Fonte: Autor, 2026.

Tabela 3 - Compostos anotados na fração aquosa das folhas de *Fridericia platyphylla*.

Pico	TR (min)	Composto	Modo	Fragmentos (<i>m/z</i>)	Referências
1	11.6	Ácido cafeoilquínico	- MS ²	353** [M-H] ⁻ ; 191 ; 179	(LIN; HARNLY, 2008; OLENNIKOV et al., 2019; LIU et al., 2024)
2	15.8	Apigenina 6,8- <i>C</i> -dihexosídeo	- MS ²	593 [M-H] ⁻ ; 504; 474 ; 384; 355	(LLORENT-MARTÍNEZ et al., 2015)

3	16.9	Apigenina 6- <i>C</i> -pentosil-8- <i>C</i> -hexosídeo	-	MS ²	563 [M-H] ⁻ ; 504; 474; 444; 385 ; 355	(LLORENT-MARTÍNEZ et al., 2015; GOUVEIA; CASTILHO, 2013)
4	17.6	Apigenina 6- <i>C</i> -hexosil-8- <i>C</i> -desoxihexosídeo	-	MS ²	577 [M-H] ⁻ ; 488; 458 ; 369; 339	(OZAROWSKI et al., 2018)
5	18.9	Rutina	-	MS ²	609 [M-H] ⁻ ; 302 **	(DOU et al., 2023; TIBERTI et al., 2007; ZHANG et al., 2024)
6	20.1	Kaempferol <i>O</i> -desoxihexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	593 [M-H] ⁻ ; 286 **	(PATRAS et al., 2023)
7	20.6	Quercetina- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -dihexosídeo	-	MS ²	771 [M-H] ⁻ ; 609; 302 **	(LEICHTWEIS et al., 2022)
8	21.7	Quercetina- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	785 [M-H] ⁻ ; 609; 591; 317; 302 **	(LEICHTWEIS et al., 2022)
9	22.7	Kaempferol- <i>O</i> -feruloil- <i>O</i> -desoxi-hexosil- <i>O</i> -hexosídeo	-	MS ²	769 [M-H] ⁻ ; 593; 575; 516; 300; 286 **	(YANG et al., 2016)

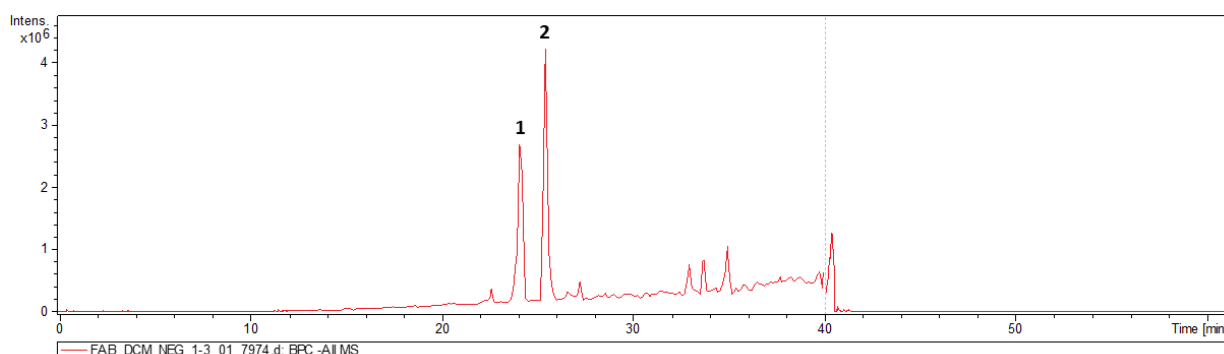
**Valor de massa corrigido: ajustado em ±2Da devido à descalibração do instrumento.

Fonte: Autor, 2026.

Por outro lado, na fração DCM foram anotados os compostos Kaempferol 4'-*O*-metil éter e tamarixetina Figura 22 e Tabela 4, que apresenta menor polaridade em comparação aos flavonoides altamente glicosilados predominantes na fração aquosa. Esse resultado demonstra que o processo de partição foi eficiente na separação dos metabólitos de acordo com sua polaridade, promovendo uma distribuição seletiva entre as fases.

Essa seletividade é particularmente relevante para os ensaios biológicos subsequentes, pois possibilita investigar se a atividade observada para o extrato bruto está associada a compostos específicos concentrados em determinada fração ou se resulta de um possível efeito sinérgico entre diferentes metabólitos presentes na matriz original.

Figura 22 - Cromatograma (LC-MS) da fração DCM das folhas de *Fridericia platyphylla*.



Fonte: Autor, 2026.

Tabela 4 - Composto anotado na fração DCM das folhas de *Fridericia platyphylla*.

Pico	TR (min)	Composto	Modo	Fragmentos (<i>m/z</i>)	Referências
1	24.2	Kaempferol 4'- <i>O</i> -metil éter	-	MS ² 299 [M-H] ⁻ ; 300 ; 285	NI
2	25.5	Tamarixetina	-	MS ² 315 ** [M-H] ⁻ ; 300	(ESCOBAR- AVELLO et al., 2019)

**Valor de massa corrigido: ajustado em ±2Da devido à descalibração do instrumento.

NI: Não identificado.

Fonte: Autor, 2026.

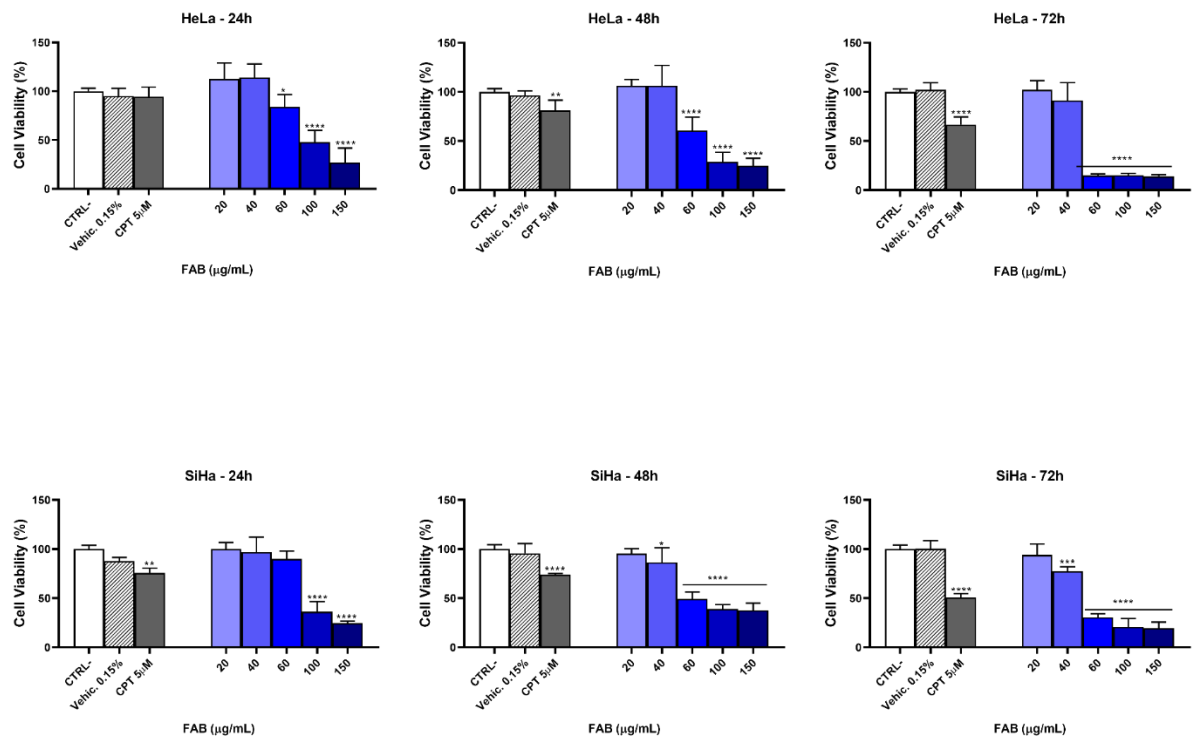
5.3 Efeito citotóxico do FAB nas linhagens celulares HeLa e SiHa

O extrato bruto das folhas de *Fridericia platyphylla* (FAB) promoveu redução da viabilidade celular em ambas as linhagens avaliadas (HeLa e SiHa), conforme determinado pelo ensaio de MTT (Figura 23a e 23b). Observou-se efeito dependente da concentração e do tempo de exposição, com maior redução da viabilidade nas concentrações mais elevadas e nos tempos mais prolongados.

Na linhagem HeLa, a concentração de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ resultou em redução significativa da viabilidade celular em todos os tempos avaliados, enquanto concentrações intermediárias (60 $\mu\text{g mL}^{-1}$) apresentaram efeito mais pronunciado após 48 e 72 horas. De forma semelhante, a linhagem SiHa também apresentou redução da viabilidade celular, embora com padrão de resposta distinto, evidenciando diferenças entre os modelos celulares.

Os valores de IC_{50} ($\mu\text{g mL}^{-1}$) demonstraram tendência de aumento da atividade citotóxica ao longo do tempo para a linhagem HeLa. Para a linhagem SiHa, observou-se comportamento menos linear, sugerindo diferenças na sensibilidade ao extrato (Tabela 5). Esses achados indicam que o FAB apresenta atividade citotóxica relevante em células de câncer cervical, embora com variação dependente do tipo celular. A análise de frequência entre os grupos foi comparada utilizando o teste ANOVA com comparações múltiplas, considerando valores de p * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$, *** $p < 0,0009$ e **** $p < 0,0001$.

Figura 23 - Análise da viabilidade celular e IC₅₀ de *F. platyphylla* em células SiHa e HeLa. (a) Citotoxicidade da linhagem celular HeLa, (b) Citotoxicidade da linhagem celular SiHa. FAB: extrato etanólico bruto; CTRL-: controle negativo; CPT (cisplatina); SiHa: carcinoma HPV 16 positivo; HeLa: adenocarcinoma HPV 18 positivo.



Fonte: Autor, 2026.

Tabela 5 - Valor de IC₅₀ do extrato após tratamento de 24-72 horas.

Linhagens celulares	24h	48h	72h
HeLa (µg mL ⁻¹)	78.78	59.52	44.78
SiHa (µg mL ⁻¹)	81.90	50.01	66.97

IC₅₀: concentração do extrato que reduz a viabilidade celular em 50% em relação ao controle CPT.

Fonte: Autor, 2026.

O ensaio de citotoxicidade foi conduzido nas linhagens HeLa e SiHa, ambas HPV positivas (HPV+) (FRANCONI et al., 2020). Os resultados demonstraram que o FAB

reduziu a viabilidade celular em ambas as linhagens. Considerando que a infecção por HPV é um dos principais fatores envolvidos no desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas e na progressão do câncer cervical (KULMÁNY et al., 2021), esses achados são particularmente relevantes. A integração do DNA viral ao genoma da célula hospedeira leva à produção das proteínas E6 e E7, que promovem aumento da capacidade proliferativa e imortalização celular (CELEGATO et al., 2020).

Dessa forma, a atividade observada para o FAB em duas linhagens com diferentes origens histológicas, adenocarcinoma (HeLa) e carcinoma (SiHa), reforça seu potencial de atuação em distintos subtipos de câncer cervical. Produtos naturais têm sido amplamente investigados em tumores HPV+, incluindo flavonoides, taninos, alcaloides e outros compostos fenólicos, que podem atuar interferindo em processos ligados à infecção viral e à transformação celular (FATIMA; KANWAL; MAHMOOD, 2019). Assim, é plausível supor que os metabólitos presentes no FAB contribuam para a citotoxicidade observada por meio de vias relacionadas à oncogênese induzida pelo HPV.

Entre os compostos anotados no extrato, destacam-se os ácidos clorogênicos, como os ácidos cafeoilquínico e feruloilquínico. Esses metabólitos fenólicos, conhecidos por sua baixa toxicidade e ampla distribuição em fontes naturais, têm sido amplamente estudados por suas propriedades antitumorais, no entanto, essa baixa toxicidade se refere, em geral, a células normais. Evidências experimentais demonstram sua atividade em diferentes linhagens celulares de câncer, incluindo modelos de cólon, fígado, leucemias, osteossarcoma, pâncreas e melanoma (NWAFOR et al., 2022), reforçando seu potencial como agentes bioativos. Esses dados condizem com o presente estudo, mesmo não sendo possível atribuir diretamente o efeito citotóxico observado a esses compostos isoladamente.

Outra classe de grande relevância é a dos flavonoides, especialmente seus derivados glicosilados. Esses compostos apresentam, em muitos casos, estabilidade e bioatividade comparáveis às formas agliconas, além de melhor solubilidade e menor toxicidade. Em determinados modelos experimentais, os glicosídeos flavonoídicos demonstraram maior eficácia biológica (XIE et al., 2023).

A rutina, anotada no extrato da *F. platyphylla* é um flavonol glicosídico amplamente descrito na literatura por suas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias

e anticancerígenas, além de contribuir para a integridade vascular e apresentar atividade antimicrobiana contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (ROZATTO, 2012). Esses dados sugerem que a atividade citotóxica observada para o FAB está relacionada, ao menos em parte, à presença de compostos fenólicos bioativos. No entanto, essa relação ainda é indireta, sendo necessários estudos adicionais para elucidar os compostos responsáveis e os mecanismos envolvidos.

5.4 Efeito do FAB na dinâmica celular

O ensaio de MTT, baseado na atividade metabólica celular, foi utilizado para avaliar a viabilidade das linhagens tratadas com o FAB. Para investigar mais a fundo foi realizado adicionalmente o ensaio de cicatrização de ferida (*wound healing*) com o objetivo de investigar a interferência na dinâmica celular. Observou-se que a linhagem HeLa apresentou maior sensibilidade ao tratamento com FAB ao longo do período de 0 a 72 horas, quando comparada à linhagem SiHa (Figura 24). Observou-se também redução no fechamento da área lesionada nas maiores concentrações do extrato (60 e 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$), indicando interferência na dinâmica celular. Esse efeito foi mais evidente ao longo do tempo de exposição, especialmente após 48 e 72 horas.

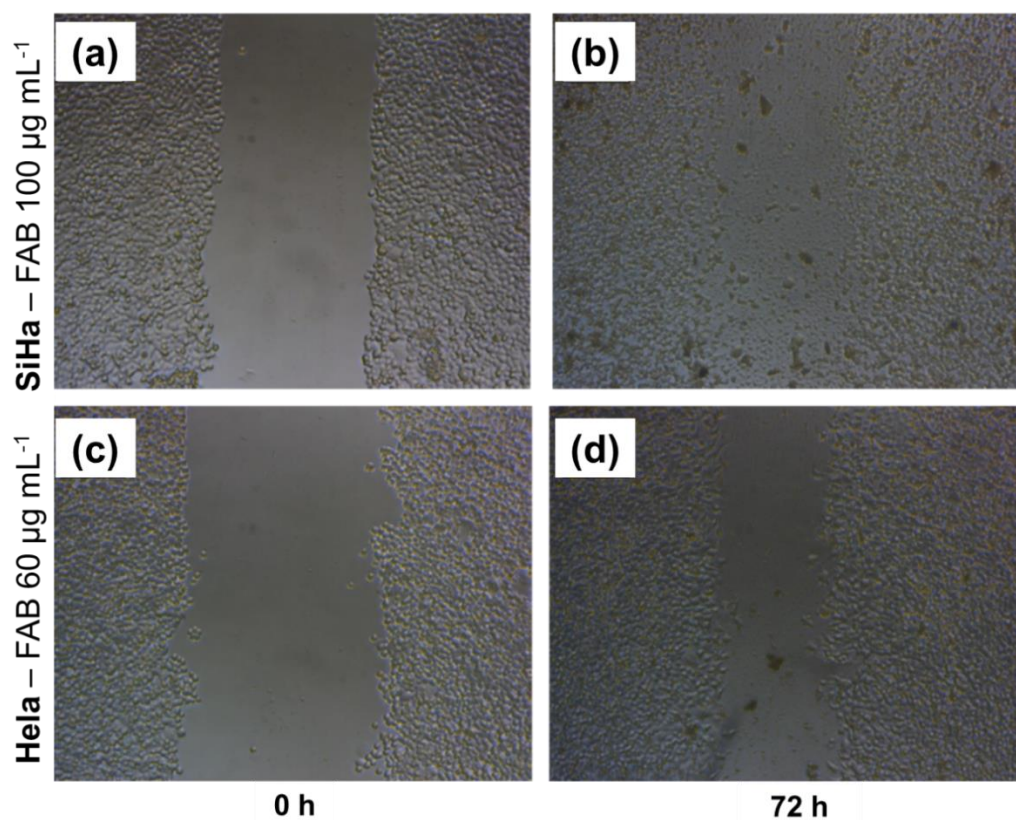
Entretanto, na menor concentração testada (20 $\mu\text{g mL}^{-1}$), a linhagem SiHa apresentou percentual de fechamento superior ao controle, atingindo valores próximos de 96% após 72 horas. Esse comportamento sugere que, em baixas concentrações, o extrato pode não exercer efeito inibitório consistente, podendo estar associado a um efeito estimulatório leve ou à variabilidade experimental. De forma geral, os resultados indicam que o efeito do extrato não é linear, sendo dependente da concentração. Enquanto concentrações mais elevadas estão associadas à redução do fechamento da ferida, concentrações mais baixas podem apresentar resposta distinta.

Para análise do efeito citotóxico, as células foram tratadas com concentrações variando de 20 a 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. Na linhagem HeLa, a concentração de 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ promoveu redução da viabilidade em todos os tempos avaliados. Já na concentração de 60 $\mu\text{g mL}^{-1}$, o efeito tornou-se mais evidente após 48 e 72 horas, demonstrando dependência tanto da dose quanto do tempo de exposição. Por sua vez, a linhagem SiHa apresentou resposta distinta, com redução da viabilidade já nas concentrações de 60 e 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ após 24 horas, e efeito também observado na concentração de 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ nos

tempos de 48 e 72 horas (Tabela 6). Esses resultados indicam que, embora ambas as linhagens sejam afetadas pelo extrato, o padrão de resposta varia de acordo com as características biológicas específicas de cada modelo celular.

É importante destacar que, no ensaio de cicatrização, processos como migração, proliferação e viabilidade celular ocorrem simultaneamente. Dessa forma, não é possível atribuir exclusivamente a redução do fechamento da área lesionada a um efeito antimigratório direto, uma vez que o efeito citotóxico previamente observado pode ter contribuído para esse resultado.

Figura 24 – Efeito do extrato bruto de *Fridericia platyphylla* na migração de células SiHa e HeLa. (a, b) SiHa tratadas com extrato de *Fridericia platyphylla* em 0 h e 72 h, respectivamente; (c, b) HeLa tratadas com extrato de *Fridericia platyphylla* em 0 h e 72 h, respectivamente.



Fonte: Autor, 2026.

Tabela 6 - Efeito citotóxico de *Fridericia platyphylla* nas linhagens celulares HeLa e SiHa. As células foram tratadas com o extrato em uma concentração de 20-100 µg mL⁻¹.

HeLa	% Fechamento [(T ₀ -T _F /T ₀)*100		
	Média ± SD		
Extrato (µg mL ⁻¹)	24h	48h	72h
CTRL-	47.94 ± 1.57	75.02 ± 4.78	83.22 ± 5.65
CPT 5	27.77 ± 9.57	35.80 ± 6.24	41.94 ± 2.88
FAB 20	49.48 ± 6.54	75.93 ± 4.90	89.93 ± 8.12
FAB 40	42.24 ± 6.90	62.77 ± 5.46	76.33 ± 5.23
FAB 60	44.50 ± 3.81	50.74 ± 4.82	56.43 ± 10.78
FAB 100	21.98 ± 7.35	22.28 ± 8.39	24.53 ± 9.42

SiHa	%Fechamento [(T ₀ -T _F /T ₀)*100		
	Média ± SD		
Extrato (µg mL ⁻¹)	24h	48h	72h
CTRL-	38.00 ± 2.52	68.00 ± 4.61	89.00 ± 10.42
CPT 5	34.20 ± 1.10	60.40 ± 2.99	87.90 ± 6.16
FAB 20	42.31 ± 3.23	73.04 ± 5.61	96.38 ± 3.19
FAB 40	38.33 ± 3.21	45.10 ± 3.38	47.21 ± 3.74
FAB 60	29.16 ± 4.15	30.75 ± 3.44	32.60 ± 3.55
FAB 100	18.10 ± 2.84	19.19 ± 3.18	19.73 ± 2.72

SD: desvio padrão; CTRL-: controle negativo; CPT 5 (1,5 µg mL⁻¹): cisplatina.

Fonte: Autor, 2026.

A migração celular coletiva é um dos principais eventos envolvidos na invasão tumoral e no desenvolvimento de metástases, sendo resultado de interações dinâmicas entre células tumorais, matriz extracelular e mediadores solúveis, como citocinas (GRADA et al., 2017; MAIN; MIKELIS; DOÇI, 2019). Assim, a avaliação da migração *in vitro* constitui uma ferramenta relevante para investigar alterações no comportamento celular, sendo o ensaio de cicatrização de ferida empregado por sua simplicidade, versatilidade e baixo custo (GRADA et al., 2017). Nas duas maiores concentrações testadas, o extrato exerceu um efeito predominantemente estático promovendo o fechamento da área lesionada.

Embora o efeito antimigratório tenha sido observado em ambas as linhagens de câncer cervical avaliadas, a SiHa apresentou resposta mais pronunciada quando

comparada à HeLa nas mesmas concentrações. No câncer cervical, a expressão das proteínas virais E6 e E7 está relacionada ao aumento da expressão de receptores de quimiocinas e à ativação de vias de sinalização intracelular associadas à proliferação, agressividade tumoral e metástase (MEURIS et al., 2016). A maior eficácia do tratamento em células SiHa pode estar associada às particularidades do tipo de HPV presente nessa linhagem, o que pode influenciar sua sensibilidade aos compostos bioativos do extrato. Resultados semelhantes foram descritos para a quercetina, que demonstrou maior atividade em células SiHa em comparação com HeLa, especialmente na indução de parada do ciclo celular e apoptose (CLEMENTE-SOTO et al., 2019).

É importante considerar que, no ensaio de cicatrização, a migração e a proliferação celular ocorrem simultaneamente após a remoção da inibição por contato, o que pode atuar como fator de confusão na interpretação dos resultados (GRADA et al., 2017). Assim, o efeito antiproliferativo previamente observado no ensaio de MTT pode ter contribuído para a redução no fechamento da ferida, somando-se ao possível efeito antimigratório direto do extrato. Além disso, estudos anteriores com produtos naturais em linhagens HPV-positivas (HeLa, SiHa e Caski) demonstraram redução da expressão de mRNA das proteínas E6 e E7, inibição de sua interação com p53, restauração da função dessa proteína supressora tumoral, diminuição da proliferação e indução de apoptose (CELEGATO et al., 2020). Dessa forma, os dados obtidos sugerem que os compostos presentes no extrato possam interferir em mecanismos virais envolvidos na progressão tumoral.

A literatura descreve a atuação de flavonoides, como quercetina, taxifolina e rutina, em células infectadas por HPV, destacando sua capacidade de modular vias associadas à oncogênese viral. Esses compostos têm sido relacionados à regulação da expressão de p53, à modulação da atividade de proteínas virais e à indução de apoptose (CLEMENTE-SOTO et al., 2019; GOMES et al., 2022; IMANI et al., 2021). Tais achados evidenciam o potencial dos metabólitos fenólicos como moduladores de mecanismos envolvidos na progressão do câncer cervical. Além disso, flavonoides apresentam propriedades antioxidantes relevantes, relacionadas à presença de grupos hidroxila em sua estrutura, que contribuem para a neutralização de espécies reativas de oxigênio e redução do estresse oxidativo (MIR et al., 2024).

Compostos como taxifolina, quercetina e rutina têm sido amplamente investigados por suas diversas atividades biológicas, incluindo efeitos anti-inflamatórios, antioxidantes e potencial anticancerígeno, geralmente associados a baixa toxicidade em células não tumorais (DAS et al., 2021; SHAFABAKHSH; ASEMI, 2019; PANDEY et al., 2021). Outros flavonoides, como apigenina e kaempferol, também demonstraram capacidade de inibir o crescimento de células de carcinoma cervical, incluindo as linhagens HeLa e SiHa, principalmente por meio da indução de apoptose (KASHAFI et al., 2017; TU et al., 2016; ZHENG; CHIANG; LIN, 2005).

De forma semelhante, a rutina é bastante descrita na literatura quanto ao seu potencial antitumoral. Sua atuação é descrita em diferentes tipos de câncer, incluindo pulmão, próstata, colorretal, mama, fígado, glioblastoma, melanoma, osteossarcoma, ovário, leucemia, cervical e pancreático, por meio de mecanismos que envolvem indução de apoptose, modulação da resposta imune e redução da migração celular, culminando na diminuição da motilidade tumoral (PANDEY et al., 2021). Outros flavonoides, como apigenina e kaempferol, também demonstraram capacidade de inibir o crescimento de células de carcinoma cervical humano, incluindo as linhagens HeLa e SiHa, principalmente por meio da ativação de vias apoptóticas (KASHAFI et al., 2017; TU et al., 2016; ZHENG; CHIANG; LIN, 2005). Esses dados sugerem que tais compostos podem atuar como agentes terapêuticos adjuvantes promissores no tratamento do câncer cervical. Além disso, o kaempferol e seus derivados glicosilados apresentam uma gama ampla de atividades biológicas, incluindo efeitos cardioprotetores, neuroprotetores, anti-inflamatórios, antidiabéticos, antioxidantes, antimicrobianos e antitumorais (IMRAN et al., 2019; CALDERON-MONTAÑO et al., 2011), o que amplia ainda mais o interesse por essa classe de metabólitos.

Estudos anteriores demonstram que o eriodictiol apresenta importante atividade antioxidante. Esse flavonoide tem sido descrito como capaz de preservar a função mitocondrial em células de carcinoma hepatocelular humano (HepG2), promovendo redução significativa dos níveis intracelulares de espécies reativas de oxigênio (ROS) e da peroxidação lipídica (LIANG et al., 2017). Além disso, o eriodictiol também foi avaliado em linhagens de câncer de pulmão, nas quais foi observado que o composto induziu apoptose mediada pela via mitocondrial, além de provocar parada do ciclo celular na fase G2/M. Esses efeitos foram associados à inibição da via de sinalização m-TOR/PI3K/Akt após o tratamento com o flavonoide (ZHANG; ZHANG; NI, 2020).

Outro flavonoide amplamente estudado é a apigenina, que tem sido apontada como um composto com elevado potencial terapêutico frente a diversas doenças (MINDA et al., 2020). Evidências da literatura indicam que esse metabólito apresenta múltiplos efeitos biológicos, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, hipotensoras, hipoglicemiantes e hipolipemiantes, além de atuar na regulação da resposta imunológica e na proteção de diferentes órgãos, como coração, cérebro, fígado e pulmões (ZHOU et al., 2017). No contexto oncológico, diversos estudos têm investigado os efeitos da apigenina tanto em culturas celulares *in vitro* quanto em modelos experimentais *in vivo*, demonstrando seu potencial na modulação de processos relacionados à proliferação e à sobrevivência celular.

Considerando esses aspectos, os resultados obtidos neste estudo sugerem que o extrato de *Fridericia platyphylla*, por apresentar compostos como rutina, derivados de quercetina e outros flavonoides glicosilados, pode exercer efeitos anticancerígenos por meio de diferentes mecanismos moleculares. Entre esses mecanismos destacam-se a restauração da expressão da proteína p53 e a indução de apoptose (CLEMENTE-SOTO et al., 2019; GOMES et al., 2022; IMANI et al., 2021), bem como a modulação da resposta imune e a inibição da migração celular, o que contribui para a redução da motilidade das células tumorais (PANDEY et al., 2021). Além disso, a presença desses compostos também pode estar relacionada à atividade antioxidante do extrato, favorecendo a neutralização de espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, reduzindo danos ao DNA e processos associados à carcinogênese (MIR et al., 2024).

No presente estudo, foram identificados principalmente derivados glicosilados desses flavonoides. Embora as formas agliconas não tenham sido detectadas diretamente, é possível que, após processos metabólicos, esses glicosídeos liberem suas formas ativas, o que pode contribuir para os efeitos biológicos observados. Além disso, flavonoides glicosilados podem apresentar vantagens farmacocinéticas, como maior solubilidade e menor toxicidade (HU et al., 2025; AKHLAGHI; FOSHATI, 2017).

Dessa forma, os resultados obtidos sugerem que a atividade citotóxica observada para o extrato de *Fridericia platyphylla* pode estar associada, ao menos em parte, à presença de compostos fenólicos bioativos. No entanto, essa relação ainda é indireta, sendo necessários estudos adicionais para elucidar os compostos responsáveis e os mecanismos envolvidos.

Nesse contexto, os ensaios de citotoxicidade desempenham um papel importante na avaliação da segurança e da eficácia de extratos vegetais, pois permitem verificar seu impacto sobre a viabilidade celular em diferentes tipos de células. Esse tipo de abordagem contribui para identificar substâncias que atuem preferencialmente sobre células tumorais, reduzindo possíveis efeitos adversos sobre células normais (VELEVA et al., 2016).

Em um estudo relacionado, foram investigados os efeitos citotóxicos de diferentes extratos em linhagens celulares não tumorais, como MDCK II (células epiteliais renais de cães) e RPE1 (células epiteliais da retina humana). A análise concentrou-se na avaliação da viabilidade e das alterações morfológicas após o tratamento com quatro extratos distintos (A, B, C e D) (VELEVA et al., 2016). Observou-se que os extratos A, B e C, caracterizados pela presença predominante de glicosídeos flavonoides e ácidos fenólicos, apresentaram maior seletividade e menor toxicidade para células não cancerosas. Em contraste, o extrato D, que possuía maior concentração de flavonoides na forma aglicona, apresentou citotoxicidade mais acentuada (VELEVA et al., 2016).

Por fim, é importante considerar que grande parte dessas evidências deriva de estudos realizados *in vitro*, o que limita a extrapolação direta dos resultados para aplicações clínicas. Dessa forma, torna-se necessário o desenvolvimento de investigações adicionais, incluindo ensaios *in vivo* e estudos mecanísticos mais detalhados, a fim de confirmar e compreender de forma mais aprofundada os efeitos observados. Os resultados apresentados nesta seção, incluindo a caracterização química do extrato de *F. platyphylla*, foram publicados por Brito et al. (2025) e encontram-se disponíveis no Apêndice A.

5.5 Estudo de toxicidade *in vivo* em larvas de *T. molitor*

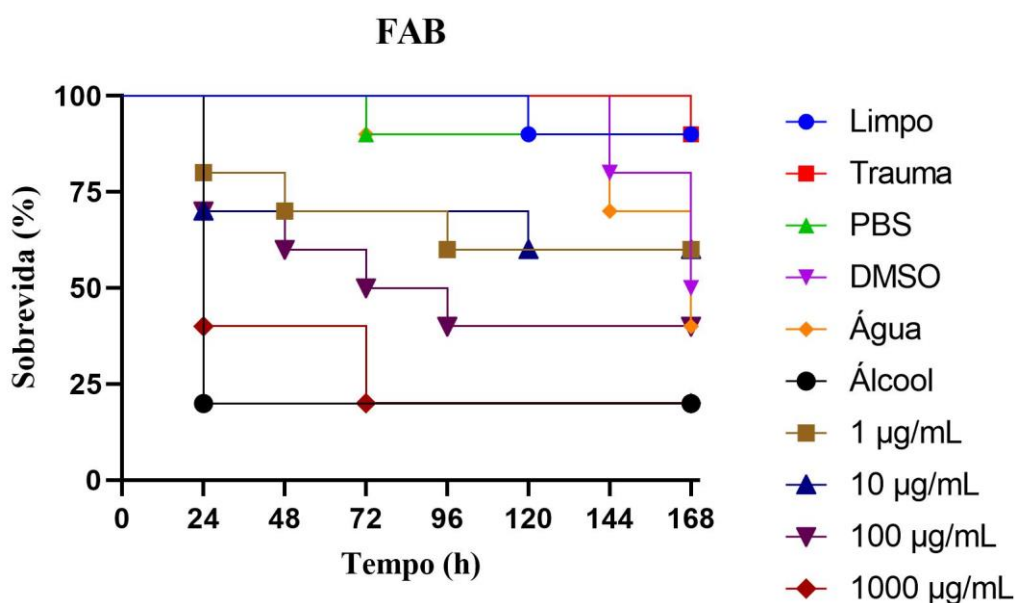
O ensaio de toxicidade em *Tenebrio molitor* tem se destacado como um modelo alternativo para estudos *in vivo* por apresentar características que favorecem sua utilização em ensaios experimentais. Entre essas características estão o baixo custo de manutenção, a facilidade de manipulação e a capacidade de sobreviver à incubação em temperaturas próximas a 37 °C. Seu tamanho também facilita a manipulação e a coleta de fluidos, permitindo a avaliação de diferentes parâmetros fisiológicos (SILVA et al., 2022). Dessa forma, *T. molitor* constitui uma alternativa viável aos modelos vertebrados em estudos preliminares de toxicidade e atividade biológica.

Nas concentrações de 1 e 10 $\mu\text{g mL}^{-1}$, foram registradas quatro mortes ao longo das primeiras 120 horas (5 dias) de experimento, não sendo observados novos óbitos nas 48 horas subsequentes, completando o período total de 168 horas (7 dias). Esse comportamento sugere que, em baixas concentrações, o extrato FAB apresenta baixa letalidade, com os eventos de mortalidade concentrados predominantemente nos dias iniciais de exposição.

Em contrapartida, nas concentrações mais elevadas (100 e 1.000 $\mu\text{g mL}^{-1}$), foram observadas 6 e 8 mortes, respectivamente, já nas primeiras 96 horas (4 dias), sem registros adicionais nos dias finais do ensaio. Esse perfil indica que concentrações mais altas do extrato estão associadas a um aumento da toxicidade aguda, evidenciado pela ocorrência de mortalidade mais precoce quando comparada às concentrações menores (Figura 25).

A análise comparativa com os grupos controle permitiu contextualizar os efeitos observados. No controle limpo (larvas não manipuladas), foi registrada apenas uma morte no 5º dia experimental. Já no controle trauma, no qual houve apenas estímulo mecânico com seringa, sem inoculação, ocorreu apenas uma morte no 7º dia, sugerindo que o procedimento isolado exerceu baixa interferência na sobrevivência das larvas.

Figura 25 - Avaliação da toxicidade aguda do extrato etanólico de *Fridericia platyphylla* em larvas de *T.molitor*



Em relação ao grupo tratado com DMSO, foram registradas duas mortes após 144 horas e três mortes ao final de 168 horas. Considerando que o DMSO é descrito como um

solvente de baixa toxicidade, esses resultados indicam impacto limitado sobre a viabilidade dos organismos. No grupo tratado com água, observaram-se seis mortes, embora não tenham sido detectadas alterações fisiológicas visíveis nas larvas; assim, é possível que esses óbitos estejam associados a condições de estresse experimental. Destaca-se ainda que o grupo exposto ao álcool apresentou mortalidade imediata e elevada, evidenciando a toxicidade intrínseca desse solvente, diferindo dos demais grupos controle avaliados.

A toxicidade observada no ensaio com larvas de *Tenebrio* foi maior nas concentrações mais elevadas do extrato hidroetanólico de *F. platyphylla*, especialmente entre 100 e 1000 µg/mL, enquanto as menores concentrações avaliadas (1–10 µg/mL) apresentaram menor toxicidade, com percentual de sobrevivência superior a 60%. Quando esses resultados são comparados aos obtidos no ensaio de citotoxicidade em células HeLa e SiHa (Figura 23), observa-se que concentrações intermediárias, entre 60 e 100 µg/mL, também foram capazes de promover um efeito citotóxico relevante nas células tumorais.

Dessa forma, a avaliação de concentrações intermediárias do extrato torna-se importante, buscando identificar uma faixa na qual seja possível obter um efeito citotóxico sobre as células cancerosas sem que esse efeito seja acompanhado por elevada toxicidade no organismo-modelo. Essa relação é relevante para a avaliação do potencial do extrato como possível agente terapêutico.

Vale ressaltar que o uso de *Tenebrio molitor* tem sido amplamente empregado em ensaios de triagem toxicológica de compostos bioativos, uma vez que essas larvas apresentam respostas fisiológicas e imunológicas comparáveis, em nível básico, às observadas em organismos superiores, constituindo um modelo experimental útil e prático para avaliações preliminares de toxicidade.

6.0 Conclusão

Os resultados obtidos neste estudo mostram que o extrato etanólico das folhas de *Fridericia platyphylla* (FAB) apresenta potencial atividade citotóxica. Observou-se uma redução da viabilidade celular nas linhagens HeLa e SiHa de maneira dependente tanto da concentração quanto do tempo de exposição. Esses efeitos podem estar relacionados à presença de diferentes classes de metabólitos secundários no extrato, especialmente derivados de ácidos fenólicos, flavonoides glicosilados e agliconas de flavonas, que possivelmente atuam de forma sinergicamente, contribuindo para a atividade antitumoral observada.

Embora compostos do tipo braquidinas sejam frequentemente associados às atividades biológicas relatadas para flores e raízes de *F. platyphylla*, os resultados deste trabalho demonstram que o extrato obtido das folhas, mesmo sem a presença dessas substâncias, ainda apresenta efeitos biológicos relevantes. Esse achado reforça a importância de outros compostos bioativos presentes no extrato foliar, sugerindo que eles também desempenham um papel significativo na atividade observada.

Dessa forma, os resultados obtidos com o FAB indicam que o extrato de folhas de *F. platyphylla* pode representar uma fonte promissora de compostos bioativos com potencial aplicação no desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas voltadas ao tratamento do câncer do colo do útero. No entanto, para uma melhor compreensão dos mecanismos envolvidos e para confirmar o potencial terapêutico observado, são necessários estudos adicionais, incluindo investigações mais aprofundadas sobre os mecanismos moleculares de ação. Essas abordagens poderão contribuir para validar a eficácia e a segurança do extrato, bem como ampliar as perspectivas de utilização de produtos naturais no desenvolvimento de novas estratégias anticâncer.

7.0 Referências

- Singh, D.; Gupta, M.; Sarwat, M.; Siddique, H. R.; Crit. Rev. Oncol. Hematol. 2022, 176, 103751. [<https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2022.103751>]
- Sobti, R. C.; Thakur, M.; Kaur, T. In Molecular Biomarkers for Cancer Diagnosis and Therapy; Sobti, R.C.; Sugimura, H.; Sobti, A. (eds); Singapore: Springer Nature, Singapore, 2024. [https://doi.org/10.1007/978-981-99-3746-2_3]
- Asma, S. T.; Acaroz, U.; Imre, K.; Morar, A.; Shah, S. R. A.; Hussain, S. Z.; Arslan-Acaroz, D.; Demirbas, H.; Hajrulai-Musliu, Z.; Istanbulgil, F. R.; Soleimanzadeh, A.; Morozov, D.; Zhu, K.; Herman, V.; Ayad, A.; Athanassiou, C.; Ince, S.; Cancers. 2022, 14, 6263. [<https://doi.org/10.3390/cancers14246203>]
- Shoaib, S.; Ansari, M. A.; Ghazwani, M.; Hani, U.; Jamous, Y. F.; Alali, Z.; Wahab, S.; Ahmad, W.; Weir, S. A.; Alomary, M. N.; Yusuf, N.; Islam, N.; Cancers. 2023, 15, 697. [<https://doi.org/10.3390/cancers15030697>]
- Bozgeyik, E.; Bozgeyik, I.; Pathol., Res. Pract. 2023, 248, 154693. [<https://doi.org/10.1016/j.prp.2023.154693>]
- Kaehler, M. *Fridericia* in Flora e Funga do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB113396>.
- Bertanha, C. S.; Gimenez, V. M. M.; Furtado, R. A.; Tavares, D. C.; Cunha, W. R.; Silva, M. L. A.; Januario, A. H.; Borges, A.; Kawano, D. F.; Parreira, R. L. T.; Pauletti, P. M.; J. Braz. Chem. Soc. 2013, 31, 51. [<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20190248>]
- Do Nascimento, J. R.; Miranda, J. A. M.; Vieira, F. C.; Rodrigues, D. P.; Vasconcelos, L. N.; Filho, J. L. P.; Lopes, A. C. C. B.; Tangerina, M. M. P.; Vilegas, W.; da Rocha, C. Q.; Pharmaceuticals 2022, 15, 658. [<https://doi.org/10.3390/ph15060658>]
- Rosário, M. S. D.; Mannocho-Russo, H.; Santos, A. L. D.; Pinheiro, A. A.; Vasconcelos, L. N.; Santos, A. P. S.; de Oliveira, L. T.; Martins, M. M.; Andrade, M. S.; Nascimento, M. D. S. B.; Lima, J. A.; Bolzani, V. S.; da Rocha, C. Q.; J. Braz. Chem. Soc. 2025, 36, e-20240132. [<https://doi.org/10.21577/0103-5053.20240132>]
- Maciel-Silva, V. L.; da Rocha, C. Q.; Alencar, L. M. R.; Castelo-Branco, P. V.; Sousa, I. H.; Azevedo-Santos, A. P.; Vale, A. A. M.; Monteiro, S. G.; Soares, R. E. P.; Guimarães,

S. J. A.; Do Nascimento, J. R.; Pereira, S. R. F.; Drug Chem. Toxicol. 2023, 46, 665. [<https://doi.org/10.1080/01480545.2022.2080217>]

Nunes, H. L.; Tuttis, K.; Serpeloni, J. M.; Do Nascimento, J. R.; Da Rocha, C. Q.; Silva, V. A. O.; Lengert, A. V. H.; Reis, R. M.; De Syllos Cólus, I. M.; J. Toxicol. Environ. Heal. - Part A 2020, 83, 547. [<https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1784339>]

[12] De Oliveira, L. C. B.; Ribeiro, D. L.; Nascimento, J. R.; da Rocha, C. Q.; Cólus, I. M. S.; Serpeloni, J. M.; Chem. Biol. Drug Des. 2022, 100, 747. [<https://doi.org/10.1111/cbdd.14112>]

FISCHER, E.; THEISEN, I. & LOHMANN, L.G. Bignoniaceae. In: KUBITZKI, K. & KADEREIT, J. W. The families and genera of vascular plants. Heidelberg, v. 7, p. 9-98. 2004.

Rocha, C. Q.; Faria, F. M.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S. N.; Kitano, B. T.; Ghilardi, A. F.; Luiz Ferreira, A.; de Almeida, A. C. A.; Dunder, R. J.; Souza-Brito, A. R. M.; Hamburger, M.; Vilegas, W.; Queiroz, E. F.; Wolfender, J. L.; Phytochemistry 2017, 135, 93. [<https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.12.002>]

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (Brasil). Estimativa 2026: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA, 2026. Disponível em: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/noticias/2026/inca-estima-781-mil-novos-casos-de-cancer-por-ano-no-brasil-entre-2026-e-2028>.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Câncer**. Brasília, DF: Ministério da Saúde, [s.d.]. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer>. Acesso em: 21 jun. 2026.

FERLAY, J. *et al.* Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. **European Journal of Cancer**, v. 49, n. 6, p. 1374–1403, 2013. DOI: 10.1016/j.ejca.2012.12.027.

CUNHA, F. F. da; VASCONCELOS, E. V.; SILVA, S. É. D. da; FREITAS, K. de O. Representações de pacientes oncológicos sobre o tratamento de quimioterapia antineoplásica. **Revista de Pesquisa: Cuidado é Fundamental Online**, Rio de Janeiro, v. 9, n. 3, p. 840–847, 2017. DOI: 10.9789/2175-5361.2017.v9i3.840-847.

DA SILVA, B. S.; DE QUEIROZ, J. N.; DA SILVA, R. C.; FRANCISCO, J. R. de S. Ações adotadas pelas empresas da b3 alinhadas com os 17 objetivos de desenvolvimento sustentável (ods): uma análise dos relatórios de sustentabilidade. **Revista Mineira de Contabilidade**, [S. l.], v. 22, n. 2, p. 37–50, 2021. DOI: 10.51320/rmc.v22i2.1217. Disponível em: <https://revista.crcmg.org.br/rmc/article/view/1217>.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. *Objetivos de Desenvolvimento Sustentável*. Brasília, DF: Nações Unidas Brasil, [s. d.]. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/sdgs>. Acesso em: 2 ago. 2026.

MENEGAZ, Jouhanna do Carmo; TRINDADE, Letícia de Lima; SANTOS, José Luís Guedes dos. Entrepreneurship in Nursing: contribution to the Health and Well-being Sustainable Development Goal. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 29, n. 1, p. e61970, 2021. DOI: 10.12957/reuerj.2021.61970. Disponível em: <https://www.e-publicacoes.uerj.br/enfermagemuerj/article/view/61970>.

MUZY, J.; CASTANHEIRA, D.; ROMERO, D.. Análise da qualidade da informação da mortalidade prematura por doenças crônicas não transmissíveis e sua utilização nos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 29, n. spe, p. 152–164, 2021.

NAÇÕES UNIDAS BRASIL. *Agenda 2030 para o Desenvolvimento Sustentável*. Brasília, DF: Nações Unidas Brasil, 2015. Disponível em: <https://brasil.un.org/pt-br/91863-agenda-2030-para-o-desenvolvimento-sustent%C3%A1vel>. Acesso em: 2 ago. 2026.

LOPES, C. de O.; MAS, J. R. I.; ZÂNGARO, R. A. Prevenção da xerostomia e da mucosite oral induzidas por radioterapia com uso do laser de baixa potência. **Radiologia Brasileira**, v. 39, n. 2, p. 131–136, 2006.

ANDRADE, K. B. S. de *et al.* Consulta de enfermagem: avaliação da adesão ao autocuidado dos pacientes submetidos à radioterapia. **Revista Enfermagem UERJ**, Rio de Janeiro, v. 22, n. 5, p. 622–628, 2015. DOI: 10.12957/reuerj.2014.11227.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Dados e números sobre câncer do colo do útero: relatório anual 2023**. Rio de Janeiro: INCA, 2023. Disponível em:

https://www.inca.gov.br/sites/ufu.sti.inca.local/files/media/document/dados_e_numeros_colo_22marco2023.pdf. Acesso em: 23 jun. 2026.

INSTITUTO NACIONAL DE CÂNCER JOSÉ ALENCAR GOMES DA SILVA (INCA). **Nota técnica para os gestores do SUS sobre a mudança do método do rastreamento do câncer do colo do útero no Brasil**. Rio de Janeiro: INCA, 2024. Disponível em: <https://www.inca.gov.br/publicacoes/notas-tecnicas/nota-tecnica-para-os-gestores-do-sus-sobre-mudanca-do-metodo-do>. Acesso em: 23 jun. 2026.

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE (OPAS). **Estrategia mundial para acelerar la eliminación del cáncer del cuello uterino como problema de salud pública y sus objetivos y metas conexos para el periodo 2020-2030**. Washington, DC: OPAS, 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/es/documentos/estrategia-mundial-para-acelerar-eliminacion-cancer-cuello-uterino-como-problema-mundial>. Acesso em: 25 jun. 2026.

TSUCHIYA, Carolina; LAWRENCE, Tatiana; KLEN, Mariana; FERNANDES, Roberta; ALVES, Marcia Regina. **O câncer de colo do útero no Brasil: uma retrospectiva sobre as políticas públicas voltadas à saúde da mulher**. *Jornal Brasileiro de Economia da Saúde*, v. 9, n. 1, p. 137-147, 2017. DOI: 10.21115/JBES.v9.n1.p137-47.

SANTOS, Larissa Nascimento dos; CASTANEDA, Luciana; AGUIAR, Suzana Sales de; THULER, Luiz Claudio Santos; KOIFMAN, Rosalina Jorge; BERGMANN, Anke. **Qualidade de vida relacionada à saúde em mulheres com câncer de colo do útero**. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*, v. 41, n. 4, p. 242-248, 2019. DOI: 10.1055/s-0039-1688705.

Menezes, S. I. A.; et al.; *Rev. Contexto & Saúde*. 2025, 25, e15190. [https://doi.org/10.21527/2176-7114.2025.50.15190]

Butterweck, V.; Nahrstedt, A.; *Planta Med.* 2012, 78, 747-754. [http://dx.doi.org/10.1055/s-0031-1298434]

GANDOLPHI, G. BITTENCOURT JR, N. S. Sistema reprodutivo do Ipê-Branco – Tabebuia róseo-alba (Ridley) Sandwith (Bignoniaceae) *Acta bot. Bras.* 24(3): 840-851.2010.

Mattos, Juliana Ribeiro de. Bignoniaceae, cultivada no arboreto do Jardim Botânico do Rio de Janeiro : a família do ipê [livro eletrônico] / Juliana Ribeiro de Mattos, Lúcia G. Lohmann, Marcus A. Nadruz Coelho. 1. ed. – Rio de Janeiro : Vertente edições, 2019. pdf.

LOHMANN, L.G. 2010. Bignoniaceae in Catálogo de Plantas e Fungos do Brasil, volume 1. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. RJ

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas do Brasil. 5. ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 2008. v. 1.

CHAGAS JUNIOR, J. M. DAS .; CARVALHO, D. A. DE .; MANSANARES, M. E.. A família Bignoniaceae Juss. (Ipês) no município de Lavras, Minas Gerais. CERNE, v. 16, n. 4, p. 517–529, out. 2010.

HIRUMA-LIMA, C. A.; DI STASI, L. C. Scrophulariales medicinais. In: __. Plantas medicinais na Amazônia e na Mata Atlântica. São Paulo: Unesp, 2002. p. 449-452.

G. LOHMANN, Lúcia. Checklist das Bignoniaceae do estado de Mato Grosso do Sul. Iheringia, Série Botânica., [S. l.], v. 73, p. 157–162, 2018. DOI: 10.21826/2446-8231201873s157.

HENRIQUE, C. Y. et al.. O GÊNERO *Fridericia* (BIGNONIACEAE): COMPOSIÇÃO QUÍMICA E POTENCIAL BIOLÓGICO. Química Nova, v. 47, n. 1, p. e–20230088, 2024.

CARVALHO, Juliana Cajado Souza. *Fridericia* Mart. emend. L.G. Lohmann (Bignoniaceae): estudo fitoquímico e avaliação de bioatividades. 2023. Tese (Doutorado em Botânica) - Instituto de Biociências, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2023. doi:10.11606/T.41.2023.tde-11092023-142013.

Lohmann, Lucia & Taylor, Charlotte. A New Generic Classification of Tribe Bignonieae (Bignoniaceae). Annals of the Missouri Botanical Garden. 99. 348-489. (2014). 10.3417/2003187.

PAULETTI, P. M.; BOLZANI, V. DA S.; YOUNG, M. C. M.. Constituintes químicos de *Arrabidaea samydoides* (Bignoniaceae). Química Nova, v. 26, n. 5, p. 641–643, 2003.

ROCHA, V. P. C. et al. Antileishmanial Activity of Dimeric Flavonoids Isolated from *Arrabidaea brachypoda*. Molecules (Basel, Switzerland), v. 24, n. 1, p. 1, 2019.

ALCERITO, T. et al. Foliar epicuticular wax of *Arrabidaea brachypoda*: flavonoids and antifungal activity. *Biochemical systematics and ecology*, v. 30, n. 7, p. 677–683, 2002.

PARQUE NATURAL DAS ORQUÍDEAS, 2021. Galeria de imagens. Disponível em: <https://parquenaturaldasorquideas.com.br/galeria-de-imagens/>.

DA ROCHA, C. Q. et al. Dimeric flavonoids from *Arrabidaea brachypoda* and assessment of their anti-Trypanosoma cruzi activity. *Journal of natural products*, v. 77, n. 6, p. 1345–1350, 2014.

DA ROCHA, C. Q. et al. Gastroprotective effects of hydroethanolic root extract of *Arrabidaea brachypoda*: Evidences of cytoprotection and isolation of unusual glycosylated polyphenols. *Phytochemistry*, v. 135, p. 93–105, 2017.

RODRIGUES, V. P. et al. Involvement of opioid system, TRPM8, and ASIC receptors in antinociceptive effect of *Arrabidaea brachypoda* (DC) Bureau. *International journal of molecular sciences*, v. 18, n. 11, p. 2304, 2017.

Denizot, F.; Lang, R.; J. *Immunol. Methods* 1986, 89, 271. [[https://doi.org/10.1016/0022-1759\(86\)90368-6](https://doi.org/10.1016/0022-1759(86)90368-6)]

GraphPad Prism, version 7.0; GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA, 2018.

Silva, A.F.d.; Farias, J.R.; Franco, D.C.G.; Galiza, A.A.; Motta, E.P.; Oliveira, A.d.S.; Vasconcelos, C.C.; Cartágenes, M.d.S.d.S.; Rocha, C.Q.d.; Silva, M.C.P.d.; Lopes, A.J.O.; Nascimento, F.R.F.; Monteiro, C.A.; Guerra, R.N.N. Anti-Candida albicans Activity of Ononin and Other Secondary Metabolites from *Platonia insignis* MART. *Metabolites* 2022, 12, 1014. <https://doi.org/10.3390/metabo12111014>

Lin, L. Z.; Harnly, J. M.; J. *Agric. Food Chem.* 2008, 56, 10105. [<https://doi.org/10.1021/jf802412m>]

Olennikov, D. N.; Kashchenko, N. I.; Chirikova, N. K.; Vasil'Eva, A. G.; Gadimli, A. I.; Isaev, J. I.; Vennos, C.; *Antioxidants* 2019, 8. [<https://doi.org/10.3390/antiox8080307>]

Liu, T.; Wu, X.; Dong, L.; Li, J.; Zhao, L.; Zhang, C.; Yang, R.; Song, G.; *Microchem. J.*, 2024, 201, 110514. [<https://doi.org/10.1016/j.microc.2024.110514>]

Marcha, R. E.; Lewars, E. G.; Stacey, C. J.; Miao, Xiu-Sheng; Zhao, Xiaoming; Metcalfe, C. D. A comparison of flavonoid glycosides by electrospray

tandem mass spectrometry. *International Journal of Mass Spectrometry*, v. 248, p. 61-85, 2006.

KARAR, Mohamed Elsadig; KUHNERT, Nikolai. UPLC-ESI-Q-TOF-MS/MS characterization of phenolics from *Crataegus monogyna* and *Crataegus laevigata* (hawthorn) leaves, fruits and their herbal derived drops (Crataegutt Tropfen). *Journal of Chemical Biology & Therapeutics*, v. 1, n. 1, p. 102, 2016. DOI: 10.4172/2572-0406.1000102.

CUYCKENS, Filip; CLAEYS, Magda. Mass spectrometry in the structural analysis of flavonoids. *Journal of Mass Spectrometry*, v. 39, n. 1, p. 1–15, 2004. DOI: 10.1002/jms.585. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/jms.585>. Acesso em: 10 ago. 2026.

GONÇALVES, F. M. B.; SOUSA, A. L. DE .; OLIVEIRA, R. R. DE .. Use of mass spectrometry as a tool for the search or identification of flavonoids in *Urticaceae*. *Rodriguésia*, v. 74, p. e01152022, 2023.

Llorent-Martinez, E. J.; Spinola, V.; Gouveia, S.; Castilho, P. C.; *Ind. Crops Prod.* 2015, 69, 80. [<http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.02.014>]

Gouveia, S. C.; Castilho, P. C.; *Ind. Crops Prod.* 2013, 45, 170. [<https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.12.022>]

Ozarowski, M.; Piasecka, A.; Paszel-Jaworska, A.; Chaves, D. S. A.; Romaniuk, A.; RybczynskaM.; Gryszczynska, A.; Sawikowska, A.; Kachlicki, P.; Mikolajczak, P. L.; Seremak-Mrozikiewicz, A.; Klejewski, A.; Thiem, B.; *Rev. Bras. Farmacogn.* 2018, 28, 179. [<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2018.01.006>]

Dou, Y.; Shu, L.; Jia, X.; Yao, Y.; Chen, S.; Xu, Y.; Li, Y.; *J. Mass Spectrom.* 2023, 58, e4978. [<https://doi.org/10.1002/jms.4978>]

Tiberti, L. A.; Yariwake, J. H.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K.; *J. Braz. Chem. Soc.* 2007, 18, 100. [<https://doi.org/10.1590/S0103-50532007000100011>]

Zhang, J. Q.; Fu, X. M.; Zhuo, Y.; Yang, J. N.; Hao, N.; Wang, W. J.; Hu, Y. H.; Fang, J. S.; *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 2024, 49, 4672-4686. [<https://link.cnki.net/doi/10.19540/j.cnki.cjcmm.20240426.301>]

- Patras, M. A.; Davalos, J. Z.; Kuhnert, N.; J. Mass Spectrom. 2023, 58, e4972. [<https://doi.org/10.1002/jms.4972>]
- Leichtweis, M. G.; Molina, A. K.; Pires, T. C. S.; Dias, M. I.; Calhelha, R.; Bachari, K.; Ziani, B. E. C.; Oliveira, M. B. P. P.; Pereira, C.; Barros, L.; Molecules 2022, 27, 1. [<https://doi.org/10.3390/molecules27238366>]
- Yang, P.; Xu, F.; Li, H. F.; Wang, Y.; Li, F. C.; Shang, M. Y.; Liu, G. X.; Wang, X.; Cai, S. Q.; Molecules 2016, 21. [<https://doi.org/10.3390/molecules21091209>]
- Escobar-Avello, D.; Lozano-Castellón, J.; Mardones, C.; Pérez, A. J.; Saéz, V.; Riquelme, S.; Von Baer, D.; Vallverdú-Queralt, A.; Molecules 2019, 24. [<https://doi.org/10.3390/molecules24203763>]
- Ma, Q.; Xie, H.; Li, S.; Zhang, R.; Zhang, M.; Wei, X.; J. Agric. Food Chem. 2014, 62, 1073. [<https://doi.org/10.1021/jf405750p>]
- Franconi, R.; Massa, S.; Paolini, F.; Vici, P.; Venuti, A.; Cancers 2020, 12, 1. [<https://doi.org/10.3390/cancers12113101>]
- Kulmány, Á. E.; Frank, É.; Papp, D.; Szekeres, A.; Szebeni, G. J.; Zupkó, I.; J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2021, 214. [<https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2021.105990>]
- Celegato, M.; Messa, L.; Goracci, L.; Mercorelli, B.; Bertagnin, C.; Spyarakis, F.; Suarez, I.; Cousido-Siah, A.; Travé, G.; Banks, L.; Cruciani, G.; Palù, G.; Loregian, A.; Cancer Lett. 2020, 470, 115. [<https://doi.org/10.1016/j.canlet.2019.10.046>]
- Fatima, I.; Kanwal, S.; Mahmood, T.; Dose-Response 2019, 17, 1. [<http://dx.doi.org/10.1177/1559325818813227>]
- Nwafor, E. O.; Lu, P.; Zhang, Y.; Liu, R.; Peng, H.; Xing, B.; Liu, Y.; Li, Z.; Zhang, K.; Zhang, Y.; Liu, Z.; Transl. Oncol. 2022, 15. [<https://doi.org/10.1016/j.tranon.2021.101294>]
- Xie, J. Z.; Xu, H. J.; Zhang, Q.; Wu, Z.; Wu, X. D.; Li, X. H.; Tan, Z., Y.; Xie, Y. F.; Qiu, L.; Chem. Biodivers 2023, 20, e202200899. [<https://doi.org/10.1002/cbdv.202200899>]

Rozatto, M. R.; Determinação da atividade antimicrobiana *in vitro* de extratos, frações e compostos isolados de *Arrabidaea brachypoda*; Dissertação, Universidade Estadual Paulista (UNESP), Araraquara, 2012.

Grada, A.; Otero-Vinas, M.; Prieto-Castrillo, F.; Obagi, Z.; Falanga, V.; J. Invest. Dermatol. 2017, 137, e11. [<https://doi.org/10.1016/j.jid.2016.11.020>]

Main, K. A.; Mikelis, C. M.; Doçi, C. L.; *In Vitro* Wound Healing Assays to Investigate Epidermal Migration; Turksen, K. Eds.; Humana: New York, NY 2019. [https://doi.org/10.1007/7651_2019_235]

Sak, K.; Asian Pacific J. Cancer Prev. 2014, 15, 8007. [<https://doi.org/10.7314/APJCP.2014.15.19.8007>]

Meuris, F.; Gaudin, F.; Aknin, M. L.; Hémon, P.; Berrebi, D.; Bachelerie, F.; J. Invest. Dermatol. 2016, 136, 473. [<https://doi.org/10.1016/j.jid.2015.11.004>]

Clemente-Soto, A. F.; Salas-Vidal, E.; Milan-Pacheco, C.; Sánchez-Carranza, J. N.; Peralta-Zaragoza, O.; González-Maya, L.; Mol. Med. Rep. 2019, 19, 2097. [<https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9850>]

Gomes, D.; Yaduvanshi, S.; Silvestre, S.; Duarte, A. P.; Santos, A. O.; Soares, C. P.; Kumar, V.; Passarinha, L.; Sousa, Â.; Cancers 2022, 14. [<https://doi.org/10.3390/cancers14122834>]

Imani, A.; Maleki, N.; Bohlouli, S.; Kouhsoltani, M.; Sharifi, S.; Maleki Dizaj, S.; Phyther. Res. 2021, 35, 2500. [<https://doi.org/10.1002/ptr.6977>]

Mir, S. A.; Dar, A.; Hamid, L.; Nisar, N.; Malik, J. A.; Ali, T.; Bader, G. N.; Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov. 2024, 6. [<https://doi.org/10.1016/j.crphar.2023.100167>]

Das, A.; Baidya, R.; Chakraborty, T.; Samanta, A. K.; Roy, S.; Biomed. Pharmacother. 2021, 142. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112004>]

Shafabakhsh, R.; Asemi, Z.; J. Ovarian Res. 2019, 12, 1. [<https://doi.org/10.1186/s13048-019-0530-4>]

Pandey, P.; Khan, F.; Qari, H. A.; Oves, M.; Pharmaceuticals 2021, 14. [<https://doi.org/10.3390/ph14111069>]

Kashafi, E.; Moradzadeh, M.; Mohamadkhani, A.; Erfanian, S.; *Biomed. Pharmacother.* 2017, 89, 573. [<https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.02.061>]

PIASECKA, Anna; SAWIKOWSKA, Aneta; KRAJEWSKI, Paweł; KACHLICKI, Piotr. Combined mass spectrometric and chromatographic methods for in-depth analysis of phenolic secondary metabolites in barley leaves. *Journal of Mass Spectrometry*, v. 50, n. 3, p. 513–532, 2015. DOI: 10.1002/jms.3557.

Tu, L. Y.; Bai, H. H.; Cai, J. Y.; Deng, S. P.; *Scanning* 2016, 38, 644. [<https://doi.org/10.1002/sca.21312>]

Zheng, P. W.; Chiang, L. C.; Lin, C. C.; *Life Sci.* 2005, 76, 1367. [<https://doi.org/10.1016/j.lfs.2004.08.023>]

Imran, M.; Salehi, B.; Sharifi-Rad, J.; Gondal, T. A.; Saeed, F.; Imran, A.; Shahbaz, M.; Fokou, P. V. T.; Arshad, M. U.; Khan, H.; Guerreiro, S. G.; Martins, N.; Estevinho, L. M.; *Molecules* 2019, 24, 1. [<https://doi.org/10.3390/molecules24122277>]

M. Calderon-Montano, J.; Burgos-Moron, E.; Perez-Guerrero, C.; Lopez-Lazaro, M.; *Mini-Reviews Med. Chem.* 2011, 11, 298. [<https://doi.org/10.2174/138955711795305335>]

Liang, Y.; Niu, H.; Limei, M.; Du, D.; Wen, L.; Xi, Q.; Huang, W.; *Mol. Med. Rep.* 2017, 16, 1298. [<https://doi.org/10.3892/mmr.2017.6743>]

Zhang, Y.; Zhang, R.; Ni, H.; *Arch. Med. Sci.* 2020, 16, 446. [<https://doi.org/10.5114/aoms.2019.85152>]

Minda, D.; Avram, S.; Pavel, I. Z.; Kis, B.; Ghitu, A.; Zupko, I.; Dehelean, C.; Buda, V.; Diaconeasa, Z.; Scurtu, A.; Vlad, A.; Danciu, C.; *Rev. Chim. (Bucharest, Rom.)* 2020, 71, 140. [<https://doi.org/10.37358/RC.20.2.7906>]

Zhou, X.; Wang, F.; Zhou, R.; Song, X.; Xie, M.; *J. Food Biochem.* 2017, 41. [<https://doi.org/10.1111/jfbc.12376>]

Hu, L.; Luo, Y.; Yang, J.; Cheng, C.; *Molecules.* 2025, 30, 1184. [<https://doi.org/10.3390/molecules30051184>]

Akhlaghi M, Foshati S. Bioavailability and Metabolism of Favonoids: A Review. *Int J Nutr Sci.* 2017; 2(4):180-184.

MACHADO, Leandro Batista. Uso da espectrometria de massas com ionização por eletrospray no estudo da influência da irrigação e da resistência ao fungo *Hemileia vastatrix* Berk. et Br. em grãos verdes de *Coffea arabica*. 2018. 94 f. Dissertação (Mestrado em Química) – Programa de Pós-Graduação em Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.di.2018.1106>

BRITO, Jhonathas Aparecido R. et al. Antiproliferative and anti-migratory activities of an extract from *Fridericia platyphylla* leaves and its molecular profile. **Plants**, Basel, v. 14, n. 17, p. 2693, 2025. DOI: 10.3390/plants14172693.

CHEN, Shi-Lin et al. Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chinese Medicine*, v. 11, n. 1, p. 37, 2016. DOI: 10.1186/s13020-016-0108-7. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s13020-016-0108-7>

Veleva, R. K.; Moskova-Doumanova, V.; Todorova, M.; Trendafilova, A.; Doumanov, J., Topouzova-Hristova, T.; J. BioSci. Biotechnol. 2016, 5, 219-224.

DO NASCIMENTO, J. R. et al. Electrochemical behavior of unusual dimeric flavonoids isolated from *Fridericia platyphylla*. *Journal of the Brazilian Chemical Society*, v. 32, n. 6, p. 1286–1293, 2021.

DA ROCHA, C. Q. et al. Oleanane-type triterpenoid: an anti-inflammatory compound of the roots of *Arrabidaea brachypoda*. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 25, n. 3, p. 228–232, 2015.

DE LIMA, C. A. et al. Antiproliferative activity of two unusual dimeric flavonoids, Brachyidin E and Brachyidin F, isolated from *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G. Lohmann: in vitro and molecular docking evaluation. *BioMed Research International*, v. 2022, p. 1–12, 2022.

REZENDE-JÚNIOR, L. M. et al. Chalcones isolated from *Arrabidaea brachypoda* flowers as inhibitors of NorA and MepA multidrug efflux pumps of *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, v. 9, n. 6, p. 351, 2020.

NAVARRO, M. O. P. et al. Fluopsin C for treating multidrug-resistant infections: in vitro activity against clinically important strains and *in vivo* efficacy against carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, art. 2431, 2019. DOI: 10.3389/fmicb.2019.02431.

SILVA, A. F. da *et al.* Anti-*Candida albicans* activity of ononin and other secondary metabolites from *Platonia insignis* Mart. **Metabolites**, v. 12, n. 11, art. 1014, 2022. DOI: 10.3390/metabo12111014.

APÊNDICE A – Artigo Científico Publicado

Article

Antiproliferative and Anti-Migratory Activities of an Extract from *Fridericia platyphylla* Leaves and Its Molecular Profile

Jhonathas Aparecido R. Brito ¹, Amanda de Jesus A. Miranda ¹, Victor Antonio S. Lima ¹ , Samuel dos Santos S. Buna ¹ , Marcelino S. do Rosário ², Rafael F. Lima ³, Monique M. Martins ³, Marcelo S. de Andrade ³ , Maria D. S. B. Nascimento ³, Vanderlan da Silva Bolzani ², Ana Paula Silva de Azevedo-Santos ⁴ , Josélia Alencar Lima ^{3,5}, Júlia Karla de A. M. Xavier ¹  and Cláudia Quintino da Rocha ^{1,*}

- ¹ Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís 65080-805, MA, Brazil; jhonathas.aparecido@discente.ufma.br (J.A.R.B.); miranda.amanda@discente.ufma.br (A.d.J.A.M.); vas.lima@discente.ufma.br (V.A.S.L.); samuel.buna@discente.ufma.br (S.d.S.S.B.); julia.xavier@icen.ufpa.br (J.K.d.A.M.X.)
- ² NuBBE, Departamento de Bioquímica e Química Orgânica, Instituto de Química, Universidade Estadual de São Paulo (UNESP), Araraquara 14800-900, SP, Brazil; marcelino.santos@unesp.br (M.S.d.R.); bolzaniv@iq.unesp.br (V.d.S.B.)
- ³ Laboratório de Cultura de Células (LCC), Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís 65080-805, MA, Brazil; rafaelfrancalima@gmail.com (R.F.L.); mm.martins@discente.ufma.br (M.M.M.); marcelo.andrade@ufma.br (M.S.d.A.); maria.asterro@ufma.br (M.D.S.B.N.); al.joselia@gmail.com (J.A.L.)
- ⁴ Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís 65080-805, MA, Brazil; ana.azevedo@ufma.br
- ⁵ Programa de Pós-graduação em Ciência da Saúde, Universidade Federal do Maranhão (UFMA), São Luís 65080-805, MA, Brazil
- * Correspondence: rocha.claudia@ufma.br



Academic Editors: Felipe Moura Araújo da Silva and Rita De Cássia Saraiva Nunomura

Received: 13 July 2025

Revised: 23 August 2025

Accepted: 25 August 2025

Published: 28 August 2025

Citation: Brito, J.A.R.; Miranda, A.d.J.A.; Lima, V.A.S.; Buna, S.d.S.S.; Rosário, M.S.d.; Lima, R.F.; Martins, M.M.; Andrade, M.S.d.; Nascimento, M.D.S.B.; Bolzani, V.d.S.; et al. Antiproliferative and Anti-Migratory Activities of an Extract from *Fridericia platyphylla* Leaves and Its Molecular Profile. *Plants* **2025**, *14*, 2693. <https://doi.org/10.3390/plants14172693>

Copyright: © 2025 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract

Fridericia platyphylla, a member of the Bignoniaceae family, is widely recognized as a rich source of flavonoids with significant biopharmacological potential. This study aimed to perform a chemical annotation of its metabolites and to evaluate the antitumor activity of the hydroalcoholic extract from its leaves. The chemical diversity of this specimen was analyzed using liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry and Molecular Networking. Fifteen significant phenolic compounds were annotated, including phenolic acid derivatives, flavonoid glycosides, and flavone aglycones. Furthermore, the antiproliferative activities against human cervical cell lines, adenocarcinoma HPV 18 positive (HeLa) and carcinoma HPV 16 positive (SiHa), *in vitro*, exhibited distinct inhibitory effects, with IC₅₀ values of 44.78 and 66.97 µg mL^{−1}, respectively. The extract inhibited cell migration and exhibited cytotoxic effects by reducing the viability of HeLa and SiHa cells, suggesting its potential as a therapeutic candidate for cervical cancer. Therefore, given the significant antiproliferative and anti-migratory activity, these results open up prospects for investigating *F. platyphylla* leaf extract in the development of alternative therapies for cervical cancer.

Keywords: Bignoniaceae; flavonoids; molecular networking; cervical cancer; cell viability

1. Introduction

Cancer is considered a large group of diseases involving abnormal cell growth, which results in an alarming rise in the mortality rate at the worldwide level [1]. Among the types

of cancer, cervical cancer is one of the most common malignant forms among women [2]. Due to cervical cancer's high incidence and mortality, there is an unmet demand for effective diagnostic, therapeutic, and preventive agents [3,4]. Treatments such as chemotherapy, radiation therapy, thermal ablation, and resection have been developed as anticancer therapies. However, toxicities, drug resistance, recurrence, and treatment failure decrease the success rate of these therapies [5,6].

Over the last few decades, the search for natural, plant-derived medicines with anti-cancer properties has increased as a means of overcoming the adverse side effects associated with cancer therapy. Phytochemicals are promising agents that possess antioxidant, anti-inflammatory, and antiproliferative potential against many cancers, including cervical cancer [4,7]. Studies *in vitro* and *in vivo* demonstrate the chemotherapeutic potential of flavonoids in various types of cancer, including experimental models of lung [8], breast [9], leukemia [10], pancreatic, cervical, ovarian, and prostate cancer [11].

The increased interest in medicinal plants with anticancer properties leads to the exploration of species such as *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann (synonym *Arrabidaea brachypoda*, *A. platyphylla*, *Bignonia brachypoda*, *B. regnelliana*, and *Petastoma simplicifolium*) [12], which stands out in the literature for its therapeutic potential. This species is a vine shrub from the Bignoniaceae family native to the Brazilian savanna "Cerrado" popularly known as "cipó-una", "tintureiro", or "cervejinha do campo" [13,14]. A recent study revealed the significant anticancer potential of the flowers, further underlining the importance of *F. platyphylla* in the investigation of natural cancer treatments [15].

Ethanol extracts from *F. platyphylla* roots exhibit promising cytotoxic and antiproliferative effects. Studies with the crude extract of the roots and the dichloromethane fraction have shown a significant capacity to inhibit the proliferation and migration of gastric, breast, prostate, and cervical tumor cells, reducing cell viability without causing DNA damage [16,17]. In addition, the roots of this plant produce unique glycosylated dimeric flavonoids known as brachydins A, B, and C, which, when isolated, exhibit antitumor properties in prostate cancer cells [18,19].

Despite advances in the phytochemical characterization of *F. platyphylla* roots and flowers, the chemical profile of the leaves remains poorly investigated in the context of their anticancer biological activities. Most studies focus on other parts of the plant, particularly the presence of compounds such as brachydins, whose bioactive activity against tumor cells has already been demonstrated [18,19]. However, the evaluation of these effects in the leaf extract remains underexplored, making this work innovative in exploring the potential of this extract for the treatment of cervical cancer. Considering the importance of the leaves as an abundant source of flavonoids, the present study seeks to fill this knowledge gap by analyzing the phytochemical composition of the leaf extract and evaluating its antiproliferative and anti-migratory effects *in vitro* in human cervical cancer cell lines HeLa and SiHa.

2. Results and Discussion

2.1. Chemical Profile of Crude Extract of *Fridericia Platyphylla* Leaves (FAB)

MS/MS analyses of FAB were conducted in both negative and positive modes. Compound structures were proposed based on fragments derived from protonated/desprotonated molecules via liquid chromatography coupled to mass spectrometry (HPLC-MS/MS, Figure 1), as evidenced in Table 1, revealing the presence of fifteen phenolic compounds, including chlorogenic acids and glycosylated flavonoids belonging to the subclass of flavones and flavonols. Figure 2 illustrates the proposed molecules established through a comparison of the data with fragmentation profiles available in the literature.

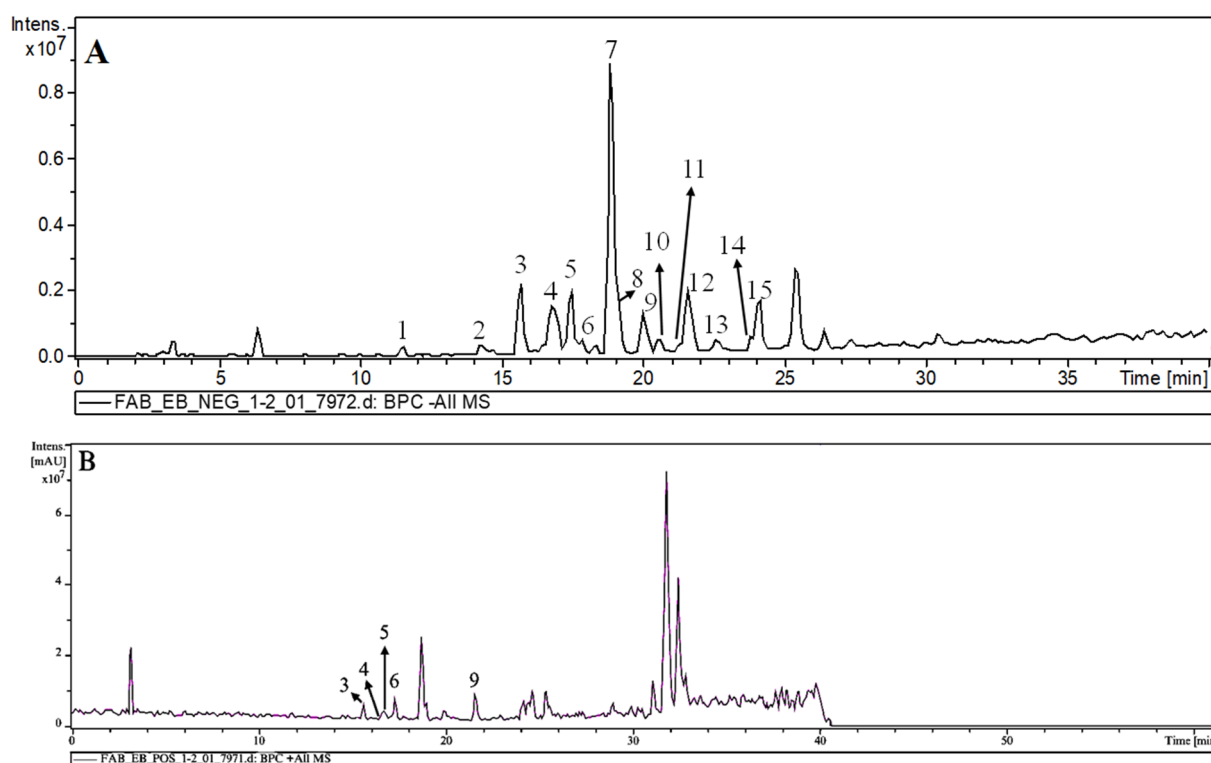


Figure 1. Base peak chromatogram (A) (negative mode), (B) positive mode of the extract from *Fridericia platyphylla* leaves. The peak numbers in this figure correspond to those used in Table 1.

Table 1. Chemical constituents annotated in the hydroethanolic extract of *Fridericia platyphylla* leaves.

Peak	Retention Time (min)	Compound *	Stage	Fragments m/z (−)	Fragments m/z (+)	References
1	11.6	caffeoylquinic acid	MS ²	353 ** [M − H] [−] ; 191 ; 179	-	[20–22]
2	14.2	feruloylquinic acid	MS ²	369 ** [M − H] [−] ; 193 ; 174; 134	-	[23]
3	15.7	apigenin 6,8-C-dihexoside	MS ²	593 [M − H] [−] ; 473 ; 385; 355	595 [M + H] ⁺ ; 577 ; 559; 529; 475; 457	[24]
4	16.8	apigenin 6-C-pentosyl-8-C-hexoside	MS ²	563 [M − H] [−] ; 545; 473; 443; 385 ; 355	565 [M + H] ⁺ ; 547; 529; 429 ; 411	[24,25]
5	16.9	apigenin 6-C-hexosyl-8-C-pentoside	MS ²	563 [M − H] [−] ; 545; 473; 443 ; 385; 355	565 [M + H] ⁺ ; 547 ; 529; 429; 411	
6	17.5	apigenin 6-C-hexosyl-8-C-deoxyhexoside	MS ²	577 [M − H] [−] ; 487; 457; 369; 339	579 [M + H] ⁺ ; 561; 543; 443	[26]
7	18.9	rutin	MS ²	609 [M − H] [−] ; 301 **	611 [M + H] ⁺ ; 303 **	[27–29]
8	19.1	quercetin-O-hexoside	MS ²	463 [M − H] [−] ; 301 **	-	[30]
9	20.1	Kaempferol-O-deoxyhexosyl-O-hexoside	MS ²	593 [M − H] [−] ; 285 **	595 [M + H] ⁺ ; 549; 449; 287	[31]
10	20.5	quercetin-O-deoxyhexosyl-O-dihexoside	MS ²	771 [M − H] [−] ; 609; 301 **	-	[32]
11	21.3	quercetin-O-dimethoxycaffeoyl-O-hexosyl-O-hexoside	MS ²	817 ** [M − H] [−] ; 609; 591; 301 **	-	[32]
12	21.5	quercetin-O-feruloyl-O-deoxyhexosyl-O-hexoside	MS ²	785 [M − H] [−] ; 609; 591; 301 **	-	[32]
13	22.6	kaempferol-O-feruloyl-O-deoxyhexosyl-O-hexoside	MS ²	769 [M − H] [−] ; 593; 575; 285 **	-	[33]
14	23.8	3,4'-dimethoxy-quercetin	MS ²	331 ** [M − H] [−] ; 314; 299	-	[34]
15	25.5	tamarixetin	MS ²	315 ** [M − H] [−] ; 300	-	[34]

Caption: * identification attempt; In bold, the ion corresponding to 100% abundance. ** Corrected mass value: adjusted by ± 2 Da due to instrument miscalibration.

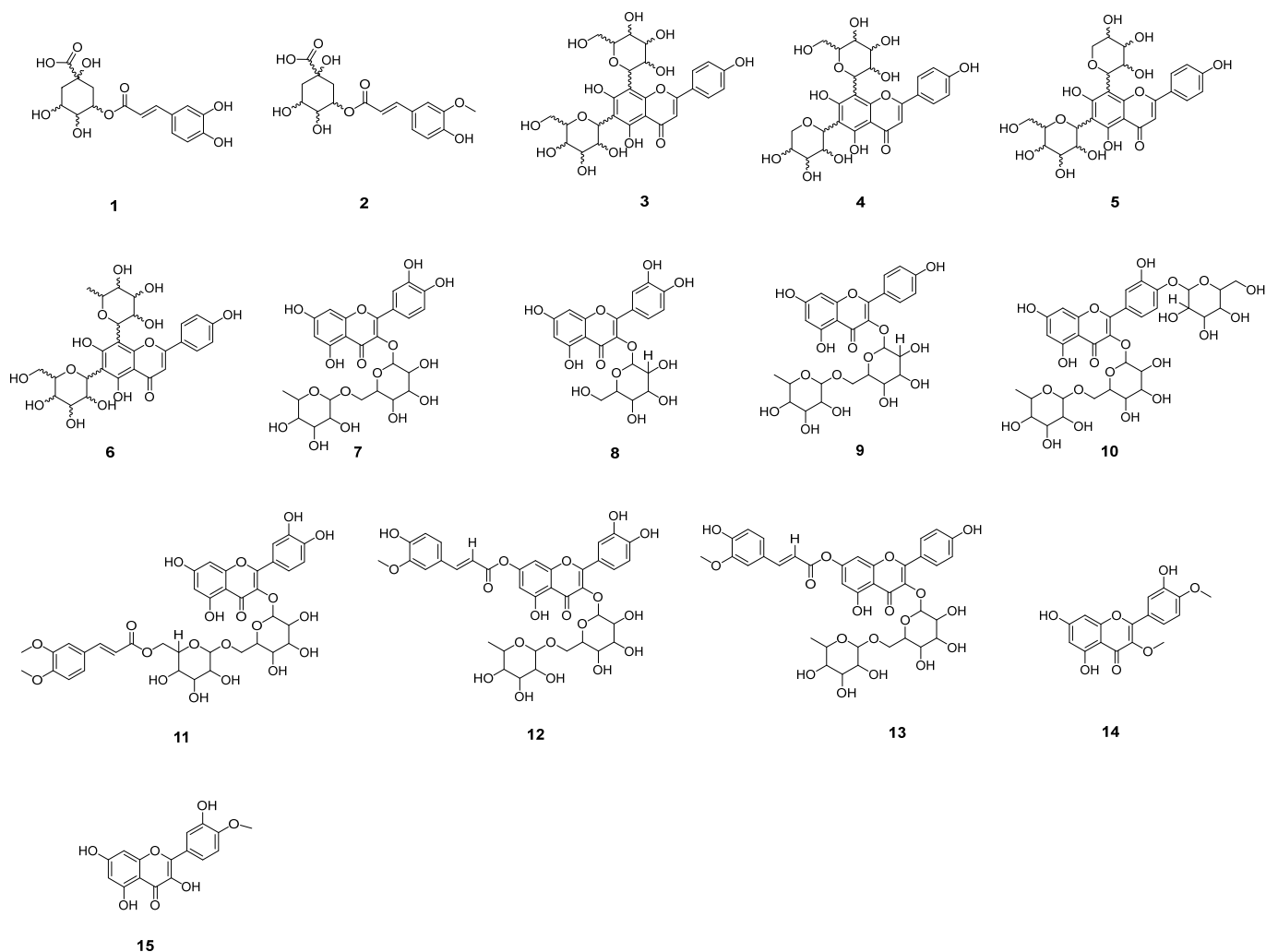


Figure 2. Chemical constituents annotated in the hydroethanolic extract of *F. platyphylla* leaves: (1) caffeoylquinic acid; (2) feruloylquinic acid; (3) apigenin 6,8-C-dihexoside; (4) apigenin 6-C-pentosyl-8-C-hexoside; (5) apigenin 6-C-hexosyl-8-C-pentoside; (6) apigenin 6-C-hexosyl-8-C-deoxyhexoside; (7) rutin; (8) quercetin-*O*-hexoside; (9) kaempferol-*O*-deoxyhexosyl-*O*-hexoside; (10) quercetin-*O*-deoxyhexosyl-*O*-dihexoside; (11) quercetin-*O*-dimethoxycaffeoyl-*O*-hexosyl-*O*-hexoside; (12) quercetin-*O*-feruloyl-*O*-deoxyhexosyl-*O*-hexoside; (13) kaempferol-*O*-feruloyl-*O*-deoxyhexosyl-*O*-hexoside; (14) 3,4'-dimethoxy-quercetin; (15) tamarixetin.

2.2. Chromatographic Peaks Annotation

2.2.1. Chlorogenic Acids

Compound (1), identified as caffeoylquinic acid, was initially observed with a deprotonated precursor ion peak $[M - H]^-$ at m/z 355; however, after inspection of the spectrum, this value was corrected to m/z 353, as the discrepancy was caused by a calibration offset in the instrument. The compound exhibited a retention time (R_t) of 11.6 min and was annotated in the FAB extract (see Figure S1 and Scheme S1, Supplementary Information). The ion at m/z 191 $[M - H - 162]^-$ indicates the loss of 162 Da, corresponding to the caffeoyl portion. This loss is easily observed due to the capture of hydrogen from the phenolic hydroxyl by oxygen bonded to quinic acid [35]. Additionally, the ion at m/z 179 $[M - H - 174]^-$ represents the loss of the quinic acid portion, indicating cleavage of the C-O bond, which has lower stability in ion formation.

Compound (2), annotated in negative mode, displays a mass spectrum with a deprotonated precursor ion initially observed at m/z 369; however, this value should correspond to m/z 367, as the instrument was not calibrated and presented a +2 Da error. This ion is

characteristic of one of the isomers of feruloylquinic acid at a retention time of 14.2 min (see Figure S2 and Scheme S2, Supplementary Information). This molecule is derived from cinnamic acid, as confirmed by the MS² stage, which revealed a fragment at m/z 193 (base peak). This fragment corresponds to the loss of 174 Da [$M - H - 174$][−], indicating the cleavage of the ester bond between the dehydrated quinic acid and the feruloyl substituent. In the MS³ stage, the first fragmentation resembles that observed in the MS² stage, producing a fragment of 174 Da. The precursor ion at m/z 149 [$M - H - 44$][−] was generated, resulting from the cleavage of the carboxylic group in the feruloyl acid molecule. Subsequently, a methyl group was lost, resulting in a precursor ion at m/z 134. Finally, a loss of 17 Da occurred, corresponding to a radical loss of the hydroxyl.

2.2.2. Glycosylated Flavones

Chemical characterization of glycosylated flavonoids in mixtures poses a challenge due to the degree of isomerization in the aglycone and the sugar units detected within the molecule [36]. During the cleavage of O-glycosidic bonds between flavonoids and sugars, it is observed that the number of sugar moieties attached to an aglycone can vary from one to five units, allowing for the identification of cleavages resulting in losses of hexosides (162 Da), deoxyhexosides (142 Da), and pentosides (132 Da) [37]. C-glycosylated flavonoids, which feature C-C bonds exclusively occurring at positions C6 and/or C8, exhibit a characteristic fragmentation pattern. The fragmentation of these compounds reveals distinctive ions at [$M - H - 210$][−], [$M - H - 90$][−], and [$M - H - 60$][−], as observed in previous studies [24].

Four compounds derived from apigenin were observed: apigenin 6,8-C-dihexoside (3), apigenin 6-C-pentosyl-8-C-hexoside (4), apigenin 6-C-hexosyl-8-C-pentoside (5), and apigenin 6-C-hexosyl-8-C-deoxyhexoside (6). Compound (3), when ionized in negative (see Figure S3 and Scheme S3, Supplementary Information), was annotated as apigenin 6,8-C-dihexoside [24]. This exhibited a precursor ion [$M - H$][−] with m/z 593 and displayed a typical fragmentation pattern in the MS² stage of C-di-glycosides. Such fragmentation included losses of single sugar C-glycosidic bonds, such as cleavage at the 0.2×6 bond [$M - H - 120$][−]. In positive mode (see Figure S16 and Scheme S16, Supplementary Information), a protonated precursor ion was observed at m/z 595. The initial fragments were characterized by successive dehydrations [$M + H - 18 - 18$]⁺, resulting in ions at m/z 577 and m/z 559, respectively. The precursor ion peak at m/z 595 underwent a loss of 120 Da from the C-glycosidic bond of the hexose. This 120 Da loss similarly occurred from the ion at m/z 577, yielding a fragment at m/z 457.

Compound (4), ionized in both negative (see Figure S4 and Scheme S4, Supplementary Information) and positive modes, was annotated as apigenin 6-C-pentosyl-8-C-hexoside with a retention time of 16.7 min. In negative mode, the precursor ion m/z 563 resulted in ions m/z 545, m/z 473, and m/z 443, corresponding to losses of 18 Da, 90 Da, and 120 Da, respectively. From m/z 473, through homolytic cleavages and hydrogen rearrangements, there was a neutral loss of 88 Da from the sugar unit, yielding a precursor ion with m/z 385. Subsequently, a loss of 30 Da, corresponding to formaldehyde (CH₂O), generated m/z 355. In positive mode (see Figure S17 and Scheme S17, Supplementary Information), the protonated precursor ion m/z 565 underwent successive dehydrations [$M + H - 18 - 18$]⁺, producing ions m/z 547 and m/z 529. From m/z 529, a loss of 100 Da occurred due to hydrogen rearrangement in the sugar unit, resulting in the ion m/z 429, which then underwent dehydration, generating the ion m/z 411.

Compound (5) (Rt = 16.9 min), annotated as apigenin 6-C-hexosyl-8-C-pentoside, displayed fragments similar to those observed for molecule 4 (see Figure S5, Scheme S5, Figure S18, and Scheme S18, Supplementary Information). Compound (6), ion-

ized in both negative and positive modes with a R_t of 17.4 min, was identified as apigenin 6-C-hexosyl-8-C-deoxyhexoside. In negative mode (see Figure S6 and Scheme S6, Supplementary Information), starting from the precursor ion m/z 577, two fragmentation pathways were proposed. In the first pathway, a loss of 90 Da occurred, generating the ion m/z 487, while in the second pathway, a loss of 120 Da resulted in the most abundant peak, m/z 457. In positive mode (see Figure S19 and Scheme S19, Supplementary Information), with the protonated precursor ion m/z 579, the fragmentation patterns were similar to those observed for compounds 4 and 5 $[M + H - 18 - 18 - 100]^+$, yielding the ions m/z 561, m/z 543, and m/z 443.

2.2.3. Glycosylated Flavonols

The compound rutin (7) (R_t = 18.9 min) displayed a precursor ion $[M - H]^-$ with m/z 609, while the MS^2 ion, initially observed at m/z 303, corresponds in fact to m/z 301 due to a calibration offset in the instrument. This ion was attributed to $[M - H - 308]^-$, representing the loss of 308 Da corresponding to the rhamnose (146 Da) plus glucose (162 Da) moieties [35]. This fragmentation is characteristic and contributes to the annotation of rutin and the understanding of its structure [27] (see Figure S7 and Scheme S7, Supplementary Information). It is a phytochemical of specific interest due to its wide range of beneficial pharmacological activities. These properties encompass anticancer, antimicrobial, anti-inflammatory, antioxidant, cardiovascular, and antidiabetic activities, rendering it a highly significant flavonoid in the pharmaceutical industry [38].

Quercetin-*O*-hexoside (8) (R_t = 19.1 min) revealed that the deprotonated molecule exhibited the precursor ion $[M - H]^-$ at m/z 463. In this deprotonation process, two hydrogens belonged to the glycoside and one to the aglycone. Upon loss of the hexose fragment $[M - H - 162]^-$, which corresponds to cleavage at the C-O linkage at the hydroxyl group of C3 in the C ring of the aglycone [30], the resulting ion should be m/z 301; however, due to instrument miscalibration, it was observed at m/z 303, reflecting a +2 Da error. This fragmentation pattern provides structural information and the location of the bond in the quercetin-*O*-hexoside molecule (see Figure S8 and Scheme S8 in the Supplementary Information).

Compound (9) (R_t = 20.0 min) was ionized in negative and positive modes. In the MS^2 stage (see Figure S9 and Scheme S9, Supplementary Information), with the deprotonated precursor ion peak at m/z 593, the presence of two sugar residues (pentose and hexose) linked to the aglycone on the same carbon was observed. Upon loss of 308 Da, corresponding to these sugar residues, the resulting ion should be m/z 285; however, due to instrument miscalibration, it was observed at m/z 287, reflecting a +2 Da error. This fragment was annotated as kaempferol-*O*-deoxyhexosyl-*O*-hexoside [32]. On the other hand, in the MS^2 stage, from the protonated precursor ion with m/z 595 it was possible to propose three fragmentation pathways, $[M + H - 46]^+$, $[M + H - 146]^+$ and $[M + H - 308]^+$, recording the ions m/z 549, 449 and 287, respectively (see Scheme S20, Supplementary Information).

Compound (10) (R_t = 20.5 min) exhibited a deprotonated precursor ion $[M - H]^-$ with m/z 771, involving the loss of two hydrogens from the glycoside and one from the aglycone. In the MS^2 stage, the presence of a fragment ion at m/z 609 $[M - H - 162]^-$ was observed, indicating the removal of a glycosidic portion, more precisely a hexose linked to the flavonoid part of the molecule. From the precursor ion at m/z 609, cleavage occurred at the C-7 position of the C-O linkage, producing a fragment that should correspond to m/z 301 upon loss of the glucose at C3; however, due to instrument miscalibration, it was observed at m/z 303, reflecting a +2 Da error. Based on this data, the presence of the molecule quercetin-*O*-deoxyhexosyl-*O*-dihexoside is suggested, as indicated by the MS/MS analysis (see Scheme S10, Supplementary Information).

Compound (**11**) ($R_t = 21.3$ min) was proposed as quercetin-*O*-dimethoxycaffeoyl-*O*-hexosyl-*O*-hexoside, since it generated a deprotonated precursor ion peak $[M - H]^-$ initially observed at m/z 817; however, this value should correspond to m/z 815 due to instrument miscalibration, reflecting a +2 Da error. In the MS^2 stage, fragments at m/z 206 $[M - H - 206]^-$ were observed, corresponding to the loss of a dimethoxycinnamoyl portion, and at m/z 609 $[M - H - 18]^-$, indicating the elimination of a water molecule. Additionally, a precursor ion at m/z 303 $[M - H - 162 - 146]^-$ was recorded in the MS^3 stage; this ion should correspond to m/z 301, but due to the same calibration offset, it was observed at m/z 303. These losses involved the dimethoxycinnamoyl group and two sugar units linked to each other, comprising hexose (162 Da) and rhamnose (146 Da) (see Figure S11 and Scheme S11, Supplementary Information).

Through a detailed analysis of the MS^2 stage, it was possible to annotate compounds such as quercetin-*O*-feruloyl-*O*-deoxyhexose-*O*-hexoside (**12**) ($R_t = 21.5$ min). This annotation was based on the observation of a retention peak at 21.6 min, along with a deprotonated precursor ion peak $[M - H]^-$ m/z 785. During the analysis, the occurrence of an ion fragment at m/z 609 was noted after the feruloyl fraction fragmentation, representing a loss of 176 Da $[M - 176]^-$. Additionally, a precursor ion at m/z 303 was recorded, corresponding to a loss of 306 Da $[M - H - 162 - 146]^-$, indicating the presence of hexose (162 Da) and deoxyhexose (146 Da) in the compound's composition. This ion should be m/z 301 upon loss of the glucose at C3; however, due to instrument miscalibration, it was observed at m/z 303, reflecting a +2 Da error (see Figure S12 and Scheme S12, Supplementary Information).

Peak (**13**), presented at a R_t of 22.6 min, revealed a precursor ion with m/z 769 $[M - 2H]^-$. The loss of a feruloyl portion was identified, resulting in $[M - H - 176]^-$ and in the registration of the precursor ion m/z 593. Furthermore, the base peak at m/z 287 was observed, corresponding to a loss of 306 Da $[M - H - 162 - 146]^-$, representing the elimination of a hexose (162 Da) and a deoxyhexose (146 Da). This ion should be m/z 285 upon cleavage at C3; however, due to instrument miscalibration, it was observed at m/z 287, reflecting a +2 Da error. It was possible to annotate compounds such as quercetin-*O*-kaempferol-*O*-feruloyl-*O*-deoxyhexosyl-*O*-hexoside (see Figure S13 and Scheme S13, Supplementary Information).

2.2.4. Flavonol Aglycone

In the mass spectrum of compound (**14**) ($R_t = 23.8$), conducted in negative ionization mode (see Scheme S14, Supplementary Information) $[M - H]^-$, the presence of the base peak ion at m/z 331 was evident, along with its fragment at m/z 314, generated by the loss of a methyl group, resulting in $[M - H - 15]^-$. This ion should actually be m/z 329, but due to instrument miscalibration, it was observed at m/z 331, reflecting a +2 Da error. However, only the base peak ion at m/z 331 was present in positive ionization mode.

Compound (**15**) ($R_t = 25.5$) was proposed as tamarixetin, with a $[M - H]^-$ ion at m/z 315, which appeared as m/z 313 due to a +2 Da error caused by instrument miscalibration. It presented a fragment ion at m/z 300, indicating a loss of 15 Da due to cleavage at the C8 of the C–O linkage (see Scheme S15, Supplementary Information).

2.3. Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS)

Besides the analysis of the raw data (MS^2 and MS^3), an untargeted analysis was performed using the mzML files on the GNPS platform. This approach was employed to support the chemical characterization and complement the diversity of secondary metabolites, and the results were compared to MS annotations. In this context, a small number of library matches, using the previous chemical analysis, a manual inspection in each node and spectral family (Figure 3) was made to verify and confirm the compounds previously

annotated in raw data (Table S1, Supplementary Information). The use of the GNPS platform allows the expansion of the annotations based on raw data and organizes the data more efficiently, based on m/z values and fragmentations.

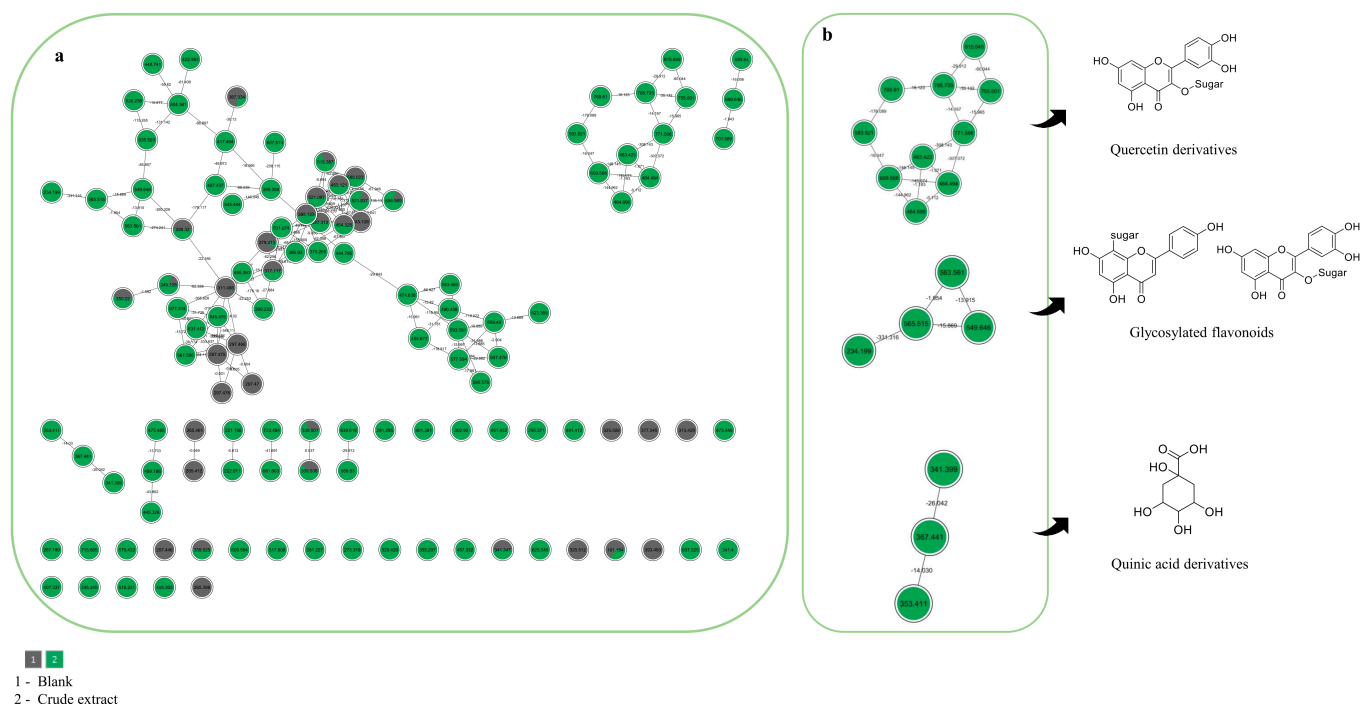


Figure 3. (a) Complete molecular network obtained; (b) focus on molecular families obtained from classical molecular networking and annotated based on spectral matches within the GNPS platform. Each node represents a cluster of tandem mass spectrometry spectra (MS/MS), while the edges that connect them represent the MS/MS fragmentation similarity (cosine > 0.7).

The GNPS public spectral reference libraries were searched using the MS/MS spectra, and molecular networks were built to visualize the results. Other compounds were also annotated via GNPS platform, such as tricetin-C-hexoside, apigenin-C-hexoside, kaempferol-O-hexoside, and some taxifolin derivatives, and some of the previously annotated compounds were confirmed by molecular networking, as shown in Table S1 (Supplementary Information). The molecular networking analysis allowed the annotation of 15 compounds, including a chemical diversity of flavonoid structures, based on their similar pattern of fragmentation, and some related in the literature. Figure 3 presents the molecular networks of spectral families generated after manually evaluating the annotated compounds through mass spectra. It is possible to verify and confirm that the FAB is rich in phenolic compounds, especially flavonoids and phenolic acids. However, the molecular network analysis was used as a complementary technique to the chemical inspection of raw data.

These results reinforce the chemical complexity of the analyzed extracts and demonstrate the utility of molecular networking as a strategy to explore minor compounds or those not initially detected through conventional inspection. Furthermore, the confirmation of key phenolic markers through GNPS supports the robustness of the raw data annotation and enhances confidence in the chemical profiles generated. This integrative approach thus provides a broader and more accurate understanding of metabolite diversity, which is essential for future pharmacological or ecological studies involving these species.

The most common polyphenols in plants are stilbenes, flavonoids, and phenolic acids. Approximately 30% to 60% correspond to phenolic acids and flavonoids, respectively [39].

In general, the presence of C-glycosylated flavonoids is reported in *Arrabidaea samydoides*, *Arrabidaea chica*, and *Arrabidaea patellifera* [14]. These flavonoids can be considered chemical markers, primarily due to their chemical stability and structural diversity [40]. The flavonoids, such as apigenin and rutin, are commonly identified in *F. platyphylla* leaf extracts [14].

The chemical analysis of the *F. platyphylla* extract performed in this study revealed a phytochemical profile consistent with data previously described in the literature. Flavonoids such as apigenin and rutin are compounds commonly reported in leaf extracts of this species [14]. Moreover, previous studies aimed to isolate and characterize rare dimeric flavonoids, known as brachydins [41], which have relevant biological activities, highlighting their anticancer, antioxidant, and anti-inflammatory effects [15]. In the present work, in addition to the identification of these previously described compounds, less common glycosylated flavonoids were also provisionally noted, including apigenin 6,8-C-dihexoside, apigenin 6-C-pentosyl-8-C-hexoside, as well as acylated derivatives of quercetin and kaempferol, such as quercetin-*O*-feruloyl-*O*-deoxyhexosyl-*O*-hexoside, thus expanding the known phytochemical profile for the species.

2.4. Cytotoxic Effect of FAB on HeLa and SiHa Cell Lines

The antiproliferative activity of FAB in HeLa and SiHa cells is shown in Figure 4. Cell viability was inhibited at the highest concentrations of FAB ($150 \mu\text{g mL}^{-1}$). HeLa cells treated with FAB at 24, 48, and 72 h presented an inhibitory concentration, respectively, $78.78 \mu\text{g mL}^{-1}$, $59.52 \mu\text{g mL}^{-1}$, and $44.78 \mu\text{g mL}^{-1}$, compared to SiHa cells treated with FAB, the inhibitory concentrations at 24, 48, and 72 h were $81.90 \mu\text{g mL}^{-1}$, $50.01 \mu\text{g mL}^{-1}$, and $66.97 \mu\text{g mL}^{-1}$. The results presented reduced viability in a concentration- and time-dependent manner, presenting values $< 100 \mu\text{g mL}^{-1}$, appearing as active [42]. As shown in Figure 4, the extract reduced viability in a concentration and time-dependent manner. Even though the IC_{50} value was lower in HeLa, suggesting greater sensitivity of this cell line compared to SiHa, there was no significant difference (Table 2).

Table 2. The extract IC_{50} value after 24–72 h treatment.

Cell Lines	24 h	48 h	72 h
HeLa	$78.78 \mu\text{g mL}^{-1}$	$59.52 \mu\text{g mL}^{-1}$	$44.78 \mu\text{g mL}^{-1}$
SiHa	$81.90 \mu\text{g mL}^{-1}$	$50.01 \mu\text{g mL}^{-1}$	$66.97 \mu\text{g mL}^{-1}$

IC_{50} : half-maximal inhibitory concentration.

The cytotoxicity experiment was carried out on HeLa and SiHa cell lines, which are HPV+ (Human Papillomavirus positive) [43]. The results showed that the extract reduced cell viability in both cell lineages and with IC_{50} values that were close to each other. HPV infection is considered one of the main factors associated with pre-neoplastic changes in cervical cancer [44]. Viral insertion induces the production of proteins, mainly E6 and E7, which increase the replicative capacity and immortalization of the cell [45].

The results show the promising effect of the FAB on two types of lineages representing different histological origins, carcinoma (SiHa) and adenocarcinoma (HeLa), and can be applied to various types of cervical cancer. On the other hand, the data suggests that a possible target of the compounds present in the extract may be related to the presence of HPV. Several studies have shown the effectiveness of natural products in HPV+ tumors, such as flavonoids, tannins, alkaloids, and phenolic compounds, among others, with the mechanism of viral infection as an antineoplastic action [46]. We therefore assume that the compounds present in FAB are capable of inducing cytotoxicity through mechanisms associated with HPV infection.

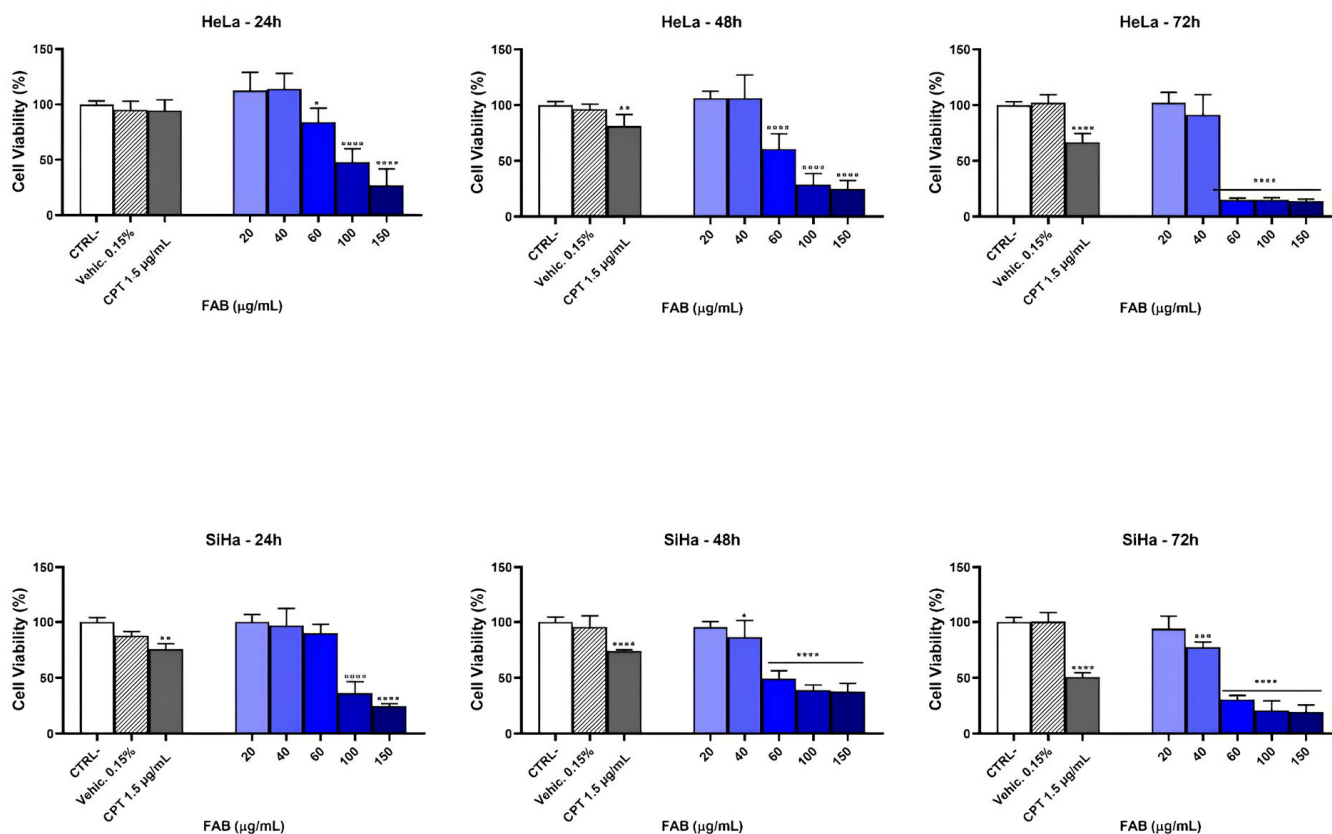


Figure 4. Analysis of cell viability and IC_{50} of *F. platyphylla* in SiHa and HeLa cells: cytotoxicity of HeLa cell line; cytotoxicity of SiHa cell line. FAB: crude ethanolic extract; CTRL⁻: control negative; CPT (Cisplatin); SiHa: carcinoma; HPV 16 positive; HeLa: adenocarcinoma HPV 18 positive. The frequency analysis between the groups was compared using the ANOVA test with multiple comparisons, considering p -values * $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0009$, and **** $p < 0.0001$.

Considering its natural source alongside minimal toxicity level, the chlorogenic acids (caffeoylquinic and feruloylquinic acids), two of the main groups found in green coffee, have gained considerable attention nowadays from researchers worldwide, owing to their wide, efficacious, and beneficial action against cancer. The application these compounds in cancer treatment has been enormously reported and demonstrated in several cell lines of cancer, such as colon (MCF-7, HT-29, CT-26, and HCT-116), liver (HepG2), blood (U937, HL-60, Bcr-Abl, and K-562), bone (U2OS, Saos-2, and MG-63 OS), pancreatic (PANC-1), and skin (SK-MEL-2) [47].

Another class that attracts the attention of researchers due to its wide range of beneficial effects on human health and low toxicity is the flavonoids. In addition to the main subgroup of flavonoids, their glycosides also receive increasing attention. These compounds possess similar stability and bioactivity but usually have improved solubility, reduced biological toxicities, and are often more efficacious than their non-glycoside forms in pharmacological studies. Tests performed on RAW 264.7 murine macrophage cells showed that flavonoid glycosides exhibited more significant anti-inflammatory activities compared to their related aglycones [48].

In the literature, rutin identified in *F. platyphylla* extract is described as a glycosidic flavonol belonging to an important class of flavonoids. This compound stands out for its therapeutic relevance, acting to improve capillary resistance and permeability, in addition to exhibiting antioxidant, anti-inflammatory, and anticarcinogenic activities. It also demonstrates antimicrobial activity against *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* [49].

Similarly, Brachyidin A (BrA), glycosylated flavonoids of a dimeric nature, also found in this plant species, have shown promising antitumor activity. *In vitro* studies indicate that these substances induce cytotoxicity and cell death by apoptosis and necrosis in metastatic prostate cells (PC3), in addition to reducing cell migration. They exhibit lower toxicity to non-tumor prostate cells (PNT2), suggesting selectivity for mPCa tumor cells [50].

2.5. Wound Healing Model

The MTT assay measures cell viability through metabolic activity. To further investigate the extract's effect, a wound healing/migration protocol was performed to assess the proliferation and migration capacity of tumor cells. It was observed that the HeLa cell line was more sensitive to FAB treatment than the SiHa cell line for a time range of 0 to 72 h. Since the HeLa cell line has a greater migratory effect than SiHa, we can conclude that FAB treatment is effective in inhibiting the migratory capacity of cell lines with a high migratory and proliferative effect (Figure 5). For the cytotoxic effect, the cell lines were treated with the extract at a concentration of 20–100 $\mu\text{g mL}^{-1}$. In the HeLa cell line, treatment with the extract at a concentration of 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ showed a reduction in proliferation at all time points, and at a concentration of 60 $\mu\text{g mL}^{-1}$, it showed an antiproliferative effect at 48 and 72 h, depending on the time and concentration. The SiHa cell line proved to be more sensitive, with a reduction in proliferation at concentrations of 60 and 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ in 24 h and at a concentration of 40 $\mu\text{g mL}^{-1}$ in 48 and 72 h, depending on the time and concentration (Table 3).

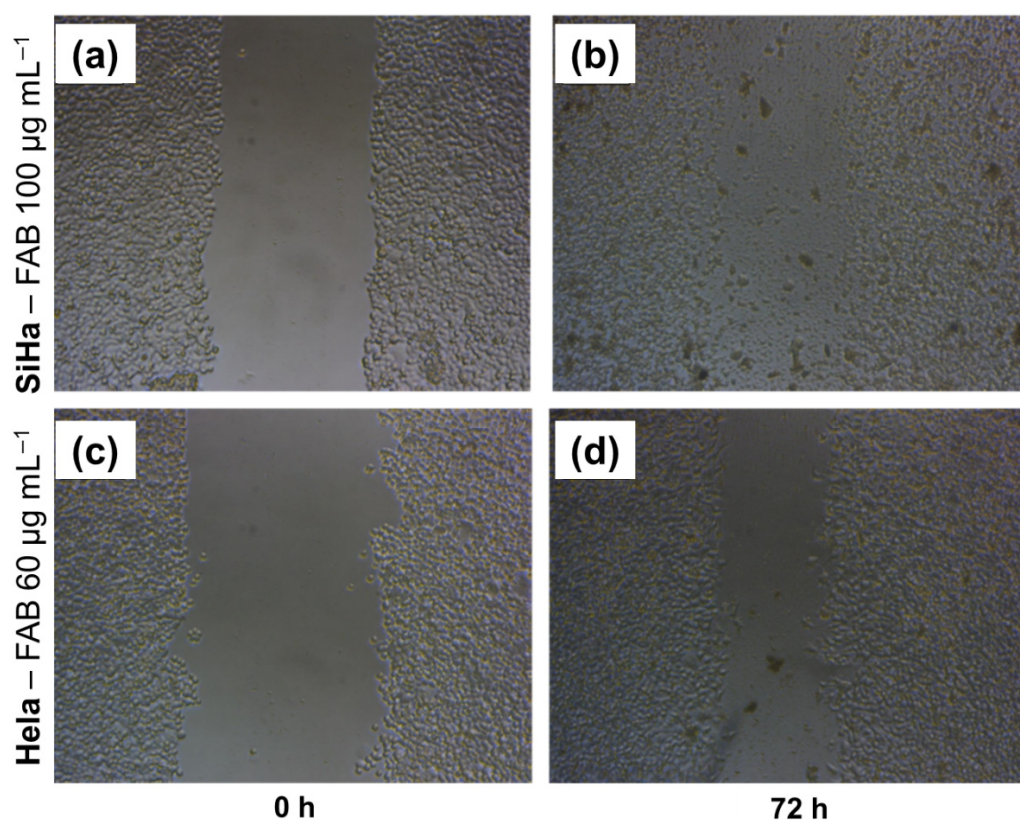


Figure 5. Effect of *F. platyphylla* on migration of SiHa and HeLa cells: (a,b) SiHa treated with *F. platyphylla* at 0 h and 72 h, respectively; (c,d) HeLa treated with *F. platyphylla* at 0 h and 72 h, respectively.

Table 3. Cytotoxic effect of *F. platyphylla* on HeLa and SiHa cell lines. The cells were treated with the extract in a 20–100 $\mu\text{g mL}^{-1}$ concentration.

HeLa	% Closure [(T ₀ – T _F /T ₀) × 100]			
	Mean ± SD			
	Extract (μg mL ⁻¹)	24 h	48 h	72 h
CTRL ⁻	47.94 ± 1.57	75.02 ± 4.78	83.22 ± 5.65	
CPT 5	27.77 ± 9.57	35.80 ± 6.24	41.94 ± 2.88	
FAB 20	49.48 ± 6.54	75.93 ± 4.90	89.93 ± 8.12	
FAB 40	42.24 ± 6.90	62.77 ± 5.46	76.33 ± 5.23	
FAB 60	44.50 ± 3.81	50.74 ± 4.82	56.43 ± 10.78	
FAB 100	21.98 ± 7.35	22.28 ± 8.39	24.53 ± 9.42	
SiHa	% Closure [(T ₀ – T _F /T ₀) × 100]			
	Mean ± SD			
	Extract (μg mL ⁻¹)	24 h	48 h	72 h
CTRL ⁻	38.00 ± 2.52	68.00 ± 4.61	89.00 ± 10.42	
CPT 5	34.20 ± 1.10	60.40 ± 2.99	87.90 ± 6.16	
FAB 20	42.31 ± 3.23	73.04 ± 5.61	96.38 ± 3.19	
FAB 40	38.33 ± 3.21	45.10 ± 3.38	47.21 ± 3.74	
FAB 60	29.16 ± 4.15	30.75 ± 3.44	32.60 ± 3.55	
FAB 100	18.10 ± 2.84	19.19 ± 3.18	19.73 ± 2.72	

SD: standard deviation; CTRL[−]: control negative; CPT 5 (1.5 $\mu\text{g mL}^{-1}$): cisplatin.

Collective cell migration is a key feature of cancer invasion and metastasis, involving dynamic interactions and cross-interactions between cells and the extracellular matrix, as well as the regulated production of soluble mediators and cytokines [51,52]. Thus, the analysis of cell migration *in vitro* is a useful assay for quantifying changes in the migratory capacity, and the “*in vitro* scraping assay” is a simple, versatile, and economical method [51]. At the two highest concentrations, the extract showed a static effect on the cells’ ability to migrate and close the “wound”. The presence of flavonoids in extracts obtained from plants has been shown to exhibit various activities, including reducing the migratory capacity and, consequently, metastasis in tumors associated with HPV infection [53,54].

The results showed that the extract had anti-migratory potential in both cervical cancer cell lines. However, the SiHa showed more interesting results compared to HeLa at the same concentrations. In cervical cancer, the presence of E6/E7 viral proteins is associated with greater expression of chemokine receptors that regulate different intracellular signaling pathways associated with proliferation, tumor aggressiveness, and metastasis [55]. On the other hand, the treatment was more effective in SiHa than in HeLa cells, which may be associated with the type of HPV each cell line has. Similar results were also observed with quercetin, which was more active in SiHa than in HeLa in terms of inducing effects such as cell cycle arrest and apoptosis [56].

Cell migration and proliferation are cellular processes induced by the relief of contact inhibition and are confounding factors in wound healing trials [51]. Thus, the antiproliferative effect observed in the MTT assay may corroborate the reduction in wound closure, added to the anti-migratory effect. Previous studies have shown that the action of chemical compounds and natural products on HPV-infected cell lines (HeLa, SiHa and Caski) showed: a reduction in the mRNA levels of E6 and E7, inhibition of the function of E6/E7 in binding to p53, restoration of p53 expression, inhibition of proliferation of treated cells, induction of apoptosis [45]. The data suggest that the compounds in the extract could have the capacity to inactivate viral mechanisms.

The literature proves the action of quercetin, taxifolin, and rutin acting on several fronts to combat HPV-infected cells and promote beneficial effects, such as the restoration of p53 expression and the induction of apoptosis [56–58]. In general, natural bioactive compounds, especially the flavonoids, have a significant impact on the treatment of carcinoma.

They exhibit strong antioxidant activity and neutralize the effects of free radicals due to the presence of hydroxyl groups, and they chelate metal ions [59]. Taxifolin has shown promising inhibitory activity against inflammation, malignancies, microbial infection, oxidative stress, cardiovascular disease, and liver disease. Anticancer activity is relatively significant than other activities investigated *in vitro* and *in vivo* with little or no side effects to the normal healthy cells [60]. Ovarian cancer cells are willing to establish resistance to common cancer therapies. Several *in vitro* and *in vivo* studies were conducted to evaluate cytotoxic effects of quercetin on ovarian cancer. Since quercetin does not harm healthy cells and it is cytotoxic to cancer cells via various mechanisms, researchers suggest that it could be an ideal agent for ovarian cancer treatment or an adjuvant agent in combination with other anticancer drugs [61].

The potential of rutin is well described in the literature, research indicates its suppression of numerous human cancers such as lung, prostate, colorectal, breast, liver, glioblastoma, melanoma, osteosarcoma, ovarian, leukemia, cervical, and pancreatic cancer via apoptosis induction, immunity enhancement, or cell migration knockdown, which leads to a significant reduction in the motility rate of cancerous cells [62]. Other flavonoids, such as apigenin and kaempferol, also are reported to inhibit the growth of human cervical carcinoma cells (HeLa and SiHa) through apoptotic pathways [63–65]. Studies suggest that these compounds may be useful adjuvant therapeutic agents in the treatment of cervical cancer. In addition to anticancer activities, kaempferol and its glycosylated derivatives are cardioprotective, neuroprotective, anti-inflammatory, antidiabetic, antioxidant, antimicrobial, and antitumor [66,67].

Eriodictyol, in previous studies, revealed the antioxidant capacity from the positive regulation of antioxidant defenses. Thus, this flavonoid can preserve the mitochondrial function of the human hepatocellular cancer cell (HepG2), significantly decreasing intracellular ROS and lipid peroxidation [68]. Eriodictyol was also tested in a lung cancer cell line, inducing mitochondrial-mediated apoptosis and causing G2/M cell cycle arrest. Therefore, the inhibition of the m-TOR/PI3K/Akt signaling pathway was observed after treatment with eriodictyol [69].

Apigenin has been shown to have strong therapeutic potential against a significant number of diseases [70]. The current literature data show that apigenin has many beneficial effects, including biological organ protection (heart, brain, liver, lung), hypotension, hypoglycemia, lipid-lowering effect, antioxidation, anti-inflammation, anti-osteoporosis, and immune regulation [71]. Many cancer studies describe the action of apigenin in cell cultures *in vitro*, as well as animal models *in vivo*. Among the therapeutic effects described in the suppression of various types of cancer carried out in multiple animal models of cancer are: liver, prostate, pancreatic, lung, nasopharyngeal, skin, colon, colorectal, colitis-associated carcinoma, head and neck squamous cell carcinoma, leukemia, renal cell carcinoma, Ehrlich ascites carcinoma, and breast cancer were designed to evaluate the chemopreventive property of this phytochemical [1].

Based on these data, it is possible to conclude that *F. platyphylla* extract, because it contains compounds such as rutin, quercetin derivatives, and glycosylated flavonoids, has the potential to exert anticancer effects through several molecular mechanisms. Among these, the restoration of p53 protein expression and the induction of apoptosis [56–58] stand out, as well as the stimulation of the immune response or the inhibition of cell migration, resulting in a significant reduction in cancer cell motility [62], in addition to its antioxidant action, promoting the neutralization of reactive oxygen species and, consequently, minimizing DNA damage and processes related to carcinogenesis [59].

Although the flavonoid aglycones eriodictyol, apigenin, taxifolin, and quercetin were not directly identified in the analyzed extract, their glycosylated derivatives were detected.

These aglycones are intended to highlight the biological effects that may be related to the identified flavonoids, considering that such effects are often attributed to the aglycones released after metabolization or enzymatic hydrolysis. From a pharmacological perspective, flavonoid glycosides may offer advantages over their aglycones, since glycosylation can increase solubility in aqueous media, reduce toxic side effects, and improve specificity of action, favoring bioavailability and cellular targeting [72,73]. Cytotoxicity tests are essential to assess the safety and efficacy of plant products, as they determine their impact on cell viability in different cell types. It is crucial to include both cancerous and non-cancerous cells in the studies to identify the selectivity of the extracts, which helps to minimize unwanted side effects and ensure that treatments reach tumor cells without causing damage to normal cells [74].

In this context, researchers evaluated the cytotoxic effects of different extracts on non-cancerous cell lines, such as MDCK II (dog kidney epithelial cells) and RPE1 (human retinal epithelial cells). The focus of the evaluation was the impact on cell viability and morphology of these cells after the application of four different extracts (A, B, C, and D). The composition of extracts A, B, and C, rich in flavonoid glycosides and phenolic acids, contributed to their selectivity and safety in relation to non-cancerous cells, while extract D, with its higher concentration of aglycones, demonstrated more pronounced cytotoxicity [74].

In the *F. platyphylla* extract, 15 molecular structures were annotated, as shown in Table 1, demonstrating the presence of phenolic compounds such as chlorogenic acids and glycosylated flavonoids, belonging to the flavone and flavonol subclasses. Notable among these are rutin and quercetin derivatives, frequently mentioned in the literature for their anticancer effects, including the restoration of p53 protein expression and the induction of apoptosis in HPV-infected cells [56–58].

It is important to emphasize that this evidence is based on *in vitro* studies, which impose limitations on the extrapolation of the results to clinical settings. Therefore, we recognize the need for further investigation, including *in vivo* assays and more in-depth mechanistic studies, to validate and broaden the understanding of the observed effects.

3. Materials and Methods

3.1. Material Collection

Fridericia platyphylla (Cham.) L. G. Lohmann leaves were collected in Sant'Ana da Serra in João Pinheiro, Minas Gerais, Brazil (coordinates 17°44'04.500 S, 46°10'04.400 W), in February 2021. The plant was identified by the botanist Dr. Ana Maria Cristina Teixeira Braga at the José Badine Herbarium of the Federal University of Ouro Preto (Voucher 17.935). The access to the botanical material was registered in the National System for the Management of Genetic Heritage and Associated Traditional Knowledge (SisGen A4551DE4).

3.2. Preparation of Ethanolic Extract

The leaves were dried in an oven (Hexasystems, SSDic São Paulo, Brazil) at a temperature of 40 to 50 °C and crushed in knife mills (Trapp, Santa Catarina, Brazil). For the extraction of 150 g of dried leaves, a total volume of 4.10 mL of 70% ethanol (Êxodo Científica, Campinas, Brazil) was used, in a 7:3 ratio. The extraction was performed through exhaustive percolation, with 24 h extraction cycles, during which 216 mL of 70% ethanol was added in each cycle. Then, the extracting liquid was filtered and subjected to rotatory vacuum evaporation in a system (vacuum pump, model TE-058, Tecnal, Piracicaba, Brazil; Rotaevaporator, model 802, Fisatom, São Paulo, Brazil; ultrathermostatic bath, model SSDu-20L, SolidSteel, Piracicaba, Brazil) at a temperature below 40 °C and subsequently

freeze-dried (Lyophilizer Model K105, Liotop, São Carlos, Brazil) for 48 h at a temperature of -95°C and pressure of $12\ \mu\text{Hg}$. At the end of the process, the ethanolic extract then presented a mass equal to 29.35 g. The yield was 19.56%.

3.3. Liquid Chromatography-Mass Spectrometry (LC-MS) Analysis

Chemical analysis for metabolite annotation by MS/MS data processing with molecular networking was performed by liquid chromatography-electrospray ionization ion trap mass spectrometry (LC-ESI-IT-MS) with a spectrometer (amaZon SL Bruker Daltonics®, Billerica, MA, USA). The chromatographic analysis was performed on a Luna $5\ \mu\text{m}$ C18 $100\ \text{\AA}$ column ($250 \times 4.6\ \text{mm}$, Phenomenex, Torrance, CA, USA), with HPLC Prominence Shimadzu®. The binary gradient mobile phase consisted of 0.1% formic acid (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, USA) in water (solvent A) and 0.1% formic acid in methanol (Sigma-Aldrich, St. Louis, LO, USA) (solvent B). Samples ($1\ \text{mg mL}^{-1}$) were eluted from the analytical column with a 40 min gradient ranging from 5 to 100% solvent B at a constant $1\ \text{mL min}^{-1}$ flow rate. The injection volume was $2\ \mu\text{L}$. Column compartment temperature set to 40°C .

Data acquisition was performed in both negative and positive modes, with fragmentation in multiple stages (MS^2 and MS^3), using a Data-Dependent Acquisition (DDA) method, according to the following parameters: nebulization gas pressure, 50.0 psi; capillary temperature, 300°C ; transfer capillary input voltage, 4500 V; desolvation gas, nitrogen (N_2), flow $10\ \text{L min}^{-1}$; collision gas, helium (He); range acquisition, m/z 50–1200. Raw data were analyzed and converted for mzML format using Data Analysis 4.3 software (Bruker, MA, USA) [75].

3.4. MS/MS Data Processing and Classical Molecular Networking

The classical molecular network was created using the online workflow on the Global Natural Products Social Molecular Networking (GNPS) platform [76]. The data were filtered by removing all MS/MS fragment ions within ± 17 Daltons (Da) of the precursor m/z . The MS/MS spectra were window filtered by choosing only the top 6 fragment ions in the ± 50 Da window across the spectrum. The precursor ion and MS/MS fragment ion mass tolerances were adjusted to 0.5 Da. A network was created where edges were filtered to have a cosine value above 0.7 and more than four matching peaks. The maximum size of a molecular family was defined as 100.

The spectra were then searched against the GNPS spectral libraries. All matches maintained between network and library spectra needed a score above 0.7 and at least four matching peaks [76]. The network visualization was performed using the Cytoscape 3.9.1 software (National Institute of General Medical Sciences—NIGMS, Bethesda, MD, USA) [77]. In order to eliminate the contaminants, a blank injection was uploaded as a separate group in molecular network workflow, and the nodes (gray color) corresponding to the blank were excluded from the results. The analysis of molecular networks can be accessed on GNPS platform, and the dataset is available on MSV000096552 [78].

3.5. Anticancer Assays

3.5.1. Cell Culture

HeLa and SiHa human cervical cancer cell lines were maintained in a monolayer culture in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) with 10% Fetal Bovine Serum (FBS) (v/v) and 1% penicillin/streptomycin ($50\ \text{U mL}^{-1}/50\ \mu\text{g mL}^{-1}$). The culture flasks were maintained at 37°C in an atmosphere of 5% CO_2 and 95% humidity. Cells displaying exponential growth were detached from the culture flasks with trypsin and seeded at the density required for the experiment.

3.5.2. MTT Cytotoxicity Assays

Cell viability was assessed using the MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] assay, where viable cells are detected by their ability to convert MTT into insoluble formazan crystals, as previously described [79]. Cervical cancer cells were seeded on a 96-well plate at a density of 1×10^4 cells per well with DMEM containing 10% FBS and incubated under the previous conditions. The following day, after cell adhesion, the medium was replaced with different concentrations of samples ($20\text{--}150 \mu\text{g mL}^{-1}$), or cisplatin (CPT) $5 \mu\text{g mL}^{-1}$, and cells were incubated for 24, 48, or 72 h. Blank wells (medium + compounds without cells) were included for the highest concentration of each sample. The vehicle (medium + dimethyl sulfoxide) was tested at the highest concentration (0.15%) used in the experiment and did not interfere with the activity of the samples. After the incubation period, the treatment was removed, the wells were washed with phosphate-buffered saline (PBS buffer, pH 7.2), and then a solution of medium containing 0.5 mg mL^{-1} of MTT reagent was added to each well. The plate was incubated under the previous conditions for 3 h. Then, the MTT solution was discarded, and the dark blue formazan crystals were dissolved in ethanol. The absorbance was measured at 570 nm using a microplate spectrophotometer reader (Epoch[®], BioTek Instruments, Winooski, VT, USA/Gen5 Software). The results were expressed as percentages of living cells compared to control cells (cells without treatment). Data was analyzed using One-Way ANOVA followed by post hoc comparisons (Dunnett's test) with GraphPad Prism7 software [80]. For each sample, results represent the mean $\pm$ standard deviation of three independent experiments, with each experiment performed in triplicate. *p*-values less than 0.05 were considered statistically significant. The calculation of the IC₅₀ was performed by transforming the values to logarithms and applying the curve for nonlinear regression using the GraphPad Prism 7 [80] software (GraphPad Software[®], San Diego, CA, USA) [81].

3.5.3. Wound-Healing Assay

Cells (1×10^5 cells/well) were plated in DMEM with FBS 10% in 96-well plates and incubated (atmosphere of 5% CO₂ and 95% humidity, at 37 °C) for 24 h. After confirming the formation of a complete monolayer, the cells were wounded by scratching lines with a standard 10 μL plastic tip. Then, the culture medium was removed, the wells were washed with PBS buffer (to remove debris), and 180 μL of culture medium was added. Then, the plate was covered and sealed on the sides with parafilm, and each well was photographed using an inverted microscope (Opticam O500i) equipped with a camera (NA 0.30, WD 72) and a 10 $\times$ objective. Afterward, the plate was returned to the laminar flow, and 20 μL of FAB (10 $\times$ concentrated) was added to the wells, to obtain final concentrations of 20, 40, 60, and 100 $\mu\text{g mL}^{-1}$, or 20 μL of cisplatin (CPT) (10 $\times$ concentrated) to obtain concentration of 5 $\mu\text{g mL}^{-1}$, or it was placed the culture medium (control), and the plate was incubated again. These photographic records correspond to time zero (T_0). After 24 h, 48 h, and 72 h of treatment, the wells were photographed again (T_F) to determine the migration and cell movement throughout the wound area. Each experiment was performed in triplicate.

The images were analyzed using the ImageJ software, version 1.54V (Wayne Rasband, National Institute of Health, Bethesda, MD, USA), which allowed the measurement of the area of each groove. The area of the grooves was analyzed at times: 0 h, 24 h, 48 h, and 72 h. The percentage of scratch closure was quantified by the percentage variation between the area in T_0 and the area at T_F (corresponding to 24 h, 48 h, or 72 h), according to the formula: %Closure = $[(T_0 - T_F/T_0) \times 100]$. The means and standard deviations of the results were determined. The means of the treated groups were compared with the means of their respective control, determining the closure effect through the decrease in the percentage, as described in the formula above.

4. Conclusions

The results obtained show that the crude extract of *F. platyphylla* leaves (FAB) can act as an antiproliferative and anti-migratory agent, since in the HeLa and SiHa cell lines it reduced cell viability in a concentration- and time-dependent manner, as well as being effective in inhibiting migratory capacity. In addition, they highlight the contributions of phenolic acid derivatives, flavonoid glycosides, and flavone aglycones present in this extract, acting synergistically in promoting antitumor activity. Although the presence of brachydins is commonly associated with this activity in *F. platyphylla* flowers and roots, this study demonstrates that, even in the absence of these substances in the leaves, the other bioactive compounds are capable of exerting significant biological effects, reinforcing the therapeutic potential of the leaf extract. In this way, the findings with FAB open up promising prospects in the search for new bioactives and innovative therapeutic approaches for the treatment of cervical cancer. *In vivo* trials and further investigations into the mechanisms of action are essential to deepen and confirm the effects observed, since they will not only validate the efficacy and safety of the extract, but will also contribute to the development of new therapeutic strategies based on natural products.

Supplementary Materials: The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/plants14172693/s1>, Table S1. Results of the analysis via GNPS platform of the MS/MS data of the hydroethanolic extract from leaves of *Fridericia platyphylla*; Figures S1–S20. Mass spectra of the annotated compounds; Scheme S1–S20. Proposed fragmentation of the annotated compounds.

Author Contributions: Conceptualization, data curation, methodology, investigation, writing—original draft, writing—review and editing, J.A.R.B., A.d.J.A.M., V.A.S.L., S.d.S.S.B. and J.K.d.A.M.X.; conceptualization, data curation, methodology, formal analysis, M.S.d.R., R.F.L., M.M.M., M.S.d.A., M.D.S.B.N., V.d.S.B., A.P.S.d.A.-S. and J.A.L.; conceptualization, data curation, methodology, investigation, writing—original draft, writing—review and editing, visualization, supervision, project administration, C.Q.d.R. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: The authors thank the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior—Brasil (CAPES)—Finance Code 001, PROCAD-AM [88887.472618/2019-00 (CQR)], PDPG-POSDOC Program [88887.804659/2023-00], Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão—Brasil (FAPEMA)—[INFRA-02263/21 (CQR)]; and Postdoctoral fellowship J.A.L., and Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico-Brasil (CNPq)—[Universal-409680/2021-4(CQR)], and the National Cancer Institute (INCA) for kindly providing the cell lines, through the Cellular Oncobiology Program and the INCA Molecular Laboratory, under the supervision of Dr. José Andres Morgado Diaz.

Data Availability Statement: The original contributions presented in this study are included in the article/Supplementary Material. Further inquiries can be directed to the corresponding authors.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflicts of interest.

References

1. Singh, D.; Gupta, M.; Sarwat, M.; Siddique, H.R. Apigenin in Cancer Prevention and Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis of Animal Models. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* **2022**, *176*, 103751. [CrossRef]
2. Sobti, R.C.; Thakur, M.; Kaur, T. *Molecular Biomarkers for Cancer Diagnosis and Therapy*; Sobti, R.C., Sugimura, H., Sobti, A., Eds.; Springer Nature: Singapore, 2024. [CrossRef]
3. Asma, S.T.; Acaroz, U.; Imre, K.; Morar, A.; Shah, S.R.A.; Hussain, S.Z.; Arslan-Acaroz, D.; Demirbas, H.; Hajrulai-Musliu, Z.; Istanbulgil, F.R.; et al. Natural Products/Bioactive Compounds as a Source of Anticancer Drugs. *Cancers* **2022**, *14*, 6203. [CrossRef]
4. Shoaib, S.; Ansari, M.A.; Ghazwani, M.; Hani, U.; Jamous, Y.F.; Alali, Z.; Wahab, S.; Ahmad, W.; Weir, S.A.; Alomary, M.N.; et al. Prospective Epigenetic Actions of Organo-Sulfur Compounds against Cancer: Perspective and Molecular Mechanisms. *Cancers* **2023**, *15*, 697. [CrossRef] [PubMed]

5. Mazumder, K.; Aktar, A.; Roy, P.; Biswas, B.; Hossain, M.E.; Sarkar, K.K.; Bachar, S.C.; Ahmed, F.; Monjur-Al-hossain, A.S.M.; Fukase, K. A Review on Mechanistic Insight of Plant Derived Anticancer Bioactive Phytocompounds and Their Structure Activity Relationship. *Molecules* **2022**, *27*, 3036. [CrossRef]
6. Mukherjee, A.; Bisht, B.; Dutta, S.; Paul, M.K. Current advances in the use of exosomes, liposomes, and bioengineered hybrid nanovesicles in cancer detection and therapy. *Acta Pharmacol. Sin.* **2022**, *43*, 2759. [CrossRef]
7. Bozgeyik, E.; Bozgeyik, I. Unveiling the Therapeutic Potential of Natural-Based Anticancer Compounds Inducing Non-Canonical Cell Death Mechanisms. *Pathol. Res. Pract.* **2023**, *248*, 154693. [CrossRef]
8. Han, S.; Cao, Y.; Guo, T.; Lin, Q.; Luo, F. Targeting IncRNA/Wnt axis by Flavonoids: A Promising Therapeutic Approach for Colorectal Cancer. *Phytother. Res.* **2022**, *36*, 4024. [CrossRef]
9. Kasiri, N.; Rahmati, M.; Ahmadi, L.; Eskandari, N.; Motedayyen, H. Therapeutic Potential of Quercetin on Human Breast Cancer in Different Dimensions. *Inflammopharmacology* **2020**, *28*, 39–62. [CrossRef] [PubMed]
10. Brisdelli, F.; Di Francesco, L.; Giorgi, A.; Lizzi, A.R.; Luzi, C.; Mignogna, G.; Bozzi, A.; Schininà, M.E. Proteomic Analysis of Quercetin- Treated K562 Cells. *Int. J. Mol. Sci.* **2020**, *21*, 32. [CrossRef] [PubMed]
11. Veeramuthu, D.; Raja, W.R.T.; Al-Dhabi, N.A.; Savarimuthu, I. Flavonoids: Anticancer Properties. In *Flavonoids-From Biosynthesis to Human Health*; Justino, G.C., Ed.; IntechOpen: London, UK, 2017. [CrossRef]
12. Kaehler, M. *Fridericia* in Flora e Funga do Brasil; Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Available online: <https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB113396> (accessed on 10 August 2025).
13. Bertanha, C.S.; Gimenez, V.M.M.; Furtado, R.A.; Tavares, D.C.; Cunha, W.R.; Silva, M.L.A.; Januario, A.H.; Borges, A.; Kawano, D.F.; Parreira, R.L.T.; et al. Isolation, *in vitro* and *in silico* Evaluation of Phenylethanoid Glycoside from *Arrabidaea brachypoda* as Lipxygenase Inhibitor. *J. Braz. Chem. Soc.* **2020**, *31*, 849–855. [CrossRef]
14. Do Nascimento, J.R.; Miranda, J.A.M.; Vieira, F.C.; Rodrigues, D.P.; Vasconcelos, L.N.; Filho, J.L.P.; Lopes, A.C.C.B.; Tangerina, M.M.P.; Vilegas, W.; da Rocha, C.Q. A Review of the Phytochemistry and Pharmacological Properties of Gennus *Arrabidaea*. *Pharmaceuticals* **2022**, *15*, 658. [CrossRef] [PubMed]
15. Rosário, M.S.D.; Mannocho-Russo, H.; Santos, A.L.D.; Pinheiro, A.A.; Vasconcelos, L.N.; Santos, A.P.S.; de Oliveira, L.T.; Martins, M.M.; Andrade, M.S.; Nascimento, M.D.S.B.; et al. Chemical Characterization and Evaluation of the Anti-Cancer Potential of Flowers from *Fridericia platyphylla* (Bignoniaceae). *J. Braz. Chem. Soc.* **2025**, *36*, e20240132. [CrossRef]
16. Maciel-Silva, V.L.; da Rocha, C.Q.; Alencar, L.M.R.; Castelo-Branco, P.V.; Sousa, I.H.; Azevedo-Santos, A.P.; Vale, A.A.M.; Monteiro, S.G.; Soares, R.E.P.; Guimarães, S.J.A.; et al. Unusual Dimeric Flavonoids (Brachydins) Induce Ultrastructural Membrane Alterations Associated with Antitumor Activity in Cancer Cell Lines. *Drug Chem. Toxicol.* **2023**, *46*, 665–676. [CrossRef]
17. Serpeloni, J.M.; Specian, A.F.L.; Ribeiro, D.L.; Benício, L.M.; Nunes, H.L.; Franchi, L.P.; Rocha, C.Q.; Vilegas, W.; Varanda, E.A.; Cólus, I.M.S. *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G. Lohmann Root Extract Exerts Cytotoxic and Antiproliferative Effects on Gastric Tumor Cells and Downregulates BCL-XL, BIRC5, and MET genes. *Hum. Exp. Toxicol.* **2020**, *39*, 338–354. [CrossRef]
18. Nunes, H.L.; Tuttis, K.; Serpeloni, J.M.; Do Nascimento, J.R.; Da Rocha, C.Q.; Silva, V.A.O.; Lengert, A.V.H.; Reis, R.M.; De Syllos Cólus, I.M. Characterization of the *in vitro* Cytotoxic Effects of Brachydins Isolated from *Fridericia platyphylla* in a Prostate Cancer Cell Line. *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2020**, *83*, 547–558. [CrossRef]
19. De Oliveira, L.C.B.; Ribeiro, D.L.; Nascimento, J.R.; da Rocha, C.Q.; Cólus, I.M.S.; Serpeloni, J.M. Anticancer Activities of Brachyidin C in Human Prostate Tumor Cells (DU145) Grown in 2D and 3D Models: Stimulation of Cell Death and Downregulation of Metalloproteinases in Spheroids. *Chem. Biol. Drug Des.* **2022**, *100*, 747–762. [CrossRef]
20. Lin, L.Z.; Harnly, J.M. Identification of Hydroxycinnamoylquinic Acids of Arnica Flowers and Burdock Roots Using a Standardized LC-DAD-ESI/MS Profiling Method. *J. Agric. Food Chem.* **2008**, *56*, 10105–10114. [CrossRef]
21. Olennikov, D.N.; Kashchenko, N.I.; Chirikova, N.K.; Vasil'Eva, A.G.; Gadimli, A.I.; Isaev, J.I.; Vennos, C. Caffeoylquinic Acids and Flavonoids of Fringed Sagewort (*Artemisia frigida* Willd.): HPLC-DAD-ESI-QQQ-MS Profile, HPLC-DAD Quantification, *In Vitro* Digestion Stability, and Antioxidant Capacity. *Antioxidants* **2019**, *8*, 307. [CrossRef]
22. Liu, T.; Wu, X.; Dong, L.; Li, J.; Zhao, L.; Zhang, C.; Yang, R.; Song, G. Tracing of *Gelsemium Elegans* by UPLC-Q-TOF MS Fingerprint Analysis Technique. *Microchem. J.* **2024**, *201*, 110514. [CrossRef]
23. Ahmed, M.H.O.; Al-Amiery, A.A.; Al-Majedy, Y.K.; Kadhum, A.A.H.; Mohamad, A.B.; Gaaz, T.S. Synthesis and characterization of a novel organic corrosion inhibitor for mild steel in 1 M hydrochloric acid. *Results Phys.* **2018**, *9*, 978–981. [CrossRef]
24. Llorent-Martinez, E.J.; Spinola, V.; Gouveia, S.; Castilho, P.C. HPLC-ESI-MSⁿ Characterization of Phenolic Compounds, Terpenoid Saponins, and Other Minor Compounds in *Bituminaria bituminosa*. *Ind. Crops Prod.* **2015**, *69*, 80–90. [CrossRef]
25. Gouveia, S.C.; Castilho, P.C. *Artemisia annua* L.: Essential Oil and Acetone Extract Composition and Antioxidant Capacity. *Ind. Crops Prod.* **2013**, *45*, 170–181. [CrossRef]
26. Ozarowski, M.; Piasecka, A.; Paszel-Jaworska, A.; Chaves, D.S.A.; Romaniuk, A.; Rybczynska, M.; Gryszczynska, A.; Sawikowska, A.; Kachlicki, P.; Mikolajczak, P.L.; et al. Comparison of Bioactive Compounds Content in Leaf Extracts of *Passiflora incarnata*, *P. caerulea* and *P. alata* and *in vitro* Cytotoxic Potential on Leukemia cell Lines. *Rev. Bras. Farmacogn.* **2018**, *28*, 179–191. [CrossRef]

27. Dou, Y.; Shu, L.; Jia, X.; Yao, Y.; Chen, S.; Xu, Y.; Li, Y. Rapid Classification and Identification of Chemical Constituents in *Leonurus japonicus* Hoult Based on UPLC-Q-Orbitrap-MS Combined with Data Post-Processing Techniques. *J. Mass Spectrom.* **2023**, *58*, e4978. [\[CrossRef\]](#)
28. Tiberti, L.A.; Yariwake, J.H.; Ndjoko, K.; Hostettmann, K. On-line LC/UV/MS Analysis of Flavonols in the Three Apple Varieties Most Widely Cultivated in Brazil. *J. Braz. Chem. Soc.* **2007**, *18*, 100–105. [\[CrossRef\]](#)
29. Zhang, J.Q.; Fu, X.M.; Zhuo, Y.; Yang, J.N.; Hao, N.; Wang, W.J.; Hu, Y.H.; Fang, J.S. Chemical Components and *in vitro* Anti-aging Activity of Yangxue Qingnao Wan based on UPLC-Q-TOF-MS/MS. *China J. Chin. Mater. Medica* **2024**, *49*, 4672–4686. [\[CrossRef\]](#)
30. Patras, M.A.; Davalos, J.Z.; Kuhnert, N. Understanding the Fragmentation of Glucose in Mass Spectrometry. *J. Mass Spectrom.* **2023**, *58*, e4972. [\[CrossRef\]](#)
31. Leichtweis, M.G.; Molina, A.K.; Pires, T.C.S.; Dias, M.I.; Calhelha, R.; Bachari, K.; Ziani, B.E.C.; Oliveira, M.B.P.P.; Pereira, C.; Barros, L. Biological Activity of Pumpkin Byproducts: Antimicrobial and Antioxidant Properties. *Molecules* **2022**, *27*, 8366. [\[CrossRef\]](#)
32. Yang, P.; Xu, F.; Li, H.F.; Wang, Y.; Li, F.C.; Shang, M.Y.; Liu, G.X.; Wang, X.; Cai, S.Q. Detection of 191 Taxifolin Metabolites and Their Distribution in Rats Using HPLC-ESI-IT-TOF-MSⁿ. *Molecules* **2016**, *21*, 1209. [\[CrossRef\]](#)
33. Escobar-Avello, D.; Lozano-Castellón, J.; Mardones, C.; Pérez, A.J.; Saéz, V.; Riquelme, S.; Von Baer, D.; Vallverdú-Queralt, A. Phenolic Profile of Grape Canes: Novel Compounds Identified by LC-ESI-LTQ-Orbitrap-MS. *Molecules* **2019**, *24*, 3763. [\[CrossRef\]](#)
34. Ma, Q.; Xie, H.; Li, S.; Zhang, R.; Zhang, M.; Wei, X. Flavonoids from The Pericarps of *Litchi chinensis*. *J. Agric. Food Chem.* **2014**, *62*, 1073–1078. [\[CrossRef\]](#)
35. Kuhnert, N.; Yassin, G.H.; Jaiswal, R.; Matei, M.F.; Grün, C.H. Differentiation of Prototropic Ions in Regioisomeric Caffeoyl Quinic Acids by Electrospray Ion Mobility Mass Spectrometry. *Rapid Commun. Mass Spectrom.* **2015**, *29*, 675–680. [\[CrossRef\]](#)
36. Kachlicki, P.; Einhorn, J.; Muth, D.; Kerhoas, L.; Stobiecki, M. Evaluation of Glycosylation and Malonylation Patterns in Flavonoid Glycosides during LC/MS/MS Metabolite Profiling. *J. Mass Spectrom.* **2008**, *43*, 572–586. [\[CrossRef\]](#)
37. Jiang, C.; Gates, P.J. Systematic Characterisation of the Fragmentation of Flavonoids Using High-Resolution Accurate Mass Electrospray Tandem Mass Spectrometry. *Molecules* **2024**, *29*, 5246. [\[CrossRef\]](#)
38. Chua, L.S. A Review on Plant-based Rutin Extraction Methods and its Pharmacological Activities. *J. Ethnopharmacol.* **2013**, *150*, 805–817. [\[CrossRef\]](#)
39. Ramos, S. Cancer Chemoprevention and Chemotherapy: Dietary Polyphenols and Signalling Pathways. *Mol. Nutr. Food Res.* **2008**, *52*, 507–526. [\[CrossRef\]](#)
40. Da Rocha, C.Q.; Faria, F.M.; Marcourt, L.; Ebrahimi, S.N.; Kitano, B.T.; Ghilardi, A.F.; Luiz Ferreira, A.; de Almeida, A.C.A.; Dunder, R.J.; Souza-Brito, A.R.M.; et al. Gastroprotective Effects of Hydroethanolic Root Extract of *Arrabidaea brachypoda*: Evidences of Cytoprotection and Isolation of Unusual Glycosylated Polyphenols. *Phytochemistry* **2017**, *135*, 93–105. [\[CrossRef\]](#)
41. Menezes, S.I.A.; da Rocha, C.Q.; Lima, V.A.S.; da Silva Cutrim, B.; Araújo, J.G.N.; Penha, M.S.C.; de Sá Sousa, J.C.; da Silva, C.C.; Paiva, P.M.G.; da Silva, L.C.N.; et al. Evaluation of the Antimicrobial and Antioxidant Activity of the Leaves of *Fridericia platyphylla* Species. *Rev. Contexto Saúde* **2025**, *25*, e15190. [\[CrossRef\]](#)
42. Butterweck, V.; Nahrstedt, A. What Is the Best Strategy for Preclinical Testing of Botanicals? A Critical Perspective. *Planta Med.* **2012**, *78*, 747–754. [\[CrossRef\]](#)
43. Franconi, R.; Massa, S.; Paolini, F.; Vici, P.; Venuti, A. Plant-Derived Natural Compounds in Genetic Vaccination and Therapy for HPV-Associated Cancers. *Cancers* **2020**, *12*, 3101. [\[CrossRef\]](#)
44. Kulmány, Á.E.; Frank, É.; Papp, D.; Szekeres, A.; Szebeni, G.J.; Zupkó, I. Biological Evaluation of Antiproliferative and Anti-Invasive Properties of an Androstadiene Derivative on Human Cervical Cancer Cell Lines. *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.* **2021**, *214*, 105990. [\[CrossRef\]](#)
45. Celegato, M.; Messa, L.; Goracci, L.; Mercorelli, B.; Bertagnin, C.; Spyrikis, F.; Suarez, I.; Cousido-Siah, A.; Travé, G.; Banks, L.; et al. A Novel Small-Molecule Inhibitor of the Human Papillomavirus E6-P53 Interaction That Reactivates P53 Function and Blocks Cancer Cells Growth. *Cancer Lett.* **2020**, *470*, 115–125. [\[CrossRef\]](#)
46. Fatima, I.; Kanwal, S.; Mahmood, T. Natural Products Mediated Targeting of Virally Infected Cancer. *Dose-Response* **2019**, *17*, 1559325818813227. [\[CrossRef\]](#)
47. Nwafor, E.O.; Lu, P.; Zhang, Y.; Liu, R.; Peng, H.; Xing, B.; Liu, Y.; Li, Z.; Zhang, K.; Zhang, Y.; et al. Chlorogenic Acid: Potential Source of Natural Drugs for the Therapeutics of Fibrosis and Cancer. *Transl. Oncol.* **2022**, *15*, 101294. [\[CrossRef\]](#)
48. Xie, J.Z.; Xu, H.J.; Zhang, Q.; Wu, Z.; Wu, X.D.; Li, X.H.; Tan, Z.Y.; Xie, Y.F.; Qiu, L. Semi-Synthesis of Flavonoid Glycosides and Their Anti-Inflammatory and Antitumor Activities towards Triple Negative Breast Cancer. *Chem. Biodivers* **2023**, *20*, e202200899. [\[CrossRef\]](#)
49. Rozatto, M.R. Determinação da Atividade Antimicrobiana *In Vitro* de Extratos, Frações e Compostos Isolados de *Arrabidaea brachypoda*. Master's Thesis, Universidade Estadual Paulista (Júlio de Mesquita Filho) (UNESP), Araraquara, Brazil, 2012.

50. Ribeiro, D.L.; Tuttis, K.; de Oliveira, L.C.B.; Serpeloni, J.M.; Gomes, I.N.F.; van Helvoort Lengert, A.; da Rocha, C.Q.; Reis, R.M.; de Syllos Cólus, I.M.; Antunes, L.M.G. The Antitumoral/Antimetastatic Action of the Flavonoid Brachyidin A in Metastatic Prostate Tumor Spheroids *In vitro* Is Mediated by (Parthanatos) PARP-Related Cell Death. *Pharmaceutics* **2022**, *14*, 963. [\[CrossRef\]](#)
51. Grada, A.; Otero-Vinas, M.; Prieto-Castrillo, F.; Obagi, Z.; Falanga, V. Research Techniques Made Simple: Analysis of Collective Cell Migration Using the Wound Healing Assay. *J. Investig. Dermatol.* **2017**, *137*, e11–e16. [\[CrossRef\]](#)
52. Main, K.A.; Mikelis, C.M.; Doçi, C.L. *In Vitro Wound Healing Assays to Investigate Epidermal Migration*; Turksen, K., Ed.; Humana: New York, NY, USA, 2019. [\[CrossRef\]](#)
53. Gutiérrez-Venegas, G.; Sánchez-Carballido, M.A.; Delmas Suárez, C.; Gómez-Mora, J.A.; Bonneau, N. Effects of Flavonoids on Tongue Squamous Cell Carcinoma. *Cell Biol. Int.* **2020**, *44*, 686–720. [\[CrossRef\]](#)
54. Sak, K. Characteristic Features of Cytotoxic Activity of Flavonoids on Human Cervical Cancer Cells. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* **2014**, *15*, 8007–8018. [\[CrossRef\]](#)
55. Meuris, F.; Gaudin, F.; Aknin, M.L.; Hémon, P.; Berrebi, D.; Bachelier, F. Symptomatic Improvement in Human Papillomavirus-Induced Epithelial Neoplasia by Specific Targeting of the CXCR4 Chemokine Receptor. *J. Investig. Dermatol.* **2016**, *136*, 473–480. [\[CrossRef\]](#)
56. Clemente-Soto, A.F.; Salas-Vidal, E.; Milan-Pacheco, C.; Sánchez-Carranza, J.N.; Peralta-Zaragoza, O.; González-Maya, L. Quercetin Induces G2 Phase Arrest and Apoptosis with the Activation of P53 in an E6 Expression-independent Manner in HPV-positive Human Cervical Cancer-derived Cells. *Mol. Med. Rep.* **2019**, *19*, 2097–2108. [\[CrossRef\]](#)
57. Gomes, D.; Yaduvanshi, S.; Silvestre, S.; Duarte, A.P.; Santos, A.O.; Soares, C.P.; Kumar, V.; Passarinha, L.; Sousa, Â. Taxifolin and Lucidin as Potential E6 Protein Inhibitors: P53 Function Re-Establishment and Apoptosis Induction in Cervical Cancer Cells. *Cancers* **2022**, *14*, 2834. [\[CrossRef\]](#)
58. Imani, A.; Maleki, N.; Bohloul, S.; Kouhsoltani, M.; Sharifi, S.; Maleki Dizaj, S. Molecular Mechanisms of Anticancer Effect of Rutin. *Phyther. Res.* **2021**, *35*, 2500–2513. [\[CrossRef\]](#)
59. Mir, S.A.; Dar, A.; Hamid, L.; Nisar, N.; Malik, J.A.; Ali, T.; Bader, G.N. Flavonoids as Promising Molecules in the Cancer Therapy: An Insight. *Curr. Res. Pharmacol. Drug Discov.* **2024**, *6*, 100167. [\[CrossRef\]](#)
60. Das, A.; Baidya, R.; Chakraborty, T.; Samanta, A.K.; Roy, S. Pharmacological Basis and New Insights of Taxifolin: A Comprehensive Review. *Biomed. Pharmacother.* **2021**, *142*, 112004. [\[CrossRef\]](#)
61. Shafabakhsh, R.; Asemi, Z. Quercetin: A natural Compound for Ovarian Cancer Treatment. *J. Ovarian Res.* **2019**, *12*, 55. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
62. Pandey, P.; Khan, F.; Qari, H.A.; Oves, M. Rutin (Bioflavonoid) as Cell Signaling Pathway Modulator: Prospects in Treatment and Chemoprevention. *Pharmaceutics* **2021**, *14*, 1069. [\[CrossRef\]](#)
63. Kashafi, E.; Moradzadeh, M.; Mohamadkhani, A.; Erfanian, S. Kaempferol Increases Apoptosis in Human Cervical Cancer HeLa Cells via PI3K/AKT and Telomerase Pathways. *Biomed. Pharmacother.* **2017**, *89*, 573–577. [\[CrossRef\]](#)
64. Tu, L.Y.; Bai, H.H.; Cai, J.Y.; Deng, S.P. The Mechanism of Kaempferol Induced Apoptosis and Inhibited Proliferation in Human Cervical Cancer SiHa Cell: From Macro to Nano. *Scanning* **2016**, *38*, 644–653. [\[CrossRef\]](#)
65. Zheng, P.W.; Chiang, L.C.; Lin, C.C. Apigenin Induced Apoptosis Through p53-Dependent Pathway in Human Cervical Carcinoma Cells. *Life Sci.* **2005**, *76*, 1367–1379. [\[CrossRef\]](#)
66. Imran, M.; Salehi, B.; Sharifi-Rad, J.; Gondal, T.A.; Saeed, F.; Imran, A.; Shahbaz, M.; Fokou, P.V.T.; Arshad, M.U.; Khan, H.; et al. Kaempferol: A Key Emphasis to Its Anticancer Potential. *Molecules* **2019**, *24*, 2277. [\[CrossRef\]](#) [\[PubMed\]](#)
67. Calderon-Montano, J.M.; Burgos-Moron, E.; Perez-Guerrero, C.; Lopez-Lazaro, M. A Review on the Dietary Flavonoid Quercetin: Mini-Reviews. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2011**, *11*, 298–344. [\[CrossRef\]](#)
68. Liang, Y.; Niu, H.; Limei, M.; Du, D.; Wen, L.; Xi, Q.; Huang, W. Eriodictyol 7-O- β -D-Glucopyranoside from *Coreopsis tinctoria* Nutt. Ameliorates Lipid Disorders via Protecting Mitochondrial Function and Suppressing Lipogenesis. *Mol. Med. Rep.* **2017**, *16*, 1298–1306. [\[CrossRef\]](#)
69. Zhang, Y.; Zhang, R.; Ni, H. Eriodictyol Exerts Potent Anticancer Activity against A549 Human Lung Cancer Cell Line by Inducing Mitochondrial-Mediated Apoptosis, G2/M Cell Cycle Arrest and Inhibition of mTOR/PI3K/Akt Signalling Pathway. *Arch. Med. Sci.* **2020**, *16*, 446–452. [\[CrossRef\]](#)
70. Minda, D.; Avram, S.; Pavel, I.Z.; Kis, B.; Ghitu, A.; Zupko, I.; Dehelean, C.; Buda, V.; Diaconeasa, Z.; Scurtu, A.; et al. An *in vitro* Evaluation of Apigenin and Apigenin-7-O-glucoside Against HeLa Human Cervical Cancer Cell Line. *Rev. Chim. (Bucharest Rom.)* **2020**, *71*, 140–144. [\[CrossRef\]](#)
71. Zhou, X.; Wang, F.; Zhou, R.; Song, X.; Xie, M. Apigenin: A Current Review on Its Beneficial Biological Activities. *J. Food Biochem.* **2017**, *41*, e12376. [\[CrossRef\]](#)
72. Hu, L.; Luo, Y.; Yang, J.; Cheng, C. Botanical Flavonoids: Efficacy, Absorption, Metabolism and Advanced Pharmaceutical Technology for Improving Bioavailability. *Molecules* **2025**, *30*, 1184. [\[CrossRef\]](#)
73. Akhlaghi, M.; Foshati, S. Bioavailability and Metabolism of Favonoids: A Review. *Int. J. Nutr. Sci.* **2017**, *2*, 180–184.

74. Veleva, R.K.; Moskova-Doumanova, V.; Todorova, M.; Trendafilova, A.; Doumanov, J.; Topouzova-Hristova, T. Cytotoxicity of Flavonoid Glycosides, Flavonoids and Phenolic Acids from *Inula oculus-christi* on Mammalian Cell Lines. *J. BioSci. Biotechnol.* **2016**, *5*, 219–224.
75. *Data Analysis*, Version 4.3; Bruker: Billerica, MA, USA, 2014.
76. Wang, M.; Carver, J.J.; Phelan, V.V.; Sanchez, L.M.; Garg, N.; Peng, Y.; Nguyen, D.D.; Watrous, J.; Kapon, C.A.; Luzzatto-Knaan, T.; et al. Sharing and Community Curation of Mass Spectrometry Data with Global Natural Products Social Molecular Networking. *Nat. Biotechnol.* **2016**, *34*, 828–837. Available online: <https://ccms-ucsd.github.io/GNPSDocumentation/> (accessed on 1 April 2025). [CrossRef]
77. Shannon, P.; Markiel, A.; Ozier, O.; Baliga, N.S.; Wang, J.T.; Ramage, D.; Amin, N.; Schwikowski, B.; Ideker, T. Cytoscape: A Software Environment for Integrated Models of Biomolecular Interaction Networks. *Genome Res.* **2003**, *13*, 2498–2504. [CrossRef] [PubMed]
78. Global Natural Product Social Molecular Networking (GNPS). Available online: <https://gnps.ucsd.edu/ProteoSAFe/static/gnps-splash.jsp?redirect=auth> (accessed on 20 April 2025).
79. Denizot, F.; Lang, R. Rapid Colorimetric Assay for Cell Growth and Survival: Modifications to the Tetrazolium dye Procedure Giving Improved Sensitivity and Reliability. *J. Immunol. Methods* **1986**, *89*, 271–277. [CrossRef] [PubMed]
80. *GraphPad Prism*, Version 7.0; GraphPad Software Inc.: San Diego, CA, USA, 2018.
81. Minho, A.; Gaspar, E.; Domingues, R. Guia Prático para Determinação de Curva Dose-Resposta e Concentração Letal em Bioensaios com Extratos Vegetais. Comunicado Técnico, 93, Bagé, RS, Brazil, Abril 2016. Available online: <https://ainfo.cnptia.embrapa.br/digital/bitstream/item/172038/1/Comunicado-Tecnico-n-93.pdf> (accessed on 20 April 2025).

Disclaimer/Publisher’s Note: The statements, opinions and data contained in all publications are solely those of the individual author(s) and contributor(s) and not of MDPI and/or the editor(s). MDPI and/or the editor(s) disclaim responsibility for any injury to people or property resulting from any ideas, methods, instructions or products referred to in the content.