



UNIVERSIDADE FEDERAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
INSTITUTO DE PESQUISA EM FÁRMACOS E
MEDICAMENTOS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PRODUTOS
NATURAIS E SINTÉTICOS BIOATIVOS



JANDERSON BARBOSA LEITE DE ALBUQUERQUE

**Estudo Fitoquímico da espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke
(*Malvaceae sensu lato*) e avaliação microbiológica dos seus compostos fenólicos**

JOÃO PESSOA - PB

2022

JANDERSON BARBOSA LEITE DE ALBUQUERQUE

**Estudo Fitoquímico da espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke
(Malvaceae *sensu lato*) e avaliação microbiológica dos seus compostos fenólicos**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal da Paraíba, em cumprimento às exigências para obtenção do título de Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos.

Área de concentração: **Farmacoquímica.**

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria de Fátima Vanderlei de Souza

JOÃO PESSOA - PB

2022

Catálogo na publicação
Seção de Catalogação e Classificação

A345e Albuquerque, Janderson Barbosa Leite de.

Estudo fitoquímico da espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke (Malvaceae sensu lato) e avaliação microbiológica dos seus compostos fenólicos / Janderson Barbosa Leite de Albuquerque. - João Pessoa, 2022.

128 f. : il.

Orientação: Maria de Fátima Vanderlei de Souza.

Dissertação (Mestrado) - UFPB/CCS.

1. Plantas medicinais. 2. Estudo fitoquímico. 3. Malvaceae sensu lato. 4. *Pavonia malacophylla*. 5. Atividade antimicrobiana. I. Souza, Maria de Fátima Vanderlei de. II. Título.

UFPB/BC

CDU 633.88(043)

JANDERSON BARBOSA LEITE DE ALBUQUERQUE

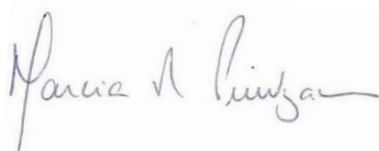
**Estudo Fitoquímico da espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke
(Malvaceae *sensu lato*) e avaliação microbiológica dos seus compostos fenólicos**

Aprovado em: 23/02/2022

BANCA EXAMINADORA



Prof.ª. Dr.ª. Maria de Fátima Vanderlei de Souza
(Orientadora)



Prof.ª. Dr.ª. Márcia Regina Piuvezam
(Examinadora Interna)



Prof. Dr. Emidio Vasconcelos Leitão da Cunha
(Examinador Externo)

*“A **DEUS**, por ter me concedido o dom da vida, sabedoria, e coragem para enfrentar e vencer os obstáculos da vida.”*

*“À minha **MÃE**, Voleide Barbosa, por ser um exemplo de mulher guerreira e vencedora que sempre me apoiou e me deu forças para não desistir e seguir em frente.”*

DEDICO

AGRADECIMENTOS

- ❖ A **Deus**, por ser essencial em minha vida, autor do meu destino, meu guia, e por nunca me abandonar, estando sempre ao meu lado em todos os momentos em que mais precisei de sua força e de suas bênçãos;
- ❖ À minha mãe, **Voleide Barbosa**, exemplo de mulher incomparável de dedicação, força, garra e fé. Seu cuidado e paciência me deu a esperança para seguir em frente e a certeza de que não estou sozinho nessa caminhada;
- ❖ Ao meu irmão, **João Baptista Segundo**, pela paciência, companheirismo e bom-humor que me motivaram a chegar até aqui;
- ❖ Aos meus avós maternos, **Inácio Barbosa** (*In Memoriam*) e **Maria José** (*In Memoriam*), à minha avó paterna, **Maria das Dores** (*In Memoriam*), pelos ensinamentos e lições durante a infância, ensinamentos estes que carrego até hoje;
- ❖ Aos meus tios, **Valdira** e **João Mendes** por terem me recebido de braços abertos em sua residência num momento de necessidade, me ajudando significativamente a alcançar este objetivo;
- ❖ À minha tia, **Valderez** por todo o seu carinho e apoio constante;
- ❖ Aos primos e primas, **Alexsandra**, **Clydemberg**, **Célio**, **Ana Clara**, **Joseppe**, **Henrique**, **Joseane** e **Diana** por sempre acreditarem no meu potencial e pelos conselhos amigos;
- ❖ À minha madrinha, **Marta Cunha** por suas palavras amigas e confiança na minha trajetória;
- ❖ À minha professora e orientadora **Dr^a Maria de Fátima Vanderlei de Souza** por todos os seus ensinamentos, carinho e atenção em sala de aula, em laboratório e fora dele. Agradeço por toda a sua orientação desde à Iniciação Científica e por toda contribuição recebida em benefício do meu crescimento pessoal e profissional;
- ❖ A todos que fazem ou fizeram parte da Equipe Vanderlei, sejam elas: **Diégina**, **Ana Laura** e em especial aos amigos **Maria Denise**, **Camila Macaúbas** e **Wallace** por todos os momentos de descontração, estudos em equipe e crescimento em âmbito laboratorial;
- ❖ Aos colegas e amigos da pós-graduação **Alinne**, **Nikole**, **Rayanne**, **Robert**, **Carol**, **Anauara**, **Fernando**, **Vinícius**, **Yanne**, **Flávio**, **Fernando**, **Luiz André**, **Thalisson**, **Pedro Figueiredo**, **Edileuza**, **Rodrigo**, **Lucas**, **Yuri**, **Jociano**,

Joanda, Nathália e Mayara que de alguma forma me ajudaram a crescer como pesquisador e pelas boas companhias em todas as tardes;

- ❖ À **Universidade Federal da Paraíba** por possibilitar a execução deste trabalho científico.
- ❖ Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (**CNPq**) pela bolsa concedida;
- ❖ A todos os funcionários do Instituto de Pesquisa em Fármacos e Medicamentos pelos diversos serviços prestados, especialmente a **Rose, Raimundo Nonato, Fabrício, Marcelo e Evandro**;
- ❖ A **Samuel Cibulski e Adrielly Albuquerque** pelo apoio e realização dos testes microbiológicos realizados nesta pesquisa;
- ❖ À banca examinadora pela disponibilidade, sugestões e contribuição para o aprimoramento deste trabalho;
- ❖ Aos professores da graduação pelos conhecimentos adquiridos e trocas de experiências, cujos ensinamentos me acompanharão por toda a vida;
- ❖ Às minhas amigas de infância, **Áurea Kelly e Larissa** pela amizade e por todo o incentivo na minha trajetória;
- ❖ Às minhas amigas **Maria Helena e Michelle** por toda amizade durante todos esses anos desde o Ensino Médio;
- ❖ Aos professores **Francisco Jaime e Rodrigo Aquino** pelas oportunidades e ensinamentos durante a graduação em Ciências Biológicas que me permitiram enxergar o caminho de ser um pesquisador;
- ❖ À minha grande amiga bióloga **Bruna Caroline** por sempre me apoiar e incentivar a fazer o que amava;
- ❖ À minha grande parceira e amiga da graduação em Farmácia, **Hianka**, por todos os momentos de dificuldades e alegrias compartilhados;
- ❖ A **Renan** por todo o seu companheirismo e apoio em todos os momentos que mais precisei durante o decorrer dessa trajetória;
- ❖ Aos grandes amigos **João Batista, Willyan Costa, Lucas Bernardo e Márcio Nascimento** por todo incentivo e apoio nessa difícil caminhada;
- ❖ E a todos aqueles que contribuíram de forma direta e indireta para o alcance deste objetivo.

A todos, muito obrigado!

*“O Senhor é refúgio para os oprimidos,
uma torre segura na hora da adversidade.
Os que conhecem o teu nome confiam em
ti, pois tu, Senhor, jamais abandonas os
que te buscam.”*

SALMOS 9:9-10

ALBUQUERQUE, Janderson Barbosa Leite de. **Estudo Fitoquímico da espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke (Malvaceae *sensu lato*) e avaliação microbiológica dos seus compostos fenólicos**. 129 p. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2022.

RESUMO

As plantas medicinais atuam como fontes alternativas ou complemento na terapia de fármacos alopáticos. A família Malvaceae *sensu lato* destaca-se por apresentar inúmeros compostos descritos na literatura com propriedades farmacológicas atuando como anticâncer, anti-inflamatória, antioxidante, antimicrobiana e antiviral. *Pavonia malacophylla* é conhecida popularmente como malva-rosa, distribuída por grande parte do território brasileiro. Essa pesquisa teve como objetivo isolar fitoconstituintes de *P. malacophylla* e avaliar o potencial antimicrobiano de seus compostos fenólicos frente às cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella enterica* Typhimurium e *Klebsiella pneumoniae*. O estudo fitoquímico foi realizado com as partes aéreas de *P. malacophylla* que foram desidratadas, trituradas e submetidas à maceração com EtOH a 95%. O Extrato Etanólico Bruto (EEB) por filtração rápida utilizando sílica gel como fase estacionária e hexano, acetato de etila e metanol como fases móveis puros ou em misturas binárias, forneceu a fração AcOEt:MeOH (1:1) que foi submetida a uma cromatografia utilizando como fase estacionária Amberlite XAD-2 e fases móveis água, metanol, hexano, acetona e acetato de etila. A fração MeOH 100% foi submetida a sucessivas colunas cromatográficas utilizando Sephadex LH-20 como fase estacionária e como eluentes o MeOH e MeOH:CHCl₃ nas proporções (7:3) e (1:1). As frações foram comparadas por CCDA e reunidas de acordo com a semelhança do perfil de eluição. A partir destes processos foram obtidas as substâncias codificadas como *Pm*-1 (15,0 mg), *Pm*-2 (3,0 mg), *Pm*-3 (20,0 mg), *Pm*-6 (18,0 mg) e *Pm*-7 (10,0 mg). Posteriormente, realizou-se uma cromatografia líquido-líquido com o EEB utilizando hexano, clorofórmio e acetato de etila como fases móveis, obtendo suas respectivas fases, além da fase hidroalcoólica. A fase clorofórmica foi submetida a uma coluna cromatográfica utilizando sílica flash como fase estacionária e como eluentes o hexano, acetato de etila e metanol, puros ou em misturas binárias. As frações foram comparadas por CCDA e reunidas de acordo com a semelhança do perfil de eluição. Deste processo cromatográfico foram obtidas as substâncias codificadas como *Pm*-4 (10,0 mg) e *Pm*-5 (12,0 mg). Sete substâncias foram isoladas e caracterizadas por espectroscopia de RMN ¹H e ¹³C uni e bidimensionais e através de comparações com dados da literatura foi possível identificá-las como sitosterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (*Pm*-1), 3,5,7,4'-tetrahydroxi flavona (canferol) (*Pm*-2), canferol 3-*O*- β -D-(6''-*E*-*p*-coumaroil) glicosídeo (tilirosídeo) (*Pm*-3), decanol (*Pm*-4), 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona (*Pm*-5), canferol-3- β -D-glicopiranosídeo (astragalina) (*Pm*-6) e metil-4-hidroxi-cinamato (*Pm*-7). A avaliação antimicrobiana resultou na inibição do crescimento das cepas de *S. aureus* MRSA, *S. epidermidis* e *S. enterica* Typhimurium frente aos compostos *Pm*-5, *Pm*-6 e *Pm*-7 na concentração $\geq 512 \mu\text{g/mL}$. Todos os compostos foram isolados pela primeira vez na espécie, sendo três destes re-isolados (*Pm*-1, *Pm*-2 e *Pm*-3) e um isolado pela primeira vez no gênero *Pavonia* (*Pm*-7), contribuindo com os conhecimentos quimiotaxonômicos e etnofarmacológicos da família Malvaceae *sensu lato*.

Palavras-chave: Estudo fitoquímico, Malvaceae *sensu lato*, *Pavonia malacophylla*, Atividade antimicrobiana.

ABSTRACT

Medicinal plants act as alternative sources or complements in allopathic drug therapy. The family Malvaceae *sensu lato* stands out for presenting numerous compounds described in the literature with pharmacological properties acting as anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial and antiviral. *Pavonia malacophylla* is popularly known as 'malva-rosa', distributed over much of the Brazilian territory. This research aimed to isolate phytoconstituents from *P. malacophylla* and evaluate the antimicrobial potential of their phenolic compounds against the bacterial strains *Staphylococcus aureus* MRSA, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella enterica* Typhimurium and *Klebsiella pneumoniae*. The phytochemical study was carried out with aerial parts of *P. malacophylla* that were dehydrated, crushed and subjected to maceration with 95% EtOH. The Crude Ethanol Extract (CEE) by rapid filtration using silica gel as stationary phase and hexane, ethyl acetate and methanol as pure mobile phases or in binary mixtures, provided the AcOEt:MeOH fraction (1:1) which was subjected to chromatography using as stationary phase Amberlite XAD-2 and mobile phases water, methanol, hexane, acetone and ethyl acetate. The 100% MeOH fraction was subjected to successive chromatographic columns using Sephadex LH-20 as stationary phase and MeOH and MeOH:CHCl₃ as eluents in proportions (7:3) and (1:1). Fractions were compared by TLC and pooled according to elution profile similarity. From these processes, substances coded as *Pm*-1 (15.0 mg), *Pm*-2 (3.0 mg), *Pm*-3 (20.0 mg), *Pm*-6 (18.0 mg) and *Pm*-7 (10.0 mg). Subsequently, a liquid-liquid chromatography was performed with CEE using hexane, chloroform and ethyl acetate as mobile phases, obtaining their respective phases, in addition to the hydroalcoholic phase. The chloroform phase was subjected to a chromatographic column using flash silica as stationary phase and hexane, ethyl acetate and methanol as eluents, pure or in binary mixtures. Fractions were compared by TLC and pooled according to elution profile similarity. From this chromatographic process, substances coded as *Pm*-4 (10.0 mg) and *Pm*-5 (12.0 mg) were obtained. Seven substances were isolated and characterized by one and two-dimensional ¹H and ¹³C NMR spectroscopy and through comparisons with literature data it was possible to identify them as sitosterol-3-O- β -D-glucopyranoside (*Pm*-1), 3,5,7,4'-tetrahydroxy flavone (kaempferol) (*Pm*-2), kaempferol-3-O- β -D-(6''-E-p-coumaroyl) glycoside (tiliroside) (*Pm*-3), decanol (*Pm*-4), 5,7-dihydroxy-3,8,4'-trimethoxy flavone (*Pm*-5), kaempferol-3- β -D-glucopyranoside (astragalin) (*Pm*-6) and methyl-4-hydroxycinnamate (*Pm*-7). The antimicrobial evaluation resulted in growth inhibition of *S. aureus* MRSA, *S. epidermidis* and *S. enterica* Typhimurium strains against *Pm*-5, *Pm*-6 and *Pm*-7 at a concentration ≥ 512 μ g/mL. All compounds were isolated for the first time in the species, three of which were re-isolated (*Pm*-1, *Pm*-2 and *Pm*-3) and one isolated for the first time in the genus *Pavonia* (*Pm*-7), contributing to the chemotaxonomic knowledge and ethnopharmacological from the family Malvaceae *sensu lato*.

Keywords: Phytochemical study, Malvaceae *sensu lato*, *Pavonia malacophylla*, Antimicrobial activity.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE QUADROS

LISTA DE ESQUEMAS

LISTA DE TABELAS

1. INTRODUÇÃO.....	19
2. OBJETIVOS.....	22
2.1. Objetivo Geral.....	23
2.2. Objetivos Específicos.....	23
3. REFERENCIAL TEÓRICO.....	24
3.1. Considerações sobre a família Malvaceae <i>sensu lato</i> A. Juss.	25
3.2. Considerações sobre o gênero <i>Pavonia</i> Cav.	31
3.3. Considerações sobre a espécie <i>Pavonia malacophylla</i> (Link & Otto) Garcke.....	37
3.4. Aspectos gerais do mecanismo de resistência aos antimicrobianos.....	40
3.4.1. <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilicina (MSRA).....	42
3.4.2. <i>Staphylococcus epidermidis</i>	44
3.4.3. <i>Salmonella enterica</i> Typhimurium.....	45
3.4.4. <i>Klebsiella pneumoniae</i>	46
3.5. Plantas medicinais como fonte natural de antimicrobianos.....	47
3.6. Considerações sobre os compostos fenólicos.....	48
3.6.1. Flavonoides.....	49
3.6.2. Ácidos fenólicos.....	50
4. METODOLOGIA.....	52
4.1. Procedimentos Gerais.....	53
4.1.1. Levantamento bibliográfico da espécie <i>Pavonia malacophylla</i>	53
4.1.2. Coleta e identificação do material botânico.....	53
4.2. Estudo Fitoquímico.....	54
4.3. Isolamento e purificação dos constituintes químicos de <i>Pavonia malacophylla</i>..	54
4.4. Caracterização estrutural das substâncias isoladas.....	54
4.5. Processamento das partes aéreas de <i>Pavonia malacophylla</i> (Link & Otto) Garcke.....	55

4.6. Obtenção do extrato e seu particionamento.....	55
4.7. Procedimentos Cromatográficos.....	56
4.7.1. Cromatografia líquida sob pressão reduzida do Extrato Etanólico Bruto das partes aéreas de <i>Pavonia malacophylla</i> (Link & Otto) Garcke.....	56
4.7.2. Processamento cromatográfico da fração AcOEt:MeOH (1:1) proveniente do Esquema 4.....	57
4.7.3. Processamento cromatográfico da fração MeOH 100% proveniente do Esquema 5.....	57
4.7.4. Cromatografia líquido-líquido do Extrato Etanólico Bruto das partes aéreas de <i>P. malacophylla</i>	61
4.7.5. Processamento cromatográfico da fase clorofórmica (CHCl ₃) proveniente da cromatografia líquido-líquido do EEB das partes aéreas de <i>P. malacophylla</i>	62
4.8. Ensaios microbiológicos.....	64
4.8.1. Ensaio disco-difusão.....	64
4.8.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	65
5. RESULTADOS.....	66
5.1. Substâncias isoladas das partes aéreas de <i>Pavonia malacophylla</i> (Link & Otto) Garcke.....	67
5.2. Caracterização estrutural das substâncias isoladas de <i>Pavonia malacophylla</i> (Link & Otto) Garcke.....	68
5.2.1. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -1.....	68
5.2.2. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -2.....	72
5.2.3. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -3.....	75
5.2.4. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -4.....	78
5.2.5. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -5.....	82
5.2.6. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -6.....	88
5.2.7. Caracterização estrutural de <i>Pm</i> -7.....	96
5.3. Avaliação da atividade antimicrobiana frente aos compostos isolados.....	107
6. CONCLUSÃO.....	111
7. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	113
REFERÊNCIAS.....	115

LISTA DE ABREVIATURAS, SIGLAS E FÓRMULAS

1D: Unidimensional

2D: Bidimensional

²J: Correlação à 2 ligações

³J: Correlação à 3 ligações

AcOEt: Acetato de Etila

APG: Angiosperm Phylogeny Group

APT: Attached Proton Test

ATCC: *American Type Culture Collection*

CAPES: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior

Cav.: Cavanilles

CC: Cromatografia em coluna

CCDA: Cromatografia em Camada Delgada Analítica

CCEN: Centro de Ciências Exatas e da Natureza

CCS: Centro de Ciências da Saúde

CD₃OD: Metanol deuterado

CDCl₃: Clorofórmio Deuterado

CHCl₃: Clorofórmio

CIM: Concentração Inibitória Mínima

CLSI: *Clinical & Laboratory Standards Institute*

CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico

CoA: Coenzima A

***d*:** Duplete

***dd*:** Duplo duplete

DMSO-*d*₆: Dimetilsulfóxido deuterado

EEB: Extrato Etanólico Bruto

EtOH: Etanol

HMBC: *Heteronuclear Multiple Bond Correlation*

HSQC: *Heteronuclear Single Quantum Correlation*

Hz: Hertz

***J*:** Constante de acoplamento

LMCA: Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise

***m*:** Multiplete

MDR: *Multidrug-resistant*

MeOH: Metanol

MHz: Mega-hertz

Mo: Modelo

NP: Difenilboriloxietilamina

OMS: Organização Mundial da Saúde

P.A.: Para análise

p: *para*

Pm: *Pavonia malacophylla*

PPgPNSB: Programa de Pós-graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos

ppm: Partes por milhão

Rf: Fator de Retenção

RMN ¹³C: Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13

RMN ¹H: Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio

s: Simpleto

SisGen: Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético

spp.: Espécies

t: Tripleto

UFC: Unidades Formadoras de Colônias

UFPB: Universidade Federal da Paraíba

δ: Deslocamento químico em ppm

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Distribuição geográfica da Família Malvaceae <i>sensu lato</i>	26
Figura 2. Gêneros pertencentes à Família Malvaceae <i>sensu lato</i>	27
Figura 3. Distribuição geográfica do gênero <i>Pavonia</i> Cav.....	32
Figura 4. Distribuição geográfica da espécie <i>Pavonia malacophylla</i>	38
Figura 5. Caracterização botânica da espécie <i>Pavonia malacophylla</i>	39
Figura 6. Mecanismos de resistência antimicrobiana.....	41
Figura 7. Aspectos gerais das bombas de efluxo que garantem a resistência bacteriana..	42
Figura 8. Aspectos morfológicos de <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA.....	43
Figura 9. Aspectos morfológicos de <i>Staphylococcus epidermidis</i>	44
Figura 10. Aspectos morfológicos de <i>Salmonella enterica</i> Typhimurium.....	45
Figura 11. Aspectos morfológicos de <i>Klebsiella pneumoniae</i>	46
Figura 12. Localização da coleta do material botânico.....	53
Figura 13. Sitosterol-3-O- β -D-glicopiranosídeo.....	69
Figura 14. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de <i>Pm-1</i>	71
Figura 15. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de <i>Pm-1</i>	71
Figura 16. 3,5,7,4'-tetrahidroxi flavona (Canferol)	73
Figura 17. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD $_3$ OD, 500 MHz) de <i>Pm-2</i>	74
Figura 18. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD $_3$ OD, 125 MHz) de <i>Pm-2</i>	74
Figura 19. Canferol-3-O- β -D-(6''-E- <i>p</i> -coumaroil) glicopiranosídeo (Tilirosídeo)	75
Figura 20. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD $_3$ OD, 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	77
Figura 21. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD $_3$ OD, 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	77
Figura 21. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD $_3$ OD, 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	78
Figura 23. Decanol.....	79
Figura 24. Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl $_3$, 400 MHz) de <i>Pm-1</i>	80
Figura 25. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl $_3$, 400 MHz) de <i>Pm-1</i>	81
Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl $_3$, 100 MHz) de <i>Pm-1</i>	81
Figura 27. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl $_3$, 100 MHz) de <i>Pm-1</i>	82
Figura 28. 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona.....	84
Figura 29. Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl $_3$, 500 MHz) de <i>Pm-2</i>	85
Figura 30. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl $_3$, 500 MHz) de <i>Pm-2</i>	85
Figura 31. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl $_3$, 500 MHz) de <i>Pm-2</i>	86

Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-2</i>	86
Figura 33. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-2</i>	87
Figura 34. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-2</i>	87
Figura 35. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-2</i>	88
Figura 36. Canferol-3- β -D-glicopiranosídeo (Astragalina)	90
Figura 37. Espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	92
Figura 38. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	92
Figura 39. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	93
Figura 40. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de <i>Pm-3</i>	93
Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de <i>Pm-3</i>	94
Figura 42. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de <i>Pm-3</i>	94
Figura 43. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de <i>Pm-3</i>	95
Figura 44. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de <i>Pm-3</i>	95
Figura 45. Metil-4-hidroxi-cinamato.....	98
Figura 46. Principais correlações HMBC de Metil-4-hidroxi-cinamato.....	99
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de <i>Pm-4</i>	100
Figura 48. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de <i>Pm-4</i>	100
Figura 49. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de <i>Pm-4</i>	101
Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	101
Figura 51. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	102
Figura 52. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	102
Figura 53. Espectro HSQC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	103
Figura 54. Expansão do espectro de HSQC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	103
Figura 55. Expansão do espectro de HSQC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	104
Figura 56. Expansão do espectro de HSQC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	104
Figura 57. Espectro HMBC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	105
Figura 58. Expansão do espectro de HMBC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	105
Figura 59. Expansão do espectro de HMBC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	106
Figura 60. Expansão do espectro de HMBC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de <i>Pm-4</i>	106
Figura 61. Ensaio disco-difusão, evidenciando apenas a ação do controle positivo.....	107
Figura 62. Relação estrutura-atividade de flavonas.....	109

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies de Malvaceae <i>sensu lato</i>	29
Quadro 2. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies do gênero <i>Pavonia</i> Cav.....	35
Quadro 3. Eluentes utilizados e frações obtidas no primeiro fracionamento cromatográfico da fração MeOH 100% de <i>Pavonia malacophylla</i>	60
Quadro 4. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 14/22 da fração MeOH 100% de <i>Pavonia malacophylla</i>	60
Quadro 5. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 14/30 da fração MeOH 100% de <i>Pavonia malacophylla</i>	60
Quadro 6. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 13/30 da fração MeOH 100% de <i>Pavonia malacophylla</i>	61
Quadro 7. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 11/13 da fração MeOH 100% de <i>Pavonia malacophylla</i>	61
Quadro 8. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica de <i>Pavonia malacophylla</i>	63
Quadro 9. Substâncias isoladas das partes aéreas de <i>P. malacophylla</i>	67

LISTA DE ESQUEMAS

Esquema 1. Classificação filogenética da família Malvaceae <i>sensu lato</i>	25
Esquema 2. Classificação dos compostos fenólicos.....	49
Esquema 3. Obtenção do EEB das partes aéreas de <i>Pavonia malacophylla</i>	55
Esquema 4. Cromatografia Líquida sob pressão reduzida do EEB.....	56
Esquema 5. Processamento cromatográfico da fração AcOEt:MeOH (1:1) obtida no Esquema 4.....	57
Esquema 6. Fracionamento cromatográfico da fração MeOH 100% advinda da cromatografia em coluna com Amberlite XAD-2.....	59
Esquema 7. Cromatografia líquido-líquido do EEB de <i>P. malacophylla</i>	62
Esquema 8. Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica do EEB de <i>P. malacophylla</i>	63

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Substâncias isoladas de espécies da família Malvaceae <i>sensu lato</i> e suas atividades biológicas e/ou farmacológicas já relatadas na literatura.....	27
Tabela 2. Substâncias isoladas de espécies do gênero <i>Pavonia</i> Cav. e suas fontes.....	33
Tabela 3. Dados comparativos de RMN ^{13}C de Pm-1 (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).....	69
Tabela 4. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de Pm-2 (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).....	73
Tabela 5. Dados comparativos de RMN ^1H de Pm-3 (δ , CD_3OD , 500 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , DMSO- d_6 , 500 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).....	76
Tabela 6. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de Pm-4 (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).....	80
Tabela 7. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de Pm-5 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) (OLIVEIRA, 2019).....	84
Tabela 8. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de Pm-6 (δ , CD_3OD , 400 e 100 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , CD_3OD , 400 e 100 MHz) (DANTAS, 2018).....	91
Tabela 9. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de Pm-7 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com o modelo <i>Mo-1</i> (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) (SAHIDIN, et al., 2020).....	98
Tabela 10. Compilação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C , HSQC e HMBC de Pm-7 (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).....	99
Tabela 11. Ensaio disco-difusão.....	107
Tabela 12. Ensaio da Concentração Inibitória Mínima (CIM).....	108

1. Introdução

A decorative green vine with several leaves is positioned below the title, curving from the left side of the text towards the right.

Recorrer às virtudes curativas utilizando plantas medicinais remonta desde os primórdios da existência do homem, que sempre buscou formas de sobrevivência aliando-se às plantas devido às suas condições de vida, explorando-as e fazendo uso, como combustíveis, vestimentas, abrigo, alimento e remédios (JAMSHIDI-KIA; LORIGOOINI; AMINI-KHOEI, 2018).

As referências históricas sobre o uso de plantas medicinais na terapêutica relatam o seu uso por todas as civilizações. Durante séculos a humanidade vem despertando interesse para a consciência da importância de produtos naturais como forma de manutenção e restauração da saúde. Esses benefícios são obtidos através de preparações medicinais feitas a partir de partes das plantas medicinais e, que ao longo dos anos, foram sendo observados e comprovados os seus efeitos terapêuticos ou tóxicos por meio de experimentos científicos (GHAVAM-HAGHI & DINANI, 2017).

A fonte mais antiga de obtenção de produtos biologicamente ativos trata-se das ervas medicinais que por muitos anos foram extensivamente utilizadas como bases ou ingredientes de formulações para tratamento e cura de diferentes enfermidades. Diversas culturas como a Egípcia, Hindu, Persa, Grega e povos da América pré-colombiana promoviam essas práticas terapêuticas (ROCHA, et al., 2021).

O conhecimento sobre o uso dessas espécies foi adquirido de forma empírica e sendo transmitido por longas gerações de maneira tradicional através da medicina popular, onde este tipo de comunicação contribuiu de fato para a prospecção do conhecimento adquirido sobre as propriedades terapêuticas das plantas (CORDEIRO, 2018).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS) cerca de 80% da população mundial fazem uso de plantas medicinais pela em busca da cura ou o alívio de doenças, enquanto que no Brasil o consumo de infusões alcança a marca de 90,1%. Um dos fatos que se tem em relação ao consumo de plantas está vinculado aos hábitos dos povos indígenas que fortaleceram essa relação direta com a natureza (BRAGA & SILVA, 2021).

Muitos dos medicamentos que estão disponíveis no mercado foram obtidos de fontes naturais de forma direta ou indireta através de semissínteses, totalizando cerca de 68,8% dos produtos já desenvolvidos, sendo a maioria destes adquiridos de espécies vegetais (NEWMAN & CRAGG, 2020).

O Brasil por ser um país tropical e devido a sua grande extensão territorial concentra a maior biodiversidade mundial espalhada pelos seis biomas terrestres, correspondendo a 55% das espécies endêmicas do território nacional, onde a riqueza da

flora brasileira e o seu potencial de cura representam um campo promissor para o desenvolvimento da fitoquímica que possibilita a descoberta de moléculas e seus derivados com grande potencial terapêutico. Atualmente existem 43.659 espécies para a flora brasileira, sejam elas nativas, cultivadas e naturalizadas, compreendendo 4.993 de algas, 35.539 de angiospermas, 1.610 de briófitas, 114 gimnospermas e 1.403 de samambaias e licófitas (FLORA DO BRASIL, 2020).

Diante da variedade de espécies vegetais encontradas no Brasil que atuam na cura das enfermidades destacam-se, tanto do ponto de vista químico, quanto farmacológico, as espécies pertencentes à família *Malvaceae sensu lato*. Estudos com espécies da referida família tem demonstrado o alto poder antimicrobiano de extratos, frações e compostos isolados, tais como: feofitinas, alcaloides, terpenoides e flavonoides (SILVA, et al., 2009; GOMES, et al., 2011; TELES, et al., 2014; CHAVES, 2016; CHAVES, et al., 2017; OLIVEIRA, 2019).

Baseado nesses aspectos e considerando o grande potencial microbiológico do gênero *Pavonia*, buscou-se continuar o estudo fitoquímico das partes aéreas da espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke, conhecida popularmente como malva-rosa que, em um estudo realizado por Chaves (2016), revelou atividade antimicrobiana significativa de seu extrato, frações e substâncias isoladas, sendo de grande valia a necessidade de isolar novos compostos com potencial antimicrobiano, a fim de contribuir com a Quimiotaxonomia da família *Malvaceae sensu lato*.

2. *Objetivos*

A decorative green vine with several leaves, curving under the text "Objetivos".

2.1. Objetivo Geral

Contribuir com os conhecimentos científicos da família *Malvaceae sensu lato*, com foco na espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke, através do estudo fitoquímico de suas partes aéreas e avaliação microbiológica das substâncias isoladas.

2.2. Objetivos Específicos

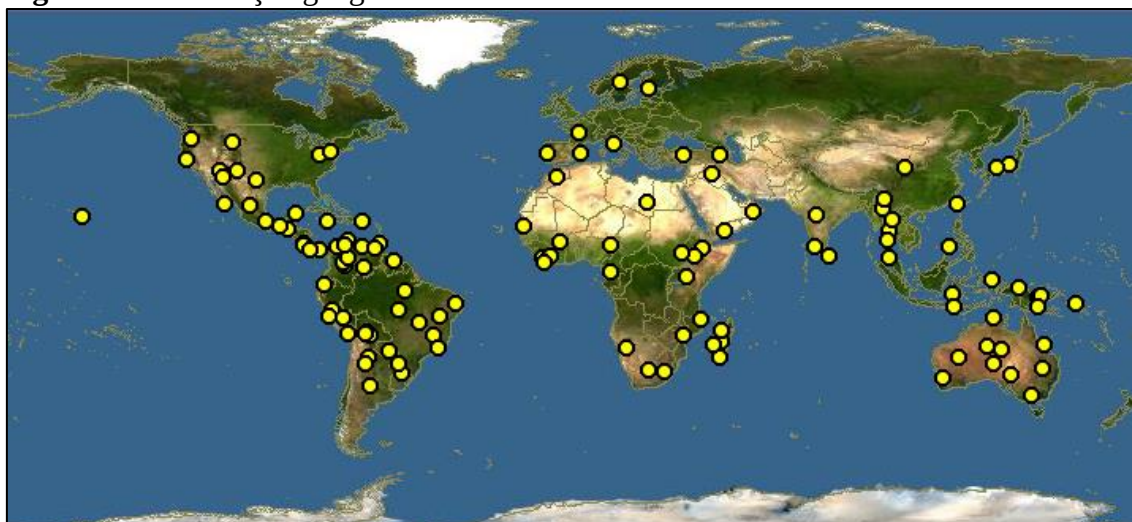
- ❖ Isolar, purificar e caracterizar estruturalmente os constituintes químicos das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke, buscando-se conhecer, através de métodos cromatográficos e espectroscópicos, o perfil de metabólitos secundários produzidos pela espécie.
- ❖ Avaliar o potencial microbiológico das substâncias isoladas contra 4 linhagens bacterianas patogênicas por meio do ensaio disco-difusão e ensaio de microdiluição através da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).
- ❖ Divulgar os resultados da pesquisa em eventos científicos e periódicos especializados com Qualis no mínimo A4.

3. Referencial Teórico

A decorative green vine with several leaves, curving upwards and to the right, positioned at the bottom right of the section header.

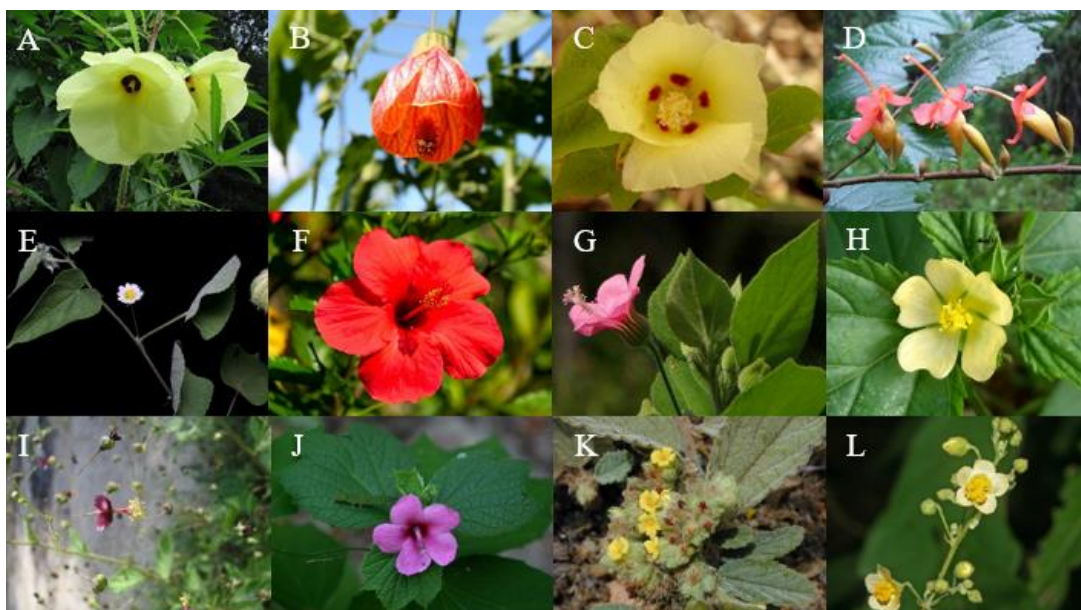
As Malváceas apresentam-se como árvores, arbustos ou subarbustos. Seus ramos são classificados em cilíndricos ou planos, com folhas alternas, espiraladas ou dísticas, simples e pecioladas; os nectários extraflorais podem ou não estarem presentes. As flores são encontradas solitárias ou como inflorescências, em posições axilares ou terminais; a maioria hermafrodita; o epicálice geralmente está presente; o cálice gamossépalo ou dialissépalo; frequentemente compostas por 5 sépalas e 5 pétalas; os estames contém filetes livres; ovário superiorizado; estiletes livres em números pares ou em dobro à quantidade de carpelos; seus estigmas são capitados ou lobados. Os frutos dessas plantas são compostos por cápsulas, esquizocárpicas ou núculas e suas sementes são aladas ou não, glabras e pubescentes variando em quantidade (FERNANDES-JÚNIOR & KONNO, 2017).

Figura 1. Distribuição geográfica da Família Malvaceae *sensu lato*.



Fonte: https://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make_map (Acesso em: 05/01/2022).

Dentre os gêneros mais encontrados no Brasil pertencentes à esta grande família estão: *Abelmonchus* (3), *Abutilon* (42), *Gossypium* (5), *Helicteres* (54), *Herissantia* (7), *Hibiscus* (62), *Pavonia* (242), *Sida* (173), *Sidastrum* (4), *Urena* (1), *Waltheria* (45), *Wissadula* (23), entre outros (Figura 2, pág. 27). Muitas dessas espécies pertencentes à família Malvaceae *sensu lato* apresentam em seu metabolismo secundário constituintes químicos já relatados na literatura no combate às enfermidades, tais como: alcaloides (OLIVEIRA, 2019), terpenoides (TELES, et al., 2014), feofitinas (CHAVES, 2016), flavonoides e esteroides (FERNANDES, 2021).

Figura 2. Gêneros pertencentes à Família Malvaceae *sensu lato*.

(A) *Abelmoschus*, (B) *Abutilon*, (C) *Gossypium*, (D) *Helicteres*, (E) *Herissantia*, (F) *Hibiscus*, (G) *Pavonia*, (H) *Sida*, (I) *Sidastrum*, (J) *Urena*, (K) *Waltheria*, (L) *Wissadula*.

Fonte: <https://www.biodiversity4all.org> (Acesso em: 05/01/2022).

Estudos químico e biológico das mais diferentes espécies de Malvaceae *sensu lato* mostraram atividades leishmanicida de *Sidastrum paniculatum* (TELES, et al, 2015), larvicida de *Helicteres velutina* contra o mosquito *Aedes aegypti* (FERNANDES, et al., 2018), vasorrelaxante de *Sida rhombifolia* (CHAVES, et al., 2017), antimicrobiana de *Sidastrum micranthum* (GOMES, et al., 2011), além de outras atividades descritas na Tabela 1 (págs. 27-29) juntamente com suas respectivas estruturas químicas evidenciados no Quadro 1 (págs. 29-31). Dessa maneira, espécies de Malvaceae se tornam foco de estudos científicos a fim de se comprovar suas utilizações pela medicina popular.

Tabela 1. Substâncias isoladas de espécies da família Malvaceae *sensu lato* e suas atividades biológicas e/ou farmacológicas já relatadas na literatura.

Classe	Constituintes Químicos	Fonte	Atividade Farmacológica	Referência
Ácidos graxos	Ácido palmítico (1)	<i>Pavonia odorata</i>	Antiprotozoária	NAYAK, et al., 2020
	Ácido caproico (2)			
Ácidos fenólicos	Ácido ferúlico (3)	<i>Pavonia sepioides</i>	Antioxidante	GASCA, et al., 2013
	Ácido siríngico (4)			
	Ácido cafeico (5)			

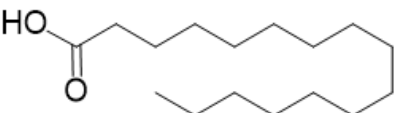
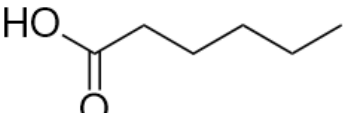
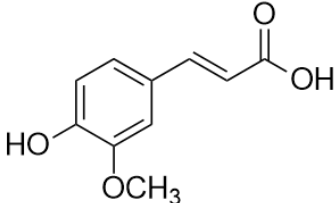
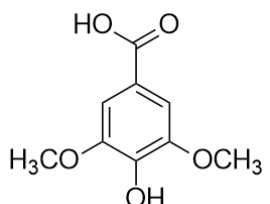
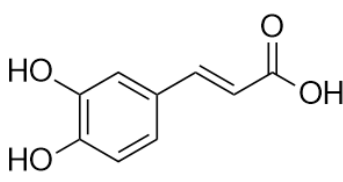
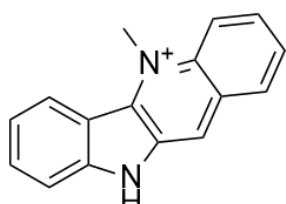
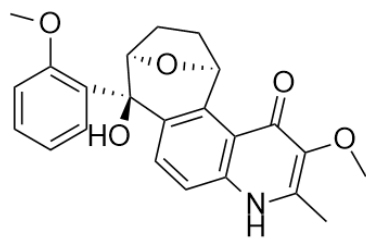
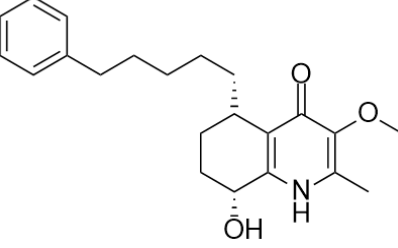
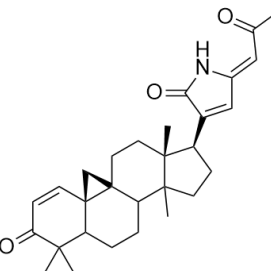
Tabela 1. Substâncias isoladas de espécies da família Malvaceae *sensu lato* e suas atividades biológicas e/ou farmacológicas já relatadas na literatura (Cont.).

Alcaloides	Sal da Criptolepina (6)	<i>Sida rhombifolia</i>	Vasorrelaxante	CHAVES, et al., 2017
	Waltheriona A (7)	<i>Melochia odorata</i>	Anti-HIV	JADULCO, et al., 2014
	(8R)-8-hidroxi-waltheriona M (8)	<i>Waltheria indica</i>	Antitripanossoma	CRETTON, et al., 2020
	Kleinhospitina E (9)	<i>Kleinhovia hospita</i>	Antiproliferativa	RAHIM, et al., 2018
	Antidesmona (10)	<i>Melochia chamaedrys</i>	Anti-inflamatória	LU, et al., 2017
Esteroides	β -sitosterol e estigmasterol (11,12)	<i>Sidastrum paniculatum</i>	Anti-inflamatória	CAVALCANTE, et al., 2010
	Etil-isoallocholate (13)	<i>Pavonia odorata</i>	Antitumor, antibacteriana	SARAVANAN, et al., 2014
Feofitinas	13 ² -S-hidroxi-feofitina a (14)	<i>Sidastrum micranthum</i>	Antimicrobiana	GOMES, et al., 2015
	13 ² (S)-hidroxi-(17 ³)-etoxifeoforbídeo a (15)	<i>Sidastrum paniculatum</i>	Leishmanicida	TELES, et al., 2015
Flavonoides	7,4'-di-O-metil-8-O-sulfato flavona (16)	<i>Helicteres velutina</i>	Larvicida	FERNANDES, 2021
	Tilirosídeo (17)	<i>Herissantia crispa</i>	Antitumoral	CARVALHO, et al., 2011
	7,4'-di-O-metilisoescutelareína (18)	<i>Sidastrum paniculatum</i>	Leishmanicida	TELES, et al., 2015
	Acacetina (19)			
	7-O-sulfato acacetina e 4'-O-metil-8-O-sulfato isoescutelareína (20,21)	<i>Wissadula periplocifolia</i>	Antitumoral	
	Quercitrina (22)	<i>Pavonia xanthogloea</i>	Antioxidante	MOSTARDEIRO, et al., 2014
	Rutina (23)	<i>Pavonia alnifolia</i>	Hipotensora	ANDRADE, et al., 2012

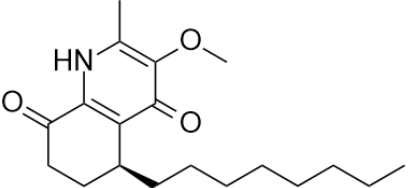
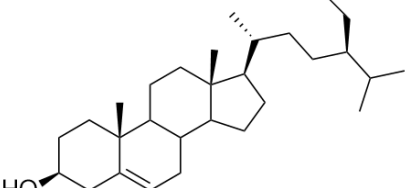
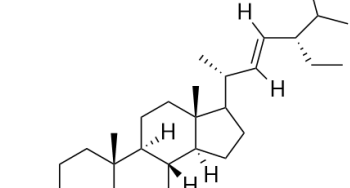
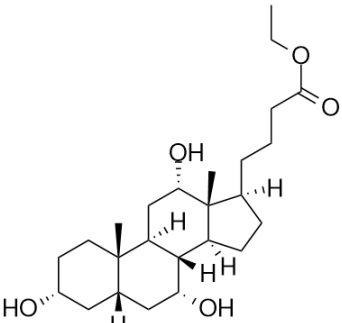
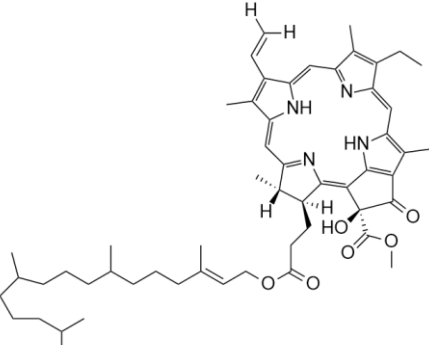
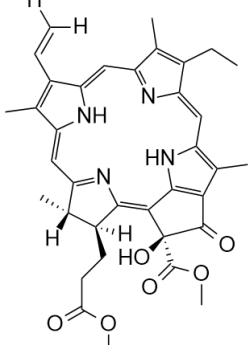
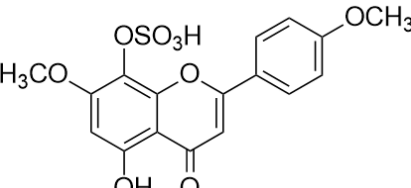
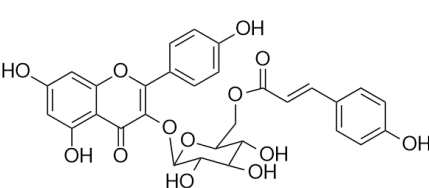
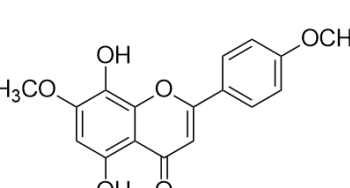
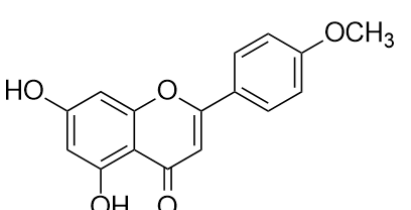
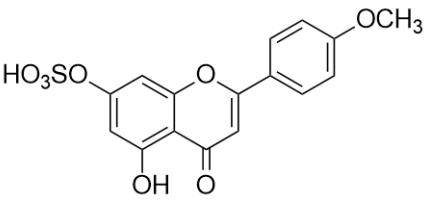
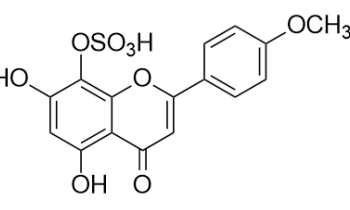
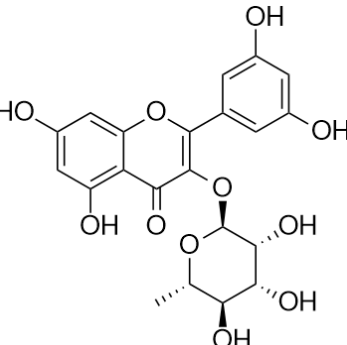
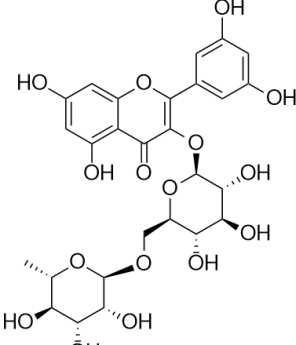
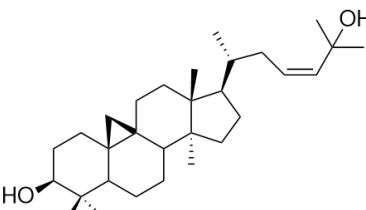
Tabela 1. Substâncias isoladas de espécies da família *Malvaceae sensu lato* e suas atividades biológicas e/ou farmacológicas já relatadas na literatura (Cont.).

Terpenoides	Cicloart-23-Z-en-3 β , 25-diol (24)	<i>Pavonia glazioviana</i>	Antimicrobiana	OLIVEIRA, 2019
	Vomifoliol (25)	<i>Pavonia multiflora</i>	Antiproliferativa e anti-inflamatória	BAI, et al., 2011
	α e β -amirinas (26,27)	<i>Pavonia malacophylla</i>	Antimicrobiana	CHAVES, 2016
	Ácido 3-O-trans-cafeoilbetulínico (28)	<i>Helicteres hirsuta</i>	Citotóxica	QUANG, et al., 2018
	Metil helicterilato (29)	<i>Helicteres angustifolia</i>	Hepatoprotetora	ZHANG, et al., 2018
	Ácido oleanólico (30)	<i>Helicteres isora</i>	Antimicrobiana	KUMAR, et al., 2017

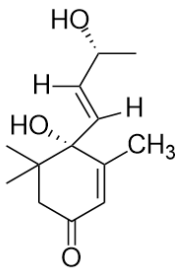
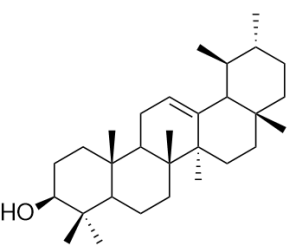
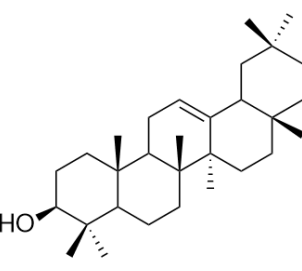
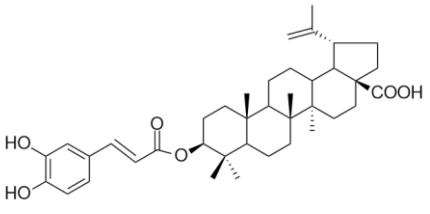
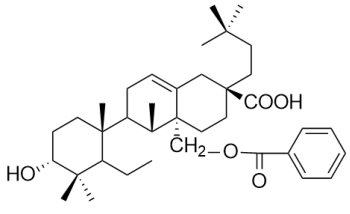
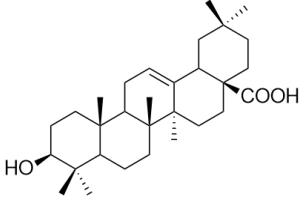
Quadro 1. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies de *Malvaceae sensu lato*.

(1) 	(2) 	(3) 
(4) 	(5) 	(6) 
(7) 	(8) 	(9) 

Quadro 1. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies de *Malvaceae sensu lato* (Cont.).

(10) 	(11) 	(12) 
(13) 	(14) 	(15) 
(16) 	(17) 	(18) 
(19) 	(20) 	(21) 
(22) 	(23) 	(24) 

Quadro 1. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies de *Malvaceae sensu lato* (Cont.).

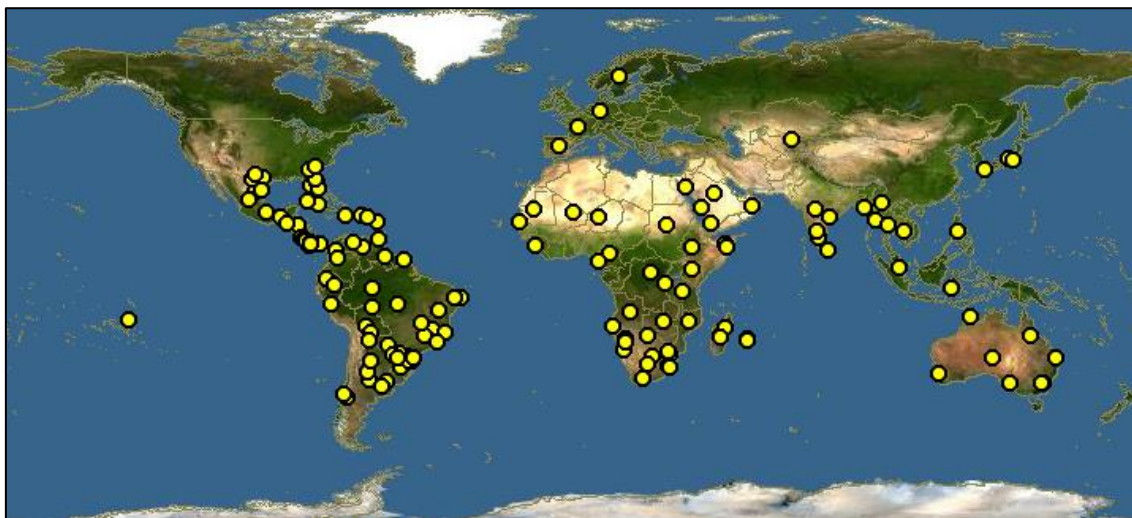
(25) 	(26) 	(27) 
(28) 	(29) 	(30) 

3.2. Considerações sobre o gênero *Pavonia* Cav.

O gênero *Pavonia* compreende cerca de 271 espécies ao redor do Novo e Velho Mundo. Aproximadamente 224 espécies são encontradas por todo o continente americano estendendo-se desde os Estados Unidos até as Antilhas, disseminando-se até a América do Sul (Figura 3, pág. 32) (GRINGS & BOLDRINI, 2013).

No Brasil o gênero *Pavonia* corresponde à aproximadamente 136 espécies (87 destas endêmicas) com ampla distribuição fitogeográfica (ESTEVES, 2015). Grande parte das espécies de *Pavonia* ocorrem sob formações pedregosas, transições floresta-campo, até em áreas acidentadas como margens de rodovias. Estas espécies se propagam por todo o território nacional, especialmente nas regiões Nordeste e Sudeste, concentrando-se em áreas de campos, cerrados, caatingas e em domínios de Mata Atlântica (GRINGS & BOLDRINI, 2013).

Figura 3. Distribuição geográfica do gênero *Pavonia* Cav.



Fonte: https://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make_map (Acesso em: 05/01/2022).

As espécies do gênero *Pavonia* apresentam-se como ervas, arbustos ou subarbustos, possuindo folhas de lâminas inteiras e sem produção de nectários. Algumas características em comum são encontradas entre as espécies de *Pavonia*, dentre elas as flores que são geralmente solitárias e axilares, de 4-25 epicálices, múltiplas bractéolas livres, um cálice em número de cinco, tubulosas, e cupuliformes, 5 pétalas, obovadas e coloridas, tubo estaminal pentadenteado e ovário pentacarpelar, carpelos uniovulados, estiletes em número de 10 e estigmas capitados. Seus frutos são esquizocárpicos, compostos de cinco mericarpos com face dorsal nervado-reticulada, faces laterais lisas e glabras e suas sementes caracterizam-se por serem lisas ou estriadas ou reniformes (ESTEVEZ & KRAPOVICKAS, 2009).

Diversas espécies pertencentes ao gênero são utilizadas como fonte medicinal, onde dados da literatura comprovam essas atividades terapêuticas baseados no uso pela medicina popular. Dentre elas, a espécie *Pavonia zeylanica*, endêmica do continente asiático é utilizada pelos povos como anti-inflamatória, anti-helmíntica, analgésica, emoliente, antipirética e anti-hemorrágica (PREMAMALINI, et al., 2017; SATHISHKUMAR & ANBARASU, 2019; DADDAM, et al., 2020).

O extrato etanólico das folhas e o extrato aquoso das folhas e caules desta mesma espécie apresentaram atividade anti-inflamatória (KUMAR, et al., 2018) e antidiabética (KALARANI, et al., 2012); e ação vermífuga e purgativa por meio de uma saponina triterpênica, denominada pavofilina isolada do caule dessa espécie (TIWARI & MINOCHA, 1980), comprovando assim a sua utilização pela medicina tradicional.

Um estudo realizado por Andrade e colaboradores (2012) com o extrato hidroetanólico do caule da espécie *Pavonia alnifolia* mostrou atividade hipotensora dose-dependente por inibição da enzima conversora de angiotensina (ECA); outro estudo realizado com o extrato etanólico do caule da mesma espécie apresentou atividade gastroprotetora, devido à presença majoritária de flavonoides como a rutina e um grande teor de fenólicos (EWALD, et al., 2015). Além disso, o extrato aquoso das folhas de *Pavonia lasiopetala* apresentou atividade antiurolitiática *in vitro* (RAMPRASAD, et al., 2019).

O flavonoide canferol 3-O- β -D-(6''-E-p-coumaroil) glicosídeo, conhecido por tilirosídeo isolado da espécie *Pavonia varians* apresentou atividade hipoglicemiante *in silico* (FERNANDO, et al., 2020), onde esta mesma espécie já é utilizada pela medicina tradicional no combate às infecções do aparelho digestivo, bem como inflamações de boca e garganta (LEAL, 2008). A análise do extrato etanólico bruto e fases obtidas das partes aéreas de *Pavonia xanthogloea* mostrou atividades antioxidante e antitumoral frente ao câncer de próstata devido à presença majoritária do flavonoide tilirosídeo em todas as frações (MOSTARDEIRO, et al., 2014).

Estudos fitoquímicos realizados com extratos, frações e compostos isolados de *Pavonia glazioviana*, *Pavonia malacophylla*, *Pavonia distinguenda*, *Pavonia odorata* e *Pavonia spinosa* mostraram atividade antimicrobiana significativa frente a diversas cepas bacterianas e fúngicas (OLIVEIRA, 2019; CHAVES, 2016; GARCIA, 2007; BHAVANI, 2015; KASHIMA, et al., 2014; LOZANO, et al., 2021).

Alguns compostos isolados de espécies do gênero *Pavonia* estão descritos na Tabela 2, (págs. 33-35) juntamente com suas respectivas estruturas químicas evidenciadas no Quadro 2, (págs. 35-37).

Tabela 2. Substâncias isoladas de espécies do gênero *Pavonia* Cav. e suas fontes.

Classe	Constituintes Químicos	Fonte	Referências
Ácidos graxos	Metil oleato (1)	<i>P. odorata</i>	RAYAR, et al., 2015; KASHIMA, et al., 2014
	Ácido dodecanoico (2)		
	Metil tetradecanoato (3)		
	Ácido tetradecanoico (4)		
	Metil palmitato (5)		

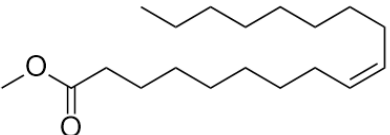
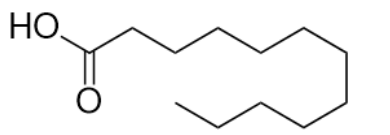
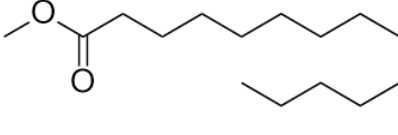
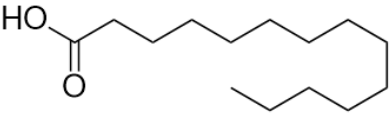
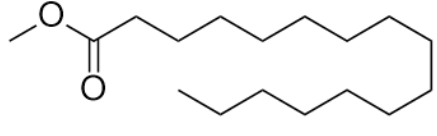
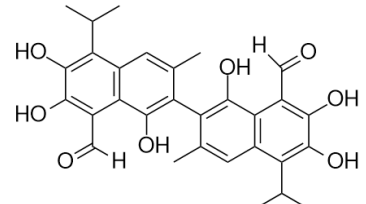
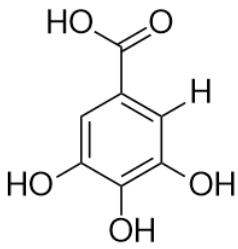
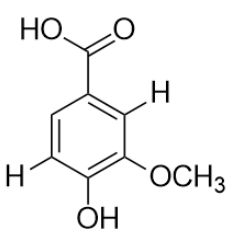
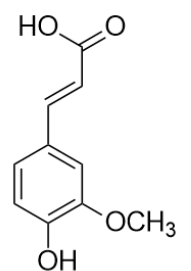
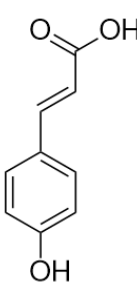
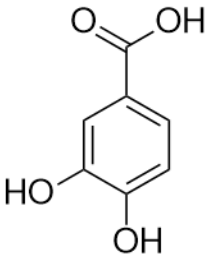
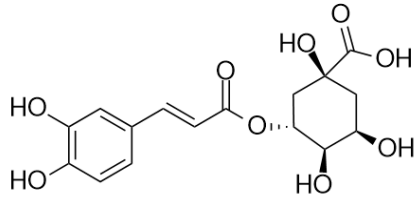
Tabela 2. Substâncias isoladas de espécies do gênero *Pavonia* Cav. e suas fontes (Cont.).

Ácidos fenólicos	Gossipol (6)		
	Ácido gálico (7)		
	Ácido vanílico (8)	<i>P. schiedeana</i>	LOPES, 2014;
	Ácido ferúlico (9)	<i>P. xanthogloea</i>	GASCA, et al., 2013;
	Ácido <i>p</i> -coumárico (10)	<i>P. sepoides</i>	MOSTARDEIRO, et
	Ácido protocatecuico (11)	<i>P. multiflora</i>	al., 2014; SOTELO, et
	Ácido clorogênico (12)		al., 2005
	Catequina (13)		
Esteroides	Ácido <i>p</i> -hidroxifenilacético (14)		
	Sitosterol-3- <i>O</i> - β -D-glicopiranosídeo (15)	<i>P. cancellata</i>	CASIMIRO-JÚNIOR, et al., 2013;
	Estigmasterol-3- <i>O</i> - β -D-glicopiranosídeo (16)	<i>P. glazioviana</i>	FERNANDES, 2013; OLIVEIRA, 2019
Flavonoides	5,7,4'-trihidroxi-3,8-dimetoxi flavona (17)	<i>P. xanthogloea</i>	PUCKHABER, et al., 2002;
	3,7-di- <i>O</i> -metilcanferol (18)	<i>P. hastata</i>	MOSTARDEIRO, et
	Quercetina (19)	<i>P. lasiopetala</i>	al., 2014; CHAVES,
	Cianidina (20)	<i>P. cancellata</i>	2016; MANZOTTI,
	Canferol (21)	<i>P. malacophylla</i>	2015; OLIVEIRA,
		<i>P. glazioviana</i>	2019
Terpenoides	Cicloart-25- <i>Z</i> -en-3 β , 24-diol (22)		
	Taraxerol <i>p</i> -metoxibenzoato (23)		
	Germanicol (24)		GARCIA, 2007;
	3-oxo- α -ionol (25)	<i>P. glazioviana</i>	LOPES, 2014;
	Linalol (26)	<i>P. odorata</i>	OLIVEIRA, 2019;
	Borneol (27)	<i>P. distinguenda</i>	KASHIMA, et al.,
	Loliolida (28)	<i>P. multiflora</i>	2014
	Carvona (29)		
	Lupeol (30)		
	8S,13-cedran-diol (31)		

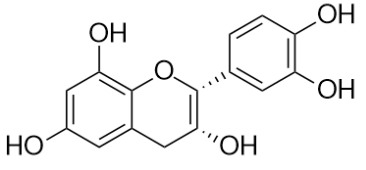
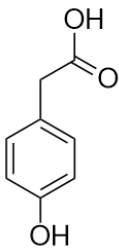
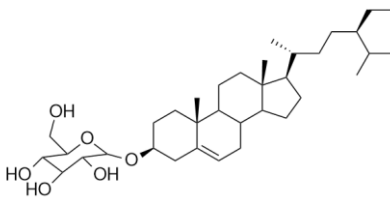
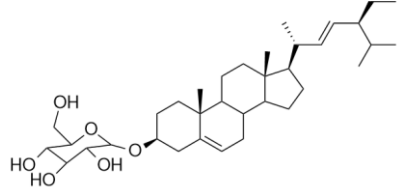
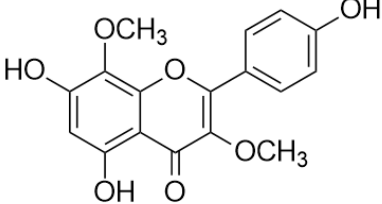
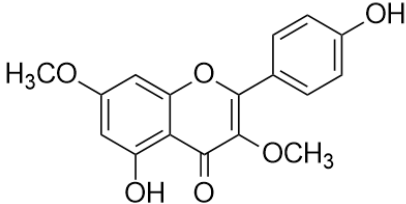
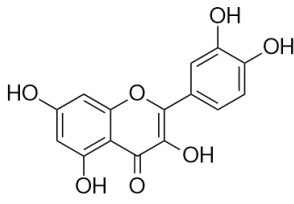
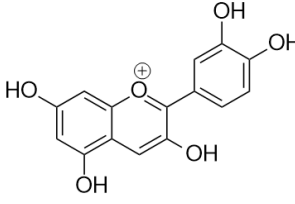
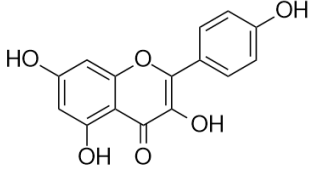
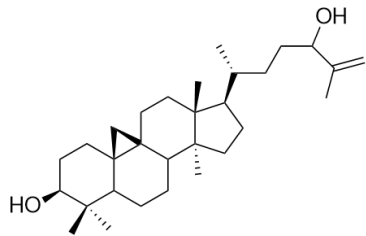
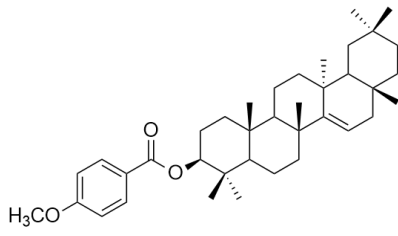
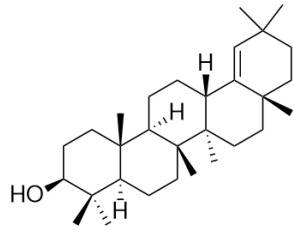
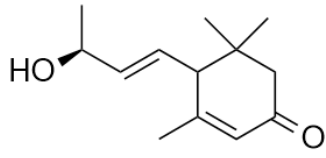
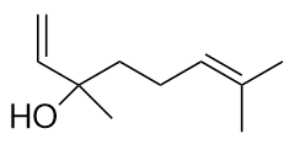
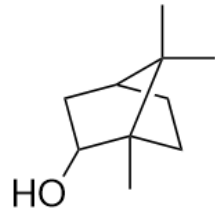
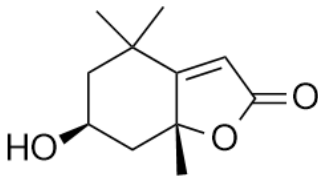
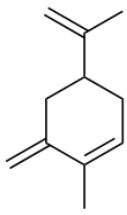
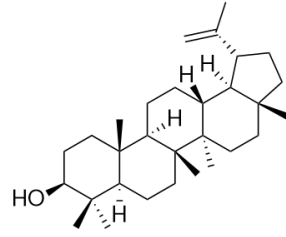
Tabela 2. Substâncias isoladas de espécies do gênero *Pavonia* Cav. e suas fontes (Cont.).

Outros compostos	Pavofilina (32)		CHAVES, 2016;
	17 ³ -etoxi-feoforbídeo a (33)	<i>P. zeylanica</i>	TIWARI &
	Ácido <i>cis-p</i> -coumárico-etil-éster (34)	<i>P. glazioviana</i>	MINOCHA, 1980;
	Ácido 2-hidroxi-etil-éster benzoico (35)	<i>P. odorata</i>	RAYAR, et al.,
	Dihidro- β -ionona (36)		2015; OLIVEIRA, 2019; KASHIMA, et al., 2014

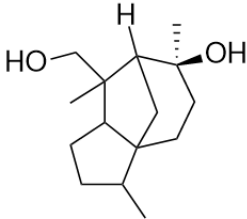
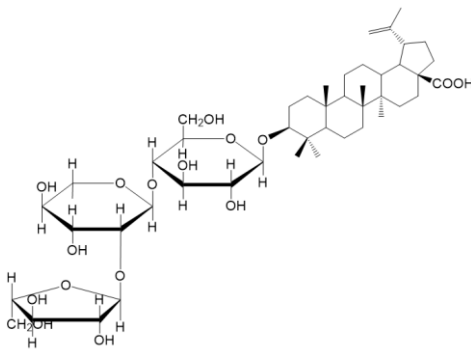
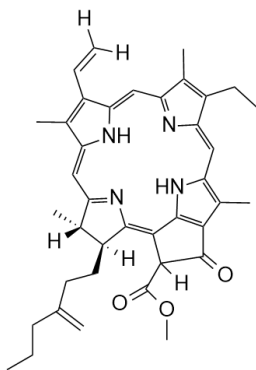
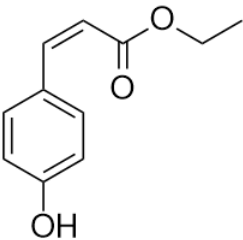
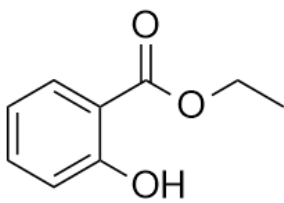
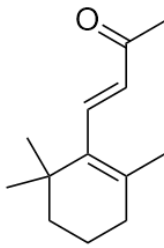
Quadro 2. Estruturas químicas das substâncias isoladas de espécies do gênero *Pavonia* Cav.

(1) 	(2) 	(3) 
(4) 	(5) 	(6) 
(7) 	(8) 	(9) 
(10) 	(11) 	(12) 

Quadro 2. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies do gênero *Pavonia* Cav. (Cont.).

(13) 	(14) 	(15) 
(16) 	(17) 	(18) 
(19) 	(20) 	(21) 
(22) 	(23) 	(24) 
(25) 	(26) 	(27) 
(28) 	(29) 	(30) 

Quadro 2. Estruturas químicas de substâncias isoladas de espécies do gênero *Pavonia* Cav. (Cont.).

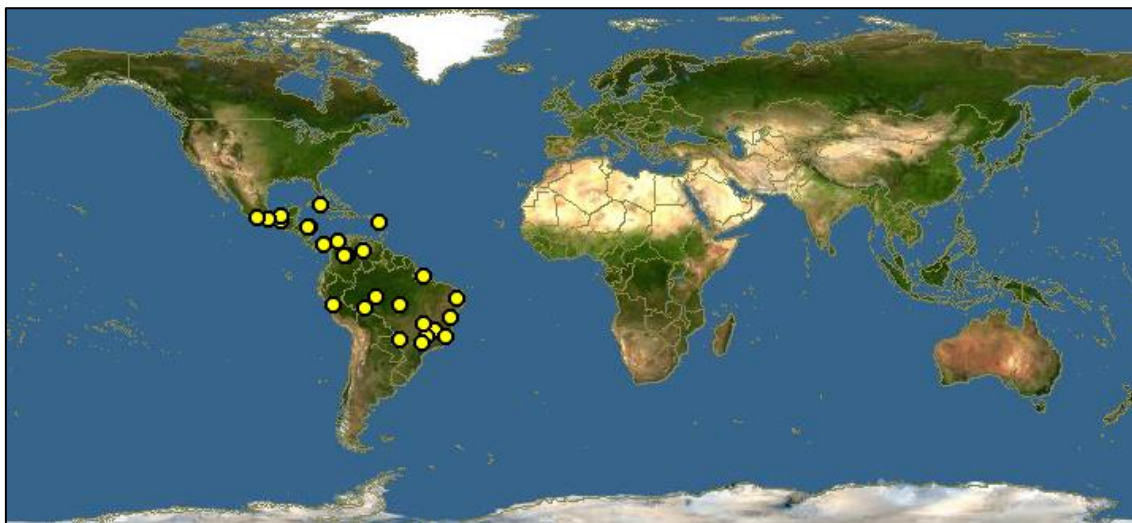
(31) 	(32) 	(33) 
(34) 	(35) 	(36) 

3.3. Considerações sobre a espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke

A espécie *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke é conhecida popularmente como malva-veludo ou malva-rosa, geralmente floresce em ambientes de pastos, matas e acostamentos de estradas. Apresenta-se como um subarbusto perene, com distribuição neotropical, compreendendo desde o sul do México, América Central até Cuba, Peru, Bolívia e estendendo-se por quase todo território brasileiro (ESTEVEZ, 2015).

As ocorrências confirmadas pelo Brasil se dão pela região Norte (Amazonas, Amapá, Pará, Rondônia, Roraima), região Nordeste (Alagoas, Bahia, Ceará, Maranhão, Pernambuco, Sergipe), região Sudeste (Espírito Santo, Minas Gerais, Rio de Janeiro, São Paulo) e região Centro-Oeste (Distrito Federal, Mato Grosso), distribuídas entre os domínios fitogeográficos da Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica (Figura 4, pág. 38) (PORDEUS, 2016).

Figura 4. Distribuição geográfica da espécie *Pavonia malacophylla*.



Fonte: https://www.discoverlife.org/mp/20m?act=make_map (Acesso em: 05/01/2022).

Quanto à morfologia a espécie foco do estudo apresenta um caule ramificado desde a base, ramos cilíndricos e revestidos por tricomas estrelados entremeados por tricomas simples. Suas folhas são simples alternadas helicoidais com um pecíolo longo e estípulas lineares, lanceoladas e vilosas (MOREIRA, 2011).

As flores são constituídas por um pedúnculo mais longo que o pecíolo, epicálise com aproximadamente 20 brácteas recobrimdo o cálice formado por 5 sépalas soldadas, apresentando uma textura membranácea. Ambos são revestidos externamente por um indumento castanho a ferrugíneo, corola rósea com 5 pétalas unidas na base, androceu com estames soldados em tubo e gineceu pentacarpelar. O fruto é seco do tipo esquizocarpo, constituído por 5 mericarpos recobertos por uma substância mucilaginosa esbranquiçada, glabrescentes, enegrecidos e brilhantes, havendo propagação por meio da liberação das sementes (Figura 5, pág. 39) (MOREIRA, 2011; ESTEVES, 2015; PORDEUS, 2016).

Figura 5. Caracterização botânica da espécie *Pavonia malacophylla*.



Fonte: https://www.gbif.org/occurrence/gallery?taxon_key=7411858 (Acesso em: 05/01/2022).

Um estudo fitoquímico realizado por Chaves (2016) levou ao isolamento e identificação de esteroides (sitosterol, mistura de estigmasterol e sitosterol glicosilados), terpenoides (mistura de α e β amirinas), derivados da clorofila (13²-hidroxi-feofitina a e 17³-etoxi-feoforbídeo a) e flavonoides (canferol, quercetina e tilirosídeo). O Extrato Etanólico Bruto das partes aéreas, frações e o flavonoide isolado tilirosídeo mostraram atividade antimicrobiana frente a bactéria gram-negativa *Escherichia coli* ATCC 25922 com uma Concentração Inibitória Mínima (CIM) entre 300 e 400 $\mu\text{g/mL}$.

A fração acetato de etila (AcOEt) e a substância 17³-etoxi-feoforbídeo a apresentaram uma CIM de 400 e 250 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente frente a cepa bacteriana gram-positiva *Staphylococcus aureus* ATCC 15656 e apenas a fração AcOEt:MeOH (9:1) apresentou uma CIM de 400 $\mu\text{g/mL}$ frente ao fungo *Candida albicans* ATCC 1106.

Dessa forma, considerando o uso de plantas pela medicina popular e atividades farmacológicas já comprovadas com as espécies do gênero *Pavonia*, esta pesquisa buscou melhor explorar o potencial químico e microbiológico da espécie *Pavonia malacophylla*, tendo em vista a ínfima quantidade de relatos presentes na literatura científica.

3.4. Aspectos gerais do mecanismo de resistência aos antimicrobianos

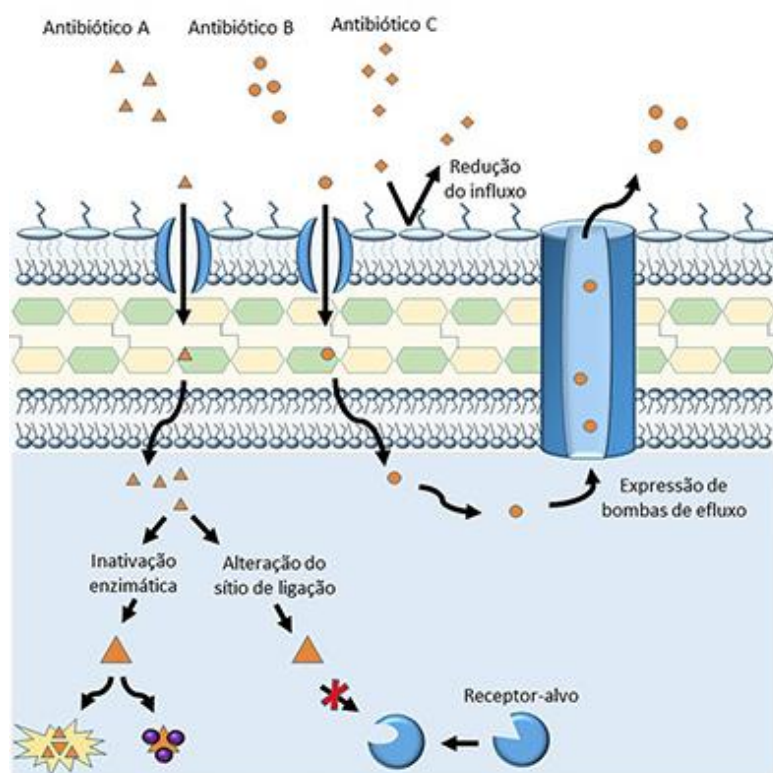
Os processos infecciosos têm sido uma das principais causas de internações e mortes nos últimos anos. Desde a descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 muitas doenças causadas por bactérias e fungos foram sendo tratadas e curadas, porém com a introdução dos antibióticos, os micro-organismos foram desenvolvendo mecanismos de defesa que têm contrariado os mais avançados tratamentos atuais (BRITO-FILHO, 2015; FURTADO, 2017).

A resistência aos antimicrobianos muitas das vezes ocorre pelo uso indiscriminado de antibióticos. A utilização destes sem acompanhamento médico, escolhas ou doses inadequadas, levam a um processo de adaptação dessas bactérias ao meio em que se encontram, sendo estas denominadas de *multidrug-resistant* (MDR), tornando-se assim um agravo à saúde pública em nível mundial (TRONCOSO & ALENCAR, 2020).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde (OMS), incluiu à lista de prioridades novas bactérias resistentes aos antibióticos, sendo elas: *Acinetobacter baumannii* (CRAB), *Pseudomonas aeruginosa* (CRPA) resistente à carbapenêmicos e a família Enterobacteriaceae englobando as bactérias gram-negativas *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus* spp. resistentes aos carbapenêmicos e cefalosporinas de terceira geração, onde estes patógenos são responsáveis por cerca de um terço das infecções hospitalares atualmente (GIACOBBEA; MIKULSKA; VISCOLI, 2018).

Os meios de defesa dos micro-organismos frente à antibioticoterapia são caracterizados como mecanismos de resistência. Estes podem ocorrer de forma intrínseca (típico de cada bactéria, baseado em suas propriedades biológicas) ou adquirida (cada micro-organismo obtém genes de resistência, que pode ser através de interações com outras bactérias mais patogênicas, mutações cromossômicas e/ou combinação de mecanismos, como produção de bombas de efluxo, formação de biofilmes bacterianos, alteração da permeabilidade celular, através de mecanismo enzimático ou alteração do sítio ativo do antimicrobiano) (Figura 6, pág. 41) (FRIERI; KUMAR; BOUTIN, 2016; FARHADI, et al., 2018).

Figura 6. Mecanismos de resistência antimicrobiana.

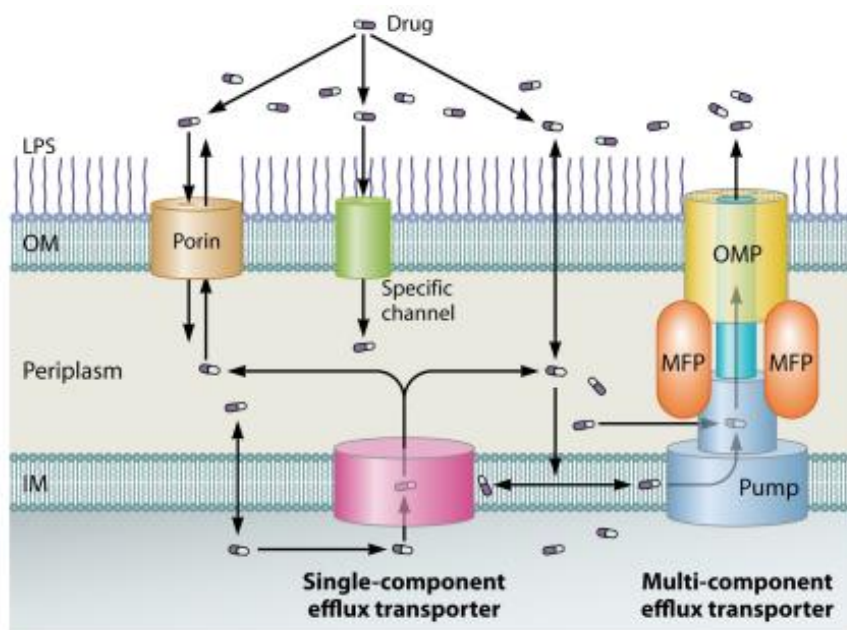


Fonte: NOGUEIRA, et al., 2016.

Um dos principais mecanismos de resistência aos antimicrobianos está na expressão de bombas de efluxo, que são proteínas presentes nas membranas das bactérias cuja função é realizar o efluxo de substâncias nocivas à vida bacteriana do meio intracelular para o meio extracelular (NOGUEIRA, et al., 2016).

Em bactérias Gram-negativas que possuem duas membranas plasmáticas, os fármacos podem ter acesso ao espaço periplasmático através de porinas ou outros canais proteicos e ainda se difundir pela membrana interna e alcançar o citoplasma. Os genes que produzem essas bombas de efluxo irão agir de forma a fornecer bombas de componente único, ou seja, a droga parte do citoplasma para o espaço periplasmático ou ainda produzir bombas multicomponentes formadas de proteínas de canal e duas proteínas de fusão de membrana acessória, cuja função é eliminar a droga do meio citoplasmático para o meio extracelular (Figura 7, pág. 42) (LI; PLÉSIA; NIKAIDO, 2015).

Figura 7. Aspectos gerais das bombas de efluxo que garantem a resistência bacteriana.



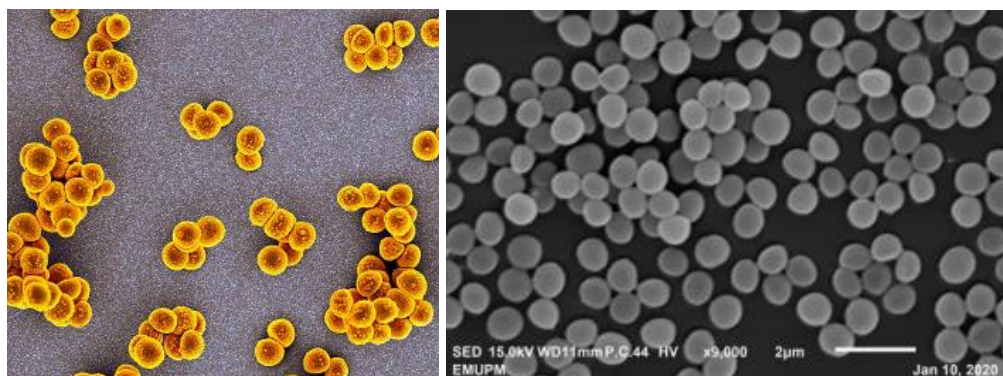
Fonte: LI; PLÉSIA; NIKAIIDO, 2015.

O desenvolvimento de medicamentos e a descoberta de novas substâncias em fontes naturais com atividade antimicrobiana podem desempenhar um papel importante contra esses micro-organismos resistentes a atual terapia antibiótica.

3.4.1. *Staphylococcus aureus* resistentes à metilina (MSRA)

O *Staphylococcus aureus* (Figura 8, pág. 43) é um patógeno coagulase positiva que se apresenta morfológicamente na forma de cocos Gram-positivos agrupando-se em cachos, responsável por causar diversas infecções humanas conhecidas como foliculites, abscessos, casos de bacteremia, endocardites, sepse e choque séptico. Cepas de *S. aureus* resistente aos antibióticos mais atuais estão associados às maiores taxas de morbidade e mortalidade em infecções nosocomiais (JUSKO, et al., 2013).

Figura 8. Aspectos morfológicos de *Staphylococcus aureus* MRSA.



Fonte: Getty Images; GUNASEKHARAN, et al., 2021.

Este agente infeccioso apresenta alguns fatores de virulência e toxinas que interferem na atual farmacoterapia. Tanto o antibiótico betalactâmico metecilina e oxacilina quanto o antibiótico glicopeptídico vancomicina fazem parte do arsenal de resistência para *S. aureus*, sendo denominados de *Staphylococcus aureus* resistente à metecilina (MSRA) e vancomicina (VRSA). Dentre as mais típicas toxinas que *S. aureus* produz e secreta estão as hemolisinas (alfa, beta, gama e delta), leucotoxinas, toxina esfoliativa estafilococal (ETs), enterotoxinas estafilococais (SEs) e a Síndrome do Choque Tóxico pela toxina-1 (TSST-1). Já os fatores de virulência incluem enzimas e proteínas de superfície, como coagulase, proteases e estafilocinases, que atuam na adesão, invasão, penetração do tecido e fuga das células de defesa do hospedeiro (KONG; NEOH; NATHAN, 2016).

Dados epidemiológicos mostram que as infecções por MRSA tem evoluído nos últimos anos, principalmente em ambientes hospitalares. A característica de multirresistência aos antibióticos desperta uma preocupação da comunidade científica em desenvolver novas drogas com ação para esse agente. Hoje em dia uma linhagem de antibióticos que exibem boa atividade anti-MRSA são chamados de lipoglicopeptídeos, sendo eles a televancina, dalbavancina, ceftobiprole e ceftarolina (MORATA, et al. 2015).

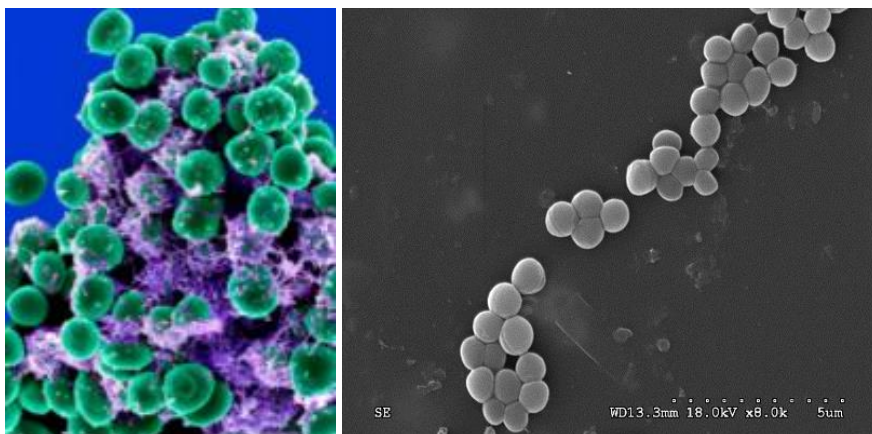
As bombas de efluxo também se tornam complementos para essa resistência, pois são proteínas de membrana que atuam diretamente no transporte de antibióticos para fora da célula. Alternativas para controle da resistência bacteriana através das bombas está na administração de antibióticos associados capazes de inibir essa proteína (TINTINO, 2018). Estudos mostram que substâncias oriundas do metabolismo secundário das plantas

apresentam tal atividade, como óleos essenciais, terpenos, flavonoides, taninos e alcaloides (PRASCH & BUCAR, 2015).

3.4.2. *Staphylococcus epidermidis*

O *Staphylococcus epidermidis* (Figura 9, pág. 44) é uma bactéria Gram-positiva, coagulase negativa e catalase positiva. Esta espécie se destaca principalmente como um dos patógenos mais encontrados em sistemas de implantes e próteses em pacientes hospitalizados. Em alguns casos as infecções podem se estender pelo canal vascular por meio de *stents* e endopróteses. A incidência dessas infecções varia entre 0,3 a 3% podendo chegar a 30% de mortalidade operatória (DUTRA, et al., 2021).

Figura 9. Aspectos morfológicos de *Staphylococcus epidermidis*.



Fonte: Getty Images; LEI, et al., 2021.

A patogênese por *S. epidermidis* é de forma multifatorial, geralmente sendo causados por fatores que envolvem falhas de esterilidade do material cirúrgico, propagação bacteriana ou contaminação iatrogênica em algum procedimento médico. A identificação desse patógeno se dá na maioria das vezes pela produção de biofilmes, que se aderem e colonizam instrumentos que serão utilizados em blocos cirúrgicos, acometendo pacientes em infecções mais tardias, comparado ao *S. aureus* (CHAKFÉ, et al., 2020).

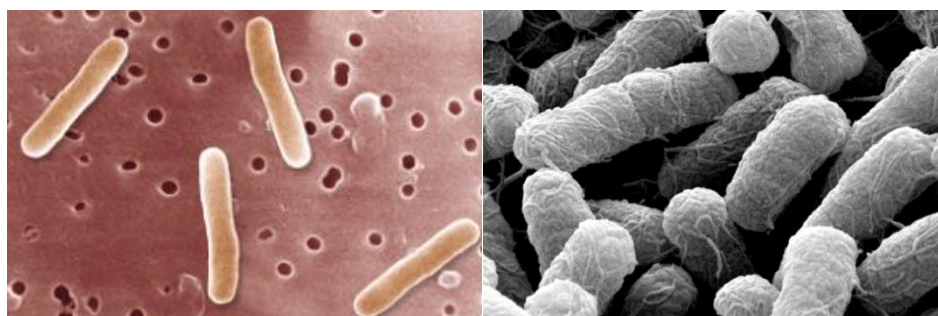
O *S. epidermidis* é comensal de peles e mucosas, ou seja, vive em simbiose com o seu hospedeiro, porém quando ocorre algum trauma com ruptura da barreira que protege a pele torna-se oportunista, havendo propagação e colonização dessa bactéria para se beneficiar, gerando sérias complicações. Seu principal fator de virulência está na

formação de biofilmes, mas também na produção de toxinas. A resistência aos antimicrobianos ainda é um desafio mundial para o tratamento de infecções por estafilococos, principalmente àquelas adquiridas em ambientes hospitalares (PINHEIRO-HUBINGER, et al., 2021).

3.4.3. *Salmonella enterica* Typhimurium

A *Salmonella enterica* sorovar Typhimurium (Figura 10, pág. 45) é uma bactéria Gram-negativa, não formadora de esporos, em forma de bastonete, organismos anaeróbios facultativos e apresentam motilidade por meio de flagelos. As cepas de *S. enterica* são classificadas quanto ao antígeno de superfície, sendo O para os somáticos (lipopolissacarídeo) e H para os flagelares (GRIMONT & WEILL, 2007). As principais manifestações clínicas para infecção com essa bactéria são febre tifóide, colite, gastroenterite, sepse e outras síndromes, onde estes fatores associados aumentam as chances de mortalidade por salmoneloses (FABREGA, et al., 2013).

Figura 10. Aspectos morfológicos de *Salmonella enterica* Typhimurium.



Fonte: Getty Images; AMINE, et al., 2011.

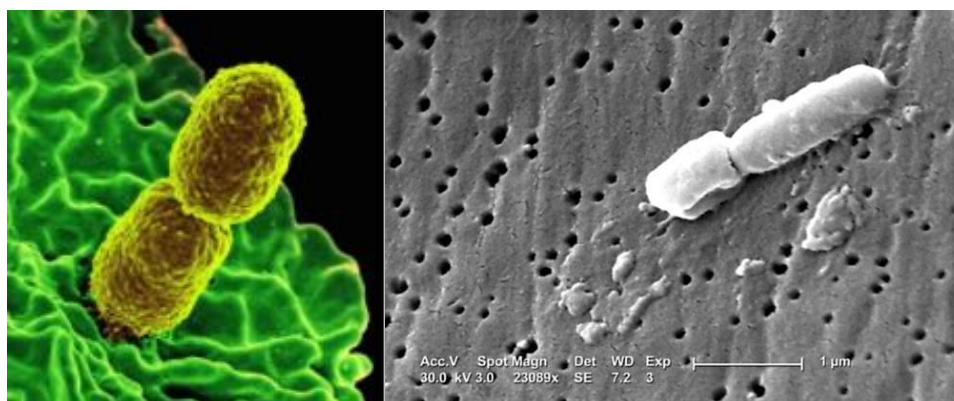
Estima-se que 94 milhões de casos de doenças e 155.000 mortes estejam atribuídos a *Salmonella* (YANG, et al., 2021). Grande parte das doenças gastrointestinais surgem por meio da ingestão de alimentos ou água contaminados e o gênero *Salmonella* pertence a um grupo de patógenos bastante responsável por essa ação, sendo a principal relevância clínica para doenças diarreicas. Esse tipo de infecção acomete muito crianças, idosos e pacientes imunocomprometidos. Assim como outros micro-organismos, alguns determinantes de virulência atuam na patogenicidade, sendo eles os plasmídios de virulência (pSLT), este típico do sorovar Typhimurium, adesinas, flagelos e proteínas de formação dos biofilmes (COBURN; GRASS; FINLAY, 2007).

Os tratamentos eficazes contra esse patógeno inclui as fluoroquinolonas, sulfametoxazol-trimetoprima (TMP-SMZ), ampicilina, ceftriaxona ou cefixima, sendo estes dois últimos cefalosporinas de 3ª geração (FABREGA, et al., 2013). Nos últimos anos, houve um crescente interesse em se buscar fontes de antimicrobianos à base de plantas medicinais, onde os compostos podem ser utilizados como agentes bacteriostáticos de amplo espectro (YANG, et al., 2021).

3.4.4. *Klebsiella pneumoniae*

A *Klebsiella pneumoniae* (Figura 11, pág. 46) é uma bactéria Gram-negativa, encapsulada, que vive em condições aeróbicas, apresentando-se sob a forma de bastonetes e não esporulada. A *K. pneumoniae* é capaz de criar um fenótipo de multirresistência quando comparada ao perfil de outros patógenos, sendo também considerada o principal agente causador de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde (IRAS) (SOUSA; RAMALHO; CAMARGO, 2020), além de se destacar por seus mecanismos de resistência enzimáticos, denominados *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemases (KPC's) (SOUSA, et al., 2019).

Figura 11. Aspectos morfológicos de *Klebsiella pneumoniae*.



Fonte: Getty Images.

A instalação da doença por *K. pneumoniae* está relacionada principalmente ao estado do sistema imunológico deprimido do hospedeiro e na maioria das vezes por ser paciente nosocomial. Dentre as infecções que podem acometer o homem pela *K. pneumoniae* estão bacteremia, pneumonias, enterites, meningites, infecções do trato urinário e sepse (ALENCAR, et al., 2016).

A patogenicidade está atrelada à fatores como produção de enterotoxinas e presença de adesinas para promover a fixação às mucosas. Além disso, as cápsulas ajudam também na defesa do micro-organismo quando há resposta do sistema complemento. As KPC's atuam principalmente no trato respiratório envolvendo a destruição necrótica dos espaços alveolares associada à ventilação mecânica, além de causar infecções do trato urinário, intestinal e infecção de partes moles (MURRAY, et al, 2014).

As infecções por essa bactéria requerem mais tempo de cuidado com o paciente já hospitalizado, alto custo de tratamento e alta taxa de mortalidade (SANTOS & SECOLI, 2019). Atualmente algumas classes de drogas são utilizadas no tratamento de infecções por *K. pneumoniae*, sendo eles a associação de ceftazidima-avivactam, fosfomicina, tigeciclina e minociclina juntamente com outros antibióticos que oferecem menos efeitos colaterais e baixa toxicidade. Estudos mostram que mesmo sem uma antibioticoterapia definida para este tipo de infecção, pesquisas com novos agentes potenciais antimicrobianos ainda se faz necessário, provenientes de fontes naturais, semissintéticos ou sintéticos, contanto que sejam eficazes e seguros (THADEN; POGUE; KAYE, 2016).

3.5. Plantas medicinais como fonte natural de antimicrobianos

Nos últimos anos a descoberta de novas moléculas biologicamente ativas provenientes do metabolismo secundário das plantas vêm despertando interesse científico quanto a comprovação de sua atividade antimicrobiana. Dentre os metabólitos secundários com propriedades bacteriostáticas/bactericidas e fungistáticas/fungicidas estão os óleos essenciais, alcaloides, terpenos, lignoides, flavonoides, cumarinas, quinonas, xantonas, lactonas, derivados da clorofila, esteroides e derivados glicosilados (NICARETA, 2019; CHAVES, 2016; OLIVEIRA, 2019; FERREIRA, et al., 2019).

Além disso, terpenos, compostos fenólicos e alcaloides têm demonstrado alta capacidade de inibir o crescimento microbiano. Como exemplos, tem-se estudos com a romã (*Punica granatum*), espécie esta bastante disseminada pelo Brasil e utilizada pela medicina popular para o tratamento de infecções de garganta, devido a presença de taninos gálicos na casca do caule e no fruto, flavonoides (apigenina e narigenina), alcaloides, antocianinas, ácido ascórbico e o ácido ursólico. O extrato da casca é rico em

polifenóis, possuindo efeito antisséptico e atividade antibacteriana contra bactérias gram-positivas e gram-negativas (TELES & COSTA, 2014).

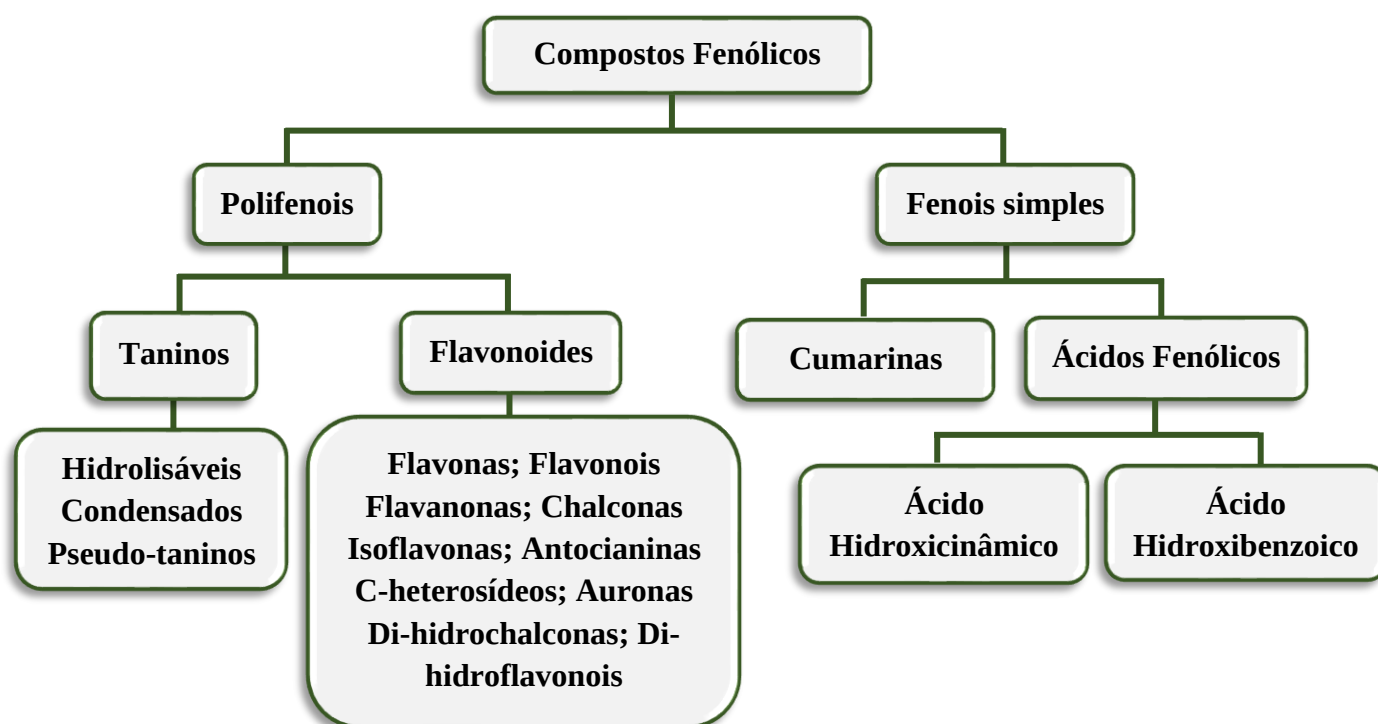
Em outros estudos o extrato aquoso da alcachofra (*Cynara scolymus*) apresentou capacidade de redução de fitopatógenos em sementes. A calêndula (*Calendula officinalis*) por sua vez, é utilizada como opção terapêutica no tratamento de infecções orais (NAZARÉ & DE FREITAS, 2020).

O desenvolvimento de um fitomedicamento inclui várias etapas em um processo que engloba desde a seleção da planta por meio de pesquisas na literatura científica, estudos da Etnobotânica ou Etnofarmacologia, ensaios de toxicidade ou até estudos farmacológicos prévios. Informações quimiotaxonômicas podem ser utilizadas quando ainda não se conhece os mais diversos metabólitos secundários das espécies em estudo (FERNANDES, 2021).

Diante da Etnofarmacologia, a família Malvaceae *sensu lato* vêm ganhando destaque no que diz respeito ao uso medicinal de suas espécies para a cura das mais variadas doenças, apresentando assim comprovações científicas de seu emprego na terapêutica, bem como na indústria alimentícia, produção têxtil e ornamentação (TELES, 2015). Com base nessas informações, a busca por novas fontes de protótipos biológicos com potencial antimicrobiano à base de plantas se faz de grande interesse científico, econômico e medicinal.

3.6. Considerações sobre os compostos fenólicos

Os compostos fenólicos compõem uma parte do arsenal de metabólitos secundários com diversas propriedades biológicas e/ou farmacológicas. Estes compostos são caracterizados pela presença de um ou mais anéis aromáticos ligados entre si, com no mínimo um substituinte radical hidroxila (-OH) e/ou outros radicais. Eles são classificados de acordo com a quantidade de anéis fenólicos presentes em suas estruturas químicas, variando de simples à elevados graus de polimerizações em seu esqueleto químico. Dentre as classes de compostos fenólicos mais abundantes na natureza estão os flavonoides, ácidos fenólicos e os taninos (Esquema 2, pág. 49) (SCHAFRANSKI, 2019).

Esquema 2. Classificação dos compostos fenólicos.

Durante o metabolismo secundário das plantas os compostos fenólicos são biossintetizados através de derivados de aminoácidos como fenilalanina e tirosina, apresentando-se sob suas formas livres, ligadas a unidades osídicas, a um ou mais grupos fenólicos e ligados a grupos ésteres e metil ésteres (ROCKENBACH, 2008).

Estudos científicos mostram as mais variadas atividades que estes compostos desempenham, como capacidade antioxidante, modulação da atividade enzimática (telomerase, lipoxigenase e cicloxigenase), interações com receptores e vias de transdução de sinais, regulação do ciclo celular, dentre outras, beneficiando os organismos que fazem uso de plantas ricas nestes compostos (OLIVEIRA & BASTOS, 2011).

3.6.1. Flavonoides

Os flavonoides ou polifenóis constituem uma das mais importantes classes de metabólitos secundários provenientes das plantas, biossintetizados a partir da via dos fenilpropanoides. Estes são oriundos da rota biossintética mista, ou seja, parte do esqueleto flavonoídico é proveniente do ácido chiquímico e a outra parte do acetil-CoA. A via do ácido chiquímico origina-se a partir do aminoácido fenilalanina, que também é

precursora do ácido cinâmico. A outra parte do núcleo é proveniente da via do acetil-CoA que origina três moléculas de malonil-CoA, cujas reações de hidroxilação e redução, formam os anéis A e C do núcleo principal dos flavonoides (PEREIRA, RODRIGUES, VEGA, 2016).

Estes são encontrados em diversas formas estruturais, sendo que a maioria dos representantes dessa classe possuem em sua estrutura química 15 átomos de carbono no seu núcleo base C6-C3-C6, formado por dois anéis aromáticos ligados através de um anel pirano, os quais são denominados de anéis A, C e B, respectivamente (SIMÕES, et al., 2017). Os flavonoides são classificados quanto ao seu estado de oxidação e o grau de insaturação do anel heterocíclico e podem ser agrupados de acordo com a presença de oxigênio ligado ao carbono 4, ligação dupla entre os átomos de carbono 2 e 3 ou a presença de um grupo hidroxila na posição 3 do anel C. Estes são classificados em flavonas, flavonóis, flavanonas, chalconas, isoflavonas, antocianinas, flavonoides C-heterosídeos, auronas, di-hidrochalconas, di-hidroflavonois, neoflavonoides e biflavonoides (REGINATO; SILVA; BAUERMANN, 2015).

Os flavonoides são de extrema importância para a saúde humana, pois diversas atividades farmacológicas são atribuídas as suas diferentes estruturas químicas, como quercetina e apigenina inibindo a enzima cicloxigenase (COX-2) e sintase do óxido nítrico; canferol-3-*O*- β -D-galactosídeo com atividade anti-inflamatória; luteolina reduzindo a adesão de células inflamatórias no endotélio vascular. Além dessas propriedades, os flavonoides são responsáveis por efeitos antioxidantes, antiateroscleróticas, antitumorais, antimicrobianas, leishmanicida, larvicida, dentre outros (REGINATO; SILVA; BAUERMANN, 2015, TELES, et al., 2015, FERNANDES, et al., 2018).

3.6.2. Ácidos Fenólicos

Os ácidos fenólicos são compostos do metabolismo secundário de plantas provenientes de fenóis simples, apresentando um anel aromático, radicais ligados em sua estrutura (hidroxilas, metoxilas), além de um grupo funcional carboxílico. Esses compostos são divididos em duas classes: os ácidos hidroxibenzoicos, que são dispostos de sete átomos de carbono de esqueleto C6-C1 cuja natureza simples dá origem ao ácido gálico (componente principal dos taninos hidrolisáveis), *p*-hidroxibenzoico, protocatecuico, vanílico e sirínico. E os hidroxicinâmicos que dispõe de nove átomos de

carbono possuindo um esqueleto C6-C3, sendo estes mais abundantes no Reino vegetal que o primeiro, incluindo os ácidos cafeicos, ferúlicos, *p*-cumárico e sinápico (OLIVEIRA & BASTOS, 2011, ROCKENBACH, 2008).

Os ácidos fenólicos se apresentam na natureza sob sua forma livre, ligados entre si ou ligados a outros compostos. Estes são metabolizados pelos vegetais em respostas à mecanismos de estresse natural, como por exemplo, ataques por insetos, infecções por patógenos, danos mecânicos e excessivas exposições aos raios de luz ultravioleta. Exemplos dessas moléculas exibem diversas propriedades descritas na literatura como antibacteriana, antiviral, antitumoral, antialérgica e antioxidante (BARRETO; GASPI; OLIVEIRA, 2020; MOTA, 2019).

4. Metodologia

A decorative green vine with several heart-shaped leaves is positioned at the bottom right of the page, partially overlapping the end of the section header text.

4.1. Procedimentos Gerais

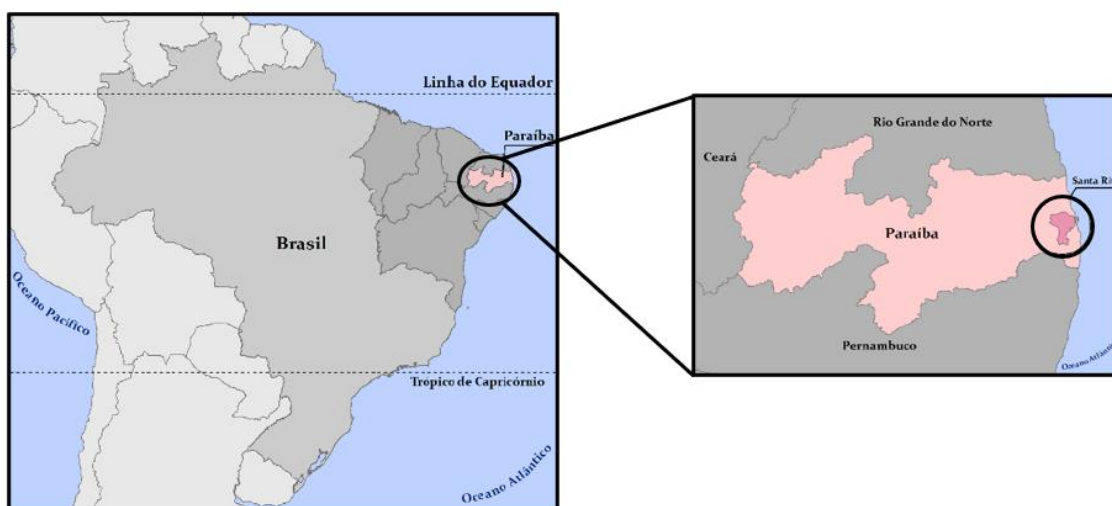
4.1.1. Levantamento bibliográfico da espécie *Pavonia malacophylla*

O levantamento bibliográfico foi realizado durante toda a pesquisa utilizando-se para tanto, recursos disponíveis como, por exemplo, o portal de periódicos da CAPES, *Google Scholar*, *PubMed*, *Scielo*, *SciFinder*, além de outras fontes disponibilizadas na Internet.

4.1.2. Coleta e identificação do material botânico

As partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke (Malvaceae) foram coletadas no município de Santa Rita/PB (7°7'42.473'' S; 34°59'04.626'' O) (Figura 12, pág. 53) em junho de 2011. A identificação botânica foi realizada pela Prof.^a Dr^a Maria de Fátima Agra (PgPNSB/CCS/UFPB) e exsicatas encontram-se depositadas no Herbário Prof. Lauro Pires Xavier (CCEN/UFPB), sob o código Agra 7038. Esta pesquisa foi registrada no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen – A568B8A).

Figura 12. Localização da coleta do material botânico.



Fonte: Adaptado de PEREIRA; ARAÚJO; CUNICO, 2019.

4.2. Estudo Fitoquímico

O estudo fitoquímico das partes aéreas de *P. malacophylla* foi realizado nas dependências do Laboratório de Fitoquímica Prof. Dr. Raimundo Braz Filho e Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA), pertencentes ao Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos/CCS/UFPB.

4.3. Isolamento dos constituintes químicos de *Pavonia malacophylla*

O isolamento dos constituintes químicos foi realizado por métodos cromatográficos, sendo eles: Cromatografias em Coluna (CC) utilizando como fases estacionárias sílica gel 60 (Merck), sílica flash e Sephadex LH-20 (Merck). Como fases móveis foram utilizados solventes comerciais P. A. (hexano, clorofórmio, acetato de etila, acetona e metanol). As Cromatografias em Camada Delgada Analítica (CCDA) foi empregada para a análise do perfil cromatográfico dos compostos obtidos em todos os processos.

As placas de CCDA foram analisadas por radiação ultravioleta nos comprimentos de onda de 254 e 366 nm e reveladas por meio de impregnação das placas em cubas de vidro saturadas por vapores de iodo. Os compostos fenólicos foram revelados com difenilboriloxietilamina (NP) e para terpenos e esteroides utilizou-se o reagente *p*-anisaldeído.

4.4. Caracterização estrutural das substâncias isoladas

A identificação ou elucidação estrutural dos compostos isolados foram realizadas através de métodos espectroscópicos, como a Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio e Carbono treze (RMN de ^1H e ^{13}C), e técnicas bidimensionais (HSQC e HMBC) utilizando o espectrômetro da BRUKER-ASCEND operando a 400 MHz (^1H) e 100 MHz (^{13}C) e VARIAN-SYSTEM operando a 500 MHz (^1H) e 125 MHz (^{13}C), ambos pertencentes ao Laboratório Multiusuário de Caracterização e Análise (LMCA) da Universidade Federal da Paraíba. Para a realização dos espectros, os solventes utilizados na dissolução das amostras foram clorofórmio, dimetilsulfóxido e metanol deuterados (CDCl_3 , $\text{DMSO-}d_6$ e CD_3OD , respectivamente), Os deslocamentos químicos (δ) foram expressos em partes por milhão (ppm) e as constantes de acoplamento (J) em Hz.

Comparações com modelos da literatura também foram empregados para identificação das substâncias isoladas.

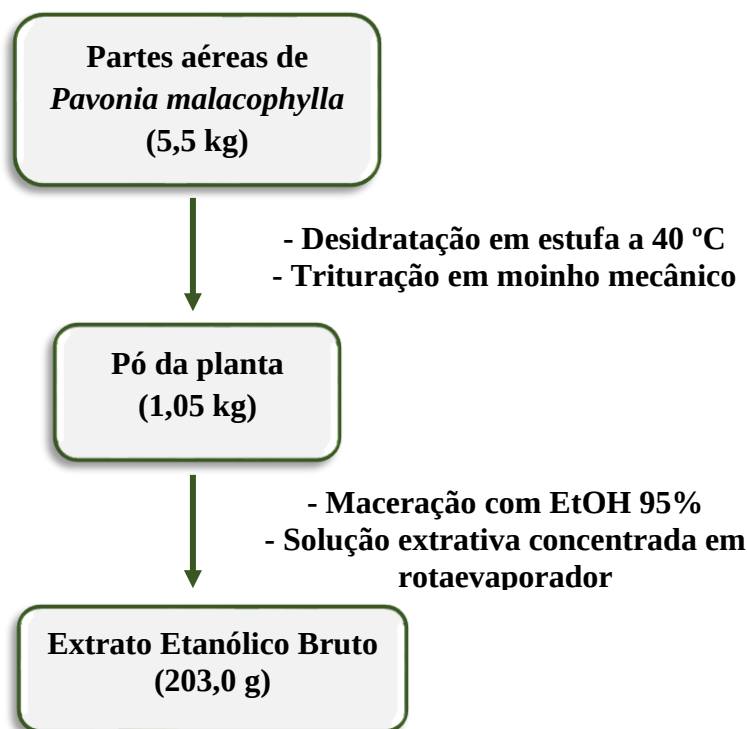
4.5. Processamento das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke

O material botânico coletado (5,5 kg) foi submetido à desidratação em estufa com ar circulante à temperatura média de 40 °C durante 96 horas, sendo em seguida triturado com o auxílio de um moinho mecânico, fornecendo 1,05 kg do pó da planta.

4.6. Obtenção do extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* e seu particionamento

O pó das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (1,05 kg) foi macerado com etanol a 95% por 72h, processo este repetido por cinco vezes para uma melhor extração dos constituintes químicos e consequentemente obtenção do Extrato Etanólico Bruto (EEB). A solução extrativa obtida foi filtrada e concentrada em rotaevaporador sob pressão reduzida a 40 °C, fornecendo 203,0 g do EEB (Esquema 3, pág. 55).

Esquema 3. Obtenção do EEB das partes aéreas de *Pavonia malacophylla*.

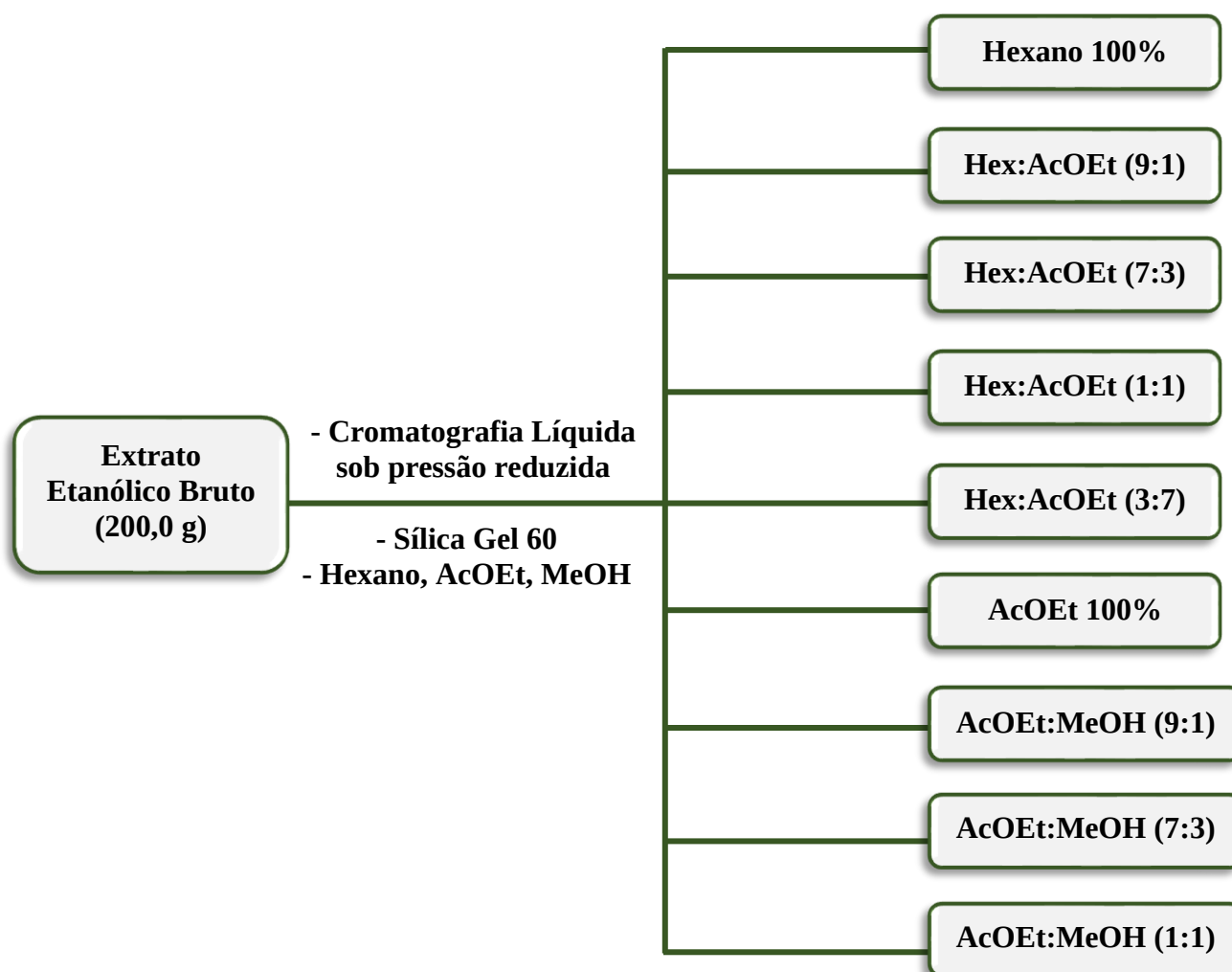


4.7. Procedimentos Cromatográficos

4.7.1. Procedimento Cromatográfico do Extrato Etanólico Bruto das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke

O EEB das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke (200,0 g) foi submetido a uma cromatografia sob pressão reduzida, utilizando como fase estacionária a sílica gel 60 (MERCK) 7734 (partículas com 0,063-0,2 nm, 70-230 mesh) e como fases móveis o Hexano (Hex), Acetato de Etila (AcOEt) e Metanol (MeOH), sozinhos ou em misturas binárias seguindo um gradiente crescente de polaridade. As frações obtidas foram concentradas em evaporador rotativo e, em seguida, submetidas aos procedimentos cromatográficos adequados (Esquema 4, pág. 56).

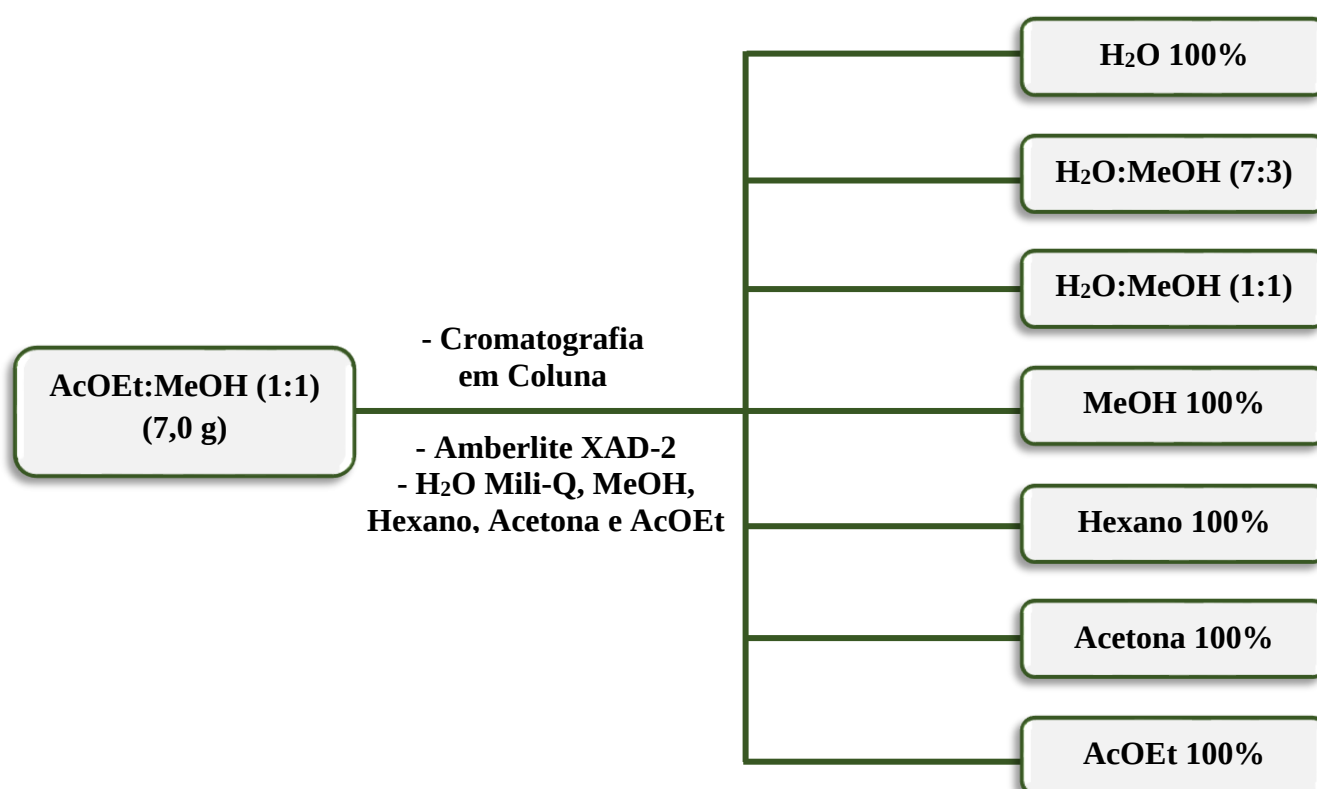
Esquema 4. Cromatografia Líquida sob pressão reduzida do EEB.



4.7.2. Processamento cromatográfico da fração AcOEt:MeOH (1:1) proveniente do Esquema 4

Uma alíquota de 7,0 g da fração AcOEt:MeOH (1:1) (Esquema 4, pág. 56) foi submetida a uma cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária o Amberlite XAD-2 e como fases móveis água ultrapura, metanol, hexano, acetona e acetato de etila, sozinhos ou em misturas binárias seguindo um gradiente decrescente de polaridade, resultando em suas respectivas frações. Estas foram analisadas em Cromatografia de Camada Delgada Analítica (CCDA) e reunidas de acordo com o perfil cromatográfico de eluição (Esquema 5, pág. 57).

Esquema 5. Processamento cromatográfico da fração AcOEt:MeOH (1:1) obtida no Esquema 4.



4.7.3. Processamento cromatográfico da fração MeOH 100% proveniente do Esquema 5

A fração MeOH 100% (2,8 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária o sephadex LH-20 e fases móveis metanol e

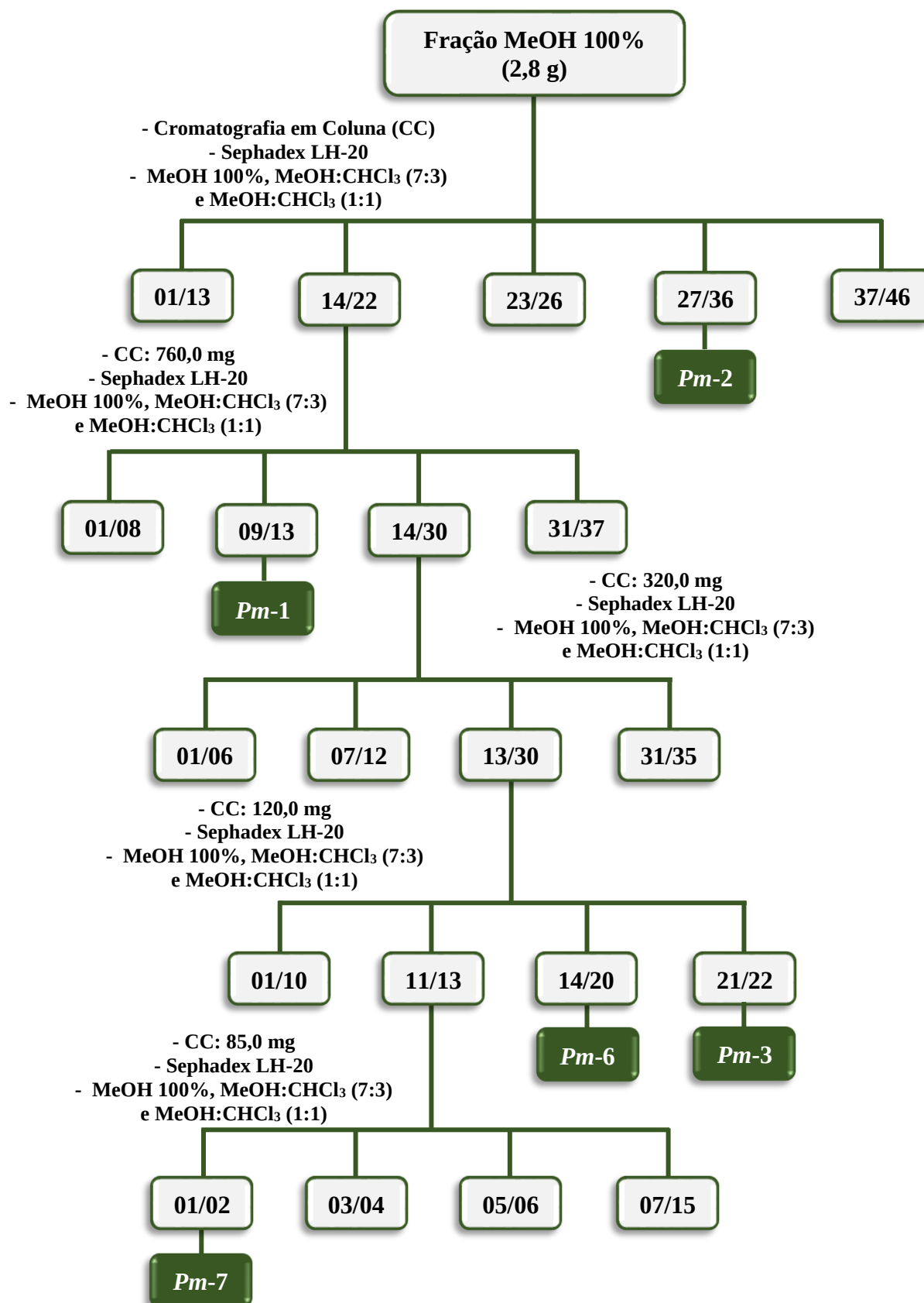
clorofórmio sozinhos ou em misturas binárias nas proporções (7:3) e (1:1), obtendo-se 46 frações, analisadas por CCDA e reunidas de acordo com a semelhança do perfil cromatográfico de eluição. Este procedimento forneceu 5 subfrações, onde a fração 27/36 (3,0 mg) apresentou-se como um precipitado amarelo e sua análise em CCDA revelou uma mancha isolada e pura, sendo esta codificada como **Pm-2** (Quadro 3, pág. 60).

A subfração 14/22 (760,0 mg) foi cromatografada seguindo a metodologia anteriormente descrita, resultando em 37 frações que foram analisadas por CCDA e reunidas em quatro novos grupos de subfrações (Quadro 4 pág. 60). A subfração 09/13 (15,0 mg) apresentou-se como um precipitado branco solúvel em DMSO-*d*₆, sendo este analisado em CCDA e revelado com vapores de iodo, mostrando-se puro. Esta substância foi codificada como sendo **Pm-1**. As análises foram prosseguidas com cromatografias em colunas com o subgrupo 14/30 (320,0 mg) utilizando a mesma metodologia já descrita, fornecendo 35 subfrações reunidas em 4 grupos (Quadro 5 pág. 60).

Realizou-se mais duas colunas cromatográficas consecutivas utilizando a metodologia detalhada anteriormente (Quadro 6, pág. 61), onde a fração 14/20 (18,0 mg) e a fração 21/22 (20,0 mg) apresentaram-se sob a forma de precipitados amarelos e suas análises em CCDA revelaram a presença de manchas isoladas e de acordo com o perfil cromatográfico de eluição as mesmas foram consideradas puras em vários sistemas de solventes, atribuindo as codificações de **Pm-6** e **Pm-3**, respectivamente (Esquema 6, pág. 59).

Após essa análise a subfração 11/13 (85,0 mg) foi reunida e cromatografada seguindo a metodologia anterior, resultando em 15 frações que foram analisadas em CCDA e reunidas de acordo com o perfil cromatográfico de eluição (Quadro 7, pág. 61). Após essa análise a fração 01 (10,0 mg) apresentou-se como um sólido branco e sua análise em CCDA revelou a presença de uma mancha isolada sendo considerada pura em vários sistemas de solventes, passando a ser codificada como **Pm-7** (Esquema 6, pág. 59).

Esquema 6. Fracionamento cromatográfico da fração MeOH 100% advinda da cromatografia em coluna com Amberlite XAD-2.



Quadro 3. Eluentes utilizados e frações obtidas no primeiro fracionamento cromatográfico da fração MeOH 100% de *Pavonia malacophylla*.

ELUENTES	FRAÇÕES COLETADAS	FRAÇÕES REUNIDAS
MeOH 100%	01 - 38	01/13 14/22
MeOH:CHCl ₃ (7:3)	39 - 43	23/26 27/36
MeOH:CHCl ₃ (1:1)	44 - 46	37/46

Quadro 4. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 14/22 da fração MeOH 100% de *Pavonia malacophylla*.

ELUENTES	FRAÇÕES COLETADAS	FRAÇÕES REUNIDAS
MeOH 100%	01 - 30	01/08 09/13
MeOH:CHCl ₃ (7:3)	31 - 35	14/30 31/37
MeOH:CHCl ₃ (1:1)	36 - 37	

Quadro 5. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 14/30 da fração MeOH 100% de *Pavonia malacophylla*.

ELUENTES	FRAÇÕES COLETADAS	FRAÇÕES REUNIDAS
MeOH 100%	01 - 29	01/06 07/12
MeOH:CHCl ₃ (7:3)	30 - 32	13/30 31/35
MeOH:CHCl ₃ (1:1)	33 - 35	

Quadro 6. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 13/30 da fração MeOH 100% de *Pavonia malacophylla*.

ELUENTES	FRAÇÕES COLETADAS	FRAÇÕES REUNIDAS
MeOH 100%	01 - 17	01/10 11/13 14/20 21/22
MeOH:CHCl ₃ (7:3)	18 - 20	
MeOH:CHCl ₃ (1:1)	21 - 22	

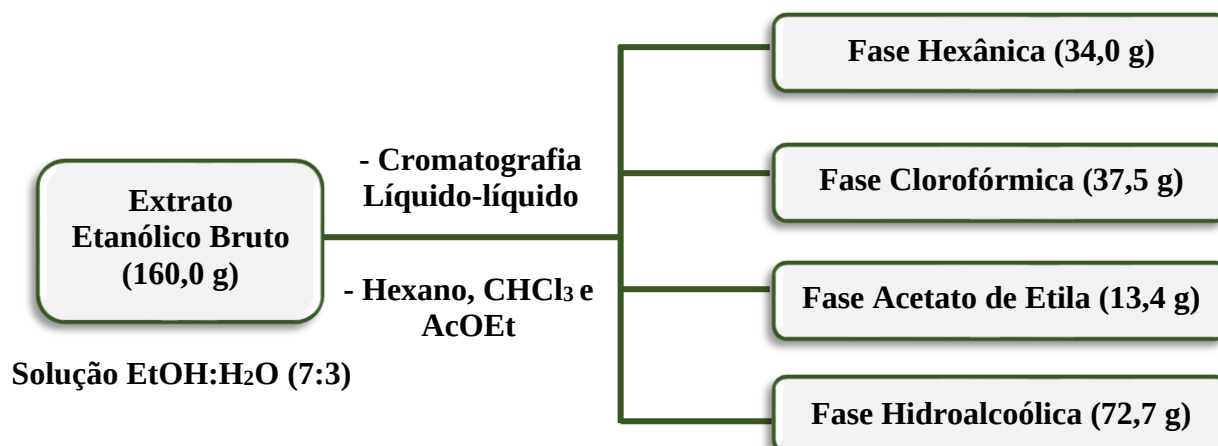
Quadro 7. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da subfração 11/13 da fração MeOH 100% de *Pavonia malacophylla*.

ELUENTES	FRAÇÕES COLETADAS	FRAÇÕES REUNIDAS
MeOH 100%	01 - 10	01/02 03/04 05/06 07/15
MeOH:CHCl ₃ (7:3)	11 - 13	
MeOH:CHCl ₃ (1:1)	12 - 15	

4.7.4. Cromatografia líquido-líquido do Extrato Etanólico Bruto das partes aéreas de *P. malacophylla*

O extrato etanólico bruto das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (160,0 g) foi solubilizado em uma solução de EtOH:H₂O (7:3) com o auxílio de um agitador mecânico, obtendo-se assim uma solução hidroalcoólica que foi posteriormente submetida a uma cromatografia líquido-líquido utilizando hexano, clorofórmio, e acetato de etila. As soluções resultantes foram concentradas sob pressão reduzida, fornecendo suas respectivas fases, além da fase hidroalcoólica (Esquema 7, pág. 62).

Esquema 7. Cromatografia líquido-líquido do EEB de *P. malacophylla*.



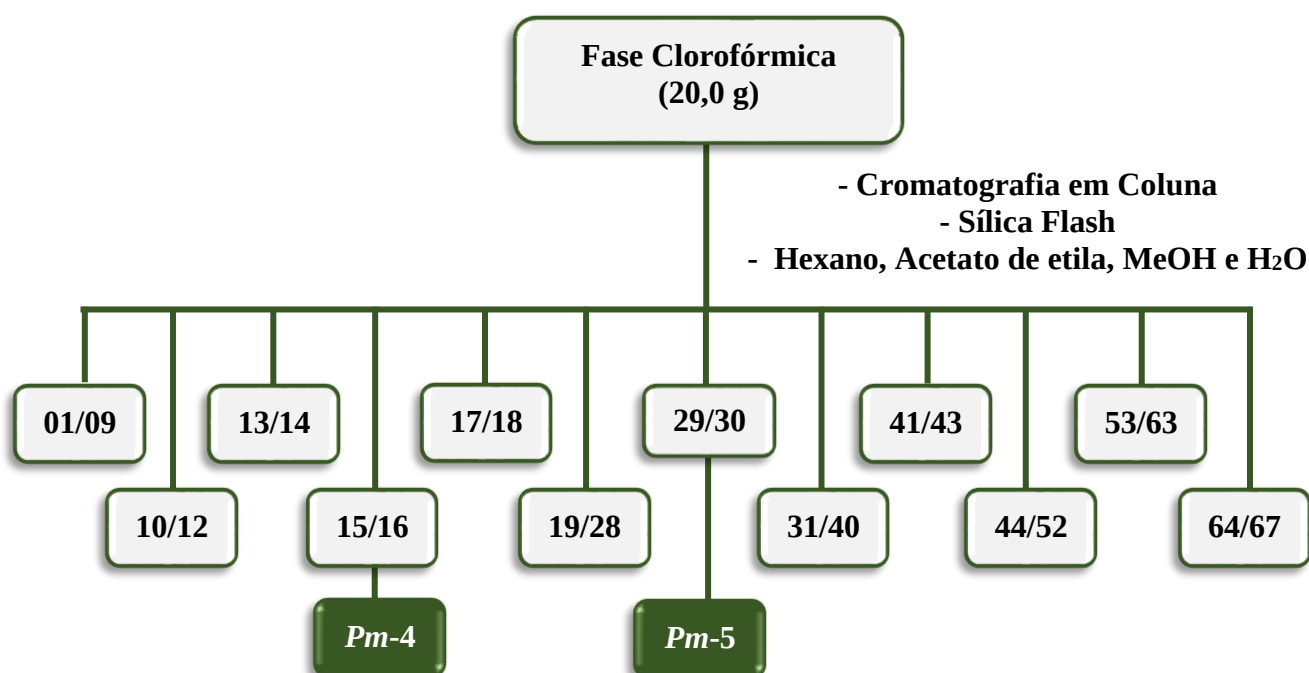
4.7.5. Processamento cromatográfico da fase clorofórmica (CHCl_3) proveniente da cromatografia líquido-líquido do EEB das partes aéreas de *P. malacophylla*

Uma alíquota da fase clorofórmica (20,0 g) foi submetida a uma cromatografia em coluna utilizando como fase estacionária a sílica flash e como fases móveis hexano, acetato de etila, metanol e água ultrapura sozinhos ou em misturas binárias em grau crescente de polaridade, obtendo-se 67 frações de 100 mL cada, que foram concentradas em rotaevaporador e reunidas através de análise em CCDA segundo as suas semelhanças do perfil cromatográfico e seus fatores de retenção (R_f s), resultando em 11 frações (Quadro 8, pág. 63 e 64).

Após análise minuciosa em CCDA, a subfração resultante 15/16 (10,0 mg), apresentou-se sob a forma de um pó branco e foi considerada pura devido observação de uma mancha isolada em diversos sistemas de solventes em graus crescentes de polaridade, sendo esta substância codificada como **Pm-4** (Esquema 8 pág. 63).

A fração 29/30 (12,0 mg) apresentou-se sob a forma de um precipitado amarelo e ao analisá-la mais precisamente por CCDA, observou-se apenas uma mancha isolada e de acordo com o seu perfil cromatográfico de eluição a mesma foi considerada pura em vários sistemas crescentes de polaridade, passando a ser codificada como **Pm-5** (Esquema 8 pág. 63).

Esquema 8. Fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica do EEB de *P. malacophylla*.



Quadro 8. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica de *Pavonia malacophylla*.

ELUENTES	FRAÇÕES COLETADAS (100 mL)	FRAÇÕES REUNIDAS
Hexano 100%	01 - 09	01/09 10/12 13/14 15/16 17/18 19/28 29/30 31/40 41/43 44/52 53/63 64/67
Hexano:AcOEt (9:1)	10 - 13	
Hexano:AcOEt (8:2)	14 - 16	
Hexano:AcOEt (7:3)	17 - 19	
Hexano:AcOEt (6:4)	20 - 25	
Hexano:AcOEt (1:1)	26 - 27	
Hexano:AcOEt (4:6)	28 - 30	
Hexano:AcOEt (3:7)	31 - 35	
Hexano:AcOEt (2:8)	36 - 39	
Hexano:AcOEt (1:9)	40 - 55	

Quadro 8. Eluentes utilizados e frações obtidas no fracionamento cromatográfico da fase clorofórmica de *Pavonia malacophylla* (Cont.).

AcOEt 100%	56 - 59	
AcOEt:MeOH (9:1)	60 - 64	
AcOEt:MeOH (8:2)	65 - 66	
H ₂ O Mili-Q 100%	67	

4.8. Ensaios microbiológicos

Os ensaios microbiológicos foram realizados no Laboratório de Biotecnologia Celular e Molecular Prof^o. Dr. Demetrius Antônio Machado de Araújo do Departamento de Biotecnologia da Universidade Federal da Paraíba, sob orientação do Prof^o Dr. Samuel Cibulski. As cepas bacterianas utilizadas no experimento fazem parte da coleção microbiológica do referido laboratório que são as cepas *American Type Culture Collection* (ATCC), sendo elas duas bactérias Gram-positivas *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA) ATCC 43300 e *Staphylococcus epidermidis* ATCC 29641 e duas bactérias Gram-negativas, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 e *Salmonella enterica* Typhimurium ATCC 14028.

A avaliação da atividade antimicrobiana foi investigada a partir de três compostos fenólicos isolados (*Pm-5*, *Pm-6* e *Pm-7*) frente às 4 linhagens bacterianas patogênicas através do ensaio disco-difusão e ensaio de microdiluição por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), seguindo a metodologia estabelecida pelo *Clinical & Laboratory Standards Institute* (CLSI).

4.8.1. Ensaio disco-difusão

Inicialmente, preparou-se uma suspensão dos compostos *Pm-5* e *Pm-6*, separadamente em metanol e uma suspensão do composto *Pm-7* em acetona, todos na concentração de 1,0 mg/mL. Em seguida, 10 µL dessa suspensão foi adicionada sob o disco de papel filtro qualitativo Whatman com diâmetro igual a 6 mm. Para que houvesse total volatilização dos solventes, aguardou-se 1 h com os discos à temperatura ambiente.

Posteriormente, cada disco foi posicionado sobre uma placa de Petri contendo o meio nutritivo ágar Müller-Hinton previamente inoculada com uma suspensão da bactéria patogênica-teste com uma turbidimetria igual a 0,5 de acordo com a escala de McFarland (equivalente a $1,5 \times 10^8$ UFC/mL).

O ensaio disco-difusão foi realizado em duplicata, como controle positivo utilizou-se um disco impregnado com o antibiótico ampicilina e como controle negativo utilizou-se um disco impregnado com o solvente que foram previamente volatilizados, a fim de se comprovar a não influência destes na atividade antimicrobiana. Os diâmetros das zonas de inibição foram mensurados após 20 h de incubação a 37 °C e resultados expressos em milímetros (mm) (NÚNEZ-MONTERO et al., 2019).

4.8.2. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Primeiramente, os compostos foram diluídos serialmente em meio Muller-Hinton nas concentrações de 512, 256, 128, 64, 32, 16, 8 e 4 µg/mL. 90 µL das diluições foram distribuídas em triplicata em uma placa de 96 poços. Em seguida, cada poço foi inoculado com 10 µL da suspensão do micro-organismo patogênico-teste com aproximadamente 5×10^5 UFC/mL. Os micro-organismos patogênicos-teste foram os mesmos utilizados no ensaio disco-difusão.

Após inoculação dos micro-organismos, a placa foi incubada a 37 °C durante 20 h. Adicionalmente, o controle positivo utilizado foi a ampicilina nas concentrações de 32, 16, 8, 4, 2, 1, 0,5 e 0,25 µg/mL, enquanto que o controle negativo foi preparado com 90 µL de meio Müller-Hinton e 10 µL de inóculo. O branco, também utilizado como controle de qualidade do ensaio, foi preparado com 100 µL do meio de cultivo. A densidade óptica foi mensurada a 630 nm para estimar o crescimento bacteriano exposto a diferentes concentrações dos compostos avaliados e determinar a concentração inibitória mínima através da diferença de crescimento quando comparado ao controle negativo (NÚNEZ-MONTERO et al., 2019).

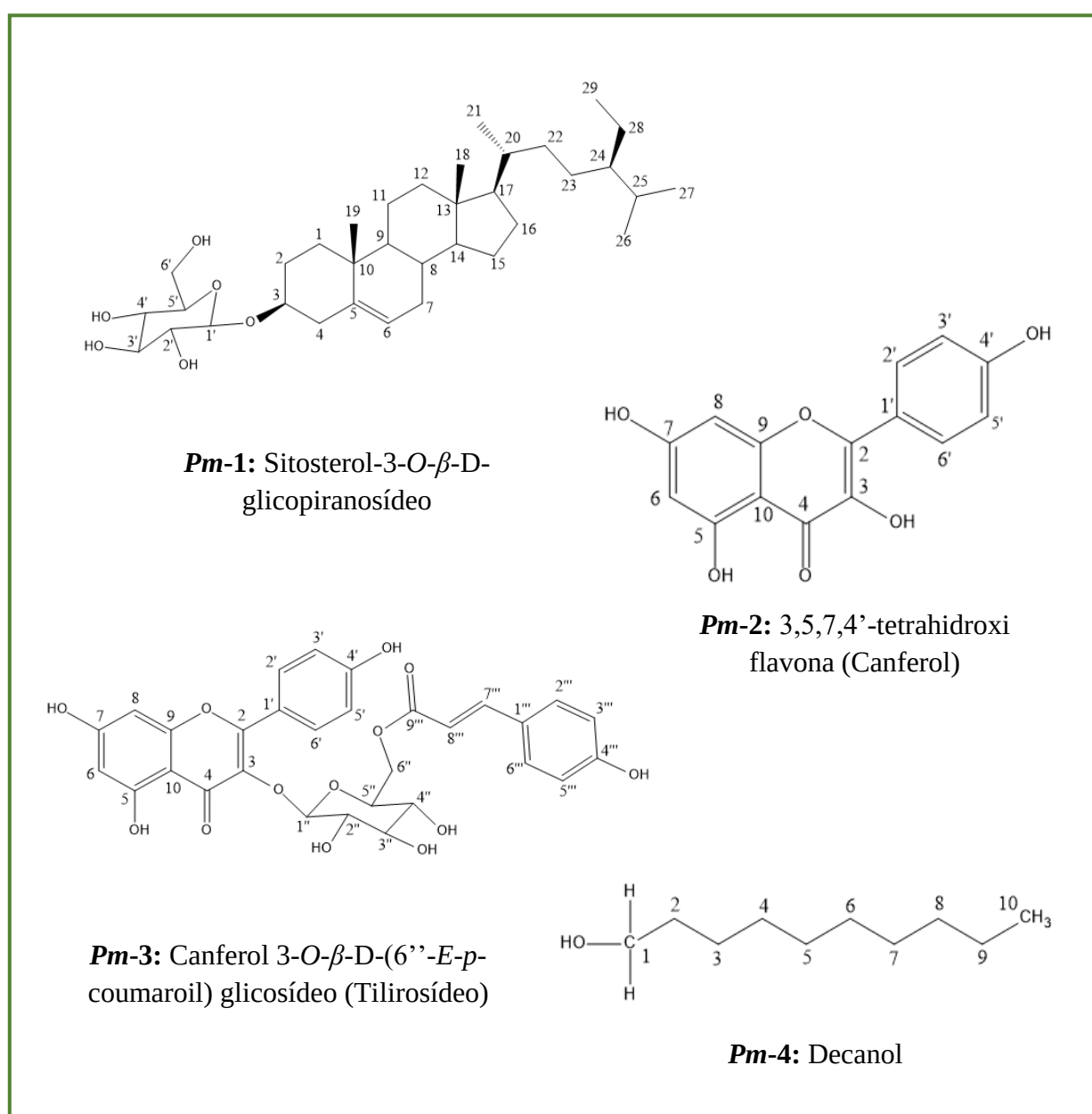
5. Resultados e Discussão



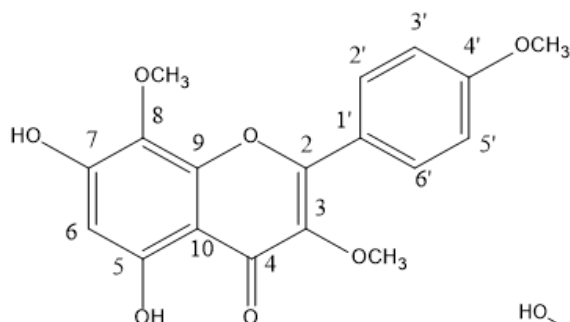
5.1. Substâncias isoladas das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke

O estudo fitoquímico das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* levou ao isolamento e identificação estrutural de sete compostos, destes, três foram re-isolados (Quadro 9, pág. 67 e 68) em pesquisa realizada anteriormente por nossa equipe (CHAVES, 2016). Os dados espectrais de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais foram obtidos e comparados com os dados da literatura.

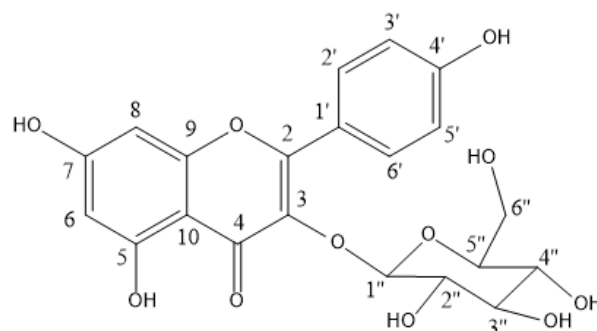
Quadro 9. Substâncias isoladas das partes aéreas de *P. malacophylla*.



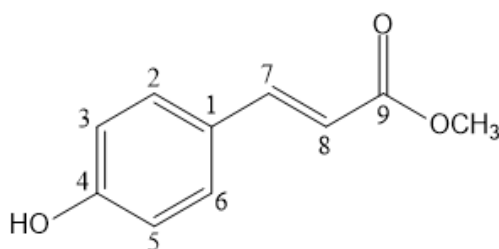
Quadro 9. Substâncias isoladas das partes aéreas de *P. malacophylla* (Cont.).



Pm-5: 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona



Pm-6: Canferol-3-β-D-glicopiranosídeo (Astragalina)



Pm-7: Metil-4-hidroxi-cinamato

5.2. Caracterização estrutural das substâncias isoladas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke

5.2.1. Caracterização estrutural de Pm-1

O composto codificado como *Pm-1* apresentou-se como um pó branco solúvel em DMSO- d_6 .

A análise do espectro de RMN ^{13}C (Figura 14 e 15, pág. 71) permitiu observar sinais em δ_{C} 140,6 e δ_{C} 121,4 referentes aos carbonos C-5 e C-6, respectivamente. A presença de uma unidade osídica na estrutura foi ratificada através de um sinal intenso em δ_{C} 61,2, atribuído ao carbono oximetilênico (C-6') e um sinal referente ao carbono anomérico da unidade glicosídica em δ_{C} 100,9 (C-1'), confirmando a presença de uma

unidade de açúcar em configuração β na molécula (FERNANDES, et al, 2018) (Tabela 3, págs. 69 e 70).

Após análise do espectro de RMN ^{13}C e suas expansões, juntamente com comparações com modelo da literatura permitiram definir *Pm-1* como sendo o sitosterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (Figura 12, pág. 69), isolado anteriormente de *P. malacophylla* em forma de uma mistura com o estigmasterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo por Chaves (2016) (Tabela 3, págs. 69 e 70), (FERNANDES, et al., 2018).

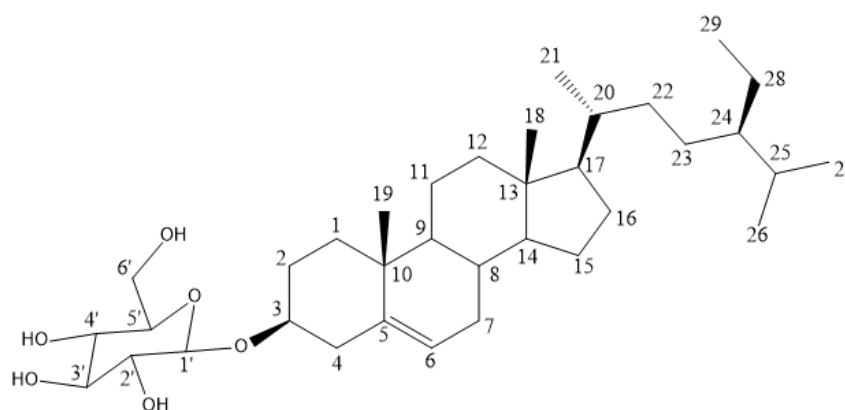


Figura 13. Sitosterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo.

Tabela 3. Dados comparativos de RMN ^{13}C de *Pm-1* (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) com o modelo *Mo-1* (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).

C	<i>Mo-1</i>	<i>Pm-1</i>
	δ_{C}	δ_{C}
1	37,6	36,4
2	30,4	29,4
3	78,4	77,2
4	39,5	38,5
5	141,1	140,6
6	122,1	121,4
7	32,3	31,6
8	32,2	31,6
9	50,5	49,8
10	37,1	35,7

Tabela 3. Dados comparativos de RMN ^{13}C de ***Pm-1*** (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) com o modelo *Mo-1* (δ , $\text{C}_5\text{D}_5\text{N}$, 125 MHz) (FERNANDES, et al., 2018) (Cont.).

C	δ_{C}	δ_{C}
11	21,4	19,9
12	40,9	42,0
13	42,6	45,3
14	57,0	56,4
15	24,7	24,0
16	28,7	27,9
17	56,4	55,6
18	12,4	11,8
19	19,6	19,3
20	36,5	37,0
21	19,2	19,1
22	34,3	33,5
23	26,5	25,6
24	46,2	48,8
25	29,6	28,9
26	19,6	19,9
27	20,2	20,8
28	23,6	22,8
29	12,1	11,9
1'	102,7	100,9
2'	75,4	73,6
3'	78,7	76,9
4'	71,8	70,3
5'	78,5	76,9
6'	62,9	61,3

Figura 14. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de *Pm-1*.

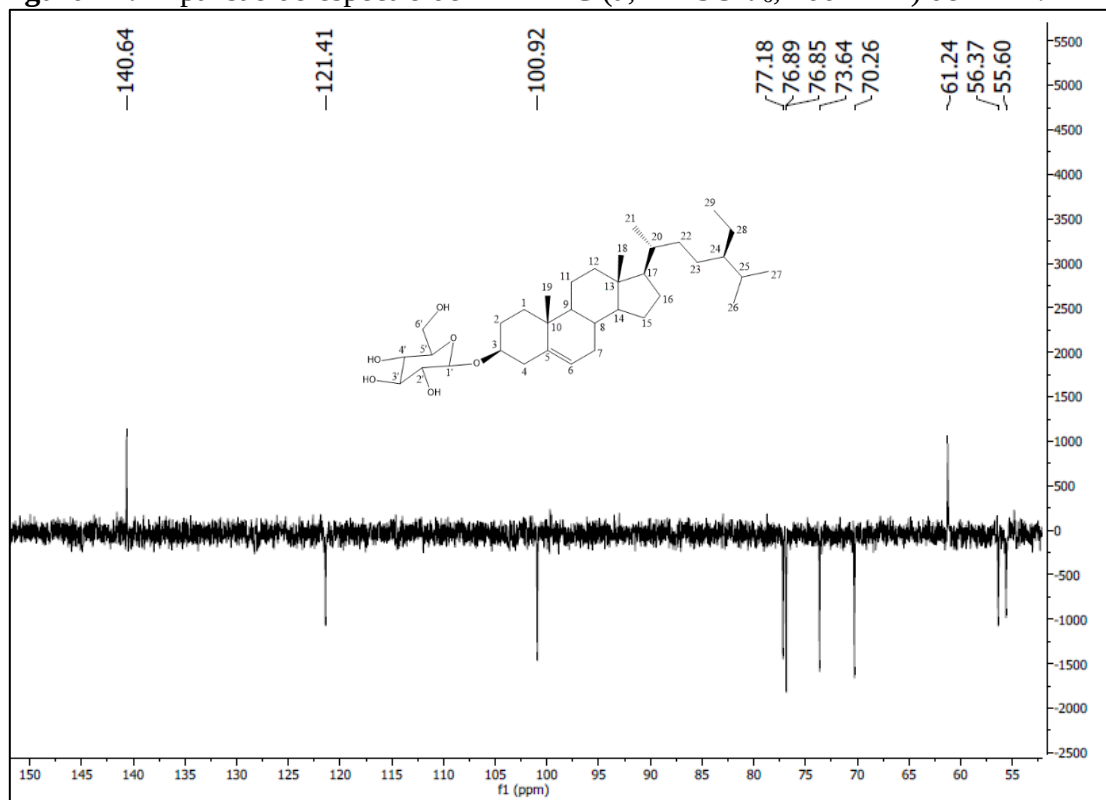
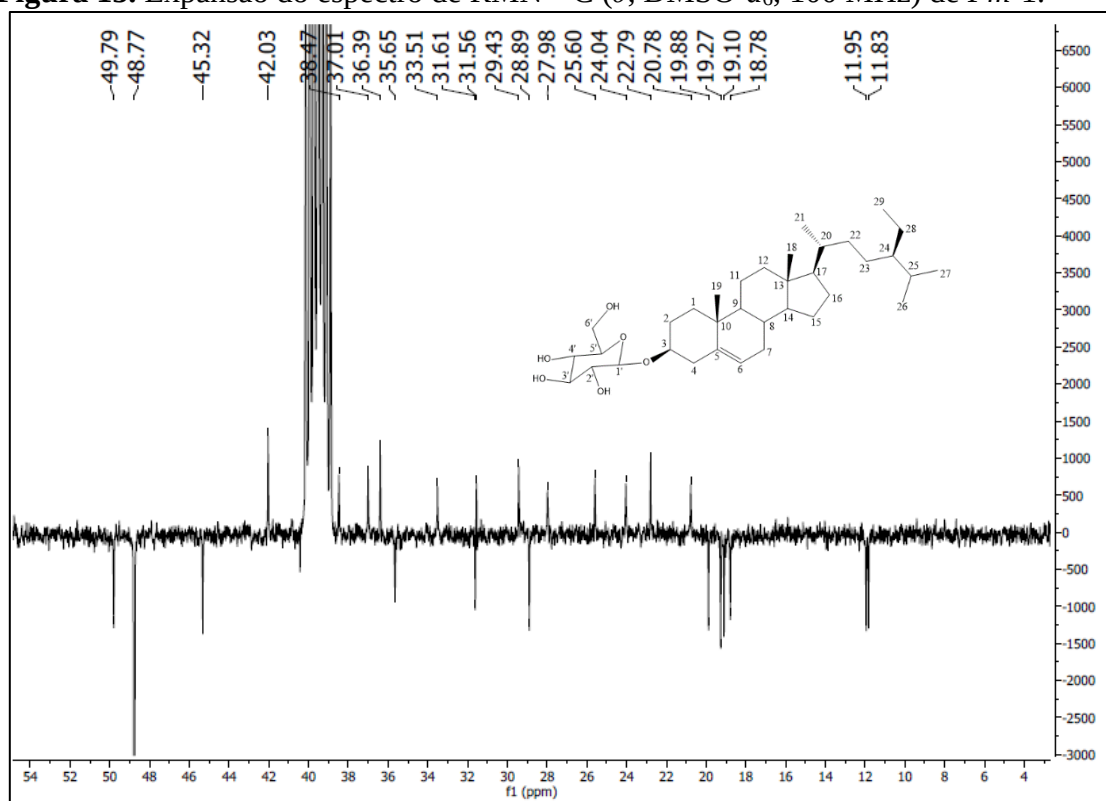


Figura 15. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , DMSO- d_6 , 100 MHz) de *Pm-1*.



5.2.2. Caracterização estrutural de *Pm-2*

A substância codificada como *Pm-2* foi obtida na forma de cristais amarelos.

O espectro de RMN ^1H de *Pm-2* (Figura 17, pág. 74) exibiu sinais para hidrogênios na região de aromáticos entre δ_{H} 6,20 e δ_{H} 8,10, com feição de dupletos, dados estes que nos induziu a propor que *Pm-2* tratar-se-ia de um flavonol, visto que não existia a presença de um simpleto em torno de δ_{H} 6,60, condizente ao H-3 de flavonas.

A presença de dois dupletos em δ_{H} 6,93 e δ_{H} 8,10 acoplando *orto* com $J = 8,9$ Hz, ambos com integral para 2H cada foram atribuídos aos hidrogênios H-2'/H-6' e H-3'/H-5', respectivamente, sugerindo que a molécula em análise possuía um sistema AA'BB' típico do anel B de flavona *para* substituído no C-4'. A ausência de um simpleto na região de δ_{H} 6,63 (1H), atribuído ao hidrogênio na posição 3 do núcleo de uma flavona, levou a inferir que esta posição encontrava-se substituída, permitindo propor para *Pm-2* a estrutura do 3,5,7,4'-tetrahidroxi flavona (canferol) (CHAVES, 2016) (Tabela 4, pág. 73).

O espectro de RMN ^{13}C (Figura 18, pág. 74) corroborou com a proposta do núcleo flavonoídico para *Pm-2* ao apresentar 13 sinais para 15 átomos de carbono, onde os sinais com intensidade dupla em δ_{C} 129,3 e δ_{C} 114,9 fortaleceram a proposta de um sistema AA'BB' referentes aos carbonos C-2'/C-6' e C-3'/C-5', respectivamente. A ratificação do núcleo flavonol para a substância em análise é evidenciada pelos sinais em δ_{C} 175,9 condizente com carbonila de cetona quelada na posição C-4, δ_{C} 146,7 atribuído ao C-2 e δ_{C} 135,7 condizente com o C-3. Essa última atribuição foi fortalecida pela ausência de um sinal em δ_{C} 103,6 referente ao C-3 de flavona (FERREIRA, et al., 2019). As análises dos espectros de RMN ^1H e ^{13}C foram comparados com os dados da literatura, permitindo identificá-lo como 3,5,7,4'-tetrahidroxi flavona (canferol) (Figura 16, pág. 73), isolado anteriormente de *P. malacophylla* por Chaves (2016) (Tabela 4, pág. 73).

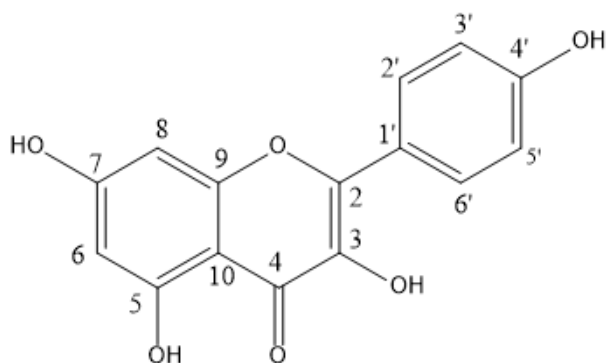


Figura 16. 3,5,7,4'-tetrahidroxi flavona (Canferol).

Tabela 4. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de ***Pm-2*** (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) com o modelo ***Mo-1*** (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).

C	<i>Mo-1</i>		<i>Pm-2</i>	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	-	148,0	-	146,7
3	-	-	-	135,7
4	-	-	-	175,9
5	-	162,6	-	161,1
6	6,18 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	99,3	6,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	100,0
7	-	165,6	-	164,6
8	6,38 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	94,5	6,41 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	93,2
9	-	158,4	-	156,9
10	-	104,6	-	103,0
1'	-	123,7	-	122,3
2'	8,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H)	130,7	8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	129,3
3'	6,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H)	116,3	6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	114,94
4'	-	160,5	-	159,1
5'	6,90 (d, $J = 6,9$ Hz, 2H)	116,3	6,93 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	114,9
6'	8,08 (d, $J = 7,0$ Hz, 2H)	130,7	8,10 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	129,3

Figura 17. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-2*.

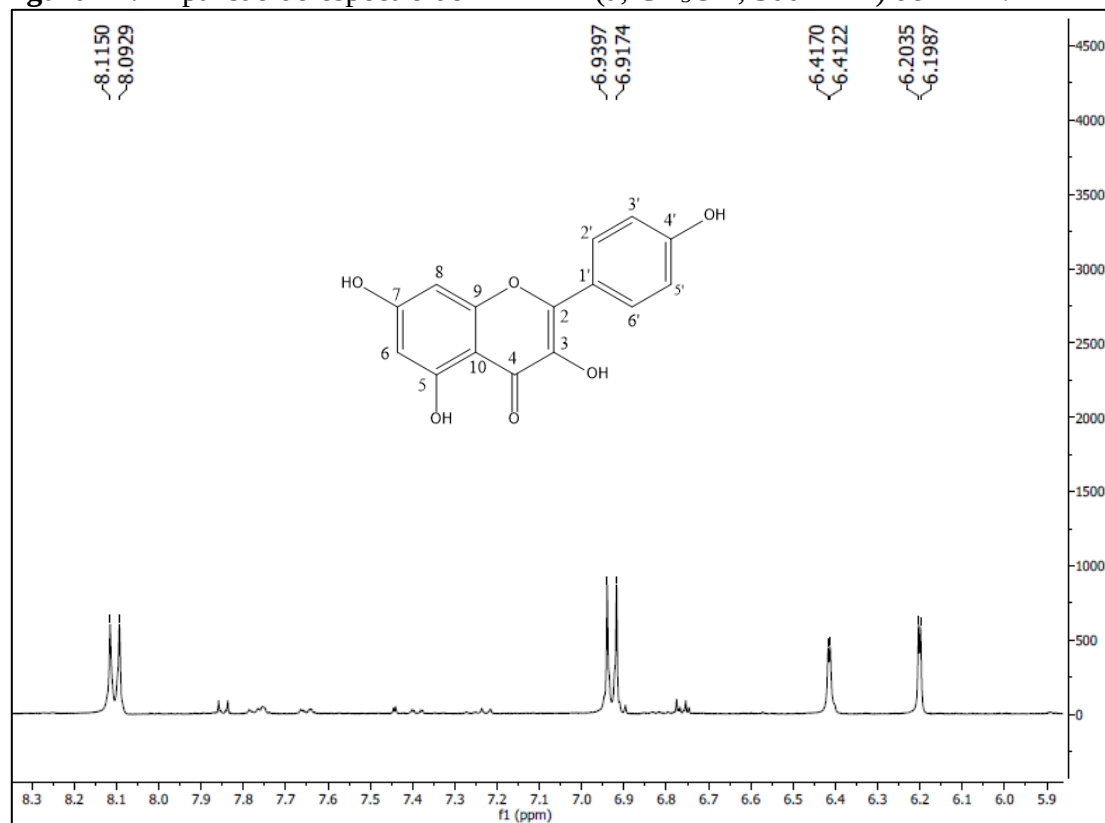
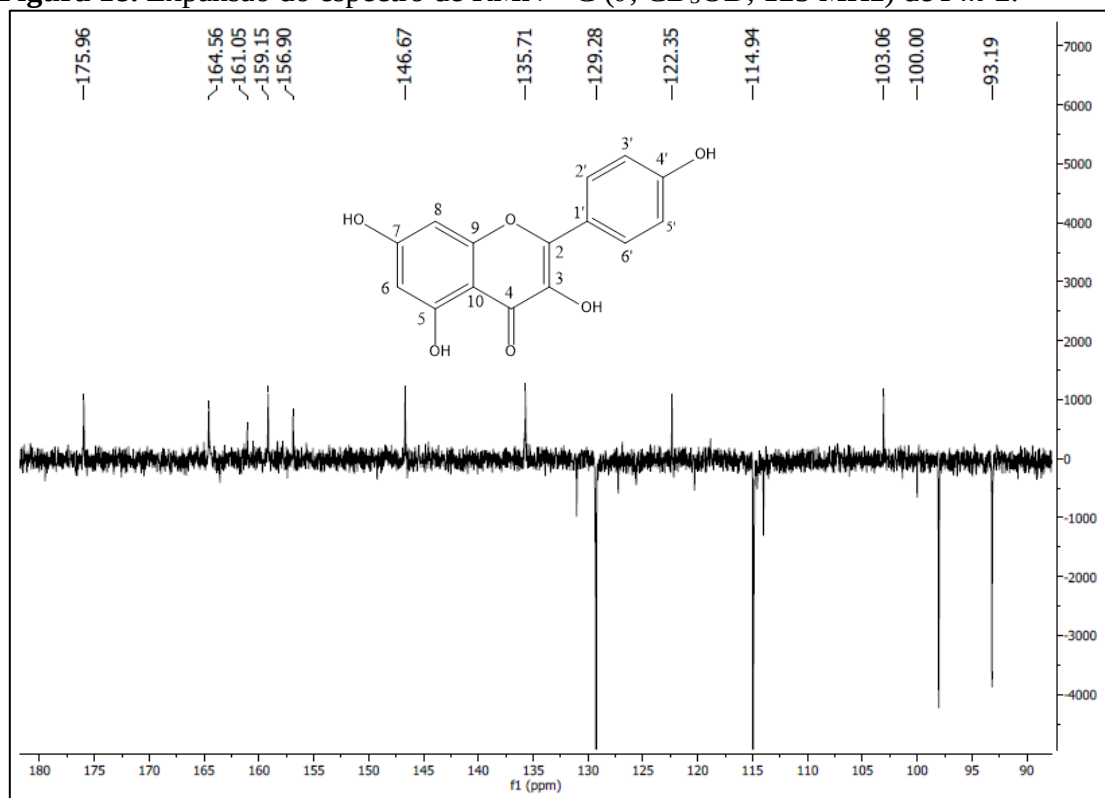


Figura 18. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de *Pm-2*.



5.2.3. Caracterização estrutural de *Pm-3*

A substância codificada como *Pm-3* foi obtida como um pó amarelado, que quando comparado por CCDA com o padrão do tilirosídeo mostrou o mesmo fator de retenção (R_f) sobre a placa cromatográfica, fato este que levou a pensar que poderia tratar-se dessa substância uma vez que ela já foi isolada de várias espécies de Malvaceae, estudadas pela equipe.

Ao se analisar o espectro de RMN ^1H de *Pm-3* e suas expansões (Figuras 20-22, págs. 77 e 78) observou-se a presença de sinais referentes a uma unidade osídica ao exibir um duplete em δ_{H} 5,23 (d, $J = 7,6$ Hz, 1H) condizente com o hidrogênio anomérico ($\text{H}-1''$). Além disso, foram visualizados dois outros dupletos em δ_{H} 6,05 e δ_{H} 7,38, com integrais para 1H cada que acoplavam *trans* com um $J = 15,8$ Hz, cada. Estes dados e comparações com os dados da literatura permitiram sugerir a presença de um grupo *p*-coumaroil na estrutura do composto (TELES, 2015) (Tabela 5, pág. 76), levantando a hipótese de que *Pm-3* tratava-se do tilirosídeo.

Após comparações dos dados espectrais de RMN ^1H com os dados da literatura, nos permitiu identificar o composto codificado como *Pm-3*, como sendo o canferol-3-*O*- β -D-(6''-*E*-*p*-coumaroil) glicopiranosídeo, conhecido como tilirosídeo (Figura 19, pág. 75), substância esta isolada anteriormente de várias espécies de Malvaceae *sensu lato* pela equipe (SILVA, et al., 2005, 2006; COSTA, et al., 2007; COSTA, et al., 2009; CAVALCANTE, et al., 2010; GOMES, et al., 2011; CASIMIRO-JÚNIOR, 2013; TELES, et al., 2015; MANZZOTTI, 2015; FERNANDES, et al., 2018; FERREIRA, et al., 2019), inclusive em *Pavonia malacophylla* (CHAVES, 2016).

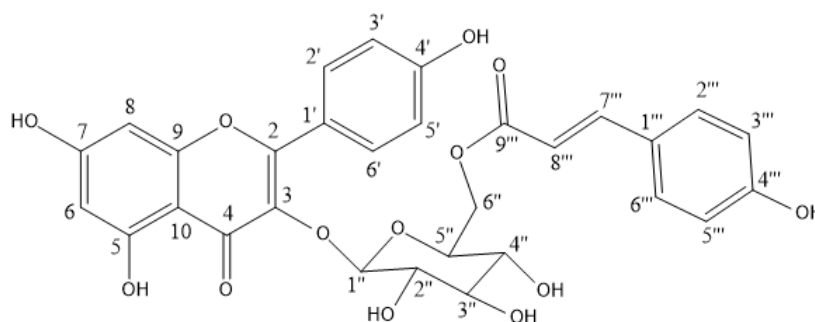


Figura 19. Canferol-3-*O*- β -D-(6''-*E*-*p*-coumaroil) glicopiranosídeo (Tilirosídeo).

Tabela 5. Dados comparativos de RMN ^1H de **Pm-3** (δ , CD_3OD , 500 MHz) com o modelo **Mo-1** (δ , $\text{DMSO}-d_6$, 500 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).

C	<i>Mo-1</i>	<i>Pm-3</i>
	δ_{H}	δ_{H}
2	-	-
3	-	-
4	-	-
5	-	-
6	6,12 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	6.17 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)
7	-	-
8	6,35 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)	6.30 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H)
9	-	-
10	-	-
1'	-	-
2'	7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)
3'	6,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	6.80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)
4'	-	-
5'	6,84 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	6.80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)
6'	7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)	7,97 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)
1''	5,43 (d, $J = 7,5$ Hz, 1H)	5.07 (d, $J = 7,4$ Hz, 1H)
2''	3,35 – 3,19 (m)	3,51 - 3,68 (m)
3''	3,35 – 3,19 (m)	3,51 - 3,68 (m)
4''	3,16 (m)	3,19 (m)
5''	3.25 (m)	3,35 (m)
6''	4,27 (dd, $J = 2,0$ e 11,8 Hz, 1H) e 4,02 (dd, $J = 6,4$ e 11,8 Hz, 1H)	4,30 (dd, $J = 11,7$, 1,9 Hz, 1H) e 4,14 (dd, $J = 11,8$, 6,4 Hz, 1H)
1'''	-	-
2'''	7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)
3'''	6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)
4'''	-	-
5'''	6,77 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	6,78 (d, $J = 8,9$ Hz, 2H)
6'''	7,35 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H)	7,33 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H)
7'''	7,33 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H)	7,60 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)
8'''	6,09 (d, $J = 16,0$ Hz, 2H)	6,11 (d, $J = 15,9$ Hz, 1H)
9'''	-	-

Figura 20. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-3*.

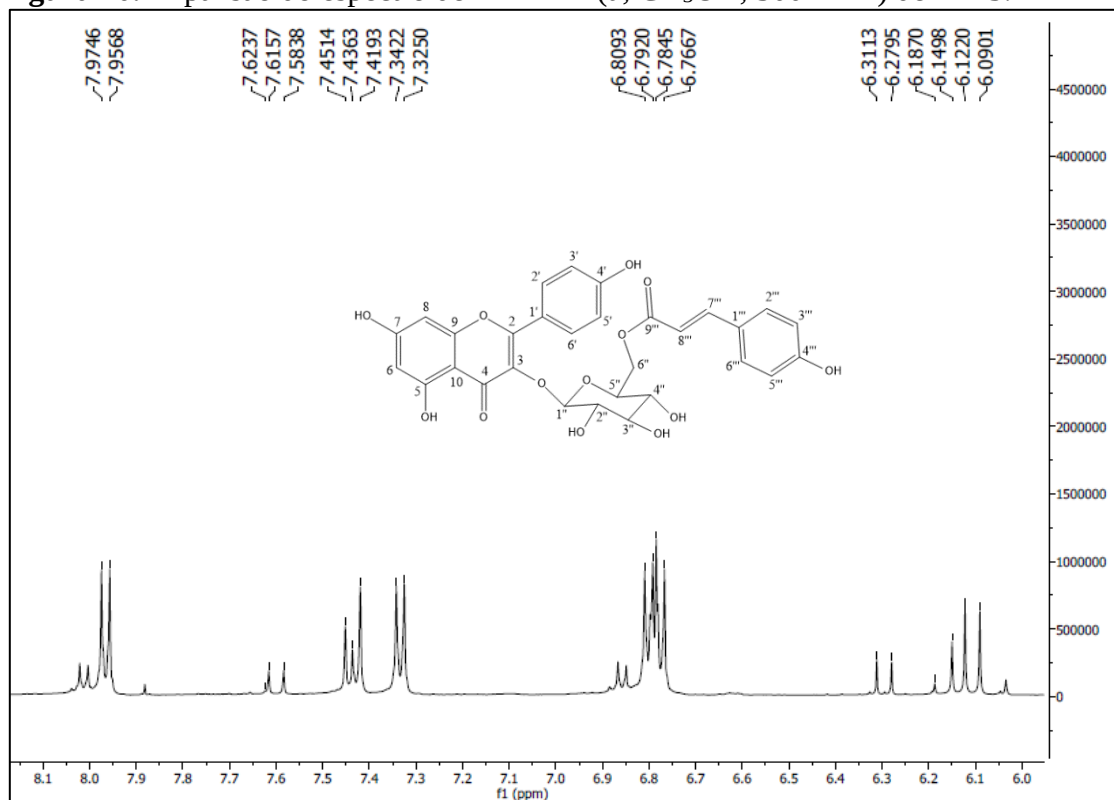


Figura 21. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-3*.

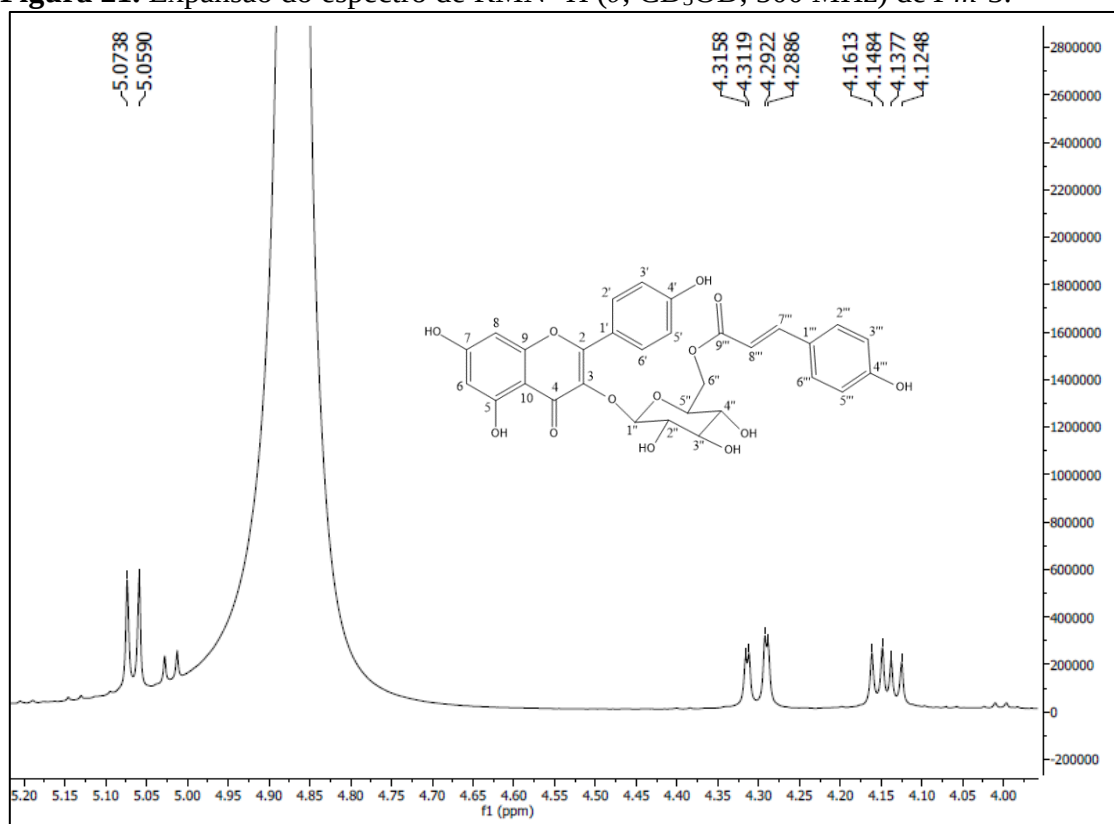
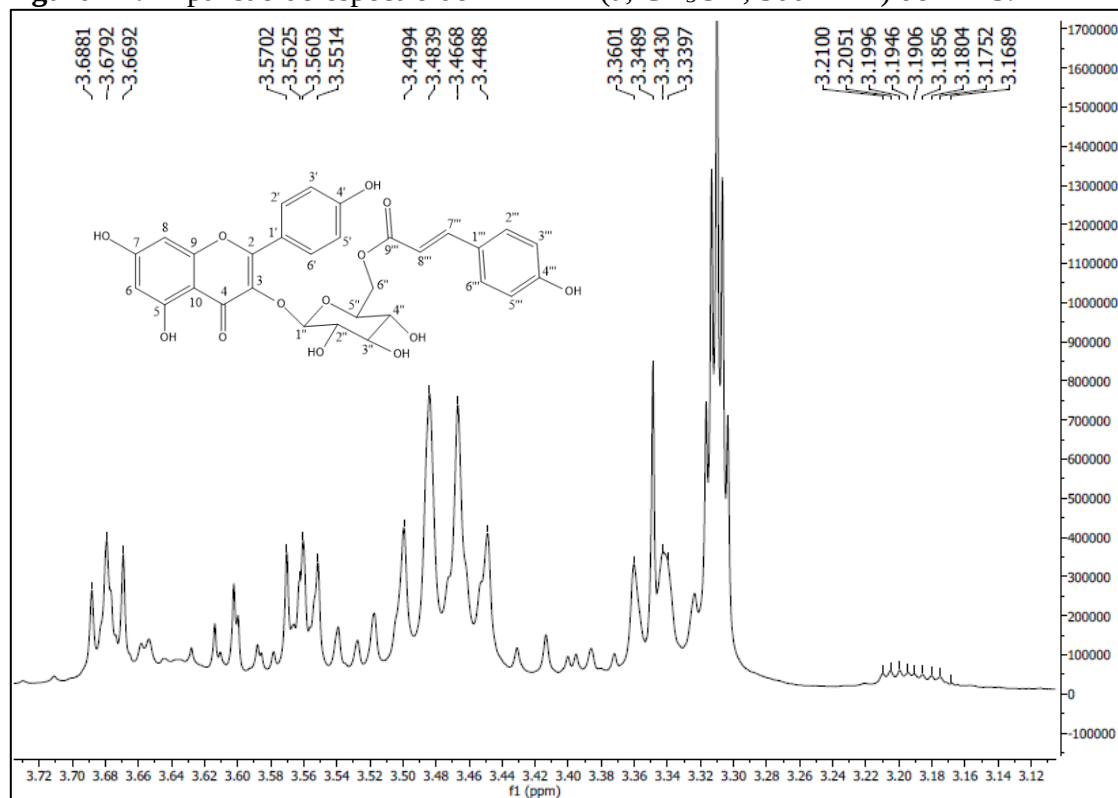


Figura 22. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-3*.



5.2.4. Caracterização estrutural de *Pm-4*

A substância codificada como *Pm-4* apresentou-se sob a forma de um precipitado branco. Ao analisar seu espectro de RMN ^1H obtido a 400 MHz em CDCl_3 (Figura 24, pág. 80) foram evidenciados sinais de hidrogênios ligados a carbono sp^3 . Um tripleto em δ_{H} 3,64 (t, $J = 6,64$ Hz, 2H) (Figura 25, pág. 81) propôs a existência de hidrogênio oximetilênico acoplado com hidrogênios de grupos CH_2 , sugerindo assim a presença de uma função álcool terminal ($-\text{CH}_2\text{OH}$) em sua estrutura (PAVIA et al., 2015).

A existência de uma metila terminal na estrutura foi proposta pela presença de um tripleto em δ_{H} 0,87 (t, 3H). Absorções compreendidas entre δ_{H} 1,25 e 1,60 ppm revelaram a presença de grupos metilênicos (Figura 25, pág. 81). As integrações para os hidrogênios de carbonos sp^3 levaram a propor que a molécula em análise possuía oito grupos CH_2 . Estas absorções quando acrescidas de uma absorção em δ_{H} 3,64 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H) característico de hidrogênios oximetilênicos ($-\text{CH}_2\text{OH}$), permitiu sugerir que *Pm-4* se referia ao decanol (Tabela 6, pág. 80) (BRITO-FILHO, et al., 2017).

O espectro de RMN ^{13}C obtido a 100 MHz em CDCl_3 (Figura 26, pág. 81) sob a técnica de APT fortaleceu a proposta que *Pm-4* se trataria de um álcool alifático ao exibir

absorções para dez átomos de carbono, sendo oito destes carbonos metilênicos compreendidos entre δ_C 22,8 e δ_C 32,9 (δ_C 32,9; 25,9; 29,5; 29,5; 29,7; 29,8; 30,1 e 22,8), um carbono oximetilênico em δ_C 63,2 e um carbono metílico em δ_C 14,3 (Figura 27, pág. 82). A compilação dos dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C quando comparados com os dados da literatura fortaleceram a proposta de que *Pm-4* tratava-se de um álcool alifático decanol (Tabela 6, pág. 80; Figura 23, pág. 79) (BRITO-FILHO, et al., 2017).

Relatos na literatura evidenciam que o decanol faz parte do arsenal da composição de pesticidas no controle de pragas de artrópodes como o *Cimex lectularius* (PERRY, 2014) e como regulador de crescimento vegetal na agricultura, com boa proteção ambiental e sem toxicidade associada, rendendo boas patentes (XIE, 2018). Pesquisas anteriores comprovaram que esta substância apresenta algumas atividades biológicas, dentre elas eficaz contra todos os estágios aquáticos dos mosquitos *Aedes aegypti* e *Aedes scutellaris* (SINNIAH, 1983).

Essa substância foi isolada anteriormente de espécies pertencentes à família Malvaceae *sensu lato* com grande relevância ecológica, como: *Helicteres velutina* (FERNANDES, et al., 2018), *Helicteres eichleri* (ASSIS, 2019) e *Waltheria viscosissima* (FERREIRA, 2020).

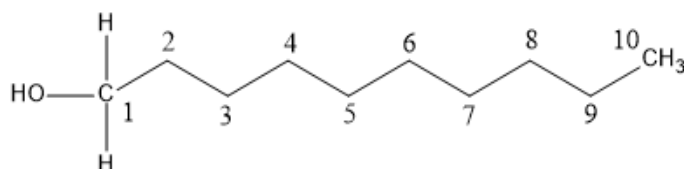


Figura 23. Decanol.

Tabela 6. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de **Pm-4** (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) com o modelo **Mo-1** (δ , CDCl_3 , 400 e 100 MHz) (FERNANDES, et al., 2018).

C	Mo-1		Pm-4	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	3,63 (t, $J = 6,6$ Hz)	63,2	3,64 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H)	63,2
2	-	32,9	-	32,9
3	-	25,8	-	25,9
4	-	29,5	-	29,5
5	-	29,5	-	29,5
6	1,25 - 1,57 (m)	29,7	1,25 - 1,60 (m, 8H)	29,7
7	-	29,8	-	29,8
8	-	32,0	-	30,1
9	-	22,4	-	22,8
10	0,87 (t, $J = 6,8$ Hz, 3H)	14,2	0,87 (t, 3H)	14,3

Figura 24. Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de **Pm-4**.

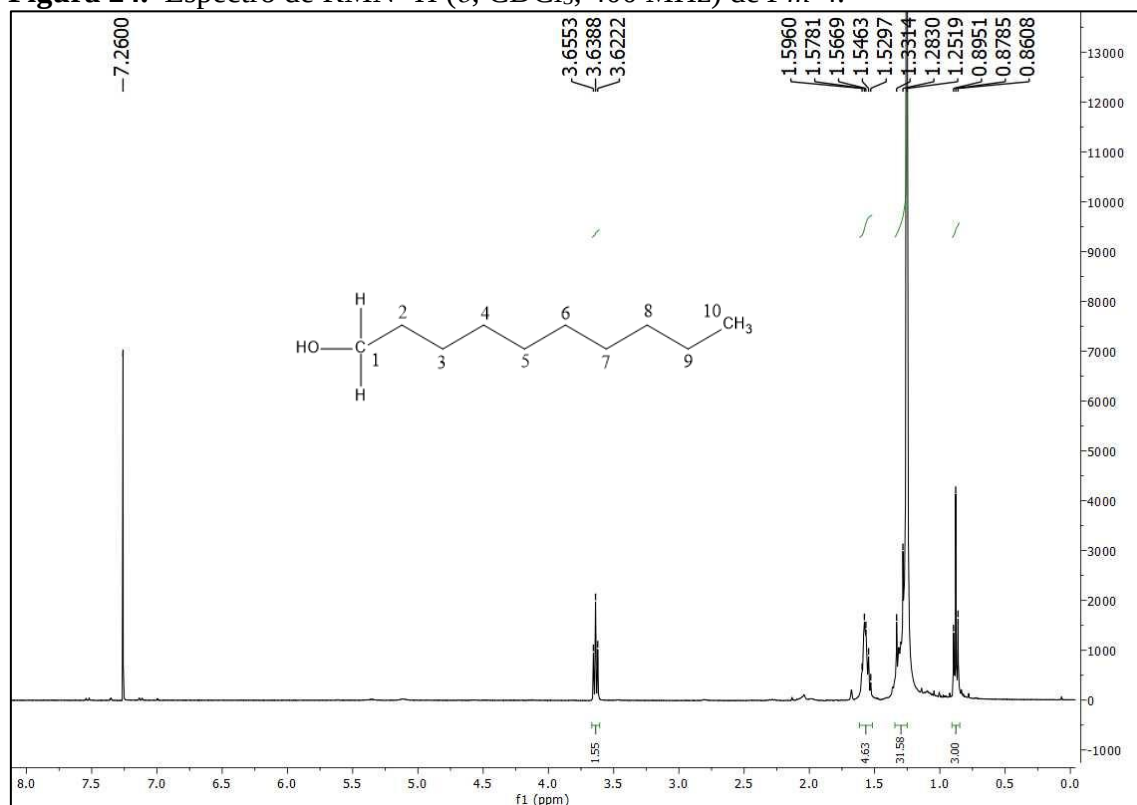


Figura 25. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 400 MHz) de *Pm-4*.

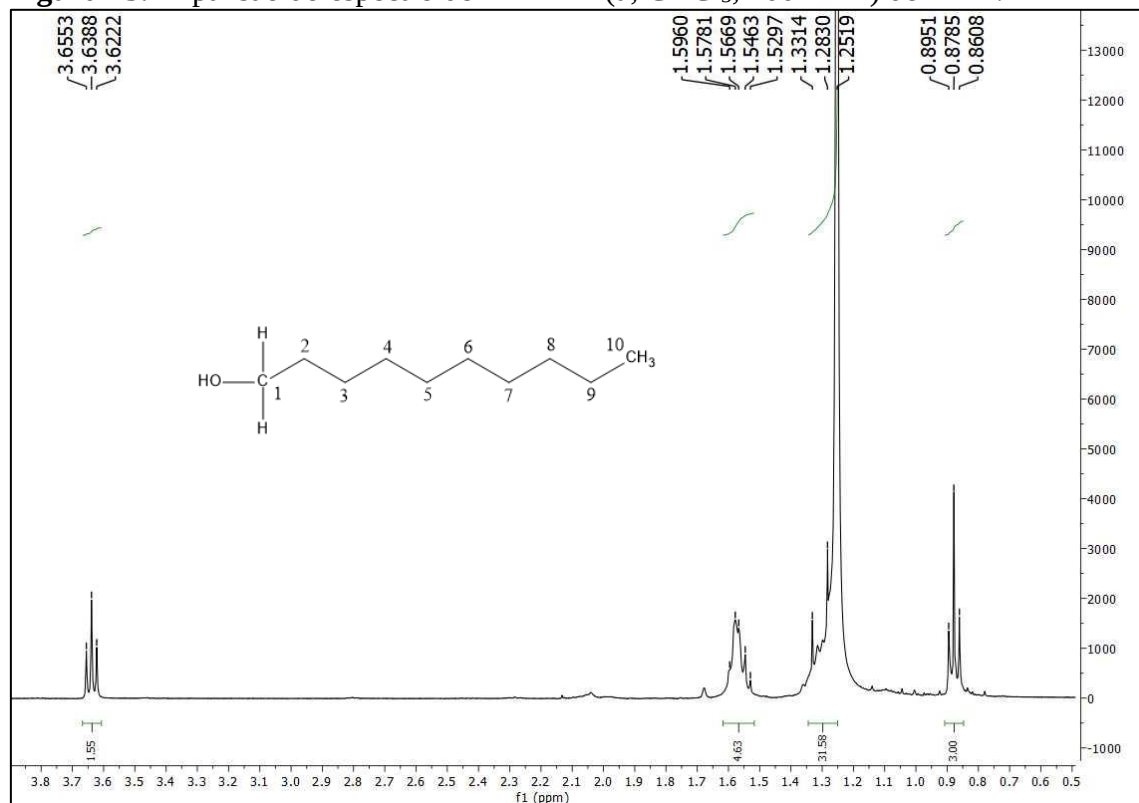


Figura 26. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de *Pm-4*.

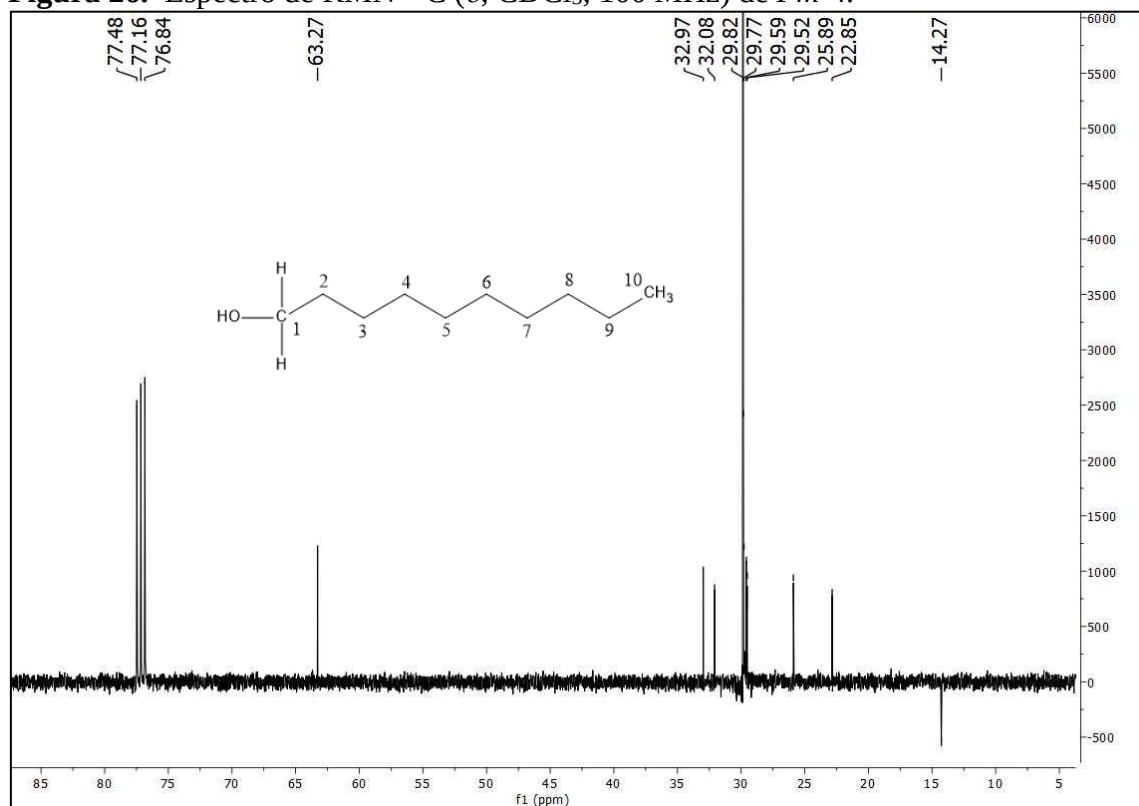
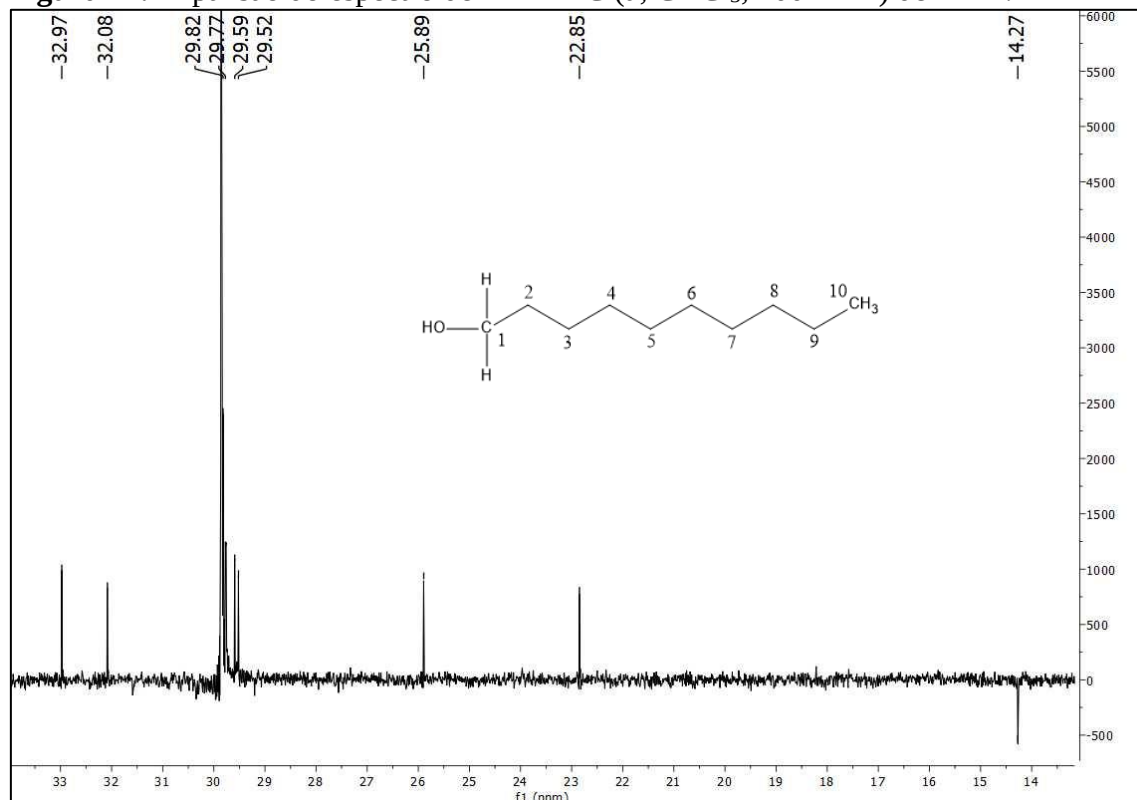


Figura 27. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 100 MHz) de *Pm-4*.



5.2.5. Caracterização estrutural de *Pm-5*

A substância codificada como *Pm-5* apresentou-se sob a forma de um pó amarelado. Seu espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz em CDCl_3 (Figura 29, pág. 85). Ao se analisar suas expansões foi possível observar um simpleto em δ_{H} 12,43 (1H, s), característico de hidrogênio de hidroxila fenólica que forma uma ligação de hidrogênio intramolecular de -OH em C-5 do anel A com a carbonila em C-4 do anel C, sendo esta característica bastante encontrada em flavonas (FERREIRA, et al., 2019).

Pôde-se observar ainda na Figura 29 (pág. 85) um conjunto de absorções na região de hidrogênios aromáticos, como dupletos em δ_{H} 8,11 (2H, d, $J = 9,1$ Hz) e δ_{H} 7,05 (2H, d, $J = 9,1$ Hz) com integral para dois hidrogênios cada, caracterizando um acoplamento *orto* e demonstrando assim a presença de um sistema AA'BB', sugerindo para *Pm-5* um esqueleto flavonoídico com anel B *para* substituído condizentes com os hidrogênios H-2'/H-6' e H-3'/H-5', respectivamente (FERNANDES, et al., 2018).

Os sinais observados no RMN ^1H indicam que a molécula de *Pm-5* possuía o anel A pentassubstituído, uma vez que foi observado apenas um simpleto em δ_{H} 6,42 (1H, s) (Figura 30, pág. 85), atribuído ao hidrogênio H-6 do anel A pentassubstituído de núcleo flavona (TELES, et al., 2015). A ausência do simpleto em aproximadamente δ_{H} 6,86

atribuído ao hidrogênio da posição C-3 do anel C de flavonas foi indicativo de que esta posição se encontrava substituída (OLIVEIRA, 2019).

Três absorções condizentes com hidrogênios metoxílicos em δ_H 3,86, 3,90 e 3,99, com uma integral para 3H cada (Figura 31, pág. 86), sugeriu que este composto possuía estes grupos como substituintes em sua estrutura, podendo se tratar da 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona (FERNANDES, et al., 2018).

Ao analisar o espectro de RMN ^{13}C sob a técnica APT, operando a 125 MHz em $CDCl_3$ (Figura 32, pág. 86), foram evidenciados sinais para 16 átomos de carbono na região compreendida entre δ_C 180,0 e 98,0 atribuídos aos carbonos do núcleo flavona. Absorções em δ_C 130,22 e δ_C 114,39 (Figura 34, pág. 87) fortaleceu a presença de um sistema do tipo AA'/BB' condizentes para os conjuntos de carbonos C-2'/6' e C-3'/5', respectivamente (OLIVEIRA, 2019).

Uma absorção em δ_C 179,05 típico de carbonila na posição C-4 de flavonoides foi evidenciado (Figura 33, pág. 87), além de absorções em δ_C 55,60, 60,34 e 62,09 típicas de sinais de metoxilas (Figura 35, pág. 88) confirmando a proposta observada no espectro de RMN 1H (GOMES et al., 2011).

A análise dos dados espectrais de RMN 1H e RMN ^{13}C junto com comparações com os dados da literatura, nos permitiu identificar *Pm-5* como sendo 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona (Tabela 7, pág. 84; Figura 28, pág. 84), composto este isolado anteriormente na espécie *Pavonia glazioviana* (OLIVEIRA, 2019) e isolado pela primeira vez na espécie *Pavonia malacophylla*.

Relatos na literatura deste composto mostraram atividades anticâncer *in silico* contra células de útero e ovário e atividade antineoplásica *in vitro* contra sarcoma, carcinoma, melanoma e células escamosas (SOUSA, et al., 2021); atividade antimicrobiana, atividade fotoprotetora e atividade *in vitro* antiprotozoária contra *Trichomonas vaginalis* (SOUSA, et al., 2020).

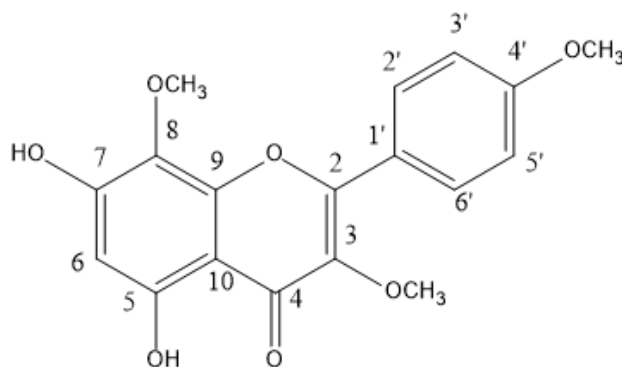


Figura 28. 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona.

Tabela 7. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de ***Pm-5*** (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com o modelo ***Mo-1*** (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) (OLIVEIRA, 2019).

C	<i>Mo-1</i>		<i>Pm-5</i>	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	-	155,1	-	155,8
3	-	138,9	-	138,9
4	-	179,0	-	179,1
5	12,43 (1H, s)	155,0	12,43 (1H, s)	155,1
6	6,42 (1H, s)	98,6	6,42 (1H, s)	98,6
7	-	155,7	-	157,6
8	-	126,8	-	126,8
9	-	148,1	-	148,1
10	-	105,8	-	105,8
1'	-	122,9	-	122,9
2'	8,11 (2H, d, $J = 10,0$ Hz)	130,2	8,11 (2H, d, $J = 9,1$ Hz)	130,2
3'	7,05 (2H, d, $J = 9,0$ Hz)	114,4	7,05 (2H, d, $J = 9,1$ Hz)	114,4
4'	-	161,9	-	161,9
5'	7,05 (2H, d, $J = 9,0$ Hz)	114,4	7,05 (2H, d, $J = 9,1$ Hz)	114,4
6'	8,11 (2H, d, $J = 10,0$ Hz)	130,2	8,11 (2H, d, $J = 9,1$ Hz)	130,2
3-OCH ₃	3,86 (3H, s)	60,3	3,86 (3H, s)	60,3
8-OCH ₃	3,99 (3H, s)	62,1	3,99 (3H, s)	62,1
4'-OCH ₃	3,90 (3H, s)	55,6	3,90 (3H, s)	55,6

Figura 29. Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pm-5*.

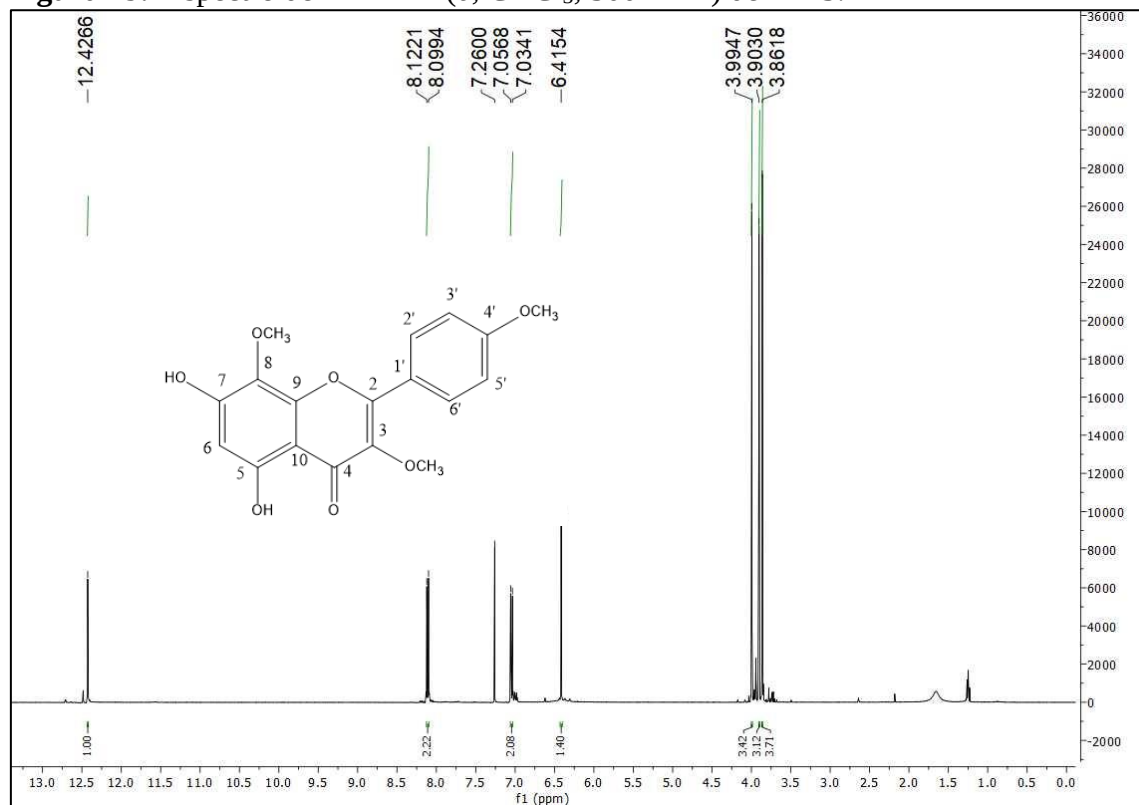


Figura 30. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pm-5*.

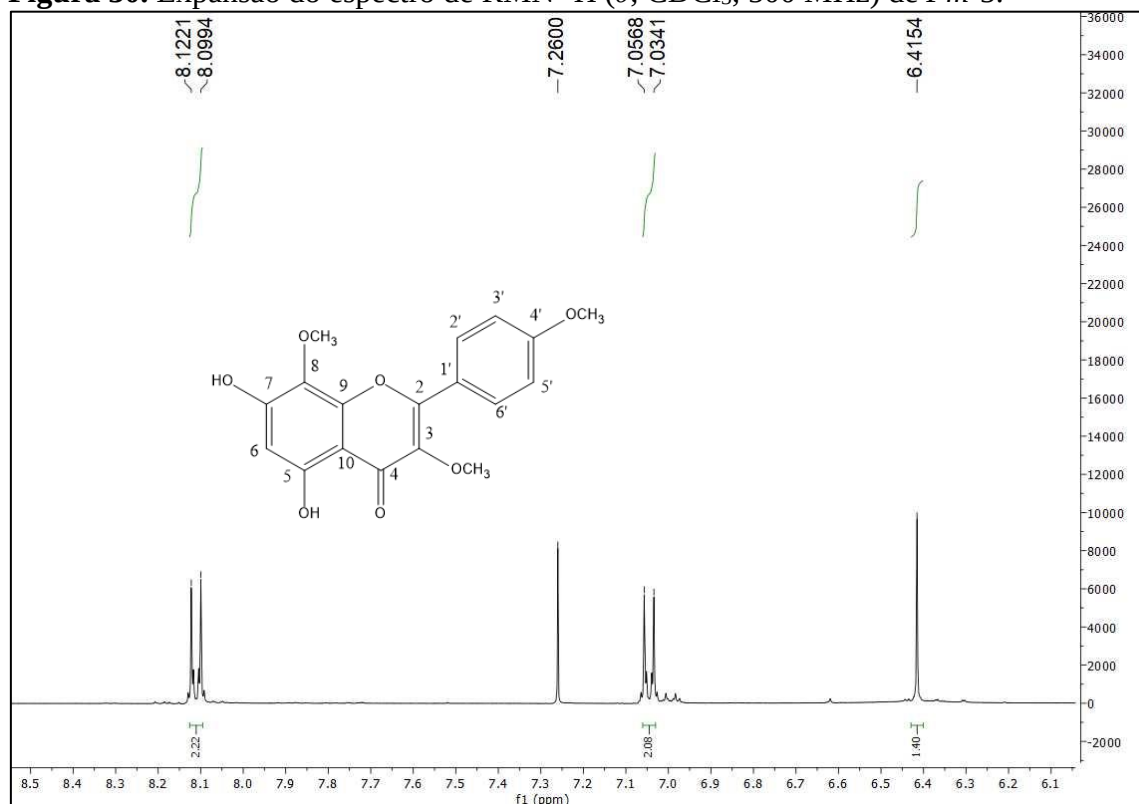


Figura 31. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pm-5*.

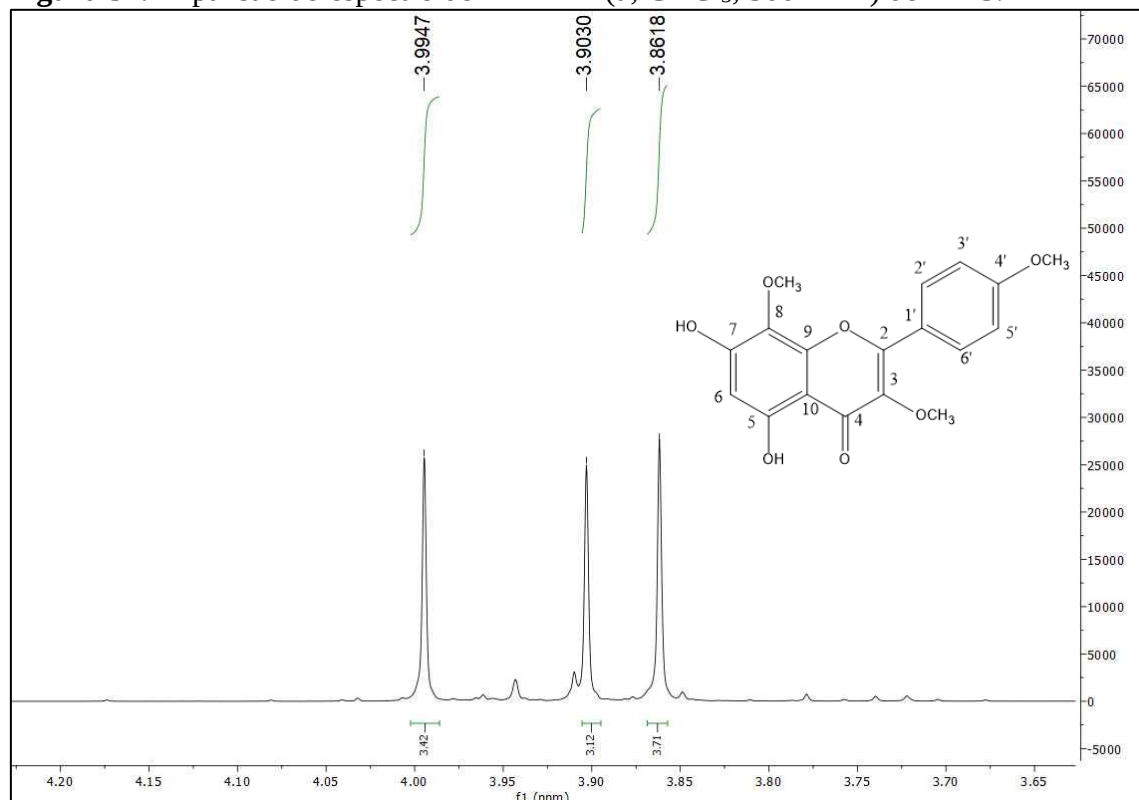


Figura 32. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-5*.

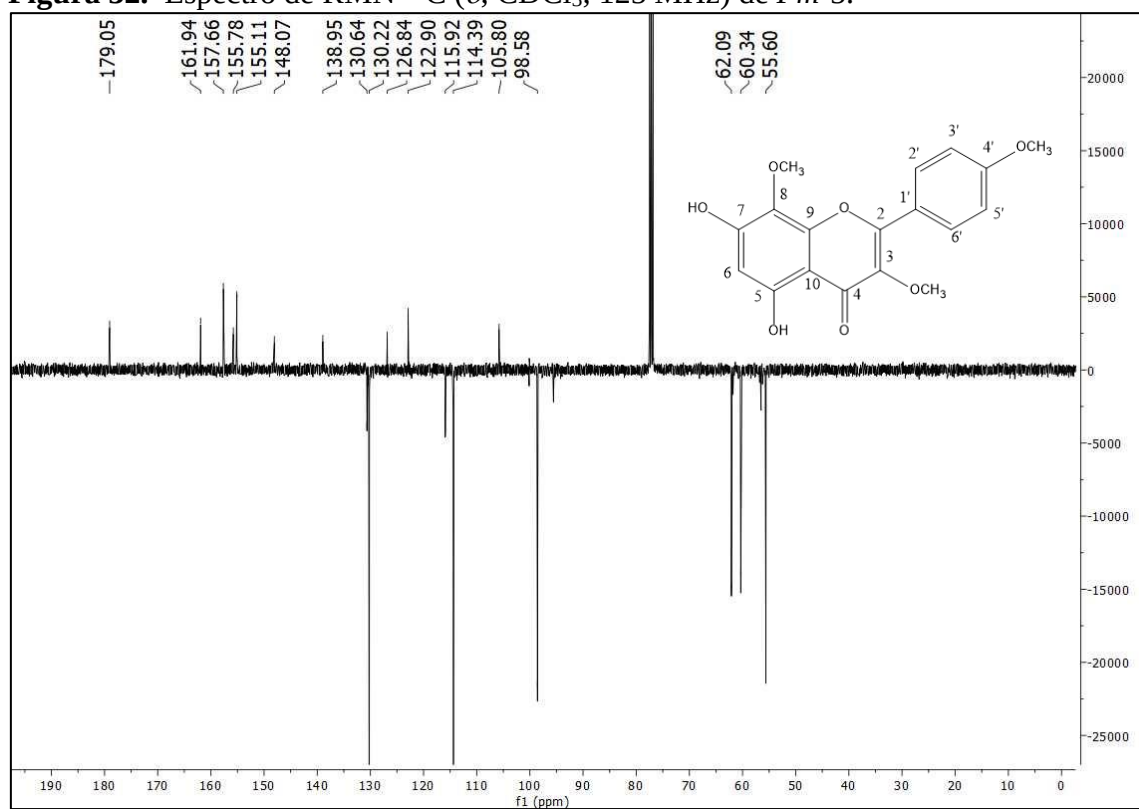


Figura 33. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-5*.

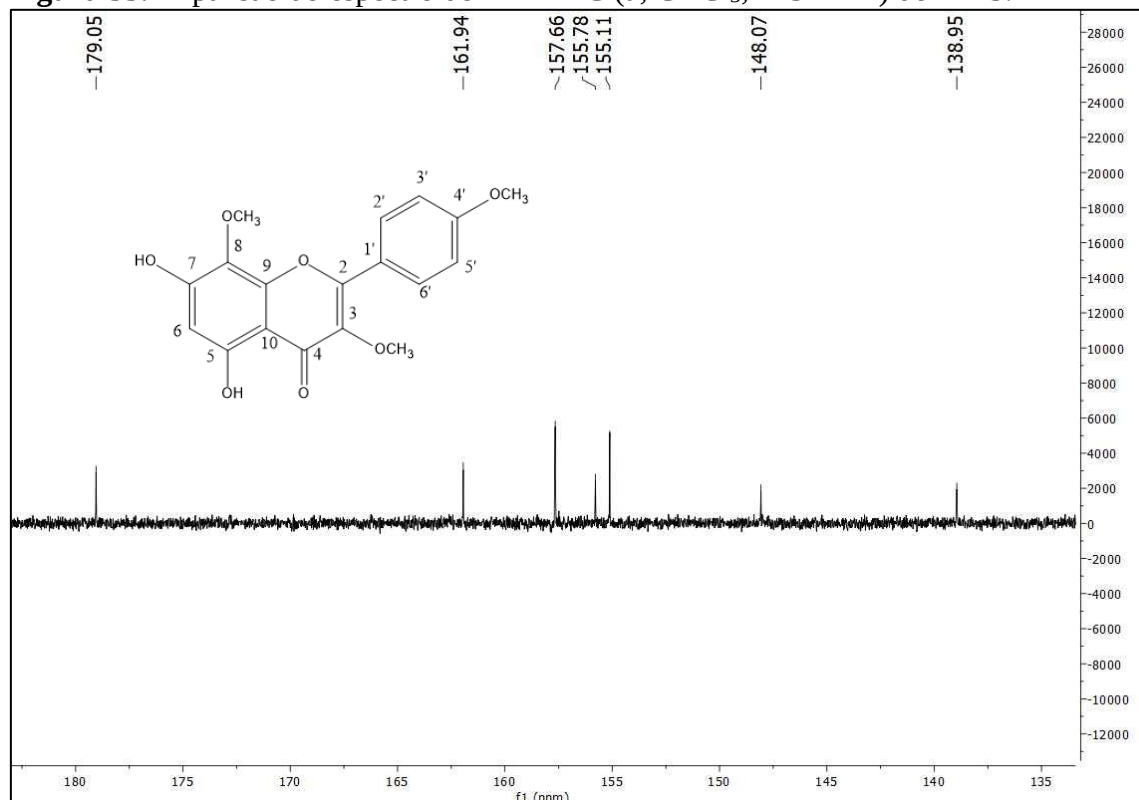


Figura 34. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-5*.

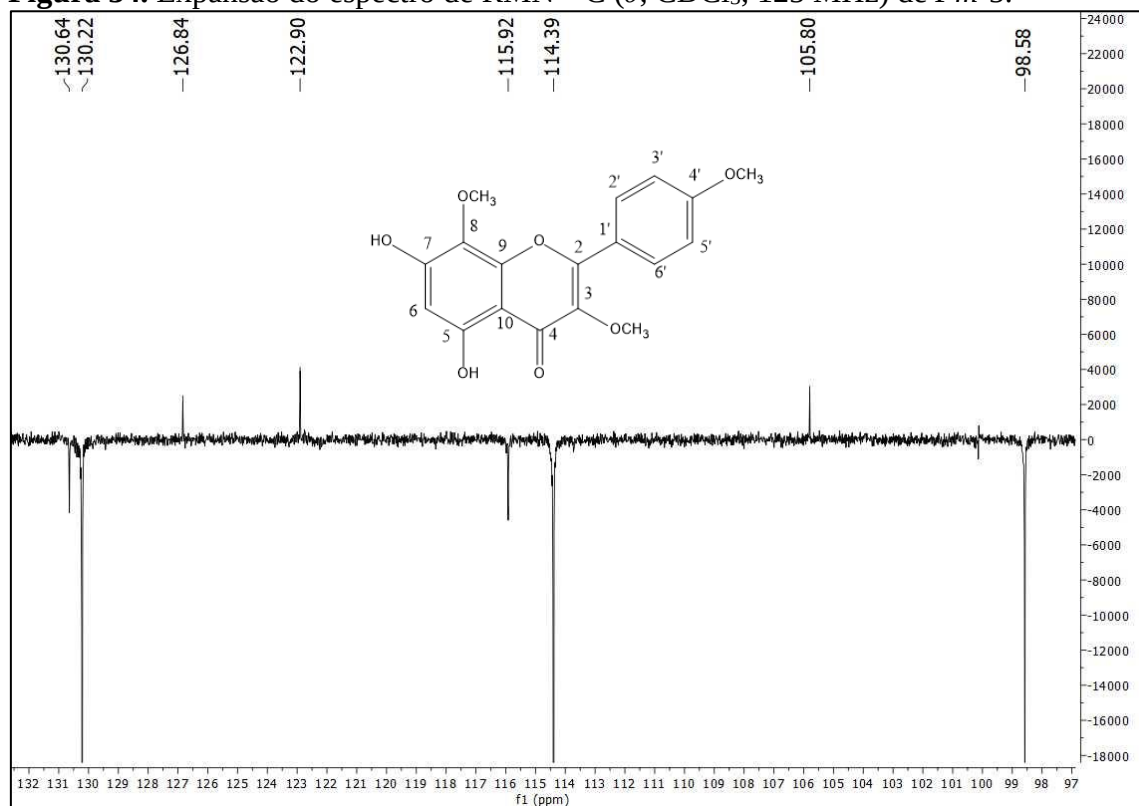
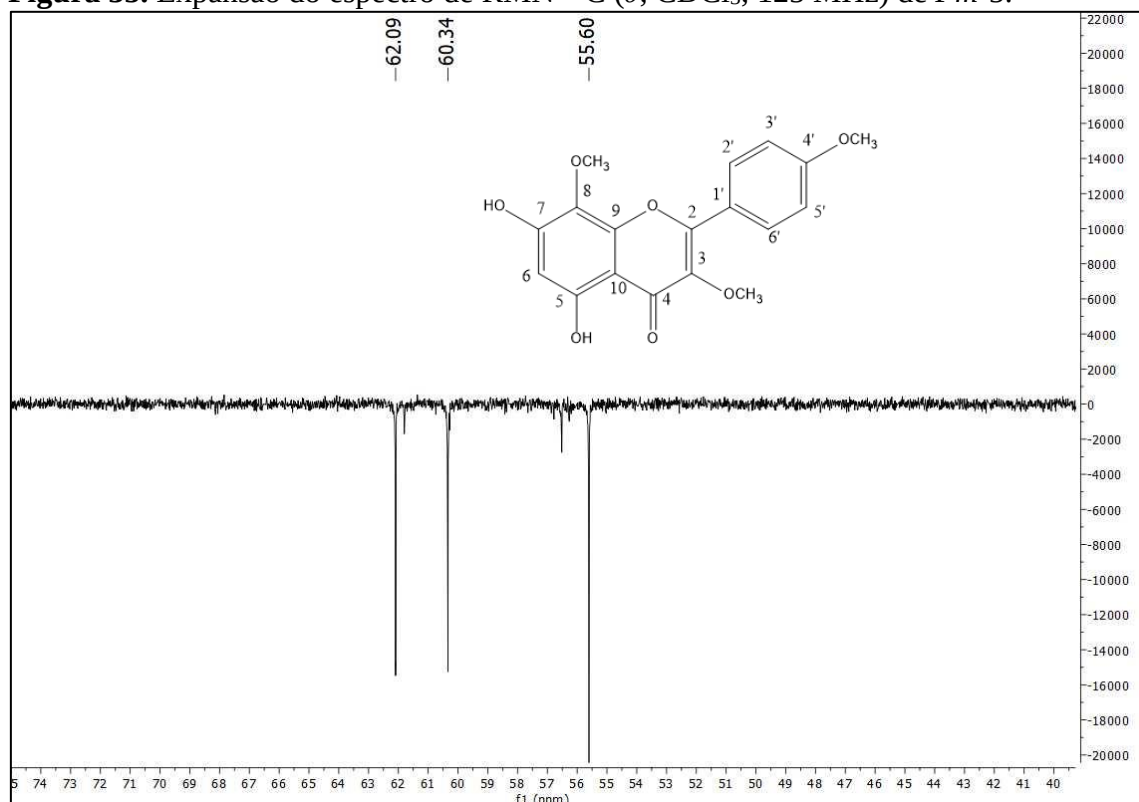


Figura 35. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-5*.



5.2.6. Caracterização estrutural de *Pm-6*

A substância codificada como *Pm-6* apresentou-se sob a forma de um pó amarelado. Seu espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz em CD_3OD (Figura 37, pág. 92). Ao analisar suas expansões foram observados dois dupletos em δ_{H} 8,03 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz) e δ_{H} 6,87 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz) com integral para dois hidrogênios cada com constante de acoplamento *orto* (Figura 38, pág. 92). Esses sinais foram atribuídos aos hidrogênios H-2'/H-6' e H-3'/H-5', respectivamente, estando este último par de hidrogênios mais protegidos por estarem em posição *orto* ao grupo doador de elétrons (OH) da posição 4'. Estes dados são condizentes com a presença de um sistema AA'BB' no anel B em *Pm-6* (SILVERSTEIN; WEBSTER; KIEMLE, 2005).

A proposta de um anel A dissustituído para a molécula de *Pm-6* foi possível ao se detectar sinais para dois dupletos acoplado em posição *meta* com deslocamentos químicos em δ_{H} 6,29 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz) e δ_{H} 6,12 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz) (Figura 38, pág. 92), condizentes aos hidrogênios H-6 e H-8 do referido anel, respectivamente. A ausência de um simpleto em aproximadamente δ_{H} 6,80 característico do hidrogênio da posição 3 de flavonas, indicou que esta posição do anel C encontrava-se substituída (TELES, 2015).

Foram evidenciados deslocamentos químicos característicos de região de açúcar entre 3,0 e 4,0 ppm, levando a sugerir que a unidade osídica poderia estar inserida na posição 3. O espectro de RMN ^1H exibiu ainda um duplete em δ_{H} 5,14 com integral para um hidrogênio (Figura 38, pág. 92), com constante de acoplamento igual a 7,5 Hz referente ao hidrogênio anomérico. Esse dado permitiu sugerir que *Pm-6* tratava-se de uma flavona com unidade osídica no C-3 (β -glicosídeo). A sugestão da presença da unidade glicosídica foi fortalecida pela presença de dois sinais no espectro de RMN ^1H em δ_{H} 3,68 (dd, $J = 11,9$ e $2,4$ Hz) e δ_{H} 3,54 (dd, $J = 10,4$ e $3,9$ Hz) (Figuras 39 e 40, pág. 93), condizentes com os hidrogênios metilênicos ligados ao carbono C-6'' da glicose (GHAVAM-HAGHI & DINANI, 2017).

Dados de RMN ^1H de *Pm-6* foram comparados com o flavonoide canferol-3-*O*- β -D-(6''-*E-p*-coumaroil) glicosídeo (tilirosídeo) mostrou que a principal diferença entre ambas as estruturas se devia à ausência do grupo *p*-coumaroil ligado à glicose, sugerindo que *Pm-6* tratar-se-ia do canferol glicosilado (TELES, 2015).

O espectro de RMN ^{13}C sob a técnica APT, obtido a 125 MHz em CD_3OD (Figura 41, pág. 94), corroborou com a proposta de que *Pm-6* se trataria de um flavonoide glicosilado. Foram observados 19 sinais de carbono correspondentes aos 21 sinais de carbono da estrutura química, que foram atribuídos a onze carbonos metínicos, sendo seis do tipo sp^2 (Aneis A e C do núcleo flavona), um oximetilênico e cinco oximetínicos, todos sp^3 referentes aos hidrogênios da unidade osídica, e nove carbonos não hidrogenados, referentes aos carbonos substituídos dos aneis A, B e C no núcleo flavona. (KHALIL & KAMEL, 2015).

Os sinais em δ_{C} 132,2, δ_{C} 116,1 e δ_{C} 161,6 foram condizentes com os sinais dos carbonos do anel B de flavonoides, sendo eles: C-2'/C-6', C-3'/C-5' e C-4', respectivamente (Figura 43, pág. 95). A presença de um sinal em δ_{C} 178,9 foi atribuído ao deslocamento químico do grupo carbonila de cetona e os sinais em δ_{C} 135,3 e δ_{C} 158,5 foram compatíveis com os sinais de carbono α e β -carbonila das posições C-3 e C-2, respectivamente do anel C (Figuras 42 e 43, págs. 94 e 95). A ausência de um sinal próximo a δ_{C} 103,0 ppm em núcleo de flavona, confirmou assim a substituição do carbono na posição C-3. Sinais da unidade osídica foram confirmados através dos deslocamentos químicos em δ_{C} 104,6, δ_{C} 75,7, δ_{C} 78,0, δ_{C} 71,3, δ_{C} 78,3, e δ_{C} 62,6 ppm (Figura 44, pág. 95), (KHALIL & KAMEL, 2015).

A análise dos dados espectrais de RMN ^1H e RMN ^{13}C aliados à comparações com os dados da literatura permitiram identificar *Pm-6* como sendo o canferol 3-*O*- β -D-

glicopiranosídeo, também conhecido como astragalina (Tabela 8, pág. 91; Figura 36, pág. 90). Esse flavonoide já foi isolado anteriormente de espécies como *Allium paradoxum* (GHAVAM-HAGHI & DINANI, 2017), *Wissadula periplocifolia* (TELES, 2015), *Moringa oleifera* (VONGSAK, et al., 2014) e pela primeira vez na espécie em estudo.

O composto isolado apresenta uma gama de atividades relatadas na literatura, como atividade anti-inflamatória, *in vitro* e *in vivo*, antioxidante, usos em cosméticos, anticâncer (RIAZ, et al., 2018; HU, et al., 2020; AMMAR, et al., 2017); antimicrobiana (IVANON, et al., 2020); inibição da aldose redutase (MOK; KIM; LEE, 2013); atividade de reparo de DNA (SAITO, et al., 2012) e ação procoagulante (LI, et al., 2020).

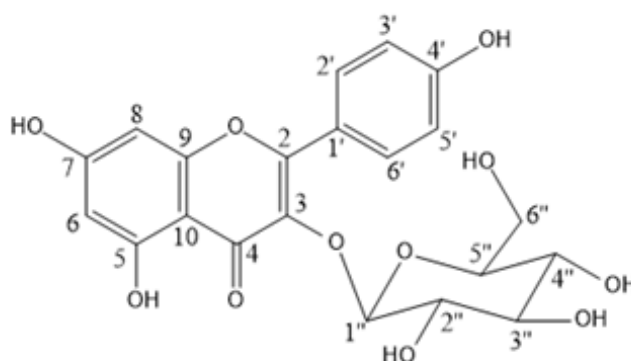


Figura 36. Canferol-3- β -D-glicopiranosídeo (Astragalina).

Tabela 8. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de **Pm-6** (δ , CD_3OD , 500 e 125 MHz) com o modelo **Mo-1** (δ , CD_3OD , 400 e 100 MHz) (DANTAS, 2018).

C	Mo-1		Pm-6	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
2	-	158,5	-	158,5
3	-	135,4	-	135,3
4	-	179,5	-	178,9
5	-	163,0	-	162,7
6	6,20 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz)	99,9	6,12 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz)	101,3
7	-	165,9	-	170,3
8	6,40 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz)	94,7	6,29 (d, 1H, $J = 2,0$ Hz)	95,8
9	-	159,1	-	158,8
10	-	105,7	-	104,4
1'	-	122,7	-	122,8
2'	8,04 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	132,2	8,03 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz)	132,2
3'	6,88 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	116,0	6,87 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz)	116,1
4'	-	161,5	-	161,6
5'	6,88 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	116,0	6,87 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz)	116,1
6'	8,04 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz)	132,2	8,03 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz)	132,2
1''	5,23 (d, 1H, $J = 7,6$ Hz)	104,0	5,14 (d, 1H, $J = 7,5$ Hz)	104,6
2''	3,17-3,21 (m)	75,7	3,17-3,21 (m)	75,7
3''	3,27-3,45 (m)	78,0	3,41-3,44 (m)	78,0
4''	3,27-3,45 (m)	71,3	3,41-3,44 (m)	71,3
5''	3,27-3,45 (m)	78,4	3,41-3,44 (m)	78,3
6''	3,51 (dd, $J = 12,0$ e 5,6 Hz)	62,6	3,54 (dd, $J = 10,4$ e 3,9 Hz)	62,6
	3,68 (dd, $J = 12,0$ e 2,4 Hz)		3,68 (dd, $J = 11,9$ e 2,4 Hz)	

Figura 37. Espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-6*.

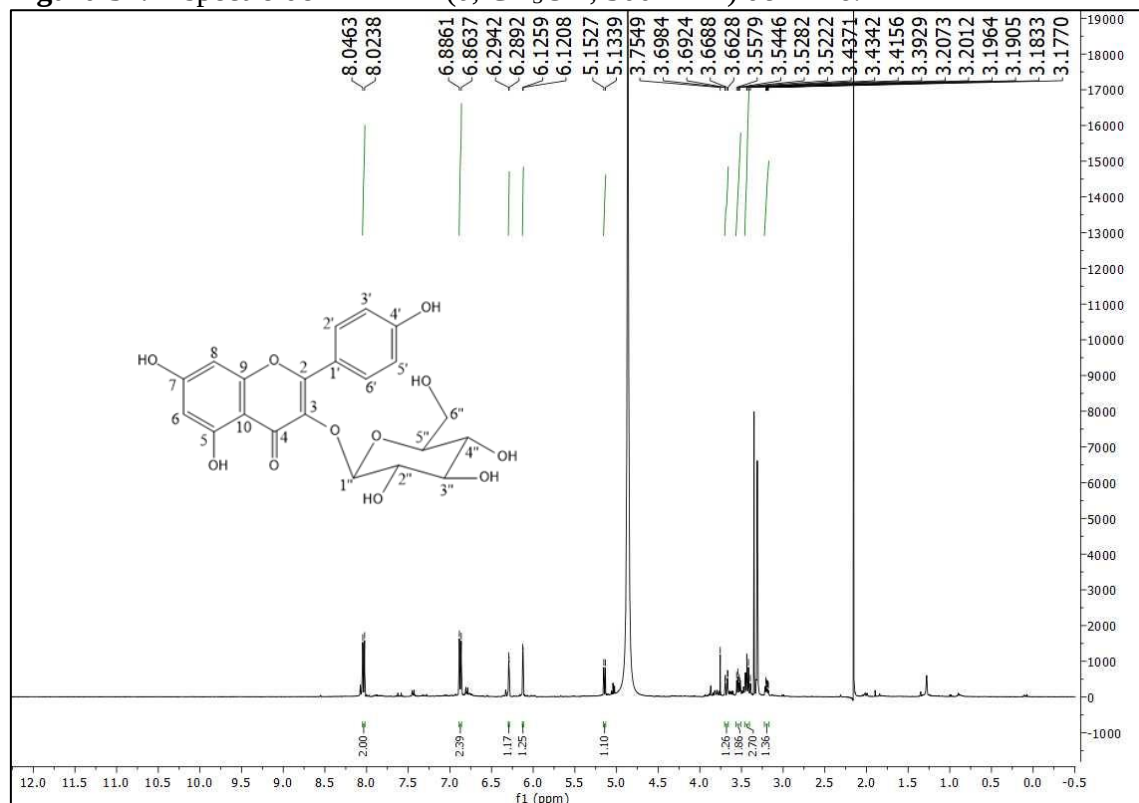


Figura 38. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-6*.

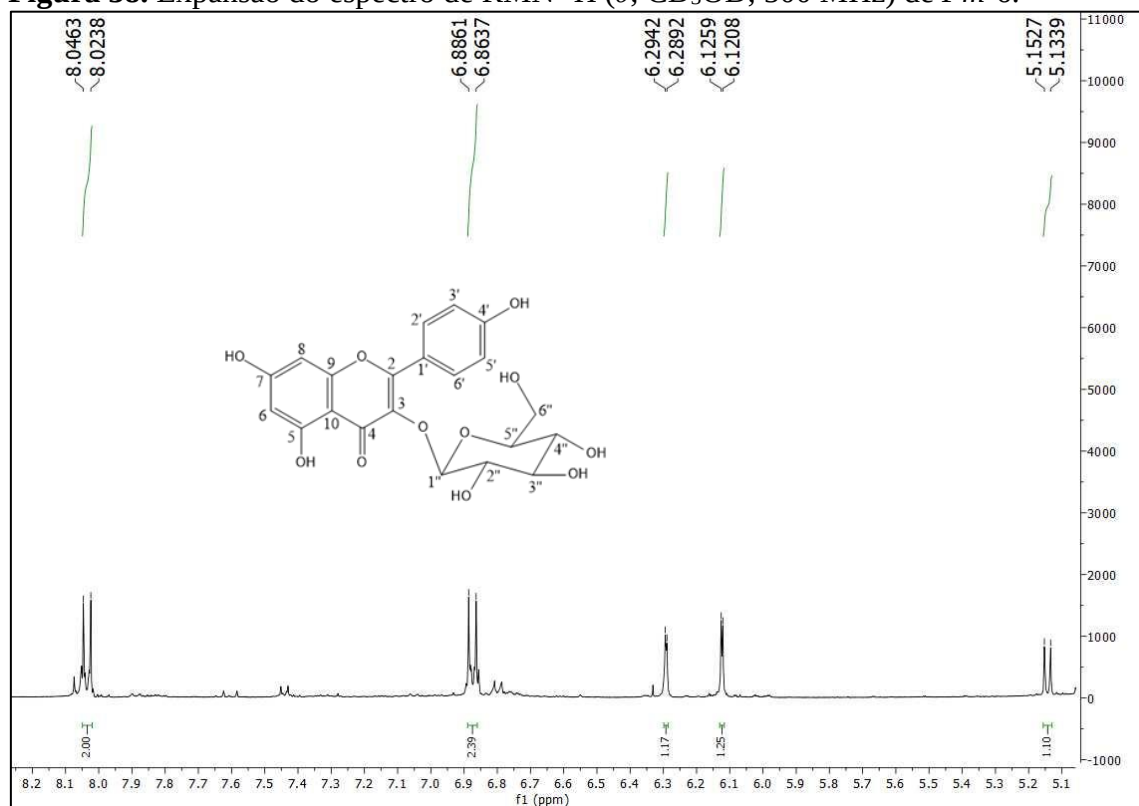


Figura 39. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-6*.

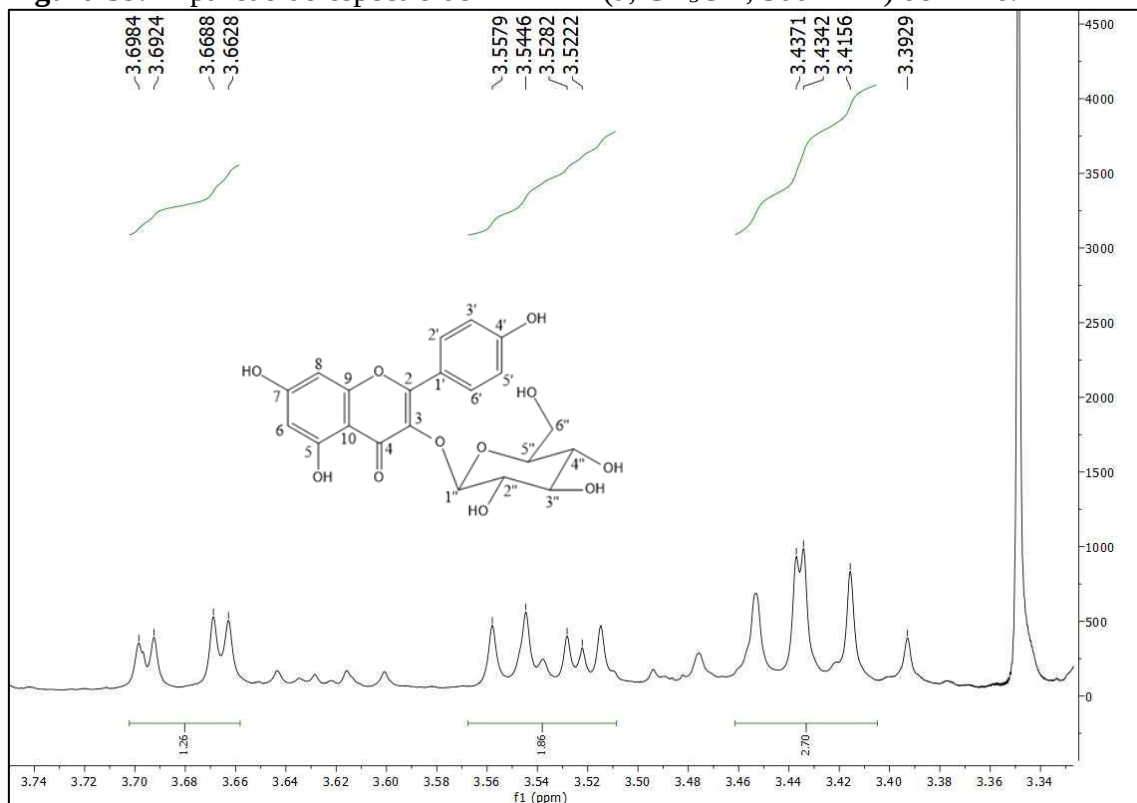


Figura 40. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CD_3OD , 500 MHz) de *Pm-6*.

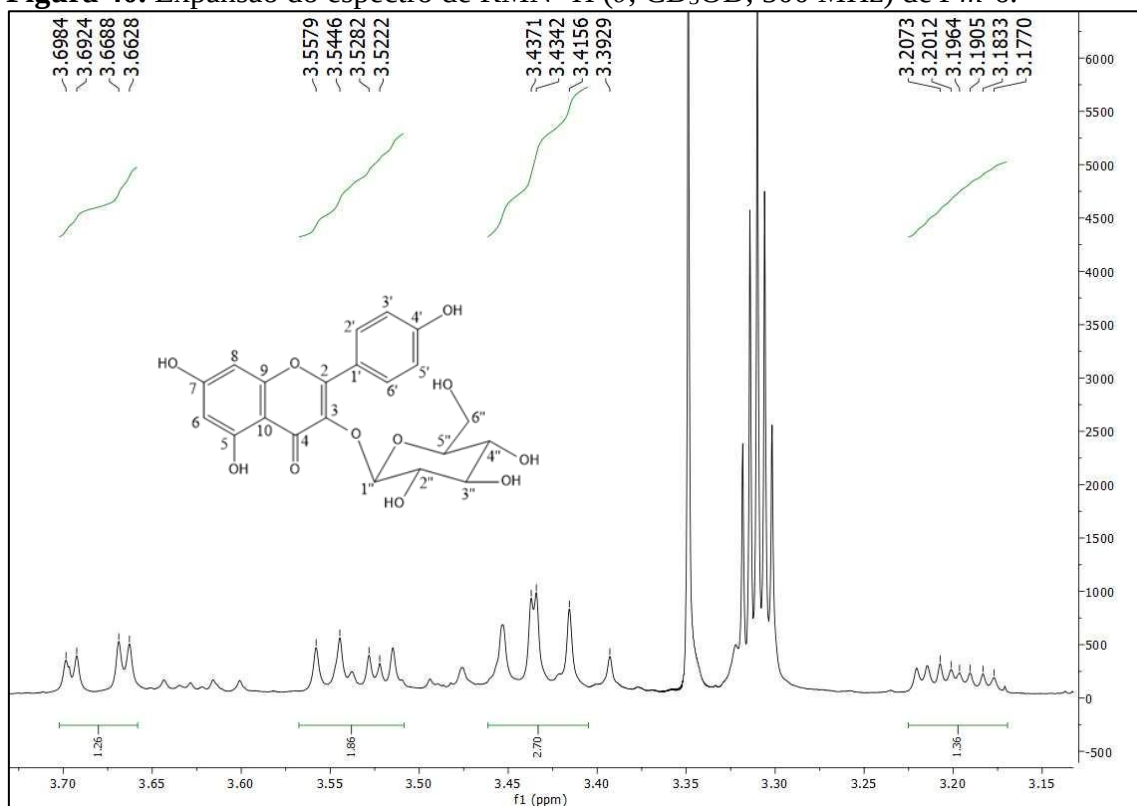


Figura 41. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de *Pm-6*.

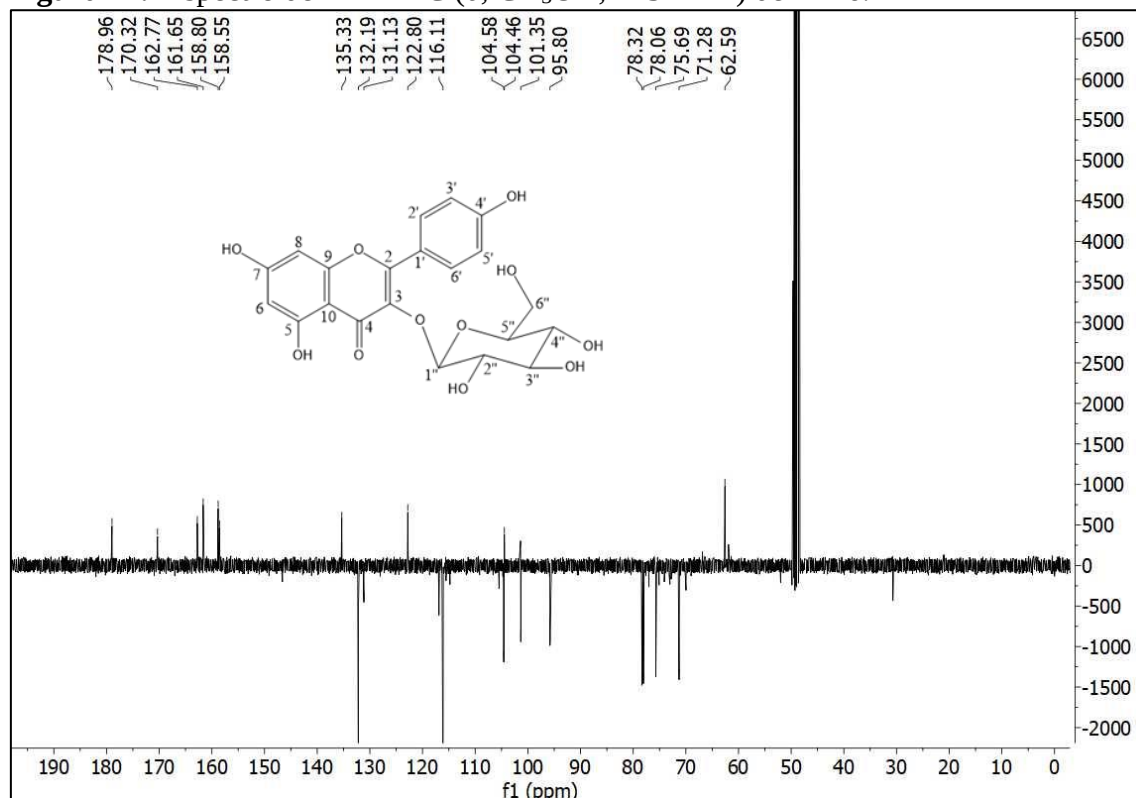


Figura 42. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de *Pm-6*.

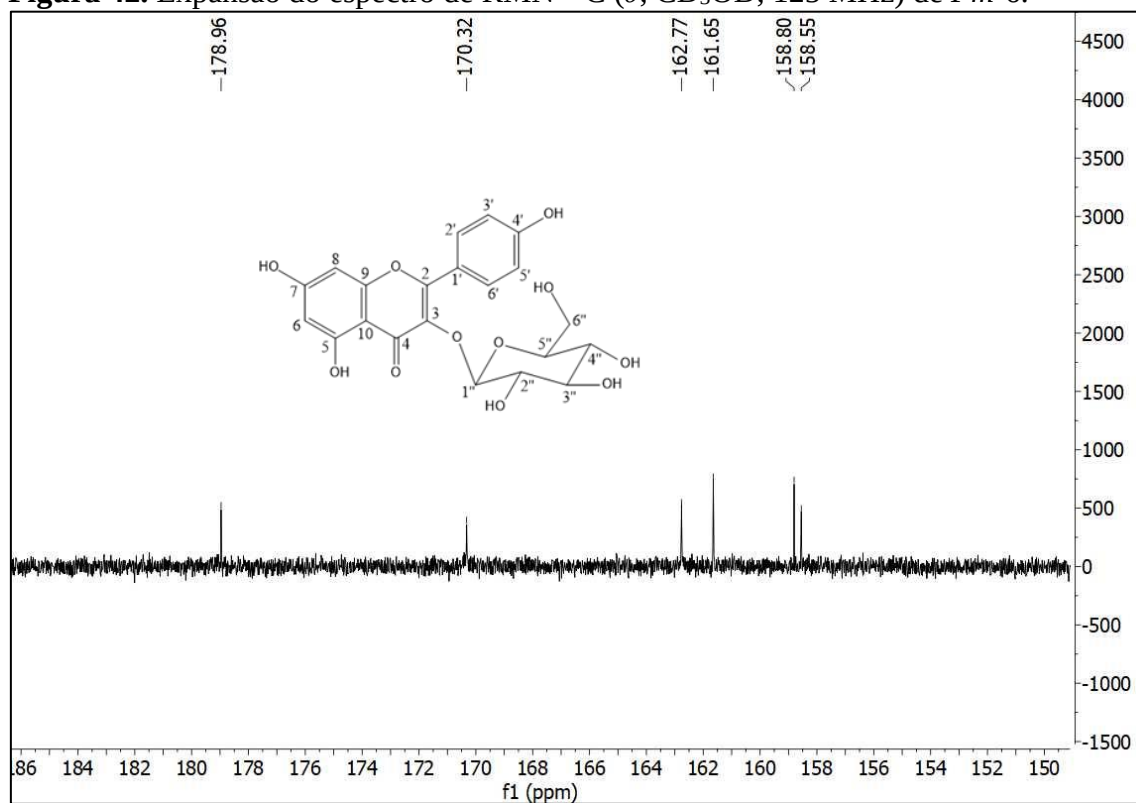


Figura 43. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de *Pm-6*.

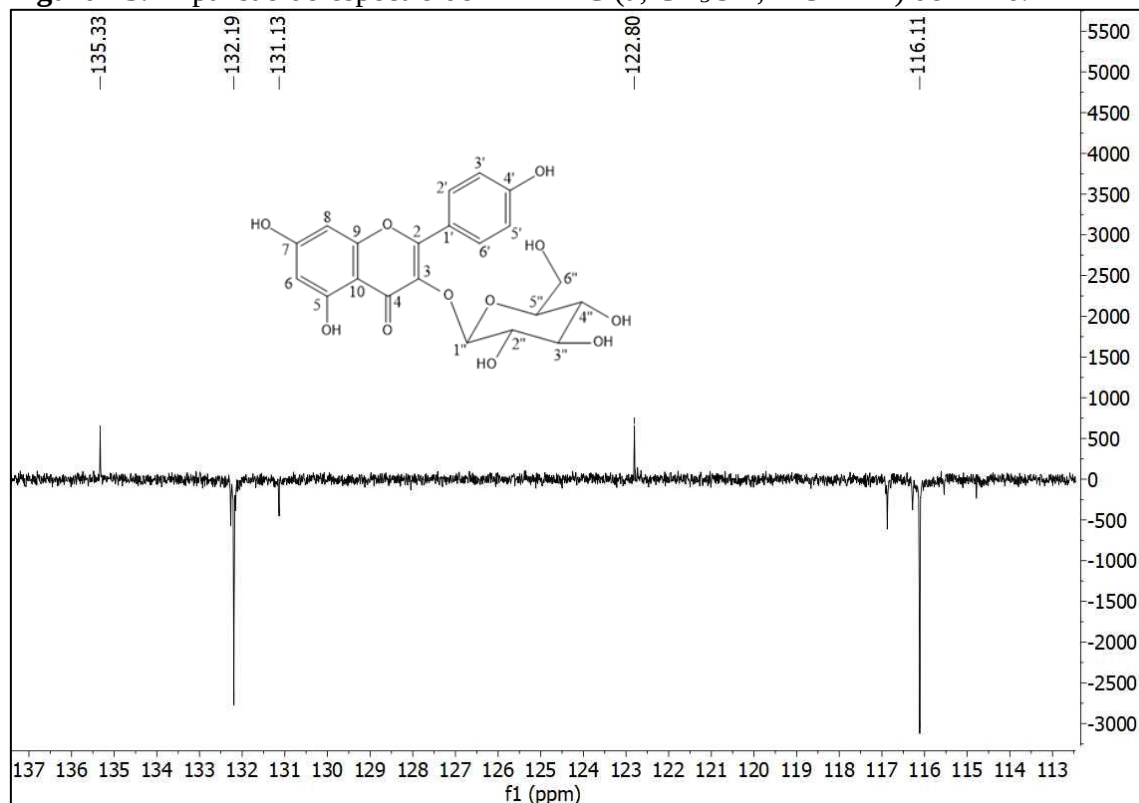
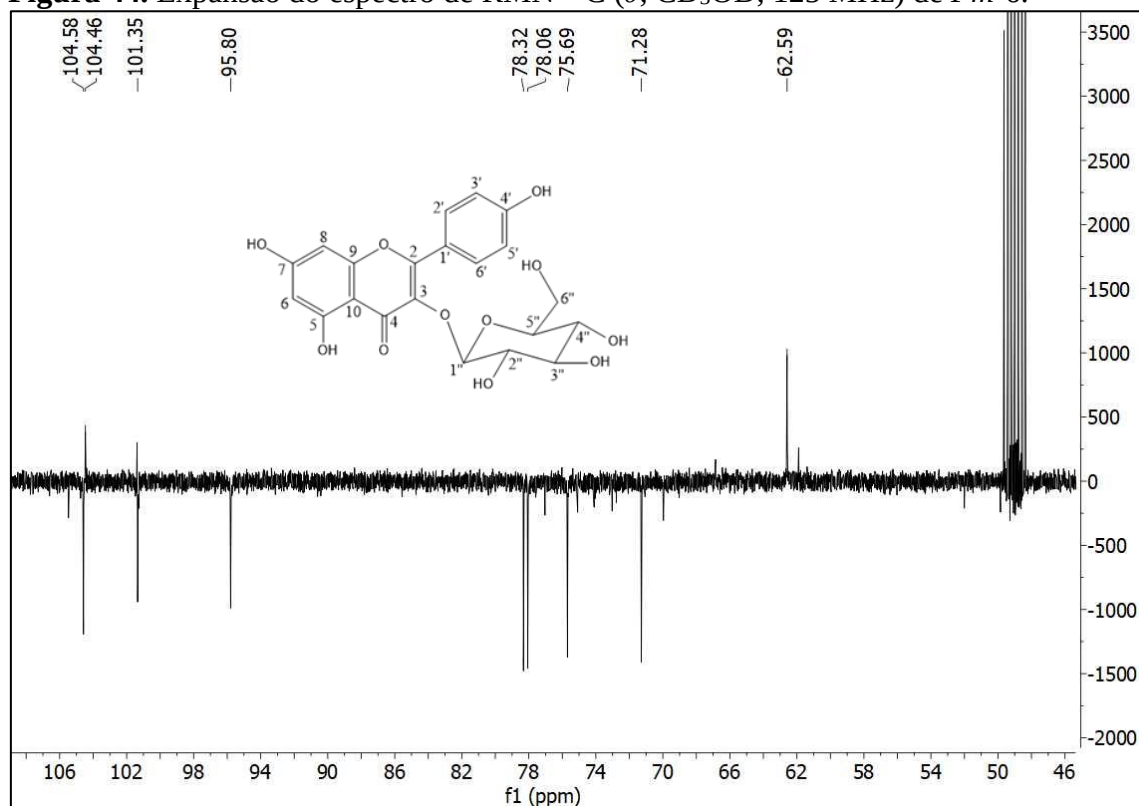


Figura 44. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CD_3OD , 125 MHz) de *Pm-6*.



5.2.7. Caracterização estrutural de *Pm-7*

A substância codificada como *Pm-7* apresentou-se sob a forma de um precipitado branco. Seu espectro de RMN de ^1H foi obtido a 500 MHz em CDCl_3 (Figura 47, pág. 100). Ao se analisar suas expansões foi possível observar sinais na região de hidrogênios aromáticos, sendo um duplete em δ_{H} 7,42 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz) e outro duplete em δ_{H} 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz) com integral para dois hidrogênios cada e com constante de acoplamento *orto*. Esses sinais evidenciados foram atribuídos aos hidrogênios H-2/H-6 e H-3/H-5, respectivamente, estando este último par de hidrogênios mais protegidos por estarem em posição *orto* ao grupo doador de elétrons (OH) da posição 4, sugerindo assim a presença de um sistema aromático AA'BB' (MOURA; VILEGAS; SANTOS, 2011).

Outros dois dupletos foram evidenciados com integral para um hidrogênio cada, sendo um sinal em δ_{H} 7,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) e outro sinal em δ_{H} 6,29 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H) (Figura 48, pág. 100), equivalentes ao par de hidrogênios ligados aos carbonos olefinicos de *Pm-7*. Esses sinais foram então atribuídos aos hidrogênios H-7 e H-8 da unidade cafeoila, respectivamente. Pode-se observar que as constantes de acoplamento desses hidrogênios estão indicando acoplamento do tipo *trans*, devido ao seu valor mais intenso na ligação entre os prótons, possuindo uma constante de acoplamento entre 15,0-16,0 Hz (PAVIA et al., 2015).

Um sinal foi condizente com hidrogênios metoxílicos em δ_{H} 3,79 com uma integral para 3H (Figura 49, pág. 101), sugerindo que o composto possuía este grupo como substituinte em sua estrutura. A análise do espectro de RMN ^1H e comparações com dados da literatura permitiram propor que este composto se tratava do metil-4-hidroxi-cinamato (SAHIDIN, et al., 2020) (Tabela 9, pág. 98).

O espectro de RMN ^{13}C sob a técnica APT, obtido a 125 MHz em CDCl_3 (Figura 50, pág. 101), reforçou a proposta fornecida de que *Pm-7* poderia se tratar de um ácido fenólico. Ao se analisar suas expansões um total de 10 átomos de carbonos foram evidenciados, sendo um sinal para carbono metílico, seis carbonos metínicos e três carbonos quaternários. Os sinais em δ_{C} 158,2 foi atribuído ao C-4, devido à sua desproteção em relação aos demais carbonos aromáticos, por efeito eletronegativo da hidroxila (KHALIL & KAMEL, 2015).

Sinais em δ_{C} 127,2 e δ_{C} 168,1 foram condizentes com os carbonos quaternários C-1 e C-9, enquanto sinais em δ_{C} 130,1 e 116,1 foram atribuídos aos conjuntos de carbonos metínicos do sistema AA'BB' C-2/C-6 e C-3/C-5, respectivamente. Os

deslocamentos químicos em δ_C 144,9 e 115,2 foram compatíveis ao do sistema de acoplamento *trans* C-7 e C-8 (Figura 50, pág. 101). O deslocamento do carbono metínico da posição C-8 esteve mais protegido devido estar em uma posição α à carbonila em um sistema carbonílico α , β insaturado, sabendo-se que a deslocalização de elétrons nesse sistema promove uma desproteção em posição β , neste caso para o carbono C-7 (PAVIA, et al., 2015).

O único sinal de carbono metílico foi evidenciado em δ_C 51,8, confirmando assim a proposta observada no espectro de RMN 1H (Figura 52, pág. 102). A estrutura do composto foi ainda confirmada através das técnicas bidimensionais de HMQC e HMBC, onde estes apresentaram mapas de contorno que levou à confirmação estrutural da molécula proposta (RABBI, 2017).

O espectro de correlação heteronuclear HSQC (Figura 53, pág. 103), apresentou um mapa de contorno mostrando correlações que permitiram atribuir os hidrogênios ligados diretamente aos seus respectivos carbonos. Observou-se correlações entre os pares: δ_H 7,63 e δ_C 144,9 e δ_H 6,29 e δ_C 115,2 (Figura 54, pág. 103), condizentes ao sistema de acoplamento *trans*, além de correlações exibidas para os hidrogênios e carbonos em δ_H 7,42 e δ_C 130,1 e δ_H 6,84 e δ_C 116,1 (Figura 55, pág. 104), correspondentes aos pares das posições 2/6 e 3/5 do sistema AA'BB'. Ainda foi possível observar uma correlação direta entre os hidrogênios metoxílicos em δ_H 3,79 e o carbono em δ_C 51,8 (Figura 56, pág. 104).

A análise das correlações exibidas no espectro HMBC (Figura 57, pág. 105), permitiu por meio do mapa de contorno realizar o completo assinalamento da estrutura de *Pm-7*. O hidrogênio da posição 7 (δ_H 7,63) mostrou correlação a 3J com os carbonos C-2, C-6, C-9 e uma correlação 2J com os carbonos C-1 e C-8 (Figura 58, pág. 105; Figura 59, pág. 106). O espectro HMBC evidenciou ainda a presença dos hidrogênios da metoxila à três ligações do carbono 9, confirmando assim a sua posição (Figura 60, pág. 106) (RABBI, 2017).

A compilação dos dados espectrais e comparação com dados da literatura permitiram identificar *Pm-7* como sendo o metil-4-hidroxi-cinamato (metil-*p*-coumarato) (Tabela 9 e Figura 45, pág. 98; Tabela 10 e Figura 46, pág. 99). Este composto já foi isolado anteriormente em espécies da família Malvaceae *sensu lato* como nas espécies *Hibiscus sabdariffa* (THIEN, et al., 2019) e *Abutilon indicum* (KHAN, et al., 2014), porém relatado pela primeira vez no gênero *Pavonia* e na espécie investigada nesse estudo.

Poucos estudos com esse ácido fenólico mostraram sua potência contra células da linhagem mieloide aguda em processos leucêmicos (TRACHTENBERG, 2019); inibição de formação de melanoma (KUBO, et al., 2004) e atividade antifúngica contra *Alternaria alternata* (YUAN, et al., 2019).

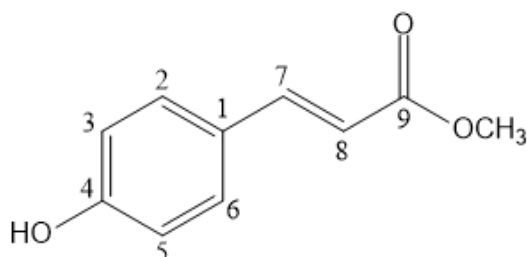


Figura 45. Metil-4-hidroxi-cinamato.

Tabela 9. Dados comparativos de RMN ^1H e ^{13}C de ***Pm-7*** (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) com o modelo ***Mo-1*** (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) (SAHIDIN, et al., 2020).

C	<i>Mo-1</i>		<i>Pm-7</i>	
	δ_{H}	δ_{C}	δ_{H}	δ_{C}
1	-	126,9	-	127,2
2	7,55 (d, $J = 8,7$ Hz)	130,9	7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	130,1
3	6,90 (d, $J = 8,7$ Hz)	116,7	6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	116,1
4	-	160,5	-	158,2
5	6,90 (d, $J = 8,7$ Hz)	116,7	6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	116,1
6	7,55 (d, $J = 8,7$ Hz)	130,9	7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	130,1
7	7,60 (d, $J = 15,9$ Hz)	145,4	7,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	144,9
8	6,35 (d, $J = 15,9$ Hz)	115,3	6,29 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	115,2
9	-	167,8	-	168,1
O-CH₃	3,92 (3H, s)	51,5	3,79 (3H, s)	51,8

Tabela 10. Compilação dos dados de RMN ^1H e ^{13}C , HSQC e HMBC de **Pm-7** (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz).

C	HSQC		HMBC	
	δ_{H}	δ_{C}	^2J	^3J
1	-	127,2	-	-
2	7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	130,1	-	C-4, C-6, C-7
3	6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	116,1	C-4	C-1, C-5
4	-	158,2	-	-
5	6,84 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	116,1	C-4	C-1, C-3
6	7,42 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H)	130,1	-	C-2, C-4, C-7
7	7,63 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	144,9	C-1, C-8	C-2, C-6, C-9
8	6,29 (d, $J = 16,0$ Hz, 1H)	115,2	C-9	C-1
9	-	168,1	-	-
O-CH ₃	3,79 (3H, s)	51,8	-	C-9

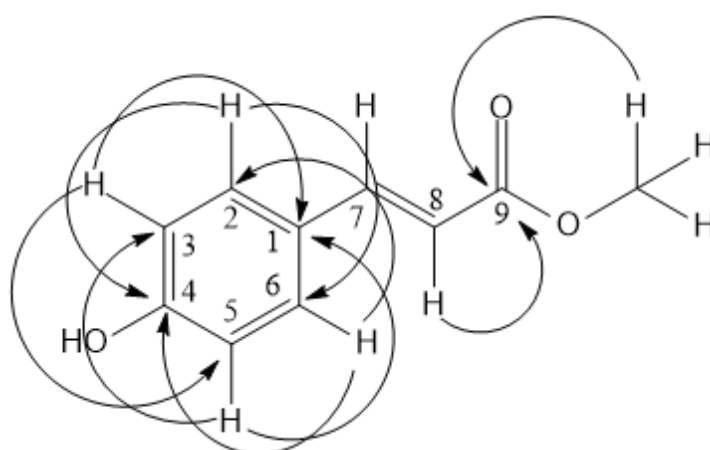


Figura 46. Principais correlações HMBC de Metil-4-hidroxi-cinamato.

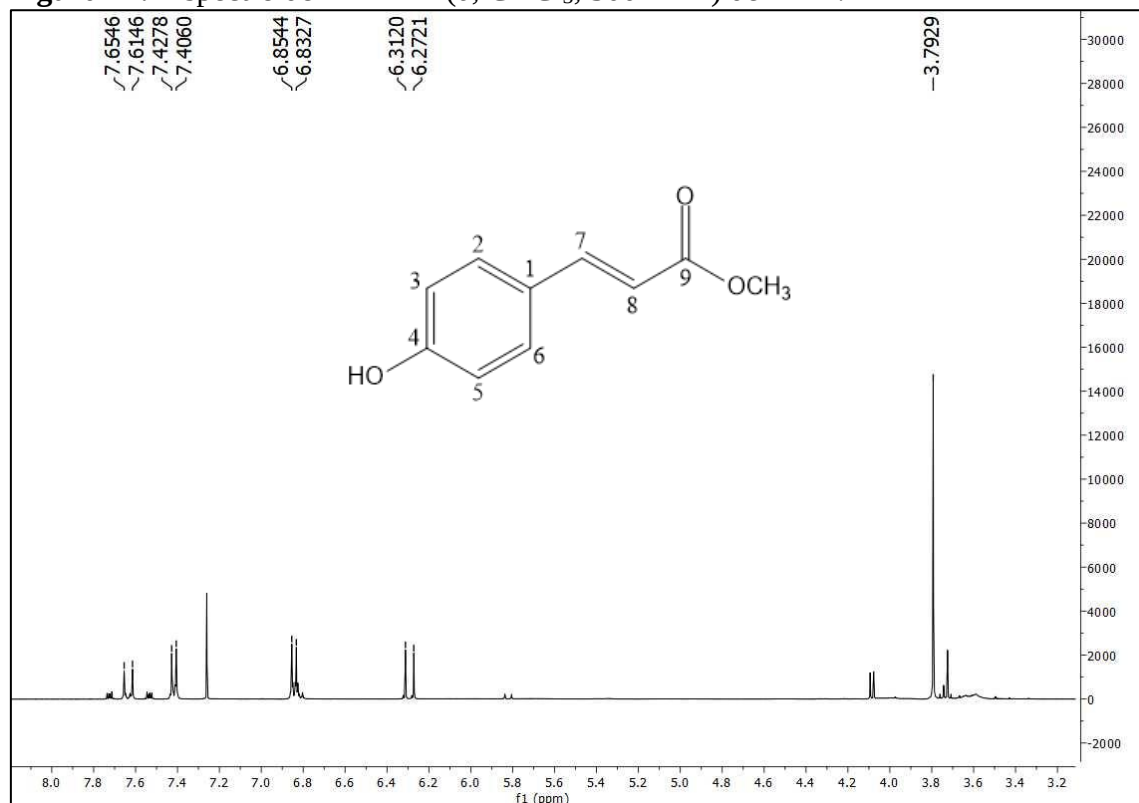
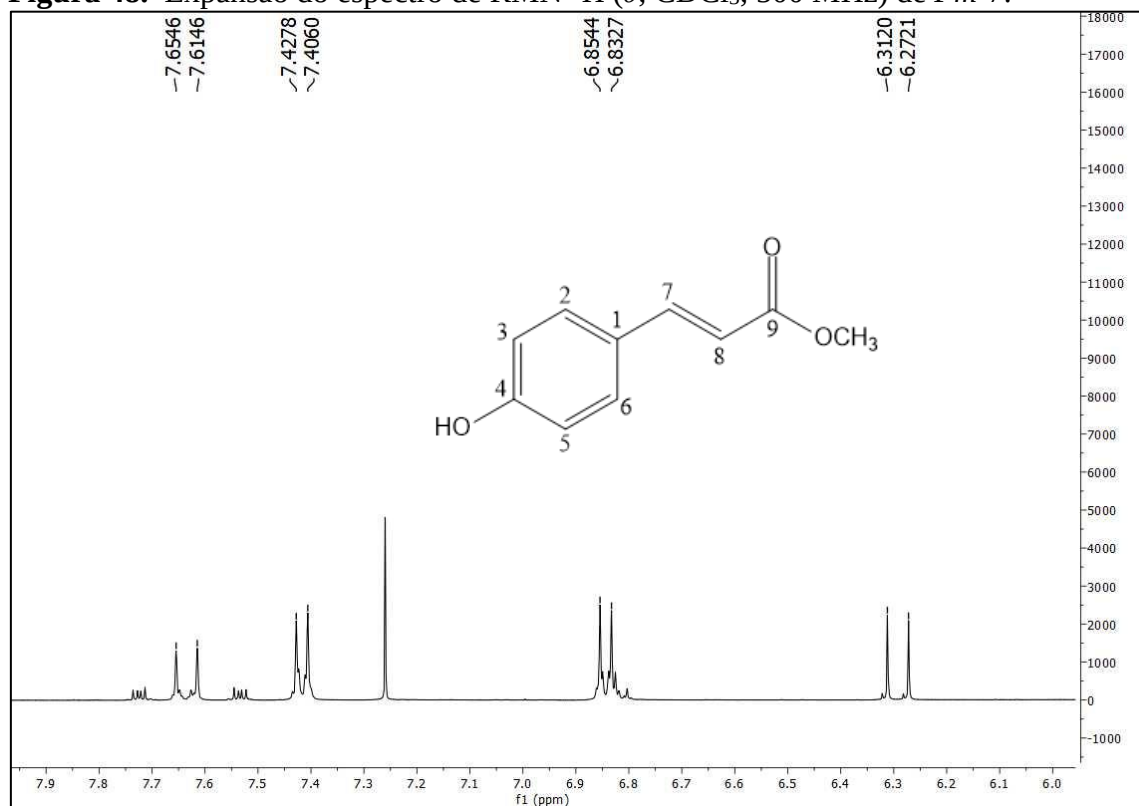
Figura 47. Espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pm-7*.**Figura 48.** Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pm-7*.

Figura 49. Expansão do espectro de RMN ^1H (δ , CDCl_3 , 500 MHz) de *Pm-7*.

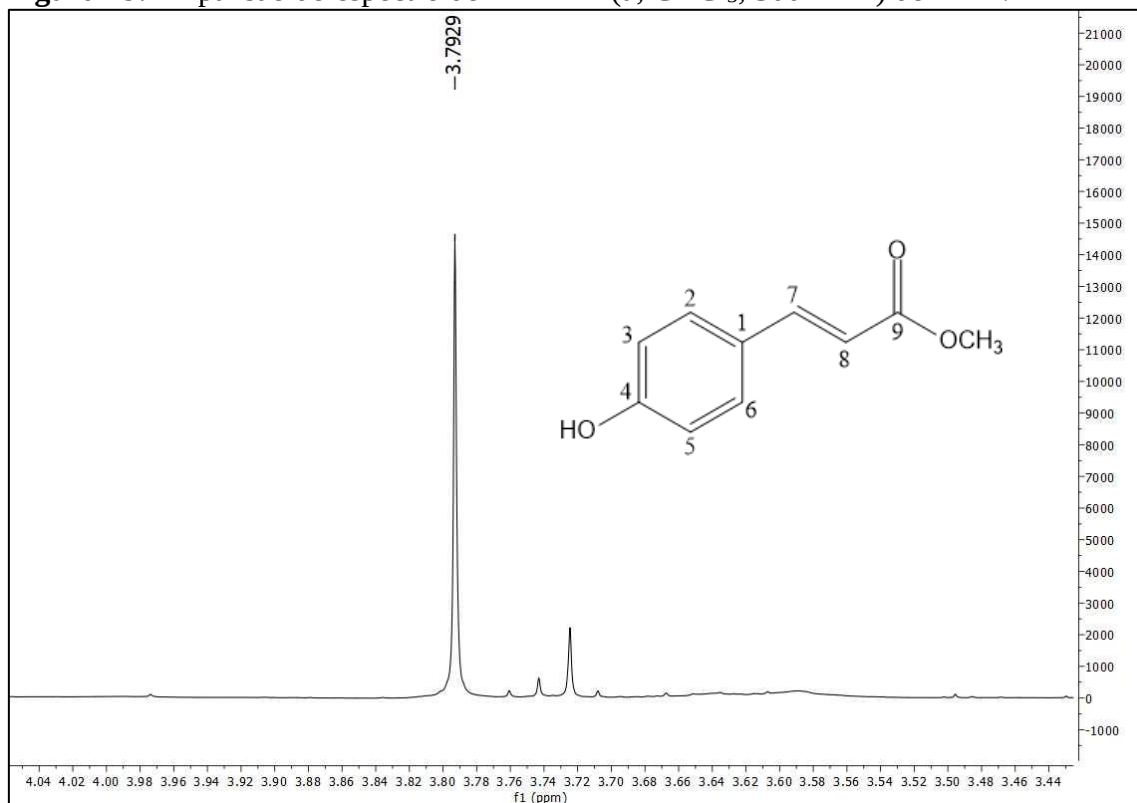


Figura 50. Espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-7*.

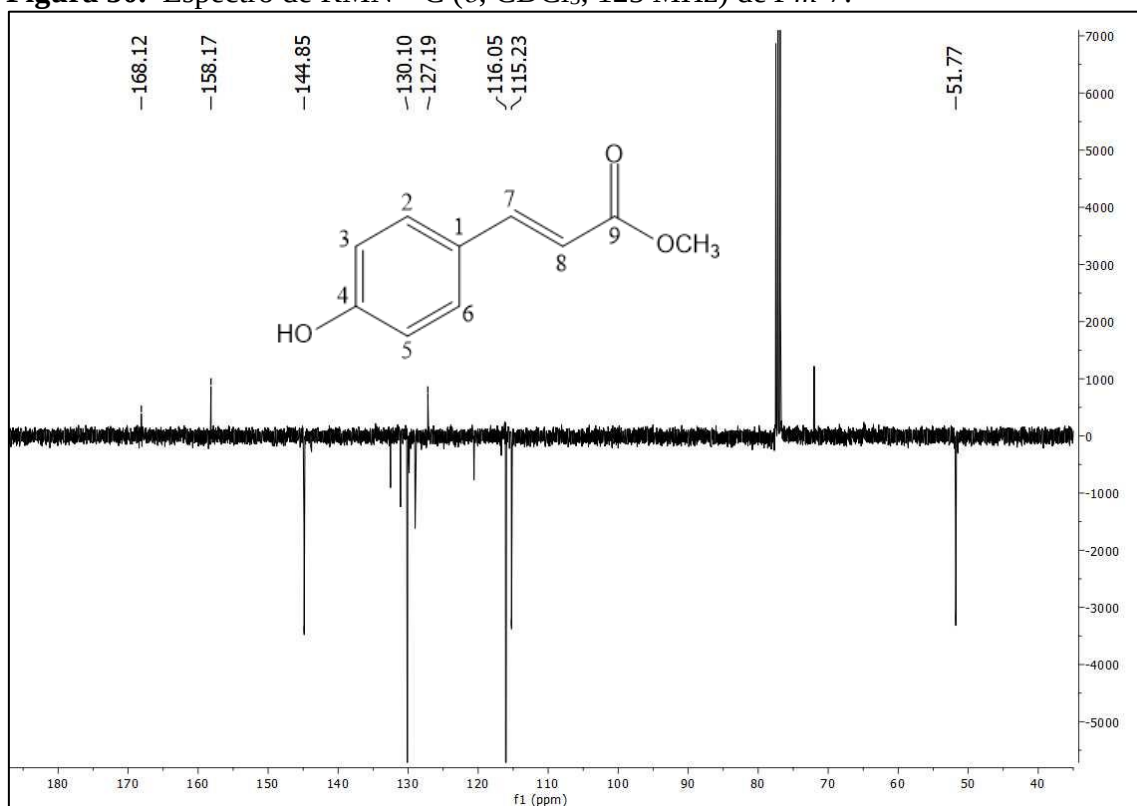


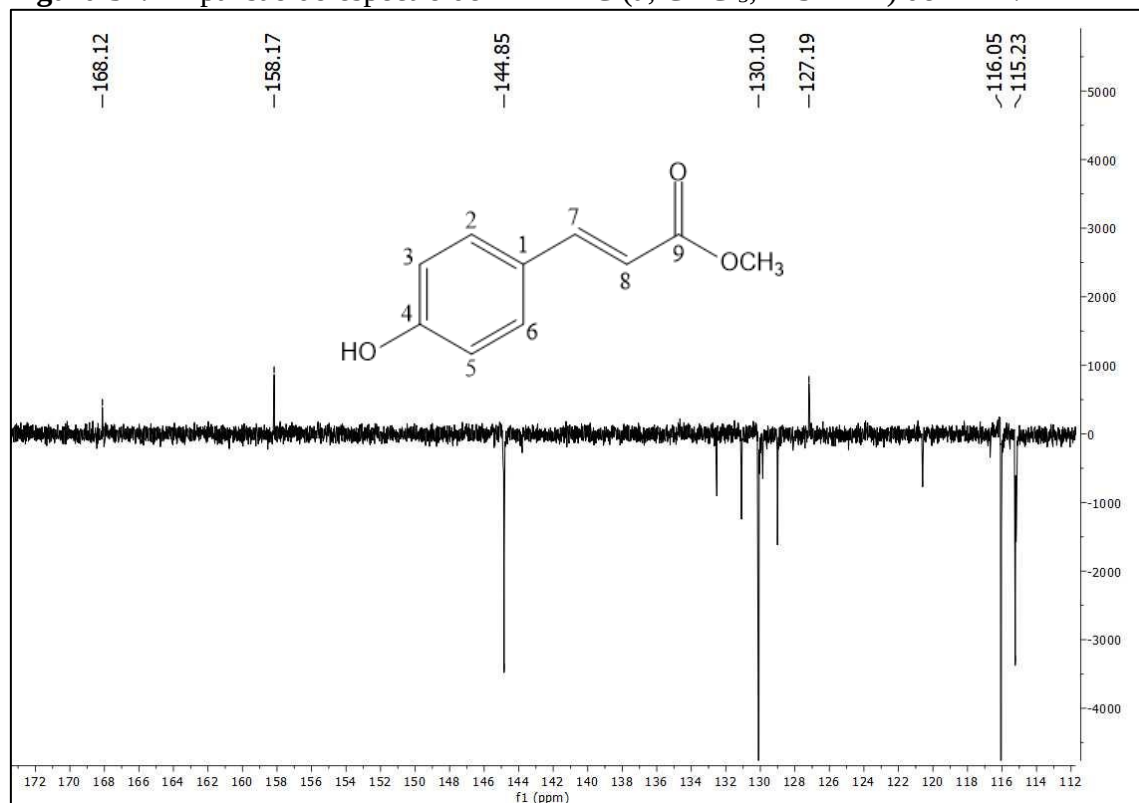
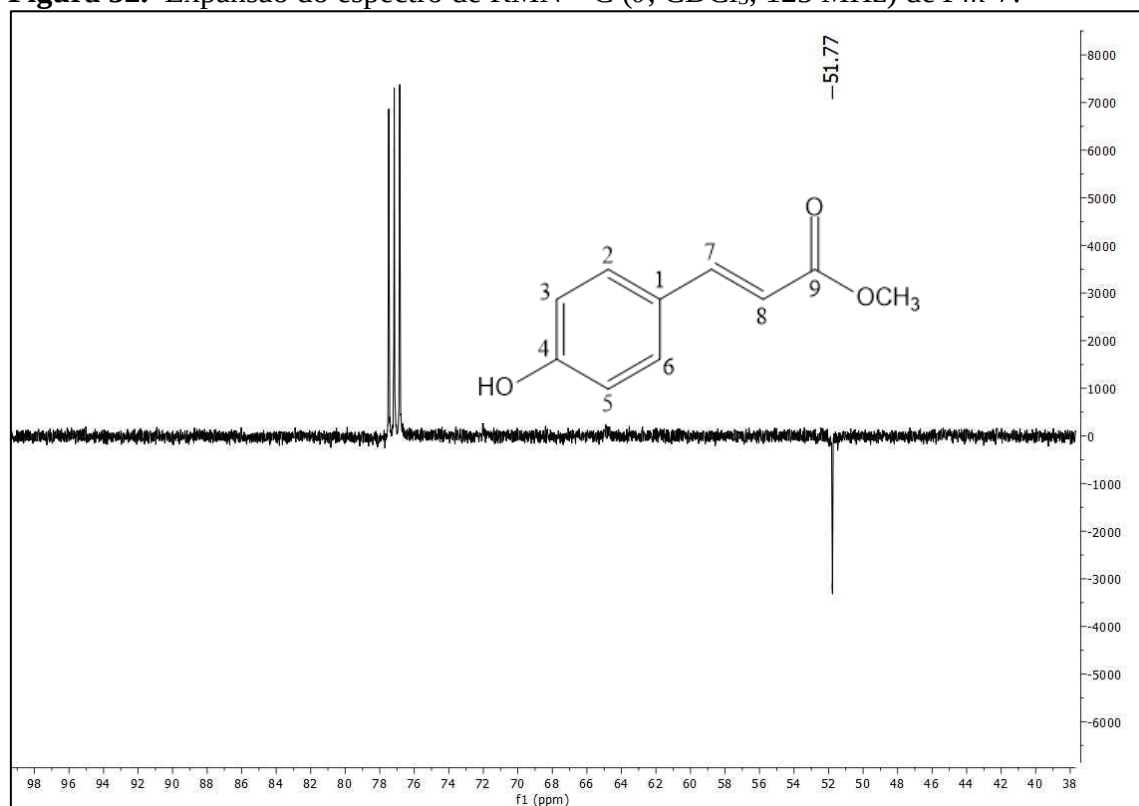
Figura 51. Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-7*.**Figura 52.** Expansão do espectro de RMN ^{13}C (δ , CDCl_3 , 125 MHz) de *Pm-7*.

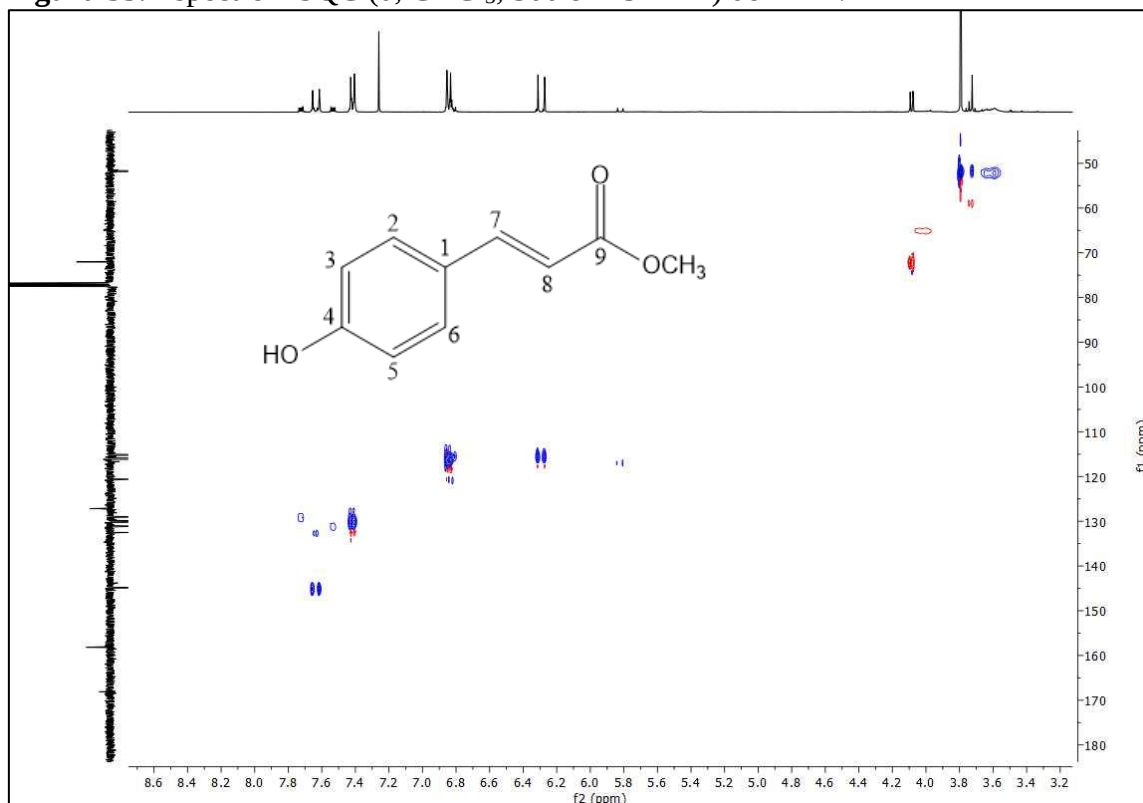
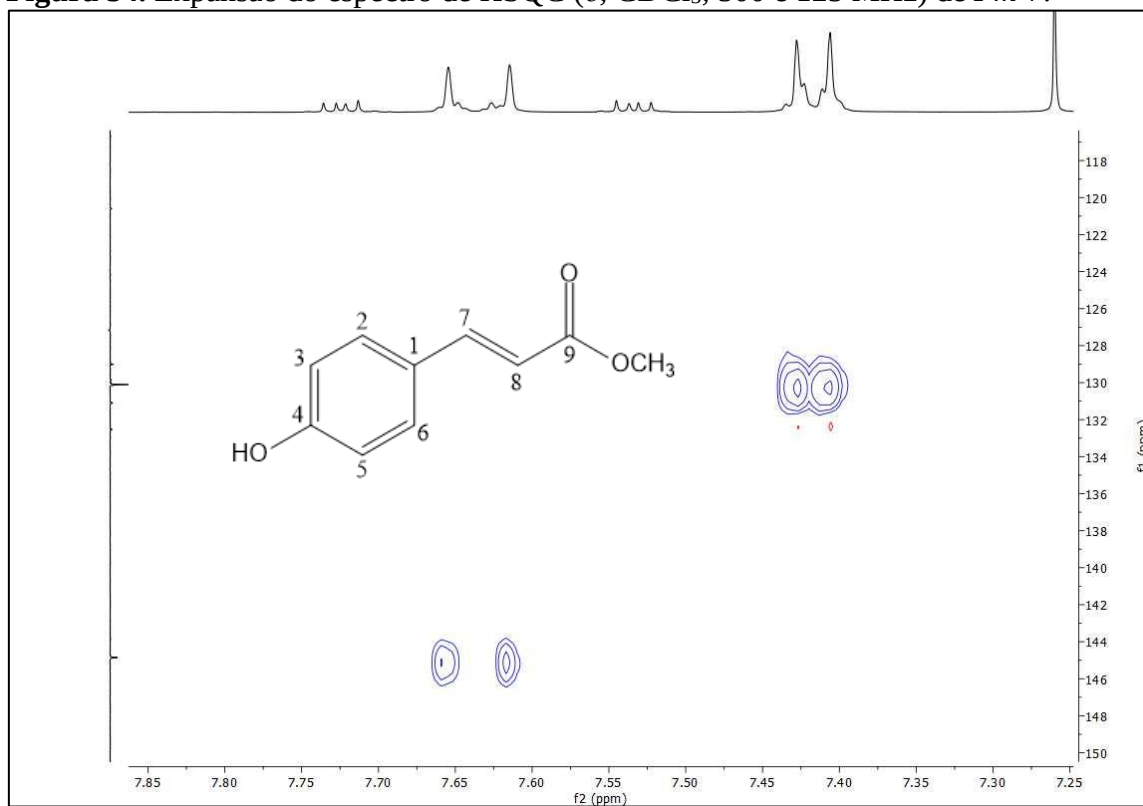
Figura 53. Espectro HSQC (δ , CDCl₃, 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.**Figura 54.** Expansão do espectro de HSQC (δ , CDCl₃, 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.

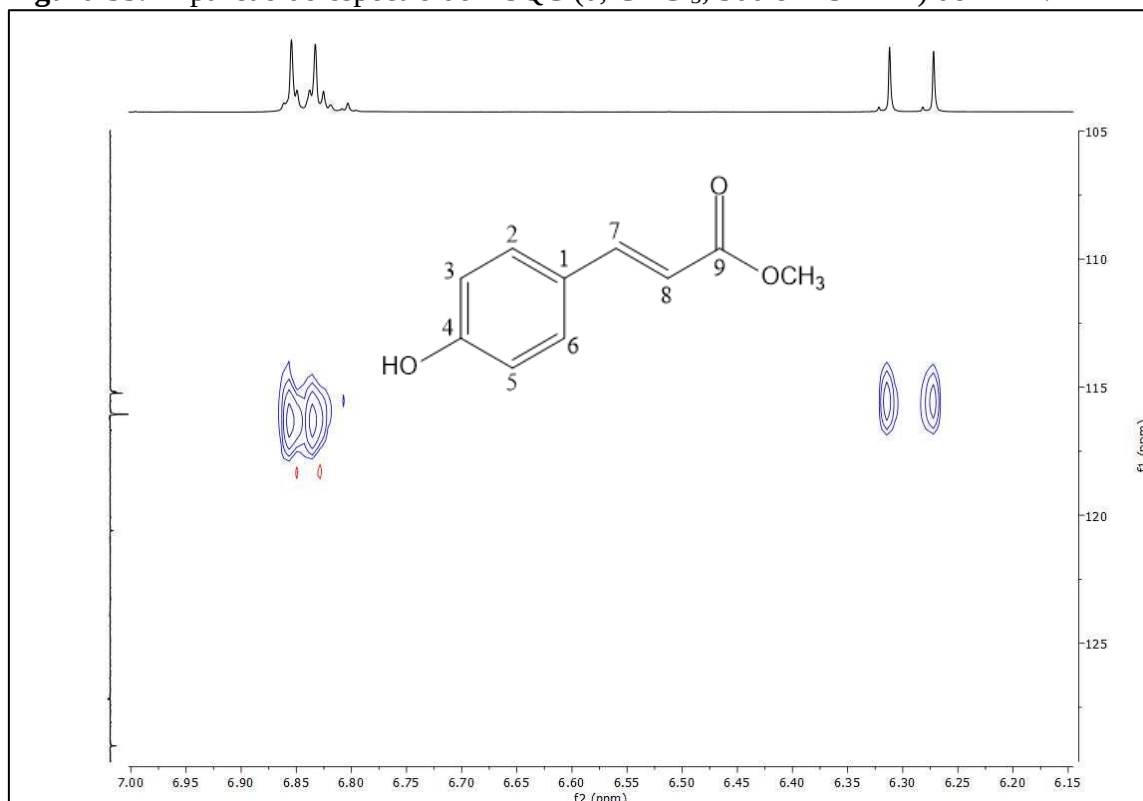
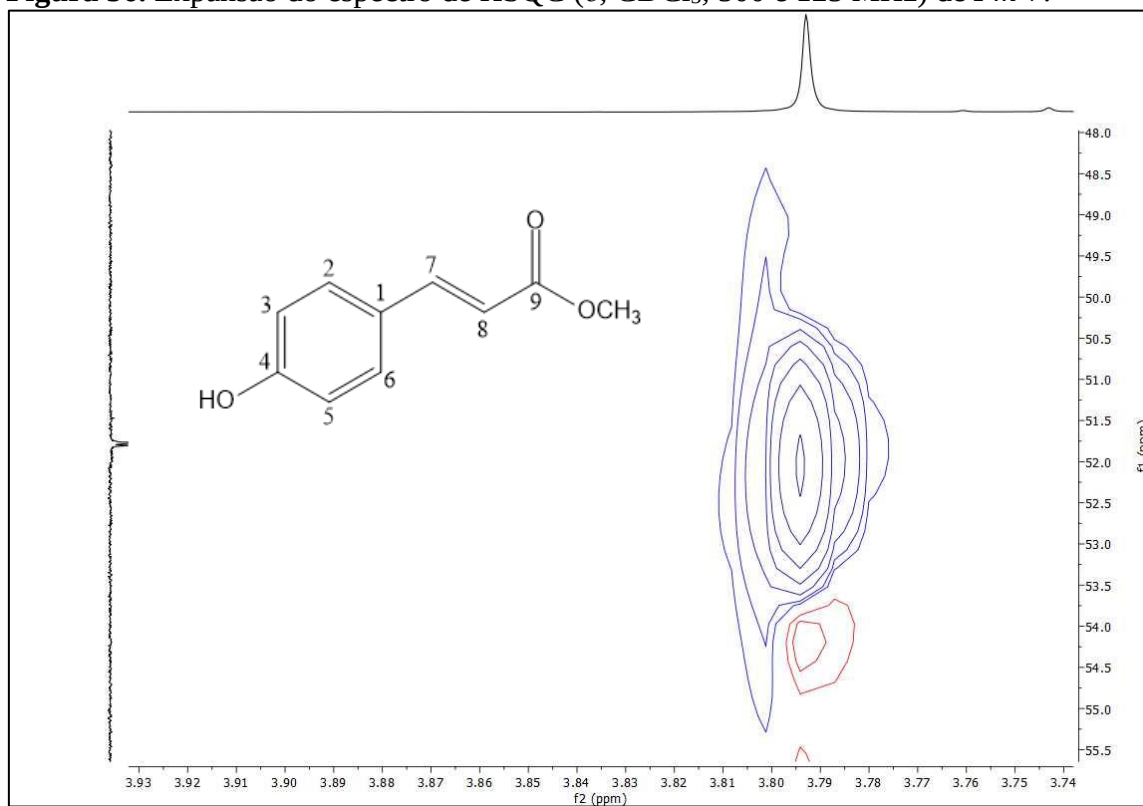
Figura 55. Expansão do espectro de HSQC (δ , CDCl₃, 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.**Figura 56.** Expansão do espectro de HSQC (δ , CDCl₃, 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.

Figura 57. Espectro HMBC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.

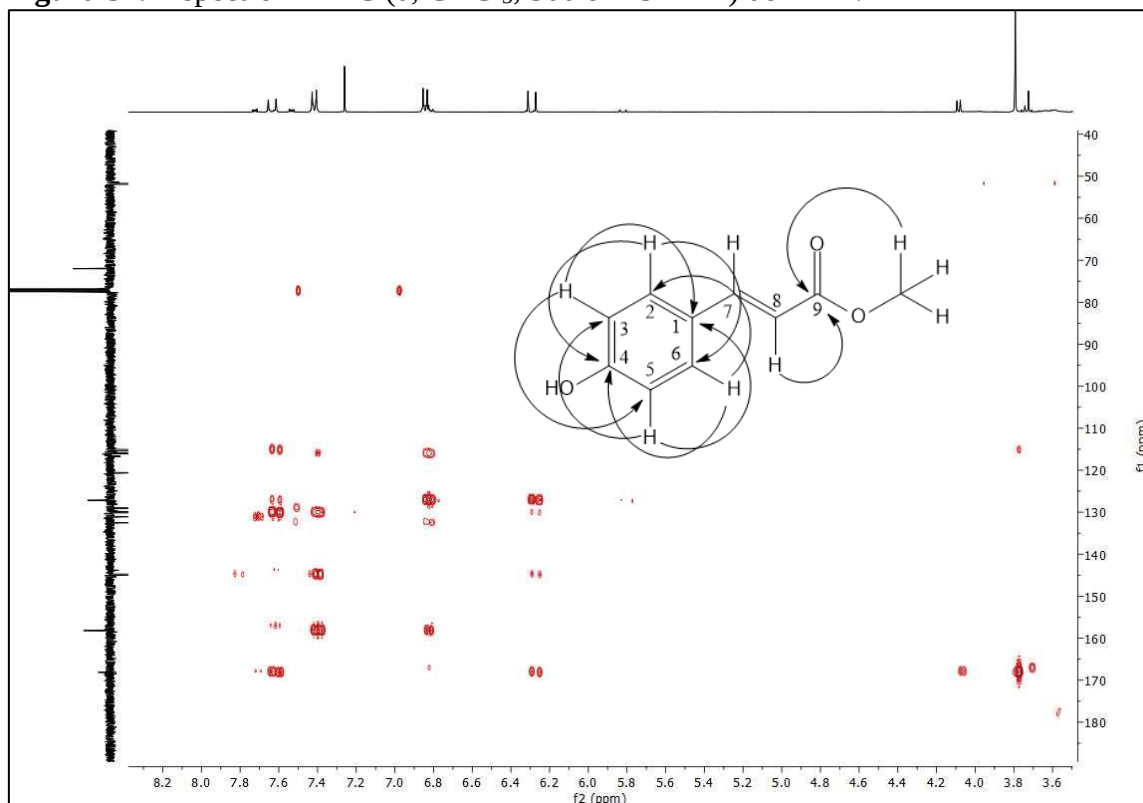


Figura 58. Expansão do espectro de HMBC (δ , CDCl_3 , 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.

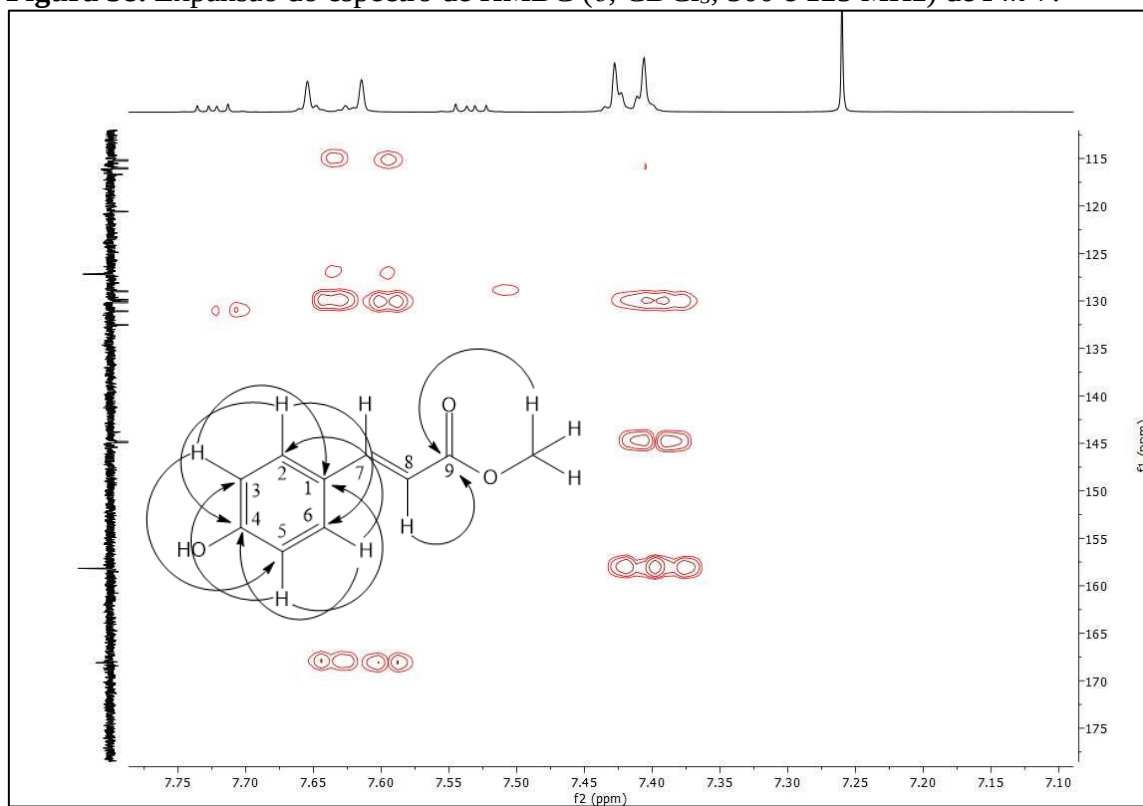


Figura 59. Expansão do espectro de HMBC (δ , CDCl₃, 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.

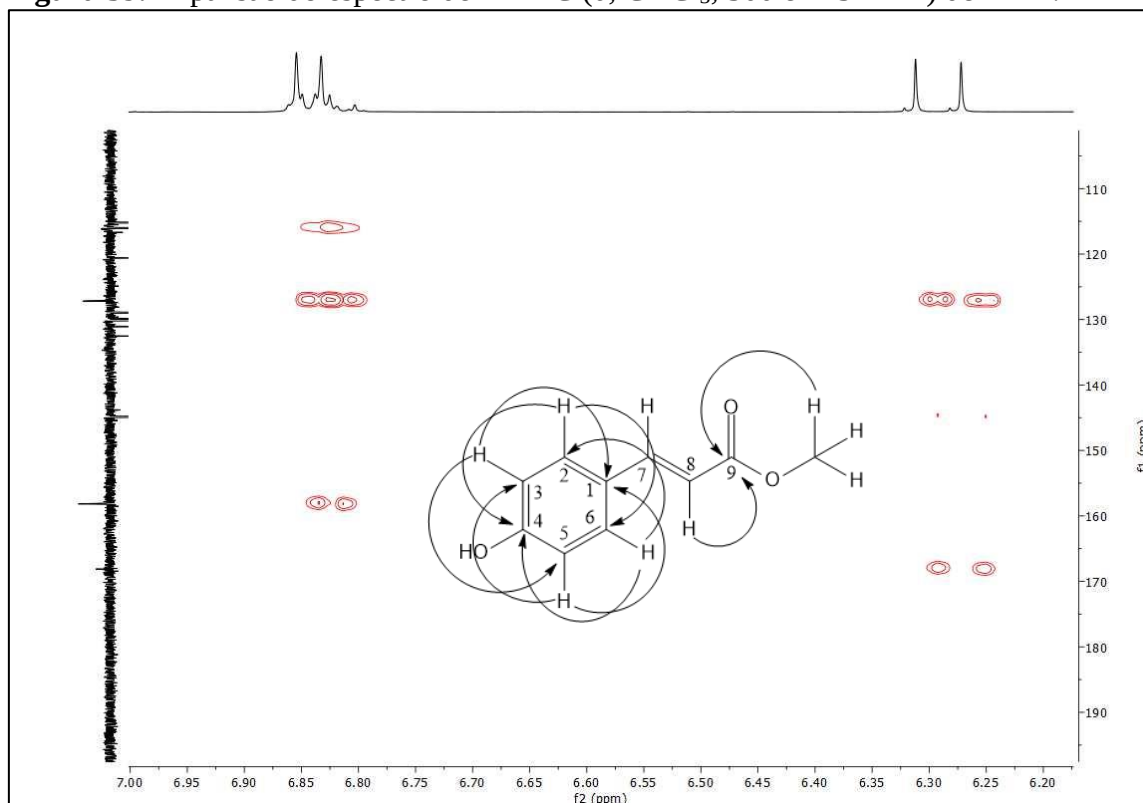
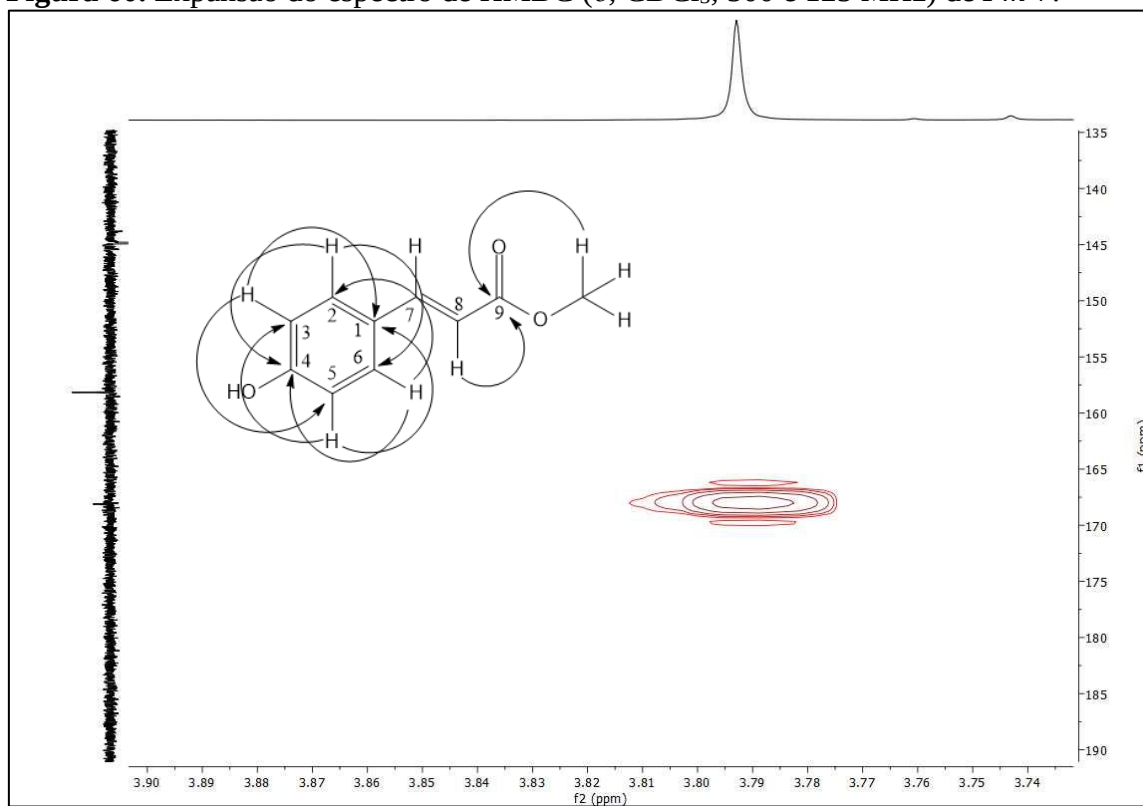


Figura 60. Expansão do espectro de HMBC (δ , CDCl₃, 500 e 125 MHz) de *Pm-7*.



5.3. Avaliação da atividade antimicrobiana frente aos compostos fenólicos

O teste qualitativo de ensaio disco-difusão foi avaliado quanto à formação de halos de inibição de crescimento após incubação das placas a 37 °C por 20 h. A análise mostrou o crescimento bacteriano frente às substâncias testadas, sendo constatada que na concentração de 1 mg/mL as cepas foram resistentes aos compostos, como mostrado na (Figura 61 e Tabela 11, pág. 107).

Figura 61. Ensaio disco-difusão, evidenciando apenas a ação do controle positivo.

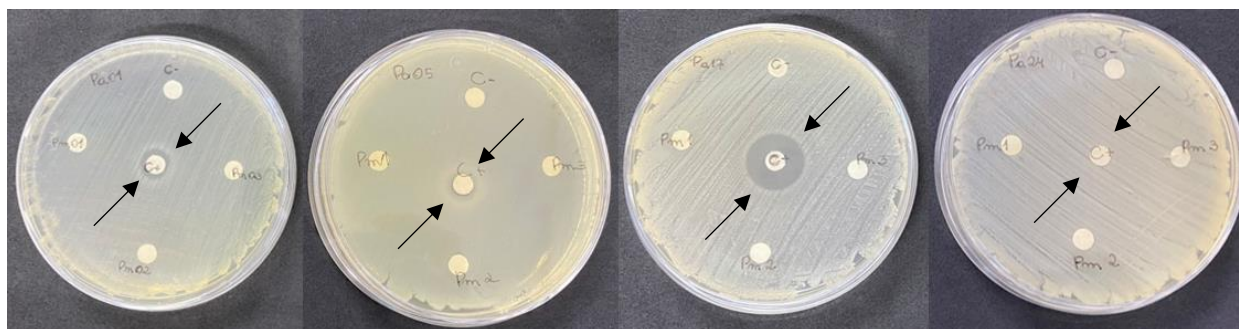


Tabela 11. Ensaio disco-difusão.

Substâncias isoladas (1 mg/mL)	Micro-organismos testados			
	Gram +		Gram -	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 29641	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Salmonella enterica</i> Typhimurium ATCC 14028
5,7-dihidroxi-3,8,4'- trimetoxi flavona	-	-	-	-
Astragalina	-	-	-	-
Metil-4-hidroxi- cinamato	-	-	-	-
Ampicilina	+	+	+	+

(+): Houve inibição de crescimento do micro-organismo em milímetros (mm) $\geq$ 1-2 mm; (-): Não houve inibição de crescimento do micro-organismo

Para o teste quantitativo da concentração mínima inibitória (CIM) após a incubação a 37 °C por 20 h, obteve-se os resultados expressos na Tabela 12, pág. 108, onde pode-se constatar que houve atividade inibitória de crescimento bacteriano para as cepas *S. aureus*, *S. epidermidis* e *S. enterica* Typhimurium na concentração $\geq$ 512 μ g/mL, representando 3/4 ou 75% das cepas testadas para cada substância.

Tabela 12. Ensaio da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

Substâncias isoladas (µg/mL)	Micro-organismos testados			
	Gram +		Gram -	
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300	<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 29641	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 700603	<i>Salmonella enterica</i> Typhimurium ATCC 14028
5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona	> 512	> 512	> 512	> 512
Astragalina	> 512	512	> 512	> 512
Metil-4-hidroxi-cinamato	> 512	512	> 512	> 512
Ampicilina	-	-	-	-

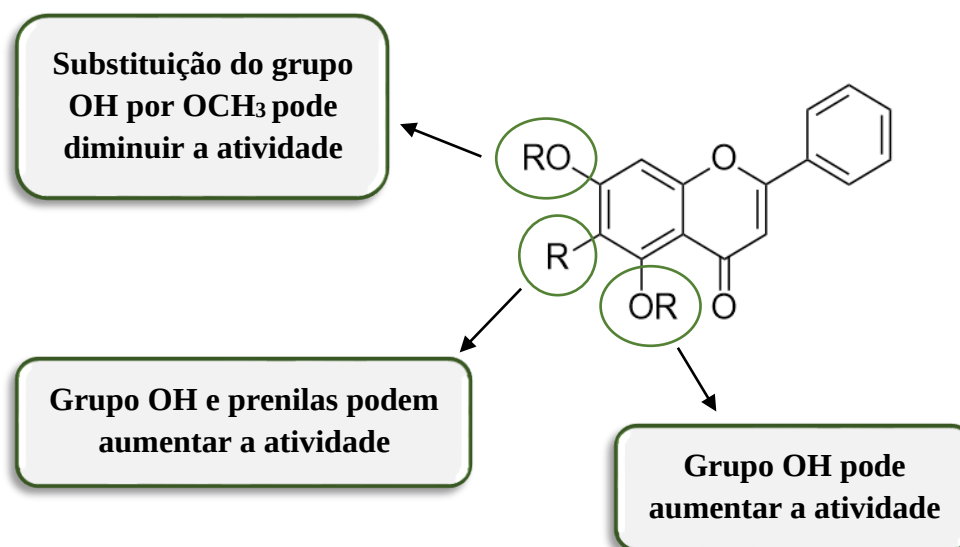
(+): Crescimento do micro-organismo; (-): Não houve crescimento do micro-organismo

Diversos estudos mostram a relação estrutura-atividade dos flavonoides (flavonas, flavonois e flavanonas) como agentes antibacterianos (Figura 62, pág. 109), uma vez que são compostos com características anfipáticas (ECHEVERRÍA, et al., 2017).

A presença de substituintes de caráter hidrofóbico, como grupos prenila, cadeias alquilas, e átomos de nitrogênio ou oxigênio potencializam a atividade antibacteriana em quase todas as classes de flavonoides (XIE, et al., 2015). Devido a classe das flavonas possuírem pelo menos um grupo hidroxila nas posições C-5 e C-7 em decorrência da sua biossíntese, a atividade antibacteriana é fundamental e havendo mais posições substituídas por -OH como em C-6 o poder de atividade aumenta consideravelmente (WU, et al., 2013).

Moléculas que apresentam substituintes como metoxilas (-OCH₃) em posição C-7, por exemplo, sua atividade é diminuída. O composto testado *Pm-5* (5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona) possui duas hidroxilas em C-5 e C-7, mas três metoxilas em C-3, C-8 e C-4' promovendo uma menor atividade antimicrobiana. Já para a molécula testada *Pm-3* (astragalina) a presença de hidroxilas livres em C-5, C-7 e C-4, apresentou uma melhor atividade antimicrobiana contra três das cepas testadas.

Figura 62. Relação estrutura-atividade de flavonas.



Fonte: FARHADI, et al., 2018.

A substância codificada como *Pm-7* (metil-4-hidroxi-cinamato) também teve sua atividade antimicrobiana verificada. O efeito inibitório do composto fenólico frente à atividade antimicrobiana é aumentada quando há uma interação forte do tipo ligação de hidrogênio do grupo substituinte hidroxila (-OH) em posição *para* no esqueleto químico com proteínas de membrana das bactérias, resultando em mudanças de permeabilidade celular, destruição ou coagulação do conteúdo intracelular (OLIVEIRA, et al., 2016). Os compostos não apresentaram atividade antibacteriana contra a cepa *Klebsiella pneumoniae*, por fatores intrínsecos a esta bactéria, tais como: presença de envoltório capsular e bombas de efluxo.

Estudos com espécies de Malváceas apontam relatos na literatura com atividade antimicrobiana, sejam de extratos, fases, frações ou substâncias isoladas. Como exemplo, tem-se a atividade antimicrobiana das fases diclorometano, acetato de etila e n-butanólica da espécie *Wissadula periplocifolia* (TELES, et al., 2014) e de compostos isolados como feofitina a (GOMES, et al., 2015), tilirosídeo (SILVA, et al., 2009; FALCÃO-SILVA, et al., 2009, SOUZA, et al., 2021), 5,4',-dihidroxi-3,6,7,8,3'-pentametoxi flavona (SILVA, et al., 2009), 7,4'-di-*O*-metilisoescutelaréina (GOMES, et al., 2011), sal da criptolepina, criptolepinona (CHAVES, et al., 2017) e cicloart-23-*Z*-en-3 β ,25-diol (OLIVEIRA, 2019).

Os resultados mostraram-se promissores frente à descoberta de novos compostos com essa atividade, uma vez que atualmente as incidências de infecções e as taxas de internações de pessoas com comorbidades ou com sistema imunológico deprimido que acabam sendo acometidos por infecções secundárias vem crescendo bastante, além de que muitos micro-organismos acabam promovendo resistência bacteriana aos fármacos que fazem parte do arsenal terapêutico hoje em dia, por meio do uso indiscriminado de antibióticos (NAEINI, et al., 2017).

A busca incessante por novos fármacos com atividade antimicrobiana provenientes de produtos naturais constituem uma alternativa para conter o avanço da mortalidade por infecções através desses patógenos.

6. Conclusão

A decorative green vine with several heart-shaped leaves, curving upwards and to the right, positioned below the chapter title.

O estudo fitoquímico das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke executado através de métodos cromatográficos convencionais e técnicas espectroscópicas de RMN ^1H e ^{13}C uni e bidimensionais (HSQC e HMBC) juntamente com modelos comparativos da literatura permitiu re-isolar e identificar 3 constituintes químicos, sendo eles: sitosterol-3-*O*- β -D-glicopiranosídeo (**Pm-1**), 3,5,7,4'-tetrahidroxi flavona (canferol) (**Pm-2**) e canferol 3-*O*- β -D-(6''-*E*-*p*-coumaroil) glicosídeo (tilirosídeo) (**Pm-3**), além de 4 substâncias que tiveram suas estruturas químicas definidas como: um álcool alifático decanol (**Pm-4**), 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona (**Pm-5**), canferol-3- β -D-glicopiranosídeo (astragalina) (**Pm-6**) e metil-4-hidroxi-cinamato (**Pm-7**).

Todas as substâncias foram isoladas pela primeira vez na espécie em estudo, porém metil-4-hidroxi-cinamato (**Pm-7**) foi descrito pela primeira vez também no gênero *Pavonia*, demonstrando assim o valor e importância quimiotaxonômica deste trabalho.

A avaliação antimicrobiana dos compostos fenólicos de *P. malacophylla* 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi flavona (**Pm-5**), canferol-3- β -D-glicopiranosídeo (astragalina) (**Pm-6**) e metil-4-hidroxi-cinamato (**Pm-7**) demonstraram atividade inibitória contra as cepas de *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Salmonella enterica* Typhimurium.

Este trabalho contribuiu para ampliar os conhecimentos quimiotaxonômicos da família Malvaceae *sensu lato*, revelando o poder antimicrobiano dos seus compostos, necessitando de estudos futuros para avaliação dos possíveis mecanismos de ação dessas substâncias frente à sua atividade biológica.

7. Perspectivas futuras

A decorative green vine with several leaves, curving upwards and to the right, positioned at the bottom right of the page.

Diante dos resultados obtidos durante o Mestrado, daremos continuidade a estes estudos no Doutorado, explorando o potencial fitoquímico das fases e frações das partes aéreas de *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke, através de técnicas modernas para isolamento e descoberta de novos compostos potencialmente ativos, bem como avaliar os possíveis mecanismos de ação dos compostos testados frente à atividade antimicrobiana, além de divulgar esses resultados em eventos científicos e periódicos especializados.

Referências

A decorative green vine with several heart-shaped leaves, curving upwards and to the right, positioned below the word 'Referências'.

ALENCAR, M. P. I.; SILVA, J. M.; VIDAL, M. E.; VANDESMET, L. C. S. *Klebsiella pneumoniae*: Uma revisão bibliográfica. **Mostra Científica em Biomedicina**, v. 01, n. 01, 2016.

AMINE, A.; SALOUA, K. S.; MOUADH, M.; ALYA, E. M.; AHMED, L. The Absence of the “GATC - Binding Protein SeqA” Affects DNA Replication in *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium. Faculdade de Ciências de Bizerta, Universidade de Cartago, Tunísia, 2011.

AMMAR, O. “*In silico* pharmacodynamics, toxicity profile and biological activities of the Saharan medicinal plant *Limoniastrum feei*”. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 53, n. 53, pp. 1-10, 2017.

ANDRADE, T. U.; EWALD, B. T.; FREITAS, P. R.; LENZ, D.; ENDRINGER, D. C. *Pavonia alnifolia* A. St. Hil.: *in vivo* hypotensive effect and *in vitro* ace inhibitory activity. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 04, n. 01, pp. 124-126, 2012.

APG I - Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG I. **Missouri Botanical Garden Press**, v. 85, n. 04, pp. 531-553, 1998.

APG II - Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG II. **Botanical Journal of the Linnean Society**, v. 141, pp. 399-436, 2003.

APG III - Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG III. **Botanical Journal of the Linnaean Society**, v. 161, pp. 128-131, 2009.

APG IV - Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV. **Botanical Journal of the Linnaean Society**, v. 181, pp. 01-20, 2016.

ASSIS, E. B. **Estudo fitoquímico e abordagem sobre a atividade larvicida de *Helicteres eichleri* K. Schum (Sterculiaceae) frente a *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae)**. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2019.

BAI, N.; HE, K.; ROLLER, M.; LAI, C-S.; SHAO, X.; PAN, M-H.; BILY, A.; HO, C-T. Flavonoid glycosides from *Microtea debilis* and their cytotoxic and anti-inflammatory effects. **Fitoterapia**, v. 82, pp. 168-172, 2011.

BARRETO, S. F.; GASPI, F. O. G.; OLIVEIRA, C. F. Estudo químico das principais vias do metabolismo secundário vegetal: Uma revisão bibliográfica. **Revista Científica da Fundação Hermínio Ometto**, v. 8, n. 01, 2020.

BHAVANI, S. Review on Anti-Pyretics & Analgesic Herbs in Siddha Medicine. **Journal Pharmaceutical Sciences & Research**, v. 7, pp. 812-817, 2015.

BRAGA, J. C. B.; SILVA, L. R. Consumo de plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil: perfil de consumidores e sua relação com a pandemia de COVID-19. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 01, pp. 3831-3839, 2021.

BRITO-FILHO, S. G. **Estudo fitoquímico e atividade antimicrobiana de *Pilosocereus pachycladus* F. Ritter (Cactaceae)**. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2015.

BRITO-FILHO, S. G.; MACIEL, J. K. S.; TELES, Y. C. F.; FERNANDES, M. M. M. S.; CHAVES, O. S.; FERREIRA, M. D. L.; FERNANDES, P. D.; FELIX, L. P.; CIRINO, I. C. S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M. F. V. Phytochemical study of *Pilosocereus pachycladus* and antibiotic-resistance modifying activity of syringaldehyde. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, n. 04, pp. 453-458, 2017.

CARVALHO, P. R. C.; AGUIAR, J. S.; MATIAS, W. N.; GOMES, R. A.; TELES, Y. C. F.; SOUZA, M. F. V.; MEDEIROS, P. L.; SILVA, E. C.; GONÇALVES-SILVA, T.; NASCIMENTO, S. C. *In vitro* and *In vivo*: Antitumor Effects of the Flavonol Glycosides Isolated of *Herissantia crispa* (L.) Brizicky. **Acta Farmaceutica Bonaerense**, v. 30, pp. 253-257, 2011.

CASIMIRO-JÚNIOR, F.; CHAVES, O. S.; FERNANDES, M. M. M. S.; AGRA, M. F.; TELES, Y. C. F.; SOUZA, M. F. V. Substâncias Isoladas de *Pavonia cancellata* (L.) (Malvaceae). **36ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química**, São Paulo/SP, Brasil, 2013.

CAVALCANTE, J. M. S.; NOGUEIRA, T. B. S. S.; TOMAZ, A. C. A.; SILVA, D. A.; AGRA, M. F.; CARVALHO, P. R. C.; RAMOS, S. R.; NASCIMENTO, S. C.; GONÇALVES-SILVA, T.; SOUZA, M. F. V. Steroidal and phenolic compounds from *Sidastrum paniculatum* (L.) Fryxell and evaluation of cytotoxic and anti-inflammatory activities. **Química Nova**, v. 33, n. 04, pp. 846-849, 2010.

CHAKFÉ, N.; DIENER, H.; LEJAY, A.; ASSADIAN, O.; BERARD, X.; CAILLON, J.; FOURNEAU, I.; GLAUDEMANS, A. W. J. M.; KONCAR, I.; LINDHOLT, J.; MELISSANO, G.; SALEEM, B. R.; SENNEVILLE, E.; SLART, R. H. J. R.; SZEBERIN, Z.; TEEBKEN, O.; VENERMO, M.; VERMASSEN, F.; WYSS, T. R. Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Stent Graft Infections With the Endorsement of the European Association of Nuclear Medicine (EANM), **European Society for Vascular Surgery (ESVS)**, 2020.

CHAVES, O. S. **Estudo fitoquímico e antimicrobiano de duas espécies de Malvaceae: *Pavonia malacophylla* (Link & Otto) Garcke e *Sida rhombifolia* L.** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2016.

CHAVES, O. S.; TELES, Y. C. F.; MONTEIRO, M. M. O.; MENDES-JUNIOR, L. G.; AGRA, M. F.; BRAGA, V. A.; SILVA, T. M. S.; SOUZA, M. F. V. Alkaloids and Phenolic Compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and Vasorelaxant Activity of Two Indoquinoline Alkaloids. **Molecules**, v. 22, n. 01, pp. 01-09, 2017.

COBURN, B.; GRASSL, G. A.; FINLAY, B. B. *Salmonella*, the host and disease: a brief review. **Immunology and Cell Biology**, v. 85, pp. 112-118, 2007.

CORDEIRO, M. L. S. **Caracterização fitoquímica e avaliação do efeito antioxidante e citotóxico de extratos das folhas de imburana de espinho (*Commiphora leptophloeos*) (Mart.) J. B. Gillett (Burseraceae)**. Dissertação (Mestrado em Bioquímica) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN, 2018.

COSTA, D. A.; CAVALCANTI, A. C.; SILVA, D. A. E.; CAVALCANTE, J. M. S.; MEDEIROS, M. A. A.; LIMA, J. T.; SILVA, B. A.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Chemical constituents from *Bakeridesia pickelii* (H. Monteiro) (Malvaceae) and the relaxant activity of kaempferol-3-O- β -D-(6''-E-p-coumaroyl) glucopyranoside on guinea-pig ileum. **Química Nova**, v.30, n. 04, pp. 901-903, 2007.

COSTA, D. A.; MATIAS, W. M.; LIMA, I. O.; XAVIER, A. L.; COSTA, V. B. M.; DINIZ, M. F. F. M.; AGRA, M. F.; BATISTA, L. M.; SOUZA, M. F. V.; SILVA, D. A. First secondary metabolites from *Herissantia crispa* L (Brizicky) and the toxicity activity against *Artemia salina* Leach. **Química Nova**, v. 32, n. 01, p. 48-50, 2009.

CRETTON, S.; KAISER, M.; KARIMOU, S.; EBRAHIMI, S. N.; MÄSER, P.; CUENDET, M.; CHRISTEN, P. Pyridine-4(1H)-one Alkaloids from *Waltheria indica* as Antitrypanosomatid Agents. **Journal of Natural Products**, v. 83, n. 11, pp. 3363–3371, 2020.

DADDAM, J. R.; KOTHA, P.; KATIKE, U.; BASHA, S.; DOWLATHABAD, M. R. An Ethnobotanical study of medicinal plants and traditional practices of ethnic people in Anantapur district, Andhra Pradesh, India. **Research Square**, pp. 01-27, 2020.

DANTAS, C. A. G. **Estudo fitoquímico e investigação da atividade imunomoduladora de metabólitos secundários de *Erythroxylum simonis* Plowman (*Erythroxylaceae*)**. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2018.

DUTRA, R. C.; CAMPOS, M. M.; SANTOS, A. R. S.; CALIXTO, J. B. Medicinal plants in Brazil: Pharmacological studies, drug discovery, challenges and perspectives. **Pharmacological Research**, v. 112, pp. 04-29, 2016.

ECHEVERRÍA, J.; OPAZO, J.; MENDOZA, L.; URZÚA, A.; WILKENS, M. Structure-activity and lipophilicity relationships of selected antibacterial natural flavones and flavanones of *Chilean flora*. **Molecules**, v. 22, n. 04, p. 608, 2017.

ESTEVES, G. L. *Pavonia* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2015. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB9118>. Acesso em: 07 jan. 2022.

ESTEVES, G. L.; KRAPOVICKAS, A. Flora de Grão-Mogol, Minas Gerais: Malvaceae. **Boletim de Botânica**, v. 27, n. 01, pp. 63-71, 2009.

EWALD, B. T.; LOYOLLA, C. M.; PEREIRA, A. C. H.; LENZ, D.; MEDEIROS, A. R. S.; ANDRADE, T. U.; NOGUEIRA, B. V.; PEREIRA, T. M. C.; ENDRINGER, D. C.

Atividade gastroprotetora do extrato etanólico de *Pavonia alnifolia* A.St.-Hil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 03, pp. 392-397, 2015.

FÀBREGA, A.; VILA, J. *Salmonella enterica* Serovar Typhimurium skills to Succeed in the Host: Virulence and Regulation. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 26, n. 26, pp. 308-341, 2013.

FALCÃO-SILVA, V. S.; SILVA, D. A.; SOUZA, M. F. V.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P. Modulation of drug resistance in *Staphylococcus aureus* by a Kaempferol Glycoside from *Herissantia tiubae* (Malvaceae). **Phytotherapy Research**, v. 23, n. 10, pp. 1367-1370, 2009.

FARHADI, F.; KHAMENEH, B.; IRANSHAHI, M.; IRANSHAHI, M. Antibacterial activity of flavonoids and their structure–activity relationship: An update review. **Phytotherapy Research**, pp. 01-28, 2018.

FERNANDES, D. A. **Estudos fitoquímico e biológico de *Helicteres velutina* K. Schum (Sterculiaceae) nos estágios de desenvolvimento do *Aedes aegypti* L. (Diptera: Culicidae)**. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2021.

FERNANDES, D. A.; SOUZA, M. S. R.; TELES, Y. C. F.; OLIVEIRA, L. H. G.; LIMA, J. B.; CONCEIÇÃO, A. S.; NUNES, F. C.; SILVA, T. M. S.; SOUZA, M. F. V. New Sulphated Flavonoids and Larvicidal Activity of *Helicteres velutina* K. Schum (Sterculiaceae). **Molecules**, v. 23, n. 11, p. 2784, 2018.

FERNANDES, M. M. M. S.; CHAVES, O. S.; TELES, Y. C.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. New substance porphyrin to *Bakeridesia pickelli* (H. Monteiro). In: **4th BCNP, XXX RESEM**. Natal/RN, 2013.

FERNANDES-JÚNIOR, A. J.; KONNO, T. U. P. Malvaceae do Parque Estadual do Ibitipoca, Estado de Minas Gerais, Brasil. **Hoehnea**, v. 44, n. 04, pp. 505-523, 2017.

FERNANDO, L. M.; LIMA, A. A.; DIAS, W. S.; MOURA JÚNIOR, R. T.; TELES, Y. C. F.; SOUZA, M. F. V. Identificação de Tilirosídeo da espécie *Pavonia varians* Moric e avaliação por *Docking* molecular da sua interação com a enzima α -amilase. **Processos Químicos e Biotecnológicos**, v. 05, 2020.

FERREIRA, M. D. L. **Estudo fitoquímico aliado a uma análise quimiométrica e ensaios de atividade larvicida frente ao *Aedes Aegypti* L. da espécie *Waltheria viscosissima* A. St.-Hil.** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2020.

FERREIRA, M. D. L.; FERNANDES, D. A.; NUNES, F. C.; TELES, Y. C. F.; ROLIM, Y. M.; SILVA, C. M.; ALBUQUERQUE, J. B. L.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Phytochemical study of *Waltheria viscosissima* and evaluation of its larvicidal activity against *Aedes aegypti*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 29, pp. 582-590, 2019.

FIRMINO, A. D. **Malvaceae Juss. na área de proteção ambiental mestre Álvaro, Serra, ES, Brasil.** Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Tropical) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, 2018.

FLORA DO BRASIL 2020. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/>. Acesso em: 08 jan. 2022.

FRIERI, M.; KUMAR, K.; BOUTIN, A. Antibiotic resistance. **Journal of Infection and Public Health**, 2016.

FURTADO, D. F. **Uso de medicamentos e fatores associados à utilização de antimicrobianos em crianças de 13 a 35 meses da Coorte Brisa.** Dissertação (Mestrado em Saúde Coletiva) - Universidade Federal do Maranhão, São Luís/MA, 2017.

GARCIA, C. M. **Estudo fitoquímico e atividade biológica de *Pavonia distinguenda* A. St.-Hill. et Naudin e *Dorstenia brasiliensis* Lam.** Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria/RS, 2007.

GASCA, C. A.; CABEZAS, F. A.; TORRAS, L.; BASTIDA, J.; CODINA, C. Chemical composition and antioxidant activity of the ethanol extract and purified fractions of cadillo (*Pavonia sepioides*). **Free Radicals and Antioxidants**, v. 03, pp. 55-61, 2013.

GHAVAM-HAGHI, F.; DINANI, M. S. Isolation and identification of astragalin and 2-methoxy tyrosol from the bulbs of *Allium paradoxum*. **Journal Herbmed Pharmacology**, v. 06, n. 03, pp. 114-118, 2017.

GIACOBBE, D. R.; MIKULSKA, M.; VISCOLI, C. Recent advances in the pharmacological management of infections due to multidrug-resistant Gram-negative bacteria. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 11, n. 12, pp. 1219-1236, 2018.

GOMES, R. A. **Estudo Fitoquímico de *Sidastrum micranthum* (A. St.-Hil.) Fryxell e *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl: Uma contribuição à quimiotaxonomia da família Malvaceae.** Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa-PB, 2011.

GOMES, R. A.; TELES, Y. C. F.; PEREIRA, F. O.; RODRIGUES, L. A. S.; LIMA, E. O.; AGRA, M. F.; SOUZA, M. F. V. Phytoconstituents from *Sidastrum micranthum* (A. St.-Hil.) Fryxell (Malvaceae) and antimicrobial activity of pheophytin a. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 51, n. 04, pp. 861-868, 2015.

GRIMONT, P. A. D.; WEILL, F. X. Antigenic formulae of the *Salmonella* Serovars. **Paris: WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Salmonella**, 9^a ed. 2007.

GRINGS, M., BOLDRINI, I. I. O gênero *Pavonia* Cav. (Malvaceae) no Rio Grande do Sul, Brasil. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 11, n. 03, pp. 352-380, 2013.

GUNASEKHARAN, M.; CHOI, T. I.; RUKAYADI, Y.; LATIF, M. A. M.; KARUNAKARAN, T.; FAUDZI, S. M. M.; KIM, C. H. Preliminary Insight of

Pyrrolylated-Chalcones as New Anti-Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (Anti-MRSA) Agents. **Molecules**, v. 26, p. 5314, 2021.

HU, X.; WANG, M.; PAN, Y.; XIE, Y.; HAN, J.; ZHANG, X.; NIAYALE1, R.; HE1, H.; LI, Q.; ZHAO, T.; CUI, Y.; YU, S. Anti-inflammatory effect of astragalin and chlorogenic acid on *Escherichia coli*-induced inflammation of sheep endometrial epithelium cells. **Frontiers in Veterinary Science**, v. 07, 2020.

IVANOV, M.; KANNAN, A.; STOJKOVIĆ, D.; GLAMOČLIJA, J.; GRDADOLNIK, S. G.; SANGULARD, D.; SOKOVIĆ, M. Revealing the astragalin mode of anticandidal action. **EXCLI Journal: Experimental and Clinic Sciences**, v. 19, pp. 1436-1445, 2020.

JADULCO, R. C.; POND, C. D.; WAGONER, R. M. V.; KOCH, M.; GIDEON, O. G.; MATAINAH, T. K.; PISKAUT, P.; BARROWS, L. R.; 4-Quinolone Alkaloids from *Melochia odorata*. **Journal of Natural Products**, v. 77, pp. 183-187, 2014.

JAMSHIDI-KIA, F.; LORIGOOINI, Z.; AMINI-KHOEI, H. Medicinal plants: Past history and future perspective. **Journal Herbmmed Pharmacology**, v. 07, n. 01, pp. 01-07, 2018.

JUSKO, M.; POTEMPA, J.; KANTYKA, T.; BIELECKA, E.; MILLER, H. K.; KALINSKA, M.; DUBIN, G.; GARRED, P.; SHAW, L. N.; BLOM, A. M. Staphylococcal Proteases Aid in Evasion of the Human Complement System. **Innate Immunity**, v. 06, pp. 31-46, 2014.

KALARANI, D. H.; DINAKAR, A.; SENTHILKUMAR, N.; Antidiabetic, Analgesic and Anti-Inflammatory activity of Aqueous extracts of Stem and Leaves of *Alangium salviolium* and *Pavonia zeylanica*. **International Journal of Drug Development & Research**, v. 04, pp. 298-306, 2012.

KASHIMA, Y.; NAKAYA, S.; MIYAZAWA, M.; Volatile composition and sensory properties of Indian herbal medicine – *Pavonia odorata* – used in Ayurveda. **Journal Oleo Science**, v. 63, pp. 149-158, 2014.

KHALIL, H. E.; KAMEL, M. S. Phytochemical and biological studies of *Cichorium endivia* L. leaves. **Journal of Pharmaceutical Sciences & Research**, v. 07, n. 08, pp. 509-513, 2015.

KHAN, R. S.; SENTHI, M.; RAO, P. C.; BASHA, A.; ALVALA, M.; TUMMURI, D.; MASUBUTI, H.; FUJIMOTO, Y.; BEGUM, A. S. Cytotoxic constituents of *Abutilon indicum* leaves against U87MG human glioblastoma cells. **Natural Product Research**, 2014.

KONG, C.; NEOH, H-M.; NATHAN, S. Targeting *Staphylococcus aureus* Toxins: A Potential form of Anti-Virulence Therapy, **Toxins**, v. 08, n. 72, pp. 01-21, 2016.

KUBO, I.; NIHEI, K. I.; TSUJIMOTO, K. Methyl *p*-coumarate, a melanin formation inhibitor in B16 mouse melanoma cells. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, pp. 5349-5354, 2004.

KUMAR, D.; SINGH, R. K.; FAROOQ, S. *In vitro* antimicrobial activity of oleanolic acid identified in chloroform extract of fruits of *Helicteres isora* L. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 06, pp. 1102-1112, 2017.

KUMAR, M. P.; SIVASANKAR, S. G.; PRABHU, L. R.; *In vitro* anti-inflammatory activity of leaves extract of *Pavonia zeylanica* Cav. **World Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 07, pp. 644-650, 2018.

LEAL, R. S. **Estudos etnofarmacológicos e fitoquímicos espécies medicinais *Cleome spinosa* Jacq, *Pavonia varians* Moric e *Croton cajuaçara* Benth.** Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal/RN, 2008.

LEI, Y.; XU, Y.; JING, P.; XIANG, B.; CHE, K.; SHEN, J.; NING, M.; CHEN, Y.; HUANG, Y. The effects of TGF- β 1 on *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation in a tree shrew biomaterial-centered infection model. **Annals of Translational Medicine**, v. 09, n. 01, p. 57, 2021.

LI, C.; HU, M.; JIANG, S.; LIANG, Z.; WANG, J.; LIU, Z.; WANG, H. M. D.; KANG, W. Evaluation procoagulant activity and mechanism of astragalin. **Molecules**, v. 25, p. 177, 2020.

LI, X-Z.; PLÉSIAT, P.; NIKAIDO, H. The Challenge of Efflux-Mediated Antibiotic Resistance in Gram-Negative Bacteria. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 28, n. 02, 2015.

LOPES, L. G. **Estudo químico de *Pavonia multiflora* A. St.-Hil. Malvaceae, planta endêmica do Espírito Santo.** Dissertação (Mestrado em Química) - Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória/ES, 2014.

LOZANO, C. M.; VASQUEZ-TINEO, M. A.; RAMIREZ, M.; INFANTE, M. I. *In vitro* Antimicrobial Activity of Tropical Medicinal Plants used in Santo Domingo, Dominican Republic: Part 2. **Pharmacognosy Communities**, v. 11, pp. 52-60, 2021.

LU, X. G.; PU, Y. X.; KONG, W. G.; TANG, X. D.; ZHOU, J. A.; GOU, H. X.; SONG, X.; ZHOU, H. F.; GAO, N. Z.; SHEN, J. Antidesmone, a unique tetrahydroquinoline alkaloid, prevents acute lung injury via regulating MAPK and NF- κ B activities. **International Immunopharmacology**, v. 45, pp. 34-42, 2017.

MAZZOTTI, M. R. R. M. **Análise botânica e estudo fitoquímico pioneiro de *Pavonia glazioviana* Gurke: Uma contribuição para a quimiotaxonomia da família Malvaceae.** Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal) - Universidade do Estado da Bahia, Paulo Afonso/BA, 2015.

MOK, S-Y.; KIM, H. M.; LEE, S. Isolation of Astragalin from Flowers of *Rhododendron mucronulatum* for. Albiflorum. Hort. **Environmental Biotechnology**, v. 54, n. 05, pp. 450-455, 2013.

MORATA, L.; MENSA, J.; SORIANO, A. New antibiotics against gram-positives: present and future indications. **Current Opinion in Pharmacology**, v. 24, pp. 45-51, 2015.

MOREIRA, H. J. C.; BRAGANÇA, H. B. N.; Manual de Identificação de Plantas Infestantes - Hortifrúti. **São Paulo: FMC Agricultural Products**, p. 1017, 2011.

MOSTARDEIRO, C. P.; MOSTARDEIRO, M. A.; MOREL, A. F.; OLIVEIRA, R. M.; MACHADO, A. K.; LEDUR, P.; CADONÁ, F. C.; SILVA, U. F.; MÂNICA DA CRUZ, I. B. The *Pavonia xanthogloea* (Ekman, Malvaceae): Phenolic compounds quantification, anti-oxidant and cytotoxic effect on human lymphocytes cells. **Pharmacognosy Magazine**, v. 10, n. 39, pp. 630-638, 2014.

MOTA, M. M. **Caracterização genética, fitoquímica e das atividades biológicas de diferentes populações naturais de *Varronia curassavica* Jacq. e *Momordica charantia* L. no Espírito Santo**. Tese (Doutorado em Biologia Vegetal) - Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória/ES, 2019.

MOURA, A. C. S.; VILEGAS, W.; SANTOS, L. C. Identificação de alguns constituintes químicos de *Indigofera hirsuta* Linn. (Fabaceae) por CLAE-IES-EM (TOF) e avaliação da atividade antirradicalar. **Química Nova**, v. 34, n. 07, pp. 1136-1140, 2011.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, S. K.; PFALLER, A. M. **Microbiologia Médica**. 6ª ed. Brasil: Elsevier, 2014.

NAEINI, A.; SHAYEGH, S. S.; SHOKRI, H.; DAVATI, A.; KHAZAEI, A.; AKBARI A. *In vitro* antifungal effect of herbal mixture (*Nigella sativa*, *Foeniculum vulgare* and *Camellia sinensis*) against *Candida* species isolated from denture wearers. **Journal of Herbmmed Pharmacology**, v. 06, n. 02, pp. 74-79, 2017.

NAYAK, J. K.; SAHU, S. K.; BARIK, E.; BHATTACHARYAY, D.; PANDEY, M.; *Pavonia odorata* derived phytochemicals against *Entamoeba histolytica* causing dysentery. **Plant Cell Biotechnology & Molecular Biology**, v. 21, pp. 166-168, 2020.

NAZARÉ, K. A.; DE FREITAS, L. M. A. Identificação da atividade antimicrobiana de fitoterápicos sobre cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Escherichia coli* (ATCC 11303). **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, v. 33, n. 02, pp. 19-23, 2020.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural products as sources of new drugs, over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v. 83, pp. 770-803, 2020.

NICARETA, C.; MAZARO, S. M. **Antimicrobial and toxicological potential of *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze, Amaranthaceae, and the control of phytopathogenic**. Tese (Doutorado em Agronomia) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Pato Branco/PR, 2019.

NOGUEIRA, H. S.; XAVIER, A. R. E. O.; XAVIER, M. A. S.; CARVALHO, A. A.; MONÇÃO, G. A.; BARRETO, N. A. P. Antibacterianos: Principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Unimontes Científica**, v. 18, n. 02, 2016.

NÚÑEZ-MONTERO, K.; LAMILLA, C.; ABANTO, M.; MARUYAMA, F.; JORQUERA, M. A.; SANTOS, A.; MARTINEZ-URTAZA, J.; BARRIENTOS, L.

Antarctic *Streptomyces fildesensis* So13.3 strain as a promising source for antimicrobials Discovery. **Scientific Reports**, v. 09, p. 7488, 2019.

OLIVEIRA, D. A.; ANGONESE, M.; GOMES, C.; FERREIRA, S. R. S. Valorization of passion fruit (*Passiflora edulis* sp.) by-products: Sustainable recovery and biological activities. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 111, pp. 55-62, 2016.

OLIVEIRA, D. M.; BASTOS, D. H. M. Biodisponibilidade de Ácidos Fenólicos. **Química Nova**, v. 34, n. 6, pp. 1051-1056, 2011.

OLIVEIRA, M. S. **Estudo fitoquímico de *Pavonia glazioviana* Gurke (Malvaceae), avaliação antimicrobiana dos seus compostos e semi-síntese de análogos do sal de criptolepina com determinação das suas atividades microbiológica**. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2019.

Organização Mundial da Saúde (OMS), (2017, 27 de fevereiro).

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. Introdução à espectroscopia. **Cengage Learning**, 2015.

PEREIRA, F. M. S.; ARAÚJO, S. H.; CUNICO, C. Mapeamento de áreas propensas ao risco ambiental no Município de Santa Rita (PB) pelo uso de Sistema de Informações Geográficas. **Revista de Geociências do Nordeste**, v. 05, 2019.

PEREIRA, I. S. P.; RODRIGUES, V. F.; VEGA, M. R. V. Flavonoides do Gênero *Solanum*. **Revista Virtual Química**, v. 08, n. 01, pp. 04-26, 2016.

PERRY, S. C. Arthropod pest control composition and method for its use. **United States patent US 20140303262**, Oct 9, 2014.

PINHEIRO-HUBINGER, L.; RIBOLI, D. F. M.; ABRAÃO, L. M.; FRANCHI, E. P. L. P.; CUNHA, M. L. R. S. Coagulase-negative *Staphylococci* clones are widely distributed in the hospital and community. **Pathogens**, v. 10, p. 792, 2021.

PORDEUS, S. M. **Estudo taxonômico e síndrome de dispersão de Malvoideae Burnett (Malvaceae) no agreste Paraibano, Nordeste do Brasil**. Dissertação (Mestrado em Ecologia e Conservação) – Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande/PB, 2016.

PRASCH, S.; BUCAR, F. Plant derived inhibitors of bacterial efflux pumps: an update. **Phytochemistry Reviews**, 2015.

PREMAMALINI, P.; SHARMILA, S. Ethnomedicinal Perspectives of Botanicals Used by the People of Pavalamalalai, Gobi, Erode District, Tamil Nadu for Curing Various Ailments. **International Journal of Advanced Herbal Science and Technology**, v. 3, pp. 67-75, 2017.

PUCKHABER, L. S.; STIPANOVIC, R. D.; BOST, G. A. Analyses for Flavonoid Aglycones in Fresh and Preserved *Hibiscus* Flowers. **Herbs, Medicinals and Aromatics**, pp. 556-563, 2002.

QUANG, D. N.; PHAM, C. T.; LE, L. T. K.; TA, Q. N.; DANG, N. K.; HOANG, N. T.; PHAM, D. H. Cytotoxic constituents from *Helicteres hirsuta* collected in Vietnam. **Natural Products Research**, p. 1478, 2018.

RABBI, F. **Biological screening and phytochemical studies of *Sterculia diversifolia* (G. Don) stem bark and leaves**. Tese (Doutorado em Filosofia Farmacêutica) - Universidade de Peshawar. Peshawar/Paquistão, 2017.

RAHIM, A.; SAITO, Y.; MIYAKE, K.; GOTO, M.; CHEN, C. H.; ALAM, G.; MORRIS-NATSCHKE, S.; LEE, K. H.; NAKAGAWA-GOTO, K.; Kleinhospitine E and Cycloartane Triterpenoids from *Kleinhovia hospita*. **Journal of Natural Products**, v. 81, pp. 1619-1627, 2018.

RAMPRASAD, R.; ANIL, N.; SHAHUL HAMEED, S.; SHIFAMA, J. M. R.; VENKATESHAN, N.; *In-vitro* antiurolithiatic activity of aqueous extract *Pavonia lasiopetala*. **Journal of Drug Delivery & Therapeutics**, v. 09, n. 02, pp. 102-104, 2019.

RAYAR, A.; AEGANATHAN, R.; ILAYARAJA, S.; PRABAKARAN, K.; MANIVANNAN, R. Anti-microbial and Anti-Inflammatory Activity of Bioactive Components of *Pavonia odorata* Wild. **American Journal of Phytomedicine and Clinical Therapeutics**, v. 03, n. 01, pp. 79-87, 2015.

REGINATO, F. Z.; SILVA, A. R. H.; BAUERMANN, C. L. F. Avaliação do uso de flavonoides no tratamento da inflamação. **Revista Cubana de Farmácia**, v. 49, n. 03, pp. 569-582, 2015.

RIAZ, A.; RASUL, A.; HUSSAIN, G.; ZAHOR, M. K.; JABEEN, F.; SUBHANI, Z.; YOUNIS, T.; ALI, M.; SARFRAZ, I.; SELAMOGLU, Z. Astragalin: A Bioactive Phytochemical with Potential Therapeutic Activities. **Advances in Pharmacological Sciences**, 2018.

ROCHA, L. P. B.; ALVES, J. V. O.; AGUIAR, I. F. S.; SILVA, F. H.; SILVA, R. L.; ARRUDA, L. G.; NASCIMENTO-FILHO, E. J.; BARBOSA, B. V. D. R.; AMORIM, L. C.; SILVA, P. M.; SILVA, M. V. Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 10, 2021.

ROCKENBACH, I. I. **Compostos fenólicos, ácidos graxos e capacidade antioxidante do bagaço da vinificação de uvas tintas (*Vitis vinifera* L. e *Vitis labrusca* L.)**. Dissertação (Mestrado em Ciências dos Alimentos) - Universidade Federal de Santa Catarina, Florianópolis/SC, 2008.

SAHIDIN, I.; BAHRUN, A.; TAUFIK, M.; YODHA, A. W. M.; SABANDAR, C. W.; IMRAN, I.; KADIDAE, L. O.; DARMAWAN, A.; WIDODO, H.; DIANTINI, A. Chemical Constituents of *Persicaria sagittata* (L.) H. Gross: Antioxidant Activity and Chemotaxonomy Significance. **Journal of Natural Pharmaceutical Products**, v. 15, n. 01, 2020.

SAITO, S.; SILVA, G.; SANTOS, R. X.; GOSMANN, G.; PUNGARTNIK, C.; BRENDDEL, M. Astragalin from *Cassia alata* induces DNA adducts *in vitro* and repairable DNA damage in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 13, pp. 2846-2862, 2012.

SANTOS, W. M.; SECOLI, S. R. Impacto econômico do tratamento de pacientes infectados com *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase. **Einstein**, v. 17, n. 04, pp. 01-08, 2019.

SARAVANAN, P.; CHANDRAMOHAN, G.; MARIAJANCYRANI, J.; SHANMUGASUNDARAM, P. GC-MS Analysis of phytochemical constituents in ethanolic bark extract of *Ficus religiosa* Linn. **International Journal Pharmaceutical Sciences**, v. 06, pp. 457-460, 2014.

SATHISHKUMAR & ANBARASU. Ethnnomedicinal plants of Gopalswamy Hills, Western Ghats, Coimbatore district, Tamilnadu. **International Journal of Plant, Animal and Environmental Sciences**, v. 10, pp. 06-12, 2019.

SCHAFRANSKI, K. **Extração e caracterização de compostos fenólicos de folhas de amoreira preta (*Morus Nigra* L.) e encapsulamento em esferas de alginato**. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Tecnológica Federal do Paraná. Ponta Grossa/PR, 2019.

SILVA, D. A.; COSTA, D. A.; SOUZA, M. F. V.; AGRA, M. F.; MEDEIROS, I. A.; BARBOSA-FILHO, J. M.; BRAZ-FILHO, R. Flavonoides Isolados de *Herissantia tiubae* (K. Shum) Brizicky (Malvaceae) e testes farmacológicos preliminares do canferol 3,7-di-O- α -L-ramnopiranosídeo. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 15, n. 01, pp. 23-29, 2005.

SILVA, D. A.; FALCÃO-SILVA, V. S.; GOMES, A. Y. S.; COSTA, D. A.; LEMOS, V. S.; AGRA, M. F.; BRAZ-FILHO, R.; SIQUEIRA-JUNIOR, J. P.; SOUZA, M. F. V. Triterpenes and phenolic compounds isolated from the aerial parts of *Herissantia tiubae* and evaluation of 5,4'-dihydroxy-3,6,7,8,3'-pentamethoxy flavone as a modulator of bacterial drug resistance. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 04, p. 279-284, 2009.

SILVA, D. A.; SILVA, T. M. S.; LINS, A. C. S.; COSTA, D. A.; CAVALCANTE, M. S. C.; MATIAS, W. N. M.; SOUZA, M. F. V.; BRAZ-FILHO, R. Constituintes químicos e atividade antioxidante de *Sida galheirensis* Ulbr. (Malvaceae). **Química Nova**, v. 26, n. 06, pp. 1250-1254, 2006.

SILVA, M. R. M. **Malvaceae s. l. Juss. Da Serra Negra, Minas Gerais, Brasil**. Dissertação (Mestrado em Ecologia Aplicada ao Manejo e Conservação de Recursos Naturais) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora/MG, 2014.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrométrica de Compostos Orgânicos. 7ª ed. **LTC**, 2005.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. *Farmacognosia: Do Produto Natural ao Medicamento*. 1ª ed. Porto Alegre: **Artmed**, 2017.

SINNIAH, B. Insecticidal effect of aliphatic alcohols against aquatic stages of *Aedes* mosquitoes. **Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 77, pp. 35-38, 1983.

SOTELO, A.; VILLAVICENCIO, H.; MONTALVO, I.; GONZALEZ-GARZA, T. Gossypol content on leaves and seeds from some Wild Malvaceae species. **African Journal of Traditional**, v. 02, n. 01, pp. 04-12, 2005.

SOUSA, A. B. A.; RAMALHO, F. L.; CAMARGO, B. Prevalência de Infecções nosocomiais ocasionadas por *Klebsiella pneumoniae* produtora de carbapenemase (KPC) em indivíduos hospitalizados. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 03, n. 02, pp. 1915-1932, 2020.

SOUSA, A. P.; NUNES, M. K. S.; OLIVEIRA, M. S.; FERNANDES, D. A.; FERREIRA, M. D. L.; CORDEIRO, L. V.; SOUZA, H. D. S.; SOUZA, M. F. V.; PESSOA, H. L. F.; OLIVEIRA-FILHO, A. A.; SILVEIRA E SÁ, R. C. Avaliação *in silico* e *in vitro* dos flavonoides vitexina, tilirosídeo e 5,7-dihidroxi-3,8,4'-trimetoxi: Avaliação do FPS e predição da atividade anticâncer. **Scientia Plena**, v. 16, n. 12, 2020.

SOUSA, A. P.; OLIVEIRA, M. S.; FERNANDES, D. A.; FERREIRA, M. D. L.; CORDEIRO, L. V.; SOUZA, H. D. S.; SOUZA, M. F. V.; PESSOA, H. L. F.; OLIVEIRA-FILHO, A. A.; SILVEIRA E SÁ, R. C. Properties of vitexin, tiliroside and 5,7-dihydroxy-3,8,4'-trimethoxy flavonoids in the treatment of diseases of the female reproductive system: an *in silico* approach. **Scientific Electronic Archives**, v. 13, n. 03, 2021.

SOUSA, A. T. H. I.; MAKINO, H.; BRUNO, V. C. M.; CANDIDO, S. L.; NOGUEIRA, B. S.; MENEZES, I. G.; NAKAZATO, L.; DUTRA, V. Perfil de resistência antimicrobiana de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de animais domésticos e silvestres **Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia**, v. 71, n. 02, pp. 584-593, 2019.

STEVENS, P. F. Angiosperm Phylogeny Website. Version 14, 2017. Disponível em: <http://www.mobot.org/MOBOT/research/APweb/> Acesso: 09 jan. 2022.

TELES, D. G.; COSTA, M. M. Estudo da ação antimicrobiana conjunta de extratos aquosos de Tansagem (*Plantago major* L., Plantaginaceae) e Romã (*Punica granatum* L., Punicaceae) e interferência dos mesmos na ação da amoxicilina *in vitro*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 02, pp. 323-328, 2014.

TELES, Y. C. F. **Estudo fitoquímico de *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl (Malvaceae) e desenvolvimento de metodologia analítica para quantificação do seu marcador químico**. Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos) - Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa/PB, 2015.

TELES, Y. C. F.; CHAVES, O. S.; AGRA, M. F.; BATISTA, L. M.; QUEIROZ, A. C.; ARAÚJO, M. V.; ALEXANDRE-MOREIRA, M. S.; BRAZ-FILHO, R.; SOUZA, M. F. V. Chemical constituents from *Sidastrum paniculatum* and evaluation of their leishmanicidal activity. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 25, pp. 363-368, 2015.

TELES, Y. C. F.; GOMES, R. A.; SILVA-OLIVEIRA, M.; LUCENA, K. L.; NASCIMENTO, J. S.; AGRA, M. F.; IGOLIC, J. O.; GRAY, A. I.; SOUZA, M. F. V. Phytochemical investigation of *Wissadula periplocifolia* (L.) C. Presl and evaluation of its antibacterial activity. **Química Nova**, v. 37, n. 09, pp. 1491-1495, 2014.

THADEN, J. T.; POGUE, J. M.; KAYE, K. S. Role of Newer and Re-emerging Older Agents in the Treatment of Infections Caused by Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. **Virulence**, 2016.

THIEN, T. V. N.; DO, L. T. M.; DANG, P. H.; HUYNH, N. V.; DANG, H. P.; NGUYEN, T. T.; TRAN, K. T.; HUU, D. M. N.; THAT, Q. T. A new lignan from the flowers of *Hibiscus sabdariffa* L. (Malvaceae). **Natural Product Research**, 2019.

TINTINO, S. R. **Avaliação da inibição de bombas de efluxos em linhagens de *Staphylococcus aureus* por substâncias sintéticas de origem natural**. Tese (Doutorado em Biotecnologia) - Universidade Federal do Pernambuco, Recife/PE, 2018.

TIWARI, K. P.; MINOCHA, P. K. Pavophylline, a new saponin from the stem of *Pavonia zeylanica*. **Phytochemistry**, v. 09, n. 04, pp. 701-704, 1980.

TRACHTENBERG, A.; MUDULI, S.; SIDORYK, K.; CYBULSKI, M.; DANILENKO, M. Synergistic cytotoxicity of methyl 4-hydroxycinnamate and carnosic acid to acute myeloid leukemia cells via calcium-dependent Apoptosis Induction. **Frontiers in Pharmacology**, v. 10, n. 507, 2019.

TRONCOSO, A. T.; ALENCAR, G. A. B. C. Atualidades Em Resistência Bacteriana: Uma Revisão Bibliográfica. **Revista da Faculdade de Medicina de Teresópolis**, v. 04, n. 01, pp. 22-31, 2020.

VONGSAK, B.; SITHISARN, P.; GRITSANAPAN, W. Simultaneous HPLC quantitative analysis of active compounds in leaves of *Moringa oleifera* Lam. **Journal of Chromatographic**, v. 52, pp. 641-645, 2014.

WU, T.; HE, M.; ZANG, X.; ZHOU, Y.; QIU, T.; PAN, S.; XU, X. A structure activity relationship study of flavonoids as inhibitors of *E. coli* by membrane interaction effect. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes**, v. 1828, n. 11, pp. 2751-2756, 2013.

XIE, F. Pesticide for pest control and preparation method thereof. **CN 107691525**, 16, 2018.

XIE, Y.; YANG, W.; TANG, F.; CHEN, X.; REN, L. Antibacterial activities of flavonoids: Structure-activity relationship and mechanism. **Current Medicinal Chemistry**, v. 22, n. 01, pp. 132-149, 2015.

YANG, Z.; MA, X.; LI, Y.; XU, H.; HAN, X.; WANG, R.; ZHAO, P.; LI, Z.; SHI, C. Antimicrobial Activity and Antibiofilm Potential of Coenzyme Q0 against *Salmonella* Typhimurium. **Foods**, v. 10, p. 1211, 2021.

YUAN, S.; LI, W.; LI, Q.; WANG, L.; CAO, J.; JIANG, W. Defense responses, induced by *p*-coumaric acid and methyl *p*-coumarate, of Jujube (*Ziziphus jujuba* Mill.) Fruit against Black Spot Rot Caused by *Alternaria alternata*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 67, pp. 2801-2810, 2019.

ZHANG, X. L.; CHEN, Z. N.; HUANG, Q. F.; BAI, F. C.; NIE, J. L.; LU, S. J.; WEI, J. B.; LIN, X. Methyl Helicterate Inhibits Hepatic Stellate Cell Activation Through Modulation of Apoptosis and Autophagy. **Cellular Physiology and Biochemistry**, v. 51, pp. 897-908, 2018.