

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 26/04/2018.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CÂMPUS DE ARARAQUARA
Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas

MARCELO JOSE DIAS SILVA

ESTUDO FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DOS EXTRATOS
DAS FOLHAS DE *Mimosa caesalpiniiifolia* Benth

ORIENTADOR: Prof. Dr. Wagner Vilegas

CO-ORIENTADOR: Prof. Dr. Marcelo Aparecido da Silva

Araraquara-SP
2016

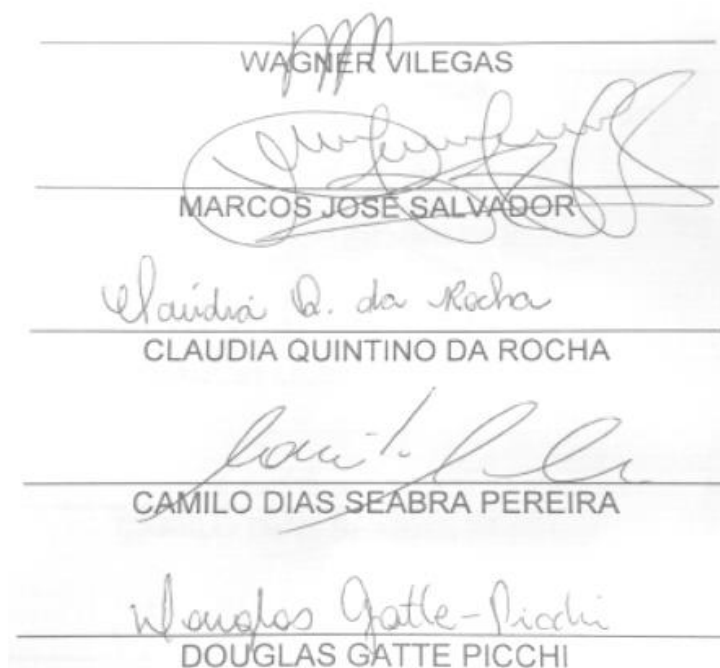
MARCELO JOSE DIAS SILVA

ESTUDO FITOQUÍMICO E BIOLÓGICO DOS EXTRATOS
DAS FOLHAS DE *Mimosa caesalpiniiifolia* Bentham

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Área de Pesquisa e Desenvolvimento de Fármacos e Medicamentos, da Faculdade de Ciências Farmacêuticas, UNESP, como requisito para a obtenção do título de Doutor em Ciências Farmacêuticas.

Araraquara, 26 de abril de 2016.

BANCA EXAMINADORA



WAGNER VILEGAS

MARCOS JOSÉ SALVADOR

CLAUDIA QUINTINO DA ROCHA

CAMILO DIAS SEABRA PEREIRA

DOUGLAS GATTE PICCHI

Araraquara-SP
2016

Ficha Catalográfica

Elaborada Pelo Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
UNESP – Campus de Araraquara

S586e

Silva, Marcelo José Dias

Estudo fitoquímico e biológico dos extratos das folhas de *Mimosa caesalpiniiifolia* Benthham / Marcelo José Dias Silva. – Araraquara, 2016
120 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Estadual Paulista. "Júlio de Mesquita Filho". Faculdade de Ciências Farmacêuticas. Programa de Pós Graduação em Ciências Farmacêuticas

Orientador: Wagner Vilegas

Coorientador: Marcelo Aparecido da Silva

1. *Mimosa caesalpiniiifolia*. 2. Flavonóides. 3. Atividade anti-inflamatória. 4. Atividade antifúngica. I. Vilegas, Wagner, orient. II. Silva, Marcelo Aparecido da, coorient. III. Título.

CAPES: 40300005

SÚMULA CURRICULAR

1. Dados pessoais

Nome: Marcelo José Dias Silva
Filiação: Geraldo Afonso da Silva e Irinê Dias Silva
Naturalidade: Machado-MG
E mail: marcelo_farma05@yahoo.com.br

2. Formação acadêmica

Graduação

2005 - 2009

Universidade de Alfenas (UNIFENAS), Alfenas - MG

Curso: Farmácia

Título da Monografia: Avaliação da composição de formulações magistrais fitoterápicas como adjuvantes para emagrecimento.

Iniciação Científica: "Avaliação da atividade anti-inflamatória de extrato hidroalcoólico dos frutos de *Dillenia indica*", sob orientação do Prof. Dr. José Carlos Tavares Carvalho.

2007 - 2009

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL/MG), Alfenas - MG

Curso: Química Licenciatura (4 períodos cursados)

Iniciação Científica: "Estudo fitoquímico e antioxidante de extratos das folhas de *Morus nigra*", sob a orientação do Prof. Dr. Geraldo Alves da Silva e colaboração do Prof. Dr. Marcelo Henrique dos Santos. Bolsa: FAPEMIG.

Pós-graduação:

Mestrado

2010 - 2012 Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL/MG), Alfenas - MG

Curso: Ciências Farmacêuticas

Título da Dissertação: "Caracterização química e avaliação biológica do extrato e frações de *Mimosa caesalpiniiifolia* BENTH. (MIMOSACEAE) "

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Ap. da Silva

Especialização - Modalidade Residência

2010 - 2012

Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL/MG), Alfenas - MG

Curso: Saúde da Família - Sistema Único de Saúde - SUS

Título da Monografia: "Grupo de apoio terapêutico ao tabagismo do Sistema Único de Saúde - SUS"

Orientador: Profa. Dra. Walnéia Ap. de Souza e Profa. Dra. Sueli Leiko T. Goyata

Bolsa: Ministério da Saúde

Doutorado sanduíche

2014 - 2015

Universidad de Cádiz (UCA)

Título da Tese: Extratos padronizados para o tratamento de doenças crônicas: *Mimosa* spp

Orientador: Profa. Dra. Ana Maria Simonet Morales e Prof. Dr. Francisco Antonio Macías Domínguez. Bolsa: CAPES (Proc. BEX 14303/13-2)

3. Publicações

1. OLIVEIRA, D.P.; LACERDA, I.C.A.; **SILVA, M.J.D.**; SILVA, G.A.; SILVA, M.A.. Estudo do perfil microbiológico da matéria-prima e do produto acabado de *Rhamnus purshiana* e *Baccharis trimera* obtidos de diferentes farmácias de manipulação na cidade Divinópolis-MG. **Revista Brasileira de Farmácia**. 2016
2. YUJRA, V.Q.; MORETTI, E.G.; CLAUDIO, S.R.; **SILVA, M.J.D.**; VILEGAS, W.; OSHIMA, C.T.F.; RIBEIRO, D.A.. Acute crack-cocaine exposure induces genomic damage in multiple organs of rats. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 23, p. 8104-8112, 2016.
3. MORETTI, E.G.; YUJRA, V.Q.; CLAUDIO, S.R.; **SILVA, M.J.D.**; OSHIMA, C.T.F.; RIBEIRO, D.A.. Genotoxicity and mutagenicity induced by acute crack-cocaine exposure in mice. **Drug and Chemical Toxicology**, v. 29, p. 1-4, 2015.
4. **SILVA, M.J.D.**; VILEGAS, W.; SILVA, M.A.; GOMES DE MOURA, C.F.; RIBEIRO, F.A.P.; SILVA, V.H.P.; RIBEIRO, D.A.. Mimosa (*Mimosa caesalpiniiifolia*) Prevents Oxidative DNA Damage Induced By Cadmium Exposure In Wistar Rats. **Toxicology Mechanisms and Methods**, v. 24, p. 1-30, 2014.
5. **SILVA, M.J.D.**; MOURA, C.F.G.; SILVA, V.H.P.; SILVA, M.A.; VILEGAS, W.; RIBEIRO, D.A.. Ethanolic extract of *Mimosa caesalpiniiifolia* leaves: Modulates chemically induced genotoxicity by cadmium exposure in liver and blood cells of rats. **Planta Medica**, 80 - P1L30, 2014.
6. **SILVA, M.J.D.**; CARVALHO, A.J.S.; ROCHA, C.Q.; VILEGAS, W.; SILVA, M.A.; GOUVÊA, C.M.C.P.. Ethanolic extract of *Mimosa caesalpiniiifolia* leaves: Chemical characterization and cytotoxic effect on human breast cancer MCF-7 cell line. **South African Journal of Botany**, v. 93, p. 64-69, 2014.
7. MOREIRA, M.E.C.; PEREIRA, R.G. F.A.; **SILVA, M.J.D.**; DANIELLE F.; GONTIJO, V.S.; Guiste-Paiva, A., VELOSO, M.P.; DORIGUETTO, A.C.; NAGEM, T.J.; SANTOS, M.H.; Analgesic and Anti-Inflammatory Activities of the 2,8-Dihydroxy-1,6-Dimethoxyxanthone from *Haploclathra paniculata* (Mart) Benth. (Guttiferae). **Journal of Medicinal Food**, v. 17, p. 686-693, 2014.
8. SILVA, V.H.P.; MOURA, C.F.G.; RIBEIRO, F.A.P.; CESAR, A; PEREIRA, C.D.S.,; **SILVA, M.J.D.**; VILEGAS, W.; RIBEIRO, D.A.. Genotoxicity and cytotoxicity induced by municipal effluent in multiple organs of Wistar rats. **Environmental Science and Pollution Research International**, v. 21, p. 13069-13080, 2014.
9. TAKAMATSU, G.,S.L.; **SILVA, M.J.D.**; SOUZA, W.A.; CARDOSO, P.M.H.M.; BEIJO, L. A.. IMPACTO DO PROGRAMA DE APOIO AO TABAGISTA DE UM MUNICÍPIO DO SUL DE MINAS GERAIS, BRASIL. **Ciencia y Enfermería**, v. 20, p. 77-88, 2014.
10. **SILVA, M.J.D.**; ENDO, L.H.; DIAS, AMANDA L.T.; ALVES-DA-SILVA, G.; DOS SANTOS, M.H., SILVA, M.A.. Avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos e frações orgânicas de *Mimosa caesalpiniiifolia* Benth. (Mimosaceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, p. 267-274, 2012.

11. PADILHA, M.M.; VILELA, F.C.; ROCHA, C.Q.; **SILVA, M.J.D.**; SONCINI, R.; DOS SANTOS, M.H.; Alves-da-Silva, G.; Giusti-Paiva, A.. Antiinflammatory properties of *Morus nigra* leaves. ***Phytotherapy Research***, v. 24, p. 1496-500, 2010.

12. PADILHA, M.M.; VILELA, F.C.; **SILVA, M.J.D.**; SANTOS, M. H.; ALVES-DA-SILVA, G.; GIUSTI-PAIVA, A.. Antinociceptive Effect of the Extract of *Morus nigra* Leaves in Mice. ***Journal of Medicinal Food***, v. 12, p. 1381-1385, 2009.

4. Artigos submetidos

1. GARCÍA, T. H.; ROCHA, C. Q.; **SILVA, M. J. D.**; PINO, L.; BARRIO, G. R.; ROQUE, A.; PÉREZ, C.; SANTOS, L. C.; SPENGLER, I., VILEGAS, W. Detection and identification of flavonoids from the leaves and flowers of *Ageratina havanensis* (Kunth) R.M.King & H.Rob. by FIA-ESI-IT-MSⁿ and UPLC/ESI-MS/MS. ***Industrial Crops and Products***, 2015.

5. Participação em eventos científicos

Participamos de 8 eventos internacionais e 18 eventos nacionais, com a apresentação de 25 resumos, todos em forma de pôsteres.

6. Orientações de Iniciação Científica

1. Marina Teixeira Achkar, Bacharelado em Biologia. Câmpus Experimental do Litoral Paulista, São Vicente - SP; Bolsista FAPESP.
2. Gabriela Machado Novaes. Bacharelado em Biologia. Câmpus Experimental do Litoral Paulista, São Vicente - SP; Bolsista CNPq.

7. Outras informações

2014 - Aprovado no concurso de Prof. substituto na área de Botânica Disciplina: Morfologia Vegetal: Órgãos Vegetativos, Campus do Litoral Paulista-UNESP. Edital nº 06/2014-STAAAd/CLP, publicado no DOE de 14/01/2014, págs. 186 e 187, Seção I.

2013 - Estagio Docência na disciplina de Química Geral – Ciências biológicas Licenciatura. UNESP/CLP.

2013 - Participação na disciplina de identificação de Produtos Naturais. Ministrou uma aula (4h) sobre Taninos e Catequinas. UNESP/CLP.

AGRADECIMENTOS

Em especial aos meus orientadores e amigos Wagner Vilegas e Marcelo Ap. da Silva pelas orientações, dedicações, ensinamentos e exemplo de profissionalismo, que tanto contribuíram para minha formação;

À profa. Dra. Ana Maria Simonet Morales da Universidade de Cádiz (UCA) - Espanha pela realização dos espectros de Ressonância Magnética Nuclear, meu muito obrigado e paciência. Através dos seus conhecimentos os objetos foram alcançados com novas substâncias elucidadas;

Ao prof. Dr. Francisco António Macías da Universidade de Cádiz (UCA) - Espanha, pelo seu espírito de liderança e confiança e a todos os amigos do grupo de Alelopatia do Laboratório de Química Orgânica, pela amizade e pelos ensinamentos;

Ao prof. Dr. Daniel Araki Ribeiro do Laboratório de Toxicogenômica - Departamento de Biociências da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP). Obrigado pelos ensaios toxicológicos, pelos artigos e pela ajuda de seus alunos Carolina Foot G. de Moura e Victor Hugo Pereira da Silva;

À profa. Dra. Clélia Akiko Hiruma-Lima e seus alunos, do Laboratório de Farmacologia do Instituto de Biociências de Botucatu (UNESP), pela parceria e colaboração nos ensaios realizados;

À Dra. Ana Paula Ribeiro Paiotti do Laboratório de Patologia Molecular - Departamento de Patologia da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) - Escola Paulista de Medicina pelos ensaios de colite;

À profa Dra. Amanda L. T. Dias e à sua aluna Naiara Chaves Silva, do Laboratório de Microbiologia e Imunologia da Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Alfenas (UNIFAL/MG), pelos ensaios antifúngicos realizados;

Ao prof. Dr. João Carlos Palazzo de Mello da Universidade Estadual de Maringá (UEM) pela recepção em seu laboratório e conhecimento transmitido;

As alunas de Iniciação Científica Marina Teixeira Achkar e Gabriela Machado Novaes Gomes pela amizade e ajuda na realização dos trabalhos;

Aos amigos do Laboratório de Bioprospecção de Produtos Naturais - LBPN da UNESP/CLP de São Vicente - SP, pela convivência, ajuda e amizade construída;

À CAPES, pela bolsa concedida para realização do doutorado sanduíche - PDSE (Proc.14303/13-2);

À FAPESP, pela bolsa de doutorado concedida e pelos auxílios financeiros (Proc. 2012/18760-9);

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, pela ajuda e orientações prestadas;

À UNIFAL-MG, pelo material vegetal concedido;

E a todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho, o meu muito obrigado.

“Descobrir consiste em olhar para o que todo mundo está vendo e pensar uma coisa diferente”.

Roger Von Oech

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Caracterização morfológica das partes aéreas de <i>Mimosa caesalpiniiifolia</i> Benth. (A) Folhas compostas em folíolos. (B) Disposição dos acúleos, estípulas e baínha (C) Presença de pulvino. Fonte: Autor. 12/07/2012.	18
Figura 2	Exsicata de <i>M. caesalpiniiifolia</i> , depositada no Herbário da Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL/MG, nº 695. (A); Material vegetal (B) e EHM liofilizado (C). Fonte: Autor.	28
Figura 3	Esquema da partição do EHM das folhas de <i>Mimosa caesalpiniiifolia</i> .	29
Figura 4	Fracionamento da Fr-EtOAc e substâncias isoladas.	32
Figura 5	Perfil cromatográfico por HPLC-PDA do EHM, derivados de ácidos fenólicos (1) e flavonoides (2) e (3).	37
Figura 6	Espectros na região do UV para padrões de (A) ácido gálico e (B) quercetina.	38
Figura 7	Estrutura de um flavonol com sistema benzoil e cinamoil.	38
Figura 8	Espectro de massas de primeira-ordem, em <i>full-scan</i> , do EHM das folhas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> , modo negativo	39
Figura 9	Espectro de massas de segunda-ordem do íon precursor de m/z 289, obtido em modo negativo com energia de colisão de 25%.	40
Figura 10	Espectro de massas de segunda-ordem do íon precursor de m/z 295, obtido em modo negativo com energia de colisão de 25%.	41
Figura 11	Proposta de fragmentação do fitol, com formação dos íons m/z 278, 123, 68 e 53. (Adaptação Altoé <i>et al.</i> , 2014).	41
Figura 12	Espectro de massas de segunda-ordem do íon precursor de m/z 477, obtido em modo negativo com energia de colisão de 25%.	42
Figura 13	Espectro de massas de segunda-ordem do íon precursor de m/z 599, obtido em modo negativo com energia de colisão de 25%.	42
Figura 14	Espectro de massas de segunda-ordem do íon precursor de m/z 739 (A) e do íon produto 435 (B), e obtido em modo negativo com energia de colisão de 25%.	43
Figura 15	UPLC-MS do EHM (A) e Fr-EtOAc (B) de <i>M. caesalpiniiifolia</i> (Coluna: Hypersil GOLD (1.9 μ ; 50x2,1mm), fluxo: 300 μ L/min, 5% H ₂ O --- 100% MeOH em 15min. λ = 260 nm.	44
Figura 16	UPLC-PDA dos padrões λ = 260 nm.	47
Figura 17	Moléculas identificadas das folhas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> estudadas neste trabalho.	47
Figura 18	ESI-MS da fr.2 e fragmento de segunda ordem do íon m/z 593, energia de colisão de 25%.	50
Figura 19	ESI-MS da extração por decocção e fragmento de segunda ordem do íon m/z 197, energia de colisão de 25%.	52
Figura 20	Espectro de massas da Mimocaesalpina A, m/z 399,1083 ([M-H] ⁻).	67

Figura 21	Espectro de RMN ^1H da Mimocaesalpina A (CD_3OD , ppm, 11,7 T).	68
Figura 22	Espectro de RMN ^{13}C da Mimocaesalpina A (CD_3OD , ppm, 11,7 T).	68
Figura 23	Espectros de massas da Mimocaesalpina B, m/z 339,0505 ($[\text{M}-\text{H}]^-$).	70
Figura 24	Espectro de RMN ^1H da Mimocaesalpina B (Piridina- d_5 , ppm, 11,7 T).	71
Figura 25	Espectro de RMN ^{13}C da Mimocaesalpina B (Piridina- d_5 , ppm, 11,7 T).	71
Figura 26	Espectro HMBC da Mimocaesalpina B (Piridina- d_5 , ppm, 11,7 T).	72
Figura 27	Espectro de RMN ^1H da Mimocaesalpina B (A) (Piridina- d_5 , ppm, 11,7 T) e Mimocaesalpina C (B) (CD_3OD , ppm, 11,7 T).	74
Figura 28	Tempos de retenção das substâncias 1 e 21 determinadas no UPLC.	76
Figura 29	Análise cromatográfica do EHM a 100ppm filtrado em cartucho C18.	77
Figura 30	Análise cromatográfica do EHM a 100ppm com adição 10 μL da substância 1 à 10ppm.	78
Figura 31	Análise cromatográfica do EHM a 100ppm filtrado em cartucho C18.	78
Figura 32	Análise cromatográfica do EHM a 100ppm com adição 2 μL da substância 21 à 8ppm.	78
Figura 33	Estruturas propostas da compleção luteolina-Cd. (Adaptação Bai <i>et al.</i> , (2004).	82
Figura 34	Imagens de cometas: (A) nenhum dano genético; (B) quebra do DNA na cauda do cometa. Ampliação 40x.	86
Figura 35	Número total de micronúcleos em células ósseas de ratos intoxicados com cádmio. Grupos: (1) controle; (2) cádmio + EHM em 62,5; (3) cádmio + EHM em 125mg; (4) cádmio + EHM em 250mg; (5) cádmio + Fr-EtOAc 62,5 mg; (6) EHM 250 mg, (7) Fr-EtOAc em 62,5 mg; (8) cádmio. * $p < 0,05$ quando comparado ao grupo de cádmio (grupo 8). ** $p < 0,05$, quando comparado ao grupo controle (grupo 1).	86
Figura 36	Micronúcleos no eritrócito policromático (seta). Giensa mancha, aumento de 100x.	88
Figura 37	(A) Avaliação clínica. Massa corpórea dos animais. (B) Gráfico perda e ganho de massa corpórea dos animais do início ao final do experimento.	91
Figura 38	Análise das lesões macroscópicas em todos os grupos estudados. *G2 vs G1 ($p < 0,001$); #G4 vs G1 ($p < 0,05$) e **G5 vs G2 ($p < 0,05$). ANOVA – Tukey's (4-6 animais por grupo).	93
Figura 39	Análise das lesões macroscópicas: Comparação entre o grupo não tratado (G2) com os grupos tratados com EHM nas doses de 250 e 125 mg/kg, de forma preventiva e curativa, respectivamente. *G3 e G6 em comparação com G2 ($p < 0,05$), **G5 vs G2 ($p < 0,01$) (A) e grupos tratados com Fr-EtOAc nas doses de 50 e 25 mg/kg, de forma preventiva e curativa,	94

	respectivamente. *G7 x G2 ($p<0,05$) (B). ANOVA - Tukey's (4-6 animais por grupo).	
Figura 40	G1: observa-se cólon com aspecto dentro dos padrões de normalidade; G2: observa-se grave espessamento e encurtamento do cólon, com presença de úlceras e necrose tecidual; G3: observa-se moderado espessamento do cólon, úlceras e necrose; G4: observa-se lesão leve, pequenas úlceras; G5: observa-se moderado espessamento do cólon, úlcera e necrose; G6: observa-se leve hiperemia e úlcera focal; G7: observa-se moderado espessamento do cólon, com presença de úlceras e necrose tecidual; G8: lesão e espessamento de grau leve; G9: lesão de grau moderado; G10: lesão de grau leve.	94
Figura 41	A) G1: sem alterações histológicas; (B) G2: extensa ulceração, inflamação transmural, perda da arquitetura celular, grave espessamento da parede do cólon, área de necrose; (C) G3, (D) G5 e (E) G7: área ulcerada e espessamento da parede em menor intensidade, perda da arquitetura celular, infiltrado inflamatório; (F) G9: úlcera com necrose, distorção da arquitetura e infiltrado inflamatório (100 x).	95
Figura 42	Em aumento de 400x. Observa-se melhor o intenso infiltrado mononuclear e granulocítico na lâmina própria e na submucosa, depleção de mucina, distorção da arquitetura.	95
Figura 43	Efeito do EHM no modelo de edema da orelha induzido por xileno. Os resultados são expressos como média±S.E.M. e a significância estatística foi determinada por ANOVA seguido pelo teste de Dunnett; * $p<0,05$, ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ em comparação com o grupo de controle (veículo). Percentagem correspondente à redução da diferença média em peso (mg) da orelha no grupo de controle (veículo).	100
Figura 44	Efeito do EHM em modelo enteropooling. Os resultados são expressos como média±S.E.M. e a significância estatística foi determinada por ANOVA seguido pelo teste de Dunnett; ** $p<0,01$, *** $p<0,001$ em comparação com o grupo de controle (veículo). Percentagem correspondente à redução de fluido acumulado em relação ao grupo de controle tratado com veículo.	100

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Ocorrência dos flavonoides em espécies de <i>Mimosa</i> .	19
Tabela 2	Espécies de <i>Mimosa</i> com uso etnomedicinal e constituintes químicos.	23
Tabela 3	Rendimento de extrações de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	35
Tabela 4	Teor fenóis totais e flavonoides do EHM e Fr-EtOAc.	36
Tabela 5	MS/MS ⁿ , fragmentações realizadas durante a corrida cromatográfica.	42
Tabela 6	Substâncias isoladas e identificadas.	47
Tabela 7	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H e ¹³ C isolados de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	54
Tabela 8	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H das substâncias isoladas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	56
Tabela 9	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H das substâncias isoladas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	58
Tabela 10	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H das substâncias isoladas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	60
Tabela 11	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H das substâncias isoladas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	63
Tabela 12	Deslocamentos químicos de RMN de ¹ H e ¹³ C das substâncias isoladas de <i>M. caesalpiniiifolia</i> .	66
Tabela 13	Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e RMN ¹³ C obtidos da Mimocaesalpina A (25).	69
Tabela 14	Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C, obtidos da Mimocaesalpina B (26).	73
Tabela 15	Deslocamentos químicos de RMN ¹ H e ¹³ C, obtidos da Mimocaesalpina C (27).	75
Tabela 16	Danos no DNA (momento da cauda dos cometas) no sangue periférico e fígado de ratos tratados com EHM e Fr-EtOAc e intoxicados com cádmio.	75
Tabela 17	Ensaio do desafio (dano oxidativo ao DNA) em células do fígado de ratos tratados com EHM e Fr-EtOAc de <i>M. caesalpiniiifolia</i> e intoxicados com cádmio.	87
Tabela 18	Análise macroscópica das lesões nos diferentes grupos de estudo da colite. Valores expressos como média ± erro padrão.	93
Tabela 19	Efeito preventivo do EHM em diarreia induzida pelo modelo de óleo de rícino em camundongos.	101
Tabela 20	Concentrações inibitórias (IC ₅₀) (IC ₉₀) das frações e da Fr-EtOAc ((μg/ml).	103
Tabela 21	Concentrações inibitórias (IC ₅₀) e (IC ₉₀) das substâncias (μg/mL).	104

LISTA DE ABREVIATURAS

C-18	Reversed-Phase Octadecylsilan (Fase Reversa Octadecilsilano)
i.d.	Internal Diameter (Diâmetro Interno)
DMSO-d₆	Dimetil Sulfóxido Hexadeuterado
DPPH	2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl (2,2–difenil-1-picrilhidrazila)
d	Dubleto
dl	Dubleto largo
dd	Duplo dubleto
dq	Duplo quarteto
EHM	Extrato hidroalcólico de Mimosa 70%
ESI	Electrospray Ionization (Ionização por Electrospray)
FIA	Flow Injection Analysis (Análise por Injeção em fluxo ou Análise por Inserção Direta da Amostra)
FIA-ESI-IT-MS	Flow Injection Analysis – Electrospray Ionization - <i>Ion Trap</i> – Massa Spectrometry (Espectrometria de Massas com analisador do tipo ion-trap com interface de Ionização por Electrospray e Inserção Direta da Amostra)
Fr-EtOAc	Fração acetato de etila
Fr-BuOH	Fração butanólica
Fr-Aq	Fração aquosa
gCOSY	Gradient Correlate Spectroscopy (Espectroscopia de correlação de gradiente)
gHMBC	Gradient Heteronuclear Multiple Bond Coherence
gHSQC	Gradient Heteronuclear Single Quantum Coherence
GPC LH-20	Gel Permeation Chromatography (Cromatografia de Permeação em Gel)
HPLC	High Performance Liquid Chromatography (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência)
HRMS	High-Resolution Mass Spectrometry (Espectrômetro de Massas de Alta Resolução)
HPLC-PDA	High Performance Liquid Chromatography - Photo-Diode Array (Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada com Detector de Arranjo de Fotodiodos)
IT	<i>Ion Trap</i>
m	Multiplete
MeOH	Metanol
m/z	Relação Massa/Carga
MS	Mass Spectrometry (Espectrometria de Massas)
o	Overlap (sinais sobrepostos)
ppm	Partes por milhão
Rf	Fator de retenção
RMN ¹H	Ressonância Magnética Nuclear de Hidrogênio
RMN ¹³C	Ressonância Magnética Nuclear de Carbono 13
ROESY	Rotating Frame Overhause Effect Spectroscopy
SPE	Solid Phase Extraction (Extração em Fase Sólida)
s	Singleto
sl	Singleto largo
TNBS	2,4,6-ácido trinitrobenzeno sulfônico
TLC	Thin Layer Chromatography (Cromatografia em Camada Delgada)
UV	Ultravioleta
δ	Deslocamento químico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	17
2	OBJETIVOS	25
	CAPÍTULO 1	26
	ESTUDO FITOQUÍMICO	27
1	INTRODUÇÃO	27
2	Experimental	27
2.1	Coleta e procedimento do material vegetal	27
2.2	Preparo do extrato e obtenção das frações	28
2.3	<i>Clean up</i> do EHM e fração	29
2.4	Isolamento e identificação das substâncias químicas	30
2.4.1	Fracionamento da Fr-EtOAc	30
2.5	Espectrometria de massas e ressonância magnética nuclear	33
2.6	Quantificação de substâncias marcadoras	33
3	RESULTADOS e DISCUSSÕES	35
3.1	Extração	35
3.2	Fingerprint do EHM por HPLC-PDA	35
3.3	Elucidação estrutural e identificação	47
3.4	Quantificação de substâncias marcadoras	75
	CAPÍTULO 2	80
	ENSAIOS BIOLÓGICOS	81
1	Dano oxidativo ao DNA induzidos pela exposição ao cádmio em ratos	82
2	Colite induzida pelo 2,4,6-ácido trinitrobenzeno sulfônico (TNBS) em ratos Wistar	89
3	Atividade anti-inflamatória e antidiarréica em ratos	89
4	Atividade antifúngica das substâncias da Fr-EtOAc	102
	CONSIDERAÇÕES FINAIS	106
	PERSPECTIVAS FUTURAS	108
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109

RESUMO

Mimosa é um dos maiores gêneros da família Fabaceae e subfamília Mimosaceae, são fontes de alcaloides, ácidos fenólicos, terpenoides, carotenoides e principalmente flavonoides. Apesar da maioria das espécies serem encontradas na Caatinga e Cerrado, principalmente na região nordeste do Brasil, ainda são poucos os estudos químicos e biológicos sobre essas plantas. Por isso, neste trabalho contribuímos no conhecimento a respeito dessa família, investigando as folhas de *Mimosa caesalpiniiifolia*, indicada contra doenças inflamatórias, antimicrobianas e infecções. O extrato foi preparado por percolação com etanol 70% com rendimento em massa de 25%. Em seguida, foi fracionado usando técnicas cromatográficas convencionais. As estruturas foram identificadas por análises espectroscópicas (UPLC-MS; ESI-IT-MSⁿ e RMN de ¹H e de ¹³C). A investigação química levou à identificação de vinte e sete substâncias sendo três flavonoides descritos pela primeira vez na literatura. Na quantificação dos marcadores químicos, em 100,0 mg do extrato hidroalcoólico de *Mimosa* (EHM), há 0,82 mg de galato de etila (**1**) e 0,44 mg de cassiaoccidentalina A (**21**). No ensaio de genotoxicidade, o EHM nas doses de 62,5 e 125 mg/Kg e na fração acetato de etila (Fr-EtOAc) na dose de 62,5 mg/Kg não apresentaram efeitos tóxicos. Os resultados demonstraram que o EHM foi capaz de prevenir lesões oxidativas do DNA nas células do fígado induzidas pelo peróxido de hidrogênio *in vitro* e diminuição de danos genômicos foi detectada em células de fígado após a exposição à Fr-EtOAc. No ensaio de colite o EHM na dose de 125 mg/Kg apresentou efeito preventivo e a Fr-EtOAc na dose de 50 mg/Kg efeito terapêutico com redução na intensidade das lesões. No ensaio de edema de orelha induzido por xileno o EHM (125 e 250 mg/Kg), inibiu significativamente em 52% e 64%, respectivamente e exibiu atividade antidiarréica em 82%, induzida por óleo de rícino. No ensaio antifúngico à Fr-EtOAc apresentou IC₅₀ e IC₉₀ de 31,25 e 125 µg/mL contra *Candida krusei* ATCC 6258 e 15,6 e 500 µg/mL contra *Candida glabrata* ATCC 90030. As substâncias galato de etila (**1**) apresentou IC₅₀ de 30 µg/mL contra *Candida krusei* ATCC 6258 e 7,5 µg/mL contra *Candida glabrata* ATCC 90030 a mimocaesalpina B (**26**) apresentou seletividade para *Candida krusei* ATCC 6258 na concentração de 15 µg/mL. Esses resultados contribuíram para o conhecimento do perfil químico e biológico do extrato das folhas de *Mimosa caesalpiniiifolia*.

Palavras-chave: *Mimosa caesalpiniiifolia*, flavonoides, atividade anti-inflamatória, antifúngica.

ABSTRACT

Mimosa is family Fabaceae and subfamily Mimosaceae, are sources of alkaloids, phenolic acids, terpenoids, carotenoids and flavonoids mainly. Although most species are found in Caatinga and Cerrado, especially in northeastern Brazil, there are few chemical and biological studies on these plants. Therefore, this work contribute knowledge about this family, investigating the leaves of *Mimosa caesalpiniiifolia* indicated against inflammatory, antimicrobial and infections. The extracts were prepared by percolation with 70% ethanol to yield 25% mass. Then they were fractionated using conventional chromatographic techniques. The structures were identified by spectroscopic analysis (UPLC-MS, ESI-IT-MSⁿ and ¹H NMR and ¹³C). The chemical research led to the identification of twenty-seven substances with three flavonoids first described in the literature. In quantification of chemical markers in 100.0 mg of the hydroalcoholic extract of *Mimosa* (EHM), there are 0.82 mg of ethyl gallate (**1**) and 0.44 mg cassiaoccidentalina A (**21**). In the genotoxicity test, the EHM at doses of 62.5 and 125 mg/kg and the ethyl acetate fraction (Fr-EtOAc) at a dose of 62.5 mg/kg showed no toxic effects. The results showed that the EHM was able to prevent oxidative DNA damage in liver cells induced by hydrogen peroxide in vitro and decreased DNA damage was detected in liver cells following exposure to Fr-EtOAc. In the EHM colitis test in a dose of 125 mg/kg showed a preventive effect and Fr-EtOAc 50 mg / kg therapeutic effect with a reduction in the intensity of the lesions. In the test ear edema induced by the EHM xylene (125 and 250 mg/kg) significantly inhibited 52% and 64%, respectively, and exhibited 82% antidiarrheal activity induced by castor oil. In the antifungal assay FR-EtOAc showed IC₅₀ and IC₉₀ of 31,25 and 125 ug/ml against *Candida krusei* ATCC 6258, and 15.6 and 500 ug/ml against *Candida glabrata* ATCC 90030. The ethyl gallate substances (**1**) showed IC₅₀ 30 ug/ml against *Candida krusei* ATCC 6258 and 7.5 ug/ml against *Candida glabrata* ATCC 90030 mimocaesalpina B (**26**) showed selectivity for *Candida krusei* ATCC 6258 at a concentration of 15 ug/ml. These results contributed to the knowledge of the chemical and biological profile of the extracts of the leaves of *Mimosa caesalpiniiifolia*.

Keywords: *Mimosa caesalpiniiifolia*, flavonoids, anti-inflammatory, antifungal.

1 INTRODUÇÃO

O aumento da expectativa de vida tem elevado a demanda por medicamentos para doenças crônicas com ação no trato digestório, diabetes e doenças inflamatórias. O uso de extratos vegetais padronizados com comprovada eficácia e segurança tem apresentado resultados surpreendentes em pesquisas relacionadas ao tratamento dessas doenças.

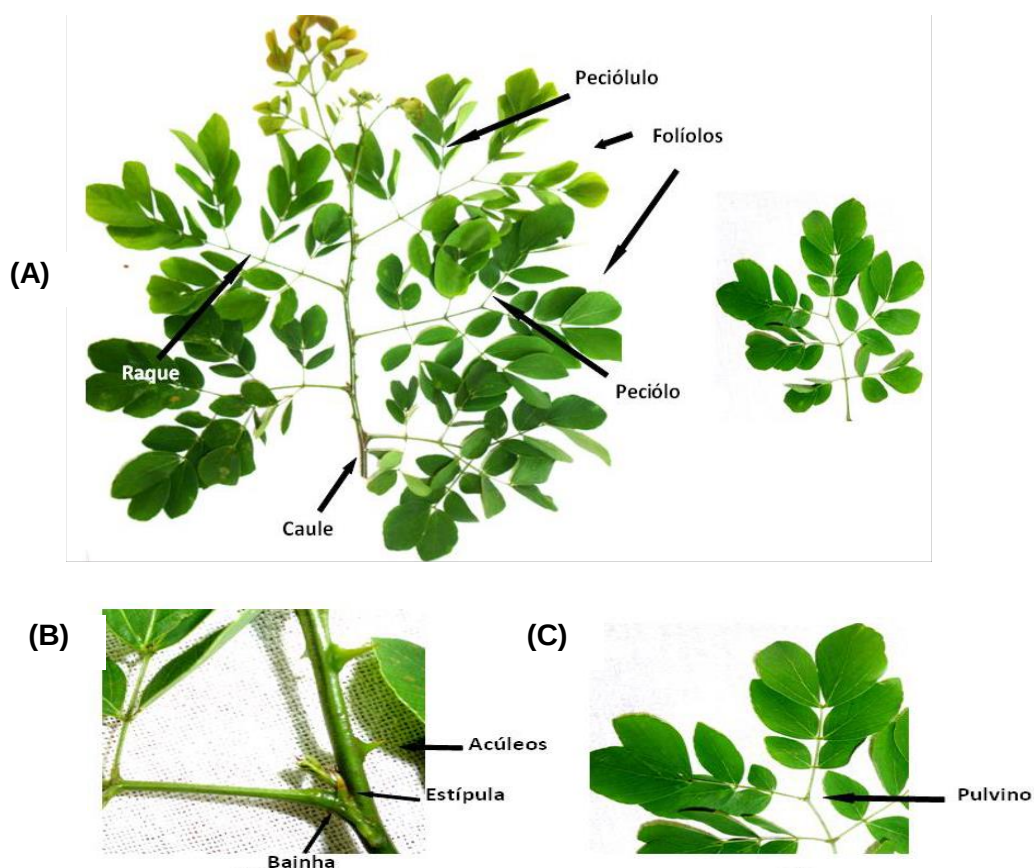
A abordagem químico-farmacológica integrada “contribui para o desenvolvimento de novos medicamentos fitoterápicos, fato importante para a diminuição da dependência nacional à importação de fármacos e medicamentos”. As indústrias farmacêuticas estão à procura de substâncias derivadas de plantas – antes que seus segredos etnofarmacológicos desapareçam completamente. Além disso, a maioria dos medicamentos é empregada apenas localmente, pois apenas 1% das espécies conhecidas de plantas foi investigada pela ciência. Um dos motivos é que as plantas são bons laboratórios químicos, produzindo misturas de substâncias bastante complexas (FUMAGALI *et al.*, 2013). Isso motivou desenvolvimento de estratégias, tanto químicas, quanto farmacológicas, para a descoberta de novas substâncias com atividade biológica: o uso de técnicas mais sensíveis e de testes *in vitro* que empregam microvolumes permite a triagem dos extratos vegetais sem a necessidade de realizar experimentos com animais. Na parte química, o desenvolvimento das técnicas cromatográficas ampliou as possibilidades de isolamento e reconhecimento de princípios ativos de forma extremamente eficiente (ROZET *et al.*, 2012).

Dentre as substâncias bioativas mais estudadas atualmente, estão os flavonoides, que constitui o “mais importante” grupo de substâncias fenólicas. Os flavonoides glicosilados podem auxiliar na prevenção de doenças crônicas, processos inflamatórios, anticarcinogênicos, além de atividades antibacterianas e antivirais, os quais refletem-se diretamente na prevenção e tratamento de várias doenças, principalmente as cardiovasculares (SERNA-SALDÍVAR *et al.*, 2015).

Mimosa caesalpiniiifolia pertence ao gênero *Mimosa* (Fabaceae) distribui-se por todo o mundo, sendo a região Neotropical, na qual o Brasil Central é considerado um dos maiores centros de diversidade (SILVA e TOZZI, 2011). De

acordo com o levantamento fitogeográfico realizado por Erbano e Duarte (2012), *Mimosa* spp é amplamente distribuída no Cerrado, com 189 espécies. É o gênero mais abundante da subfamília nesse bioma, onde 140 espécies de *Mimosa* (74%) são restritas no Cerrado e, do total, 91 (50%) são endêmicas. *Mimosa caesalpiniiifolia* (Fig. 1) é conhecida popularmente como “sabiá” ou “cerca viva” é empregada na arborização e encontra-se com grande predominância em rodovias e estradas do Estado de São Paulo. É uma árvore perenifólia, nativa do nordeste brasileiro que pode chegar a 10 m de altura (CARVALHO, 2007).

Figura 1. Caracterização morfológica das partes aéreas de *Mimosa caesalpiniiifolia* Benth. (A) Folhas compostas em folíolos. (B) Disposição dos acúleos, estípulas e bainha (C) Presença de pulvino. Fonte: Autor. 12/07/2012.



Suas folhas verdes ou secas são forrageiras e servem, portanto, como fonte de alimento para ruminantes, possui alto valor nutricional, contendo

aproximadamente 17% de proteína. Usada na medicina popular em tratamentos de doenças respiratórias crônicas, circulatórias e em processos inflamatórios (LORENZI *et al.*, 2006; BEZERRA *et al.*, 2009). A presença de tricomas tectores é marcante nesta espécie que são importantes na adaptação a ambientes com baixa umidade, pois eles mantêm uma superfície saturada em vapor d'água sobre a folha, o que ajuda na diminuição da temperatura e transpiração foliar.

Piña-Rodrigues e Lopes (2001) avaliaram o potencial de extratos aquosos de *Mimosa caesalpinhiifolia* sobre a germinação de *Tabebuia serratifolia* (ipê-amarelo), demonstrando que o extrato inibiu o processo germinativo. Em estudos de Gonçalves *et al.*, (2010) encontraram 0,45% de teor de cinzas e 11% de taninos na madeira de *Mimosa caesalpinhiifolia*.

Apesar de pouco estudada quimicamente, *Mimosa caesalpinhiifolia* encontra-se inserida em um gênero para o qual já foram relatados o isolamento e caracterização de várias substâncias, como saponinas, alcaloides, terpenoides e, principalmente de flavonoides (MENG *et al.*, 2009) que apresentam uma grande variedade de atividades biológicas como antioxidante, anti-inflamatório e estão correlacionadas ao tratamento de doenças crônicas.

Em relação às espécies investigadas, os maiores números de trabalhos são atribuídos a *Mimosa pudica*. Os flavonoides identificados até então em espécies do gênero *Mimosa*, apresentam-se na forma livre ou glicosilada. A Tabela 1 apresenta os flavonoides identificados, classificados como catequina, chalconas, flavanonas, flavolignanais, flavonas e flavonóis.

Tabela 1. Ocorrência dos flavonoides em espécies de *Mimosa*.

Espécies	Flavonoides
<i>M. hostilis</i> ^{1,2}	4',6'-diidroxí-4-metoxichalcona
	4',6',4-triidroxichalcona (isoliquiritigenina)
	3',6',4-triidroxichalcona
	2',6'-diidroxí-4',4'-dimetoxichalcona
	6-hidroxí-5,4'-dimetoxiflavanona
	5,7-didroxí-4'-metoxiflavanona (isossacuranetina)
	5,4'-didroxí-7-metoxiflavanona (sacuranetina)
	5,7,4'-triidroxiflavanona (naringenina)

Tabela 1. Ocorrência dos flavonoides em espécies de *Mimosa* (continuação).

Espécies	Flavonoides
<i>M. pudica</i> 3,4,5,6,7	5,4'-diidroxi-7-O- β -D-licopiranosilflavona (apigenina-7-O- β -D-glicosídeo)
	5-hidroxi-4'-metoxi-3-O-rutinosilflavona (acacetina-7-rutinosídeo)
	5,7,4'-triidroxi-6-C-glicopiranosilflavona (isovitexina)
	5,7,4'-triidroxi-8-C-glicopiranosilflavona (vitexina)
	6,7,3',4'-tetraidroxil-8-C-[α -L-raminopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]- β -D-glicopiranosilflavona
	5,7,3',4'-tetraidroxi-6-C-[β -D-apiose-(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-glicopiranosilflavona
	5,7,3',4'-tetraidroxi-8-C-[β -D-apiose-(1 $\rightarrow$ 4)]- β -D-glicopiranosilflavona
	5,7,3',4'-tetraidroxi-8-C- β -D-glicopiranosilflavona (orientina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-6-C- β -D-glicopiranosilflavona (isoorientina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-6-C-[α -L-raminopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]- β -D-glicopiranosilflavona(2''-O-raminosilorientina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-8-C-[α -L-raminopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)] β -D-glicopiranosilflavona(2''-O-raminosilisoorientina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-6-C-[α -L-raminopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]-ucopiranosilflavona(4''-OH-maisina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-6-C-[α -L-raminopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)]-deoxixilohexos-4-ulosilflavona (cassiaoccidentalina B)
	5,7,4'-triidroxi-3-O-rutinosilflavona (nicotiflorina)
	5,7,4'-triidroxi-3-O- β -D-xilopiranosilflavona (luteolina-3-O-xilopiranosilflavona)
	7,3',4'-triidroxi-3,8-dimetoxiflavona
	5,3',4'-triidroxi-7-metoxiflavanol(7-O-metilquercetina)
	5,3',4'triidroxi-7-O- α -L-ramnopiranosilflavanol (quercetina-7-raminosídeo)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O- α -L-arabinofuranosilflavona (avicularina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O- β -D-xilopiranosilflavona (reinoutrina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O- β -D-glicopiranosilflavona (isoquercetrina)
	5,7,3',4'-tetra-hidroxi-3-O- β -D-galactopiranosilflavona (hiperina, hiperosídeo)
	5,7,3',4'-tetra-hidroxi-3-O- α -L-ramnopiranosilflavona (quercetrina)

Tabela 1. Ocorrência dos flavonoides em espécies de *Mimosa* (continuação).

Espécies	Flavonoides
<i>M. tenuiflora</i> 8,9	2',4'-diidroxi-3',4'-dimetoxichalcona (kukulkanins A)
	2',4',4'- triidroxi-3'-metoxichalcona (kukulkanins B)
	5,4'-diidroxi-7-metoxiflavanona (sacuranetina)
	5,7-diidroxi-6,4'-dimetoxiflavanona (6-metoxi-4'-O-metilnaringenina)
	5,3',4'-triidroxi-7-metoxiflavanona
	5,7,4'-triidroxi-6-metoxiflavanona (6-metoxinaringenina)
	5,4'-diidroxi-7-metoxiflavona (genkwanina)
	5,4'-diidroxi-6,7,3'-trimetoxiflavona
	5,4'-diidroxi-3,7,3'-trimetoxiflavona (pachipodol)
	5,7-diidroxi-3,4',6'-trimetoxiflavona (santina)
	5,7,4'-triidroxi-3,6'-dimetoxiflavona
	5,7,4'-triidroxi-6-metoxiflavanol (6-metoxicanferol)
<i>M. pigra</i> ⁶	5,7-diidroxi-4'-metoxiflavona (acacetina)
	5,7,4'-triidroxiflavona (apigenina)
	5,7,3',4'-tetraidroxiflavona (luteolina)
	5,4'-diidroxi-3-di-O- α -L-ramnopiranosilflavona (canferol-3,7-diraminosídeo)
	5,7,4'-triidroxiflavanol (canferol)
	5,7,4'-triidroxi-3-O- α -L-ramnopiranosilflavona (canferol-3-raminosídeo)
	5,7,4'- triidroxi-3-O-(2''-cinamil)- β -(1 $\rightarrow$ 2)-D-glicopiranosil- α -D-glicopiranosilflavona (canferol-3-O-cinamilsoforosídeo)
	5,3',4'-triidroxi-7-metoxiflavanol(7-O-metilquercetina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O- α -L-ramnopiranosilflavona (quercetrina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O-(4''-acetil)- α -L-arabinopiranosilflavona(quercetina-3-O-acetilarabinopiranosídeo)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O-(6''-acetil)- β -D-galactopiranosilflavona(quercetina-3-O-acetilgalactopiranosídeo)
	5,7,3',4',5'-pentaidroxi-3-O- β -D-glicopiranosilflavona (miricetina-3-O-glicopiranosídeo)
<i>M. xanthocentra</i> 11,12	5,7,3',4',5'-pentaidroxi-3-O-(4''-acetil)- β -D-xilopiranosilflavona (miricetina-3-O-acetilxilosídeo)
	5,7,4'-triidroxi-6- β -D-ramnopiranosilflavona (isovitexina-O-2''-ramnopiranosídeo)
	5,7,4'-triidroxi-8- β -D-ramnopiranosilflavona (vitexina-2''-O-ramnopiranosídeo)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O- α -L-arabinofuranosilflavona (avicularina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O- β -D-xilopiranosilflavona (reinoutrina)

Tabela 1. Ocorrência dos flavonoides em espécies de *Mimosa* (continuação).

Espécies	Flavonoides
<i>M. diplotricha</i> ¹³	2'-hidroxi-7,4',5'-trimetoxiflavona (diplotrina C)
	7,4'-diidroxi-5,3'-dimetoxiflavona (5,3'-di-O-metilluteolina)
	5,7,3',4'-tetraidroxiflavona (luteolina)
	5,2'-diidroxi-7,4',5'-trimetoxiflavona (hernancorizina)
	5,7,3',4'-tetraidroxiflavonol (quercetina)
	7,3',4'-triidroxi-3,8-dimetoxiflavona
	3'-hidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (diplotrina A)
	2'-hidroxi-3,7,8,4',5'-pentametoxiflavona
	2',5'-diidroxi-3,7,8,4'-tetrametoxiflavona (diplotrina B)
	5,7,3',4',5'-pentaidroxi-3-O-β-D-xilopiranosilflavona (miricetina-3-O-xilopiranosídeo)
	4-hidroxi-3,10,11-trimetoxiisocromeno-[4,3-b]-cromen-7(5 <i>H</i>)-ona (diplotasina)
	Flavonolignana (5"-metoxiidnocarpin)
	5,7,4'-triidroxi-3-O-α-L-ramnopiranosilflavona (canferol-3-raminosídeo)
<i>M. artemisiana</i> ^{14, 15}	5,4'-diidroxi-6,7-dimetoxiflavonol (eupaletina)
	5,7,3',4'-tetraidroxi-3-O-α-L-ramnopiranosilflavona (quercetrina)
	5,7,3',4',5'-pentaidroxi-3-O-α-L-ramnopiranosilflavona (miricetrina)
	Flavonolignana (hidnocarpin)
	Flavonolignana (O-metildnocarpin)
	Flavonolignana (5"-metoxiidnocarpin)
	Flavonolignana
<i>M. rubicaulis</i> ¹⁶	5,4'-diidroxi-6,3',5'-trimetoxi-7-O-[α-L-arabinopiranosil-(1-6)]-O-β-D-glicopiranosilflavona
<i>M. quadrivalis</i> ⁶	5-hidroxi-4'-metoxi-3-O-rutinosilflavona (acacetina-7-rutinosídeo)
	5,7,4'-triidroxi-3-O-rutinosilflavona (nicotiflorina)

¹OHSAKI, A. *et al.*, (2006); ²SILVA, A. S. L. (2002); ³LOBSTEIN, A. *et al.*, (2002); ⁴YUAN, K.; *et al.* (2007); ⁵YUAN, K., *et al.*, (2006); ⁶YUSUF, U. K., *et al.*, (2007); ⁷ZHANG, J., *et al.*, (2011); ⁸DOMINGUEZ, X. A. *et al.*, (1989); ⁹BARBOSA-FILHO, J. M., (2009); ¹⁰SULAIMAN, S. F., (2006); ¹¹CAMARGO, L. M. M., *et al.*, (2007); ¹²CAMARGO, L. M. M., *et al.*, (2009); ¹³LIN, L., (2011); ¹⁴NASCIMENTO, I. A., (2009); ¹⁵NASCIMENTO, I. A., *et al.* (2012); ¹⁶YADAVA, R. N, (1998).

Estudos etnofarmacológicos confirmaram inúmeras indicações populares para *Mimosa* (Tab. 2).

Tabela 2. Espécies de *Mimosa* com uso etnomedicinal e constituintes químicos.

Espécies	Uso popular	Constituintes químicos
<i>M. bimucronata</i> ¹	Anti-inflamatório (sementes e folhas)	Conteúdo fenólico
<i>M. hamata</i> ²	Antimicrobiano e antiviral	Ácido gálico; flavonoides; saponinas
<i>M. hostilis</i> ³	Alucinógenos (raízes)	Diterpenos raminosídeos - mimosina B e C; N,N-dimetiltriptamina; taninos condensados
<i>M. invisa</i> ^{4,5}	Antitumoral, antimicrobiano, diurético, anti-inflamatório, imunomoduladora (folhas)	4-hidroxi-3-metoxi benzaldeído; 4-hidroxi-3,5-dimetoxi benzaldeído; ácido 4-hidroxi-3-metóxi benzóico; lignana; pinosinol; β -sitosterol; lupeol; α -amirina; caenferol
<i>M. opthalmocentra</i> Benth. ^{6,7}	Antioxidantes (folhas); contra bronquite e tosse (casca do caule); alucinógeno (raiz)	β -sitosterol; N-metiltriptamina; hordenina
<i>M. paraibana</i> ⁸	Atividade citotóxica e antioxidante (partes aéreas)	β -sitosterol e estigmasterol; 15-hidroxi-feofitina A; 5,7-dihidroxi-flavanona; 3,4,5-triidroxibenzoato de etila; ácido <i>p</i> -cumárico
<i>M. scabrella</i> ^{9,10,11}	Atividade antiviral (herpes e rotavirus) e citotoxicidade em células HELA (sementes); Alivia pruridos (cascas); Estimulante digestivo e para problemas circulatórios (folhas)	Trigalactosil-pinitol; taninos; diclorometânico amoniaco triptamina; N-metiltriptamina; 2-metil,1,2,3,4-tetraidro- β -carbolina; N,N-dimetiltriptamina

¹KESTRING *et al.*, 2009; ²JAIN *et al.*, 2004. ³OHSAKI *et al.*, 2006; ⁴LARGO JÚNIOR *et al.*, 1997; ⁵AGUIAR, 2006; ⁶DAVID *et al.*, 2007; ⁷AGRA *et al.*, 2007; ⁸NUNES *et al.*, 2008; ⁹SANZ-BISET *et al.*, 2009. ¹⁰CHRESTANI *et al.*, 2009; ¹¹NOLETO *et al.*, 2013.

Tabela 2. Espécies de *Mimosa* com uso etnomedicinal e constituintes químicos (continuação).

Espécies	Uso popular	Constituintes químicos
<i>M. acutistipula</i> ^{12,13}	Bebida alucinógena (vinho de jurema); tratamento de infecções geniturinário	N-metiltryptamina; N,N-dimetiltryptamina
<i>M. adenocarpa</i> ¹⁴	Úlcera	
<i>M. albida</i> ¹⁵	Doenças estomacais, insônia, dores no corpo	isorientina; orientina; isovitexina; vitexina
<i>M. dystachia</i> ¹⁵	Feridas na pele e sangramento na boca	
<i>M. lacerata</i> ¹⁵	Feridas na boca	
<i>M. pudica</i> ^{12,16,17,18}	Purgativa; emética; reumatismo; difteria; tumores; leucorreia; tônico; gonorreia; furúnculo; feridas, asma, diarreia, sedativo	5,7,3',4'-tetraidroxi-6-C-[β-D-apiose-(1→4)]-β-D-glicopiranosil flavona; isorientina; orientina; isovitexina; vitexina
<i>M. pigra</i> ¹⁹	Contraceptivo (raízes)	Caempferol; quercetina; apigenina; acacetina; triterpeno glicosídeo
<i>M. velloziana</i> ¹²	Purgativa; reumatismo; difteria; contra tumores e furúnculos; leucorreia; gonorreia.	

¹²MORS *et al.*, 2000; ¹³AGRA & DANTAS, 2006; ¹⁴COELHO & Da SILVA, 2003; ¹⁵DHILLION & CAMARGO-RICALDE, 2005; ¹⁶GIRISH *et al.*, 2004; ¹⁷AHMAD & ISMAIL, 2003; ¹⁸ZHANG J. *et al.*, 2011; ¹⁹SANZ-BISET, *et al.*, 2009.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A partir do perfil químico por HPLC-PDA, da triagem fitoquímica e do estudo por LC-MS e ESI-IT-MSⁿ se pôde verificar que não existe diferença significativa nos perfis químicos do EHM e Fr-EtOAc de *M. caesalpiniiifolia*, onde foram verificados principalmente a presença de flavonoides e ácidos fenólicos, sendo essas classes químicas já descritas na literatura com relatos de diferentes potenciais farmacológicos, como antifúngico e anti-inflamatório.

O rendimento do extrato EtOH 70% (25%) da espécie nativa do Cerrado foi considerado relevante, quando comparado a outros métodos de extrações e partes da planta de *M. caesalpiniiifolia*.

O fracionamento utilizando como fase estacionária SiO₂ da Fr-EtOAc e posteriores fracionamentos por Sephadex LH-20 e TLC preparativa de sílica gel 60 RP-18, levou à identificação de ácidos graxos, esteroides, compostos fenólicos e principalmente de flavonoides. As estruturas foram identificadas por HPLC- PDA, LC-MS; ESI-IT-MSⁿ e RMN de ¹H e de ¹³C. Foram caracterizadas vinte e sete substâncias das classes dos flavonoides, ácidos fenólicos, taninos e esteroides, sendo a apigenina 6-C-β-boivinopiranosídeo; (E)-6-(2-carboxietenil) apigenina e (E)-8-(2-carboxietenil) apigenina, descritos pela primeira vez na literatura.

As substâncias **(3)**, **(12)**, **(13)**, **(14)**, **(15)**, **(17)**, **(18)** e **(21)**, são descritos pela primeira vez no gênero *Mimosa* e **(16)**, **(20)**, **(23)** e **(24)** na família Fabaceae. Na análise de quantificação por Acquity UPLC H-Class, foram determinados que em 100,0 mg do EHM de *M. caesalpiniiifolia*, há 0,82 mg da substância **(1)** e 0,44 mg da substância **(21)**, sendo essas, as possíveis substâncias marcadoras da espécie.

No ensaio de genotoxicidade o EHM nas concentrações de 62,5 e 125 mg/Kg diminuiu o dano ao DNA em animais intoxicados com cádmio. De um modo semelhante, a Fr-EtOAc na dose de 62,5 mg/Kg foi capaz de proteger contra o estresse oxidativo induzido pelo peróxido de hidrogênio em células do fígado, isso se deve as substâncias bioativas estudadas anteriormente o que podemos correlacionar na prevenção de doenças crônicas e anti-inflamatórias. Na dose de 250 mg/Kg o EHM, apresentou pouca prevenção nas lesões oxidativas do DNA e

uma certa toxicidade aos animais. Na atividade anti-inflamatória do edema da orelha os animais pré-tratados com EHM mostrou redução significativa nas doses de 125 e 250 mg/kg, inibição de 52% e 64% respectivamente. No ensaio antidiarreico o EHM na dose 250 mg/kg reduziu a quantidade de fezes líquidas em 82% quando comparado com o grupo controle. No ensaio de colite, a Fr-EtOAc demonstrou efeito terapêutico na dose de 50 mg/kg reduzindo a intensidade das lesões.

No ensaio antifúngico EHM, Fr-EtOAc e as substâncias isoladas da Fr-EtOAc apresentaram resultados promissores contra *Candida krusei* ATCC 6258 e *Candida glabrata* ATCC 90030. A substância isolada (**1**) gerou um aumento da atividade antifúngica, especialmente para *C. glabrata* (7,5 µg/ml). Resultados como estes salientam a importância na descoberta e desenvolvimento de novas entidades terapêuticas, uma vez que uma combinação satisfatória pode permitir uma redução considerável da concentração de droga, a fim de minimizar os efeitos secundários e toxicidade observados para agentes antimicrobianos de uso convencional como bem como o custo final do tratamento e as possibilidades de manifestação de resistência microbiana. Neste contexto, estudos prospectivos em modelos animais apropriados ainda são necessários para desenvolver estratégias terapêuticas para o tratamento dessas infecções causadas por *Candida* spp.

Portanto este trabalho contribui de maneira significativa para o conhecimento do perfil químico e biológico de extratos de *M. caesalpinifolia*, possibilitando correlacionar e corroborar com os dados da literatura.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBOUD, P. A.; HAKE, P. W.; BURROUGHS, T. J.. Therapeutic effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse modelo f colitis. **European Journal of Pharmacology**, v. 579, p. 411-417, 2008.
- AGRA, M. F. Medicinal and poisonous diversity of the flora of “Cariri Paraibano”, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, p. 383-395, 2007.
- AGUIAR, R. M.; DAVID, J. M. J. P.. **25ª Reunião Anual da Sociedade Brasileira de Química - SBQ**. Anais Fenólicos do extrato clorofórmico de *Mimosa invisa*. São Paulo, p. 234, 2006.
- ALLAN, J. D.. Stream Ecology. Structure and function of running waters. Chapman & Hall. London, p. 388, 1995.
- ALTOÉ, T. D. P.. Estudo químico-biológico de *Pyrostegia venusta* (Bignoniaceae). Tese de dissertação. Universidade Federal do Espírito Santo, 2004.
- AHMAD, F. B.; ISMAIL, G.. Medicinal plants used by Kadazandusun communities around crocker range. ASEAN Review of Biodiversity and Enviromental Conse rvation (ARBEC). The Crocker Range Sócio-Cultural and Human Dimensio, v. 2, 2003. Disponível em: www.arbec.com.my/pdf/art1jan,mar03.pdf.
- AL-FAYEZ, M.; CAI, H.; TUNSTALL , R.; STEWARD, W. P.; GESCHER, A. J.. Differential modulation of cyclooxygenase-mediated prostaglandin production by the putative cancer chemopreventive Flavonoids tricetin, apigenin and quercetin. **Cancer Chemotherapy Pharmacology**, v. 58, p. 816-825, 2006.
- APPLEYARD, C. B.; WALLACE, J. L.. Reactivation of hapten-induced colitis and its prevention by anti-inflammatory drugs. **American Journal of Physiology**, v. 269, p. 119-125, 1985.
- AWOUTERS, F.; NIEMEGEREERS, C. J. E.; LENAERTS, F. M.; JANSEEN, P. A. J.. Delay of castor oil diarrhoea in rats: A new way to evaluate inhibitors of prostaglandin synthesis. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 30, p. 41-45, 1978.
- BARROS, E. D. S.; ARAÚJO, P. B. M.; BRANDÃO, M. S.; CHAVES, M. H. Fenóis totais e atividade antioxidante de cinco plantas medicinais. **Química Nova**, v. 30, p. 351-355, 2007.
- BENAYACHE, F.; BOUREGHDA, A.; AMEDDAH, S.; MARCHIONI, E.; BENAYACHE, F.; BENAYACHE, S. Flavonoids from *Thymus numidicus* Poiret. **Der Pharmacia Lettre**, v. 6, n. 2, p. 50-54, 1978.

BESSA, E.; BRUNA, A. S.; LIDIANE C. D.. Preliminary phytochemical screening and molluscicidal activity of the aqueous extract of *Bidens pilosa* Linné (Asteraceae) in *Subulina octona* (Mollusca, Subulinidade). **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 85, n. 4, p. 1557-1566, 2013.

BEYDA, N. D.; JOHH, J. KILIC, A.; ALAM, M. J.; LASCO, T.M.; GAREY, F.K.S.. FKS mutant *Candida glabrata*: risk factors and outcomes in patients with candidemia. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, p. 819-825.

BEZERRA, D. A. C.; PEREIRA, A. V.; LOBO, *et al.*. Atividade biológica da jurema-preta (*Mimosa tenuiflora* (Wild) Poir.) sobre *Staphylococcus aureus* isolado de casos de mastite bovina. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 4, p. 814-817, 2009.

CAMARGO, L. M. M.; KAISER, C. R.; COSTA, S. S.. Rotâmeros de isovitexina-O-2"-ramnopiranosídeo: o primeiro flavonoide isolado de *Mimosa xanthocentra* (Mimosaceae). In: **Reunião anual da sociedade brasileira de Química**, n. 30, Águas de Lindóia. Anais. SBQ, CD-ROM, 2007.

CAMARGO, L. M. M..Tese: Composição química e potencial antiviral de *Mimosa xanthocentra* (Mimosaceae), uma planta da dieta de cervídeos no Pantanal. Rio de Janeiro:UFRJ/ NPPN, 2007.

CARVALHO, R. F.. Alguns dados fenológicos de 100 espécies florestais, ornamentais e frutíferas, nativas ou introduzidas na EFLEX de Saltinho, PE. **Brasil Florestal**, v. 7, n. 25, p. 42-44, 2007.

CERUKS, M.; ROMOFF, P.; FÁVERO, O. A.; LAGO, J. H.. Constituintes fenólicos polares de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Anacardiaceae). **Química Nova**, v. 30, n. 3, p. 597-599, 2007.

CHIEN-CHANG, S.; JING-JY, C.; HORNG-LIANG, L.; SZU-YUAN, W.; CHING-LI, N.; CHE-MING, T.; CHIEN-CHIH, C.. Cytotoxic Apigenin Derivatives from *Chrysopogon aciculatis*. **Journal Natural Products**, v. 75, p. 198-201, 2012.

CHRESTANI, F.; SIERAKOWSKI, M. R.; UCHOA, D. A. E.; NOZAWA, C.; SASSAKI, G. L.; GORIN, P. A. J.; ONO, L. *In vitro* antiherpetic and antirotaviral activities of a sulfate prepared from *Mimosa scabrella* galactomannan. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 45, p. 453-457, 2009.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts. Approved Standard-Third Edition. M27-A3. Wayne, PA: CLSI; 2008.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; 4th informational supplement. CLSI document M27-S4, Wayne, PA: CLSI, 2012.

COELHO, M. F. B.; Da SILVA, A. C.. Plantas de uso medicinal nos municípios de Pontes e Lacerda e de Comodoro, Mato Grosso, Brasil. **Revista Agricultura Tropical**, v. 7, n. 1, p. 53-66, 2003. Também disponível em: www.ufmt.br/agtrop/revista7/doc/05.htm

COLLINS, A. R.; OSCOZ, A. A.; BRUNBORG, G.; GAIVÃO, I.; GIOVANNELLI, L.; KRUSZEWSKI, M.; SMITH, C. C.; STETINA, R.. The comet assay: topical issues. **Mutagenesis**, v. 23, p.143-151, 2008.

DAVID, J. P.. Radical scavenging, antioxidant and cytotoxic activity of Brazilian Caatinga plants. **Fitoterapia**, v. 78, p. 215-218, 2007.

DHILLON, S. S.; CAMARGO-RICALDE, S. L.. The cultural and ecological roles of *Mimosa* species in the Tehuacán-Cuicatlán Valley, México. **Economic Botany**, v. 59, n. 4, p. 390-394, 2005.

DING Z, ZHOU J, TAN N.. A novel flavonoid glycoside from *Drymaria diandra*. **Planta Medica**, v. 65, n. 6, p. 578-9, 1999.

ERBANO, M.; DUARTE, M. R.. *Centrolobium tomentosum*: macro and microscopic diagnosis of the leaf and stem. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 2, p. 249-256, 2012.

FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 5. ed. São Paulo: Atheneu, p. 345- 348, 2010.

FRANCISCO, V.; ARTUR, F.; GUSTAVO, C.; JOANA, L.; *et al.*. Chemical characterization and anti-inflammatory activity of luteolin glycosides isolated from lemongrass. **Journal of Functional Foods**, p. 436-443, 2014.

FUMAGALI, E.; GONÇALVES, R. A. C.; MACHADO, M. F. P.; *et al.* Produção de metabólitos secundários em cultura de células e tecidos de plantas: o exemplo dos gêneros *Tabernae montana* e *Aspidosperma*. **Revista Brasileira Farmacognosia**, v.18 n. 4, 2008.

GANDHIRAJA, N.; SRIRAM, S.; MEENA, V.; SRILAKSHMI, K.; SASIKUMAR, C.; RAJESHWARI, R.. Phytochemical Screening and Antimicrobial Activity of the Plant Extracts of *Mimosa pudica* L. Against Selected Microbes. **Ethnobotanical Leaflets**, v. 1, p. 618-624, 2009.

GARCIA, C. M.. Tese: Estudo fitoquímico e atividade biológica de *Pavonia distinguenta* A.ST.-HILL. et al.. NAUDIN E *Dorstenia brasiliensis* LAM. Universidade de Santa Maria, RS, 2007.

GIRISH, K. S.; MOHANAKUMARI, H. P.; NAGARAJU, S.; VISHWANATH, B. S.; KEMPARAJU, K. Hyaluronidase and protease activities from *Indian snake venoms*: neutralization by *Mimosa pudica* root extract. **Fitoterapia**, v. 75, p. 378-380, 2004.

GONÇALVES, C. A.; LELIS, R. C. C.; ABREU, H. S. Caracterização físico-química da madeira de sabiá (*Mimosa caesalpiniaefolia* Benth.). **Revista Caatinga**, v. 23, n. 1, p. 54-62, 2010.

GOYER, R. A.; CLARKSON, T. W.. Toxic effects of metals. In Casarett LJ, Doull J, Klaassen CD, eds. Casarett and Doull's toxicology, the basic science of poisons. New York: McGraw-Hill, p. 811-867, 2001.

GRECA, M. D.; MONACO, P.; PREVITERA, L.. Stigmasterols from *Typha Latzfolza*. **Journal Natural Products**, v.53, n. 6, p. 1430-1435, 1990.

GUTIERREZ-LUGO, M. T.; DESCHAMPS, J. D.; HOLMAN, T. R.; SUAREZ, E.; TIMMERMAN, B. N.. Lipoxygenase inhibition by anadanthoflavone, a new flavonoid from the aerial parts of *Anadenanthera colubrina*. **Planta Medica**, v. 70, v. 3, p. 263-265, 2004.

GÜVENALP, Z.; DEMIREZER, L. O.. Flavonol glycosides from *Asperula arvenis* L. **Turkish Journal of Chemistry**, v. 29, p. 163-169, 2005.

GU, L.; KELM, M. A.; HAMMERSTONE, J. F.; ZHANG, Z.; BEECHER, G.; HOLDEN, J.; HAYTOWITZ, D.; PRIOR, R. L.. Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric studies of proanthocyanidins in foods. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 38, n. 12, p. 1272-1280, 2003.

HATANO, T.; MIZUTA, S.; ITO, H.; YOSHIDA, T.. C-Glycosidic flavonoids from *Cassia occidentalis*. **Phytochemistry**, v. 52, n. 7, p. 1379-1383, 1999.

HUSSAIN, N.; MODAN, M. H.; SHABBIR, S. G.; ZAIDI, S. A. H.. Antimicrobial principles in *Mimosa hamata*. **Journal of Natural Products**, v. 42, p. 525-527, 1979.

JAIN, S. C.; JAIN, R.; VLIETIINCK.. *In vivo* and *in vitro* antimicrobial efficacy of *Mimosa hamata*. **Indian Journal of Biotechnology**, v. 3, p. 271-274, 2004.

JASINSKI, V. C. G.. Óleos Essenciais e compostos fenólicos de espécimes masculinos e femininos de *Baccharis uncinella* DC. Tese. 2010. 95f. Dissertação (Mestrado em Química Aplicada) - Universidade Estadual de Ponta Grossa.

JING, Z. Y.; WEN-LONG, Z.; JIAN, Z. P. Y.. Studies on the active components and antioxidant activities of the extracts of *Mimosa pudica* Linns. From Southern China. **Pharmacognet Mag**, v. 7, p. 35-39, 2011.

KAZUMA, K.; NODA, N.; SUZUKI, M. Malonylated flavonol glycosides from the petals of *Clitoria ternatea*. **Phytochemistry**, v. 62, p. 229-237, 2003.

ES-SAFI, N. E.; KERHOAS, L.; EINHORN, J.; DUCROT, P. H.. Application of ESI/MS, CID/MS and tandem MS/MS to the fragmentation study of eriodictyol 7-O-glucosyl-(1→2)glucoside and luteolin 7-O-glucosyl-(1→2)-glucoside. **International Journal of Mass Spectrometrys Spectrom**, v. 247, p. 931, 2006.

KERHOAS, L.; AOUAK, D.; CINGOZ, A.; ROUTABOUL, J. M.; LEPINIEC, L.; EINHORN, J.; BIRLIRAKIS, N.. Structural characterization of the major flavonoid glycosides from *Arabidopsis thaliana* seeds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, p. 6603-6612, 2006.

KESTRING, D.; LUCIANA, C. C. R.; NOSSI, M. N.. Relationship Among Phenolic Contents, Seed Predation, and Physical Seed Traits in *Mimosa bimucronata* Plants. **Journal Planta Biologica**, v. 52, p. 569-576, 2009.

KITANAKA, S.; OGATA, KONEHARU. Studies on the constituents of the leaves of *Cassia torosa* CAV. Estructures of two new C-glycosylflavones, **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 37, n. 9, p. 2441-2444, 1989.

KORT, R.; VONK, H.; XU, X.; HOFF, W. D.; CRIELAARD, W.; HELLINGWERF, K. J. Evidence for *trans-cis* isomerization of the *p*-coumaric acid chromophore as the photochemical basis of the photocycle of photoactive yellow protein. **FEBS Letters**, v. 382, p. 73-78, 1996.

LARGO JUNIOR, G.; RIDEOUT, J. A.; RAGASA, C.Y. A Bioactive carotenoid from *Mimosa invisa*. **Philippine Journal of Science**, v.126, n.1, p.107-15, 1997.

LIANG, Y. C., HUANG, Y. T., TSAI, S. H., LIN-SHIAU, S. Y.,CHEN, C. F.,LIN, J. K., Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. **Carcinogenesis**, v. 20, p. 1945-1952, 1999.

LIN, L.; CHIOU, C.; CHENG, J.. 5-Deoxyflavones with Cytotoxic Activity from *Mimosa diplotricha*. **Journal of Natural Products**, v. 74, p. 2001-2004, 2011.

LIN, R. H.; LEE, C. H.; CHEN, S. Y.. Studies on cytotoxic and genotoxiceffects of cadmium nitrate and lead nitrate in Chinesehamster ovary cells. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 23, p. 143-149, 1994.

LOBSTEIN, A.; WENIGER, B.; UM, B. H.; STEINMETZ, M.; DECLERCQ, L.; ANTON, R.. 4''-Hydroxymaysin and cassiaoccidentalin B, two unusual C-glycosylflavones from *Mimosa pudica* (Mimosaceae). **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 30, p. 375–377, 2002.

LORENZI, H. Árvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. 3. ed. Nova Odessa: Instituto Platarum, v. 1, p. 351, 2006.

MANE, A.; VIDHATE, P.; KUSRO, C.; WAMAN, V. *et al.*. Molecular mechanisms associated with Fluconazole resistance in clinical *Candida albicans* isolates from India. **Mycoses**, v. 59, n. 2, p. 93-100, 2016.

MEDEIROS, R.; OTUKI, M. F.; AVELLAR, M. C.; CALIXTO, J. B.. Mechanisms underlying the inhibitory actions of the pentacyclitriterpene alpha-amyrin in the mouse skin inflammation induced by phorbol ester 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate. **European Journal of Pharmacology**, v. 559, p. 227-235, 2007.

MENG, Q.; NIU, Y.; NIU, X.; ROUBIN, R. H.; HANRAHAN, J. R. Ethnobotany, phytochemistry and pharmacology of the genus *Caragana* used in Traditional Chinese Medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 124, p. 350-368, 2009.

MEI-NA, J.; GUO-RU, S.; SHENG-NA, T.; NAN-QIN.; WEI, Q.; HONG-QUAN, D. Flavonoids from *Tetragium obtectum* enhancing glucose consumption in insulin-resistance HepG2 cells via activating AMPK. **Fitoterapia**, v. 90, p. 240-246, 2013.

MERKEN, H. M.; BEECHER, G. R. Measurement of food flavonoids by high-performance liquid chromatography: a review. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 3, p. 577-599, 2000.

MIRANDA, C. CABRERA. Estudo químico de las hojas y tallos de *Mimosa aculeaticarpa* var. *biuncifera* (Bentn). Barneby. 2005. Tese. Instituto e Ciências Básicas e Ingenierias. Universidad Autonoma Del Estado de Hidalgo.

MOCHIZUKI, M.; HASEGAWA, N.. (-)-epigallocatechin-3-gallate reduces experimental colon injury in rats by regulating macrophage and mast cell. **Phytotherapy Research**, v. 24, n. 1, p. 120- 122, 2010.

MODI, R. K.; KAWADKAR, M.; SHEIKH, S.; *et. al.*. A review on: Comparative studies on ethanolic extract of root and stem bark of *Ficus carica* for analgesic and anti-inflammatory activities. **Journal of Pharmacy & Life Sciences**, v. 3, n. 8, p. 1930-1934, 2012.

MONÇÃO, N. B. N.; COSTA, L. M.; ARCANJO, D.D. R.; ARAÚJO, B.Q. et al., Assessing Chemical Constituents of *Mimosa caesalpiniiifolia* Stem Bark: Possible Bioactive Components Accountable for the Cytotoxic Effect of *M. caesalpiniiifolia* on Human Tumour Cell Lines. **Molecules**, v. 20, p. 4204-4224, 2015.

MOUFFOK, S.; HABA M.; LAVAUD, C.; LONG, C.; BENKHALED, M.. Chemical constituents of *Centaurea omphalotricha* Coss. & Durieu es Batt. & Trab. **Records of Natural Products**, v. 6, n. 3, p. 292-295, 2012.

NASCIMENTO, I. A.; BRAZ-FILHO, R.; CARVALHO, M. G. Constituintes químicos de *Mimosa artemisiana* (Heringer e Paula). Reunião anual da sociedade brasileira de Química, n. 32, Fortaleza. Anais... Fortaleza: SBQ, 1 CD- ROM, 2009.

NASCIMENTO, I. A.; BRAZ-FILHO, R.; CARVALHO, M. G; MATHIAS, L.; FONSECA, F. A. Flavonoides e outros compostos isolados de *Mimosa artemisiana* Heringer E Paula). **Química Nova**, v. 35, p. 2159-2164, 2012.

NEERAJ, K. PATEL.; KAMLESH, K. BHUTANI.. Supressive effects of *Mimosa Pudica* (L.) constituents on the procution of LPS-Induced pro-inflammatory mediators. **Experimental and Clinical Sciences**, v. 13, p.1011, 2011.

NOLETO, G. R.; PETKOWICZ, C.L.; MERCÊ, A. L. et al. Two galactomannan preparations from seeds from *Mimosa scabrella* (bracatinga): Complexation with oxovanadium and cytotoxicity on HeLa cells. **Journal Inorganic Biochemistry**, v.103, n. 5, p. 749-57, 2009.

NUCCI, M., THOMPSON-MOYA, L.; GUZMAN-BLANCO M.; TIRABOSCHI, I. N, et al.. Recommendations for the management of candidemia in adults in Latin America. **Revista Iberoamericana de Micologia**, v. 30, p. 179-188, 2013.

NUNES, X. P.. Constituintes químicos, avaliação das atividades citotóxica e antioxidante de *Mimosa paraibana* Barneby (Mimosaceae). **Revista Brasileira Farmacognosia**, v. 18, p. 718-723. 2008.

OHSAKI, A. Two Diterpene Rhamnosides, Mimosasides B and C, from *Mimosa hostilis*. **Chemistry Pharmacology**, v. 54, n.12, p. 1728-1729, 2006.

OOSHIRO, A.; HIDRATE, S. K.; TAHUSHI, T.; ABE, H.. Identification and activity of ethyl gallate as an antimicrobial compound produced by *Geranium carolinianum*. **Biology and Management**, v. 9, p. 169-172, 2009.

OSTI-CASTILLO, M.; DEL ROSARIO; TORRES-VALENCIA, J. JESUS MARTIN; VILLAGOMEZ-IBARRA, JOSE ROBERTO; CASTELAN-PELCASTRE. Chemical study of five Mexican plants used commonly in folk medicine. **From Boletin Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales e Aromáticas**, v. 9, n. 5, p. 359-367, 2010.

PERAN L, CAMUESCO D, COMALADA M, NIETO A, CONCHA A, DIAZ-ROPERO MP, et al. Preventative effects of a probiotic, *Lactobacillus salivarius* ssp. *salivarius*, in the TNBS model of rat colitis. **World Journal Gastroenterol**, n. 11, p.5185-92, 2005.

PEREIRA, C.; JÚNIOR, C.B. B.; KUSTER, R. M. Flavonoids and a neolignan glucoside from *Guarea Macrophylla* (Meliaceae). **Quimica Nova**, n. 35, v. 6, p. 1123-1126, 2012.

PIMENTA, R. R. L.. Tese: Estudios alelopáticos de especies forestales cubanas. *Tectona grandis*. Universidad de Cádiz, Puerto Real, 2006.

PIÑA-RODRIGUES, F. C. M.; LOPES, B. M. Potencial alelopático de *Mimosa caesalpinaefolia* Benth sobre sementes de *Tabebuia alba* (Cham.) Sandw. **Floresta e Ambiente**, v. 8, p. 130-136, 2001.

PRISTA, L. N.; ALVES, C. A.; MORGADO, R. M. R.. Técnica farmacêutica. 6th ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian; v. 2, 2008.

RESOLUÇÃO RDC N.º 27, DE 17 DE MAIO DE 2012 DOU 22/mai/2012.

RAKOTOMALALA, G.; AGARD, C.; TONNERRE, P.; TESSE, A.; et al.. Extract from *Mimosa pigra* attenuates chronic experimental pulmonary hypertension. **Journal Ethnopharmacology**, v. 148, n.1, p. 106-116, 2013.

RIBANO, M., BOTTOLI, C. B. G., COLLINS, C. H.. et al., Validação em métodos cromatográficos e eletroforeticos. **Quimica Nova**, v. 27, p. 771-780, 2004.

RIBEIRO, D.A.; GRILLI, D. G.; SALVADORI, D. M.. Genomic instability in blood cells is able to predict the oral cancer risk: an experimental study in rats. **Journal of Molecular Histology**, v. 39, n. 5, p. 481-486, 2008.

RIBEIRO, L.F.; PERALTA-ZAMORA, P. G.; MAIA, B. H. L. N.. Prediction of linolenic and linoleic fatty acids content in flax seeds and flax seeds flours through the use of infrared reflectance spectroscopy and multivariate calibration. **Food Research International**, v. 51, n. 2, p. 848-854, 2013.

ROBERT, A., NEZAMIS, J. E., LANCASTER, C., HAUCHAR, A. J.. Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. **Gastroenterology**, v. 77, p. 433-443, 1979.

ROJAS, E.; RYU, J.; SASAKI, Y. F.. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 35, n.3, p. 206-21, 2000.

ROZET, L.; DEBRUS & HUBERT. New methodology for the development of chromatographic methods with bionalytical application. **Bioanalysis**. v. 4, n.7, p. 755-758. 2012.

RUBISTEIN, I.; GOAD, L.J.; CLAGE, A.D.H.; MULJEIRN, L.J. The 220 MHz NMR spectra of phytosterols. **Phytochemistry**, v. 15, n. 1, p. 195-200, 1976.

RYUICHIRO, S.; YOSHIHITO, O.; TORU, O.. Two Flavone C-Glycosides from the Style of *Zea mays* with Glycation Inhibitory Activity. **Journal Natural Products**, v. 66, p. 564-565, 2003.

SANCHIS, M.; MARTIN-VICENTE, A.; CAPILLA, J.; GUARRO, J.. Antifungal therapies in murine infections by *Candida kefyr*. **Mycoses**, v. 59, n. 4, p. 253-258, 2016.

SANZ-BISET, J.; CAMPOS-DE-LA-CRUZ, J.; EPIQUIÉN-RIVERA, M. A.; CÑIGUERL, S.. A first survey on the medicinal plants of the *Chazuta valley* (Peruvian Amazon). **Journal Ethnopharmacology**, v. 122, n. 2, p. 333-362, 2009.

SANTOS, M. E. P.; MOURA, L. H. P.; MENDES, M. B.; ARCANJO, D. D. R.; et al. Hypotensive and vasorelaxant effects induced by the ethanolic extract of the *Mimosa caesalpinifolia* Benth. (Mimosaceae) inflorescences in normotensive rats. **Journal Ethnopharmacology**, v. 22, n. 164, p. 120-128, 2015.

SHAPIRO, H.; SINGER, P.; HALPERN, Z.; BRUCK, R.. Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut*56, 426-435, 2007.

SCHARBERT, S.; HOLZMANN, N.; HOFMANN, T.. Identification of the astringent taste compounds in black tea infusions by combining instrumental analysis and human bioresponse. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 2, n. 52, p. 3498-3508, 2004.

SRIDHARAN, S.; MEENAA, V.; KAVITHA, V.; AGNEL, ARUL, J. N. GC-MS study and phytochemical profiling of *Mimosa pudica* Linn. **Journal of Pharmacy Research**, v. 4, p. 741-742, 2011.

SERNA-SALDÍVAR, S.; MARTIZ-VITELA, et al.,. Topical Anti-Inflammatory Effects of Isorhamnetin Glycosides Isolated from *Opuntia ficus-indica*. **BioMed Research International**, 2015.

STUCCHI, A. F.; SHOFER, S.; LEEMAN, S.; *et al.*. NK-1 antagonist reduces colonic inflammation and oxidative stress in dextran sulfate-induced colitis in rats. **Gastroenterol and Liver Physiol**, v. 279, G1298-G1306, 2000.

SILVA, T. M.; CAMARA, C. A.; GIULIETTI, A. M.. Feoforbídeo (ETOXI-PURPURINA-18) isolado de *Gossypium mustelinum* (MALVACEAE). **Química Nova**, v. 33, p. 571-573, 2010.

SILVA, A. S. L.; SECCO, R. S.. *Mimosa dasilvae*, uma nova Mimosaceae da Amazônia brasileira. *Acta Amazônica*, v. 30, p. 449-452, 2000.

SILVA, M. D. et al. Espectrorradiometria foliar de espécies dominantes em um fragmento de caatinga, Pernambuco. **Anais XV Simpósio Brasileiro de Sensoriamento Remoto - SBSR**, Curitiba, PR, Brasil, 30 de abril a 05 de maio de INPE, p. 8623, 2012.

SILVA, M.J.D., ENDO, L.H., DIAS, A.L.T., SILVA, G.A., SANTOS, M.H., SILVA, M. A.. Avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos e frações orgânicas de *Mimosa caesalpinifolia* Benth. (Mimosaceae). **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 33, n. 2, p. 267-274, 2014.

SILVA, M. J .D..Tese: Caracterização química e atividade biológica de *Mimosa caesalpinifolia*. Universidade Federal de Alfenas, MG, 2012.

SILVA, R. R.; TOZZI, A. M. G. A.. Uma nova espécie de *Mimosa* L . (Leguminosae, Mimosoideae) do Centro-Oeste do Brasil. *Hoehnea*, n. 38, p. 143-146, 2011. <http://dx.doi.org/10.1590/s2236-89062011000100013>

SOLON, S. Análise fitoquímica e farmacológica da raiz de *Cochlospermum regium* (Mart et. Schr). Pilge, Cochlospermaceae. Tese. Campo Grande, MS. 2009.

SRIDHARAN, S.; VAIDYANATHAN, M.; VENKATESH, K.; NAYAGAM, A. A. J.. GC-MS study and phytochemical profiling of *Mimosa pudica* Linn, **Journal of Pharmacy Research**, 2011, n. 4, v. 3, p. 741-742, 2011.

STICKNEY, J. C., NORTHUP, D. W.. Effect of gastric emptying upon propulsive motility of small intestine of rats. **Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine**, v. 101, p. 582-583, 1959.

SULAIMAN, S. F.; HASHIM, R.; CHONG, A.; SHU C.; LEE, T. J.. Isolation and characterization of flavonoids from *Mimosa Pigra*. Project Report. USM, 2006.

SUSUKI, R.; OKADA, Y.; OKUYAMA, T.. Two flavone C-glycosides from the style of *Zea mays* with glycation inhibitory activity. **Journal of Natural Products**, v. 66, p. 564-565, 2003.

SWINGLE, K. F.; REITER, M. J.; SCHWARTZMILLER, D. H.. Comparison of croton oil and cantharidin induced inflammations of the mouse ear and their modification by topically applied drugs. **Archives Internationales de Pharmacodynamie et de therapie**, v. 254, p. 168-176, 1981.

TICE, R. R.; AGURELL, E.; ANDERSON, D.; BURLINSON, B.; HARTMANN, A.; KOBAYASHI, H.; MIYAMAE, Y.. Single cell gel/comet assay: guidelines for in vitro and in vivo genetic toxicology testing. **Environmental and Molecular Mutagenesis**, v. 35, n. 3, p. 206-221, 2000.

ULLMANN, A. J.; AKOVA, M.; HERBRECHT, R.. et al., ESCMID guideline for the diagnosis and management of Candida diseases 2012: adults with haematological malignancies and after haematopoietic stem cell trasplantation (HCT). **Clinical Microbiology and Infectious**, v. 18, p. 53-67, 2012.

VIEIRA, SILVIA CRISTINA HEREDIA. Extratos padronizados para o tratamento de doenças crônicas: *Serjania marginata* Casar. (Sapindaceae). 2014. xix, 141 f. Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, 2014. Disponível em: <<http://hdl.handle.net/11449/114026>>.

WAGNER, H.; BLADT, S.; ZGAINSKY, E.; **Plant Drug Analysis**. 2nd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009.

WAISBERG, M.; JOSEPH, P.; HALE, B.; BEYERSMANN, D.. Molecular and cellular mechanisms of cadmium carcinogenesis. **Toxicology**, v. 192, p. 95-117, 2003.

WANG, GUEI-JANE; CHEN, YI-MIN; WANG, TENG-MAO; LEE, CHING-KUO; CHEN, KE-JUN; LEE, TZONG-HUEI. Flavonoids with iNOS inhibitory activity from *Pogonatherum crinitum*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 118, n. 1, p. 71-8, 2008.

WYREPKOWSKI, C. S.; COSTA, D. L. M. G.; SINHORIN, A. P. S. *et al.*. Characterization and Quantification of the Compounds of the Ethanolic Extract from *Caesalpinia ferrea* Stem Bark and Evaluation of Their Mutagenic Activity. **Molecules**, v. 19, n. 10, p. 16039-16057, 2014.

WU, X. D.; CHENG, J. T.; HE, J.; ZHANG, X. J.; DONG, L. B.; GONG, X.; SONG, L. D.; ZHENG, Y. T.; PENG, L. Y.; ZHAO, Q.S.. Benzophenone glycosides and epicatechin derivatives from *Malania oleifera*. **Fitoterapia**, v. 83, n. 6, p.1068-71, 2012.

- XIAO, M.; FAN, X.; CHEN, S. C.; WANG, H.; *et al.*. Antifungal susceptibilities of *Candida glabrata* species complex, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* species complex and *Candida tropicalis* causing invasive candidiasis in China: 3 year national surveillance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 70, n. 3, p. 802-810, 2015.
- XING, Y. L.; TU, Q.; XIAO, Q. F.; JIAO, Y.. Clinical effect of safflower yellow injection on ischemic apoplexy. **Chinese Journal of Hospital Pharmacy**, v. 28, p.1493-1495, 2008.
- YADAVA, R. N.; AGRAWAL, P. K.. A new flavonoid glycoside: 5,7,4'-trihydroxy-6,3'5'-trimethoxy-flavone 7-O- α -L-arabinopyranosyl-(1 $\rightarrow$ 6)-O- β -D-glucopyranoside from the roots of *Mimosa rubicaulis*. **Journal of Asian Natural Products Research**, v. 1, p. 15-19, 1998.
- YUAN, K.; JIA, A.; LU, J., *et al.*, Structural identification of new C-glycosyl-flavones from *Mimosa pudica*. **Chinese Journal of Analytical Chemistry**, v. 35, p. 739-742, 2007.
- YUAN, K.; JIA, A.; LU, J. Isolation and structure identification of phenol chemical constituents from *Mimosa pudica*. **Zhongguo Zhongyao Zazhi**, v. 31, p. 1029-1030, 2006.
- YUAN, K.; LU J. L.; JIA, A. e ZHU, J. X.. Two new C-glycosylflavones from *Mimosa pudica*. **Chinese Chemical Letters**, v. 18, p. 1231–1234, 2007.
- YUSUF, U. K.; ABDULLAH, N.; BAKAR, B.; ITAM, K.; ABDULLAH, F. e SUKARI, M. A. Flavonoid glycosides in the leaves of *Mimosa* species. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 31, p. 443-445, 2003.
- YOSHIOKA, Y., AKIYAMA, H., NAKANO, M., SHOJI, T., KANDA, T., OHTAKE, Y., TAKITA, T., MATSUDA, R., MAITANI, T.. Orally administered apple procyanidins protect against experimental inflammatory bowel disease in mice. **Int Immunopharmacol**, v. 8, p. 1802-1807, 2008.
- ZHANG, J.; YUAN, K.; ZHOU, W. L. Studies on the active components and antioxidant activities of the extracts of *Mimosa pudica* Linn. from southern China. **Pharmacognosy Magazine**. v. 7, n. 25, p. 35-39, 2011.
- ZHAO, J.; PAWAR, R.S.; ALI, Z., KHAN, I.A. Phytochemical investigation of *Turnera diffusa*. **Journal of Natural Products**, v. 70, n. 6, p. 289-292, 2007.