

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**TIARA DA COSTA SILVA**

**ESTUDO QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA,  
ANTIOXIDANTE E ANTIDIABÉTICA DE ESPÉCIES DE *Miconia*  
(MELASTOMATACEAE)**

**UBERLÂNDIA  
2023**

TIARA DA COSTA SILVA

**ESTUDO QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA,  
ANTIOXIDANTE E ANTIDIABÉTICA DE ESPÉCIES DE *Miconia*  
(MELASTOMATACEAE)**

Defesa de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Química do Instituto de Química da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutora em Química.

Área de Concentração: Química Orgânica

Orientador: Prof. Dr. Alberto de Oliveira

Coorientadora: Profa. Dra. Raquel M. F. Sousa

**UBERLÂNDIA  
2023**

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

S586  
2023

Silva, Tiara da Costa, 1993-  
ESTUDO QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES  
ANTIMICROBIANA, ANTIOXIDANTE E ANTIDIABÉTICA DE ESPÉCIES  
DE Miconia (MELASTOMATACEAE) [recurso eletrônico] /  
Tiara da Costa Silva. - 2023.

Orientador: Alberto de Oliveira.

Coorientadora: Raquel Maria Ferreira de Sousa .

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Pós-graduação em Química.

Modo de acesso: Internet.

Disponível em: <http://doi.org/10.14393/ufu.te.2023.636>

Inclui bibliografia.

1. Química. I. Oliveira, Alberto de, 1979-, (Orient.).  
II. , Raquel Maria Ferreira de Sousa, 1981-,  
(Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia.  
Pós-graduação em Química. IV. Título.

CDU: 54

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



## ATA

Programa de Pós-Graduação em:	Química				
Defesa de:	Tese de Doutorado Acadêmico, 149, PPGQUI				
Data:	Seis de dezembro de dois mil e vinte e três	Hora de início:	13h30min	Hora de encerramento:	18h30min
Matrícula do Discente:	11923QMI011				
Nome do Discente:	Tiara da Costa Silva				
Título do Trabalho:	"ESTUDO QUÍMICO E AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIMICROBIANA, ANTIOXIDANTE E ANTIDIABÉTICA DE ESPÉCIES DE <i>Miconia</i> (MELASTOMATACEAE)"				
Área de concentração:	Química				
Linha de pesquisa:	Química Medicinal, Química de Produtos Naturais e Síntese Orgânica				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	"Estudo químico e biológico de espécies do Cerrado"				

Reuniu-se, por webconferência, no *link* <https://meet.google.com/jmo-wwxm-ohi>, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Química, assim composta: Professores Doutores: **Wellington de Oliveira Cruz**, do Instituto de Química, da Universidade Federal de Uberlândia; **Aline Coqueiro**, Departamento Acadêmico de Química da Universidade Tecnológica Federal do Paraná (UTFPR-PG); **Vanessa Gisele Pasqualotto Severino**, do Instituto de Química da Universidade Federal de Goiás (UFG); **Carla de Moura Martins**, do Instituto Federal Goiano; e **Alberto de Oliveira**, orientador da candidata.

Iniciando os trabalhos o presidente da mesa, Dr. **Alberto de Oliveira**, apresentou a Comissão Examinadora e a candidata, agradeceu a presença do público, e concedeu à Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação da Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado.

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.



Documento assinado eletronicamente por **Alberto de Oliveira, Professor(a) do Magistério Superior**, em 06/12/2023, às 18:44, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Welington de Oliveira Cruz, Professor(a) do Magistério Superior**, em 06/12/2023, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Aline Coqueiro, Usuário Externo**, em 06/12/2023, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Vanessa Gisele Pasqualotto Severino, Usuário Externo**, em 06/12/2023, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carla de Moura Martins, Usuário Externo**, em 06/12/2023, às 18:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site [https://www.sei.ufu.br/sei/controlador\\_externo.php?acao=documento\\_conferir&id\\_orgao\\_acesso\\_externo=0](https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0), informando o código verificador **4890028** e o código CRC **5062D880**.

## AGRADECIMENTOS

A Deus, pela Sua infinita bondade e amor, que permitiram a conclusão deste trabalho. Ao meu orientador, Prof. Dr. Alberto de Oliveira, por toda orientação, disponibilidade, confiança, incentivo e ensinamentos. Agradeço a oportunidade de trabalhar neste e em outros projetos, pelas inúmeras sugestões e pela condução durante o processo.

À minha coorientadora, Profa. Dra. Raquel M. F. de Sousa, pela qual tenho grande admiração e gratidão por tantos ensinamentos, disponibilidade e incentivo.

À Profa. Dra. Rosana Romero pela identificação e coleta das espécies estudadas e por todos os ensinamentos sobre o gênero *Miconia*.

Ao Prof. Dr. Carlos Henrique G. Martins do Laboratório de Ensaios Antimicrobianos (LEA-UFU) e as alunas: Sara Lemes de Souza, Anna Lívia Oliveira Santos e M.a. Mariana Brentini Santiago pela realização dos ensaios antimicrobianos.

Ao Prof. Dr. Foued Salmen Spindola do Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular (LABIBI-UFU) pela parceria para realização das atividades antioxidantes e antidiabéticas com a colaboração dos alunos: Me. Vinícius Prado Bittar, M.a. Ana Luiza Silva Borges e ao Dr. Allisson Benatti Justino.

Ao Laboratório de Nanobiotecnologia Dr. Luiz Ricardo Goulart Filho-UFU onde foram realizadas às análises de CLAE-EM e CG-EM pelo Dr. Mário Machado Martins e à Dra. Arlene B. S. Nossol.

Ao Prof. Dr. Luis Carlos Scalon Cunha pelos ensinamentos e contribuições em relação à espectrometria de massas, atividade antimicrobiana e pela oportunidade de participação em outros projetos.

Ao Dr. Flaysner Magayver Portela, técnico do RELAM–UFU, pelas análises de RMN.

Ao Zoológico Municipal de Uberlândia, ao Clube Caça e Pesca Itororó e a Fazenda experimental UFU Campus Glória, pelo acesso às reservas para a coleta das espécies.

À aluna de iniciação científica, Débora Eduarda Mendes dos Santos, pela oportunidade de colaboração no seu projeto.

À aluna de iniciação científica, Izabel da Silva Fontana, pela contribuição e colaboração no projeto.

Aos alunos do NuPPeN: Me. Diego Prado Godina pela colaboração entre nossos projetos, pela parceria em trabalhos paralelos, pela amizade e companheirismo; à M.a. Débora pela amizade e companheirismo e pelas trocas de aprendizagem e

ensinamentos. À Gabriela pela colaboração nos ensaios enzimáticos e antiglicação. Aos amigos e amigas: Dr. Rafael, Me. John, Me. Frank e Dra. Daiane, agradeço à companhia, parceria, ensinamentos e inúmeras trocas que contribuíram para nossa formação e para que nossos projetos caminhassem. Agradeço a todos os alunos de IC que dividimos o laboratório e nos permitem ajudá-los no dia a dia e encorajá-los na carreira científica: Karine, Max, Vinícius, João, Yasmin, Alessandra, Júlia e Izabel.

Aos demais alunos e contemporâneos da pós-graduação: Marília, Thamires, Raul, Weida, Diandra, Maynne, Ingrede, Luiz e Gáveni, pelas trocas diárias, pelo companheirismo e os ensinamentos compartilhados.

Aos demais professores do NuPPE, Prof. Dr. Francisco Torres de Aquino, Prof. Dr. Sérgio A. L. de Moraes e Prof. Dr. Roberto Chang pelos ensinamentos e contribuições para a realização desse trabalho.

Aos técnicos dos laboratórios do IQ-UFU pela colaboração.

Aos meus pais, Carlos Antônio e Laura Francisca, por serem meus grandes incentivadores, meus exemplos de fé e por terem investido e acreditado na minha formação. À minha irmã Nayara pelo incentivo, apoio e companheirismo.

Ao meu querido marido Emanuel, pelo incentivo, apoio e compreensão.

Às minhas amigas da vida e os familiares que têm acompanhado minha caminhada, obrigada pelo apoio, compreensão e incentivo.

À FAPEMIG (Projeto APQ-01612-18), à CAPES pela bolsa concedida e ao CNPq pelo apoio financeiro e projetos aprovados.

Ao Instituto de Química da UFU e ao Programa de Pós-Graduação em Química, que propiciaram a realização desse trabalho.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

## RESUMO

O gênero *Miconia* (Melastomataceae) está distribuído nos biomas brasileiros, com grande representatividade no Cerrado. Algumas espécies são utilizadas na medicina popular e apresentam estudos biológicos e químicos. Dessa forma, o objetivo do trabalho foi estudar a composição química e avaliar as atividades antimicrobiana, antidiabética e antioxidante de nove espécies de *Miconia* (*M. albicans*, *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis*, *M. stenostachya*, *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata*). Os extratos hexânicos (EH) e etanólicos (EE) das espécies, assim como as partições diclorometano (PD), acetato de etila (PAE) e *n*-butanol (PB) de *M. cuspidata*, apresentaram atividade antibacteriana contra bactérias da cavidade bucal, com concentração inibitória mínima (CIM) de 100 a 200 µg mL<sup>-1</sup>. Os EE e as partições de *M. cuspidata* apresentaram atividade anti-*Candida* (CIM < 50 µg mL<sup>-1</sup>). Os EE e partições apresentaram elevado potencial antioxidante nos métodos do sequestro do radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazina (DPPH), capacidade de redução do ferro (FRAP) e sequestro do radical de oxigênio (ORAC). Os EE inibiram α-amilase, sendo a *M. rubiginosa* a mais ativa (IC<sub>50</sub> = 0,74 ± 0,01 µg mL<sup>-1</sup>). A capacidade de inibição da glicoxidação foi avaliada utilizando albumina sérica bovina (BSA), frutose e metilglioxal (MGO). Os EE de espécies de *Miconia* e as PAE, PB e PA de *M. cuspidata*, apresentaram valores de inibição da glicoxidação frutose-BSA superiores a 80,00%. EE da *M. rubiginosa* (61,11 ± 0,47%) e a PB (83,85 ± 1,30%), foram os mais ativos na inibição da glicoxidação MGO-BSA. Por meio da análise por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial com fonte de ionização por electrospray (CLAE-IES-EM/EM) dos EE de espécies de *Miconia*, foram anotadas diversas classes de compostos, incluído ácidos fenólicos, flavonoides, derivados de ácidos graxos, triterpenoides, taninos hidrolisáveis e condensados. O fracionamento do EH de *M. cuspidata* levou o isolamento do esqualeno (I) e do β-sitosterol (II). O ácido corosólico (III) e o ácido 3β-*O*-*trans*-*p*-cumaroil corosólico (IV) foram isolados da PD e o canferol-3-*O*-rutinosídeo foi isolado da PB. Algumas espécies de *Miconia* estão sendo avaliadas pela primeira vez em relação a essas atividades biológicas e sobre a composição química, contribuindo assim para o conhecimento químico-farmacológico do gênero *Miconia*.

**PALAVRAS-CHAVE:** Melastomataceae. Cerrado. Anti-*Candida*. Antibacteriano. Inibição de AGEs. Diabetes. Compostos fenólicos. Triterpenoides.



## ABSTRACT

The genus *Miconia* (Melastomataceae) is distributed throughout the Brazilian biomes, with a large presence in the Cerrado. Some species are used in folk medicine and have been studied biologically and chemically. The aim of this work was to study the chemical composition and evaluate the antimicrobial, antidiabetic and antioxidant activities of nine species of *Miconia* (*M. albicans*, *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis*, *M. stenostachya*, *M. nervosa*, *M. elegans* and *M. cuspidata*). The hexanolic (HE) and ethanolic (EE) extracts of the species, as well as the dichloromethane (DP), ethyl acetate (EAP) and *n*-butanol (BP) partitions of *M. cuspidata*, showed antibacterial activity against bacteria from the oral cavity, with a minimum inhibitory concentration (MIC) of 100 to 200  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . The EE and partitions of *M. cuspidata* showed anti-*Candida* activity (MIC < 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). The EE and partitions showed high antioxidant potential in the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazine (DPPH) radical scavenging, iron reduction capacity (FRAP) and oxygen radical scavenging (ORAC) methods. The EE inhibited  $\alpha$ -amylase, with *M. rubiginosa* being the most active (IC<sub>50</sub> = 0.74  $\pm$  0.01  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). The ability to inhibit glycooxidation was assessed using bovine serum albumin (BSA), fructose and methylglyoxal (MGO). The EE of *Miconia* species and the EAP, BP and AP of *M. cuspidata*, showed fructose-BSA glycooxidation inhibition values of over 80.00%. EE from *M. rubiginosa* (61.11  $\pm$  0.47%) and PB (83.85  $\pm$  1.30%) were the most active in inhibiting MGO-BSA glycooxidation. Through the analysis by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry (HPLC-ES-EM/MS) of the EE of *Miconia* species, several classes of compounds were noted, including phenolic acids, flavonoids, fatty acid derivatives, triterpenoids, hydrolysable and condensed tannins. Fractionation of the HE of *M. cuspidata* led to the isolation of squalene (I) and  $\beta$ -sitosterol (II). Corosolic acid (III) and 3 $\beta$ -*O*-*trans*-*p*-coumaroyl corosolic acid (IV) were isolated from PD canferol-3-*O*-rutinoside was isolated from BP. Some *Miconia* species are being evaluated for the first time in relation to these biological activities and their chemical composition, thus contributing to the chemical-pharmacological knowledge of the *Miconia* genus.

**KEYWORDS:** Melastomataceae. Cerrado. Anti-*Candida*. Antibacterial. Inhibition of AGEs. Diabets. Phenolic compounds. Triterpenoids.

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Estrutura de fármacos obtidos de produtos naturais e ano de isolamento.	25
Figura 2- Classificação dos fármacos aprovados pela FDA no período de 01/1981 a 09/2019, total de 1181 fármacos. ....	26
Figura 3- (A) Estrutura de fármacos aprovados no século XXI, ano de aprovação e origem. (B) Estrutura de produtos naturais que originaram os fármacos.	27
Figura 4- Espécies de <i>Miconia</i> estudadas.....	33
Figura 5- Estrutura dos compostos fenólicos de <b>17</b> a <b>44</b> isolados de espécies de <i>Miconia</i> . ....	50
Figura 6- Estrutura dos compostos fenólicos de <b>45</b> a <b>67</b> isolados de espécies de <i>Miconia</i> . ....	51
Figura 7- Estrutura dos terpenoides, fitoesteróis e derivado de clorofila isolado de espécies <i>Miconia</i> . ....	57
Figura 8- Reações envolvidas na formação de ERO e ERN e reação de peroxidação lipídica induzida por OH <sup>•</sup> .....	64
Figura 9- Estrutura dos compostos antioxidantes dietéticos. ....	66
Figura 10- Mecanismos generalizados para hidrólise de glicosídeos enzimáticos: (A) inversão da configuração (B) retenção da configuração. ....	69
Figura 11- (A) Estrutura dos fármacos utilizados para tratar o diabetes. (B) estrutura de produtos naturais que originaram os fármacos antidiabéticos.....	70
Figura 12- Esquema geral de formação dos produtos de glicação avançada (AGEs).....	72
Figura 13- Esquema do preparo dos extratos. ....	80
Figura 14- Fluxograma do processo de extração líquido-líquido do EE da <i>Miconia cuspidata</i> .....	81
Figura 15- Fluxograma do fracionamento do EH da <i>M. cuspidata</i> . ....	84
Figura 16- Fluxograma do fracionamento do EHFrC da <i>M. cuspidata</i> . ....	84
Figura 17- Fluxograma do fracionamento da EHFrD de <i>M. cuspidata</i> . ....	85
Figura 18- Fluxograma do fracionamento da EHFrD de <i>M. cuspidata</i> . ....	86
Figura 19- Fluxograma do fracionamento da PD de <i>M. cuspidata</i> . ....	87
Figura 20- (A) Cromatograma obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm da fração PD164. (B) Programação de coleta da fração PD164 obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm. ....	88
Figura 21- Fluxograma do fracionamento da PB de <i>M. cuspidata</i> .....	89
Figura 22- (A) Cromatograma obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em	

254 nm da fração PB59. <b>(B)</b> Programação de coleta da fração PB59 obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm. ....	90
Figura 23- Estrutura do composto <b>I</b> . ....	106
Figura 24- <b>(A)</b> Cromatograma obtido por CG-EM ( $t_R$ 72,97) e CCD do composto <b>I</b> . <b>(B)</b> Espectro de massas obtido por CG-EM composto <b>I</b> . <b>(C)</b> Ampliação do espectro de massas na região dos íons $m/z$ 69 e $m/z$ 137. ....	107
Figura 25- Proposta de fragmentação para o composto <b>I</b> . ....	107
Figura 26- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>I</b> . ....	110
Figura 27- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>I</b> . ....	111
Figura 28- Mapa de contorno HSQC do composto <b>I</b> . ....	112
Figura 29- Mapa de contorno HSQC do composto <b>I</b> ampliado na região $\delta$ 16,34 – $\delta$ 40,08. ....	112
Figura 30- Estrutura do composto <b>II</b> . ....	114
Figura 31- Cromatograma obtido por CLAE-DAD em 245 nm ( $t_R$ 38,10 min), espectro UV-Vis e CCD do composto <b>II</b> . ....	115
Figura 32- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>II</b> . ....	116
Figura 33- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>II</b> , ampliado na região $\delta$ 0,68 - 0,92. ....	117
Figura 34- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz $\text{CDCl}_3$ ) do composto <b>II</b> . ....	118
Figura 35- Relações estereoquímicas dos anéis e grupos funcionais em esteroides. ....	119
Figura 36- Estrutura química do $\beta$ -sitosterol e colesterol. ....	120
Figura 37- Estrutura do composto <b>III</b> . ....	122
Figura 38- Cromatograma obtido por CLAE-DAD 348 nm ( $t_R$ 19,03 min), espectro UV-Vis e CCD do composto <b>III</b> . ....	123
Figura 39- Relações estereoquímicas dos anéis e grupos funcionais ácido corosólico <b>III</b> . ....	124
Figura 40- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>III</b> . ....	125
Figura 41- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>III</b> , ampliado na região $\delta$ 2,12–0,70 ppm. ....	126
Figura 42- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>III</b> . ....	128
Figura 43- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto <b>III</b> , ampliado na região $\delta$ 47,26 – 16,60. ....	129
Figura 44- Mapa de contorno HSQC do composto <b>III</b> . ....	130
Figura 45- Mapa de contorno HSQC do composto <b>III</b> com ampliação. ....	131
Figura 46- Mapa de contorno HMBC do composto <b>III</b> . ....	132

Figura 47- Mapa de contorno HMBC do composto <b>III</b> , correlações com H-3. ....	132
Figura 48- Mapa de contorno HMBC do composto <b>III</b> , correlações com H-11 e H-27. ....	133
Figura 49- Estrutura do composto <b>IV</b> . ....	135
Figura 50- Cromatograma obtido por CLAE-DAD 308 nm ( $t_R = 12,49$ min), espectro de UV-Vis e CCD do composto <b>IV</b> . ....	136
Figura 51- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>IV</b> . ....	137
Figura 52- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>IV</b> com ampliação da região $\delta 2,13 - 0,70$ . ....	138
Figura 53- Mapa de contorno HSQC ampliado da região dos hidrogênios aromáticos olefínicos e carbinólicos. ....	138
Figura 54- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>IV</b> . ....	141
Figura 55- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto <b>IV</b> , ampliado na região $\delta 48,76 - 16,56$ . ....	142
Figura 56- Espectro de RMN DEPT 135 do composto <b>IV</b> . ....	143
Figura 57- Mapa de contorno HSQC do composto <b>IV</b> . ....	143
Figura 58- Mapa de contorno HMBC do composto <b>IV</b> ampliado. ....	144
Figura 59- Mapa de contorno HMBC do composto <b>IV</b> ampliado na região do H-27. ....	144
Figura 60- Estrutura do composto <b>V</b> . ....	147
Figura 61- Cromatograma obtido por CLAE-DAD 254 nm ( $t_R = 18,91$ min), espectro de UV-Vis e CCD do composto <b>IV</b> . ....	148
Figura 62- Espectro de massas da PB59-pico 6 ( <b>A</b> ) EM-ESI $m/z$ 593,1515 $[\text{M} - \text{H}]^-$ ( $t_R$ 7,72 min) em alta resolução ( <b>B</b> ) EM/EM 25 eV. ....	149
Figura 63- Proposta de fragmentação para o composto <b>V</b> . ....	150
Figura 64- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>V</b> . ....	152
Figura 65- Espectro de RMN de $^1\text{H}$ (400 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>V</b> , ampliado na região $\delta 1,14 - 5,14$ . ....	153
Figura 66- Espectro de RMN de $^{13}\text{C}$ (100 MHz, $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto <b>V</b> . ....	155
Figura 67- Mapa de contorno HMBC do composto <b>V</b> . ....	156
Figura 68- Mapa de contorno HMBC do composto <b>V</b> ampliado. ....	156
Figura 69- Cromatogramas de pico base (BPC) dos EE de <i>M. albicans</i> , <i>M. fallax</i> e <i>M. rubiginosa</i> obtidos por (-)-CLAE-IES-EM. ....	159
Figura 70- Cromatogramas de pico base (BPC) do EE de <i>M. chamissois</i> , <i>M. affinis</i> , e <i>M. stenostachya</i> obtidos por (-)-CLAE-IES-EM. ....	160
Figura 71- Cromatogramas de pico base (BPC) do EE de <i>M. nervosa</i> , <i>M. elegans</i> , e <i>M. cuspidata</i> obtidos por (-)-CLAE-IES-EM. ....	161

Figura 72- Cromatograma de pico base (BPC) das partições de <i>M. cuspidata</i> obtidos por (-)-CLAE-IES-EM.....	162
Figura 73- Sobreposição dos cromatogramas de pico base (BPC) do EE e das partições de <i>M. cuspidata</i> obtidos por (-)-CLAE-IES-EM. ....	163
Figura 74- Estrutura dos taninos condensados e de outras classes de compostos anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de <i>Miconia</i> , PAE9 e PB9 de <i>M. cuspidata</i> .....	179
Figura 75- Estrutura dos flavonóis anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de <i>Miconia</i> , PAE9 e PB9 de <i>M. cuspidata</i> .....	180
Figura 76- Estrutura dos flavan-3-óis, flavonas e flavanonas anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de <i>Miconia</i> , PAE9 e PB9 de <i>M. cuspidata</i> .....	181
Figura 77- Estrutura dos taninos hidrolisáveis anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de <i>Miconia</i> , PAE9 e PB9 de <i>M. cuspidata</i> .....	182
Figura 78- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>108</b> ), <i>m/z</i> 191,0568 em 20 eV.....	183
Figura 79- Proposta de fragmentação do composto ( <b>108</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM.....	184
Figura 80- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>109</b> ), <i>m/z</i> 173,0458 em 10 eV.....	184
Figura 81- Proposta de fragmentação do composto ( <b>109</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM.....	185
Figura 82- (-)-EM/EM-IES dos compostos: ( <b>A</b> ) ( <b>17</b> ) <i>m/z</i> 169,0148 em 15 eV; ( <b>B</b> ) ( <b>127</b> ) <i>m/z</i> 183,0298 em 20 eV; ( <b>C</b> ) ( <b>143</b> ) <i>m/z</i> 197,0450 em 20 eV...	185
Figura 83- Proposta de fragmentação para os compostos ( <b>17</b> ), ( <b>127</b> ), ( <b>143</b> ), anotados por CLAE-IES-EM/EM.....	187
Figura 84- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>121</b> ), <i>m/z</i> 285,0615 em 20 eV.....	188
Figura 85- Proposta de fragmentação para o composto ( <b>121</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM.....	188
Figura 86- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>149</b> ), <i>m/z</i> 335,0414 em 10 eV.....	189
Figura 87- Proposta de fragmentação para o composto ( <b>149</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM.....	189
Figura 88- (-)-EM/EM-IES dos compostos: ( <b>A</b> ) ( <b>110</b> ) <i>m/z</i> 609,1271 em 25 eV; ( <b>B</b> ) ( <b>115</b> ) <i>m/z</i> 593,1308 em 20 eV; ( <b>C</b> ) ( <b>119</b> ) <i>m/z</i> 593,1316 em 20 eV; ( <b>D</b> ) ( <b>129</b> e <b>146</b> ) <i>m/z</i> 577,1367 em 20 eV.....	190
Figura 89- Proposta de fragmentação para os compostos ( <b>110</b> , <b>115</b> , <b>119</b> , <b>129</b> , <b>146</b> ) anotados por CLAE-IES-EM/EM.....	192
Figura 90- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>53</b> ), <i>m/z</i> 609,1460 em 30 eV.....	193
Figura 91- Proposta de fragmentação para o composto ( <b>53</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM.....	193
Figura 92- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>34</b> ), <i>m/z</i> 779,1852 em 30 eV.....	195

Figura 93- Proposta de fragmentação para o composto ( <b>34</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM. ....	196
Figura 94- (-)-EM/EM-IES dos compostos ( <b>134 e 140</b> ), <i>m/z</i> 635,0910 em 30 eV... 197	197
Figura 95- Proposta de fragmentação para os compostos ( <b>134 e 140</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM. ....	197
Figura 96- (-)-EM/EM-IES dos compostos ( <b>111 e 114</b> ), <i>m/z</i> 783,0685 em 30 eV... 198	198
Figura 97- Proposta de fragmentação para os compostos ( <b>111 e 114</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM. ....	198
Figura 98- (-)-EM/EM-IES dos compostos ( <b>112 e 116</b> ), <i>m/z</i> 933,0634 em 30 eV... 199	199
Figura 99- Proposta de fragmentação para os compostos ( <b>112 e 116</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM. ....	199
Figura 100- (-)-EM/EM-IES do composto ( <b>63</b> ), <i>m/z</i> 300,9985 em 30 eV. ....	200
Figura 101- Proposta de fragmentação para o composto ( <b>65</b> ) anotado por CLAE-IES-EM/EM. ....	201
Figura 102- Reação de redução da resazurina. ....	202
Figura 103- Reação do DPPH com composto antioxidante. ....	211
Figura 104- Mecanismos de reação do DPPH com compostos antioxidantes. ....	211
Figura 105- Reação de redução do íon Fe <sup>3+</sup> por um composto antioxidante. ....	212
Figura 106- Reações de formação dos radicais peroxil, reação com fluoresceína e com antioxidantes.....	212
Figura 107- Estruturas dos ácidos hidroxibenzoicos. ....	217
Figura 108- Critérios de Bors para atividade antioxidante de flavonoides.....	218
Figura 109- Reação do substrato Gal-G2- $\alpha$ -CNP catalisada pela enzima $\alpha$ -amilase.....	219
Figura 110- Reação do substrato <i>p</i> -NPG catalisada pela enzima $\alpha$ -glicosidase.....	220
Figura 111- Critérios estruturais que potencializam a inibição da $\alpha$ -amilase por compostos fenólicos. ....	224
Figura 112- Estrutura dos biomarcadores formados através da glicoxidação de proteínas. ....	226
Figura 113- Percentual de inibição da glicoxidação Frutose-BSA dos EH e EE de espécies de <i>Miconia</i> . ....	229
Figura 114- Percentual de inibição da glicoxidação Frutose-BSA das partições de <i>M. cuspidata</i> . ....	230
Figura 115- Percentual de inibição da glicoxidação dos EH de espécies de <i>Miconia</i> . ....	234
Figura 116- Percentual de inibição da glicoxidação dos EE de espécies de <i>Miconia</i> . ....	235

Figura 117- Percentual de inibição da glicosidação dos extratos e partições de <i>Miconia cuspidata</i> .....	237
Figura 118- Reação do flavonoide quercetina com MGO formando os adutos mono e di-MGO.....	238

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Usos medicinais populares de espécies de <i>Miconia</i> .....	36
Tabela 2- Atividades biológicas avaliadas no gênero <i>Miconia. continua</i> .....	38
Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de <i>Miconia</i> e atividade biológica. <i>continua</i> .....	44
Tabela 4- Terpenoides, esteroides e derivado de clorofila isolados em espécies de <i>Miconia</i> e atividade biologia. <i>continua</i> .....	53
Tabela 5- Local da coleta e código das exsicatas.....	78
Tabela 6- Teor de umidade, quantidade de massa e solvente para o preparo dos extratos.....	79
Tabela 7- Percentual de extração dos EH e EE das folhas de espécies de <i>Miconia</i> .....	103
Tabela 8- Percentual de extração das partições obtidas através da extração líquido-líquido do EE das folhas de <i>M. cuspidata</i> .....	104
Tabela 9- Prospecção fitoquímica por CCD dos EH e EE de espécies de <i>Miconia</i> .....	105
Tabela 10- Sinais de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C do composto <b>I</b> comparado com esqualeno segundo a literatura.....	113
Tabela 11- Sinais de RMN de <sup>1</sup> H e correlações com mapa de contorno HSQC do composto <b>I</b> .....	114
Tabela 12- Sinais de RMN de <sup>1</sup> H e de <sup>13</sup> C do composto <b>II</b> comparado com β-sitosterol segundo dados da literatura.....	121
Tabela 13- Sinais de RMN de <sup>1</sup> H, do composto <b>III</b> comparado com ácido corosólico segundo dados da literatura.....	127
Tabela 14 - Sinais de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>III</b> comparado com ácido corosólico segundo dados da literatura e correlações com os mapas de contornos HSQC e HMBC. <i>continua</i> .....	133
Tabela 15- RMN de <sup>1</sup> H do composto <b>IV</b> comparado com ácido 3β- <i>O-trans-p</i> -cumaroil corosólico segundo dados da literatura.....	139
Tabela 16- Sinais RMN <sup>13</sup> C e DEPT 135 do composto <b>IV</b> comparado com ácido 3β- <i>O-trans-p</i> -cumaroil corosólico segundo dados da literatura e correlações HSQC e HMBC. <i>continua</i> .....	145
Tabela 17- Sinais de RMN de <sup>1</sup> H, do composto <b>V</b> comparado com canferol-3- <i>O</i> -rutinosídeo com dados da literatura.....	154
Tabela 18- Sinais de RMN de <sup>13</sup> C do composto <b>V</b> comparado com canferol-3- <i>O</i> -rutinosídeo segundo dados da literatura e correlações do mapa de contorno HMBC.....	157



Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) <i>M. fallax</i> , (3) <i>M. rubiginosa</i> , (5) <i>M. affinis</i> , (9) <i>M. cuspidata</i> , PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. <i>continua</i> .....	164
Tabela 20- Valores de CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) referentes à atividade antimicrobiana dos extratos de espécies de <i>Miconia</i> .....	204
Tabela 21- Valores de CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) referentes à atividade antibacteriana dos extratos e partições de <i>M. cuspidata</i> . ....	205
Tabela 22- Valores de CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) referentes à atividade antifúngica dos extratos, partições e compostos isolados de <i>M. cuspidata</i> .....	206
Tabela 23- Atividade antioxidante dos extratos de espécies de <i>Miconia</i> pelo método do DPPH.....	213
Tabela 24- Atividade antioxidante dos extratos de espécies de <i>Miconia</i> pelos métodos FRAP e ORAC.....	215
Tabela 25- Atividade antioxidante dos extratos de <i>M. cuspidata</i> e partições pelos métodos DPPH, FRAP e ORAC. ....	216
Tabela 26- Atividade inibitória das enzimas $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glicosidase dos extratos de espécies de <i>Miconia</i> . ....	221
Tabela 27- Atividade inibitória das enzimas $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glicosidase dos extratos e partições de <i>Miconia cuspidata</i> .....	222

## LISTA DE ABREVIATURAS

AAPH	2,2'-azobis-(2-amidinopropano) di-hidrocloro
ANOVA	Análise de Variância
AGEs	Produtos de glicação avançada
AIDS	Síndrome da imunodeficiência adquirida
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
BSA	Albumina sérica bovina
BPC	Cromatograma de pico base
CC	Cromatografia em coluna
CCD	Cromatografia em camada delgada
CIM	Concentração inibitória mínima
CL-EM	Cromatografia líquida acoplada à espectrometria de massas
CLAE	Cromatografia líquida de alta eficiência
CLAE-DAD	Cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos
CLAE-EM	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas
CLAE-IES-EM	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas com fonte de ionização por electrospray
CLAE-IES-EM/EM	Cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial com fonte de ionização por electrospray
CLUE-EM	Cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
CG	Cromatografia gasosa
CG-FID	Cromatografia gasosa com detector de ionização de chama
CG-EM	Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas
DPPH	Radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazina
DPPH-H	2,2-difenil-1-picril-hidrazina
EE	Extrato etanólico
EH	Extrato hexânico

EM	Espectrometria de massas
EM/EM	Espectrometria de massas sequencial
ER	Espécies reativas
ERN	Espécies reativas de nitrogênio
ERO	Espécies reativas de oxigênio
F–Ag	Fração da enzima $\alpha$ -glicosidase
F–As	Fração de saliva enriquecida da enzima $\alpha$ -amilase
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FE	Fase estacionária
FRAP	Capacidade de redução do ferro
Gal-G2- $\alpha$ -CNP	$\alpha$ -(2-cloro-4-nitrofenil)- $\beta$ -1,4-galactopiranosilmaltosídeo
IAGEs	Inibição dos Produtos de glicação avançada (AGEs)
IC <sub>50</sub>	Concentração de amostra necessária para inibir 50%
iNOs	Oxido nítrico sintase
LH	Lipídio com hidrogênios alílicos
ME	Metabólitos especializados
MES	ácido 2-( <i>N</i> -morfolino)-etanossulfônico
MGO	metilglioxal
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NH-G	Aminoguanidina
OMS	Organização Mundial de Saúde
ORAC	<i>Oxygen radical absorbance capacity</i>
PA	Partição aquosa
PAE	Partição acetato de etila
PB	Partição <i>n</i> -butanol
PD	Partição diclorometano
P–NPG	4-nitrofenil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo
PNs	Produtos naturais
RDA	Retro-Diels-Alder
RAM	Resistência antimicrobiana

RMN	Ressonância magnética nuclear
RPMI	<i>Roswell Park Memorial Institute</i>
$R_f$	Fator de retenção
Sp.	Espécie não identificada
Spp.	Várias espécies
Subsp.	Subespécie
TMS	Tetrametilsilano
TPTZ	2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina
$T_R$	Tempo de retenção
Trolox	ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico
UFC	Unidades formadoras de colônia

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>23</b>
<b>2. REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>30</b>
2.1 MELASTOMATACEAE: O GÊNERO <i>Miconia</i> .....	30
2.1.1 Aspectos biológicos do gênero <i>Miconia</i> .....	35
2.1.2 Metabólitos especializados do gênero <i>Miconia</i> e propriedades biológicas.....	43
2.2 ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	59
2.2.1 Atividade antimicrobiana.....	59
2.2.2 Atividade antioxidante.....	63
2.2.3 Atividade antidiabética.....	67
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	<b>74</b>
3.1 OBJETIVOS GERAIS.....	74
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	74
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS</b> .....	<b>74</b>
4.1 INSTRUMENTAÇÃO.....	74
4.2 SOLVENTES E REAGENTES.....	76
4.3 CROMATOGRAFIA.....	76
4.4 COLETA, PREPARO DO MATERIAL VEGETAL E DOS EXTRATOS.....	77
4.5. EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DE <i>M. cuspidata</i> .....	80
4.6 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS ESPÉCIES DE <i>Miconia</i> POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA.....	81
4.7 FRACIONAMENTO DO EXTRATO HEXÂNICO de <i>Miconia cuspidata</i> .....	83
4.7.1 Fracionamento da EHFrC.....	84
4.7.2 Fracionamento da EHFrD.....	85
4.8 FRACIONAMENTO DA PARTIÇÃO DICLOROMETANO de <i>Miconia cuspidata</i> .....	86
4.8.1 Fracionamento da PD164.....	87
4.9 FRACIONAMENTO DA PARTIÇÃO <i>n</i> -butanol de <i>Miconia cuspidata</i> .....	88
4.9.1 Fracionamento da PB59.....	89
4.10 ANÁLISE POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN).....	90
4.11 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA A GÁS ACOPLADA À	

ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM).....	91
4.12 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL COM FONTE DE IONIZAÇÃO POR ELECTROSPRAY (CLAE-IES-EM/EM) .....	91
4.13 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA .....	92
4.13.1 Micro-organismos avaliados .....	93
4.13.2 Preparo das amostras, do inóculo e dos controles .....	93
4.13.3 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) .....	94
4.14 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA .....	94
4.14.1 Micro-organismos avaliados .....	94
4.14.2 Preparo das amostras, do inóculo e dos controles .....	94
4.14.3 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM) .....	95
4.15 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE.....	95
4.15.1 Método do sequestro do DPPH .....	96
4.15.2 Método da capacidade de redução do ferro (FRAP).....	96
4.15.3 Método do sequestro do radical de oxigênio ORAC .....	97
4.16 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA.....	98
4.16.1 Inibição da $\alpha$ -amilase .....	98
4.16.2 Inibição da $\alpha$ -glicosidase.....	99
4.16.3 Inibição dos AGEs .....	100
4.16.3.1 Inibição da glicação da frutose e albumina sérica bovina (BSA) .....	100
4.16.3.2 Inibição da glicação do metilglioxal (MGO) e BSA .....	101
4.17 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	102
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>102</b>
5.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS DAS ESPÉCIES DE <i>Miconia</i> E EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DO EXTRATO ETANÓLICO DA <i>M. cuspidata</i> .....	102
5.2 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS ESPÉCIES DE <i>Miconia</i> POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA.....	104
5.3 IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS ISOLADOS DE <i>M. cuspidata</i> .....	106
5.3.1 Identificação estrutural do composto I (esqualeno) isolado do EH .....	106
5.3.2 Identificação estrutural do composto II ( $\beta$ -sitosterol) isolado do EH .....	114
5.3.3 Identificação estrutural do composto III (ácido corosólico) isolado da PD .....	122
5.3.4 Identificação estrutural do composto IV (ácido $3\beta$ -O- <i>trans</i> - <i>p</i> -cumaroil corosólico) isolado da PD .....	135

5.3.5 Identificação estrutural do composto <b>V</b> (canferol-3-O-rutinosídeo) isolado da PB.....	147
5.4 ANOTAÇÃO DOS COMPOSTOS PRESENTES NOS EE DE ESPÉCIES DE <i>Miconia</i> e partições de <i>M. cuspidata</i> por CLAE-IES-EM/EM.....	158
5.5 ATIVIDADES BIOLÓGICAS.....	202
5.5.1 Atividade antimicrobiana dos extratos de espécies de <i>Miconia</i> , partições e compostos isolados de <i>M. cuspidata</i> .....	202
5.5.2 Atividade antioxidante.....	210
5.5.3 Atividade de inibição das enzimas $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glicosidase .....	219
5.5.4 Atividade de inibição dos produtos de glicação avançada (AGEs).....	225
5.5.4.1 Inibição da glicação frutose-BSA.....	225
5.5.4.2 Inibição da glicação do MGO-BSA .....	232
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS .....</b>	<b>239</b>
<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>242</b>
<b>APÊNDICE A .....</b>	<b>283</b>
Espectros de massas em alta resolução e EM/EM dos compostos identificados nas espécies <i>M. fallax</i> , <i>M. rubiginosa</i> , <i>M. affinis</i> , <i>M. cuspidata</i> e partições PAE9 e PB9. ....	283
<b>APÊNDICE B .....</b>	<b>324</b>
Tabela 1B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação Frutose-BSA dos EH e EE de espécies de <i>Miconia</i> . ....	324
Tabela 2B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação Frutose-BSA das partições de <i>M. cuspidata</i> . ....	325
Tabela 3B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação dos EH e EE de espécies de <i>Miconia</i> , frente a MGO-BSA e MGO-BSA/ditirosina. ....	326
Tabela 4B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação dos EH e EE de espécies de <i>Miconia</i> , frente a MGO-BSA /quinurenina e MGO-BSA/N-formilquinurenina.....	327
Tabela 5B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação das partições de <i>M. cuspidata</i> , frente a MGO-BSA, MGO-BSA/ditirosina, MGO-BSA/quinurenina e MGO-BSA/N-formilquinurenina.....	328

## 1. INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Compostos químicos sintetizados por organismos vivos, tais como plantas, animais e micro-organismos, são denominados produtos naturais (PNs). Além de desempenharem funções ecológicas, como evolução, adaptação, desenvolvimento, defesa e comunicação, os PNs também podem apresentar diversas propriedades biológicas, contribuindo, assim para a descoberta de novos fármacos e alvos terapêuticos para o tratamento de doenças (Mathur; Hoskins, 2017; Suresh *et al.*, 2023).

Os PNs têm fornecido recursos indispensáveis para saúde e sobrevivência humana por milhares de anos, com destaque para as plantas medicinais, que têm sido utilizadas para o tratamento de diversas doenças (Calixto, 2019; Koparde; Rajendra Chandrashekar; Chandrakant Shripal, 2019). Escritos antigos, como os papiros chineses e egípcios, descreveram usos medicinais das plantas há 3000 anos a.C. Culturas indígenas africanas e americanas usavam e ainda utilizam ervas em rituais de cura, beneficiando-se do conhecimento das plantas medicinais. Outros exemplos são os importantes sistemas de medicina alternativa, como Siddha e Ayurveda na Índia, Kampo no Japão, Medicina tradicional chinesa e Unani no Oriente Médio, que fazem uso das plantas medicinais e desempenham um papel importante na saúde de muitas pessoas (Ahmad Khan; Ahmad, 2019).

Dessa forma, a medicina tradicional tem uma longa história e pode ser definida como o somatório de conhecimentos, habilidades, práticas baseadas em teorias, crenças e experiências indígenas de diferentes culturas que são utilizadas na manutenção da saúde, bem como na prevenção, melhora ou tratamento de doenças físicas e mentais (OMS, 2000). Na atualidade, estima-se que 80% da população mundial utilize a medicina tradicional como a principal fonte de cuidado com a saúde e em algumas ocasiões como a única. Isso ocorre devido ao acesso facilitado às plantas medicinais, os elevados custos de medicamentos modernos e por serem culturalmente aceitáveis e confiáveis (WHO, 2013; OMS, 2022b).

As plantas fornecem PNs com diversidade e complexidade estrutural, resultante de diferentes grupos funcionais e centros assimétricos, permitindo maiores interações com alvos biológicos. Isso resulta em diferentes propriedades biológicas, frequentemente demonstrando eficácia e menor toxicidade em relação aos compostos sintéticos. Dessa forma, as plantas proporcionam estruturas fundamentais para o



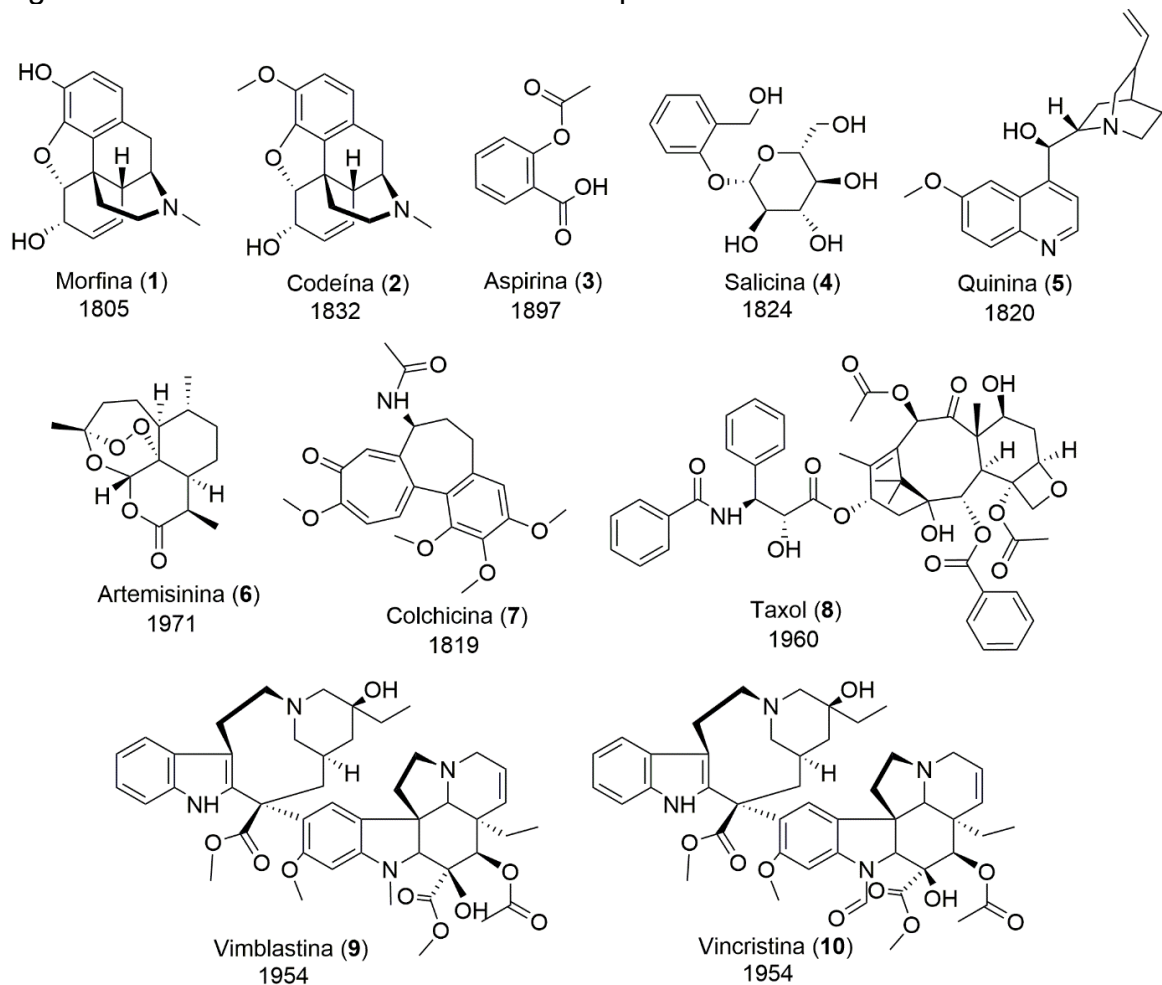
desenvolvimento de fármacos (Koparde; Rajendra Chandrashekar; Chandrakant Shripal, 2019; Atanasov *et al.*, 2021; Dzobo, 2022).

Essa relevância é pronunciada durante os anos 1970 – 1980, em que a descoberta de medicamentos obtidos de PNs alcançou um pico nas indústrias farmacêuticas ocidentais (Chopra; Dhingra, 2021). Entre os exemplos de fármacos desenvolvidos a partir de PNs estão a morfina (1) e a codeína (2) isoladas do ópio de *Papaver somniferum*. A morfina (1) foi o primeiro fármaco utilizado no mundo e continua sendo o mais usado como analgésico para tratar dores intensas. A codeína é um analgésico menos potente e atua como supressor da tosse (Brook; Bennett; Desai, 2017; Chopra; Dhingra, 2021). A aspirina (3) é o fármaco mais utilizado no mundo, foi sintetizada inspirada na estrutura da salicina (4), um produto natural isolado das cascas de *Salix alba* conhecida como salgueiro. Originalmente, foi usada como antipirético e anti-inflamatório, e além desses efeitos estão comprovadas suas propriedades preventivas de doenças cardiovasculares e antiplaquetária (Montinari; Minelli; De Caterina, 2019). Outros exemplos incluem os antimaláricos: quinina (5), isolada das casca de *Cinchona* spp., artemisinina (6), isolada de *Artemisia annua* (Faurant, 2011) e o anti-inflamatório colchicina (7), usada para tratar gota que foi isolada da *Colchicum autumnale* (Karamanou *et al.*, 2018). Além destes, destacam-se os fármacos anticâncer: taxol (8), isolado do *Taxus brevifolia* (Gallego-Jara *et al.*, 2020), vimblastina (9) e vincristina (10), isoladas de *Catharanthus roseus* (Kumar, 2016) (Figura 1).

Esses são exemplos de alguns fármacos que revolucionaram a história e impulsionaram a pesquisa em produtos naturais. Desde então, a produção científica envolvendo a busca por compostos ativos de fontes naturais tem crescido significativamente. Entre 1960 e 2019, foram publicados mais de 110 mil estudos relacionados a plantas medicinais. A maioria dessas pesquisas (27,1%) foram nas categorias: farmacologia, toxicologia e farmácia. A química foi a quinta área mais estudada (8,7%). A China e a Índia se destacam com a maior quantidade de publicações. Em terceiro lugar, estão os Estados Unidos, seguido do Brasil (Salmerón-Manzano; Garrido-Cardenas; Manzano-Agugliaro, 2020).

O avanço nas pesquisas em PNs é de grande relevância para o desenvolvimento de novos fármacos, uma vez que eles foram as bases para a obtenção da maioria dos primeiros medicamentos e continuam desempenhando um papel importante.

Figura 1- Estrutura de fármacos obtidos de produtos naturais e ano de isolamento.



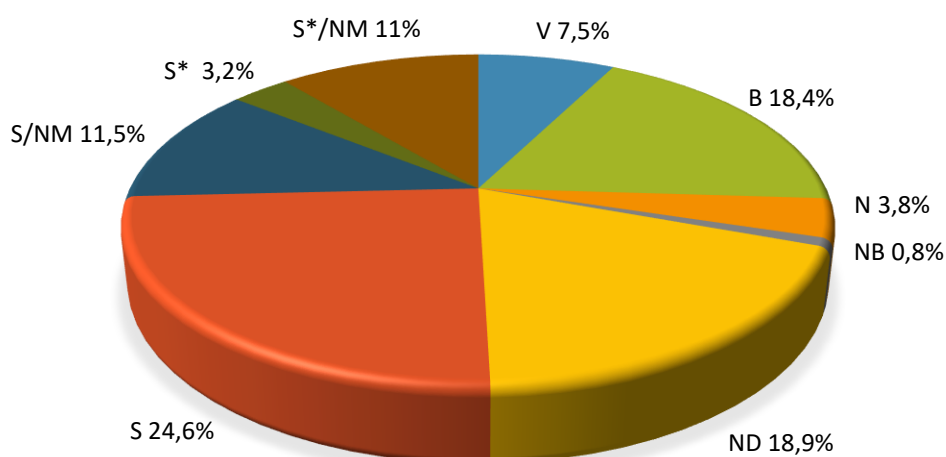
Fonte: a autora.

Nesse contexto, a revisão de Newman e Cragg (2020), analisa a origem dos fármacos aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA) no período de 01/1981 a 09/2019. O trabalho mostrou que dos 1881 fármacos aprovados, 3,8% são produto natural inalterado (N). Entretanto, excluindo-se os fármacos sintéticos (S) 24,6%, as macromoléculas biológicas (B) 18,4% e as vacinas (V) 7,5%, os fármacos restantes representam 49,2% e foram obtidos inspirados ou derivados de produtos naturais (Figura 2).

A descoberta de fármacos derivados de PNs não se restringe a uma conquista do passado. Recentemente, novos fármacos aprovados pela FDA foram desenvolvidos através de fontes naturais. Entre eles, a lefamulina (11), antibacteriano usado para tratar pneumonia, foi aprovada em 2019, sendo derivada da pleuromutilina (12), produzido pelo fungo *Pleurotus mutilas*. O antifúngico anidulafungina (13), aprovado em 2006, é um derivado semissintético de compostos produzidos por

*Aspergillus nidulans* (Hof; Dietz, 2009). A moxidectina (**14**), aprovada em 2018 é um antiparasitário semissintético da nemadectina (**15**), produzido por *Streptomyces cyaneogriseus*. O anticâncer homoharringtonina (**16**) é um alcaloide isolado da planta *Cephalotaxus harringtonii* e foi aprovado em 2012 (Newman; Cragg, 2020; Wang; Yang, 2020) (Figura 3).

Figura 2- Classificação dos fármacos aprovados pela FDA no período de 01/1981 a 09/2019, total de 1181 fármacos.



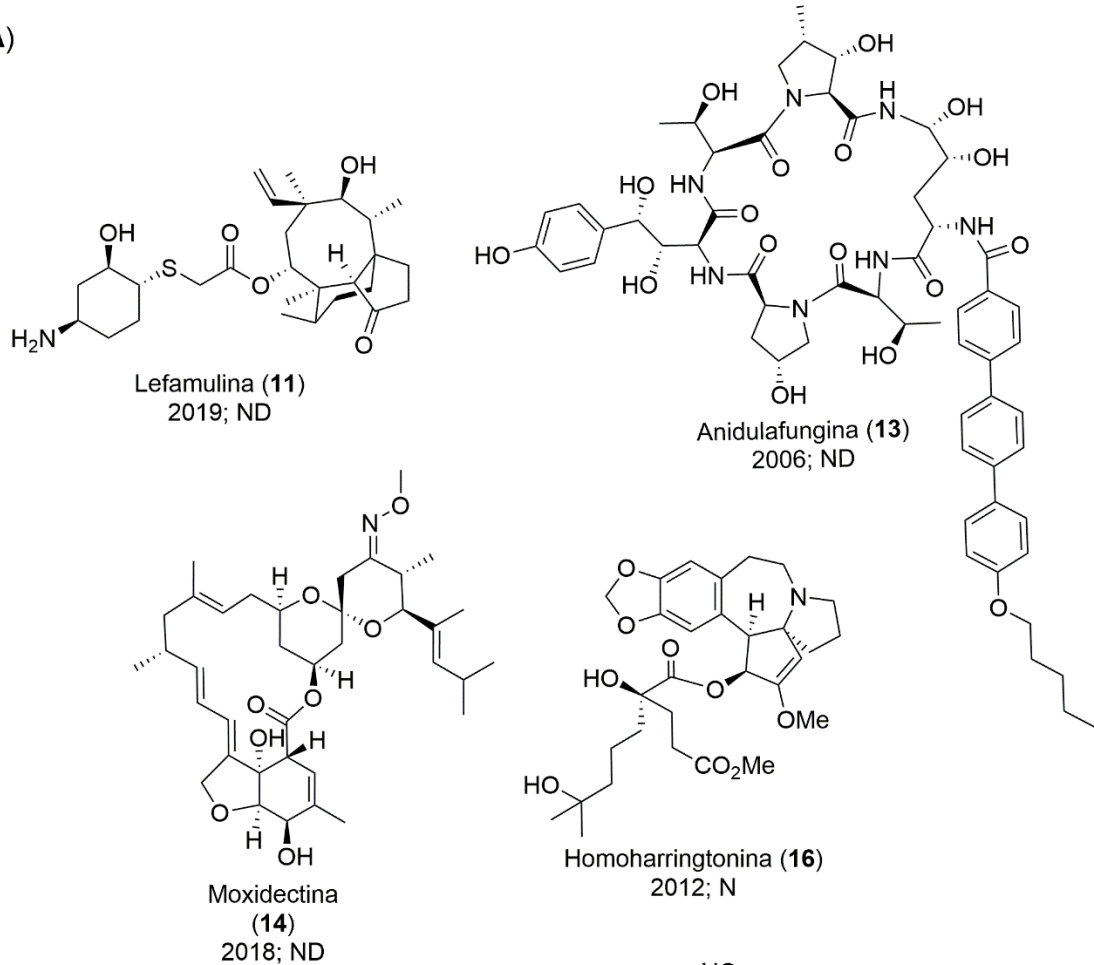
Nota: S: sintético, ND: derivado de produto natural (normalmente com modificação sintética), NB: produto natural botânico (mistura definida), N: produto natural inalterado, B: macromolécula biológica, V: vacina, S\*/NM: feito por síntese total com grupo farmacofórico de produto natural (imitadores de produto natural), S\*: feito por síntese total com o grupo farmacofórico de produto natural, S/NM: fármaco totalmente sintético (imitadores de produto natural).

Fonte: adaptado de Newman e Cragg (2020).

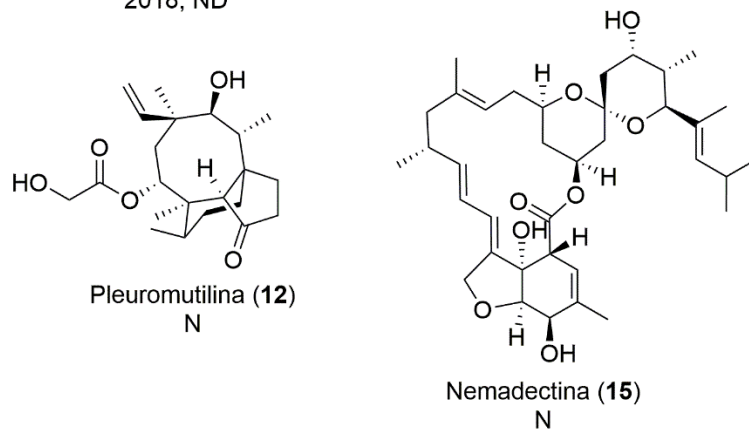
Apesar dos exemplos de PNs bem-sucedidos, alguns desafios no trabalho com esses compostos levaram as empresas farmacêuticas a reduzirem os programas de descoberta de fármacos baseados em PNs no início do século XX. Nesse período, a produção de semissintéticos e sintéticos foi considerada vantajosa sobre o isolamento de PNs, pois normalmente o isolamento conduz a rendimentos baixos, existem restrições geográficas das plantas e riscos de extinção (Süntar, 2019; Atanasov *et al.*, 2021). Além desses fatores, outras razões para o interesse em moléculas sintéticas, foram o desenvolvimento de técnicas avançadas como a química combinatória, triagem de alto rendimento somado as limitações de síntese de PNs devido a complexidade estrutural (Mathur; Hoskins, 2017).

Figura 3- (A) Estrutura de fármacos aprovados no século XXI, ano de aprovação e origem. (B) Estrutura de produtos naturais que originaram os fármacos.

(A)



(B)



Nota: ND = derivado de produto natural, N = produto natural inalterado.

Fonte: a autora.

De fato, o isolamento e caracterização de compostos bioativos não são processos triviais, pois envolvem diversas etapas. Entre elas, a escolha da planta, a extração dos PNs com solventes de diferentes polaridades, o fracionamento dos extratos brutos, avaliação da atividade biológica, uso de técnicas robustas para purificação e caracterização dos compostos isolados (Süntar, 2019; Atanasov *et al.*,

2021). Entretanto, houve um notável renascimento do interesse pelos PNs ao longo das últimas décadas, impulsionado pelo avanço das técnicas analíticas, estratégias tecnológicas de metabolômica e ensaios biológicos em larga escala, o que garante a identificação de um número cada vez maior de PNs (Chopra; Dhingra, 2021; Desmet; Morreel; Dauwe, 2021). Técnicas como espectroscopia de ressonância magnética nuclear (RMN), espectrometria de massas de alta resolução (EM) hífenadas com cromatografia líquida de alta eficiência (CLAE) e cromatografia gasosa (CG), permitem o uso simultâneo e vantajoso das técnicas para determinação estrutural de PNs de interesse (Atanasov *et al.*, 2021; Najmi *et al.*, 2022).

A integração dessas tecnologias tem contribuído para o desenvolvimento da pesquisa em PNs, possibilitando a compreensão da complexidade desses compostos. Como resultado, observa-se uma aceleração na descoberta de novos compostos, oferecendo perspectivas promissoras para o avanço na produção de novos medicamentos.

Diante disso, o Brasil se destaca como um vasto campo de estudo para a pesquisa em compostos bioativos, devido a sua rica diversidade de espécies vegetais, oferecendo uma ampla quantidade de plantas a serem investigadas. O país detém a maior biodiversidade do mundo, abrigando 20% do total de espécies espalhadas pelos seis biomas terrestres: Floresta Amazônica, Pantanal, Cerrado, Caatinga, Pampas e Mata atlântica (Biodiversidade, 2022) além da zona costeira e marinha (Mma, 2023). O Cerrado é o segundo maior bioma depois da Amazônia, ocupando 23,3% do território nacional. Com uma área de quase 2 milhões de Km<sup>2</sup>, incide sobre os estados de Goiás, Tocantins, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, São Paulo, Bahia, Piauí, Maranhão, Rondônia, Pará, Paraná e Distrito Federal. É reconhecido como a savana mais rica do mundo, abrigando 12.829 espécies de plantas (Cerrado, 2022).

O Cerrado foi considerado *hotspot* mundial de biodiversidade, que são regiões altamente biodiversas com alto risco de extinção (Hofmann *et al.*, 2021). Atividades como desmatamento para expansão de pastagens e agricultura, desenvolvimento de infraestrutura e cidades e incentivos para ocupação do solo, são os principais impulsionadores na mudança da cobertura original do solo (Souza-Junior *et al.*, 2020). No período de 1985 e 2021 o Cerrado perdeu 21% de vegetação nativa. Nesse período o crescimento na área ocupada pelo setor agropecuário foi de 45,4%, e apenas 54,4% do Cerrado é coberto por vegetação nativa (Mapbiomas, 2022).

O aumento na intensidade e frequência das queimadas nos últimos anos tem atingido uma quantidade de área sem precedentes no mundo. No Brasil, o Pantanal e o Cerrado são os biomas com maiores focos de incêndio representando uma ameaça à conservação da biodiversidade (Tomas *et al.*, 2021). Como resultado da supressão da vegetação nativa, mudanças climáticas foram registradas no Cerrado, aumentos de 2,2 – 4,0 °C nas temperaturas máximas e 2,4 – 2,8 °C nas temperaturas mínimas entre 1961 e 2019. Essa tendência poderá afetar a quantidade e a duração do orvalho noturno, que é a principal fonte de água para inúmeras espécies de plantas e animais no Cerrado no período de seca (Hofmann *et al.*, 2021). Nos últimos anos, as perdas florestais no país foram pelo menos três vezes maiores do que a área de restauração prometida (Joly *et al.*, 2019).

Dessa forma, torna-se importante a conservação e a restauração da biodiversidade dos ecossistemas e seus recursos, visto que muitas espécies de plantas estão presentes nesses biomas e necessitam ser preservadas devido a diversidade de compostos bioativos que elas apresentam. Das 250.000 espécies de plantas terrestres superiores existentes, estima-se que apenas 5 a 15% foram investigadas em relação à composição química e ao potencial farmacológico, gerando uma grande perda para o conhecimento devido as ameaças de extinção da biodiversidade (Lahlou, 2013).

Diante disso, o presente trabalho propõe o estudo biológico de nove espécies de *Miconia* pertencentes à família Meslastomataceae: *M. albicans*, *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis*, *M. stenostachya*, *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata*, bem como o estudo metabólico na busca de compostos bioativos. Essas espécies estão amplamente distribuídas nos biomas brasileiros, com grande representatividade no Cerrado (Goldenberg *et al.*, 2022). Além disso, algumas espécies, como a *M. albicans* conhecida como canela de velho, apresentam amplo uso na medicina popular, principalmente como anti-inflamatório (Ribeiro *et al.*, 2017).

Estudos sobre o potencial biológico do gênero mostram que algumas atividades já foram avaliadas, incluído a atividade antimicrobiana, anti-inflamatória, antitumoral, antiparasitária, entre outras. Em relação aos estudos químicos, já foram relatados o isolamento de diversas classes de compostos bioativos como ácidos fenólicos, flavonoides, terpenoides e taninos elágicos (Cunha; Cruz; Menezes, 2019; Silva *et al.*, 2022; Gandhi *et al.*, 2023). Entretanto, pode-se constatar que, mesmo apresentando um grande potencial, o gênero foi pouco estudado. Muitas das espécies selecionadas

no presente trabalho estão sendo submetidas aos estudos químico e biológico pela primeira vez. Dessa forma, esse trabalho contribui para o conhecimento do potencial farmacológico do gênero *Miconia*, além de promover a valorização o conhecimento da biodiversidade no bioma Cerrado.

## 2. REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 MELASTOMATACEAE: O GÊNERO *Miconia*

Levando em consideração a importância do estudo de plantas na busca por compostos com potencial biológico, o presente trabalho propôs o estudo químico e biológico de espécies do gênero *Miconia*, que pertencem à família Melastomataceae. Essa família está entre as dez angiospermas com maior riqueza de espécies no Brasil (Bfg, 2021). Compreende 173 gêneros e 5858 espécies (Ulloa Ulloa *et al.*, 2022), com a maior riqueza nos neotrópicos, são 88 gêneros e cerca de 3700 espécies (Michelangeli, 2020). As Melastomataceae ocorrem em todo território brasileiro, sendo comumente encontradas em domínios da Amazônia, do Cerrado, incluindo as formações de campos rupestres, e da Mata Atlântica (Goldenberg; Baumgratz; Souza, 2012). Economicamente são importantes devido a presença de árvores madeireiras, possuem plantas frutíferas comestíveis, plantas corantes e são cultivadas como ornamentais (Simpson, 2010). Por exemplo, as espécies do gênero *Pleroma* (anteriormente em *Tibouchina*) são popularmente conhecidas como manacá e quaresmeira, comumente utilizadas para ornamentação (Meyer; Guimarães; Goldenberg, 2010)

No continente americano, a família Melastomataceae é dividida em duas subfamílias: Olisbeoideae que não está separada em tribos (Stone, 2022), e a Melastomatoideae, dividida em 18 tribos, incluído a Miconieae, a qual abriga o gênero *Miconia*. Recentemente, 25 gêneros de Miconieae foram reduzidos unicamente a *Miconia* (Michelangeli *et al.*, 2019; Michelangeli, 2020). Esse gênero foi segregado por Cogniaux (1891) em onze seções: *Jucunda*, *Tamonea*, *Adenodesma*, *Octomeris*, *Laceraria*, *Miconia*, *Glossocentrum*, *Chaenantha*, *Amblyarrhena*, *Cremanium*, *Chaenopleura*. A seção *Miconia* foi segregada com base na morfologia das folhas e inflorescência, em sete subseções: *Aplostachyae*, *Displostachyae*, *Impetiolares*, *Glomeratiflorae*, *Stenostachyae*, *Seriatiflorae* e *Paniculares*.

Dessa forma, as nove espécies de *Miconia* estudadas no presente trabalho, foram escolhidas por estarem taxonomicamente agrupadas na seção *Miconia* (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014).

Estudos filogenéticos realizados por Goldenberg *et al.* (2008), agruparam *M. rubiginosa*, *M. affinis*, *M. stenostachya* e *M. albicans* no clado *Miconia* IV, *M. chamissois* foi incluída no clado *Miconia* V, enquanto *M. cuspidata* no clado *Clidemia*. Posteriormente, Caddah (2013) redefiniu a seção *Miconia* baseada em estudos filogenéticos e propôs a nova seção *Discolor* Caddah & R. Goldenb composta por espécies da antiga seção *Glossocentrum*. Além da nova seção *Discolor*, quatro subseções são sugeridas no mesmo trabalho: *Albicans*, *Chrysophylla*, *Multispicata* e *Discolor*. As espécies do clado *Miconia* IV, anteriormente reconhecido por Goldenberg *et al.* (2008), foram segregadas nessas subseções. *M. albicans* e *M. stenostachya* foram inseridas na subseção *Albicans*. Mais recentemente, o estudo filogenético da seção *Seriatiflorae* feito por Meirelles (2015), também inclui *M. fallax* na subseção *Albicans*. As espécies selecionadas no presente estudo, foram escolhidas a fim de verificar as semelhanças e diferenças em termos da atividade biológica e da composição química partindo de um critério filogenético.

*Miconia* Ruiz & Pavón é o maior gênero da família Melastomataceae, com 1057 espécies distribuídas restritamente na América tropical. Ocorre desde o México até a Argentina, passando pela Colômbia, Equador, Venezuela Peru, Brasil e Uruguai (Goldenberg *et al.*, 2013). Recentemente, 583 novos táxons foram transferidos para o gênero *Miconia* (Michelangeli *et al.*, 2019). No Brasil ocorrem 267 espécies, sendo 101 endêmicas e 64 estão presentes no Cerrado (Goldenberg *et al.*, 2022). O gênero *Miconia* é taxonomicamente e funcionalmente hiperdiverso, abrangendo uma variedade de formas de vida que incluem lianas, ervas, epífitas, arbustos, arvoretas e árvores. Produzem frutos de diversas formas, tamanhos e cores. As espécies de *Miconia* são pioneiras e desempenham um papel importante para estrutura e função dos ecossistemas florestais e não florestais, além de representarem uma importante fonte de alimento para vários animais frugívoros (Messeder *et al.*, 2020). Por outro lado, existem espécies invasoras como *M. calvescens* que podem alterar habitats inteiros tornando-os inadequados para a comunidade nativa original. Essa espécie já é uma ameaça de extinção para espécies nativas no Taití e Havaí e outras ilhas do Pacífico (Meyer, 1997; Lowe *et al.*, 2000).

Em relação aos aspectos morfológicos e ocorrência de *Miconia*, será



apresentada uma breve descrição das espécies estudadas no presente trabalho. *M. albicans* (Sw.) Steud. (canela-de-velho) (Figura 4) são arbustos com até 2,5 m de altura, ocorrendo desde o sul do México e Antilhas até o Paraguai e o Sul do Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica em ambientes de vegetação litorânea e borda de mata. As folhas são discolores (com cores distintas entre as faces superior e inferior), coriáceas (espessas e rígidas), com lâmina foliar entre 5 – 15 × 2,5 – 6 cm. As flores são brancas e os frutos maduros são verde-jade (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Goldenberg *et al.*, 2022).

*M. fallax* DC. (guamirim-do-cerrado, jacatirão) (Figura 4) são arbustos com até 2,0 m de altura, ocorrendo desde o Peru, Venezuela e Guiana até o Paraguai e Sudeste do Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia e no Cerrado em ambientes secos a moderadamente úmidos. As folhas são discolores, sésseis (fixa diretamente ao caule), com lâmina foliar entre 9 – 13 × 4,5 – 6,5 cm. As flores possuem estames com filete branco e conectivo amarelo quando jovens, passando a avermelhado nas flores mais velhas (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Durigan *et al.*, 2018; Goldenberg *et al.*, 2022).

*M. rubiginosa* (Bonpl.) DC. (capororoquinha) (Figura 4) são arbustos ou arvoretas com até 5,0 m de altura, ocorrendo desde a Costa Rica até a Bolívia e Sudeste do Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia e Cerrado em ambientes de campo rupestre, vereda, borda de floresta de galeria. As folhas são coriáceas e apresentam indumento (coberta por tricomas) ferrugíneo-avermelhado, principalmente na face abaxial da lâmina foliar, que possui entre 7 – 14 × 2,5 – 5,0 cm. As flores são brancas e os frutos violáceos (Ferreira *et al.*, 2013; Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Goldenberg *et al.*, 2022)

*M. affinis* DC. (pixirica) (Figura 4) são arvoretas com 3,0 – 6,0 m de altura, ocorrendo desde América Central até a Bolívia e sudeste do Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica em ambientes de floresta seca, ciliar e de galeria. As folhas apresentam face abaxial revestida por tricomas estrelado e lâminas foliares entre 10 – 24 × 3 – 7,5 cm. As flores são amarelas e os frutos avermelhado a roxo (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Goldenberg *et al.*, 2022).

Figura 4- Espécies de *Miconia* estudadas.

Fonte: a autora.

*M. chamissois* Naudin (pixirica-açu, folha-de-bolo) (Figura 4) são arbustos ou arvoretas com até 4,5 m de altura, ocorrendo na Bolívia e no Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia, Caatinga e Cerrado em ambientes úmidos e locais alagados. As folhas são coriáceas com formas oval-elíptica, de cor marrom-avermelhadas quando jovens, com lâmina foliar entre 17 – 23 × 5 – 10 cm. As flores são brancas e os frutos são bagas de cor avermelhada a roxa (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Durigan *et al.*, 2018; Goldenberg *et al.*, 2022).

*M. stenostachya* DC. (guamirim-do-cerrado, papa-terra, canela-de-velha) (Figura 4) são arbustos de até 2,0 m de altura, ocorrem desde o sul do México até a Bolívia e Sul do Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica em ambientes de campo úmido, floresta ciliar e de galeria. As folhas são discoloradas, com face abaxial revestida por indumento estrelado e lâmina foliar entre 7 – 16 × 3,5 – 7 cm. As flores são brancas e as bagas de cor avermelhada a roxa (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Durigan *et al.*, 2018).

*M. nervosa* (Sm.) Triana (Figura 4) são arbustos de até 3,0 m de altura, ocorrendo desde Guatemala e Belize até a Bolívia e no Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata Atlântica em ambientes de floresta ciliar, de galeria e locais alagados. As folhas e tricomas são frequentemente rosados a púrpuros, sendo a lâmina foliar de 7 – 25 × 3 – 10 cm. As flores são brancas e as bagas alaranjadas ou rosadas quando jovem e azul quando madura (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016).

*M. elegans* Cogn. (Figura 4) são arvoretas de até 2,0 m de altura, restrita ao Brasil, ocorrendo desde o Pará, Mato Grosso, Bahia até São Paulo. Podem ser encontradas na Amazônia, Caatinga, Cerrado e Mata atlântica em ambientes de floresta ciliar, de galeria e floresta pluvial. As folhas são subcoriáceas, com face adaxial das folhas jovens coberta por tricomas estrelados, com lâmina foliar entre 15 – 30 × 6 – 12 cm e flores brancas (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Goldenberg, 2016; Goldenberg *et al.*, 2022).

*M. cuspidata* Naudin (pixirica) (Figura 4) são árvores de até 8,0 m de altura, é referida na Flora do Brasil como não endêmica, apesar dos estudos relatarem sua ocorrência restrita no Brasil. Podem ser encontradas na Amazônia, Cerrado e Mata Atlântica em floresta seca, floresta ciliar, de galeria e savana amazônica. As folhas são concolores, de forma elíptico-lanceoladas, com ápice longamente cuspidado, face abaxial com indumento estrelado e lâmina foliar de 5 × 14 cm. As flores são brancas

e os frutos purpúreos quando maduros (Rezende; Romero; Goldenberg, 2014; Abc, 2022; Goldenberg *et al.*, 2022).

### 2.1.1 Aspectos biológicos do gênero *Miconia*

As espécies de *Miconia* apresentam um grande valor na medicina tradicional, pois são utilizadas para tratar diversas doenças. A *M. albicans*, popularmente conhecida como canela-de-velho, é a espécie com mais registros de usos medicinais, sendo amplamente conhecida por suas propriedades analgésicas e anti-inflamatória (Tabela 1). O conhecimento popular acerca do uso medicinal dessas espécies é muito relevante para a pesquisa etnofarmacológica, que desempenha um papel crucial na descoberta e desenvolvimento de novos fármacos e fitoterápicos (Süntar, 2019). Na Tabela 1, estão apresentados os usos populares de outras espécies de *Miconia*.

Apesar do grande número de espécies pertencentes ao gênero *Miconia* e da importância etnofarmacológica, poucas delas foram avaliadas em relação ao seu potencial biológico. O trabalho de revisão realizado por Cunha, Cruz e Menezes (2019), abrange estudos biológicos e fitoquímicos sobre esse gênero até dezembro de 2018. Neste trabalho, foram apresentados estudos que avaliaram as atividades biológicas de vinte espécies de *Miconia* incluindo as atividades: antibacteriana, antifúngica, tripanocida, antileishmania, esquistomicida, antimalária, inseticida, antitumoral, antioxidante, antidiabético, analgésica e anti-inflamatória.

Em outro trabalho de revisão, conduzido por Silva *et al.* (2022), foram investigados os estudos sobre o potencial biológico do gênero *Miconia* no período de 2001 a 2021. A atividade antimicrobiana foi a mais frequentemente relatada nesse período, representando 26% das publicações. Em seguida estão as atividades: anti-inflamatória e analgésica (15%), citotóxica (15%), antiparasitária (15%), antioxidante (15%), antimutagênico (4%) e 10% são referentes a outras atividades.

Mais recente, foi publicada a revisão sistemática de Gandi *et al.* (2023) que considerou artigos originais com a composição química definida e mecanismos terapêuticos avaliados *in vitro* e *in vivo*. Os estudos *in vivo* se concentraram na avaliação das atividades analgésica, anti-inflamatória, antinociceptiva, antioxidante e anti-osteoartrite. Os estudos *in vitro* abrangeram atividades como antimicrobianas, antioxidante, citotóxica, antimutagênica, anti-inflamatória, antinociceptiva, antiparasitária, anticancerígena e antiproliferativa.

Tabela 1- Usos medicinais populares de espécies de *Miconia*.

<b>Espécie</b>	<b>Nome popular</b>	<b>Uso na medicina popular</b>	<b>Referências</b>
<i>M. albicans</i> (Sw.)	canela-de-velho, banda fogo, camacho e carrasco	folhas: febre, vitiligo, gastrite, problemas no fígado, dor no estômago, diarreia, dor de dente, artrite, dor nas costas, artrose, reumatismo, analgésico, anti-inflamatório, antioxidante, dor na coluna e bursite galhos: febre e vitiligo	(Stalcup, 2000; De Albuquerque <i>et al.</i> , 2007; Lisboa <i>et al.</i> , 2017; Ribeiro <i>et al.</i> , 2017; Guarneire, 2018; Sacramento; Martins Filho; Dos Reis, 2019; Vieira; Azevedo, 2019)
<i>M. cinerascens</i> Miq.		folhas: anti-inflamatória, cicatrizante e calmante	(Ferreira <i>et al.</i> , 2020)
<i>M. cinnamomifolia</i> (DC.) Naudin	mexerico	folhas: resfriados e febres	(Boscolo; Valle, 2008)
<i>M. ferruginata</i> DC.		folhas: doenças de pele	(Borelli, 2018)
<i>M. hyemalis</i> A.St.-Hil. & Naudin	bota-branca	folhas: calmante, auxilia na regulação dos batimentos cardíaco, anti-inflamatória, malária e inflamação	(Bieski <i>et al.</i> , 2015; Ferreira <i>et al.</i> , 2020)
<i>M. ligustroides</i> (DC.) Naudin	pedra-uma	folhas: analgésico, antimicrobiano, tripanocida e cicatrizante	(Ferreira <i>et al.</i> , 2013; Borelli, 2018)
<i>M. mirabilis</i> (Aubl.) L. O. Wms.	capa-de-xangô	folha e flor: reumatismo	(Stalcup, 2000)
<i>M. rubiginosa</i> (Bonpl.) DC.	capororoquinha	folhas: inflamação de garganta	(Ferreira <i>et al.</i> , 2013; Borelli, 2018)
<i>M. sellowiana</i> Naudin		folha: calmante, cicatrizante e anti-inflamatório	(Ferreira <i>et al.</i> , 2020)
<i>M. stenostachya</i> DC.	murtinha	febre, gripe e sistema respiratório	(Silvestre, 2015)
<i>M. tiliifolia</i> Naudin	Bota-vermelha	malária e inflamação	(Bieski <i>et al.</i> , 2015)

Fonte: a autora.

Esses trabalhos de revisão mostram que, nos últimos anos, houve um grande interesse sobre o conhecimento do potencial químico e farmacológico do gênero

*Miconia*. Isso pode ser observado através da análise de resultados de publicações por ano na plataforma Web of Scienc™, que mostrou um aumento significativo nas publicações sobre esse gênero, principalmente no ano de 2018. Esses resultados demonstram a relevância do estudo de espécies de *Miconia*.

Nesse contexto, simultaneamente às duas últimas revisões mais atuais, estava sendo realizado um levantamento dos estudos biológicos relacionados ao gênero *Miconia*, publicados a partir do ano de 2019 até 2023, incluindo estudos de anos anteriores que não foram reportados nas revisões já publicadas (Tabela 2).

Observa-se que, entre as nove espécies selecionadas para o presente estudo (*M. albicans*, *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. stenostachya*, *M. affinis*, *M. nervosa*, *M. elegans*, *M. cuspidata*), a *M. albicans* é a que recebeu maior atenção em relação ao seu potencial biológico, com ênfase principalmente nos estudos relacionados a atividade anti-inflamatória e analgésica (Vasconcelos *et al.*, 2003; Lima *et al.*, 2020; Quintans-Júnior *et al.*, 2020; Corrêa *et al.*, 2021; Gomes *et al.*, 2021b). Outras espécies foram pouco investigadas, como a *M. affinis*, que foi avaliada apenas quanto a atividade antifúngica (Svetaz *et al.*, 2010; Guldbrandsen *et al.*, 2015). A *M. nervosa* foi avaliada contra malária (Lima *et al.*, 2015). A *M. cuspidata* foi avaliada quanto a inibição da atividade das metaloproteinase de matriz MMP-2 e MMP-9, atividade citotóxica (Alves, 2016), atividade anticâncer (Rosa *et al.*, 2021) e antineoplásica (Morais, 2016). Para a espécie *M. elegans* nenhum estudo biológico foi encontrado. Dessa forma, torna-se importante o estudo biológico de espécies do gênero *Miconia* uma vez que elas têm se apresentado como fonte promissora com grande potencial farmacológico a ser investigado.

Tabela 2- Atividades biológicas avaliadas no gênero *Miconia. continua*

<b>Espécie</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Extrato/fração</b>	<b>Atividade avaliada</b>	<b>Referências</b>
<i>M. affinis</i>	não informado	hidroetanólico	antifúngico	(Svetaz <i>et al.</i> , 2010)
<i>M. albicans</i>	folhas	acetato de etila	citotoxicidade e ansiolítico	(Castro <i>et al.</i> , 2022)
	folhas	hidroetanólico	efeito anti-inflamatório e antioxidante	(Lima <i>et al.</i> , 2020)
	folhas	etanólico	anti-artrite e anti-inflamatório	(Quintans-Júnior <i>et al.</i> , 2020)
	frutos	metanólico	antioxidante, anti-inflamatório e citotoxicidade	(Corrêa <i>et al.</i> , 2021)
	Não informado	fitoterápico em cápsulas	analgésico e anti-inflamatório	(Gomes <i>et al.</i> , 2021b)
	folhas	aquoso	anti-inflamatório, anti-hiperalgésico e toxicidade	(Dembogurski <i>et al.</i> , 2023)
	folhas caules	hidroetanólico fração hexânica	tratamento infeccioso causado por chikungunya	(Do Nascimento <i>et al.</i> , 2023)
	folhas	aquoso, etanólico frações: clorofórmio, acetato de etila, <i>n</i> -butanol e aquosa	antioxidante, anti-inflamatória, citotóxica	(Manzano <i>et al.</i> , 2022)
<i>M. burchellii</i>	folhas	etanólico frações: hexano, acetato de etila e metanólica	citotóxica	(Cunha <i>et al.</i> , 2021)
<i>M. calvescens</i>	folhas	clorofórmio	muluscicida	(Bardón <i>et al.</i> , 2007)

Tabela 2- Atividades biológicas avaliadas no gênero *Miconia*. *continua*

<b>Espécie</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Extrato/fração</b>	<b>Atividade avaliada</b>	<b>Referências</b>
<i>M. chamissois</i>	folhas	aquoso	antimicrobiana, inibidora da tirosinase e $\alpha$ -amilase e citotóxica	(Gomes <i>et al.</i> , 2021a)
	folhas	aquoso	antioxidante, inibição da peroxidação lipídica	(Ferreira <i>et al.</i> , 2022a)
<i>M. cinnamomifolia</i>	folhas	etanólico	antioxidante	(Boscolo <i>et al.</i> , 2007)
<i>M. ferruginata</i>	folhas flores galhos	aquoso, etanólico	citotoxicidade, antibacteriana, antitumoral, tripanocida e leishimanicida	(Barroso <i>et al.</i> , 2021)
<i>M. impetiolearis</i>	folhas	diclorometano, etanol	citotoxicidade	(Calderón <i>et al.</i> , 2003)
<i>M. latecrenata</i>	folhas	etanólico	antiplasmódica	(Gontijo <i>et al.</i> , 2019b)
<i>M. latecrenata</i>	folhas	diclorometano: metanol (1:1) e aquoso frações: hexano, diclorometano, acetato de etila, <i>n</i> -butanol e aquosa	antibacteriana	(Rodrigues <i>et al.</i> , 2020)
	folhas	aquoso	antioxidante, antibacteriana, antimutagênica	(Gontijo <i>et al.</i> , 2019a)
<i>M. lehmannii</i>	partes aéreas	hexânico, diclorometano e metanólico	antifúngica	(Niño <i>et al.</i> , 2003)
<i>M. mexicana</i>	folhas	hexânico, diclorometano e metanólico	antibacteriano	(García <i>et al.</i> , 2006)



Tabela 2- Atividades biológicas avaliadas no gênero *Miconia*. *continua*

<b>Espécie</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Extrato/fração</b>	<b>Atividade avaliada</b>	<b>Referências</b>
<i>M. minutiflora</i>	folhas	metanólico	antimicrobiana	(Ferreira <i>et al.</i> , 2022b)
	caules	etanólico	citotóxica	(Da Silva <i>et al.</i> , 2016)
	caules	etanólico	anti-inflamatória, antinociceptiva e citotóxica	(Gatis-Carrazzoni <i>et al.</i> , 2018)
<i>M. prasina</i>	folhas	hexânico, acetato de etila e metanólico	toxicidade, antioxidante e anti-inflamatória	(Oliveira, 2017)
<i>M. reducens</i>	não informado	etanólico	antibacteriano	(Benítez; Stashenko, 2009)
<i>M. schlimii</i>	folhas	clorofórmio	antiparasitária	(Barrio <i>et al.</i> , 2004)
<i>M. rubiginosa</i>	partes aéreas	hexânico, diclorometano e etanólico	antimicrobiana	(Moura, 2006)
	partes aéreas	diclorometano e etanólico	antibacteriana	(Alves <i>et al.</i> , 2008)
<i>M. serrulata</i>	partes aéreas	diclorometano, metanólico	citotoxicidade	(Calderón <i>et al.</i> , 2003)
<i>M. willdenowii</i>	folhas	etanólico, fração hexânica	antileishmania e antimicrobiana	(Viegas <i>et al.</i> , 2019)
	folhas	etanólico frações: hexânica, acetato de etila e hidroetanólica	esquistomicida	(Viegas <i>et al.</i> , 2017)
<i>M. albicans</i>	folhas	extrato não informado	citotoxicidade	(Silva <i>et al.</i> , 2023b)
<i>M. cuspidata</i>		*frações: hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidroalcoólica		
<i>M. chamissois*</i>				
<i>M. albicans</i>	partes aéreas	etanólico	antimicrobiana	(Celotto <i>et al.</i> , 2003)
<i>M. rubiginosa</i>				
<i>M. stenostachya</i>				

Tabela 2- Atividades biológicas avaliadas no gênero *Miconia*. *continua*

<b>Espécie</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Extrato/fração</b>	<b>Atividade avaliada</b>	<b>Referências</b>
<i>M. amacurensis</i> <i>M. ciliata</i> <i>M. holoserícea</i> <i>M. hypoleuca</i> <i>M. minutiflora</i> <i>M. mirabilis</i> <i>M. prasina</i>	folhas	hexânico, acetato de etila e metanólico	antimicrobiana e citotóxica	(Leite, 2016)
<i>M. albicans</i> <i>M. chamissois</i> <i>M. cuspidata</i>	folhas	hidroetanólico frações: hexânica, clorofórmica, acetato de etila e hidroalcoólica	inibição da atividade de MMP-2 e MMP-9 e atividade citotóxica	(Alves, 2016)
<i>M. albicans</i> <i>M. ciliata</i> <i>M. fallax</i> <i>M. amoena</i> <i>M. alborufescens</i>	partes aéreas	acetato de etila	antioxidante e citotóxica	(Bomfim <i>et al.</i> , 2020)
<i>M. albicans</i> <i>M. alborufescens</i> <i>M. ciliata</i> <i>M. ibaguensis</i> <i>M. ligustroides</i> <i>M. minutiflora</i> <i>M. stenostachya</i>	folhas	aquoso	efeito alelopático	(Dos Santos <i>et al.</i> , 2017)
<i>M. ligustroides</i> <i>M. sellowiana</i>	partes aéreas	etanólico, hexânico e diclorometano	tripanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2009)

Tabela 2- Atividades biológicas avaliadas no gênero *Miconia*. conclusão

<b>Espécie</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Extrato/fração</b>	<b>Atividade avaliada</b>	<b>Referências</b>
<i>M. cuspidata</i> <i>M. albicans</i> <i>M. chamissois</i>	folhas	hidroetanólico	anticâncer	(Rosa <i>et al.</i> , 2021)
<i>M. fallax</i> <i>M. albicans</i> <i>M. sellowiana</i>	não informado	aquoso	antiofídico	(De Paula, 2009)

Fonte: a autora.

### 2.1.2 Metabólitos especializados do gênero *Miconia* e propriedades biológicas

O potencial biológico apresentado pelas espécies de *Miconia* é justificado pela presença dos metabólitos especializados (ME). Esses compostos não desempenham um papel direto nos processos de sustentação e reprodução da vida do vegetal, como ganho de energia e fotossíntese (Khare *et al.*, 2020; Garagounis; Delkis; Papadopoulou, 2021). Devido a isso, por muito tempo, foram chamados de metabólitos secundários, agora são referidos como metabólitos especializados (ME). Estimativas mostram que existem mais de 1 milhão de ME em todas as espécies de plantas do planeta (Afendi *et al.*, 2012; Fang; Fernie; Luo, 2019). Estudos sobre esses compostos mostraram que eles não são mais considerados “secundários”, pois desempenham um papel significativo na fisiologia e nos mecanismos de defesa das plantas contra diferentes formas de estresse do ambiente biótico e abiótico (Wang *et al.*, 2019; Khare *et al.*, 2020; Garagounis; Delkis; Papadopoulou, 2021). Os ME são divididos em três grandes grupos: compostos fenólicos, alcaloides e terpenos (Borrelli; Trono, 2016).

Nesse contexto, a composição química do gênero *Miconia* é bastante diversificada incluindo ácidos fenólicos, quinonas, fenilpropanoides, lignanas, taninos hidrolisáveis, triterpenoides, esteroides e flavonoides (Cunha; Cruz; Menezes, 2019; Silva *et al.*, 2022; Gandhi *et al.*, 2023).

Os compostos fenólicos constituem um grande grupo de ME produzidos pelas plantas, como mais de 8 mil estruturas diferentes identificadas (Borrelli; Trono, 2016). Esses compostos estão envolvidos em diversos processos fisiológicos como polinização, resistência a patógenos e predadores, proteção contra os raios UV-Vis e resistência ao estresse abiótico (Borrelli; Trono, 2016; Pratyusha, 2022). Devido a diversidade estrutural dos compostos fenólicos, eles são subdivididos em classes que vão desde os ácidos fenólicos com cadeias simples aos taninos com cadeias altamente polimerizadas (Borrelli; Trono, 2016). No gênero *Miconia*, os compostos fenólicos representam a maior classe de compostos isolados incluindo ácidos fenólicos, fenilpropanoides, flavonoides glicosilados e agliconas, hidroquinonas, lignanas e taninos hidrolisáveis (Tabela 3). Dentre as principais atividades biológicas avaliadas para os compostos fenólicos isolados de espécies de *Miconia*, incluem citotóxica, antimicrobiana, leishmanicida, antioxidante, antitumoral, antifúngica e afinidade de ligação por aceptores canabinoides (Figuras 5, 6; Tabela 3).

Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
<b>Ácidos fenólicos</b>					
ácido gálico	(17)	folhas	<i>M. myriantha</i>	Inibição de protease aspárticas de <i>Candida albicans</i>	(Li <i>et al.</i> , 2001)
		folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
		folhas	<i>M. rubignosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
<b>Benzoquinonas</b>					
2-metoxi-6-heptil-1,4-benzoquinona	(18)	folhas	<i>M. lepidota</i>	citotoxicidade	(Gunatilaka <i>et al.</i> , 2001)
primina	(19)	folhas	<i>M. willdenowii</i>	antimicrobiana leishmanicida	(Viegas <i>et al.</i> , 2019)
<b>Fenilpropanóides</b>					
β-hidroxi-propiova-nillona	(20)	caule	<i>M. affinis</i>		(Guldbrandsen <i>et al.</i> , 2015)
<b>Flavonoides</b>					
apigenin-7-O-glicosídeo	(21)	folhas	<i>M. alypifolia</i>	antioxidante	(Mancini <i>et al.</i> , 2008)
canferol	(22)	folhas	<i>M. burchellii</i>		(Cunha <i>et al.</i> , 2021)
canferol-3-O-β-(6''-cumaroil)-glicopiranosídeo	(23)	folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
canferol-3-O-β-galactopiranosídeo	(24)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)

Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
canferol-3-O- $\beta$ -glicopiranosídeo	(25)	folhas	<i>M. burchellii</i>		(Cunha <i>et al.</i> , 2021)
canferol-3-O-galactosídeo	(26)	folhas	<i>M. alypifolia</i>	antioxidante	(Mancini <i>et al.</i> , 2008)
canferol-3-O-diglicosídeo	(27)	folhas	<i>M. alypifolia</i>	antioxidante	(Mancini <i>et al.</i> , 2008)
demetoximateucinol	(28)	caule	<i>M. prasina</i>		(Tarawneh <i>et al.</i> , 2014)
epicatequina	(29)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
farrerol	(30)	caule	<i>M. prasina</i>		(Tarawneh <i>et al.</i> , 2014)
mateucinol	(31)	folhas	<i>M. chamissois</i>	antitumoral	(Silva <i>et al.</i> , 2019)
		folhas	<i>M. trailii</i>		(Zhang <i>et al.</i> , 2003)
		galhos			
		caules	<i>M. prasina</i>		(Tarawneh <i>et al.</i> , 2014)
mateucinol-7-O- $\beta$ -apiofuranosil-(1 $\rightarrow$ 6)- $\beta$ -glicopiranosídeo	(32)	folhas	<i>M. chamissois</i>		(Gimenez <i>et al.</i> , 2020)
		folhas	<i>M. trailii</i>		(Zhang <i>et al.</i> , 2003)
		galhos			
		caules	<i>M. prasina</i>	afinidade de ligação em receptores canabinóides (CB1 e CB2)	(Tarawneh <i>et al.</i> , 2014)
mateucinol-7-O-[4",6"-O-(S)-hexa-hidroxi-difenol]- $\beta$ -D-glicopiranosídeo	(33)	galhos folhas	<i>M. myriantha</i>	Inibição de protease aspárticas de <i>C. albicans</i>	(Li <i>et al.</i> , 2001)

Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
mateucinol-7-O-[4",6"-di-O-galoil]- $\beta$ -D-glicopiranosídeo	(34)	galhos folhas	<i>M. myriantha</i>		(Li <i>et al.</i> , 2001)
mateucinol-7-O- $\beta$ -D-glicopiranosídeo	(35)	galhos folhas	<i>M. myriantha</i>		(Li <i>et al.</i> , 2001)
miconiosídeo A	(36)	galhos folhas	<i>M. trailii</i>		(Zhang <i>et al.</i> , 2003)
miconiosídeo B	(37)	folhas folhas caule caule	<i>M. chamissois</i> <i>M. trailii</i> <i>M. prasina</i>		(Gimenez <i>et al.</i> , 2020) (Zhang <i>et al.</i> , 2003) (Tarawneh <i>et al.</i> , 2014)
miconiosídeo C	(38)	caule	<i>M. prasina</i>	afinidade de ligação em receptores canabinóides (CB1 e CB2)	(Tarawneh <i>et al.</i> , 2014)
miricetin-3-O- $\alpha$ -ramnopiranosídeo	(39)	folhas folhas	<i>M. rubiginosa</i> <i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008) (Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
miricetin-3-O- $\beta$ -xilopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\alpha$ -ramnopiranosídeo	(40)	folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)

Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
pinocembrosídeo	(41)	folhas	<i>M. minutiflora</i>		(Ferreira <i>et al.</i> , 2022b)
pinocembrin-7-O-[4",6"-HHDP]- $\beta$ -glicose	(42)	folhas	<i>M. minutiflora</i>		(Ferreira <i>et al.</i> , 2022b)
quercetina	(43)	folhas	<i>M. albicans</i>	antioxidante	(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
quercetina-3-O- $\beta$ -arabinofuranosídeo	(44)	folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
		folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
quercetina-3-O- $\alpha$ -arabinopiranosídeo	(45)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
quercetina-3-O- $\beta$ -arabinopiranosídeo	(46)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
quercetina-3-O- $\beta$ -galactopiranosídeo	(47)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
quercetina-3-O-galactosídeo	(48)	folhas	<i>M. alypifolia</i>	antioxidante	(Mancini <i>et al.</i> , 2008)
quercetina-3-O-glicosídeo	(49)	folhas	<i>M. albicans</i>	antioxidante	(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
		folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
quercetina-3-O- $\alpha$ -ramnopiranosídeo	(50)	folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
		folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)



Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
quercetina-3-O- $\alpha$ -ramnopiranosil-(1 $\rightarrow$ 4)-O- $\beta$ -galactopiranosídeo	(51)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2008; Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
quercetin-3-O- $\beta$ -xilopiranosil-(1 $\rightarrow$ 2)-O- $\alpha$ -ramnopiranosídeo	(52)	folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
rutina	(53)	folhas	<i>M. albicans</i>	antioxidante	(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
sideroxilina	(54)	folhas	<i>M. ioneura</i>		(Pagola <i>et al.</i> , 2008)
4',5,7-tri-hidroxi-6,8-dimetilflavona	(55)	folhas	<i>M. ferruginata</i>		(Oliveira, 2010)
5-hidroxi-7-4'-dimetoxi-8-metilflavona	(56)	folhas	<i>M. ferruginata</i>		(Oliveira, 2010)
5',5,6-tri-hidroxi-7, 4'-dimetoxiflavona	(57)	folhas	<i>M. ferruginata</i>		(Oliveira, 2010)
5,6,7-tri-hidroxi-4'-metoxiflavona	(58)	folhas	<i>M. ferruginata</i>		(Oliveira, 2010)
5-hidroxi-4',7-dimetoxiflavona-(6-C-6'')-5''-hidroxi-3''',4''',7''-trimetoxiflavona	(59)	folhas	<i>M. cabucu</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2007; Rodrigues <i>et al.</i> , 2008)
<b>Hidroquinona</b>					
miconidina	(60)	folhas	<i>M. willdenowii</i>	leishmanicida	(Viegas <i>et al.</i> , 2019)

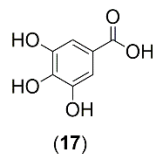
Tabela 3- Compostos fenólicos isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *conclusão*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
<b>Lignana</b>					
schizandrisídeo	(61)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
<b>Taninos hidrolisáveis</b>					
casuarictina	(62)	folhas	<i>M. rubiginosa</i>		(Rodrigues <i>et al.</i> , 2011)
ácido elágico	(63)	galhos folhas	<i>M. myriantha</i>	Inibição de protease aspárticas de <i>C. albicans</i>	(Li <i>et al.</i> , 2001)
ácido 3',4'-di-O-metil-3,4-O-metilelágico	(64)	caule	<i>M. affinis</i>		(Guldbrandsen <i>et al.</i> , 2015)
ácido 3,4:3',4'-bis(O-O-metilelágico)	(65)	caule	<i>M. affinis</i>		(Guldbrandsen <i>et al.</i> , 2015)
ácido 3'-O-metil-3,4-O,O-metilelágico	(66)	caule	<i>M. affinis</i>		(Guldbrandsen <i>et al.</i> , 2015)
3,3'-di-O-metil ácid-4-O-β-D-xilopiranosídeo elágico	(67)	galhos folhas	<i>M. myriantha</i>		(Li <i>et al.</i> , 2001)

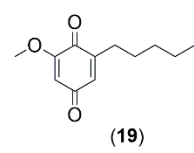
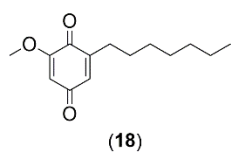
Fonte: a autora.

Figura 5- Estrutura dos compostos fenólicos de 17 a 44 isolados de espécies de *Miconia*.

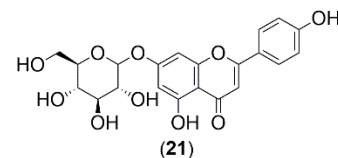
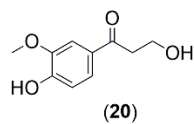
## Ácidos fenólicos



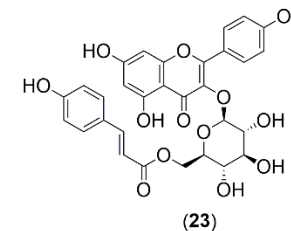
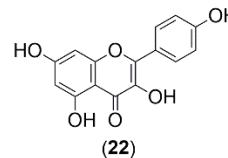
## Benzoquinonas



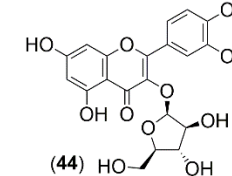
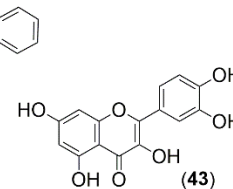
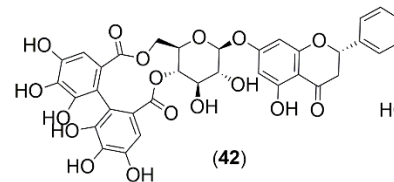
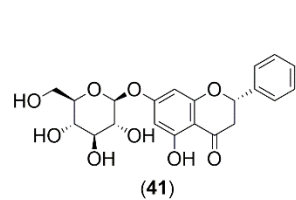
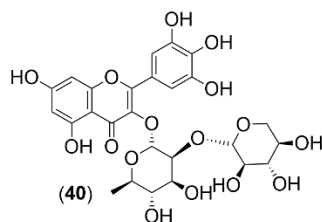
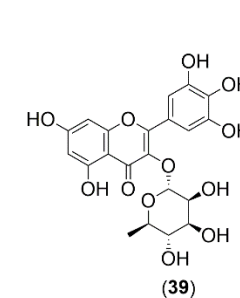
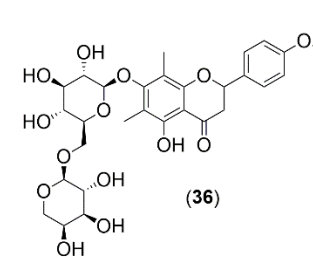
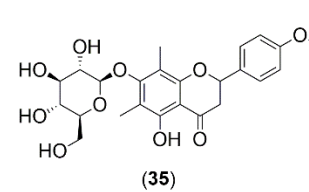
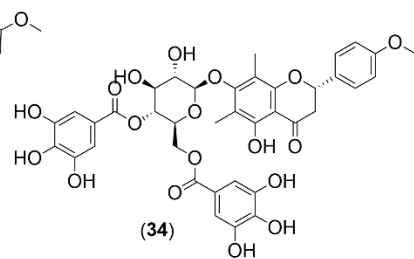
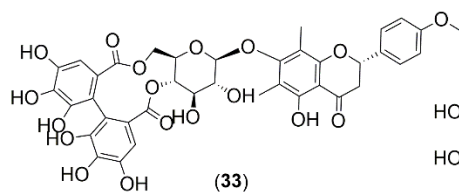
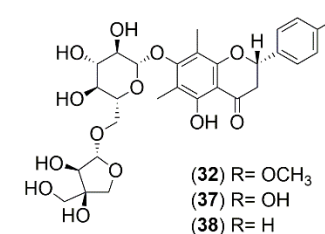
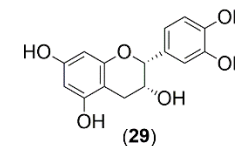
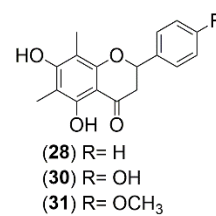
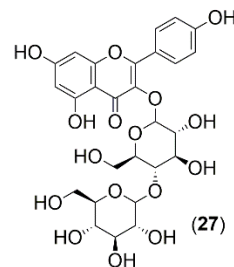
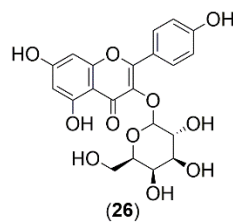
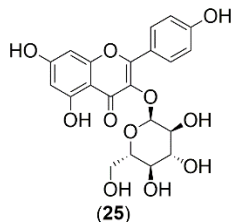
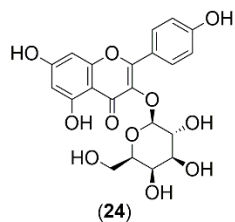
## Fenilpropanoídes



## Flavonoides



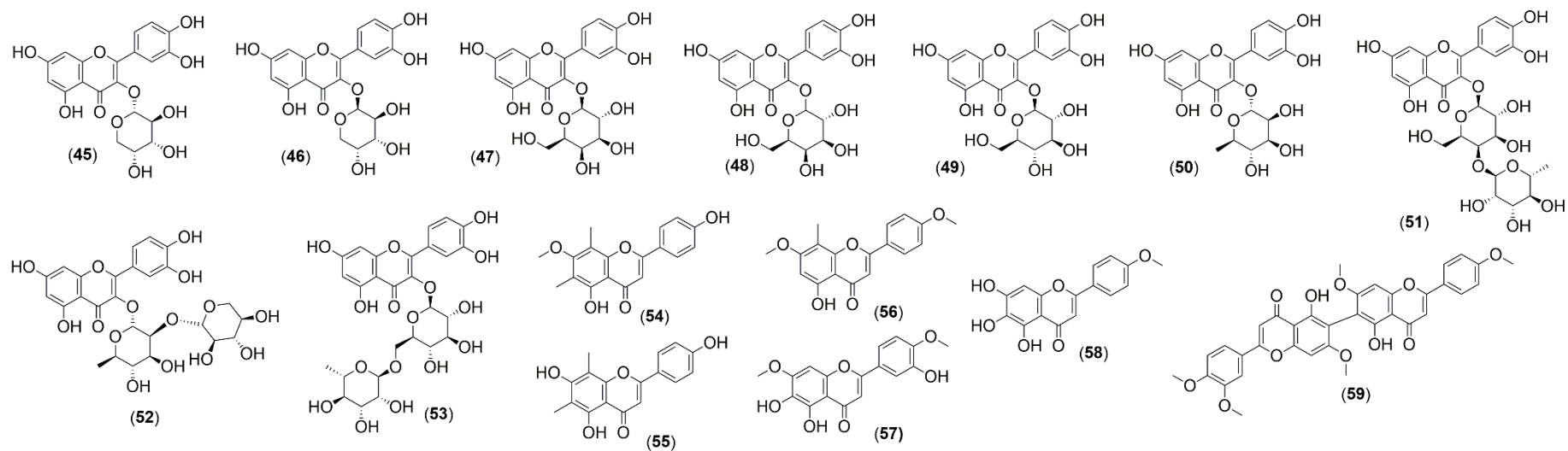
## Flavonoides



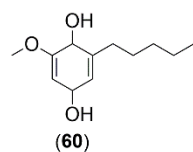
Fonte: a autora.

Figura 6- Estrutura dos compostos fenólicos de 45 a 67 isolados de espécies de *Miconia*.

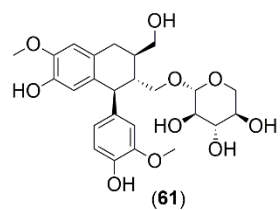
Flavonoides



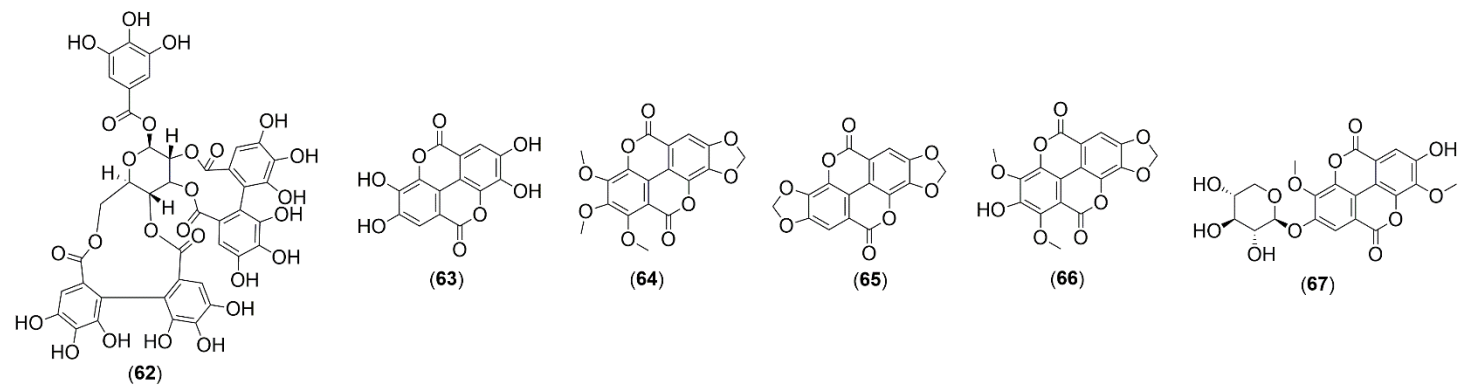
Hidroquinona



Lignana



Taninos hidrolisáveis



Fonte: a autora.

Outra classe com grande representatividade no gênero *Miconia*, são os terpenos, constituindo a maior classe de ME existentes, abrangendo mais de 80 mil compostos conhecidos (Christianson, 2017). Os terpenos podem passar por reações de oxigenação, hidrogenação ou desidrogenação para formar os terpenoides, os quais se diferenciam dos terpenos por apresentarem grupos funcionais oxigenados (Ninkuu *et al.*, 2021). Esses compostos desempenham diversas funções para as plantas, atuando como mediadores de interações antagônicas e benéficas entre os organismos, além de serem defensores contra predadores e patógenos (Gershenzon; Dudareva, 2007). Entre as classes mais conhecidas estão os esteroides, que são hormônios biossintetizados a partir dos triterpenos e fazem parte das membranas; os carotenoides que são pigmentos e agentes fotoprotetores; os monoterpenos que atuam como feromônios e os sesquiterpenos que são agentes defensivos (Thulasiram; Erickson; Poulter, 2007).

No gênero *Miconia* já foram isolados diversos terpenoides e fitosteróis, o ácido oleanólico (**84**) e ácido ursólico (**85**) (Figura 7), foram os terpenoides mais frequentemente isolados, podendo ser observados em diversas espécies de *Miconia* (Tabela 4). As atividades biológicas avaliadas para os terpenoides isolados em *Miconia* incluem: atividade tripanocida, antifúngica, antibacteriana, inibidor da proteína tirosina fosfatase tipo 1 (PTP1B), antitumoral, antimicrobiana, quimiopreventiva, inibidor da catepsina K, antimutagênica, antileishmania (Figura 7; Tabela 4). Além dos compostos fenólicos e terpenoides, foi isolado de *M. burchellii*, o derivado de clorofila éster etílico do feoforbídeo A (**94**) o qual demonstrou atividade citotóxica em células tumorais (Figura 7; Tabela 4).

Em alguns trabalhos, não houve avaliação das atividades biológicas dos compostos isolados, enquanto outros não tiveram como objetivo o isolamento dos compostos ativos, mas investigaram a composição química de extratos de espécies de *Miconia* por meio de técnicas como a cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas (CG-EM) e cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLAE-EM), realizando comparações com padrões conhecidos. Esses estudos, contribuíram para identificação e caracterização das principais classes de metabólitos especializados presentes nas espécies de *Miconia*.

Tabela 4- Terpenoides, esteroides e derivado de clorofila isolados em espécies de *Miconia* e atividade biologia. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
α-amirina	(68)	folhas	<i>M. albicans</i>		(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
		folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
β-amirina	(69)	folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
α-amirina	(70)	folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
3-( <i>E</i> )- <i>p</i> -cumaroil-α-amirina	(71)	folhas	<i>M. albicans</i>		(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
ácido arjunólico	(72)	partes aéreas	<i>M. ligustroides</i>	tripanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2006)
		raízes	<i>M. pilgeriana</i>	antifúngico	(Li <i>et al.</i> , 2002)
		folhas galhos	<i>M. trailii</i>		(Zhang <i>et al.</i> , 2003)
ácido bartogênico	(73)	caules	<i>M. affinis</i>	fungicida	(Guldbrandsen <i>et al.</i> , 2015)
ácido <i>epi</i> -betulínico	(74)	folhas	<i>M. albicans</i>		(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
ácido gipsogênico	(75)	partes aéreas	<i>M. stenostachya</i>	antibacteriano	(Cunha <i>et al.</i> , 2007)
		partes aéreas	<i>M. stenostachya</i>	tripanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2003)
ácido 2-α-hidroxiursólico	(76)	partes aéreas	<i>M. sellowiana</i>	tripanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2006)

Tabela 4- Terpenoides, esteroides e derivado de clorofila isolados em espécies de *Miconia* e atividade biologia. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
ácido maslínico	(77)	folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
		partes aéreas	<i>M. sellowiana</i>	triptanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2006)
ácido 3-O- <i>cis-p</i> -cumaroil maslínico	(78)	folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
ácido 3-O- <i>trans-p</i> -cumaroil maslínico	(79)	folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
ácido miriântico	(80)	folhas galhos	<i>M. trailii</i>		(Zhang <i>et al.</i> , 2003)
ácido oleanônico	(81)	partes aéreas	<i>M. fallax</i>	triptanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2003)
ácido sumaresinólico	(82)	folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
		partes aéreas	<i>M. stenostachya</i>	triptanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2003)
		partes aéreas	<i>M. fallax</i>		
		partes aéreas	<i>M. stenostachya</i>	antibacteriano	(Cunha <i>et al.</i> , 2007)
		folhas	<i>M. fallax</i>		
3- <i>epi</i> -ácido sumaresinólico	(83)	folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
			<i>M. stenostachya</i>		(Chan <i>et al.</i> , 1992)
ácido oleanólico	(84)	partes aéreas	<i>M. fallax</i>	antimutagênica	(Resende <i>et al.</i> , 2006)
ácido ursólico <sup>a</sup>	(85)	aéreas			

Tabela 4- Terpenoides, esteroides e derivado de clorofila isolados em espécies de *Miconia* e atividade biologia. *continua*

Composto isolado	Nº do composto	Parte da planta	Espécie	Atividade biológica avaliada	Referência
		partes aéreas	<i>M. sellowiana</i>	tripanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2006)
		partes aéreas	<i>M. ligustroide</i>		
		partes aéreas	<i>M. fallax</i>	tripanocida	(Cunha <i>et al.</i> , 2003)
		folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
		partes aéreas	<i>M. fallax</i>	quimiopreventivo	(Furtado <i>et al.</i> , 2008)
		partes aéreas	<i>M. ligustroides</i>	antimicrobiana	(Cunha <i>et al.</i> , 2010)
		partes aéreas	<i>M. langsdorffii</i>	antileishimania	(Peixoto <i>et al.</i> , 2011)
ácido oleanólico	(84)	partes aéreas	<i>M. rubiginosa</i>	antibacteriana	(Queiroz <i>et al.</i> , 2011)
ácido ursólico <sup>a</sup>	(85)	partes aéreas	<i>M. langsdorffii</i>	esquistosomicida	(Cunha <i>et al.</i> , 2012)
		folhas	<i>M. ferruginata</i>	antibacteriano	(Cunha <i>et al.</i> , 2020)
		folhas	<i>M. ferruginata</i>	Inibidor da catepsina K, antimicrobiano e antitumoral	(Oliveira, 2010)
		folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
		folhas	<i>M. burchellii</i>		(Cunha <i>et al.</i> , 2021)
		folhas	<i>M. albicans</i> <sup>a</sup>		(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)

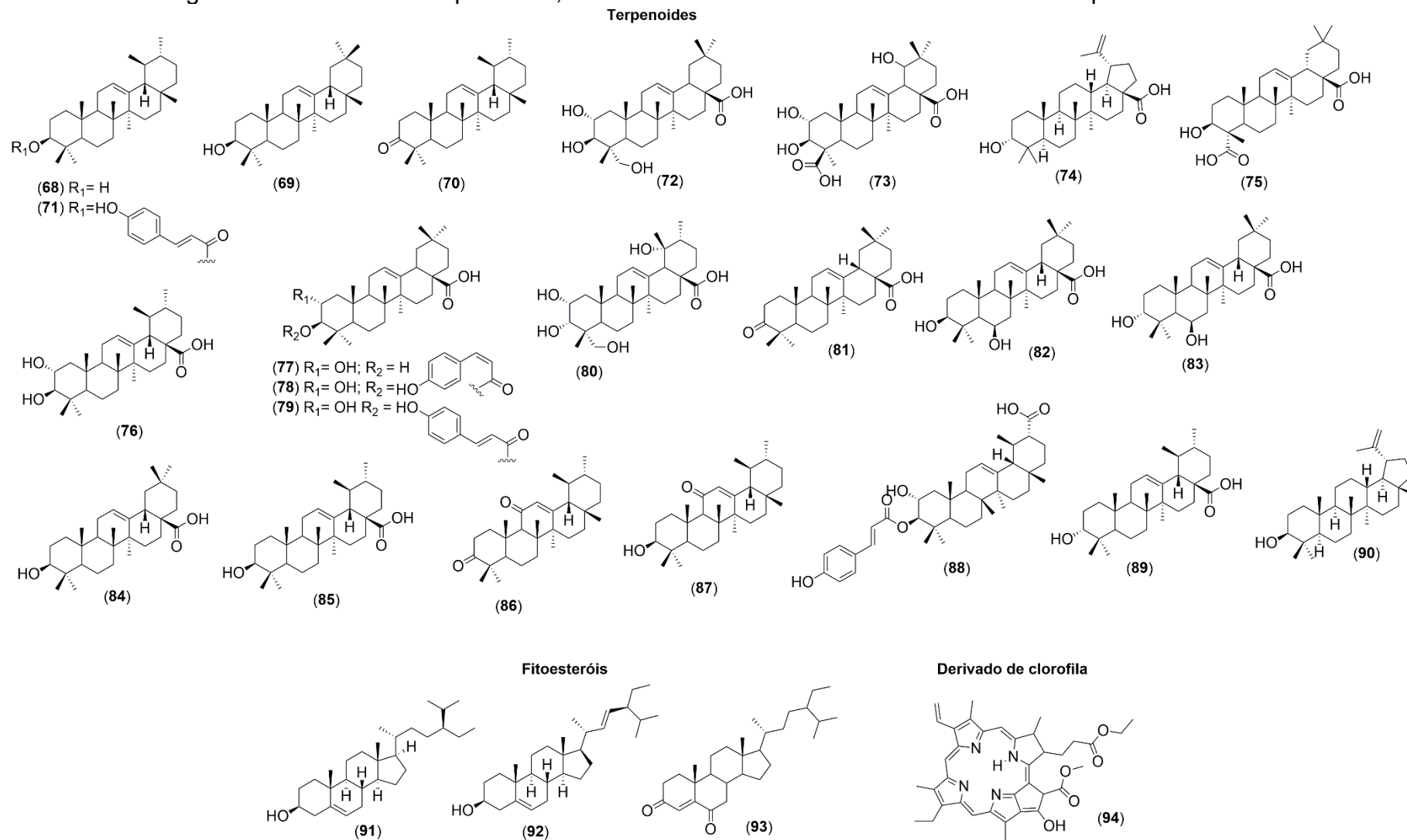


Tabela 4- Terpenoides, esteroides e derivado de clorofila isolados em espécies de *Miconia* e atividade biológica. *conclusão*

<b>Composto isolado</b>	<b>Nº do composto</b>	<b>Parte da planta</b>	<b>Espécie</b>	<b>Atividade biológica avaliada</b>	<b>Referência</b>
Urs-12-en-3,11-diona	(86)	folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
3-hidróxi-urs-12-em-11-ona	(87)	folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
ácido 3- <i>O-trans-p</i> -cumaroil-2-hidroxi- <i>ulcióico</i>	(88)	folhas	<i>M. albicans</i>	inibidor da PTP1B	(Lima <i>et al.</i> , 2018)
ácido <i>epi</i> -ursólico	(89)	folhas	<i>M. albicans</i>		(Pieroni <i>et al.</i> , 2011)
lupeol	(90)	folhas folhas	<i>M. burchellii</i> <i>M. hypoleuca</i>		(Cunha <i>et al.</i> , 2021) (Leite, 2016)
<b>Fitoesteróis</b>					
$\beta$ -sitosterol	(91)	folhas	<i>M. ferruginata</i>		(Oliveira, 2010; Cunha <i>et al.</i> , 2021)
		folhas	<i>M. hypoleuca</i>		(Leite, 2016)
		folhas	<i>M. burchellii</i>		(Cunha <i>et al.</i> , 2021)
estigmasterol	(92)	folhas	<i>M. ferruginata</i>		(Oliveira, 2010)
estigmast-4-eno-3,6-diona	(93)	folhas galhos	<i>M. trailii</i>		(Zhang <i>et al.</i> , 2003)
<b>Derivado de clorofila</b>					
éster etílico do feoforbídeo A	(94)	folhas	<i>M. burchellii</i>	citotóxica	(Cunha <i>et al.</i> , 2021)

Fonte: autora.

Figura 7- Estrutura dos terpenoides, fitoesteróis e derivado de clorofila isolado de espécies *Miconia*.



Fonte: a autora.

Entre alguns exemplos estão os extratos clorofórmico e metanólico das folhas de espécies *M. cabucu*, *M. rubiginosa*, e *M. stenostachya* os quais apresentaram atividade antimicrobiana sendo atribuída à presença dos compostos: ácido gálico (17), um biflavonoide (59) e 11 flavonoides glicosilados (23, 29, 39, 40, 44, 45, 46, 47, 50, 51, 52) que foram isolados, além dos triterpenoides (68, 90) identificados por cromatografia gasosa com detector de ionização de chama (CG-FID) e CG-EM (Rodrigues *et al.*, 2008). A atividade antimicrobiana do extrato etanólico das folhas de *M. minutiflora* foi atribuída à presença dos flavonoides isolados (41, 42), bem como a outros compostos identificados, como terpenos, esteroides e ácidos fenólicos (Ferreira *et al.*, 2022b). Da mesma forma, a atividade citotóxica de diferentes frações obtidas de *M. hypoleuca* e *M. holosericea* foi atribuída à presença dos terpenoides isolados (68, 69, 70, 90, 91, 85, 84, 86, 87) (Leite, 2016). Os terpenoides (68, 90) identificados por CG-FID e CG-EM, podem estar relacionados com a atividade antimicrobiana apresentada pelos extratos (Rodrigues *et al.*, 2008).

A análise por CG de *M. albicans*, *M. rubiginosa*, *M. fallax*, *M. sellowiana*, *M. ligustroides* e *M. pepericarpa* mostrou que essas espécies possuem triterpenoides e esteroides como  $\alpha$ -amirina (68),  $\beta$ -amirina (69), lupeol (90) e  $\beta$ -sitosterol (91), que foram identificados por comparação com padrões e podem ser responsáveis pela atividade anti-inflamatória apresentada pelos extratos dessas espécies (Spessoto *et al.*, 2003; Crevelin *et al.*, 2006). Análise por CG-EM das folhas e flores de *M. ferruginata* identificou à presença de sesquiterpenos, hidrocarbonetos, fenilpropanoides, álcoois, e compostos fenólicos (Barroso, 2015).

Um estudo sobre a composição química das folhas de *M. minutiflora* por cromatografia líquida de ultra eficiência acoplada à espectrometria de massas (CLUE-EM), revelou à presença de elagitaninos, ácidos triterpênicos e flavonoides glicosilados, sendo a atividade anti-inflamatória e antinociceptiva atribuída a esses compostos (Gatis-Carrazzoni *et al.*, 2018). Extratos das folhas de *M. latecrenata* demonstraram atividade antiplasmódica (Gontijo *et al.*, 2019b) e antibacteriana (Rodrigues *et al.*, 2020) e a presença de taninos hidrolisados livres e glicosilados, bem como flavonoides, foi identificada CLUE-EM. Das folhas de *M. albicans* compostos polifenólicos foram identificados por CLAE-EM (Lima *et al.*, 2018; Hamann *et al.*, 2020), juntamente com os flavonoides rutina e quercetina, que foram identificados por cromatografia líquida de alta eficiência com detector de arranjo de diodos (CLAE-DAD), podendo estar relacionados com a atividade antioxidante e anti-inflamatória da

espécie (Lima *et al.*, 2020). Flavonoides e heterosídeos também foram identificados nas folhas de *M. chamissois* por CLAE-EM (Ferreira *et al.*, 2022a).

Os extratos aquosos e etanólicos das folhas de *M. albicans* foram avaliados quanto a citotoxicidade, atividade antioxidante e anti-inflamatória *in vivo*. A atividade apresentada foi atribuída à presença dos compostos identificados nos extratos por CLAE-EM, que incluem flavonoides glicosilados e agliconas, ácidos fenólicos, taninos hidrolisáveis e triterpenos (Manzano *et al.*, 2022). Em outro estudo, o extrato aquoso das folhas de *M. albicans* não demonstrou toxicidade aguda e reduziu os níveis de inflamação em modelo *in vivo*. A composição química do extrato foi determinada por CLAE-EM sendo anotada a presença de taninos elágicos e derivados, flavonoides glicosilados, triterpenos e megastigmanos (Dembogurski *et al.*, 2023). Além disso, os extratos hidroetanólicos das folhas e cascas de *M. albicans* foram avaliados quanto a capacidade de reduzir a carga viral causada por Chikungunya e aliviar as sequelas decorrentes da infecção. A presença de flavonoides e ácidos triterpênicos, foi quantificada por CLAE e anotada por CLAE-EM (Do Nascimento *et al.*, 2023).

Nesse contexto, das nove espécies escolhidas para o presente estudo, a *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata*, se destacam por terem sido pouco investigadas quanto ao potencial farmacológico, além de não apresentarem uma composição química documentada na literatura, representando uma lacuna significativa para o conhecimento científico. Portanto, torna-se evidente a importância do estudo com espécies do gênero *Miconia*, dadas suas perspectivas de potencial biológico e a diversidade química de moléculas elucidadas, e que ainda não foram isoladas. Esse estudo contribuirá para o avanço do conhecimento tanto em termos químicos quanto biológicos do gênero *Miconia*, além de promover a conscientização da preservação de espécies presentes no Cerrado.

## 2.2 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

### 2.2.1 Atividade antimicrobiana

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana (RAM) é uma das dez principais ameaças de saúde pública global enfrentada pela humanidade (OMS, 2021). Estima-se que 4,95 milhões de pessoas morreram em

2019, com doenças associadas à RAM. Dentre essas mortes, 1,27 milhões foi diretamente atribuído à RAM (Murray *et al.*, 2022).

A RAM é um fenômeno natural que ocorre quando os micro-organismos são expostos a medicamentos. Os mais suscetíveis são mortos ou inibidos, enquanto aqueles que são naturalmente resistentes ou que adquiriram essa resistência, tem mais chances de sobreviver e multiplicar. Entre os fatores causadores estão o uso inapropriado e excessivo de antimicrobianos, a falta de água potável, saneamento precário, prevenção e controle inadequado de infecções que podem promover a disseminação de micro-organismos, além do uso de antimicrobianos em animais e na agricultura. A RAM, além de causar mortes e invalidez, resulta em internações mais longas e no uso de medicamentos mais caros (Prestinaci; Pezzotti; Pantosti, 2015; OMS, 2021).

Devido a grande problemática da RAM, o presente trabalho foi delimitado para avaliar a atividade antibacteriana contra bactérias da cavidade bucal e atividade antifúngica contra espécies de *Candida*.

As doenças bucais representam um dos problemas de saúde mais comuns no mundo. Os dentes e a boca, são integrantes essenciais para os seres humanos, possibilitando comer, falar, sorrir e socializar. Entretanto, a saúde bucal é frequentemente afetada por diversas formas de doenças bucais, entre elas: cárie dentária, doença periodontal, câncer bucal, lesões em pacientes portadores de AIDS, doenças de mucosas e glândulas salivares, dores e fissuras orofaciais. Esses distúrbios bucais são as doenças crônicas mais comuns na humanidade que causam grandes impactos na qualidade de vida das pessoas (Jin *et al.*, 2016; Peres *et al.*, 2019). Além das doenças na cavidade bucal, os micro-organismos estão associados as doenças sistêmicas como: cardiovasculares, no sistema digestivo, cânceres orais, de esôfago, de pâncreas e colorretal, doença de Alzheimer, diabetes, artrite reumatoide e parto prematuro (Pizzo *et al.*, 2010; Lu; Xuan; Wang, 2019; Hamza *et al.*, 2021; Peng *et al.*, 2022). Os micro-organismos orais afetam o processo das doenças sistêmicas através da resposta inflamatória causada pela infecção oral ou pela colonização das bactérias nos tecidos ou órgão do corpo (Peng *et al.*, 2022). Depois do intestino, na boca reside o segundo maior microbioma em humanos, proporcionando um ambiente estável para a sobrevivência dos microrganismos (Deo; Deshmukh, 2019). A cavidade bucal é colonizada por mais de 700 tipos de micro-organismos, que em condições equilibradas desempenham um papel importante na

saúde humana, atuando contra patógenos, ajuda no metabolismo e protegendo o corpo da entrada de outros micro-organismos (Aas *et al.*, 2005; Sowmya, 2016).

O presente trabalho avaliou a atividade antibacteriana contra bactérias anaeróbias (*Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Actinomyces naeslundii*) e bactérias aeróbias (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus mitis*, *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Streptococcus sanguinis*). *S. mutans* é a bactéria mais comum nos casos de cárie, competindo com *S. sanguinis*. Esses micro-organismos aderem à superfície dos dentes através da formação de biofilme sendo capaz de metabolizar os açúcares, produzindo ácidos orgânicos, que desmineralizam os tecidos dentários (Zhu *et al.*, 2018). Na periodontite, ocorre a exposição constante do tecido periodontal a comunidade de biofilme ecologicamente em desequilíbrio, que compromete a integridade dos tecidos de suporte do dente. Entre as espécies bacterianas participantes da patogênese da doença periodontal estão *P. gingivalis*, que é o principal agente etiológico da periodontite crônica, *A. actinomycetemcomitans*, *F. nucleatum* e *S. sanguinis* (Teles *et al.*, 2013; Hajishengallis, 2015; Han, 2015; Gholizadeh *et al.*, 2017; Zhu *et al.*, 2018).

Além das bactérias, fungos do gênero *Candida* são prevalentes na cavidade oral e estão envolvidos no processo de formação de cáries (Lamont; Koo; Hajishengallis, 2018; Deo; Deshmukh, 2019). Os fungos do gênero *Candida* também causam outras infecções denominadas candidíase. Essas infecções podem ser superficiais e afetar regiões cutâneas e mucosas, como a candidíase oral e vulvovaginal, mas também podem ser invasivas e afetar órgãos mais profundos (López-Martínez, 2010; Pappas *et al.*, 2018). A Candidíase invasiva é uma das principais causas de morbidade e mortalidade no mundo (Quindós, 2014) e ocorre quando os micro-organismos encontram oportunidades para romper à barreira gastrointestinal, o que pode ocorrer após processos cirúrgicos. Assim, eles podem disseminar-se para a cavidade abdominal e invadir a corrente sanguínea causando a Candidemia. Com o crescimento excessivo de fungos, surgem as infecções oportunistas em vários órgãos como: fígado e baço, pulmão, olhos, cérebro e ossos (Pappas *et al.*, 2018). A maioria das infecções invasivas são causadas por cinco espécies de *Candida*: *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* (McCarty; Pappas, 2016). No entanto, a *C. albicans* continua sendo a causadora predominante de candidemia e candidíase representando 50% dos casos (Quindós, 2014). Além dessas espécies, a *C. auris* é um fungo emergente que tem ameaçado a

saúde global. Algumas cepas desse patógeno são multirresistentes e difíceis de serem identificadas, o que leva a uma gestão inadequada e tem causado surtos em ambientes de saúde (Cdc, 2021).

Diante do exposto, percebe-se que a RAM é um grande problema para o tratamento de doenças causadas por bactérias e fungos. Existe resistência em todas as classes de antifúngicos disponíveis: azóis, equinocandinas, polienos, análogos de nucleosídeos, alilaminas e tiocarbamatos (Spampinato; Leonardi, 2013; Santos *et al.*, 2018b). A resistência também é observada nas diferentes classes de antibióticos existentes:  $\beta$ -lactâmicos, aminoglicosídeos, macrolídeos, quinolonas e fluoroquinolonas, estreptograminas, sulfonamidas, tetraciclina, nitroimidazóis, glicopeptídeos, oxazolidinonas, ansamicinas e lipopeptídeos (Ullah; Ali, 2017; Reygaert, 2018).

Dessa forma, torna-se cada vez mais necessário o estudo focado na busca por novas substâncias que possam ser potencialmente ativas e com baixa toxicidade para o hospedeiro. Nesse sentido, as plantas têm demonstrado uma fonte promissora de compostos antimicrobianos. Muitas espécies têm sido avaliadas na literatura contra diversos patógenos, apresentando resultados antimicrobianos promissores (Palombo, 2011; Madikizela *et al.*, 2013; Ginovyan; Petrosyan; Trchounian, 2017; Carrol *et al.*, 2020). Veloso *et al.* (2020) avaliaram a atividade antibacteriana contra bactérias bucais de diferentes extratos de plantas medicinais brasileiras (jucá, canela, malva, romã, alecrim, macassá, cravo e tamarindo), os quais apresentaram valores de concentração inibitória mínima (CIM) entre 50 e 400  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . A atividade antifúngica de plantas utilizadas no Brasil também é reportada contra diferentes patógenos fúngicos (Cruz *et al.*, 2007; Santos; Pereira, 2019; Silva *et al.*, 2020). A atividade antimicrobiana apresentada pelas plantas está atribuída à presença dos ME como: alcaloides, compostos fenólicos e terpenos que tem apresentado boa atividade antimicrobiana e na maioria das vezes, baixa citotoxicidade (Silva *et al.*, 2016; Khameneh *et al.*, 2019; Othman; Sleiman; Abdel-Massih, 2019).

Em relação a atividade antimicrobiana no gênero *Miconia*, essa foi a atividade mais avaliada segundo a revisão de Silva *et al.*, (2022). Entre os resultados mais relevantes, destaca-se o extrato aquoso das folhas de *M. chamissois* que apresentou CIM = 78,1  $\mu\text{g mL}^{-1}$  contra *C. albicans* (Gomes *et al.*, 2021a). Os extratos hexânico, etanólico e diclorometano das partes aéreas de *M. rubiginosa* que foram avaliados frente a oito micro-organismos da cavidade bucal, demonstrando valores de CIM entre

60 e 200  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (Moura, 2006). O trabalho de Leite (2016) que avaliou a atividade antimicrobiana dos extratos hexânico, acetato de etila e metanólico das folhas de sete espécies: *M. amacurensis*, *M. ciliata*, *M. holosericea*, *M. hypoleuca*, *M. minutiflora* e *M. mirabilis*, contra *C. albicans* e bactérias gram-positivas e gram-negativas, os melhores valores de CIM foram entre 60 e 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os resultados apresentados por esses estudos motivaram a avaliação da atividade antibacteriana e antifúngica das espécies de *Miconia* estudadas no presente trabalho.

### 2.2.2 Atividade antioxidante

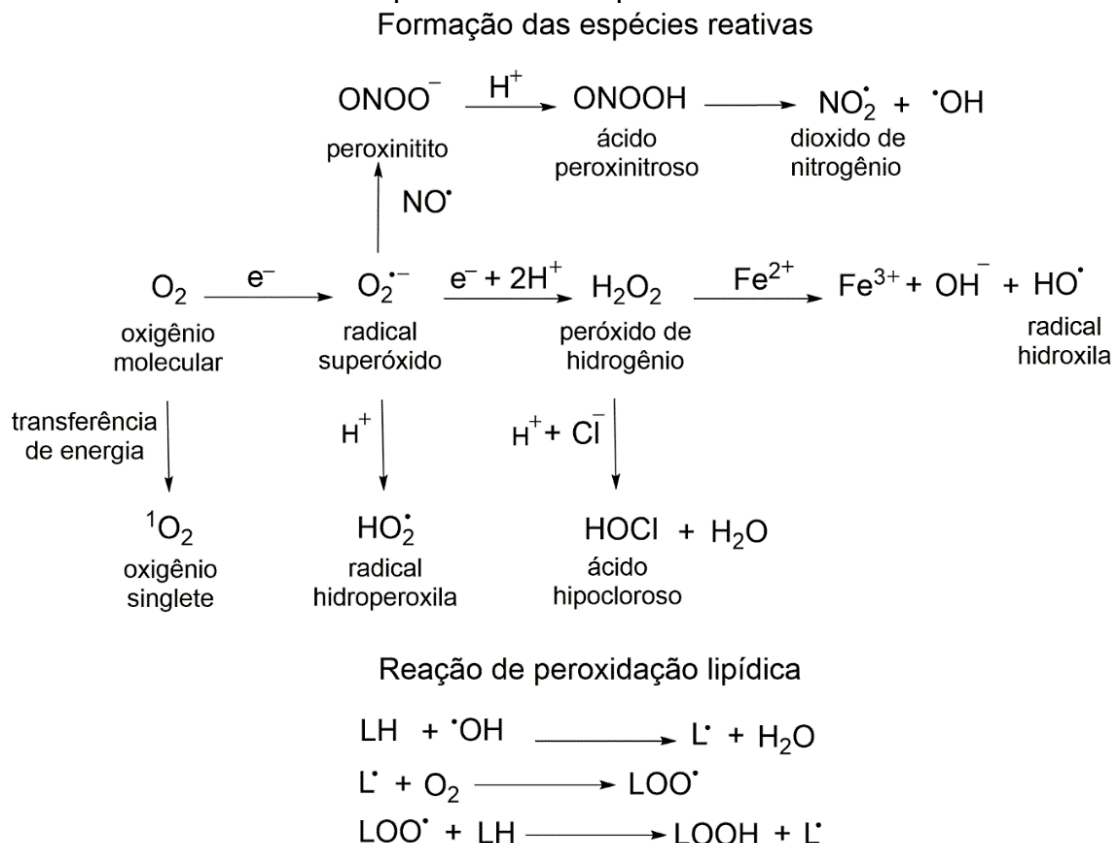
Os antioxidantes são definidos como nutrientes que em baixa concentração, inibem ou retardam significativamente o processo oxidativo. Esses compostos protegem o corpo do ataque de espécies reativas (ER) que causam danos celulares oxidativos resultando em diversas condições patológicas (Rajendran *et al.*, 2014). Os organismos aeróbios e multicelulares necessitam de  $\text{O}_2$  para sobrevivência, o metabolismo normal do  $\text{O}_2$  gera subprodutos que são denominados espécies reativas de oxigênio (ERO). Essas espécies podem ser radicalares como: superóxido ( $\text{O}_2^{\bullet-}$ ), hidroxila ( $\bullet\text{OH}$ ), peroxila ( $\text{RO}_2^{\bullet}$ ) e alcoxila ( $\text{RO}^{\bullet}$ ) e não radicalares como ácido hipocloroso ( $\text{HOCl}$ ), ozônio ( $\text{O}_3$ ), oxigênio singlete ( $^1\text{O}_2$ ) e peróxido de hidrogênio ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ). Os não radicalares, são agentes oxidantes ou facilmente convertidos em radicalares. Além das ERO, o corpo também produz as espécies reativas de nitrogênio (ERN) como: óxido nítrico ( $\text{NO}^{\bullet}$ ), dióxido de nitrogênio ( $\text{NO}_2^{\bullet}$ ), peroxinitrito ( $\text{ONOO}^-$ ) e óxido nitroso ( $\text{N}_2\text{O}_3$ ). O radical  $\text{NO}^{\bullet}$  é produzido através da reação de quebra da arginina em citrulina, catalisada pela óxido nítrico sintase indutível (iNOs). O  $\text{NO}^{\bullet}$  apesar de não ser tão reativo, é capaz de formar outros intermediários mais reativos (Ozcan; Öğün, 2015; Sies; Berndt; Jones, 2017).

A mitocôndria é a fonte de produção de  $\text{O}_2^{\bullet-}$  que ocorre através da redução da molécula de  $\text{O}_2$ . As enzimas nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) oxidase também catalisam a reação de formação do íon  $\text{O}_2^{\bullet-}$ . A dismutação do  $\text{O}_2^{\bullet-}$  catalisada por enzimas superóxido dismutase geram  $\text{H}_2\text{O}_2$  como subproduto. Esse, pode reagir rapidamente com metais de transição como  $\text{Fe}^{2+}$  (Reação de Fenton), para produzir o radical  $\bullet\text{OH}$  que oxidará qualquer molécula que esteja próxima. Um exemplo desse processo é a reação em cadeia de peroxidação lipídica que pode ser iniciada por  $\bullet\text{OH}$  (Figura 8). O LH representa um lipídeo com hidrogênios alílicos que



estão presentes em ácidos graxos poli-insaturados. O  $\text{H}_2\text{O}_2$  ainda pode produzir o HOCl por meio de mieloperoxidasas e o ânion cloreto (Navarro-Yepes *et al.*, 2014; Chen *et al.*, 2020; Forman; Zhang, 2021; Mandal *et al.*, 2022). O íon  $\text{O}_2^{\bullet-}$  contribui para o estresse oxidativo como um precursor de  $\text{H}_2\text{O}_2$  e na formação de  $\text{ONOO}^-$ . As ERO e ERN podem reagir entre si, por exemplo, a formação de  $\text{ONOO}^-$  ocorre através da reação por mecanismos independente de enzimas entre  $\text{NO}^\bullet$  e  $\text{O}_2^{\bullet-}$ . A espécie  $\text{ONOO}^-$  é um forte oxidante capaz de reagir com a maioria das moléculas biológicas e causar danos celulares (Martínez; Andriantsitohaina, 2009). O  $\text{ONOO}^-$  pode ser protonado formando o ácido peroxinitroso ( $\text{ONOOH}$ ), um oxidante não radicalar que gera como produto de decomposição o  $\text{NO}_2^\bullet$  e  $^\bullet\text{OH}$  (Forman; Zhang, 2021). Na Figura 8 está esquematizado as reações para formação das ERO e ERN.

Figura 8- Reações envolvidas na formação de ERO e ERN e reação de peroxidação lipídica induzida por  $\text{OH}^\bullet$ .



Fonte: adaptado de Mandal *et al.*, (2022), Forman e Zhang (2021).

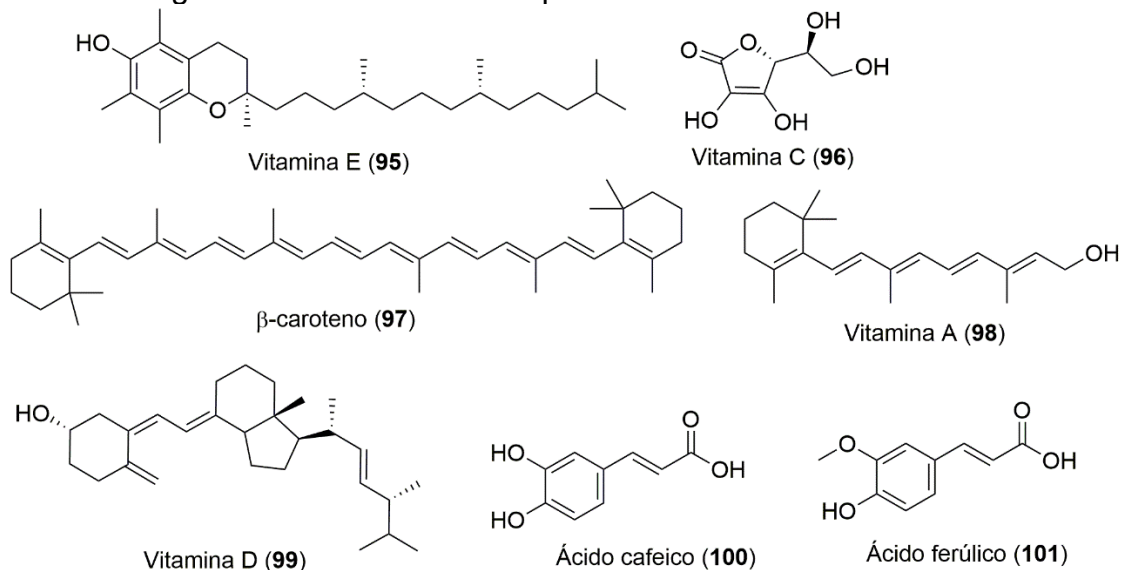
Em concentrações equilibradas, as espécies radicalares são benéficas, atuam contra agentes infecciosos e possuem diversas ações na função celular. Entre essas, inclui a ativação de fatores de transcrição redox-sensíveis que regulam a expressão

de citocinas pró-inflamatórias entre outras, atuam na diferenciação celular e apoptose. Também atuam na ativação de proteínas nas quais as células respondem a uma variedade de sinais extracelulares e estresse que promove à sobrevivência e proliferação celular (Valko *et al.*, 2007; Burton; Jauniaux, 2011; Rajendran *et al.*, 2014).

Concentrações desequilibradas entre substâncias pró-oxidantes e antioxidantes levam ao estresse oxidativo (Valko *et al.*, 2007; Burton; Jauniaux, 2011). O corpo está sobre constante ataque oxidativo de ER, elas podem interagir com lipídios, DNA, RNA, cofatores metálicos e proteínas. Os danos incluem o processo de envelhecimento, o aumento de mutação, apoptose, instabilidade no genoma, regeneração dos tecidos associada a proliferação celular, que podem levar a carcinogênese. O estresse oxidativo desempenha um papel central na fisiopatologia de diversas doenças como: neurodegenerativas (Alzheimer, Parkinson, Esclerose lateral amiotrófica e doença Priônica), doenças cardiovasculares, insuficiência cardíaca, hipertensão, hipertensão pulmonar, aterosclerose, pré-eclâmpsia, inflamação, resposta imunitária, síndrome metabólica e câncer (Valko *et al.*, 2007; Martínez; Andriantsitohaina, 2009; Rajendran *et al.*, 2014; Liu *et al.*, 2018).

Para o controle dos níveis de ER, o corpo conta principalmente com a ação de enzimas que estão presentes nas células e tecidos. São diversas enzimas que possuem essa função, entre elas: catalases, glutathione peroxidase, peroxirredoxina entre outras (Sies; Berndt; Jones, 2017). Além das defesas endógenas, outras estratégias não enzimáticas para evitar o estresse oxidativo incluem os antioxidantes dietéticos, tais como o  $\alpha$ -tocoferol (vitamina E) (**95**), ácido ascórbico (vitamina C) (**96**),  $\beta$ -caroteno (**97**), vitamina A (**98**), vitamina D (**99**), ácido cafeico (**100**), ácido ferúlico (**101**) (Figura 9), e compostos fenólicos como a quercetina (**43**) (Figura 5, página 50) (Burton; Jauniaux, 2011; Sies; Berndt; Jones, 2017; Liu *et al.*, 2018).

Figura 9- Estrutura dos compostos antioxidantes dietéticos.



Fonte: a autora

Os antioxidantes podem desempenhar o papel protetor contra os radicais livres por diferentes mecanismos. Por exemplo, as vitaminas E e C previnem ou interrompem a reação em cadeia de propagação oxidativa estabilizando radical gerado. A vitamina A protege os lipídeos contra a oxidação. Já os carotenoides apresentam uma cadeia poli-insaturada conjugada, que confere a esses compostos o papel importante na proteção das membranas celulares e lipoproteínas e contra os radicais peroxila que são gerados no processo de peroxidação lipídica. Em relação aos compostos fenólicos, atuam como doadores de hidrogênio estabilizando as ER e ainda podem atuar como quelante dos metais cobre e ferro, que estão envolvidos no processo de formação de radicais livres (Nimse; Pal, 2015; Santos Sánchez *et al.*, 2019).

Diversos estudos têm demonstrado que as plantas são fontes proeminentes de compostos antioxidantes: ácidos fenólicos, flavonoides, carotenoides, fenilpropanoides, cumarinas, lignanas, taninos e vitaminas (Xu *et al.*, 2017; Gulcin, 2020; Borges *et al.*, 2022). As pesquisas mostram que o aumento do nível de defesa contra o estresse oxidativo pode prolongar a vida útil dos organismos (Nimse; Pal, 2015). Nesse sentido, torna-se importante a avaliação da atividade antioxidante das espécies de *Miconia* uma vez que o gênero apresenta diversas classes de compostos com potencial antioxidante como pode ser visto na revisão da composição química de espécies de *Miconia* (Seção 2.1.2, página 43).

### 2.2.3 Atividade antidiabética

O Diabetes mellitus é um distúrbio metabólico crônico caracterizado pela hiperglicemia (níveis elevados de glicose no sangue), resultado da deficiência ou insensibilidade a insulina produzida pelo pâncreas. O diabetes é classificado em dois tipos: o Tipo 1 que é autoimune e de início precoce, quando o pâncreas produz pouca ou nenhuma insulina, e do Tipo 2 que é não autoimune e tem início tardio, quando o corpo se torna resistente a insulina ou não produz quantidade suficiente. Existem outros subtipos reconhecidos como diabetes monogênico (no início da maturidade, jovens ou neonatal), diabetes gestacional e diabetes autoimune de início tardio (Cole; Florez, 2020; OMS, 2022a).

O número de pessoas com diabetes tem aumentado consistentemente, afetando cerca de 422 milhões de pessoas em todo mundo (OMS, 2022a). A doença é umas das 10 principais causas de morte no mundo, com um aumento de 610 mil em 1990 para 1,37 milhões de mortes em 2017, correspondendo a um aumento de 125,5 % (Lin *et al.*, 2020). Em 2019, o número estimado de mortes por diabetes foi de 4,2 milhões de adultos com idade entre 20 e 79 anos, representando 11,3 % das mortes por todas as causas. Estima-se que 46,0% (1,9 milhões) dessas mortes foram prematuras, ocorrendo em adultos com menos de 60 anos (Saeedi *et al.*, 2020). O diabetes do Tipo 2 representa 95% dos casos entre as pessoas com a doença (OMS, 2022a). Existe uma estimativa, que em 2045 serão 693 milhões de pessoas com diabetes (Cho *et al.*, 2018). Esses dados destacam a importância dos estudos sobre essa patologia, na busca de alternativas para o controle do diabetes visando melhorar a qualidade de vida das pessoas e prevenir mortes prematuras.

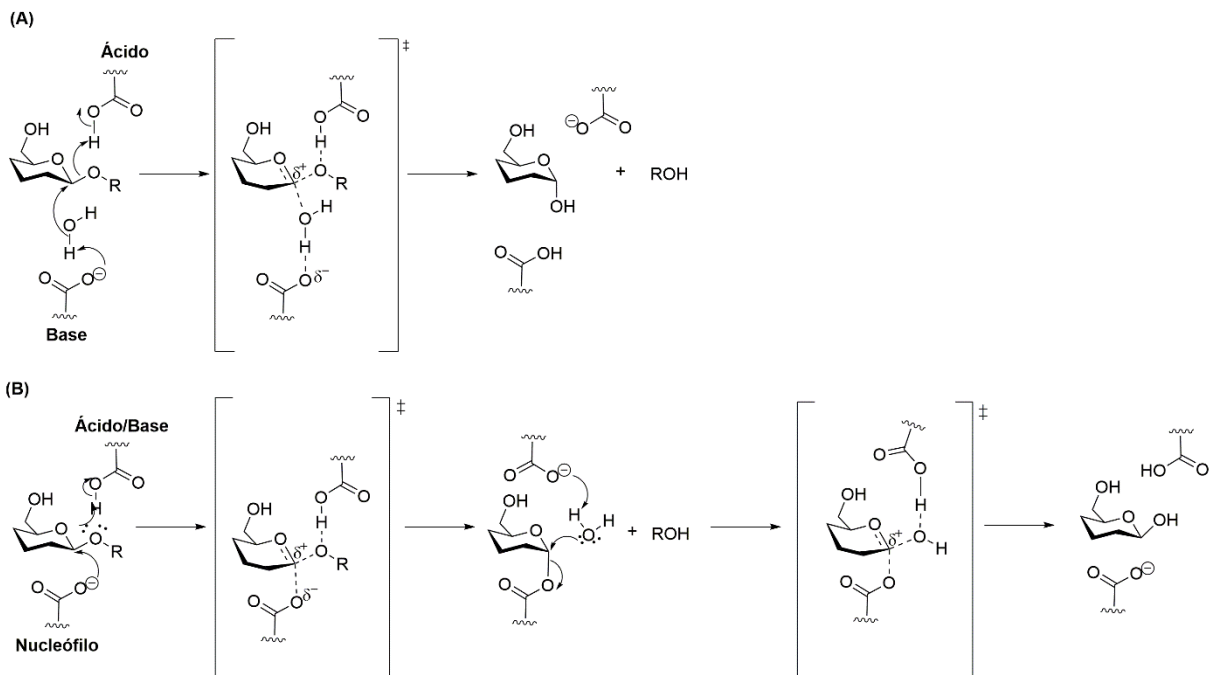
Efeitos prejudiciais da hiperglicemia estão associados a danos de longo prazo em todo o corpo, afetando os vasos sanguíneos grandes e pequenos referidos como sistemas macrovasculares e microvasculares, respectivamente. As complicações microvasculares incluem: nefropatia, retinopatia, neuropatia diabética e amputação de membros inferiores. Já as complicações macrovasculares estão relacionadas a doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e doença vascular periférica (Harding *et al.*, 2019; Cole; Florez, 2020). É importante destacar que essas complicações tendem a ocorrer em conjunto (Cole; Florez, 2020), e as pessoas com diabetes têm duas vezes mais risco de mortalidade por todas as causas (Yang *et al.*, 2019). Vários estudos têm associado a progressão do diabetes ao estresse oxidativo

de forma bidirecional. O estresse oxidativo pode promover o aparecimento do diabetes, como também exacerba as condições da doença (Asmat; Abad; Ismail, 2016; Ighodaro, 2018). Da mesma forma, o diabetes pode contribuir para o estresse oxidativo, especialmente em condições de hiperóxia e hiperglicemia, onde a produção de espécies radicalares é acentuada (Burton; Jauniaux, 2011; Ighodaro, 2018).

Dessa forma, uma das abordagens terapêuticas para controlar a hiperglicemia pós-prandial é através da inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase. A enzima  $\alpha$ -amilase catalisa a hidrólise de ligações 1,4-glicana no amido, convertendo-o em maltodextrinas e oligossacarídeos. A digestão do amido inicia parcialmente na boca, pela amilase salivar, resultando na degradação do substrato polimérico em oligômeros menores. Quando chegam ao intestino, é hidrolisado em oligossacarídeos menores por isoenzima amilase produzida pelo pâncreas. A mistura dos oligossacarídeos menores atravessa a camada da mucosa do intestino, onde são hidrolisados em glicose pela  $\alpha$ -glicosidase, podendo, assim entrar na corrente sanguínea (Tundis; Loizzo; Menichini, 2010; Kaur *et al.*, 2021; Dirir *et al.*, 2022).

O mecanismo de hidrólise dos carboidratos promovido pelas enzimas hidrolases, ocorre através de uma reação de substituição nucleofílica bimolecular ( $S_N2$ ) (Figura 10). O mecanismo catalítico ácido/base pode ocorrer com a retenção da configuração do carbono anomérico ou inversão da configuração. A reação ácido/base é auxiliada por dois resíduos essenciais, um doador de prótons e um nucleófilo ou resíduo de base. No mecanismo que leva a inversão da configuração, o oxigênio glicosídico é protonado enfraquecendo a ligação C-O e logo ocorre o ataque do nucleófilo  $HO^-$  promovido pela desprotonação da molécula de água por uma base residual. No mecanismo que retém a configuração, após o ataque nucleofílico no carbono anomérico, ocorre a hidrólise do intermediário covalente, retendo a configuração inicial. Independente do mecanismo, as reações envolvem um estado de transição semelhante ao oxocarbênio (Chiba, 1997; Ardèvol; Rovira, 2015; Brás *et al.*, 2018).

Figura 10- Mecanismos generalizados para hidrólise de glicosídeos enzimáticos: (A) inversão da configuração (B) retenção da configuração.

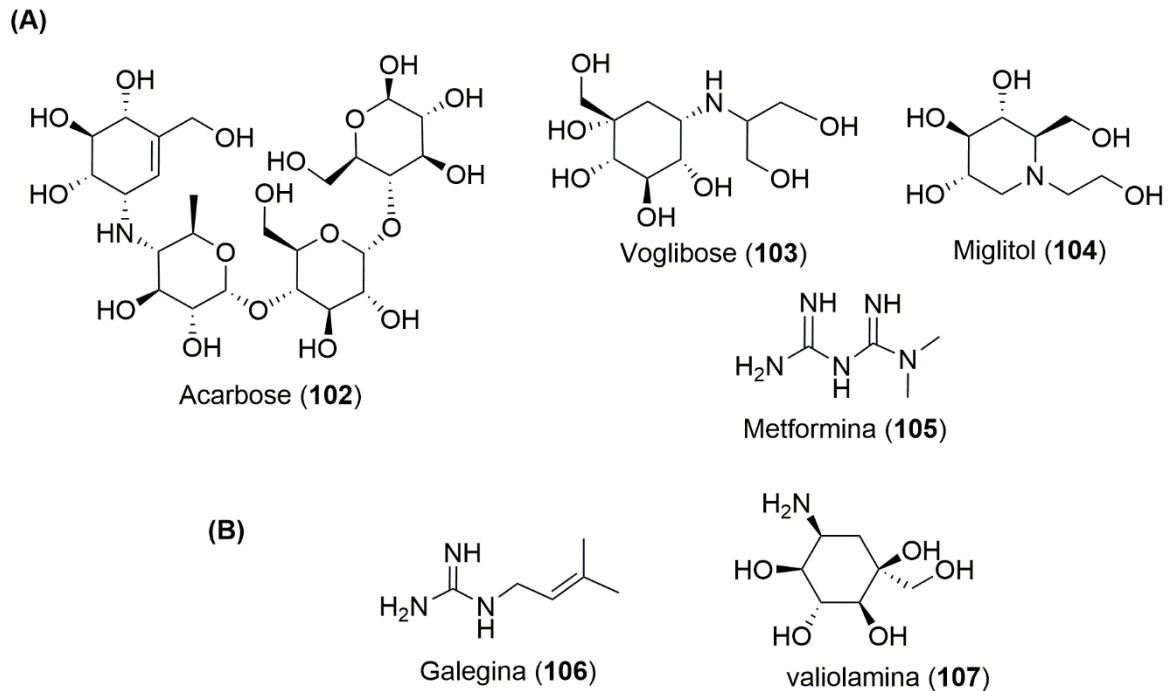


Fonte: adaptado de Ardèvol e Rovira (2015).

Portanto, a inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase podem suprimir a digestão de carboidratos retardando a captação da glicose provendo a redução dos níveis de açúcar no sangue e hiperglicemia pós-prandial. Os agentes inibidores enzimáticos mais utilizados são a acarbose (**102**), voglibose (**103**) miglitol (**104**) e metformina (**105**) (Figura 11). Desta forma, os produtos naturais possuem grande potencial para o desenvolvimento de novos fármacos antidiabéticos, visto que alguns desses fármacos são derivados de substância encontradas na natureza. A metformina (**105**) por exemplo, é uma biguanidina derivada da galegina (**106**), um produto natural isolado da *Galega officinalis* (Rena; Hardie; Pearson, 2017). Os fármacos também possuem origem microbiana, como a acarbose (**102**), um produto natural obtido a partir da fermentação de *Actinoplanes* sp. (Derosa; Maffioli, 2012). O miglitol (**104**) originalmente era obtido por cepas de *Bacillus* e *Streptomyces*, e a voglibose (**103**) é sintetizada a partir da valiolumina (**107**), que é isolada do caldo de fermentação da *Streptomyces hydroscopicus* subsp. (Ríos; Francini; Schinella, 2015). Entretanto, esses fármacos, frequentemente têm apresentando efeitos gastrointestinais indesejáveis como flatulência e diarreia (Derosa; Maffioli, 2012). Por exemplo, o uso da metformina (**105**) foi descontinuado em diversos países devido aos seus efeitos

colaterais (Rena; Hardie; Pearson, 2017). Dessa forma, torna-se importante a busca por moléculas com potencial antidiabético que apresentem baixa toxicidade.

Figura 11- **(A)** Estrutura dos fármacos utilizados para tratar o diabetes. **(B)** Estrutura de produtos naturais que originaram os fármacos antidiabéticos.



Nota: O composto (105) é derivado do (106) e o composto (103) é derivado do (107).  
Fonte: a autora.

Nesse sentido, as plantas têm se mostrando fontes promissoras na busca por inibidores enzimáticos. Extratos de diferentes espécies apresentaram potente inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase. Compostos fenólicos, terpenos, taninos elágicos, saponinas, quinonas e alcaloides são relatados devido ao potencial de inibição dessas enzimas (Tundis; Loizzo; Menichini, 2010; Ríos; Francini; Schinella, 2015; Kalita *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2018; Dirir *et al.*, 2022). Na maioria desses estudos, os extratos ou compostos isolados inibiram  $\alpha$ -amilase ou  $\alpha$ -glicosidase e algumas exceções houve inibição de ambas.

Além da inibição das hidrolases enzimáticas, outra estratégia para o tratamento do diabetes é através da inibição dos produtos de glicação avançada (AGEs do inglês *Advanced Glycation End-Products*). Em condições hiperglicêmicas, a glicação não enzimática de macromoléculas resulta na formação dos AGEs que desempenham um papel na patogênese e nos mecanismos das complicações do diabetes. O acúmulo de AGEs nas células ativa citocinas inflamatórias que, juntamente com as proteínas

glicadas, contribuem para o desenvolvimento das complicações do diabetes. Os AGEs estão envolvidos em danos múltiplos aos tecidos e órgãos em pessoas com diabetes após a exposição prolongada à hiperglicemia (Lee; Yun; Ko, 2022). Eles são capazes de modificar as propriedades e as funções de diferentes estruturas biológicas, danificando células e tecidos. Atuam no processo de formação de radicais livres, glicação intracelular de proteínas comprometendo a função celular, formam ligações cruzadas com proteínas e interações com receptores celulares, acumulam na matriz extracelular resultando na reticulação e diminuição da complacência dos vasos, o que contribui para o surgimento e progressão das complicações do diabetes (Barbosa; Oliveira; Seara, 2008; Nenna *et al.*, 2015).

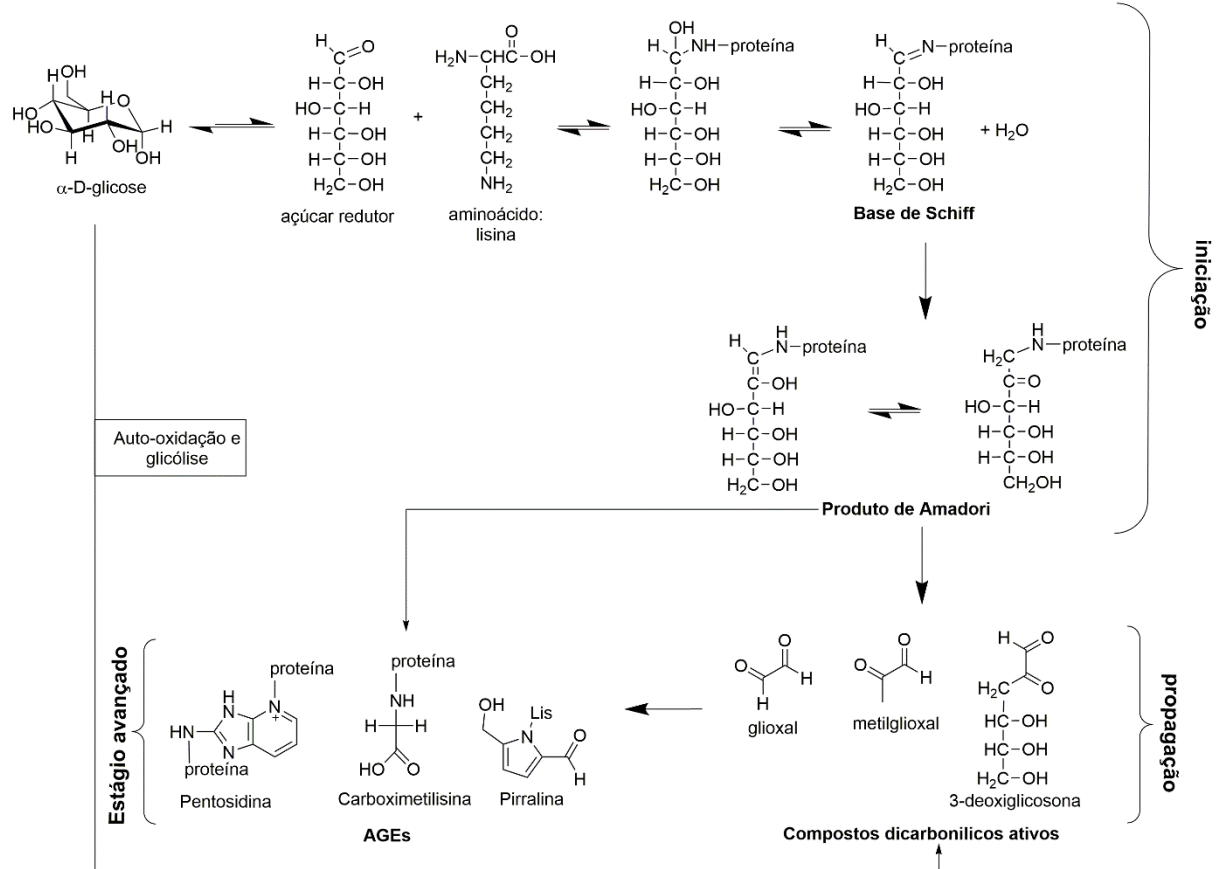
A formação de AGEs inicia-se sob condições de hiperglicemia ou estresse oxidativo e pode ser subdividida em três fases: iniciação, propagação e estágio avançado (Figura 12). Na fase de iniciação ocorre a reação entre açúcares redutores ou lipídeos oxidados com proteínas aminofosfolipídicas ou ácidos nucleicos. Conhecida como reação de Maillard, também denominada glicação, essa reação ocorre através do ataque nucleofílico no grupo amino proveniente de um aminoácido como a lisina, ao carbono carbonílico de açúcar redutor como a glicose formando uma carbinolamina intermediária. Essa carbinolamina sofre desidratação, produzindo uma base de Schiff instável (imina), dentro de algumas semanas sofre rearranjos ácido/base, levando à formação dos produtos de Amadori que são mais estáveis.

Na fase de propagação, alguns produtos de Amadori são convertidos diretamente em AGEs por processo de oxidação irreversível ou hidrólise, enquanto outros podem ser convertidos em compostos dicarbonílicos ativos, como glioxal, metilglioxal e 3-desoxiglicosona. Os compostos dicarbonílicos ativos possuem grupos carbonilas reativos que reagem com grupos aminos acessíveis dando origem aos AGEs por desidratação, craqueamento oxidativo ou ciclização. O estágio avançado é caracterizado por ligação cruzada intermolecular ou intramolecular heterocíclica e fragmentação que ocorre em moléculas de proteínas, levando à desnaturação e danos irreversíveis. (Barbosa; Oliveira; Seara, 2008; Anwar *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2021; Velichkova; Foubert; Pieters, 2021; Khalid; Petroianu; Adem, 2022). A glicólise e a autooxidação da glicose, também produzem metilglioxal e glioxal, precursores de AGEs. As ERO são geradas paralelamente durante as reações que levam a formação dos AGEs concorrendo com o estresse oxidativo e os danos as macromoléculas (Barbosa; Oliveira; Seara, 2008; Torres *et al.*, 2018; Velichkova; Foubert; Pieters,



2021; Khalid; Petroianu; Adem, 2022).

Figura 12- Esquema geral de formação dos produtos de glicação avançada (AGEs).



Fonte: adaptado de Velichkova, Foubert e Pieters (2021).

Dessa forma, o estudo com foco na descoberta de agentes com propriedades inibidoras da formação de AGEs que atuem eliminando radicais livres, inibindo a formação dos produtos de Amadori e prevenindo a progressão desses intermediários a AGEs, é uma estratégia eficaz e beneficia o controle das complicações diabéticas (Anwar *et al.*, 2021).

A inibição dos AGEs pode ser determinada pela medida da fluorescência intrínseca em que é possível detectar mudanças estruturais no estado nativo de proteínas. Os valores máximos  $\lambda_{max}$  e a intensidade de fluorescência, podem servir como marcadores na detecção de transições estruturais na proteína nativa na presença de diferentes ligantes (Shamsi *et al.*, 2019).

Apesar da importância do AGEs devido aos efeitos deletérios que eles podem causar, ainda não existem fármacos específicos aprovados. Vários medicamentos foram testados, mas a maioria foi descontinuada nos testes clínicos. Por exemplo, a

aminoguanidina é um fármaco com atividade antiglicantes promissoras, reagindo não apenas com as proteínas glicadas, mas também com os precursores dicarbonílicos. Além disso, apresenta potencial no controle de algumas complicações do diabetes. Entretanto, seus benefícios são acompanhados por diversos efeitos colaterais tais como distúrbios gastrointestinais, anormalidade da função hepática, sintomas semelhantes aos da gripe, anemia, entre outros. Por esses motivos, a aminoguanidina não foi aprovada como fármaco, sendo utilizada apenas como um agente terapêutico protótipo devido a eficácia na inibição da glicação (Yamagishi, 2013; Ahmad *et al.*, 2014). Os agentes inibidores de AGEs mais promissores são as estatinas, alagebrium e tiazolidinedionas, no entanto, mais estudos são necessários para compreender a dosagem necessária e quais pacientes seriam mais beneficiados com esses fármacos (Nenna *et al.*, 2015; Torres *et al.*, 2018).

Nesse sentido, os compostos presentes nos vegetais com propriedades antioxidantes e antiglicação tem despertado o interesse de pesquisadores. Os produtos naturais podem fornecer uma base estrutural para o desenvolvimento de novos inibidores de formação de AGEs. Diversos compostos provenientes de fontes vegetais com atividade antioxidante conhecida têm apresentado potencial atividade inibitória contra a formação de AGEs, além de apresentarem baixa toxicidade. Entre esses compostos destacam-se os polifenóis, polissacarídeos, terpenoides, vitaminas, alcaloides e peptídeos, que estão associados à redução dos níveis de glicose, e a diminuição da resistência à insulina (Torres *et al.*, 2018; Anwar *et al.*, 2021; Song *et al.*, 2021; Velichkova; Foubert; Pieters, 2021).

Dessa forma, os inibidores de glicação presentes nas plantas são candidatos promissores para o desenvolvimento de novas terapias contra o diabetes e suas complicações. As espécies de *Miconia* são ricas em compostos polifenólicos e terpenoides; no entanto, poucos estudos relacionados a atividade antidiabética foram encontrados. Os extratos etanólicos das partes aéreas de *Miconia* sp. inibiram as enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase (Ortíz-Martínez *et al.*, 2016), o extrato aquoso das folhas de *M. chamissois* apresentou inibição da  $\alpha$ -amilase (Gomes, 2017), o extrato acetato de etila das folhas de *M. albicans* foram avaliadas quanto a inibição da proteína-tirosina fosfatase 1B, um alvo para o tratamento do diabetes (Lima *et al.*, 2018). Assim, no presente trabalho, várias espécies de *Miconia* foram avaliadas pela primeira quanto a capacidade de inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase, bem como a inibição dos AGEs.

### 3. OBJETIVOS

#### 3.1 OBJETIVOS GERAIS

Compreender a ação dos compostos químicos na atividade biológica dos extratos das folhas de nove espécies de *Miconia* e isolar os metabólitos especializados da espécie com maior potencial biológico.

#### 3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Preparar os extratos hexânicos e etanólicos das folhas de espécies de *Miconia*;
- Avaliar a atividade antibacteriana e antifúngica dos extratos;
- Avaliar a atividade antioxidante dos extratos pelos métodos: DPPH, FRAP e ORAC;
- Avaliar a atividade antidiabética dos extratos através da inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase,  $\alpha$ -glicosidase e inibição dos AGEs;
- Identificar a composição química dos extratos etanólicos por CLAE-IES-EM/EM;
- Fracionar o extrato etanólico da espécie com maior potencial biológico e avaliar as atividades biológicas das partições;
- Fracionar as amostras com maiores potenciais biológicos por técnicas cromatográficas;
- Caracterizar os compostos isolados;
- Avaliar a atividade biológica dos compostos isolados.

### 4. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 4.1 INSTRUMENTAÇÃO

- Balança analítica SHIMADZU, modelo ATX224;
- Balança de precisão BEL ENGINEERING, modelo S2202H;
- Balança de luz infravermelha para determinação da umidade QUIMIS, modelo Kett FD-600;

- Evaporador rotatório IKA modelo RV 10 com banho de aquecimento e controle digital;
- Liofilizador TERRONI, modelo LS3000;
- Lavadora ultra-sônica UNIQUE, modelo USC-750;
- Espectrofotômetro com leitor de microplaca (Molecular Devices, Menlo Park, CA, USA);
- Espectrômetro de fluorescência com leitor de microplaca (Perkin-Elmer LS 55, Massachusetts, USA);
- Espectrômetro (Genesys™ 10 S UV-Vis);
- Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência SHIMADZU®, semi-preparativo, modelo LC-6AD, injeção automática, composto por: bombas LC-6AD, desgaseificador DGU-20A5R, forno CTO-20A, coletor de frações FRC-10A, auto-injetor SIL-10AF e detectores UV-Vis arranjo de diodo (DAD) SPD-M20A e evaporativo por espalhamento de luz (ELSD- *evaporative light scattering detector*) LT II (CLAE-DAD 1);
- Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência (CLAE) SHIMADZU®, analítico, injeção manual, modelo SCL-10A VP equipado com detector UV-Vis SPD-M10A VP do tipo arranjo de diodo (DAD) (CLAE-DAD 2);
- Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência SHIMADZU® semipreparativo, modelo LC-6AD, injeção manual composto por: degaseificador DGU-20A3, sistema de bomba binário LC-6AD, coletor de frações FRC-10A, detectores UV-Vis por arranjo de diodos (DAD), modelo SPD-M20A) (CLAE-DAD 3);
- Cromatógrafo Líquido de Alta Eficiência AGILENT®, modelo Infinity 1260, acoplado a um Espectrômetro de Massas de alta resolução tipo *Quadrupole-Time of Flight* (Q-TOF) AGILENT®, modelo 6520 B com fonte de ionização por electrospray (IES);
- Cromatógrafo Gasoso acoplado ao Espectrômetro de Massas AGILENT TECHNOLOGIES, modelo 7890B GC System/5977B GC/MSD;
- Espectrômetro de Ressonância Magnética Nuclear (RMN) BRUKER®, modelo Ascend™ 400 Avance III HD (9,4 Tesla).

## 4.2 SOLVENTES E REAGENTES

- Solventes utilizados no preparo dos extratos, extração líquido-líquido e cromatografia em coluna aberta: hexano, etanol, acetato de etila, *n*-butanol, diclorometano e metanol foram de marcas diversas: Synth, Vetec, Merck, Neon. O hexano, etanol e acetato de etila foram destilados para maior grau de pureza;
- Anidrido acético e os ácidos: acético, sulfúrico, clorídrico e fórmico também foram de marcas diversas: Isofar, J. T. Baker, Synth, Merck, Vetec.
- Reagentes químicos: nitrato de bismuto (Isofar), iodeto de potássio (Chemicals), ácido hexacloroplatínico (Vetec), cloreto de potássio (KCl) (Mallinckrodt), acetato de sódio trihidratado (ECIBRA). Polietilenoglicol 400 (PEG-400), cloreto de alumínio e sulfato cérico pentahidratado foram da Vetec. Radical 2,2-difenil-1-picril-hidrazina DPPH, difenilboriloxietilamina (NP), 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina (TPTZ), 2,2'-azobis-(2-amidinopropano) di-hidrocloreto (AAPH), fluoresceína,  $\alpha$ -(2-cloro-4-nitrofenil)- $\beta$ -1,4-galactopiranosilmaltosídeo (Gal-G2- $\alpha$ -CNP), 2-(N-morfolino)-etanossulfônico (MES), cloreto de cálcio (CaCl<sub>2</sub>), tiocianato de potássio (KSCN), cloreto de sódio (NaCl), cloreto férrico (FeCl<sub>3</sub>), fosfato dissódico (Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), fosfato monossódico (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), 4-nitrofenil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo (*p*-NPG), fração enriquecida de  $\alpha$ -glicosidase (f-AG), albumina bovina (BSA), azida de sódio, D-(-)-frutose e metilgloxal, foram da Sigma-Aldrich.
- Padrões: quercetina, ácido ascórbico, 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (TROLOX), acarbose e cloridrato de aminoguanidina foram da Sigma-Aldrich.
- Metanol HPLC foram da Honeywell e J. T. Baker.
- Solventes deuterado dimetilsulfóxido e clorofórmio foram da *Combridge Isotope Laboratories*.

## 4.3 CROMATOGRAFIA

- Cromatografia em Camada Delgada (CCD):  
- Sílica gel 60 com indicador de fluorescência (UV 254 nm), 0,20 mm de espessura, Macherey-Nagel.
- Cromatografia em coluna (CC):

- Silica gel para cromatografia (63 – 200  $\mu\text{m}$ ; 70 – 230 mesh diâmetro de poro 60 Å), Sigma Aldrich;
- Sílica gel *flash* para cromatografia (40 – 63  $\mu\text{m}$ ; 230 – 400 mesh; diâmetro de poro 60 Å), Sigma Aldrich;
- Resina cromatográfica Sephadex™ LH-20 (167  $\mu\text{m}$  em MeOH), GE Healthcare.
  - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência (CLAE)
- Coluna analítica com fase reversa (C18) Shim-pak CLC-ODS(M)<sup>®</sup> (150,0 x 4,6 mm; 5  $\mu\text{m}$ ; 150 Å), com sua respectiva pré-coluna.
- Coluna Semipreparativa Phenomenex Luna C18 (250,0 x 10,0 mm, 10  $\mu\text{m}$ ).
  - Cromatografia Líquida de Alta Eficiência acoplada à Espectrometria de Massas (CLAE-EM)
- Coluna analítica com fase reversa (C18) Agilent, modelo Zorbax (50,0 x 2,1 mm, 1,8  $\mu\text{m}$ ).
  - Cromatografia Gasosa acoplada à Espectrometria de Massas (CG-EM)
- Coluna cromatográfica capilar Agilent, modelo 19091S-433 HP-5ms (5%-fenil)-metilpolisiloxano (30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0.25  $\mu\text{m}$ ).

#### 4.4 COLETA, PREPARO DO MATERIAL VEGETAL E DOS EXTRATOS

As nove espécies de *Miconia* foram coletadas no Cerrado em diferentes locais no município de Uberlândia-MG. As espécies foram identificadas pela professora Dra. Rosana Romero que é especialista na família Melastomataceae e acompanhou as coletas. As coordenadas foram obtidas através do aplicativo “Minhas coordenadas”. Todas as espécies já possuíam exsiccatas registradas no Herbário Uberlandense (HUFU) e foram consultadas (Tabela 5). O projeto foi registrado no sistema nacional de gestão do patrimônio genético e do conhecimento tradicional associado (SisGen) com número do cadastro A5FE856.

Tabela 5- Local da coleta e código das exsiccatas.

<b>Espécie</b>	<b>Código da Exsicata</b>	<b>Local</b>	<b>Coordenadas</b>
<i>M. albicans</i>	HUFU00062324	Reserva do Clube Caça e Pesca Itororó	S 18°58'58,17037" W 48°17'47,73527"
<i>M. fallax</i>	HUFU00062954	Reserva do Clube Caça e Pesca Itororó	S 18°58'58,79393" W 48°17'49,0005"
<i>M. rubiginosa</i>	HUFU00063838	Reserva do Clube de Caça e Pesca Itororó	S 18°59'2,03064" W 48°17'53,0735"
<i>M. chamissois</i>	HUFU00062483	Reserva do Clube Caça e Pesca Itororó	S 19°00'07,6" W 48°18'47,3"
<i>M. affinis</i>	HUFU00062026	Fazenda Experimental do Glória	S 18°57'24,68038" W 48°12'28,80187"
<i>M. stenostachya</i>	HUFU00064044	Fazenda Experimental do Glória	S 18°57'21,3" W 48°12'33,0"
<i>M. nervosa</i>	HUFU00063617	Zoológico Municipal	S 18°54'28,19748" W 48°13'41,79454"
<i>M. elegans</i>	HUFU00062897	Zoológico Municipal	S 18°54'28,19748" W 48°13'41,79454"
<i>M. cuspidata</i>	HUFU00062810	Zoológico Municipal	S 18°54'28,19748" W 48°13'41,79454"

Fonte: a autora.

As espécies foram coletadas e levadas para o Núcleo de Pesquisa em Produtos Naturais (NuPPeN) no Instituto de Química da UFU. As folhas foram separadas e colocadas para secar em temperatura ambiente por aproximadamente 7 dias, sendo posteriormente pesadas. Durante o período de secagem, o teor de umidade das folhas foi monitorado pelo método gravimétrico através de uma balança de luz infravermelha. Uma amostra de 1,0 g das folhas foi colocada na balança gravimétrica, aquecidas até 105 °C durante 15 min para determinação do teor de umidade. Após obter essa informação, essa amostra de 1,0 g foi descartada. Quando as folhas atingiram um teor de umidade abaixo de 10%, assegurando a paralisação de reações enzimáticas e de degradação, foram trituradas utilizando um multiprocessador (Figura 13; Tabela 6).

Para obtenção dos extratos das folhas das espécies de *Miconia* foi realizado o processo de maceração. As folhas secas e trituradas foram colocadas em contato com o hexano durante 48 horas em temperatura ambiente (Tabela 6). A cada 2 dias o

solvente foi filtrado e destilado em um evaporador rotatório a pressão reduzida com banho à 40 °C. Todo o processo foi repetido por 5 vezes e o final foram obtidos os extratos hexânicos (EH). Ao material vegetal remanescente do EH, foi adicionado o mesmo volume de etanol e repetido as cinco extrações para obtenção dos extratos etanólicos (EE). A quantidade de solvente adicionada ao extrato variou de acordo com a quantidade de material vegetal e o tamanho da superfície de contato das folhas após serem trituradas. Após a remoção dos solventes, os EH e EE foram congelados e os EE foram liofilizados para remoção de água (Figura 13).

Tabela 6- Teor de umidade, quantidade de massa e solvente para o preparo dos extratos.

<b>Espécie</b>	<b>Teor de umidade (%)</b>	<b>Massa das folhas secas (g)</b>	<b>Volume de solvente* (mL)</b>
<i>M. albicans</i>	7,2	22,06	200
<i>M. fallax</i>	8,4	22,09	150
<i>M. rubiginosa</i>	5,2	22,19	100
<i>M. chamissois</i>	7,8	21,20	80
<i>M. affinis</i>	8,6	13,10	50
<i>M. stenostachya</i>	8,5	22,10	100
<i>M. nervosa</i>	5,9	12,13	50
<i>M. elegans</i>	7,3	28,12	100
<i>M. cuspidata</i>	8,4	334,20	500

Nota: \*hexano e etanol.

Fonte: a autora.



Figura 13- Esquema do preparo dos extratos.



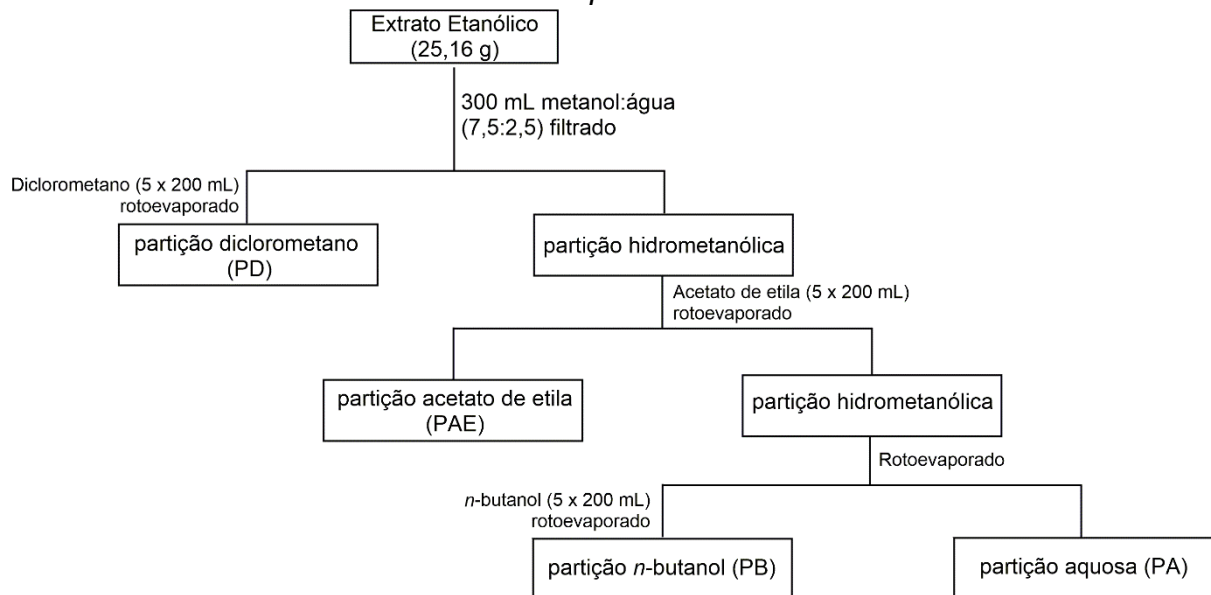
Fonte: a autora.

#### 4.5. EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DE *M. cuspidata*

*M. cuspidata* foi selecionada para o isolamento dos metabólitos especializados, pois a espécie foi uma das que apresentaram melhores resultados antimicrobianos, sendo o primeiro resultado biológico obtido. Além disso, a escolha da *M. cuspidata* baseou-se na falta de estudos sobre sua composição química relatados na literatura e na escassez de estudos biológicos, que foram critérios determinantes para a seleção desta espécie. A extração líquido-líquido foi realizada utilizando solventes com polaridades crescentes para melhor separação dos compostos (Costa Silva *et al.*, 2019). O extrato EE seco (25,16 g) foi solubilizado em 300 mL de metanol:água (7,5:2,5), filtrado e transferido para um funil de separação. A partição diclorometano (PD) foi obtida após adição de 200 mL de diclorometano, seguida pela extração da fase orgânica. Esse procedimento foi repetido cinco vezes. Após a quinta extração com diclorometano, a fase hidrometanólica foi adicionado acetato de etila (200 mL) e o mesmo procedimento foi repetido. A fração hidrometanólica resultante foi submetida ao evaporador rotatório para concentrar a amostra e reduzir o volume de metanol. Em seguida, obteve-se a partição *n*-butanol (PB) adicionando 200 mL de *n*-butanol, repetindo o mesmo procedimento e restando a partição aquosa (PA). Todas as

partições foram concentradas utilizando o evaporador rotatório a pressão reduzida e banho a 40 °C e submetidas à liofilização para remoção de água. O fluxograma na Figura 14 ilustra o procedimento de preparo das partições.

Figura 14- Fluxograma do processo de extração líquido-líquido do EE da *Miconia cuspidata*.



Fonte: a autora.

#### 4.6 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS ESPÉCIES DE *Miconia* POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

Para detectar as principais classes de metabólitos especializados presentes nos extratos das espécies de *Miconia*, realizou-se uma prospecção fitoquímica. Os EH foram solubilizados em hexano, e os EE foram solubilizados em metanol ( $1 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). As amostras foram aplicadas em placas comerciais de (CCD) com fase estacionária de sílica gel e os sistemas de fases móveis foram otimizados para melhor separação dos compostos na placa. A fase móvel 1 – hexano: acetato de etila (7:3) – foi utilizada para os EH, a fase móvel 2 – acetato de etila:ácido fórmico:ácido acético (10:1,1:1,1) – foi utilizada para os EE. Depois de desenvolvidas, as placas foram reveladas com os reveladores descritos abaixo, que foram preparados segundo a metodologia proposta por Wagner e Bladt (1996).

#### Detecção de alcaloides:

- Dragendorf: uma solução A foi preparada a partir da dissolução de 0,85 g de nitrato de bismuto em 10,0 mL de ácido acético glacial e adicionada 40,0 mL de água destilada sob aquecimento. Outra solução B foi preparada a partir da dissolução de 8,0 g de iodeto de potássio em 30,0 mL de água. As soluções A e B foram misturadas na mesma proporção produzindo uma solução estoque. A solução reveladora foi preparada com 1,0 mL da solução estoque, 2,0 mL de ácido acético glacial e 10,0 mL de água. A placa foi revelada e observada a coloração laranja amarelada na presença de alcaloides.

- Iodocloroplatinado: uma solução A foi preparada contendo ácido hexacloroplatínico (IV) 5% em água ( $m v^{-1}$ ) e uma solução B contendo iodeto de potássio 10% em água ( $m v^{-1}$ ). A solução reveladora foi preparada com 1,0 mL da solução A, 9,0 mL da solução B estoque e 10,0 mL de água. A placa foi borrifada e observada a coloração marrom na presença de alcaloides.

#### Detecção de flavonoides:

- NP/PEG: uma solução A foi preparada contendo difenilboriloxietilamina (NP) 1% ( $m v^{-1}$ ) em metanol; e uma solução B contendo polietilenoglicol-4000 (PEG4000) 5% ( $m v^{-1}$ ) em etanol. A solução reveladora foi preparada com 10,0 mL da solução A e 8 mL da solução B e aplicada na placa. Posteriormente a placa CCD foi observada em câmara de luz UV.

- Cloreto de alumínio: foi preparada uma solução contendo  $AlCl_3$  1% ( $m v^{-1}$ ) em metanol. A placa CCD foi borrifada com o revelador e observada na câmara de luz UV.

#### Detecção de antraquinonas:

- KOH (reagente Borträger): hidróxido de potássio 5% em etanol. As antraquinonas revelam com coloração vermelhas. Na câmara de luz UV é possível identificar antronas (amarela) e cumarina (azul).

Detectores universais: detecção de terpenos, fenilpropanoides, esteroides, saponinas, flavonoides e proantocianidinas

- Sulfato Cérico: 2,1 g de  $Ce(SO_4)_2 \cdot 5H_2O$  foi dissolvido em 15 mL de  $H_2SO_4$  concentrado e adicionado a 800 mL de água (Chaves, 1997). Mistura foi aplicada na placa e os compostos revelados apresentaram coloração marrom.

- Liebermann-Burchard: foi adicionado 5,0 mL de anidrido acético e 5,0 mL de ácido sulfúrico concentrado a 50,0 mL de etanol absoluto, sob banho de gelo. A placa foi borrifada com a solução e aquecida a 100 °C por 5 a 10 min e os compostos revelados ficaram coloridos na placa.

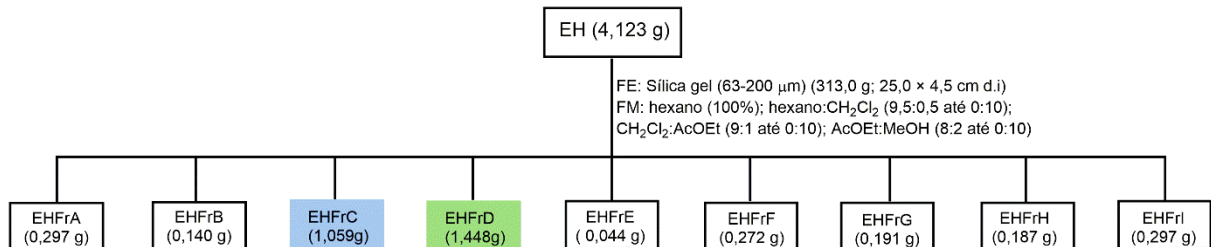
- Vanilina Sulfúrica: foi preparada uma solução A contendo vanilina 1% em etanol ( $m v^{-1}$ ) e uma solução B contendo ácido sulfúrico 5% em etanol ( $v v^{-1}$ ). A placa CCD foi borrifada com a solução A seguida da B e aquecida a 100 °C por 5 a 10 min podendo observar os compostos revelados de diversas cores.

#### 4.7 FRACIONAMENTO DO EXTRATO HEXÂNICO de *Miconia cuspidata*

O EH (4,1231 g) foi fracionado utilizando cromatografia em coluna (CC) com fase estacionária (FE) sílica gel (63–200  $\mu m$ ; 70-230 mesh) (313,0 g; 25,0  $\times$  4,5 cm d.i). A amostra foi solubilizada em uma mistura hexano:diclorometano (8:2), adicionando a menor quantidade possível de sílica. Após a secagem do solvente em temperatura ambiente e sob agitação, a amostra aderida à sílica foi aplicada na coluna. O sistema de eluição utilizado foi o gradiente, iniciando com hexano (100%), seguido de hexano:diclorometano (9,5:0,5) até diclorometano (100%), seguido por diclorometano:acetato de etila (9:1) até acetato de etila (100%), seguido por acetato de etila:metanol (8:2) até 100 % de metanol. Foram coletadas 189 frações que foram aplicadas em placas de CCD e inspecionada em câmara com luz ultravioleta (UV 254 e 365 nm) e reveladas com anisaldeído. As frações foram reagrupadas de acordo com a coloração apresentada nas cromatoplasmas, aspectos físicos e a similaridade do fator de retenção ( $R_f$ ), resultando em 9 frações impuras (EHFrA–EHFrI). A Figura 15 apresenta um fluxograma geral do processo de fracionamento em coluna do EH. As frações destacadas foram selecionadas para o refracionamento pois apresentaram

maiores quantidades de massa, e o perfil fitoquímico na CCD indicou que eram as frações com maiores chances de isolamento.

Figura 15- Fluxograma do fracionamento do EH da *M. cuspidata*.

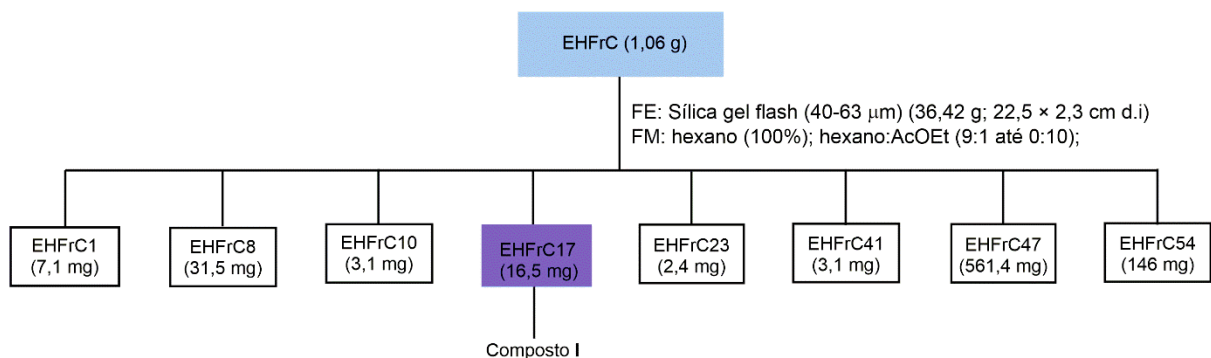


Fonte: a autora.

#### 4.7.1 Fracionamento da EHFrC

A fração EHFrC (1,059 g) foi fracionada utilizando CC com FE sílica gel *flash* para cromatografia (40–63 µm; 230–400 mesh) (36,42 g; 22,5 × 2,3 cm d.i). O sistema de eluição utilizado foi o gradiente, iniciando com hexano (100%), seguido por hexano:acetato de etila (9:1) até 100% de acetato de etila. Foram coletadas 67 frações, as quais foram aplicadas em placas de CCD e inspecionadas na câmara com luz ultravioleta (UV 254 e 365 nm) e reveladas com anisaldeído. Das 8 frações obtidas após o agrupamento, apenas a EHFrC17 (16,5 mg) apresentou o perfil de composto puro, resultando no isolamento do composto I (Figura 16).

Figura 16- Fluxograma do fracionamento do EHFrC da *M. cuspidata*.

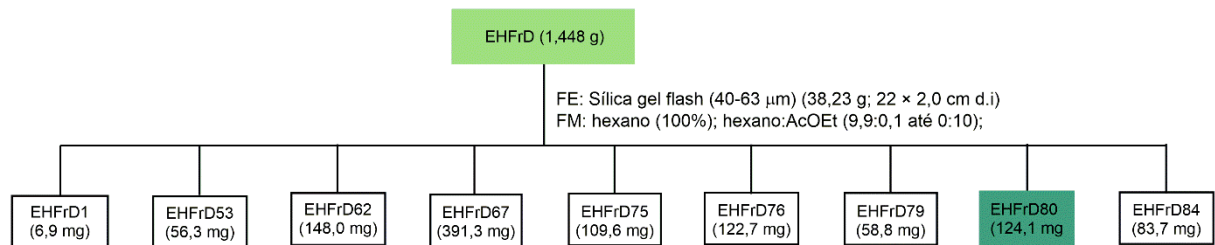


Fonte: a autora.

#### 4.7.2 Fracionamento da EHFrD

A EHFrD (1,448 g) foi fracionada utilizando CC com FE sílica gel *flash* para cromatografia (40–63  $\mu\text{m}$ ; 230–400 mesh) (32,28 g; 22,0  $\times$  2,0 cm d.i). O sistema de eluição utilizado foi o gradiente, iniciando com hexano (100%), seguido por hexano:acetato de etila (9,9:0,1) até 100% de acetato de etila. Foram coletadas 96 frações que foram inspecionadas e reagrupadas por CCD utilizando o revelador anisaldeído, resultando em 9 frações impuras (Figura 17). Dentre essas frações, apenas a EHFrD80 indicou um perfil com maiores chances de isolamento.

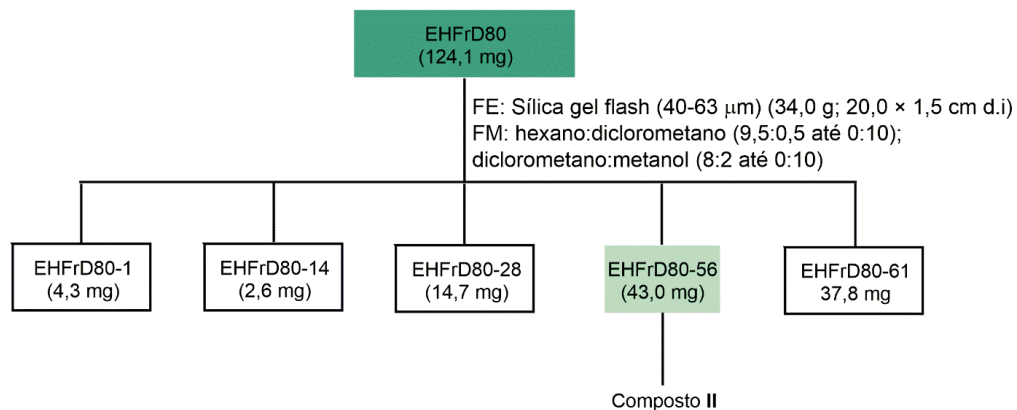
Figura 17- Fluxograma do fracionamento da EHFrD de *M. cuspidata*.



Fonte: a autora.

#### 4.7.3 Fracionamento da EHFrD80

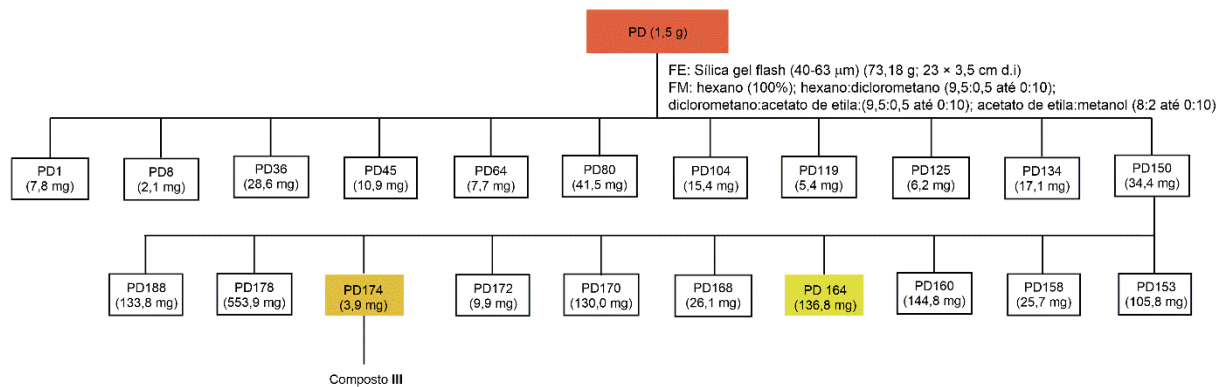
A subfração EHFrD80 foi fracionada utilizando CC com FE sílica gel *flash* para cromatografia (40–63  $\mu\text{m}$ ; 230–400 mesh) (34,0 g; 20,0  $\times$  1,5 cm d.i). O sistema de eluição utilizado foi o gradiente, iniciando a FM com hexano:diclorometano (9,5:0,5) até 100% de diclorometano e diclorometano:metanol (8:2) até 100% de metanol. Foram coletadas 78 frações que foram inspecionadas e reagrupadas por CCD utilizando o revelador anisaldeído resultando em 5 frações. Dentre essas, apenas a EHFrD80-56 (43,0 mg) apresentou o perfil de composto puro, resultando no isolamento do composto II (Figura 18).

Figura 18- Fluxograma do fracionamento da EHFrD de *M. cuspidata*.

Fonte: a autora.

#### 4.8 FRACIONAMENTO DA PARTIÇÃO DICLOROMETANO de *Miconia cuspidata*

A PD (1,50 g) foi fracionada utilizando CC com FE sílica gel *flash* para cromatografia (40–63  $\mu\text{m}$ ; 230–400 mesh) (73,18 g; 23,0  $\times$  3,5 cm d.i). O sistema de eluição utilizado foi o gradiente, iniciando com hexano (100%) seguido por hexano:diclorometano (9,5:0,5) até 100% de diclorometano, seguido por diclorometano:acetato de etila (9,5:0,5) até 100% de acetato de etila, e na sequência acetato de etila:metanol (8:2) até 100% metanol. Foram coletadas 201 frações que foram inspecionadas e reagrupadas por CCD utilizando o revelador anisaldeído, resultando em 21 frações. Dentre essas, a PD174 (3,9 mg) apresentou o perfil de composto puro, resultando no isolamento do composto III (Figura 19). As frações provenientes do fracionamento da PD, contendo substâncias mais polares (a partir da PD153), foram submetidas a análise por CLAE-DAD para verificar o perfil químico e a PD164 (136,8 mg), foi selecionada para o fracionamento semi-preparativo (CLAE 3).

Figura 19- Fluxograma do fracionamento da PD de *M. cuspidata*.

Fonte: a autora.

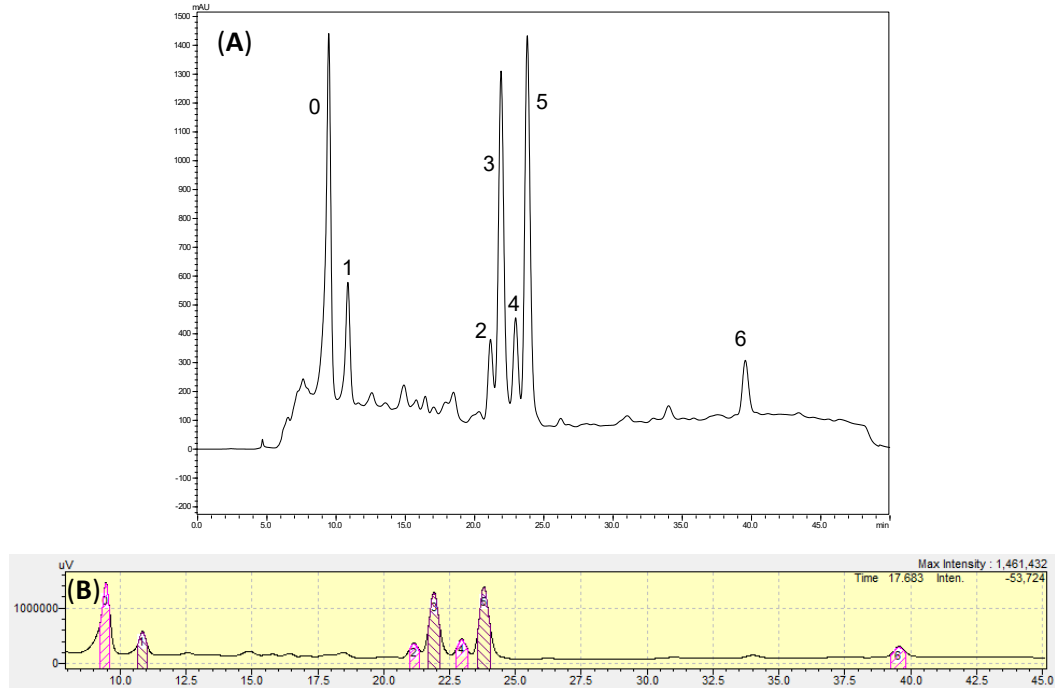
#### 4.8.1 Fracionamento da PD164

A amostra foi solubilizada em metanol HPLC e filtrada em filtro de seringa com membrana de politetrafluoretileno (PTFE) 0,45  $\mu\text{m}$ . Inicialmente foram injetados ( $1 \text{ mg mL}^{-1}$ ) na coluna analítica C18, para avaliar o perfil cromatográfico da fração. As condições cromatográficas na coluna analítica foram: fase móvel A (água acidificada com ácido fórmico 0,1%  $v v^{-1}$ ) e fase móvel B (metanol HPLC), a eluição em gradiente iniciou com 80 – 100% de B (30 min), 100% de B (35 min), 100 – 80% de B (40 min) e 80% de B (80 min), com fluxo  $1 \text{ mL min}^{-1}$  e o volume de injeção foi  $50,0 \mu\text{L}$ . O método foi otimizado para a coluna semi-preparativa C18. A PD164 foi injetada ( $20 \text{ mg mL}^{-1}$ ) sucessivas vezes até o esgotamento. As condições cromatográficas na coluna semi-preparativa foram: fase móvel A (água acidificada com ácido fórmico 0,1%  $v v^{-1}$ ) e fase móvel B (metanol HPLC), eluição em gradiente, 80 – 90% de B (5 min), 90 – 100% de B (35 min), 100% de B (40 min), 100 – 80% de B (45 min) e 80% de B (50 min), com fluxo  $2 \text{ mL min}^{-1}$  e o volume de injeção foi  $200,0 \mu\text{L}$ . O isolamento foi realizado através da coleta automatizada na saída do detector com coletor de frações. A válvula foi programada para coletar cada pico do cromatograma de acordo com o seu tempo de retenção ( $t_R$ ). Foram coletados os picos de 0 a 6 os quais apresentaram maiores intensidades no cromatograma em 254 nm. Na Figura 20, estão apresentados o cromatograma da PD164 obtido por CLAE-DAD semi-preparativo, bem como a imagem da programação de separação dos picos. Após a coleta, todas as frações foram submetidas a análise por CLAE-DAD no modo analítico, sendo possível observar que apenas o pico-5 apresentou perfil de



substância pura e massa suficiente para prosseguir com as análises, a fração foi identificada como composto **IV** (PD164-pico5, 2,2 mg).

Figura 20- (A) Cromatograma obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm da fração PD164. (B) Programação de coleta da fração PD164 obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm.

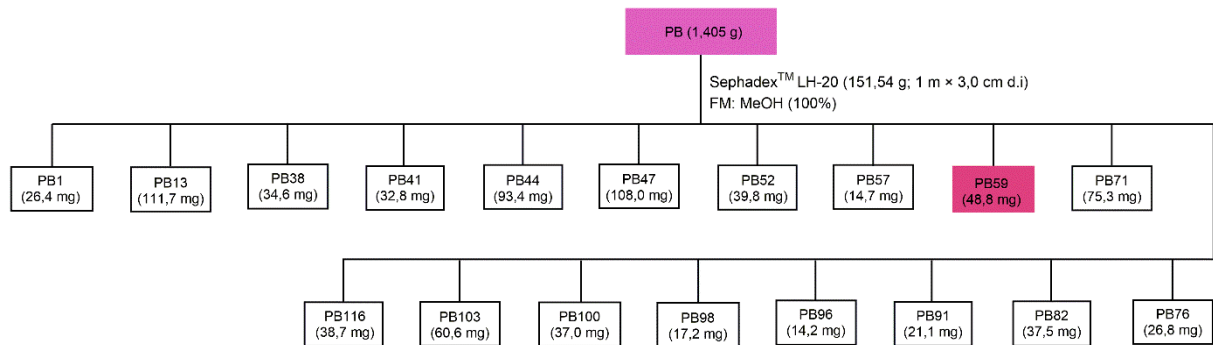


Condições (CLAE-DAD 3): coluna semi-preparativa C18, gradiente MeOH:H<sub>2</sub>O com ácido fórmico 0,1% 80–90% de MeOH (5 min), 90–100% de MeOH (35 min), 100% de MeOH (40 min), 100–80% de MeOH (45 min), 80% de MeOH (50 min); fluxo 2mL mL<sup>-1</sup>; volume de injeção 200 µL.

Fonte: a autora.

#### 4.9 FRACIONAMENTO DA PARTIÇÃO *n*-butanol de *Miconia cuspidata*

A PB (1,405 g) foi fracionada utilizando CC com Sephadex™ LH-20 (167 µm em MeOH) (151,54 g; 1 m × 3,0 cm d.i). O sistema de eluição utilizado foi isocrático (MeOH 100%). Foram coletadas 125 frações que foram inspecionadas e reagrupadas por CCD utilizando os reveladores anisaldeído e NP/PEG, resultando em 18 frações impuras (Figura 21). Essas frações foram submetidas a análise por CLAE-DAD, para verificar o perfil químico e a PB59 (48,8 mg) foi selecionada para o fracionamento semi-preparativo (CLAE 3).

Figura 21- Fluxograma do fracionamento da PB de *M. cuspidata*.

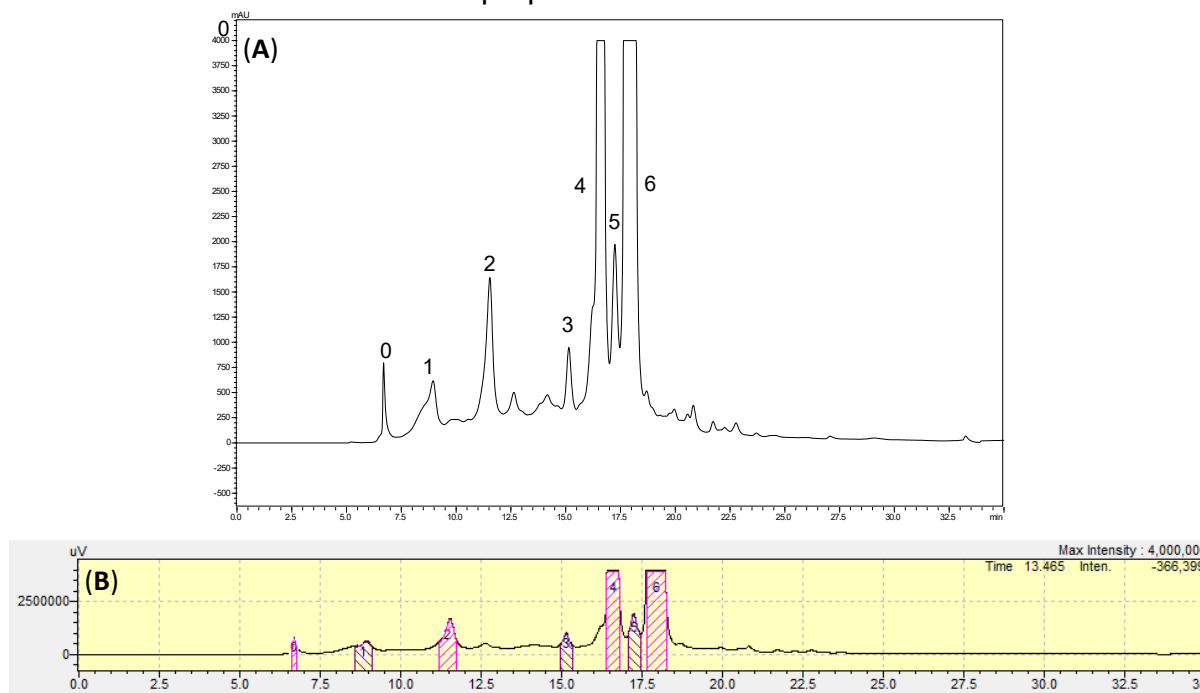
Fonte: a autora.

#### 4.9.1 Fracionamento da PB59

A amostra foi solubilizada em metanol HPLC e filtrada em filtro de seringa com membrana de politetrafluoretileno (PTFE) 0,45  $\mu\text{m}$ . Inicialmente foram injetados ( $1 \text{ mg mL}^{-1}$ ) na coluna analítica C18, para avaliar o perfil cromatográfico da fração. As condições cromatográficas na coluna analítica foram: fase móvel A (água acidificada com ácido fórmico 0,1 % v v<sup>-1</sup>) e fase móvel B (metanol HPLC), a eluição em gradiente iniciou com 5 – 35% de B (20 mim), 35 – 100% de B (50 min), 100% de B (55 mim) e 100 – 5% de B (60 min), 5% de B (65 min), com fluxo  $1 \text{ mL mim}^{-1}$  e o volume de injeção foi  $50,0 \mu\text{L}$ . O método foi otimizado para a coluna semi-preparativa C18. A PB59 foi injetada ( $16,2 \text{ mg mL}^{-1}$ ) sucessivas vezes até o esgotamento. As condições cromatográficas na coluna semipreparativa foram: fase móvel A (água acidificada com ácido fórmico 0,1 % v v<sup>-1</sup>) e fase móvel B (metanol HPLC), eluição em gradiente, 35 – 100% de B (20 mim), 100% de B (25 mim), 100 – 35% de B (30 mim) e 35% de B (35 min), com fluxo  $2 \text{ mL mim}^{-1}$  e o volume de injeção foi  $200,0 \mu\text{L}$ . O isolamento foi realizado através da coleta automatizada na saída do detector com coletor de frações. A válvula foi programada para coletar cada pico do cromatograma de acordo com o seu tempo de retenção ( $t_R$ ). Foram coletados os picos de 0 a 6 os quais apresentaram maior intensidade no cromatograma em 254 nm. Na Figura 22, estão apresentados o cromatograma da PB59 obtido por CLAE-DAD semi-preparativo, bem como a imagem da programação de separação dos picos. Após a coleta, todas frações foram submetidas a análise por CLAE-DAD no modo analítico, sendo possível observar que apenas o pico-6 apresentou perfil de substância pura e massa suficiente para

prosseguir com as análises, a fração foi identificada como composto **V** (PB59-pico6, 6,5 mg).

Figura 22- (A) Cromatograma obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm da fração PB59. (B) Programação de coleta da fração PB59 obtido por CLAE-DAD semi-preparativo em 254 nm.



Condições (CLAE-DAD 3): coluna semi-preparativa C18, gradiente MeOH:H<sub>2</sub>O com ácido fórmico 0,1% 35 –100% de MeOH (20 min), 100% de MeOH (25 min), 100 – 35% de MeOH (30 min), 35% de MeOH (35 min); fluxo 2mL mL<sup>-1</sup>; volume de injeção 200 µL.

Fonte: a autora.

#### 4.10 ANÁLISE POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA NUCLEAR (RMN)

Os compostos isolados de *M. cuspidata* foram submetidos a análise por RMN utilizando o espectrômetro da Bruker Ascend™ 400 Avance III HD (9,4 Tesla), operando a 400 MHz (<sup>1</sup>H) e 100 MHz (<sup>13</sup>C). Os experimentos foram realizados a 30 °C, e alguns solventes utilizando o tetrametilsilano (TMS) ( $\delta_{\text{TMS}} = 0,00$ ) como padrão interno. As amostras foram solubilizados em clorofórmio deuterado, dimetilssulfóxido deuterado ou metanol deuterado, dependendo da solubilidade. Foram realizados os seguintes experimentos: RMN de <sup>1</sup>H e de <sup>13</sup>C, e os experimentos bidimensionais DEPT 135 (*Distortionless Enhancement by Polarization Transfer*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*, <sup>1</sup>H→<sup>13</sup>C), HMBC (*Heteronuclear Multiplebond Coherence*, <sup>1</sup>H→<sup>13</sup>C). Essas análises foram realizadas na Rede de

Laboratórios Multiusuários-Santa Mônica (RELAM) pelo técnico Dr. Flaysner Magayver Portela.

#### 4.11 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA A GÁS ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS (CG-EM)

Os compostos isolados do EH foram analisados por CG-EM utilizando o cromatógrafo Agilent Technologies (7890B GC System/5977B GC/MSD) e coluna cromatográfica capilar Agilent 19091S-433 HP-5ms (30 m x 250  $\mu\text{m}$  x 0.25  $\mu\text{m}$ ). A análise foi realizada pelo o método proposto por Adams (Adams, 2007). As condições cromatográficas foram: temperatura do injetor de 274  $^{\circ}\text{C}$ , o hélio foi usado como gás de arraste a uma taxa de fluxo constante de 0,9  $\text{mL min}^{-1}$ , volume de injeções de 1  $\mu\text{L}$ . O modo Scan (MS) foi varrido de  $m/z$  35 – 550, com uma contagem de 150 limiar e atraso de solvente de 3 min. O quadrupolo foi mantido a 150  $^{\circ}\text{C}$  com a fonte de íons a 280  $^{\circ}\text{C}$ . A temperatura inicial do forno foi programada de 60  $^{\circ}\text{C}$  aumentando a uma taxa de 3 $^{\circ}\text{C min}^{-1}$  até 246  $^{\circ}\text{C}$ , mantendo essa temperatura por 30 minutos. As análises de CG-EM foram realizadas no Laboratório de Nanobiotecnologia Professor Luiz Ricardo Goulart Filho do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia (IGEB-UFU) pela pós-doutoranda Dra. Arlene Bispo dos Santos Nossol.

#### 4.12 ANÁLISE POR CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA ACOPLADA À ESPECTROMETRIA DE MASSAS SEQUENCIAL COM FONTE DE IONIZAÇÃO POR ELECTROSPRAY (CLAE-IES-EM/EM)

Os EE de espécies de *Miconia*, as partições e os compostos isolados da *M. cuspidata* foram analisados por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada à espectrometria de massas sequencial com fonte de ionização por electrospray CLAE-IES-EM/EM. As amostras foram solubilizadas em metanol HPLC (5 mg  $\text{mL}^{-1}$  e filtradas em filtros de seringa com membrana de politetrafluoretileno (PTFE) 0,45  $\mu\text{m}$  e injetadas no cromatógrafo líquido (marca Agilent modelo Infinity 1260) acoplado a um espectrômetro de massas de alta resolução tipo Q-TOF da marca Agilent modelo 6520 B, com fonte de ionização por electrospray (IES), utilizando coluna Agilent modelo Zorbax C18 (100,0 x 3,0 mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ). Os parâmetros cromatográficos para análise

dos extratos e partições foram: fase móvel (A) composta por água acidificada com ácido fórmico (0,1 % v v<sup>-1</sup>) e fase móvel (B) metanol com o gradiente iniciando em 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min), volume de injeção foi 0,4 mL min<sup>-1</sup>. Os parâmetros de ionização foram: pressão do nebulizador de 58 psi, gás secante a 8 L min<sup>-1</sup> a uma temperatura de 220 °C e no capilar foi aplicado uma energia de 4,5 kVA.

Foram realizadas as análises de espectrometria de massas sequencial (EM/EM) em diferentes energias de colisões (5, 10, 15, 20, 25 e 30 eV), no modo positivo e negativo para todos os EE de espécies de *Miconia* e as partições de *M. cuspidata*. A partir do estudo dos fragmentos e da massa de alta resolução foi possível propor a estrutura dos compostos das amostras bioativas. A fórmula molecular proposta de cada composto foi selecionada de acordo com uma lista sugerida pelo Software MassHunter® seguindo a mais baixa diferença entre a massa experimental e a massa exata, erro em ppm (Equação 1) e considerando a equivalência de instaurações e regra do nitrogênio. As possíveis estruturas foram propostas de acordo com outros trabalhos na literatura e bancos de dados (Chemspider, Pubchem e Massbank), analisando sistemas de solventes, tempos de retenção e espectros de fragmentação. As análises de CLAE-IES-EM/EM foram realizadas no Laboratório de Nanobiotecnologia Professor Luiz Ricardo Goulart Filho do Instituto de Genética e Bioquímica da Universidade Federal de Uberlândia (IGEB-UFU) pelo pós-doutorando Dr. Mário Machado Martins.

$$E_{ppm} = \left[ \frac{\text{massa experimental} - \text{massa exata}}{\text{massa exata}} \right] \times 10^6 \text{ Equação 1}$$

#### 4.13 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

As análises antibacterianas foram realizadas no Laboratório de Ensaio Antimicrobianos na Universidade Federal de Uberlândia (LEA-UFU), pela doutoranda M.a. Mariana Brentini Santiago, com a colaboração do professor Dr. Carlos Henrique Gomes Martins. A atividade antibacteriana foi determinada pelo método da microdiluição em caldo, de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute*

(CLSI) para os microrganismos aeróbios (Clsi, 2012a) e para os microrganismos anaeróbios (Clsi, 2012b).

#### 4.13.1 Micro-organismos avaliados

As cepas utilizadas foram provenientes da *American Type Culture Collection* (ATCC): *Streptococcus mutans* (ATCC 25175), *Streptococcus mitis* (ATCC 49456), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (ATCC 43717), *Streptococcus sanguinis* (ATCC 10556), *Porphyromonas gingivalis* (ATCC 33277), *Fusobacterium nucleatum* (ATCC 25586), *Actinomyces naeslundii* (ATCC 19039).

#### 4.13.2 Preparo das amostras, do inóculo e dos controles

Os extratos e partições foram solubilizados em DMSO na concentração de 8000  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (solução estoque). Para os micro-organismos aeróbios, em cada poço da microplaca foram acrescentados 125  $\mu\text{L}$  da solução estoque e 1875  $\mu\text{L}$  de caldo triptona de soja (TSB), resultando no poço uma solução com concentração 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Para os micro-organismos anaeróbios, foram adicionados em cada poço 162,5  $\mu\text{L}$  da solução estoque e 2437,5  $\mu\text{L}$  de caldo Schaedler suplementado, resultando no poço uma solução de concentração 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

Para o preparo dos inóculos, as culturas dos micro-organismos aeróbios foram crescidas em meio ágar triptona e soja enriquecido com 5% de sangue de carneiro durante 24h e transferidas para uma solução salina. Para micro-organismos anaeróbios, foram crescidas em ágar Schaedler por 72 h. Os inóculos foram ajustados a 530 nm em espectrofotômetro comparando com a escala de Mc Farland tubo de 0,5 para obter uma concentração celular de  $1,5 \times 10^8$  unidades formadoras de colônias (UFC  $\text{mL}^{-1}$ ). Em seguida foram realizadas diluições em caldo RPMI até que o inóculo atingisse  $1,2 \times 10^3$  UFC  $\text{mL}^{-1}$ .

Para controle e validação da técnica, foram utilizados o controle positivo metronidazol nas concentrações de 0,0115 a 5,9  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e as cepas de referência *Bacteroides fragilis* (ATCC 25285) (Faixa de CIM = 0,25 – 2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *Bacteroides thetaiotaomicron* (ATCC 29741) (Faixa de CIM = 0,5 – 4  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Também foram realizados o controle de esterilidade dos caldos TSB e Schaedler, do inóculo, dos controles, das amostras e do solvente DMSO (5 a 1%).

#### 4.13.3 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os procedimentos foram realizados em capela de fluxo laminar e os materiais utilizados foram esterilizados. Em placas estéreis de 96 poços, foram adicionados o inóculo, o caldo triptoma de soja para bactérias aeróbias e caldo Schaedler para bactérias anaeróbias e as soluções das amostras. O volume final em cada poço foi de 100  $\mu\text{L}$  e 200  $\mu\text{L}$  para os micro-organismos aeróbios e anaeróbios, respectivamente. A concentração das amostras nos poços variou de 400 a 0,195  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

As placas com as bactérias aeróbias foram seladas com parafilme e incubadas a 36 °C por 24h em microaerofilia. As placas com bactérias anaeróbias foram incubadas por 48 a 72h em câmara de anaerobiose a 36 °C. Após o período de incubação, foram adicionados em cada poço 30  $\mu\text{L}$  de solução aquosa de resazurina a 0,01% m v<sup>-1</sup> para determinar a concentração inibitória mínima (CIM) que corresponde a menor concentração dos extratos e partições capaz de inibir o crescimento dos micro-organismos.

#### 4.14 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

As análises antifúngicas foram realizadas no mesmo local da atividade antibacteriana com os mesmos colaboradores. A atividade antifúngica foi determinada pelo método da microdiluição em caldo, de acordo com o *Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI)* (Clsi, 2008)

##### 4.14.1 Micro-organismos avaliados

As cepas utilizadas foram provenientes da *American Type Culture Collection* (ATCC): *Candida glabrata* (ATCC 15126), *Candida albicans* (ATCC 90028 e ATCC 28366), *Candida tropicalis* (ATCC 13803), com exceção da *Candida auris* que é um isolado clínico.

##### 4.14.2 Preparo das amostras, do inóculo e dos controles

Os extratos, partições e compostos isolados foram solubilizados em DMSO na concentração de 192000  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (solução inicial). Em seguida, as amostras foram

diluídas com caldo RPMI e ácido morfolunapropanosulfônido (MOPS) até a concentração das amostras no poço atingirem  $12000 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Para o preparo dos inóculos, as leveduras foram cultivadas em placas de petri contendo ágar Schaedler por 24 h à  $37^\circ\text{C}$ . Com auxílio de alça de platina esterilizada, colônias das leveduras foram transferidas para tubos contendo 2,0 mL de NaCl (0,85 %). O inóculo foi preparado usando o espectrofotométrico a 530 nm e comparado com a escala de McFarland tubo de 0,5 para obter o valor de  $6 \times 10^6$  UFC  $\text{mL}^{-1}$ . Em seguida, foram realizadas diluições em caldo RPMI até que o inóculo atingisse  $1,2 \times 10^5$  UFC  $\text{mL}^{-1}$ .

Para controle e validação da técnica, foram utilizados o controle positivo anfotericina B nas concentrações de  $0,031 - 16 \mu\text{g mL}^{-1}$  e as cepas de referência *Candida parapsilosis* (ATCC 25285) (Faixa de CIM =  $0,25 - 1 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *Candida krusei* (ATCC 29741) (Faixa de CIM =  $0,25 - 2 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Também foram realizados o controle de esterilidade do meio de cultura (caldo RPMI), do inóculo, dos controles, das amostras e do solvente DMSO (5 a 1%).

#### 4.14.3 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os procedimentos foram realizados em capela de fluxo laminar e os materiais utilizados foram esterilizados. Em placas estéreis de 96 poços, foram adicionados 100  $\mu\text{L}$  do inóculo, o volume final em cada poço foi de 200  $\mu\text{L}$ . A concentração das amostras nos poços variou de 3000 a  $1,46 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

As microplacas foram incubadas a  $37^\circ\text{C}$  por 48 h em. Após o período de incubação, foram adicionados em cada poço 30  $\mu\text{L}$  de solução aquosa de resazurina a 0,02%  $\text{m v}^{-1}$  para determinar a CIM, assim como foi feito na avaliação da atividade antibacteriana.

#### 4.15 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

As análises antioxidantes foram realizadas no Laboratório de Bioquímica e Biologia Molecular na Universidade Federal de Uberlândia (LaBiBi-UFU), auxiliadas pelos alunos: Me. Vinícius Prado Bittar, M.a. Ana Luiza Silva Borges e o pós-doutorando Dr. Allisson Benatti Justino, com a colaboração do professor Dr. Foued Salmen Espindola.



#### 4.15.1 Método do sequestro do DPPH

A avaliação da atividade antioxidante dos extratos e partições foi avaliada pelo método do sequestro do radical livre 2,2-difenil-1-picril-hidrazina (DPPH), segundo o procedimento de Justino *et al.* (2020). Os EH (10 mg mL<sup>-1</sup>), EE e partições (1 mg mL<sup>-1</sup>) foram solubilizados em etanol. 75 µL dos extratos e partições foram incubados em microplacas de 96 poços com 225 µL de solução metanólica do DPPH (0,06 mmol L<sup>-1</sup>) 30° C, na ausência de luz durante 30 min. Utilizando o espectrofotômetro foi possível medir a redução da absorbância da mistura em 517 nm. O controle foi realizado substituindo o extrato e partições por etanol. O branco foi realizado substituindo a solução do DPPH por metanol. A quercetina e o ácido ascórbico foram usados como controle positivo. Para calcular a porcentagem de atividade antioxidante (AA) que corresponde a porcentagem dos radicais DPPH eliminados, foi utilizado a Equação 2.

$$\text{Atividade antioxidante (\%)} = \left( \frac{\text{Abs controle} - (\text{Abs amostra} - \text{Abs branco})}{\text{Abs controle}} \right) \times 100 \quad \text{Equação 2}$$

Em que: Abs é absorbância. O ensaio foi realizado em duplicata e para as amostras que apresentaram percentual de inibição maior que 70% foram realizadas as diluições com diferentes concentrações dos extratos e partições para calcular a concentração inibitória necessária para sequestrar 50% do DPPH, do inglês “*Inhibitory Concentration*” (IC<sub>50</sub>). O cálculo foi realizado por análise de regressão não-linear através do software GraphPad PRISM versão 6 a partir dos resultados de percentual de inibição obtidos.

#### 4.15.2 Método da capacidade de redução do ferro (FRAP)

O potencial antioxidante dos extratos e partições foi determinado por meio do método da capacidade antioxidante de redução férrica, do inglês “*Ferric Reducing Antioxidant Power*” (FRAP). Neste ensaio, os antioxidantes presentes nas amostras reduzirá os íons férrico Fe<sup>3+</sup> a íons ferroso Fe<sup>2+</sup> sendo este último quelado pela 2,4,6-tri(2-piridil)-1,3,5-triazina (TPTZ) formando um complexo azul (Fe<sup>2+</sup>/TPTZ) (Benzie; Strain, 1996). As amostras foram solubilizadas em etanol EH (10 mg mL<sup>-1</sup>), o EE, partições e controles (1 mg mL<sup>-1</sup>) e 10 µL foram aplicados nos poços com 250 µL do

reagente FRAP que contém tampão acetato de sódio ( $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ ; pH 3,6), solução ácida de TPTZ ( $10 \text{ mmol L}^{-1}$ ), solução aquosa de cloreto férrico ( $20 \text{ mmol L}^{-1}$ ) na proporção de 10:1:1, respectivamente. A essa mistura foi adicionado  $25 \mu\text{L}$  de tampão acetato de sódio ( $0,3 \text{ mol L}^{-1}$ ), e a placa foi incubada durante 6 min a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$ . Os valores de absorbâncias foram medidos em espectrofotômetro a  $593 \text{ nm}$  e a capacidade antioxidante foi determinada por meio de uma curva analítica construída com ácido 6-hidroxi-2,5,7,8-tetrametilcromano-2-carboxílico (Trolox) em diferentes concentrações  $20 - 1000 \mu\text{M}$ . As análises foram feitas em duplicata, o ácido ascórbico e a quercetina foram usados como controles e os resultados foram expressos como  $\mu\text{mol}$  equivalente de Trolox por grama de amostra ( $\mu\text{mol}$  Trolox/ $\text{g}_{\text{extrato}}$ ).

#### 4.15.3 Método do sequestro do radical de oxigênio ORAC

O método da capacidade de absorção de radicais de oxigênio (ORAC), do inglês *Oxygen radical absorbance capacity*, se baseia na inibição da oxidação induzida pelo radical peroxil, iniciada pela decomposição térmica do composto 2,2'-azobis-(2-amidinopropano) di-hidroclorato (AAPH). O ensaio foi realizado segundo a metodologia de Prior *et al.* (2003), modificado conforme descrito por Justino (2020). A fluoresceína é usada como sonda fluorescente, e a perda da fluorescência foi avaliada ao longo do tempo, na ausência e presença de compostos antioxidantes. Os extratos ( $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e partições ( $30 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), foram solubilizados em etanol. Todos os reagentes utilizados no ensaio foram preparados em tampão fosfato ( $75 \text{ mmol L}^{-1}$ , pH 7,0). Inicialmente,  $25 \mu\text{L}$  dos extratos e partições foram adicionados a  $150 \mu\text{L}$  de fluoresceína ( $8,5 \times 10^{-5} \text{ mmol L}^{-1}$ ) e incubados a temperatura ambiente por 15 min. Em seguida foram adicionados  $30 \mu\text{L}$  da solução de AAPH ( $153 \text{ mmol L}^{-1}$ ) para iniciar a reação. A intensidade da fluorescência foi medida a  $37 \text{ }^\circ\text{C}$  em um espectrofluorímetro, com excitação (ex) a  $485 \text{ nm}$  e emissão (em) a  $528 \text{ nm}$  e foi verificada a cada 1:30 s durante 90 min. A perda da fluorescência foi medida calculando a área sobre a curva de decaimento da fluorescência da amostra pelo tempo, comparada com uma amostra sem antioxidante. A capacidade antioxidante foi determinada a partir da curva analítica construída com diferentes concentrações do Trolox em diferentes concentrações  $7,81 - 250 \mu\text{M}$ . O branco foi realizado substituindo os extratos e partições por tampão fosfato. A quercetina e o ácido ascórbico foram utilizados como controles positivos. Todas as análises foram

realizadas em duplicata e os resultados foram expressos em  $\mu\text{mol}$  equivalente de Trolox por grama de amostra ( $\mu\text{mol}$  Trolox/ $g_{\text{extrato}}$ ).

#### 4.16 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIDIABÉTICA

As análises de inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase foram realizadas no LaBiBi-UFU com auxílio dos alunos: Me. Vinícius Prado Bittar, M.a. Ana Luiza Silva Borges e o pós-doutorando Dr. Allisson Benatti Justino. As análises de inibição da glicação foram realizadas com auxílio da mestrandia Gabriela Sella Sehnem do NuPPE e supervisão do prof. Dr. Foued Salmen Espindola.

##### 4.16.1 Inibição da $\alpha$ -amilase

Os extratos e partições foram avaliados em relação a capacidade de inibir a atividade da  $\alpha$ -amilase pelo método cinético modificado, utilizando o substrato  $\alpha$ -(2-cloro-4-nitrofenil)- $\beta$ -1,4-galactopiranosilmaltosídeo (Gal-G2- $\alpha$ -CNP) e uma fração de saliva enriquecida da enzima  $\alpha$ -amilase (f-As) (Santos *et al.*, 2012; Gouveia *et al.*, 2013).

A f-As foi preparada a partir da coleta de saliva humana pelo método de cuspe, em seguida foi armazenada a  $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$  por 48 h (parecer do comitê de ética n.º 407.597). Em seguida a saliva foi descongelada e centrifugada a  $12000\text{ }xg$  por 1 min a  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O sobrenadante foi fracionado por coluna de troca iônica em uma coluna de Q-Sepharose utilizando como fase móvel um tampão contendo  $50\text{ mmol L}^{-1}$  de Tris-HCl (pH 8,0),  $10\text{ mmol L}^{-1}$  de EDTA e  $10\text{ mmol L}^{-1}$  de EGTA. O volume de exclusão da coluna de Q-Sepharose foi dialisado em tampão de bicarbonato de amônio ( $50\text{ mmol L}^{-1}$ , pH 7,0), liofilizado e solubilizado em  $50\text{ mmol L}^{-1}$  de tampão ácido 2-(*N*-morfolino)-etanossulfônico (MES) contendo  $5\text{ mmol L}^{-1}$  de cloreto de cálcio  $140\text{ mmol L}^{-1}$  de tiocianato de potássio e  $300\text{ mmol L}^{-1}$  de cloreto de sódio (pH 6,0).

As amostras dos extratos e partições ( $10\text{ mg mL}^{-1}$ ) foram solubilizadas em etanol e  $5\text{ }\mu\text{L}$  foram incubados com  $45\text{ }\mu\text{L}$  da f-As durante 30 min a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . A reação foi iniciada pela adição de  $8\text{ }\mu\text{L}$  das amostras com a saliva mais  $300\text{ }\mu\text{L}$  do substrato GAL-G2- $\alpha$ -CNP ( $12\text{ mmol L}^{-1}$ ) e os valores de absorbâncias foram medidos a  $407\text{ nm}$ , durante 3 min, com intervalo de 1 min a  $37\text{ }^{\circ}\text{C}$ . O controle foi realizado substituindo os extratos e partições por tampão MES. A acarbose foi utilizada como controle

positivo. Todos os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado foi apresentado como porcentagem de inibição da  $\alpha$ -amilase, calculado através da Equação 3. As equações 4 e 5 determinam a atividade enzimática em U mL<sup>-1</sup> e %, respectivamente, e foram utilizadas no cálculo da inibição (Equação 3).

$$\text{Inibição da } \alpha - \text{amilase (\%)} = 100 - (\text{Atividade da } \alpha - \text{amilase em \%}) \quad \text{Equação 3}$$

$$\text{Atividade da } \alpha - \text{amilase } \frac{U}{ml} = \frac{\left[\left(\frac{\Delta Abs}{min}\right) \cdot V_f \cdot Fd\right]}{\xi \cdot V_s \cdot I} \quad \text{Equação 4}$$

$$\text{Atividade da } \alpha - \text{amilase (\%)} = \frac{(A \text{ amostra})}{(A \text{ controle})} \cdot 100 \quad \text{Equação 5}$$

Em que:  $\Delta Abs/min = [Abs_3 - Abs_1]/2$  é a diferença de absorbância por minuto ( $Abs$  = absorbância; 1 e 3 = minutos);  $V_f$  é o volume total da reação (308  $\mu$ L);  $V_s$  é o volume de amostra (extratos, partições e enzima  $\alpha$ -amilase, 8  $\mu$ L);  $Fd$  é o fator de diluição da saliva (50);  $\xi$  é o coeficiente de absorvidade do Gal-G2- $\alpha$ -CNP;  $I$  é o comprimento do percurso da luz (0,97);  $A \text{ controle}$  é a atividade da  $\alpha$ -amilase e  $A \text{ amostra}$  é a atividade da  $\alpha$ -amilase na presença dos extratos e partições.

O valor da IC<sub>50</sub> que é a concentração de amostra necessária para inibir 50% atividade enzimática, foi calculado apenas para as amostras que apresentaram inibição maior que 70%, utilizando as seguintes concentrações de extrato e partições: 10; 5; 2,5; 1,25; 0,625; 0,312; 0,156; 0,078; 0,039; 0,0195 mg mL<sup>-1</sup>. A determinação da IC<sub>50</sub> foi realizada por análise de regressão não-linear através do software GraphPad PRISM versão 6 a partir dos resultados de percentual de inibição obtidos.

#### 4.16.2 Inibição da $\alpha$ -glicosidase

A capacidade de inibição  $\alpha$ -glicosidase dos extratos e partições foi analisada utilizando o método modificado com o substrato 4-nitrofenil- $\alpha$ -D-glicopiranosídeo ( $p$ -NPG) e uma fração enriquecida da enzima  $\alpha$ -glicosidase (f-AG) (Sigma Aldrich I-1630) (Toma *et al.*, 2014). Para o preparo da f-AG, 0,1g de pó cetônico de intestino de rato foi homogeneizado em 3 mL de tampão fosfato de potássio (0,1 M; pH 6,8). O homogeneizado foi centrifugado a 12000  $xg$  por 30 min e o sobrenadante (f-AG) foi utilizado no ensaio. As amostras dos extratos e partições (10 mg mL<sup>-1</sup>) foram solubilizadas em etanol e 15  $\mu$ L foram incubadas com 30  $\mu$ L de glutathione reduzida (GSH) (1,5 mM) e 75  $\mu$ L de f-AG durante 20 min a 37 °C. A reação foi iniciada pela

adição de 50 µL da mistura com 220 µL do substrato *p*-NPG (4 mmol L<sup>-1</sup>) em tampão fosfato de potássio (0,1 M; pH 6,8) e os valores de absorbâncias foram medidos a 405 nm, durante 30 mim, com intervalo de 5 mim, a 37 °C. O controle foi realizado substituindo os extratos e partições por tampão fosfato de potássio. A acarbose foi utilizada como controle positivo. Todos os ensaios foram realizados em duplicata, o resultado é dado em porcentagem de inibição da α-glicosidase, calculado através da Equação 6.

$$\text{Inibição da } \alpha \text{ - glicosidase} = \left( \frac{(\text{ASC controle} - \text{ASC amostra})}{\text{ASC controle}} \right) \cdot 100 \quad \text{Equação 6}$$

Em que: *ASC controle* é a área sob a curva na ausência dos extratos e partições, a *ASC amostra* é a área sob a curva na presença dos extratos e partições.

#### 4.16.3 Inibição dos AGEs

##### 4.16.3.1 Inibição da glicação da frutose e albumina sérica bovina (BSA)

Os extratos e partições foram avaliados em relação a inibição da glicação e oxidação de proteína, sendo os dois processos referidos como glicoxidação. O procedimento de inibição da glicação da frutose foi realizado através da precipitação da proteína adaptado, segundo a metodologia proposta por Sri Harsha e Scarafoni (2014) e Justino *et al.*, (2018). A albumina sérica bovina (BSA) (100 mg mL<sup>-1</sup>) foi diluída em tampão fosfato de sódio (200 mmol L<sup>-1</sup>, pH 7,4) contendo 0,02% de azida de sódio como conservante. A frutose foi utilizada como agente glicante, 1250 mM solubilizados em tampão fosfato de sódio. Como controle positivo foi utilizada a aminoguanidina (100 mM) e a quercetina (1 mg mL<sup>-1</sup>) foi utilizada como padrão de produto natural. Os tubos foram preparados adicionando 200 µL da BSA, 400 µL de frutose, 200 µL dos extratos, partições ou controles positivos e por fim, 1200 µL do tampão fosfato. Como branco foi preparado em tubo contendo apenas tampão e o controle foi preparado adicionando 200 µL de BSA e 400 µL do agente glicante e 1400 do tampão fosfato. Em seguida a mistura foi incubada a 37 °C, as leituras foram realizadas após 3 e 7 dias de incubação. Para cada leitura, foram retiradas uma alíquota de 500 µL de cada amostra separada em outro tubo e adicionado 500 µL de

ácido tricloroacético 20% (m v<sup>-1</sup>). Em seguida foram centrifugados a 10000 xg por 10 min, o sobrenadante foi descartado e o pellet foi ressuscitado em 600 µL de tampão fosfato. Posteriormente foram pipetados 200 µL cada amostra em duplicata nas placas de 96 poços para realizar a leitura.

A fluorescência específica da BSA quando se liga a frutose foi mensurada em 350<sub>ex</sub>/420<sub>em</sub> nm. A porcentagem de inibição dos AGEs foi calculada através da Equação 7.

$$IAGEs(\%) = 100 - \left[ \frac{(IF \text{ controle} - IF \text{ amostras})}{(IF \text{ controle})} \cdot 100 \right] \quad \text{Equação 7}$$

Sendo: *IF* controle é a intensidade de fluorescência na ausência de extratos, partições e padrões. *IF* amostra a intensidade de fluorescência na presença dos extratos e partições ou controle positivo.

Utilizando o mesmo experimento, foram realizadas outras leituras referentes ao processo de glicoxidação da proteína conforme descrito por Pawlukianiec *et al.* (2020). Dessa forma, os biomarcadores de produtos de glicoxidação: *N*-formil-quinurenina e quinurenina foram detectados medindo a intensidade da fluorescência das amostras em 325<sub>ex</sub>/434<sub>em</sub>, 365<sub>ex</sub>/480<sub>em</sub>, respectivamente. O percentual de inibição da glicoxidação foi calculado pela Equação 7.

#### 4.16.3.2 Inibição da glicação do metilglioxal (MGO) e BSA

O procedimento de inibição da glicação do MGO foi realizado por leitura direta sem a precipitação da proteína de acordo com o método modificado de Pawlukianiec *et al.* (2020). As amostras foram solubilizadas em etanol (1,6 mg mL<sup>-1</sup>). A albumina sérica bovina (BSA) (10,66 mg mL<sup>-1</sup>) foi diluída em tampão fosfato de sódio (200 mmol L<sup>-1</sup>, pH 7,4) contendo 0,02% de azida de sódio como conservante. O metilglioxal (MGO) foi utilizado como agente glicante 10,66 mM solubilizados em tampão fosfato de sódio. Como controle positivo foi utilizado a aminoguanidina (160 mM) e os padrões de produtos naturais quercetina e ácido gálico (1,6 mg mL<sup>-1</sup>) também foram avaliados. Os tubos foram preparados adicionando 750 µL da BSA, 750 µL de MGO, 250 µL dos extratos, partições ou controles positivos e por fim, 2500 µL do tampão fosfato. Como

branco foi preparado em tubo contendo apenas tampão e o controle foi preparado adicionando 750  $\mu$ L de BSA e 750  $\mu$ L do agente glicante e 2750 do tampão fosfato. Em seguida a mistura foi incubada a 37 °C, a primeira leitura da fluorescência foi realizada após 3 dias de incubação, e as leituras posteriores foram feitas a cada 7 dias durante 28 dias. Para cada leitura, foram retirados 300  $\mu$ L da mistura e inserido nas placas de 96 poços. O experimento foi realizado em duplicata.

A fluorescência específica da BSA quando se liga ao MGO foi mensurada em 340<sub>ex</sub>/480<sub>em</sub> nm. A porcentagem de inibição dos AGEs foi calculada através da Equação 7. Da mesma forma que o experimento da glicação da frutose, foram realizadas as leituras referentes ao processo de glicoxidação da proteína: ditirosina, *N*-formilquinurenina e quinurenina, medindo a intensidade da fluorescência das amostras em 330<sub>ex</sub>/415<sub>em</sub>, 325<sub>ex</sub>/434<sub>em</sub>, 365<sub>ex</sub>/480<sub>em</sub>, respectivamente. O percentual de inibição da glicoxidação foi calculado pela Equação 7.

#### 4.17 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os ensaios antioxidante e enzimáticos foram realizados em duplicata e os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão. A diferença entre os dados obtidos, foi avaliada pelo método da Análise de Variância (ANOVA) e pós-teste de comparação múltipla de Bonferroni. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o GraphPad Prism versão 6.0. Valores de  $p < 0,05$  foram considerados significativos.

### 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

#### 5.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS DAS ESPÉCIES DE *Miconia* E EXTRAÇÃO LÍQUIDO-LÍQUIDO DO EXTRATO ETANÓLICO DA *M. cuspidata*

Os EH e EE das folhas de nove espécies de *Miconia* foram preparados através do processo de maceração utilizando como solventes extratores hexano e etanol. Métodos convencionais como a maceração, percolação e extração por refluxo apresentam desvantagens como grande volume de solvente e longo tempo de extração. Entretanto, a maceração é vantajosa na extração de compostos termolábeis. Outros métodos mais modernos ou mais ecológicos são: extração por fluido

supercrítico, extração por líquido pressurizado, extração assistida por micro-ondas e extração assistida por ultrassom (Zhang; Lin; Ye, 2018). A Tabela 7, mostra o percentual (%) de extração dos EH e EE de cada espécie de *Miconia*.

Tabela 7- Percentual de extração dos EH e EE das folhas de espécies de *Miconia*.

Espécies	Massa das folhas secas (g)	Massa obtida de extrato (g)		(% de extração)	
		EH	EE	EH	EE
<i>M. albicans</i>	22,06	0,5035	2,0666	2,28	9,37
<i>M. fallax</i>	22,09	0,4740	4,0677	2,14	18,41
<i>M. rubiginosa</i>	22,19	0,3383	3,6016	1,52	16,23
<i>M. chamissois</i>	21,20	0,2314	3,2599	1,09	15,38
<i>M. affinis</i>	13,10	0,1576	0,7655	1,20	5,84
<i>M. stenostachya</i>	22,10	0,4382	2,8221	1,98	12,77
<i>M. nervosa</i>	12,13	0,1813	1,4660	1,49	12,08
<i>M. elegans</i>	28,12	0,3191	2,8024	1,13	9,96
<i>M. cuspidata</i>	334,20	6,7433	37,0075	2,02	11,07

Nota: EH = extrato hexânico, EE = extrato etanólico.

Fonte: a autora.

Devido a quantidade de espécies estudadas no presente trabalho, apenas uma foi selecionada para o fracionamento por extração líquido-líquido, a fim de isolar os metabólitos especializados. O critério de escolha foi baseado na análise dos resultados antimicrobianos (seção 5.5.1, página 202), que foram os primeiros resultados obtidos. A *M. cuspidata* foi escolhida por apresentar resultados promissores, disponibilidade vegetal, ausência de estudos químicos e poucos estudos biológicos relatados na literatura. A espécie já havia sido coletada em maior quantidade, e o EE de *M. cuspidata* foi submetido ao processo de extração líquido-líquido com solventes de polaridade crescente. Os percentuais de extração de cada partição estão apresentados na Tabela 8. A PA apresentou maior percentual de extração indicando a presença de compostos com alta polaridade no EE.



Tabela 8- Percentual de extração das partições obtidas através da extração líquido-líquido do EE das folhas de *M. cuspidata*.

<b>Partição</b>	<b>Massa obtida da partição (g)</b>	<b>(%) de extração</b>
Diclorometano	3,15	12,52
Acetato de etila	0,86	3,42
<i>n</i> -Butanol	4,26	16,93
Água	9,32	37,04

Fonte: a autora.

## 5.2 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA DAS ESPÉCIES DE *Miconia* POR CROMATOGRAFIA EM CAMADA DELGADA

As espécies *Miconia* foram submetidas a análise do perfil fitoquímico por CCD, utilizando diferentes reveladores (Tabela 9). Os EH de espécies de *Miconia* apresentaram um perfil semelhante com forte intensidade quando revelados com reveladores universais, indicando a possível presença de terpenos, esteroides e saponinas. Os EE apresentaram um perfil mais diversificado entre as espécies sendo possível revelar a presença de flavonoides com os reveladores NP/PEG e AlCl<sub>3</sub>. Os reveladores universais indicaram a presença de terpenos, esteroides, fenóis e taninos. A presença de antranas, antraquinonas, cumarinas e alcaloides não foi revelada dos extratos de espécies de *Miconia*. As classes de compostos relevadas na prospecção fitoquímica, corrobora com a composição química do gênero *Miconia* apresentada na seção 2.1.2 (página 43).

Tabela 9- Prospecção fitoquímica por CCD dos EH e EE de espécies de *Miconia*.

Espécies	Flavonoides				Alcaloides				Antraquinonas, antronas, cumarinas		Terpenos, esteroides, saponinas, fenóis, taninos, flavonoides								
	NP/PEG		AlCl <sub>3</sub>		Iodocloro -platinado		Dragendorff		KOH		Lieber- mann Buchard		Sulfato Cérico		Vanilina sulfúrica		Anisaldeído		
	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	
<i>M. alb</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. fal</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. rub</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. cha</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. aff</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. ste</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. ner</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. ele</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+
<i>M. cus</i>	-	+	-	+	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Nota: *M. alb* = *M. albicans*, *M. fal* = *M. fallax*, *M. rub* = *M. rubiginosa*, *M. cha* = *M. chamissois*, *M. aff.* = *M. affinis*, *M. ste* = *M. stenostachya*, *M. nerv* = *M. nervosa*, *M. ele* = *M. elegans*, *M. cus* = *M. cuspidata*. (-) não revelado, (+) revelado.

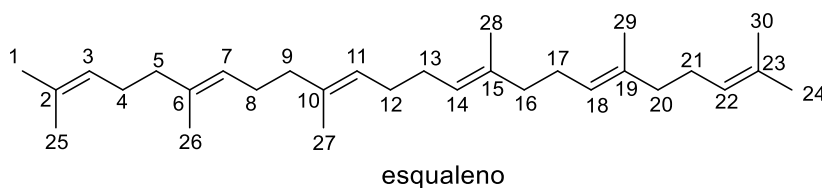
Fonte: a autora.

### 5.3 IDENTIFICAÇÃO ESTRUTURAL DOS COMPOSTOS ISOLADOS DE *M. cuspidata*

A *M. cuspidata* foi selecionada para o estudo de isolamento dos compostos químicos, uma vez que não foram encontrados estudos sobre sua composição química na literatura, e ela se destacou como uma das espécies mais ativas nos ensaios biológicos avaliados no presente trabalho (seção 5.5, página 202). Assim, a abordagem dos resultados referente ao estudo químico precedeu os estudos biológicos na escrita, uma vez que a discussão dos resultados biológicos foi fundamentada na composição química. Os compostos de *M. cuspidata* foram isolados selecionando-se as amostras mais ativas que incluíram o EH, PD e PB.

#### 5.3.1 Identificação estrutural do composto I (esqualeno) isolado do EH

Figura 23- Estrutura do composto I.

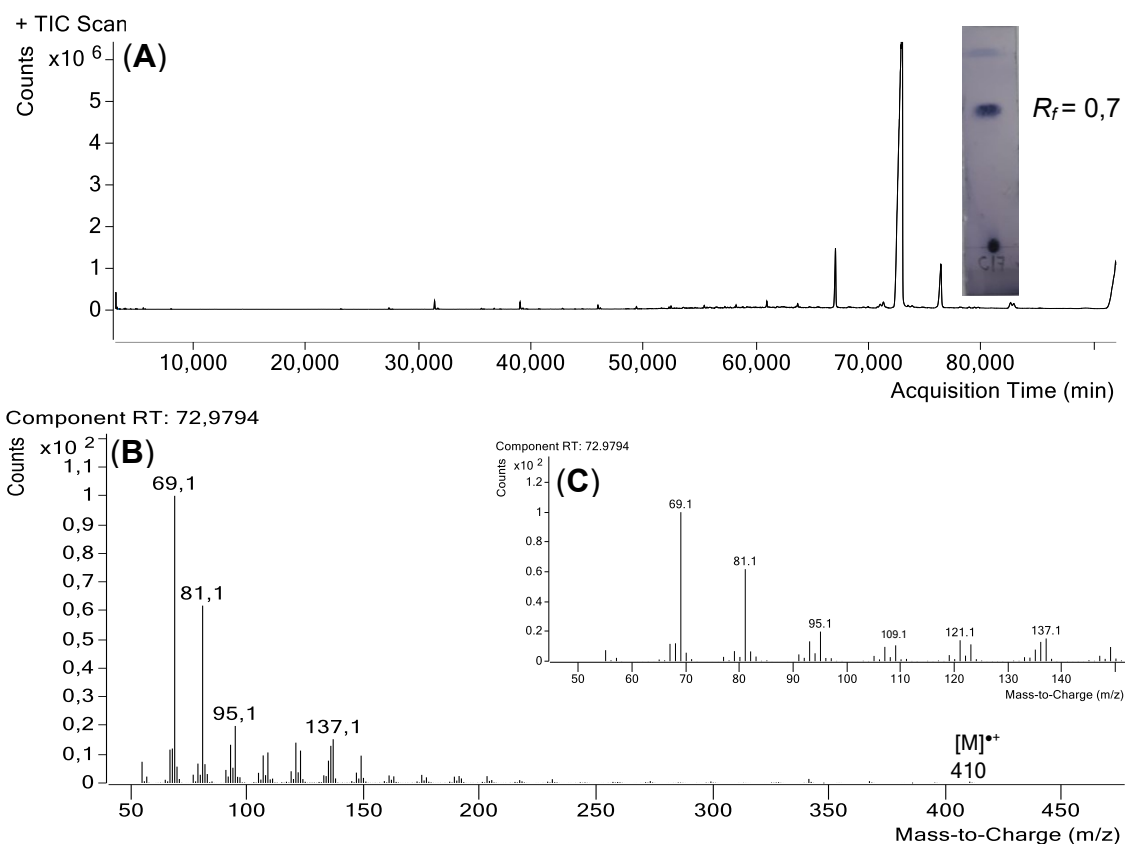


Fonte: a autora.

O composto I (EHFrC17, 16,5 mg) (Figura 23), foi isolado do EH de *M. cuspidata*. O composto é um óleo amarelado, e quando aplicado na placa cromatográfica, desenvolvido com 100% hexano e aspergido com o revelador anisaldeído, apresentou coloração roxa-azulada indicando ser um composto terpênico com  $R_f = 0,7$  (Figura 24-A).

O cromatograma de íons totais obtido pela análise por CG-EM mostrou um sinal com maior intensidade com  $t_R$  72,97 min (Figura 24-A). Quando comparado o espectro de fragmentação desse sinal com a biblioteca do software NIST 17, foi sugerido com 98,1% de similaridade que o composto I fosse o esqualeno. O espectro de fragmentação (Figura 24-B) apresentou o íon molecular  $[M^{\bullet+}]$   $m/z$  410 ( $C_{30}H_{50}$ ) com baixa intensidade. Através da análise desse espectro, foi possível propor o mecanismo de fragmentação para formação dos íons  $m/z$  137 e  $m/z$  69 que ocorre após uma clivagem homolítica formando um radical alílico terciário (Figura 25).

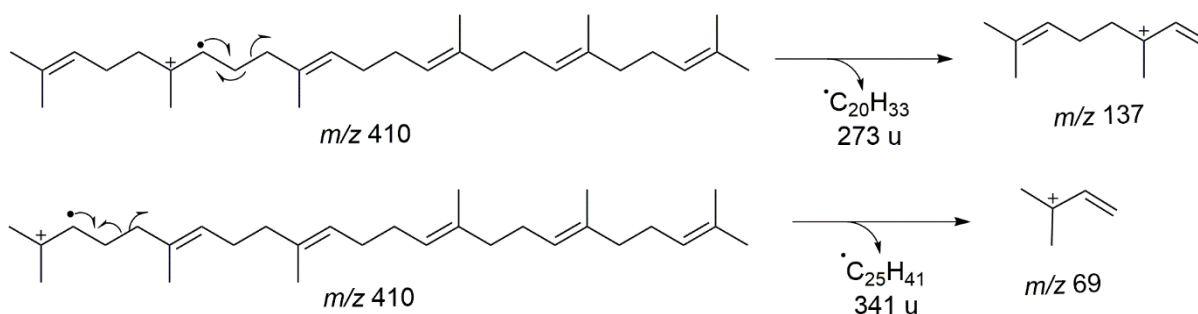
Figura 24- (A) Cromatograma obtido por CG-EM ( $t_R$  72,97) e CCD do composto I. (B) Espectro de massas obtido por CG-EM composto I. (C) Ampliação do espectro de massas na região dos íons  $m/z$  69 e  $m/z$  137.



Condições: Coluna HP-5ms (5% fenil e 95% polidimetilsiloxano) (30 m x 250  $\mu$ m x 0,25  $\mu$ m); gradiente: 60 – 246  $^{\circ}$ C (3  $^{\circ}$ C  $\text{min}^{-1}$  30 min); C = 1,0 mg  $\text{mL}^{-1}$ ; volume de injeção 1  $\mu$ L; hélio como gás de arraste. Condições CCD: 100% hexano, revelador anisaldeído.

Fonte: a autora.

Figura 25- Proposta de fragmentação para o composto I.



Fonte: a autora.

O RMN de  $^1\text{H}$  do composto I (EHFrC17, 16,5 mg) (Figura 26, Tabela 10), apresentou sinais característicos de hidrogênios olefínicos, sendo um multiplete com deslocamento em  $\delta$  5,00 – 5,07 (6H). Os sinais de hidrogênios metilênicos foram

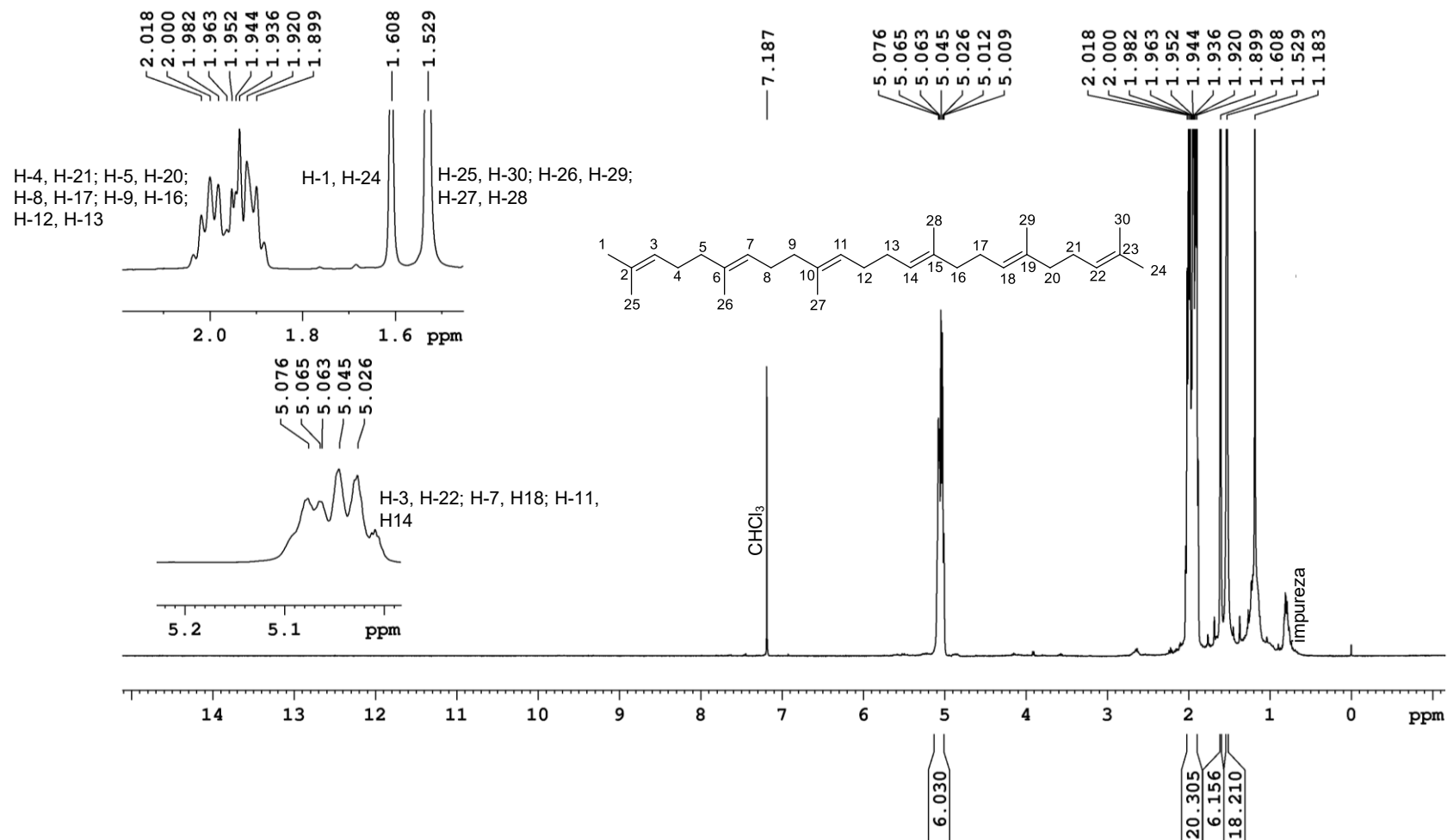
observados na região de  $\delta$  1,89 – 2,01 (20H). O simpleto em  $\delta$  1,60 (6H) é referente aos hidrogênios H-1 e H-24 das metilas. O segundo simpleto em  $\delta$  1,52 (18H) é referente as demais metilas (H-25, H-30; H-26, H-29; H-27, H-28).

O RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto I (Figura 27, Tabela 10), apresentou apenas 15 sinais devido a molécula possuir simetria entre C-12 e C-13. Os sinais de carbono na região de alceno em  $\delta$  135,45 e 135,24 são referentes aos C-6, C-19 e C-10, C-15, respectivamente. O sinal em  $\delta$  131,59 foi atribuído aos C-2 e C-23. O  $\delta$  124,63 foi atribuído aos C-3 e C-22, o  $\delta$  124,35 foi atribuído aos C-7 e C-18 e o  $\delta$  124,76 foi atribuído aos C-11 e C-14. Também foram observados os sinais referentes aos carbonos metilênicos em  $\delta$  40,08 (C-9, C-16),  $\delta$  28,62 (C-12, C-13),  $\delta$  27,12 (C-4, C-21),  $\delta$  27,01 (C-8, C-17), e  $\delta$  26,03 (C-1, C-24). O sinal em  $\delta$  18,02 é referente aos C-25 e C-30 e os sinais  $\delta$  16,37 e  $\delta$  16,34 são referentes aos C-26, C-29 e C-27, C-28, respectivamente.

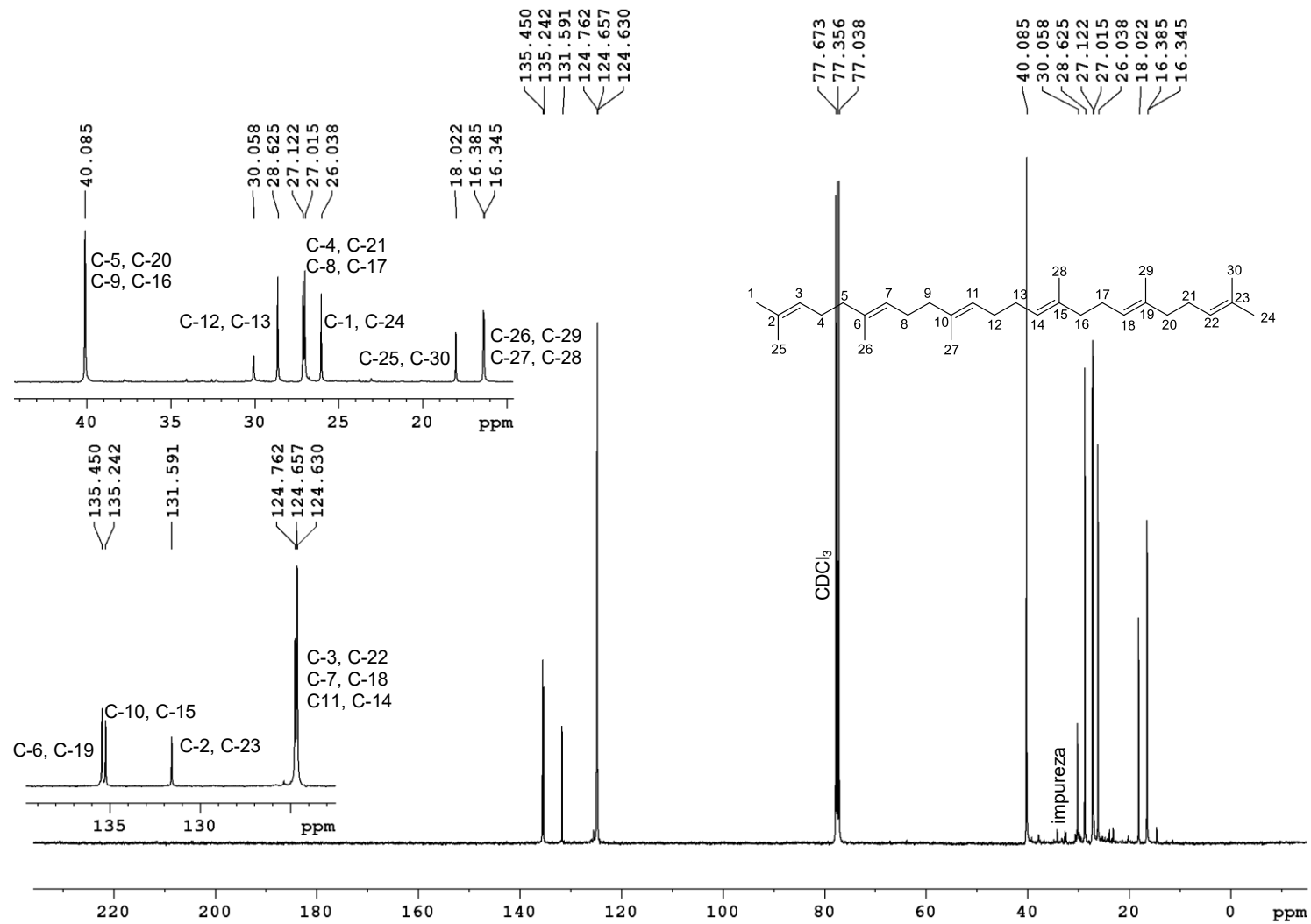
Alguns sinais apresentados pelo RMN de  $^{13}\text{C}$  podem estar trocados e mesmo com mapa de contorno HSQC não puderam ser definidos inequivocadamente (Figuras 28, 29; Tabela 11). Entretanto, algumas correlações puderam ser observadas como o  $\delta_{\text{H}}$  5,00 – 5,07 (H-3, H-22; H-7, H-18; H-11, H-14) com  $\delta_{\text{C}}$  124,76 (C-3, C-22),  $\delta_{\text{C}}$  124,65 (C-7, C-18) e  $\delta_{\text{C}}$  124,63 (C-11, C-14). O  $\delta_{\text{H}}$  1,89 – 2,01 (H-4, H-21; H-5, H-20; H-8, H-17; H-9, H-16; H-12, H-13) estão correlacionados com os  $\delta_{\text{C}}$  27,01 (C-4, C-21),  $\delta_{\text{C}}$  40,08 (C-5, C-20; C-9, C-16),  $\delta_{\text{C}}$  27,12 (C-8, C-17) e  $\delta_{\text{C}}$  28,04 (C-12, C-13). O  $\delta_{\text{H}}$  1,68 (H-1, H-24) está correlacionado com  $\delta_{\text{C}}$  26,03 (C-1, C-24). E o  $\delta_{\text{H}}$  1,60 (H-25, H-30; H-26, H-29; H-27, H-28) está correlacionado com  $\delta_{\text{C}}$  18,02 (C-25, C-30),  $\delta_{\text{C}}$  16,38 (C-26, C-29),  $\delta_{\text{C}}$  16,34 (C-27, C-28).

O esqualeno é um triterpeno linear precursor comum para a biossíntese de esteroides e triterpenoides. É um dos principais componentes dos lipídios da superfície da pele, pode ser biossintetizado por animais, plantas, micro-organismos como leveduras, fungos, cianobactérias e microalgas marinhas. Recebeu esse nome por ter sido isolado a primeira vez do óleo de fígado de tubarão (*Squalus* spp.) (Melo *et al.*, 2016; Senbagalakshmi *et al.*, 2019). Na pele possui propriedades como emoliente, hidratante e antioxidante (Huang; Lin; Fang, 2009). Além de apresentar outras atividades biológicas como efeito cardioprotetor, antibacteriano, antifúngico e anticâncer atuando como agente quimiopreventivo e quimioterápico. Uma das

aplicações inovadoras do esqualeno nos últimos anos é a patente de aplicação como carreador coadjuvante em vacinas (Lozano-Grande *et al.*, 2018). O esqualeno já foi isolado dos extratos hexânicos das folhas de *M. minutiflora* (Ferreira *et al.*, 2022b).

Figura 26- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto I.

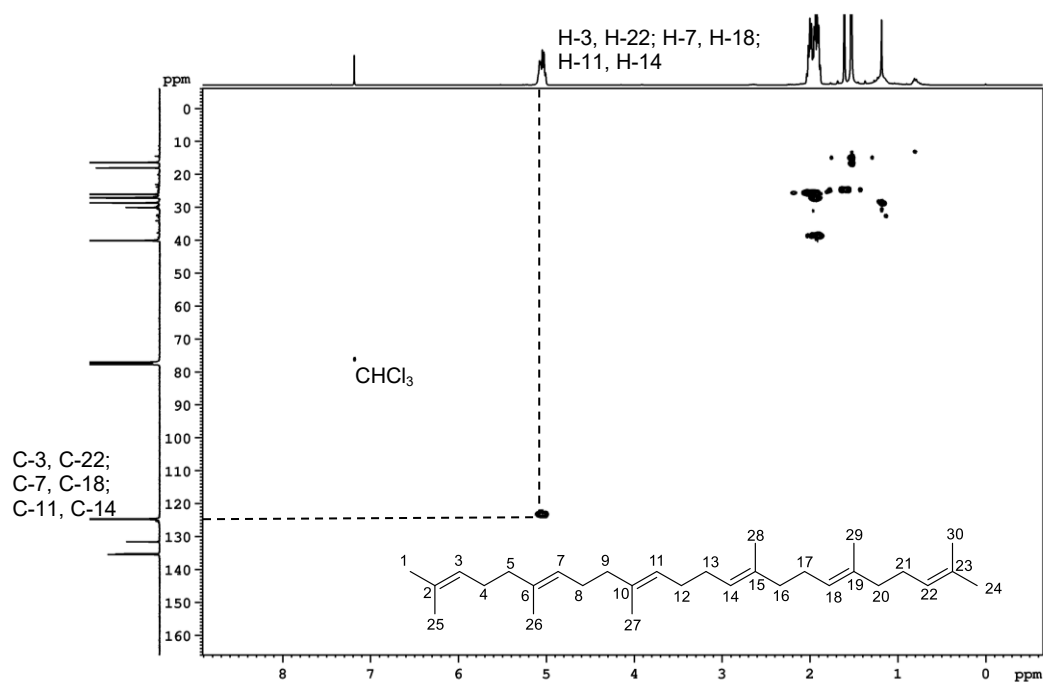
Nota: Os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao padrão interno TMS ( $\delta$  0,00). O sinal em  $\delta$  7,18 é referente à impureza de  $\text{CHCl}_3$  em  $\text{CDCl}_3$ . Fonte: a autora.

Figura 27- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto I.

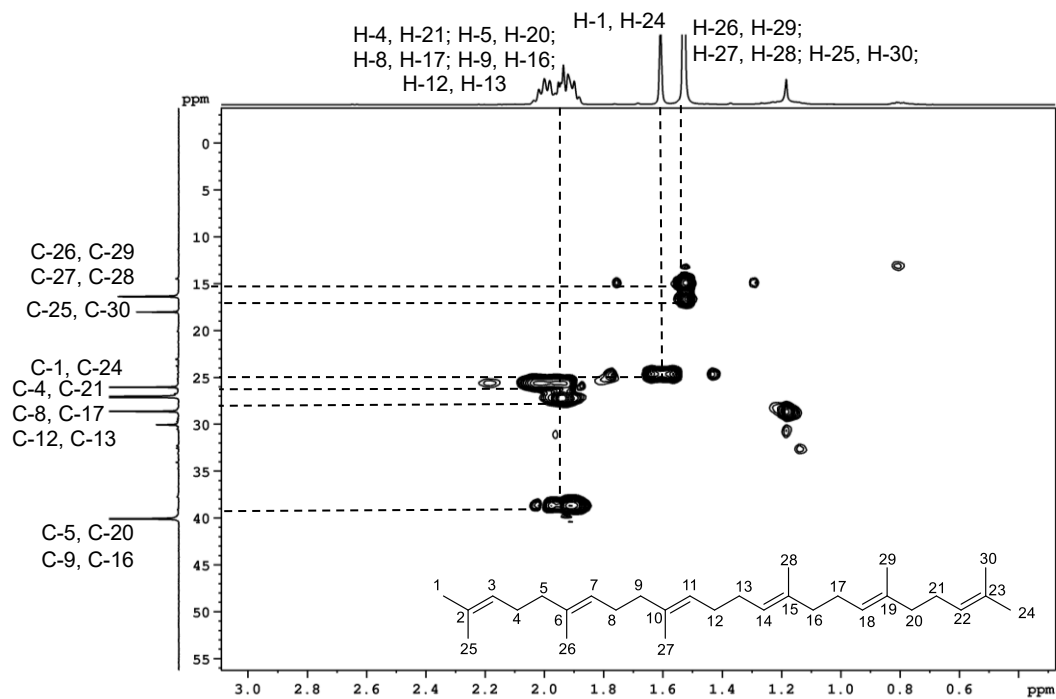
Nota: devido à ausência do sinal do TMS, os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao sinal do solvente  $\text{CDCl}_3$  em  $\delta$  77,36. Fonte a autora.



Figura 28- Mapa de contorno HSQC do composto I.



Fonte: a autora.

Figura 29- Mapa de contorno HSQC do composto I ampliado na região  $\delta$  16,34 –  $\delta$  40,08.

Fonte: a autora.

Tabela 10- Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto I comparado com esqualeno segundo a literatura.

Posição	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) $\text{CDCl}_3$ 400 MHz	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz) $\text{CDCl}_3$ 700 MHz <sup>1</sup>	$\delta_{\text{C}}$ ppm $\text{CDCl}_3$ 100 MHz	$\delta_{\text{C}}$ ppm $\text{CDCl}_3$ 125 MHz <sup>2</sup>
1-24	1,60 (s; 6H)	1,69	26,03	25,29
2-23	–		131,59	131,43
3-22	5,00–5,07 (m; 6H)	5,11	124,76 <sup>a</sup>	124,65 <sup>a</sup>
4-21	1,89–2,01 (m; 20H)	2,09	27,01 <sup>b</sup>	26,90 <sup>b</sup>
5-20	1,89–2,01 (m; 20H)	2,00	40,08	39,98 <sup>c</sup>
6-19	–		135,45 <sup>d</sup>	135,30 <sup>d</sup>
7-18	5,00–5,07 (m; 6H)	5,13	124,65 <sup>a</sup>	124,54 <sup>a</sup>
8-17	1,89–2,01 (m; 20H)	2,09	27,12 <sup>b</sup>	27,01 <sup>b</sup>
9-16	1,89–2,01 (m; 20H)	2,0	40,08	39,96 <sup>c</sup>
10-15	–		135,24 <sup>d</sup>	135,10 <sup>d</sup>
11-14	5,00–5,07 (m; 6H)	5,17	124,63 <sup>a</sup>	124,52 <sup>a</sup>
12-13	1,89–2,01 (m; 20H)	2,03	28,04 <sup>b</sup>	28,50 <sup>b</sup>
25-30	1,52 (s; 18H)	1,61	18,02	17,89
26-29	1,52 (s; 18H)	1,61	16,38 <sup>e</sup>	16,26 <sup>e</sup>
27-28	1,52 (s; 18H)	1,62	16,34 <sup>e</sup>	16,21 <sup>e</sup>

Nota: \*multiplicidade dos sinais: s = simpleto; m = multipeto. <sup>1</sup>Borchman et al., (2013). <sup>2</sup>Cursino et al., (2009). Letras iguais indicam que os sinais podem estar trocados.

Fonte: a autora.

Tabela 11- Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e correlações com mapa de contorno HSQC do composto I.

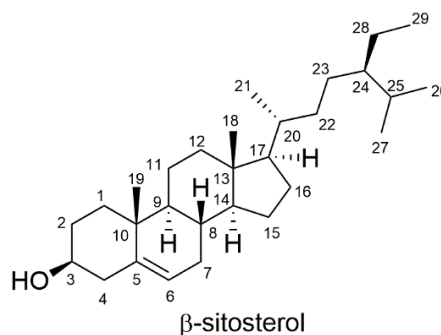
Posição	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H)	HSQC
1-24	1,60 (s; 6H)	C-1, C-24
3-22	5,00–5,07 (m; 6H)	C-3, C-22
4-21	1,89–2,01 (m; 20H)	C-4, C-21
5-20	1,89–2,01 (m; 20H)	C-5, C-20
7-18	5,00–5,07 (m; 6H)	C-7, C-18
8-17	1,89–2,01 (m; 20H)	C-8, C17
9-16	1,89–2,01 (m; 20H)	C9, C-16
11-14	5,00–5,07 (m; 6H)	C-11, C-14
12-13	1,89–2,01 (m; 20H)	C-12, C-13
25-30	1,52 (s; 18H)	C-25, C-30
26-29	1,52 (s; 18H)	C-26, C-29
27-28	1,52 (s; 18H)	C-27, C-28

Nota: \*multiplicidade dos sinais: s = simples; m = multiplo.

Fonte: a autora.

### 5.3.2 Identificação estrutural do composto II ( $\beta$ -sitosterol) isolado do EH

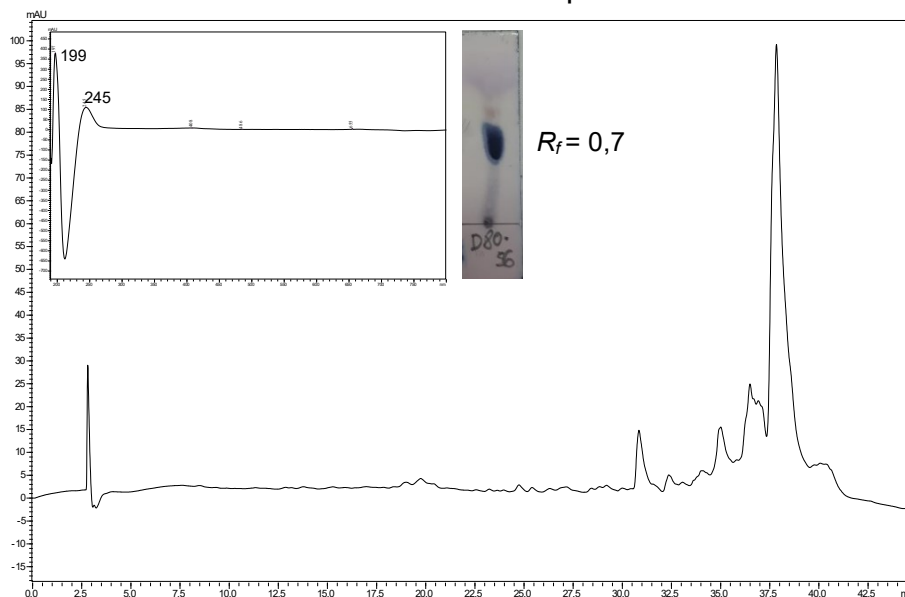
Figura 30- Estrutura do composto II.



Fonte: a autora.

O composto II (EHFrD80-56, 43,0 mg) (Figura 30) foi isolado do EH de *M. cuspidata*. O composto é um sólido branco, e quando aplicado na placa cromatográfica, desenvolvido com hexano:acetato de etila (6:4) e aspergido com o revelador anisaldeído, apresentou coloração roxa-azulada indicando ser um composto do tipo esteroide ou terpeno com  $R_f = 0,7$ . O cromatograma obtido por CLAE-DAD em 245 nm mostrou um sinal em maior intensidade com  $t_R = 38,10$  min (Figura 31).

Figura 31- Cromatograma obtido por CLAE-DAD em 245 nm ( $t_R$  38,10 min), espectro UV-Vis e CCD do composto II.

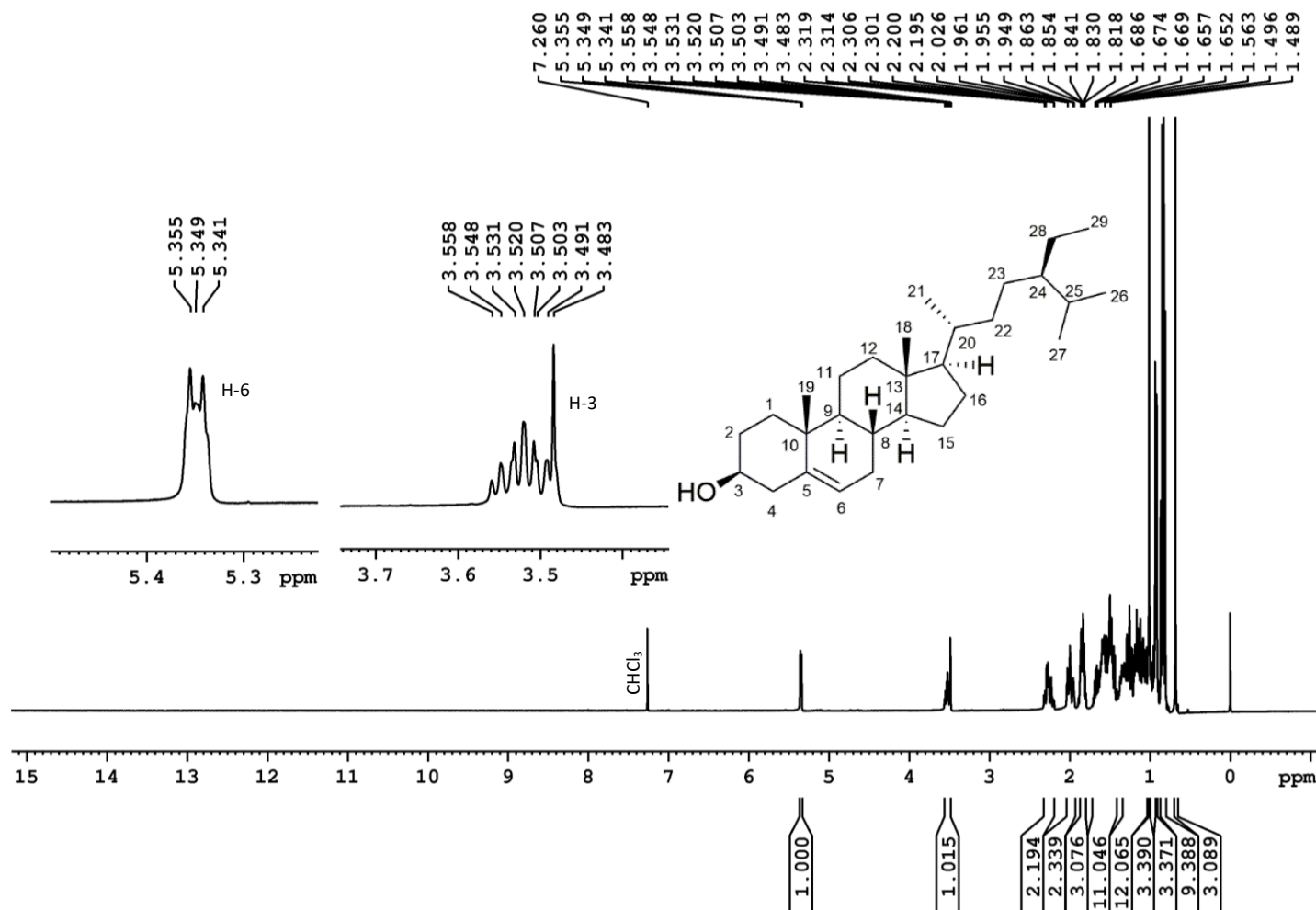


Condições (CLAE-DAD 1): coluna analítica C18, gradiente MeOH:H<sub>2</sub>O com ácido fórmico 0,1% 5 – 100 % de MeOH (30 min), 100% de MeOH (35 min), 100 – 5% de MeOH (40 min), 5% de MeOH (45 min), C = 2 mg mL<sup>-1</sup>, fluxo 1mL min<sup>-1</sup>; volume de injeção 50 µL. CCD: hexano:acetato de etila (6:4), revelador anisaldeído.

Fonte: a autora.

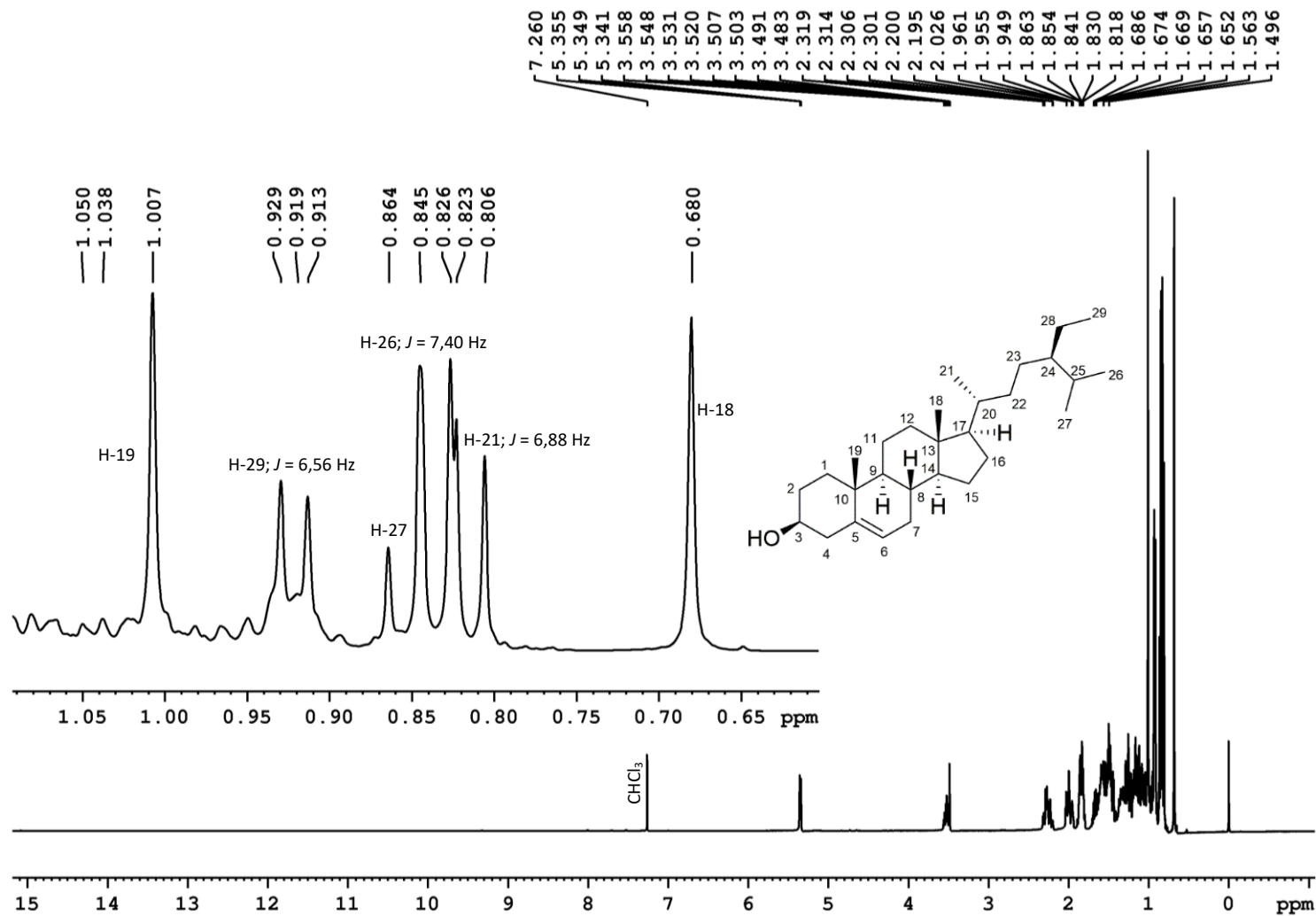
A fração EHFrD80-56 foi submetida a análise de RMN de <sup>1</sup>H e <sup>13</sup>C. O RMN de <sup>1</sup>H (Figuras 32, 33; Tabela 12) apresentou sinais característicos de esteroides sendo um multiplete em  $\delta$  5,34 – 5,35 (1H) referente ao hidrogênio olefínico H-6. O multiplete em  $\delta$  3,48 – 3,55 (1H) é referente ao H-3 ligado ao carbono carbinólico. Os sinais de H das seis metilas foram observados na região entre  $\delta$  0,68 – 1,0 (Tabela 12).

O RMN de <sup>13</sup>C do composto II (Figura 34) apresentou 27 sinais de carbonos dois sinais em  $\delta$  32,28 e  $\delta$  42,68 de maior intensidade, indicando sinais equivalentes e sugerindo que o composto tenha 29 carbonos. Os deslocamentos em  $\delta$  141,13 e 122,06 indicaram a presença de carbono olefínicos C-6 e C-5, e o sinal em  $\delta$  72,16 indicou a presença de carbono carbinólico C-3 que são sinais característicos de esteroides. Os sinais dos outros carbonos foram atribuídos comparados com dados da literatura e confirmaram que o composto II é o  $\beta$ -sitosterol (C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O) (Tabela 12). (Macari; Emerenciano; Ferreira, 1990; Aliba; Ndukwe; Ibrahim, 2018; Majid Shah *et al.*, 2019; Souza, 2021).

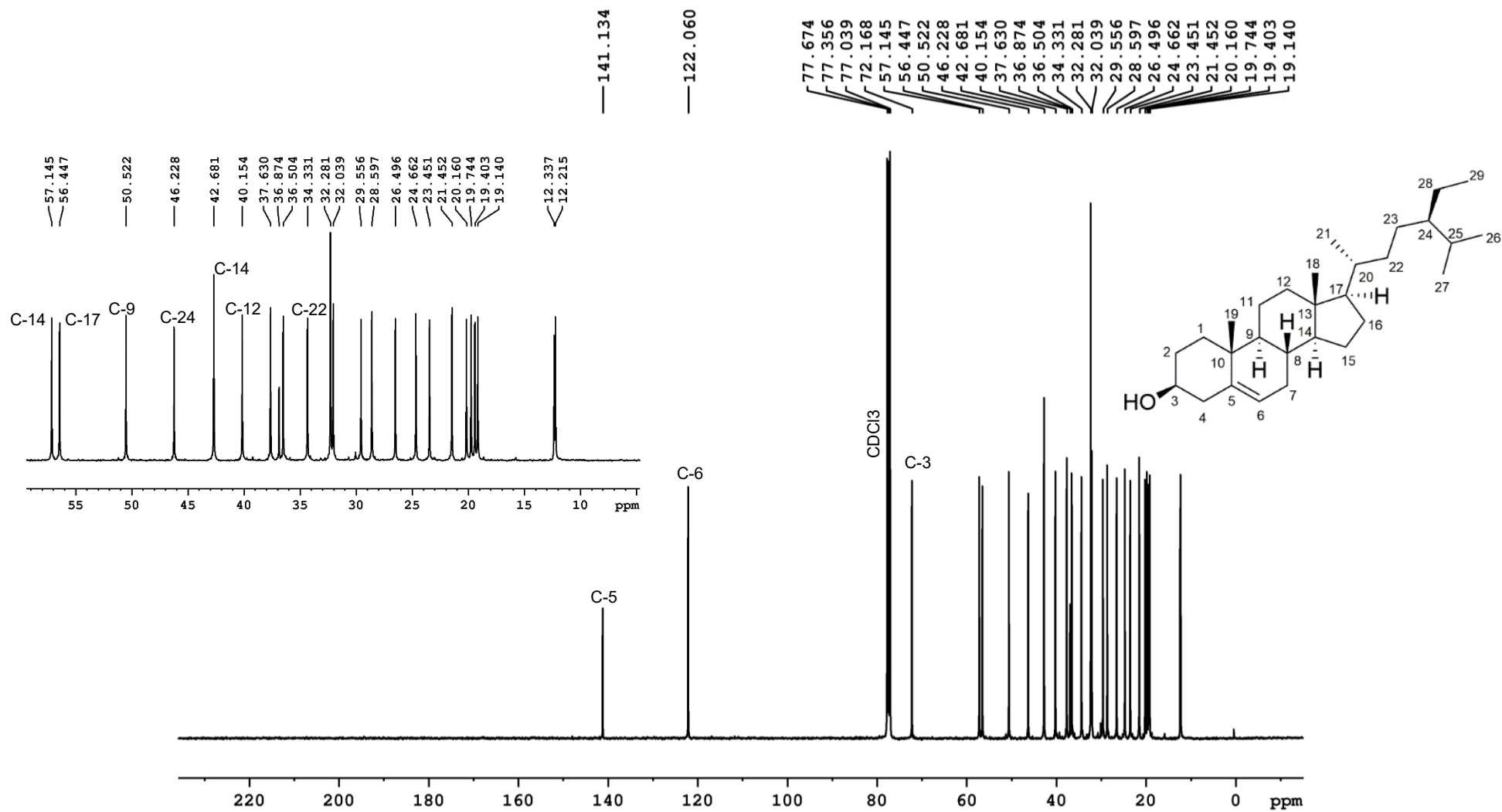
Figura 32- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto II.

Nota: Os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao padrão interno TMS ( $\delta$  0,00). O sinal em  $\delta$  7,26 é referente à impureza de  $\text{CHCl}_3$  em  $\text{CDCl}_3$ . Fonte: a autora.

Figura 33- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) do composto II, ampliado na região  $\delta$  0,68 - 0,92.



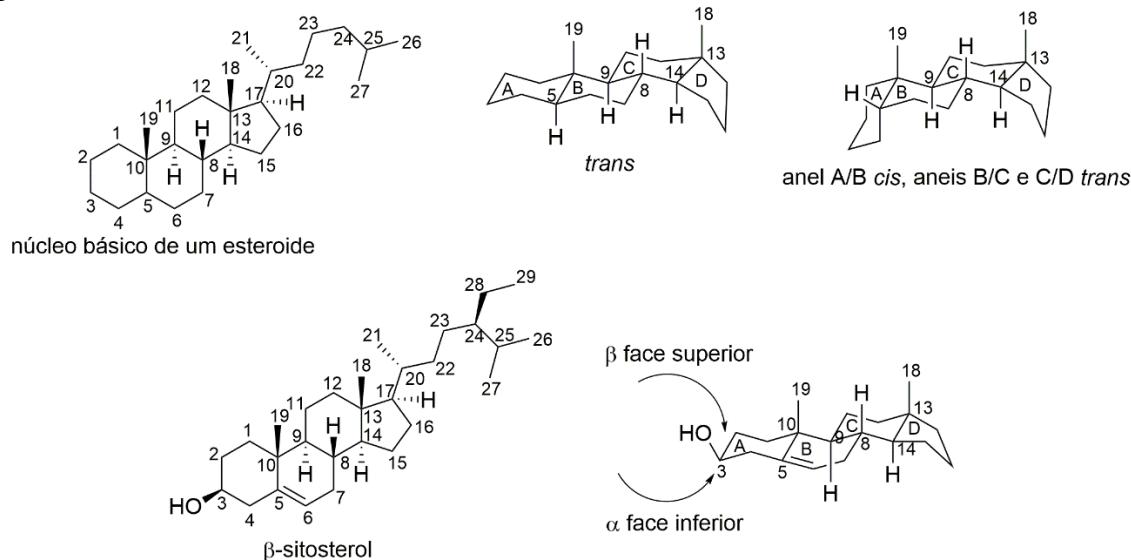
Nota: Os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao padrão interno TMS ( $\delta$  0,00). O sinal em  $\delta$  7,26 é referente a impureza de  $\text{CHCl}_3$  em  $\text{CDCl}_3$ . Fonte: a autora.

Figura 34- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz  $\text{CDCl}_3$ ) do composto II.

Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao padrão interno TMS ( $\delta$  0,00). O sinal em  $\delta$  77,36 é referente ao solvente  $\text{CDCl}_3$ .  
Fonte: a autora.

A estereoquímica apresentada no núcleo estrutural do  $\beta$ -sitosterol foi atribuída mediante a estereoquímica das fusões dos anéis no processo de biossíntese (Dewick, 2012). Os sistemas de anéis de seis e cinco membros podem ser *trans*-fundidos ou *cis*-fundidos. Nos esteroides naturais os anéis A e B podem ser *trans* ou *cis* fundidos, entretanto os anéis B e C são *trans*-fundidos e os anéis C e D também são geralmente *trans*-fundidos (Figura 35). Essa conformação que é definida pela biossíntese dos anéis, mostra que os carbonos C-18 e C-19 possuem a mesma orientação espacial que o H-8 e são opostos aos H-9 e H-14. A maioria dos esteroides possuem os anéis *trans*-fundidos que é proveniente dos hidrocarbonetos os quais são originados, em casos de anel *cis*-fundido, a estereoquímica é especificada no nome do composto. Em relação a estereoquímica de grupos substituintes como o 3-OH no  $\beta$ -sitosterol, são denominados  $\alpha$  quando o ataque ocorre na face inferior da molécula e  $\beta$  quando o ataque ocorre na face superior da molécula. No  $\beta$ -sitosterol o ataque ocorre na face superior da molécula resultando o grupo OH na posição equatorial com a mesma conformação do C-19, C-18 e H-8 (Figura 35) (Dewick, 2012).

Figura 35- Relações estereoquímicas dos anéis e grupos funcionais em esteroides.



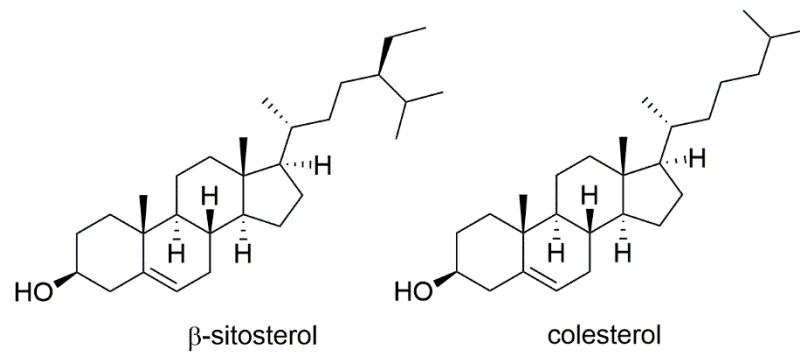
Fonte: adaptado de Dewick, (2012).

O  $\beta$ -sitosterol é um fitosterol presente nas membranas das células vegetais de plantas superiores, e que possui estrutura química semelhante ao colesterol presente nas células de mamíferos (Figura 36). Os fitoesteróis estão presentes em alimentos ricos em lipídios como nozes, sementes, legumes e azeite. Estudos *in vitro* e *in vivo*,



tem demonstrado que o  $\beta$ -sitosterol apresenta atividades antinociceptiva, ansiolítica, analgésica, antimicrobiana, anticancerígena, anti-inflamatória, hipolipemiante, antioxidante, antidiabética entre outras (Miras-Moreno *et al.*, 2016; Babu; Jayaraman, 2020). O  $\beta$ -sitosterol já foi isolado nas espécies *M. albicans* (Macari; Emerenciano; Ferreira, 1990), *M. burchellii* (Cunha *et al.*, 2021), *M. hypoleuca* (Leite, 2016). Em *M. ferruginata* foi isolado a mistura de  $\beta$ -sitosterol e estigmasterol (Oliveira, 2010; Cunha *et al.*, 2017). Através da análise por CG em alta resolução com injeção de padrões foi identificada a presença de  $\beta$ -sitosterol nas espécies: *M. albicans*, *M. rubiginosa*, *M. fallax*, *M. sellowiana*, *M. ligustroides* e *M. pepericarpa* (Crevelin *et al.*, 2006).

Figura 36- Estrutura química do  $\beta$ -sitosterol e colesterol.



Fonte: a autora.

Tabela 12- Sinais de RMN de  $^1\text{H}$  e de  $^{13}\text{C}$  do composto **II** comparado com  $\beta$ -sitosterol segundo dados da literatura.

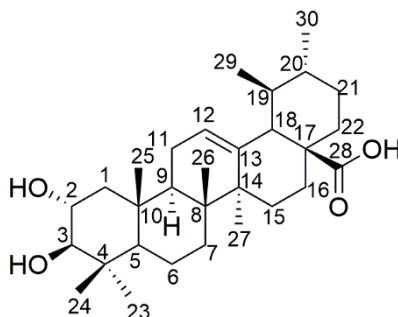
Posição	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) $\text{CDCl}_3$ 400 MHz	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) $\text{CDCl}_3$ 400 MHz <sup>1</sup>	$\delta_{\text{C}}$ ppm $\text{CDCl}_3$ 100 MHz	$\delta_{\text{C}}$ ppm $\text{CDCl}_3$ 125 MHz <sup>1</sup>
1	–	–	37,63	37,3
2	–	–	32,03	31,7
3	3,48 – 3,55 (m; 1H)	3,52 (m; 1H)	72,16	71,8
4	–	–	42,68	42,3
5	–	–	141,13	140,8
6	5,34 – 5,35 (m; 1H)	5,35 (d; 5,2; 1H)	122,06	121,7
7, 8	–	–	32,28	31,9
9	–	–	50,52	50,2
10	–	–	36,87	36,5
11	–	–	21,45	21,1
12	–	–	40,15	39,8
13	–	–	42,68	42,3
14	–	–	57,14	56,8
15	–	–	24,66	24,3
16	–	–	28,59	28,3
17	–	–	56,44	56,1
18	0,68 (s; 3H)	0,68 (s, 3H)	12,21	11,9
19	1,00 (s; 3H)	1,01 (s, 3H)	19,40	19,4
20	–	–	36,50	36,1
21	0,80 (d; 6,88; 3H)	0,81 (d, 6,9; 3H)	19,74	19,0
22	–	–	34,33	33,9
23	–	–	29,55	29,9
24	–	–	46,22	45,9
25	–	–	26,49	26,1
26	0,82 (d, 7,40; 3H)	0,83 (d; 6,9; 3H)	19,14	18,8
27	0,86 (sl; 3H)	0,85 (d; 7,4; 3H)	20,16	19,8
28	–	–	23,45	23,1
29	0,91 (d; 6,56; 3H)	0,92 (d; 6,5; 3H)	12,33	12,0

Nota: \*multiplicidade dos sinais: s = simpleto; sl = simpleto largo; m = multipeto; d = dupeto. <sup>1</sup>Silva et al., (2023a).

Fonte: a autora.

### 5.3.3 Identificação estrutural do composto III (ácido corosólico) isolado da PD

Figura 37- Estrutura do composto III.



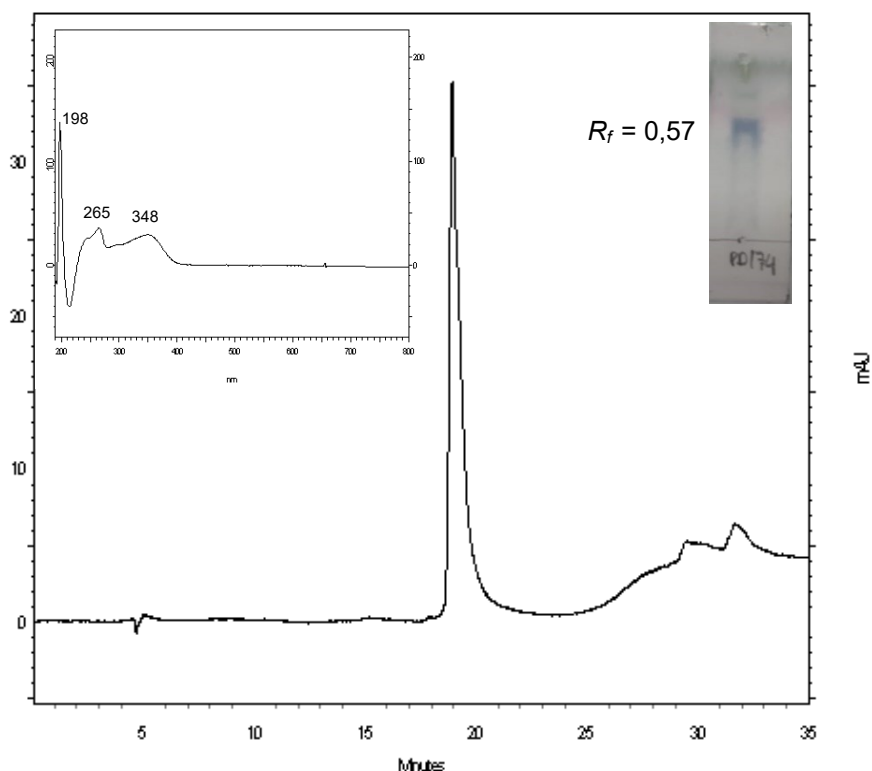
ácido corosólico

Fonte: a autora

O composto III (PD174, 3,9 mg) (Figura 37), foi isolado da fração PD de *M. cuspidata*. O composto é um sólido branco amorfo, e quando aplicada na placa cromatográfica, desenvolvida com diclorometano:metanol 9:1 e aspergido com o revelador anisaldeído, apresentou coloração roxa-azulada indicando ser um composto do tipo terpeno ou esteroide com  $R_f = 0,57$ . O cromatograma obtido por CLAE-DAD em 348 nm, mostrou um sinal em  $t_R = 19,03$  min (Figura 38).

O RMN de  $^1\text{H}$  do composto III (3,9 mg) (Figuras 40, 41; Tabela 13), apresentou sinais característicos de triterpenoide. O multiplete em  $\delta$  5,12 – 5,16 é referente ao hidrogênio olefínico H-12. O sinal em  $\delta$  3,40 – 3,45 é referente ao hidrogênio ligado ao carbono carbinólico H-2 e foi classificado como multiplete e não como um duplo duplo duplete como indicado na literatura, devido a interferência do sinal dos hidrogênios da água ( $\delta$  3,31). O duplete em  $\delta$  2,73 ( $J = 9,35$  Hz) é referente ao hidrogênio carbinólico H-3. Esse valor de constante de acoplamento ( $J = 9,35$  Hz) indica que o H-2 e H-3 estão em posições axiais (Silverstein, 2013). Considerando que as discussões sobre a estereoquímica da fusão dos anéis e dos grupos adicionais em esteroides (seção 5.3.2, página 114) também são válidas para os triterpenoides, pode-se confirmar a configuração dos hidrogênios  $\alpha\text{H-3}$  e  $\beta\text{H-2}$  para o ácido corosólico III, de acordo com a constante de acoplamento e com a biossíntese dos triterpenoides (Figura 39) (Dewick, 2012).

Figura 38- Cromatograma obtido por CLAE-DAD 348 nm ( $t_R$  19,03 min), espectro UV-Vis e CCD do composto **III**.



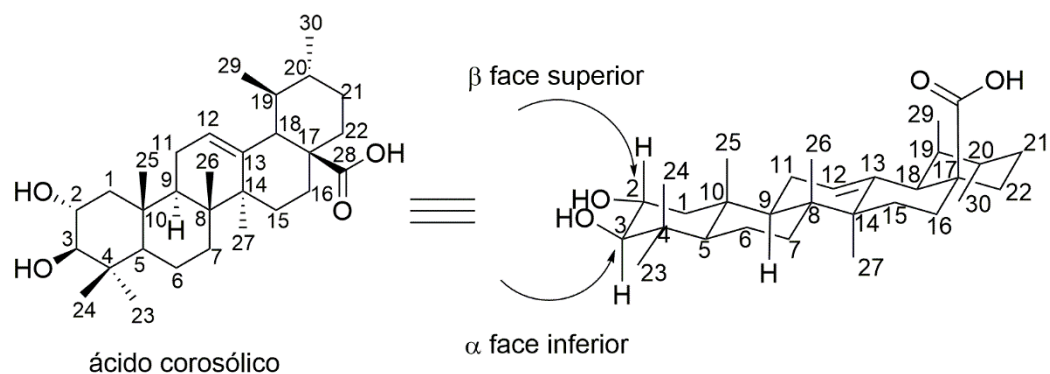
Condições (CLAE-DAD 2): coluna analítica C18, gradiente MeOH:H<sub>2</sub>O com ácido fórmico 0,1% 35 – 100 % de MeOH (20 min), 100% de MeOH (25 min), 100 – 35% de MeOH (30 min), 35% de MeOH (35 min), C = 1 mg mL<sup>-1</sup>, fluxo 1 mL min<sup>-1</sup>; volume de injeção 20 µL. Condições CCD: diclorometano:metanol 9:1, revelador anisaldeído.

Fonte: a autora.

Essa configuração também está de acordo com a literatura e não deve ser confundida com a configuração que aparece em diferentes nomenclaturas para o ácido corosólico **III** como ácido (2 $\alpha$ ,3 $\beta$ )-2,3-di-hidroxiurs-12-en-28-oico, em que os termos 2 $\alpha$ , 3 $\beta$  referem-se a conformação das hidroxilas que são ao contrário dos hidrogênios (Ali *et al.*, 2007; Xu *et al.*, 2019). O duplete em  $\delta$  2,10 ( $J = 10,53$  Hz) é referente ao H-18. O simpleto em  $\delta$  1,23 é referente aos hidrogênios da metila H-23. O simpleto em  $\delta$  1,04 foi atribuído ao hidrogênio da metila H-27 e simpleto largo em  $\delta$  0,87 foi atribuído aos hidrogênios metilênicos H-11 e H-7. Os simpletos em  $\delta$  0,91 e  $\delta$  0,92 são referentes aos hidrogênios das metilas H-25 e H-30, respectivamente. O duplete em  $\delta$  0,80 ( $J = 6,42$  Hz) é referente ao H-29 e os simpletos em  $\delta$  0,74 e 0,70 são referentes aos hidrogênios das metilas H-24 e H-26, e o simpleto em  $\delta$  0,74 também é referente ao H-5. O sinal mais desblindado em  $\delta$  8,50 é referente à uma das hidroxilas OH-3 ou OH-2. Os sinais referentes aos hidrogênios da água ( $\delta$  3,31) e

da acetona ( $\delta$  2,08) são referentes a contaminação durante o processo de preparo da amostra para análise. Os valores de deslocamento comparados com literatura, apresentaram algumas discrepâncias devido as diferenças na frequência dos equipamentos e solventes utilizados.

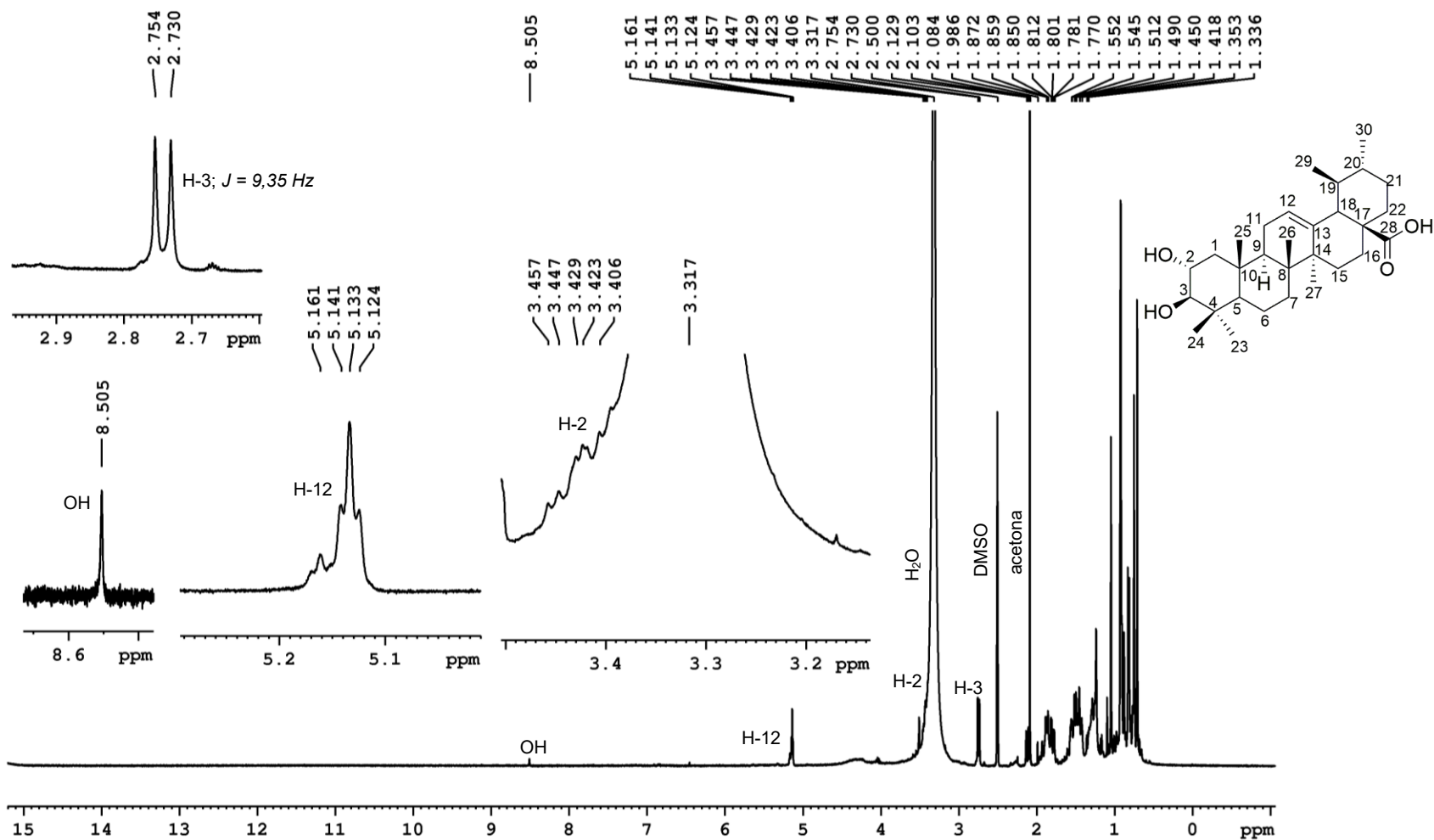
Figura 39- Relações estereoquímicas dos anéis e grupos funcionais ácido corosólico **III**.



Fonte: a autora.

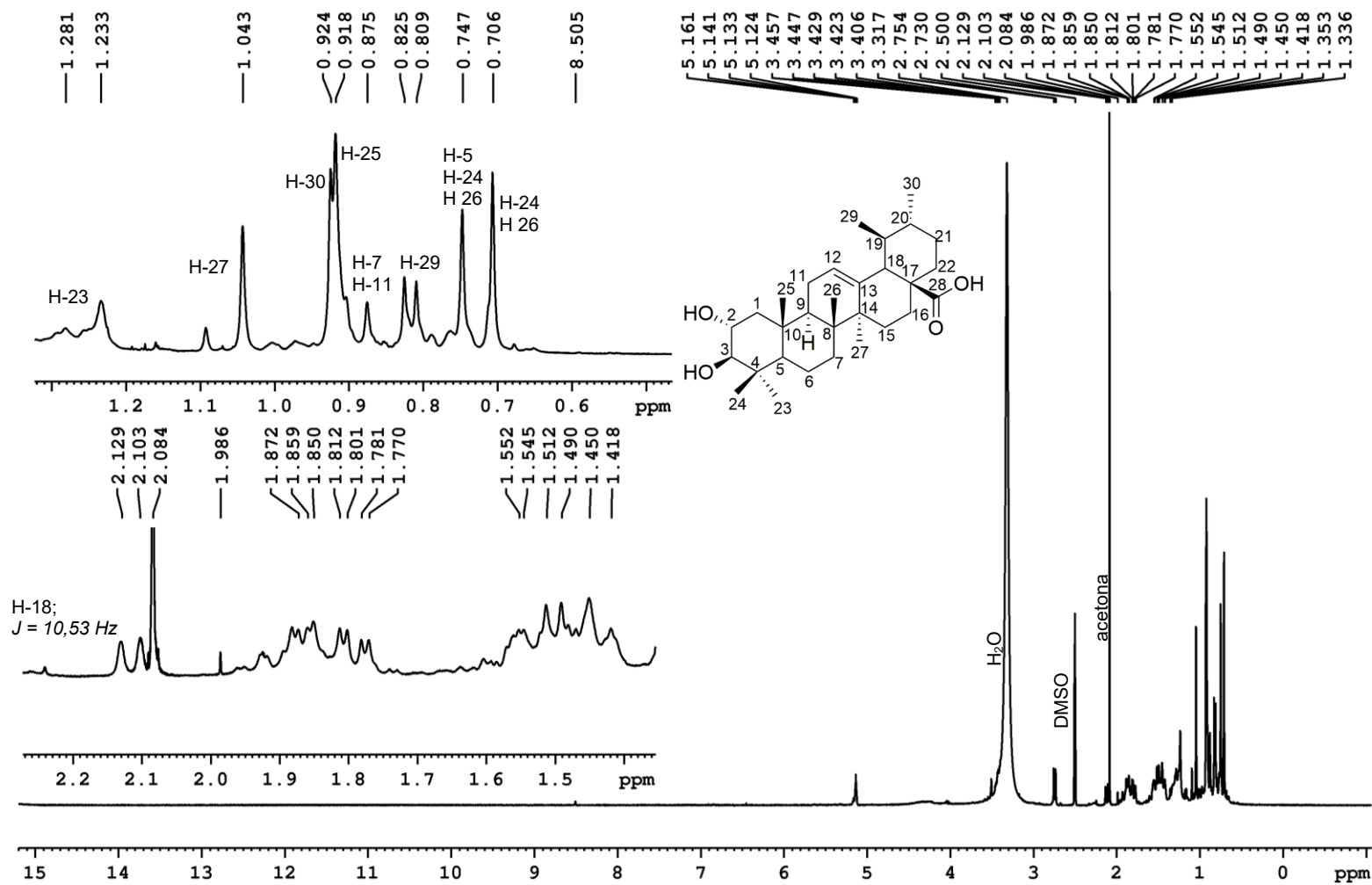
Através dos RMN de  $^{13}\text{C}$ , e algumas correlações nos espectros bidimensionais HSQC e HMBC, foi possível observar alguns sinais que confirmaram o composto **III** como ácido corosólico. No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  foram considerados 31 sinais de maior intensidade (Figuras 42, 43; Tabela 14). Os sinais em  $\delta$  206,68 e 30,40 foram desconsiderados, pois são referentes à presença de acetona.

Figura 40- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto III.



Nota: Os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao sinal de impureza de  $^1\text{H}$  no  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  2,50) devido à ausência do sinal do TMS. O sinal em  $\delta$  3,31 é referente aos hidrogênios da água e o sinal em  $\delta$  2,08 é referente aos H de acetona. Fonte: a autora.

Figura 41- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **III**, ampliado na região  $\delta$  2,12–0,70 ppm.



Nota: Os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao sinal de impureza de  $^1\text{H}$  no  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  2,50) devido à ausência do sinal do TMS. O sinal em  $\delta$  3,31 é referente aos hidrogênios da água e o sinal em  $\delta$  2,08 é referente aos H de acetona. Fonte: a autora.

Tabela 13- Sinais de RMN de  $^1\text{H}$ , do composto III comparado com ácido corosólico segundo dados da literatura.

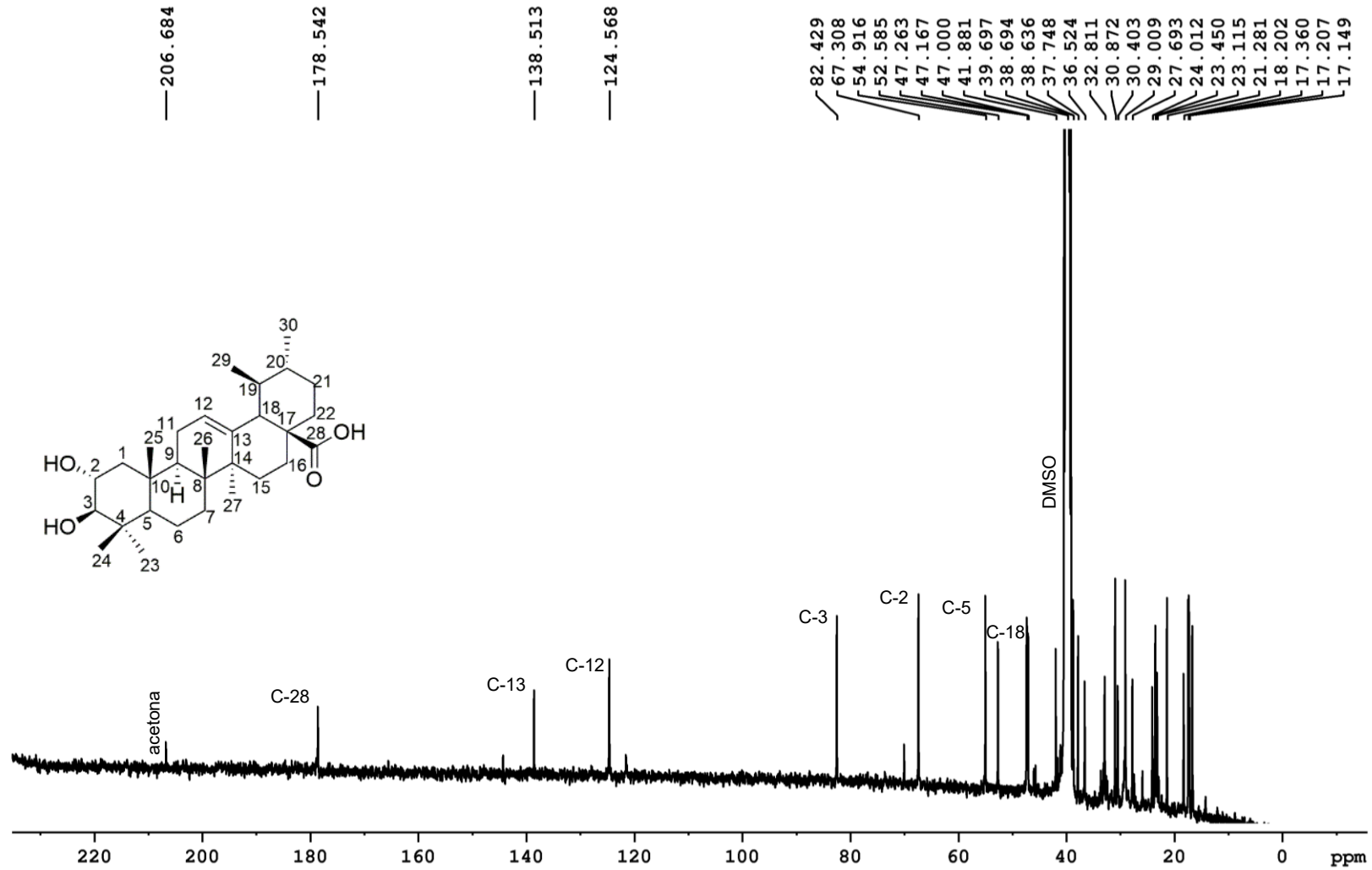
Posição	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz) DMSO- $d_6$ 400 MHz	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) CD $_3$ OD 500 MHz <sup>1</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) piridina- $d_5$ 400 MHz <sup>2</sup>
1	–	–	–
2	3,40 – 3,45 (m)	3,63 (ddd)	4,11 (ddd; 11,2; 9,8; 4,3; 1H)
3	2,73 (d; 9,35)	2,91 (d)	3,42 (d; 9,5; 1H)
4	–	–	–
5	0,74 (s)	–	–
6	–	–	–
7	0,87 (sl)	–	–
8 – 10	–	–	–
11	0,87 (sl)	–	–
12	5,12 – 5,16 (m)	5,24 (t)	5,47 (t; 3,4; 1H)
13 – 15	–	–	–
16 e 17	–	–	–
18	2,10 (d, 10,53)	2,21 (d)	2,64 (d; 11,2; 1H)
19 – 22	–	–	–
23	1,23 (s)	1,02 (s)	1,29 (s; 3H)
24	0,74 (s), 0,70 (s)	0,81 (s)	0,78 (s; 3H)
25	0,91 (s)	1,01 (s)	0,99 (s; 3H)
26	0,74 (s), 0,70 (s)	0,85 (s)	1,22 (s; 3H)
27	1,04 (s)	–	1,09 (s; 3H)
28	–	–	–
29	0,80 (d, 6,42)	0,81 (d)	0,98 (d; 6,5; 3H)
30	0,92 (s)	0,97 (s)	1,0 (d; 6,0; 3H)
OH-3 ou OH-2	8,5 (s)	–	–

Nota: \*multiplicidade dos sinais: s = simpleto; sl = simpleto largo; m = multipleteo; d = dupleteo; t = tripleteo; ddd = duplo duplo dupleteo.<sup>1</sup>Albuquerque *et al.* (2020), <sup>2</sup>Ali *et al.* (2007).

Fonte: a autora.

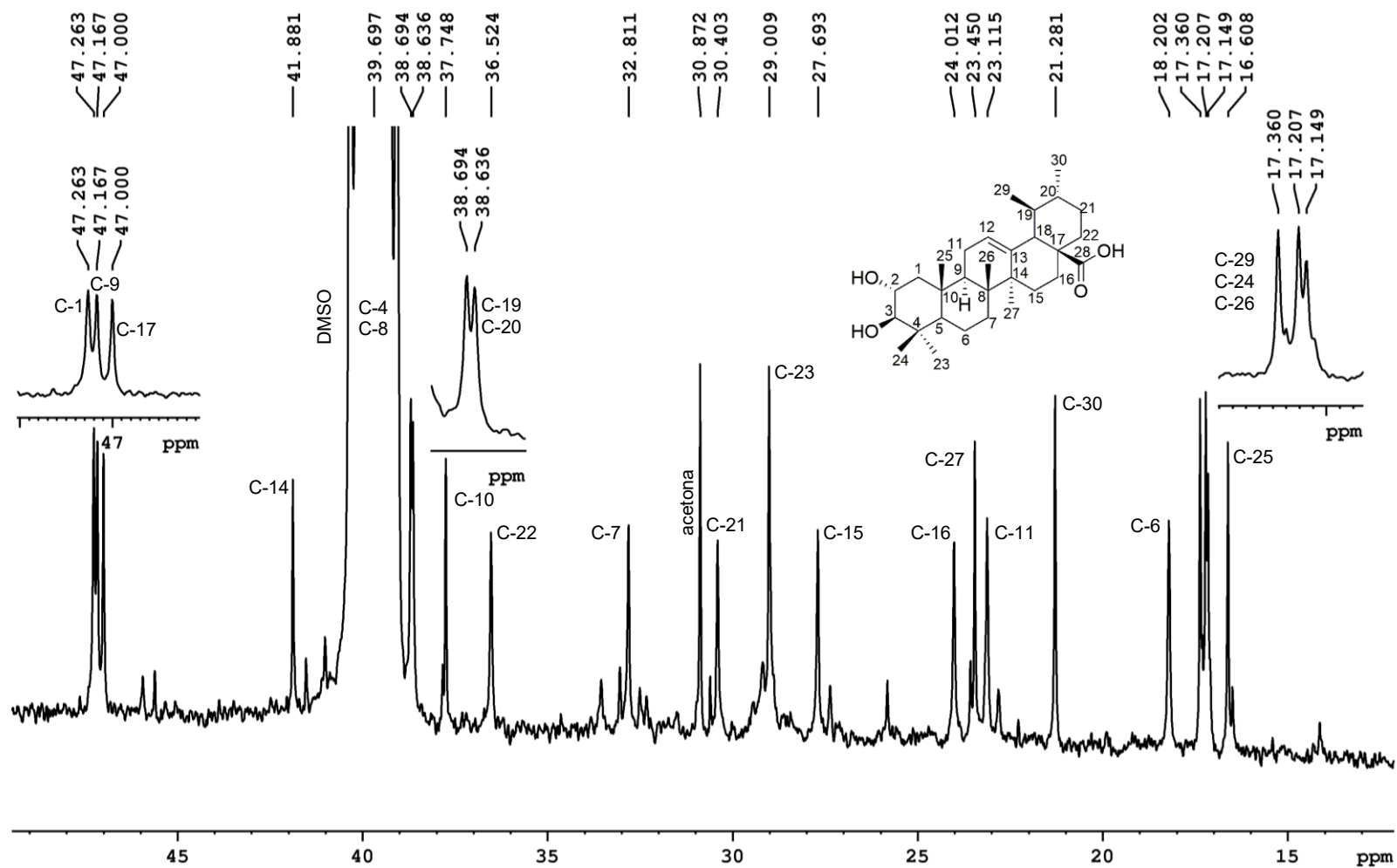


Figura 42- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto III.



Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal do solvente  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  39,7), devido à ausência do sinal do TMS.  
 Fonte: a autora.

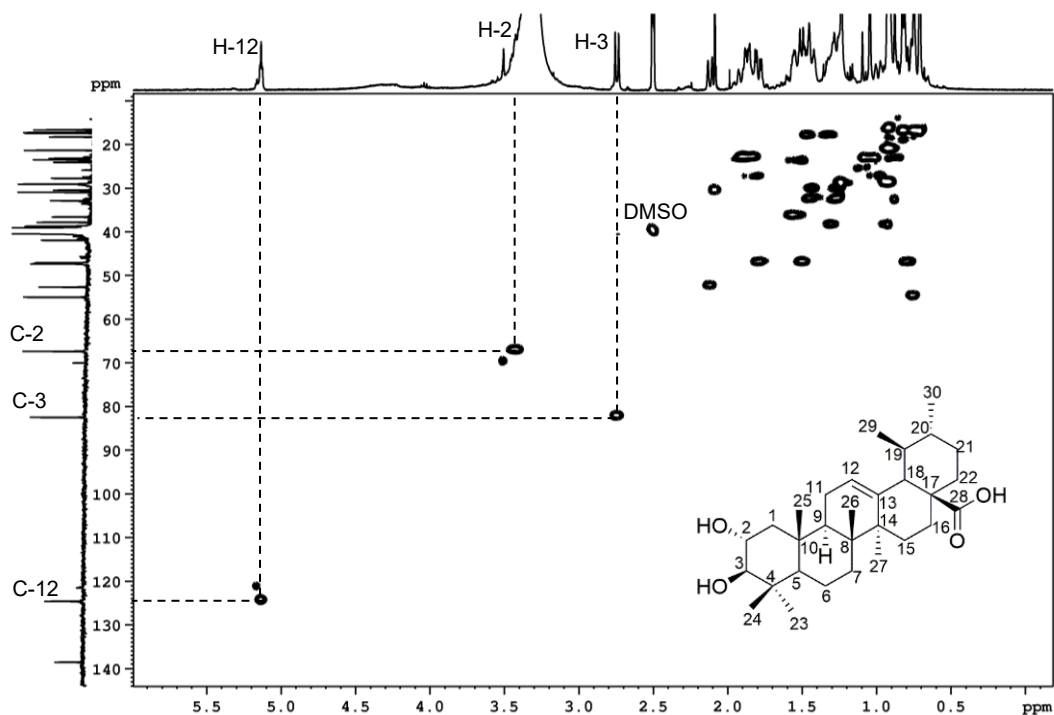
Figura 43- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto III, ampliado na região  $\delta$  47,26 – 16,60.



Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal do solvente  $\text{DMSO-}d_6$  ( $\delta$  39,7), devido à ausência do sinal do TMS.  
Fonte: a autora.

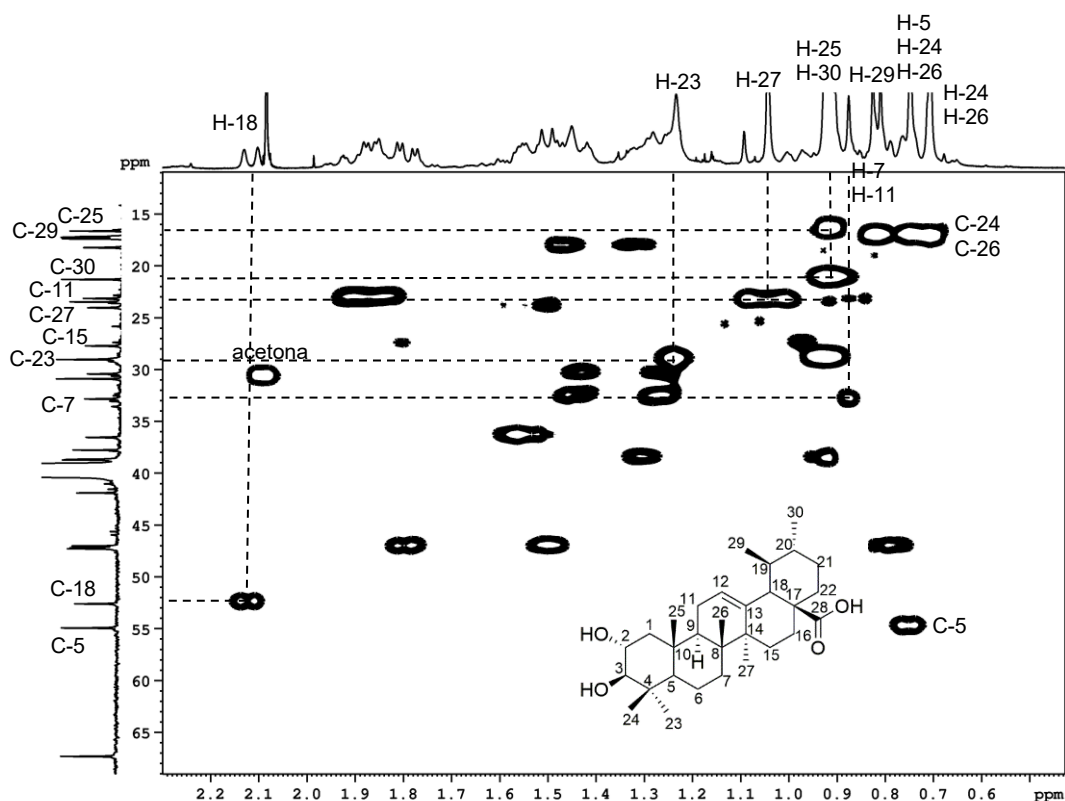
O mapa de contorno HSQC mostrou algumas correlações que permitiram atribuir a posição dos hidrogênios ligados aos respectivos carbonos. Foram observadas as seguintes correlações:  $\delta_H$  5,12 – 5,16 (H-12) com  $\delta_C$  124,56 (C-12), o  $\delta_H$  3,40 – 3,45 (H-2) com  $\delta_C$  67,30 (C-2), o  $\delta_H$  2,73 (H-3) com  $\delta_C$  82,42 (C-3) (Figura 44, Tabela 14). O duplete  $\delta_H$  2,10 (H-18) está correlacionado com  $\delta_C$  52,58 (C-18) e o simpleto  $\delta_H$  1,23 (H-23) com  $\delta_C$  29,00 (C-23). O simpleto em  $\delta_H$  1,04 (H-27) está correlacionado com  $\delta_C$  23,45 (C-27) e simpleto em  $\delta_H$  0,87 (H-11, H-7) está correlacionado com  $\delta_C$  23,11;  $\delta_C$  32,66 (C-11, C-7). O simpleto em  $\delta_H$  0,91 (H-25) correlaciona com  $\delta_C$  16,60 (C-25) e o simpleto em  $\delta_H$  0,92 (H-30) com  $\delta_C$  21,28 (C-30). O simpleto  $\delta_H$  0,74 (H-5) está correlacionado com  $\delta_C$  54,91 (C-5). Os simpletos 0,74;  $\delta_H$  0,70 (H-24, H-26) estão correlacionados com os 17,20;  $\delta_C$  17,14 (C-24, C-26) (Figura 45, Tabela 14).

Figura 44- Mapa de contorno HSQC do composto III.



Fonte: a autora.

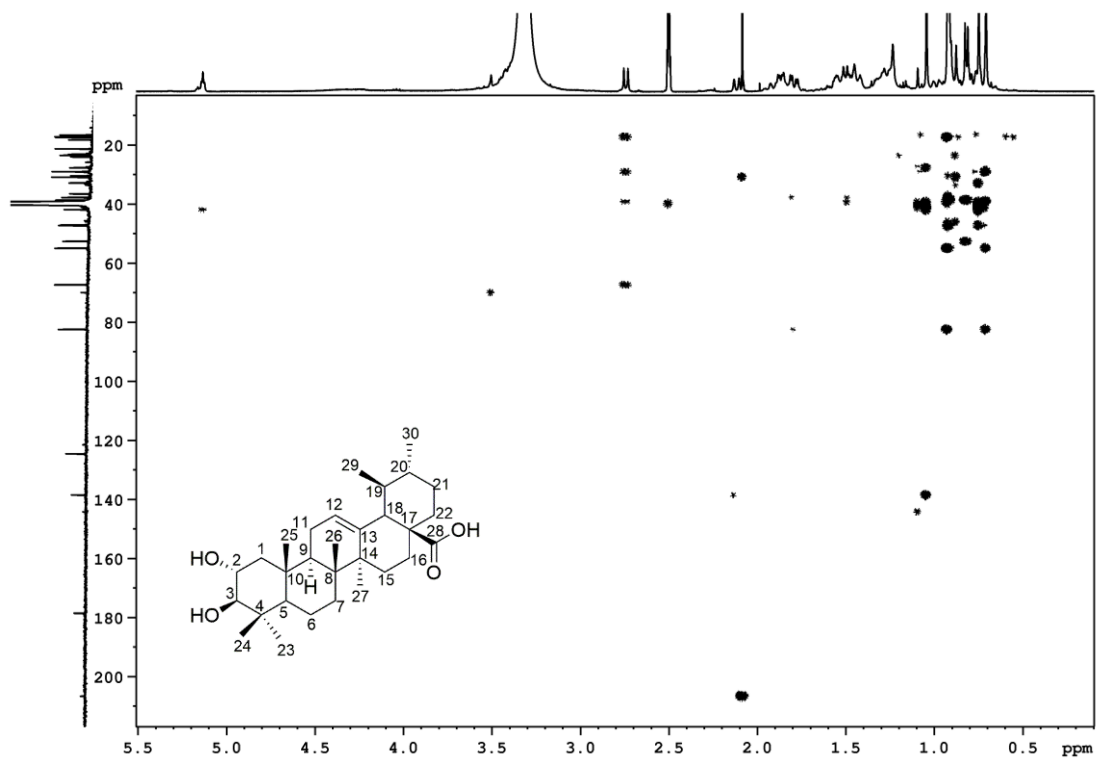
Figura 45- Mapa de contorno HSQC do composto III com ampliação.



Fonte: a autora.

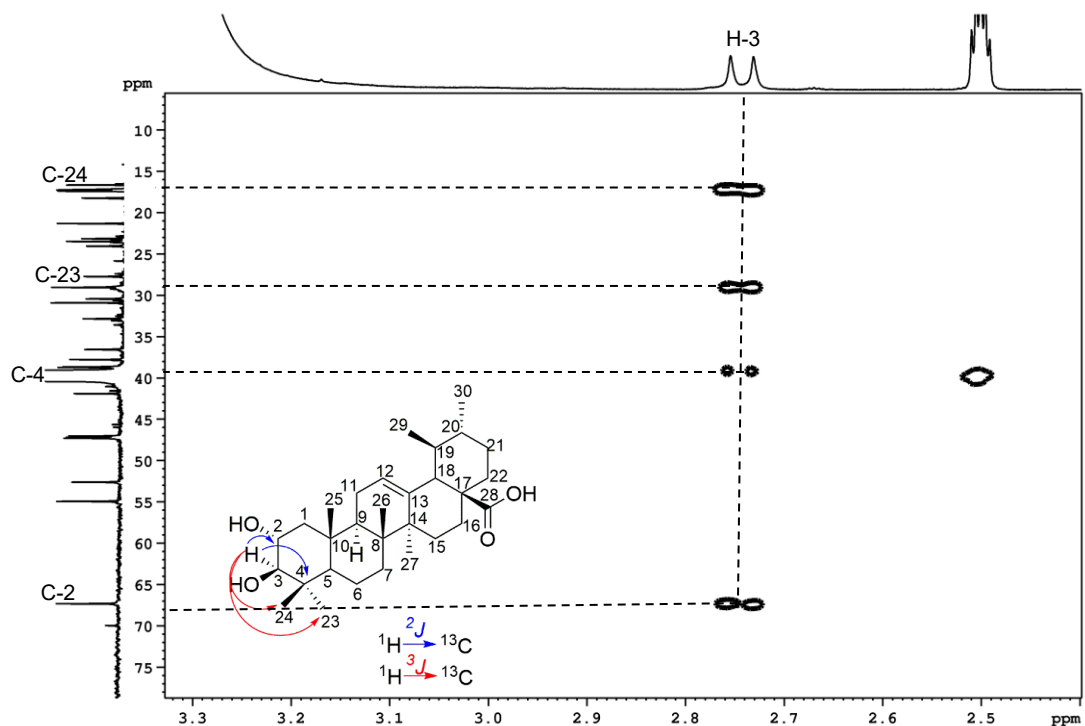
As correlações do mapa de contorno HMBC permitiram confirmar a estrutura do ácido corosólico, através dos sinais de acoplamento de hidrogênios e carbonos a longa distância (Figura 46, Tabela 14). As correlações mais importantes observadas foram:  $\delta_H$  2,73 (H-3) com  $\delta_C$  17,20 (C-24;  $^3J$ ) e  $\delta_C$  29,00 (C-23;  $^3J$ ). A correlação do  $\delta_H$  2,73 (H-3) com  $\delta_C$  39,22 na mesma região do sinal do DMSO, foi importante para atribuir o deslocamento de C-4 ( $^2J$ ), e a correlação com  $\delta_C$  67,30 (C-2;  $^2J$ ), indicou corretamente a posição dos carbonos carbinólicos (Figura 47, Tabela 14). O sinal em  $\delta_H$  1,04 (H-27) está correlacionado com  $\delta_C$  39,69 (C-8) na mesma região do sinal do DMSO e foi importante para definir o deslocamento do C-8 que acopla com H-27 ( $^3J$ ). O  $\delta_H$  1,04 (H-27) também correlaciona com  $\delta_C$  138,51 ( $^3J$ ) (C-13) (Figura 48, Tabela 14).

Figura 46- Mapa de contorno HMBC do composto III.



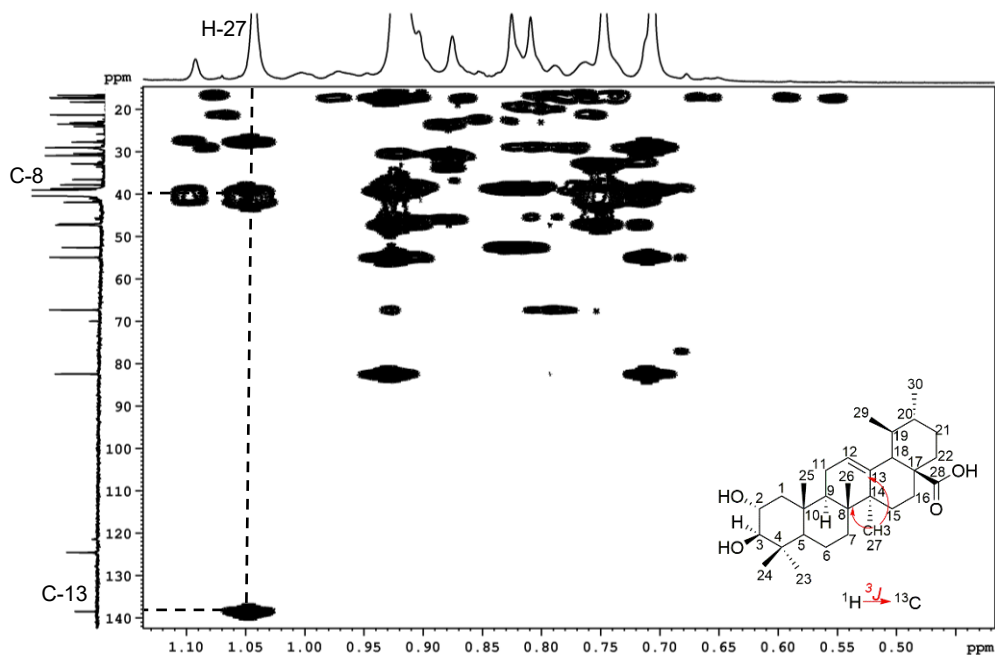
Fonte: a autora.

Figura 47- Mapa de contorno HMBC do composto III, correlações com H-3.



Fonte: a autora.

Figura 48- Mapa de contorno HMBC do composto III, correlações com H-11 e H-27.



Fonte: autora.

Tabela 14 - Sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto III comparado com ácido corosólico segundo dados da literatura e correlações com os mapas de contornos HSQC e HMBC. *continua*

Posição	$\delta_{\text{C}}$ ppm	$\delta_{\text{C}}$ ppm	$\delta_{\text{C}}$ ppm	HSQC $\delta_{\text{H}}$ ppm	HMBC
	DMSO- $d_6$ 100 MHz	piridina- $d_5$ 150 MHz <sup>1</sup>	CD <sub>3</sub> OD 125 MHz <sup>2</sup>		
1	47,26	47,8	46,9		
2	67,30	69,3	68,2	3,40 – 3,45	H-3
3	82,42	84,4	83,1	2,73	
4	39,22	39,8	39,1		H-3
5	54,91	56,0	55,3	0,74	
6	18,20	18,9	18,1		
7	32,81	33,8	32,8	0,87	
8	39,69	40,3	39,4		H-27
9	47,16	48,6	47,6		H-12
10	37,74	38,4	37,8		
11	23,11	24,9	23,0	0,87	H-12
12	124,56	125,6	125,3	5,12 – 5,16	H-18
13	138,51	139,4	138,3		H-18; H-27

Tabela 14 - Sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **III** comparado com ácido corosólico segundo dados da literatura e correlações dos mapas de contornos HSQC e HMBC. *conclusão*

Posição	$\delta_{\text{C}}$ ppm DMSO- $d_6$ 100 MHz	$\delta_{\text{C}}$ ppm piridina- $d_5$ 150 MHz <sup>1</sup>	$\delta_{\text{C}}$ ppm CD <sub>3</sub> OD 125 MHz <sup>2</sup>	HSQC $\delta_{\text{H}}$ ppm	HMBC
14	41,88	42,9	41,9		H-18; H-12; H-27
15	27,69	29,3	27,8		H-27
16	24,01	24,0	23,9		H-18
17	47,00	48,2	47,6		H-18
18	52,58	53,1	53,0	2,10	H-12
19	38,69 <sup>a</sup>	39,1	39,0		H-18
20	38,63 <sup>a</sup>	39,5	39,0		H-18
21	30,40	31,6	30,4		
22	36,52	37,5	36,7		
23	29,00	29,4	27,9	1,23	H-3
24	17,20	17,1	16,1	0,74; 0,70	H-3
25	16,60	18,1	15,8	0,91	
26	17,14	18,3	16,4	0,74; 0,70	
27	23,45	24,8	22,7	1,04	
28	178,54	180,1	180,2		H-18
29	17,36	17,3	16,2	0,80	
30	21,28	22,1	20,1	0,92	

Nota: <sup>1</sup>Chaturvedula *et al.* (2013). <sup>2</sup>Albuquerque *et al.* (2020).

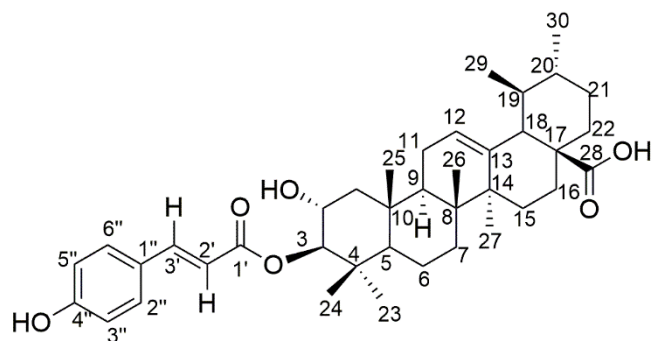
Fonte: a autora.

O ácido corosólico (**III**) é um triterpenoide pentacíclico do tipo ursano derivado do ácido ursólico (**96**) (Qian *et al.*, 2021). Estudos biológicos com o ácido corosólico *in vitro* e *in vivo* mostraram que ele possui efeito antidiabético melhorando o metabolismo da glicose, reduzindo a resistência à insulina e efeito anti-hiperlipidêmico, diminuindo o colesterol sérico e os triglicerídeos (Miura; Takagi; Ishida, 2012). Outras atividades biológicas estão associadas ao ácido corosólico, como anti-inflamatório, antitumoral, proteção antioxidante e celular bem como, antiviral (Qian *et al.*, 2021). Um estudo *in vivo* mostrou que o ácido corosólico foi capaz de melhorar a lesão miocárdica aguda em ratos diabéticos, mostrando que o composto pode ser um alvo para o estudo de doenças cardiovasculares (Alkoholifi *et*

*al.*, 2023). O ácido corosólico já foi isolado do extrato diclorometano de *M. sellowiana* com o nome ácido 2 $\alpha$ -hidroxiursólico (**76**).

#### 5.3.4 Identificação estrutural do composto **IV** (ácido 3 $\beta$ -*O*-*trans*-*p*-cumaroil corosólico) isolado da PD

Figura 49- Estrutura do composto **IV**.



ácido 3 $\beta$ -*O*-*trans*-*p*-cumaroil corosólico

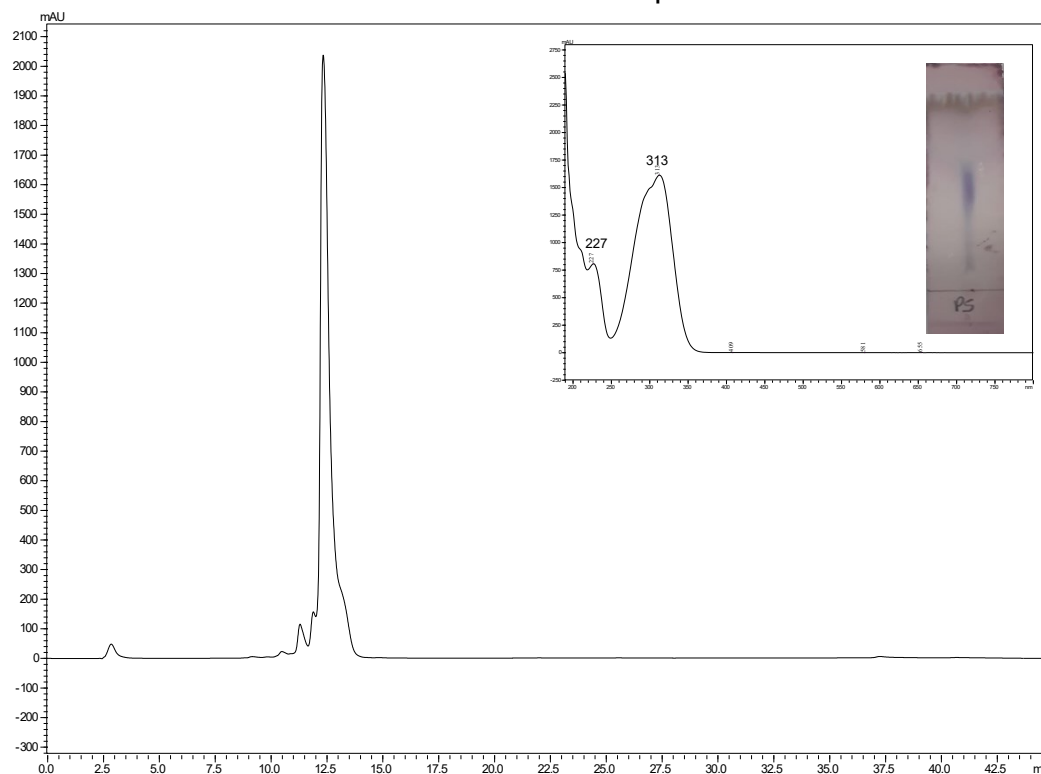
Fonte: a autora.

O composto **IV** (PD164-pico5, 2,2 mg) (Figura 49) foi isolado da PD de *M. cuspidata*. O composto é um sólido branco amorfo, e quando aplicado na placa cromatográfica, desenvolvido com diclorometano:metanol 9:1 e aspergido com o revelador anisaldeído, apresentou coloração roxa-azulada indicando ser um composto triterpênico ou esteroide. O cromatograma obtido por CLAE-DAD em 308 nm mostrou um sinal em  $t_R = 12,49$  min (Figura 50). A análise por CLAE-IES-EM em alta resolução no modo negativo, mostrou o íon  $m/z$  617,3836 ( $\Delta -1,94$  ppm,  $C_{39}H_{54}O_6$ ).

O RMN de  $^1H$  do composto **IV** (2,2 mg) (Figura 51, 52; Tabela 15) apresentou sinais semelhantes ao ácido corosólico (composto **III**), com aparecimento de novos sinais na região de hidrogênios aromáticos e olefínicos. Desta forma, os sinais de hidrogênio referentes ao núcleo triterpênico, não serão discutidos novamente (Tabela 15). Os sinais na região  $\delta$  7,50 – 7,54 mostraram uma correlação no mapa de contorno HSQC, com os carbonos  $\delta$  130,30 e  $\delta$  144,17 (Figura 53, Tabela 16). Assim, foram atribuídos como dois dupletos que saíram na mesma região, o duplete em  $\delta$  7,50 ( $J = 15,94$  Hz) é referente ao H-3' que está correlacionado com C-3' em  $\delta$  144,17.



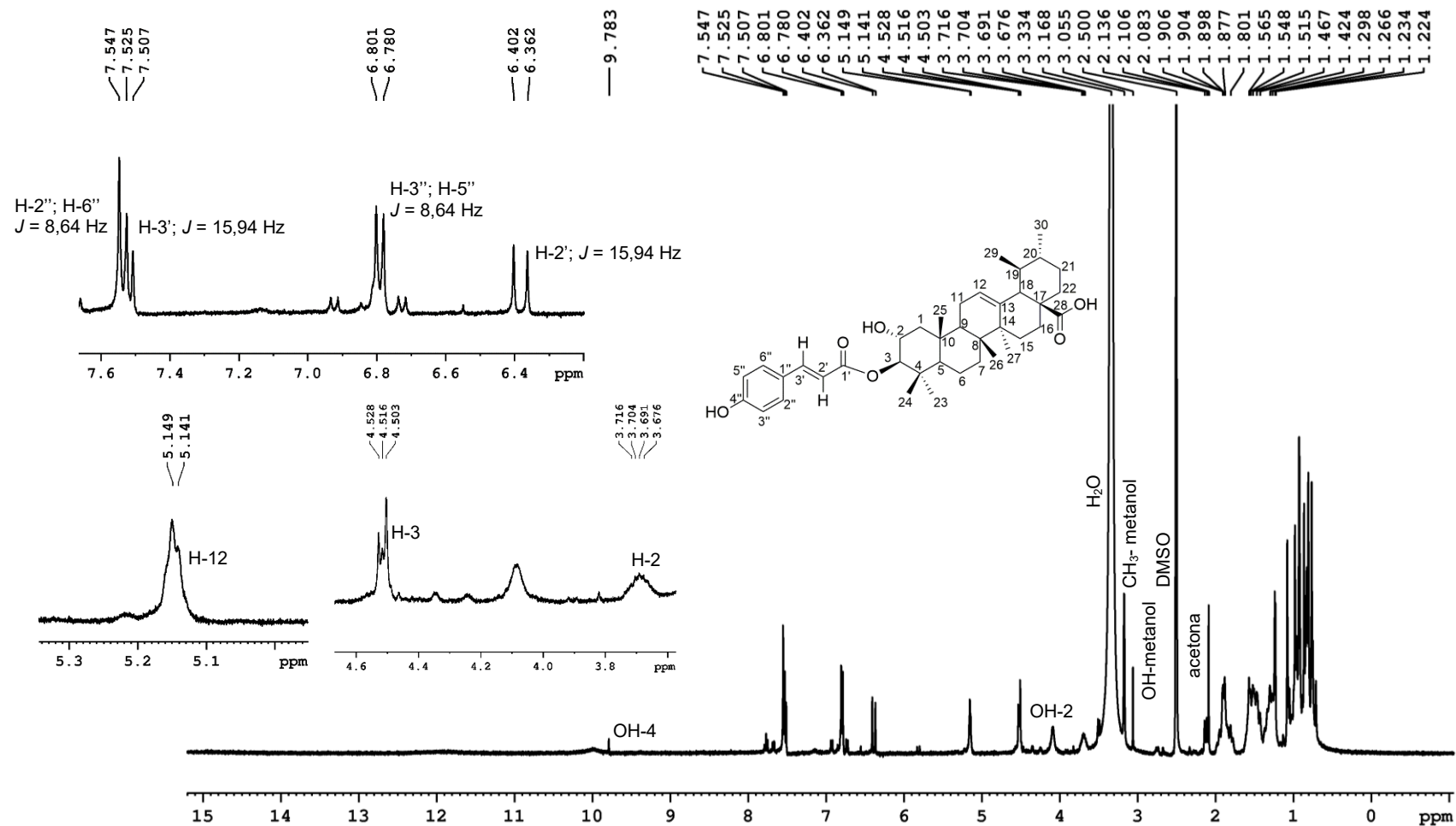
Figura 50- Cromatograma obtido por CLAE-DAD 308 nm ( $t_R = 12,49$  min), espectro de UV-Vis e CCD do composto **IV**.



Condições (CLAE-DAD 1): coluna analítica C18, gradiente MeOH:H<sub>2</sub>O com ácido fórmico 0,1% 80–90% de MeOH (5 min), 90–100% de MeOH (30 min), 100% de MeOH (35 min), 100–80% de MeOH (40 min), 80% de MeOH (45 min); fluxo 1 mL mL<sup>-1</sup>; volume de injeção 50 µL. CCD: diclorometano:metanol (9:1), revelador anisaldeído.

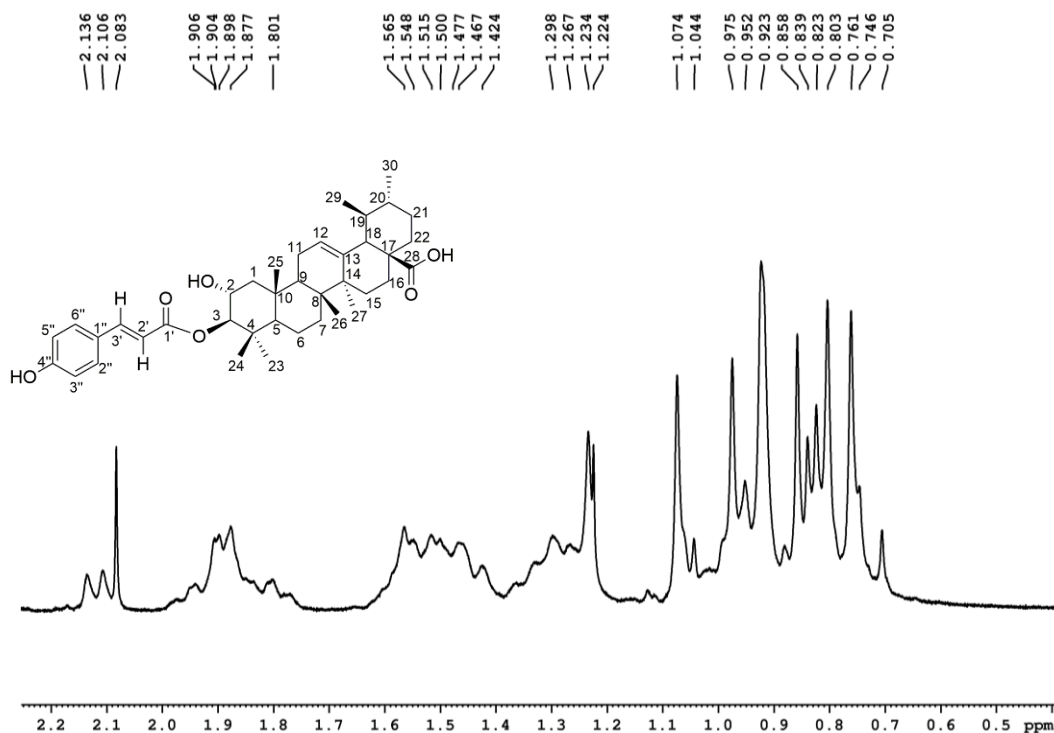
Fonte: a autora.

O duplete em  $\delta$  7,52 com ( $J = 8,64$  Hz), é referente ao acoplamento em *orto* hidrogênios H-2'' e H-6'' que estão acoplados com C-2'' e C-6'' em  $\delta$  130,30 (Figura 53, Tabela 16). O duplete em  $\delta$  6,77 ( $J = 8,64$  Hz) é referente ao acoplamento em *orto* dos H-3'' e H-5'' que estão acoplados com C-3'' e C-5'' em  $\delta$  115,94. O duplete  $\delta$  6,36 ( $J = 15,94$  Hz) é referente ao H-2' indicando que os hidrogênios H-2' e H-3' são *trans* e o H-2' está acoplado com C-2' em  $\delta$  115,31 (Figura 53, Tabela 16). O multiplete  $\delta$  5,14 é referente ao hidrogênio olefínico do triterpenoide H-12 que acopla com C-12 em  $\delta$  124,53, e o multiplete  $\delta$  4,50 – 4,52 é referente ao H-3 que acopla com C-3 em  $\delta$  83,80. O multiplete em  $\delta$  3,67– 3,71 foi atribuído ao H-2 acoplado com C-2 em  $\delta$  64,96 (Figura 53, Tabela 16).

Figura 51- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) do composto IV.

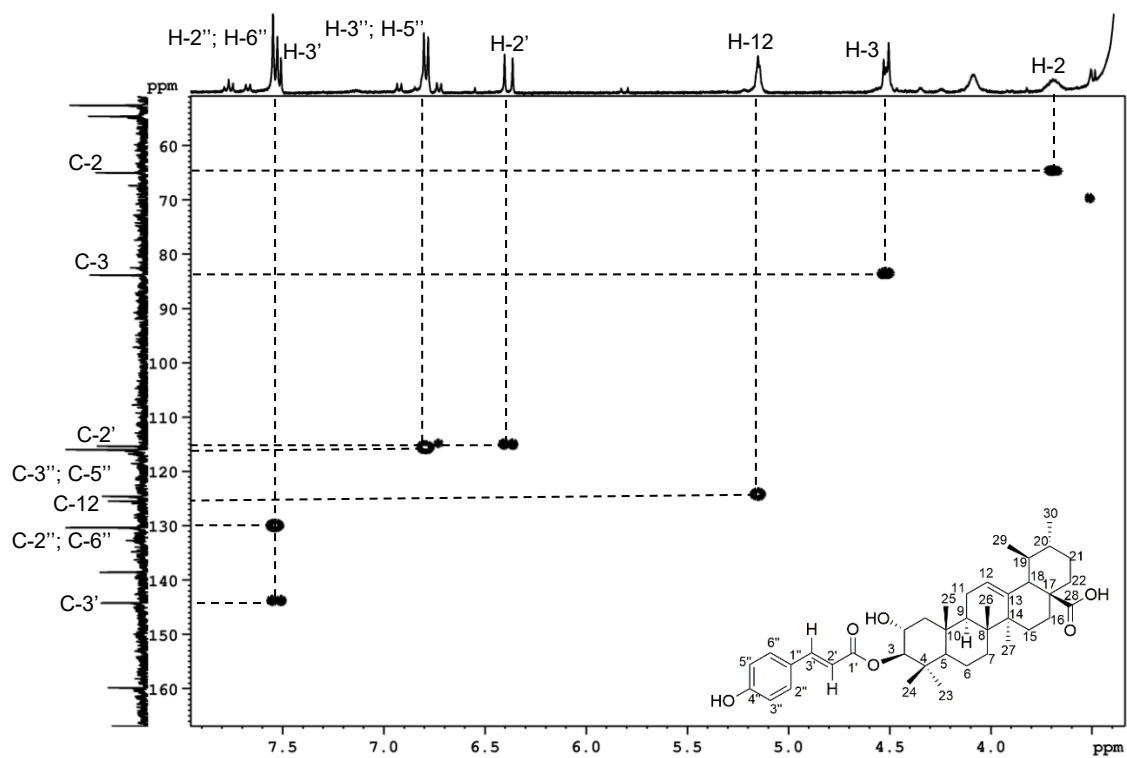
Nota: Os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação ao sinal de impureza de  $^1\text{H}$  no  $\text{DMSO}-d_6$  ( $\delta$  2,50) devido à ausência do sinal do TMS. O sinal em  $\delta$  3,31 é referente aos hidrogênios da água, o sinal em  $\delta$  3,16 é referente aos H do  $\text{CH}_3$  do metanol e  $\delta$  3,05 é referente a OH do metanol. o sinal em  $\delta$  2,08 é referente aos H da acetona. Fonte: a autora.

Figura 52- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **IV** com ampliação da região  $\delta$  2,13 – 0,70.



Fonte: a autora.

Figura 53- Mapa de contorno HSQC ampliado da região dos hidrogênios aromáticos olefínicos e carbinólicos.



Fonte: a autora.

Tabela 15- RMN de  $^1\text{H}$  do composto **IV** comparado com ácido  $3\beta\text{-O-trans-}p\text{-cumaroil}$  corosólico segundo dados da literatura.

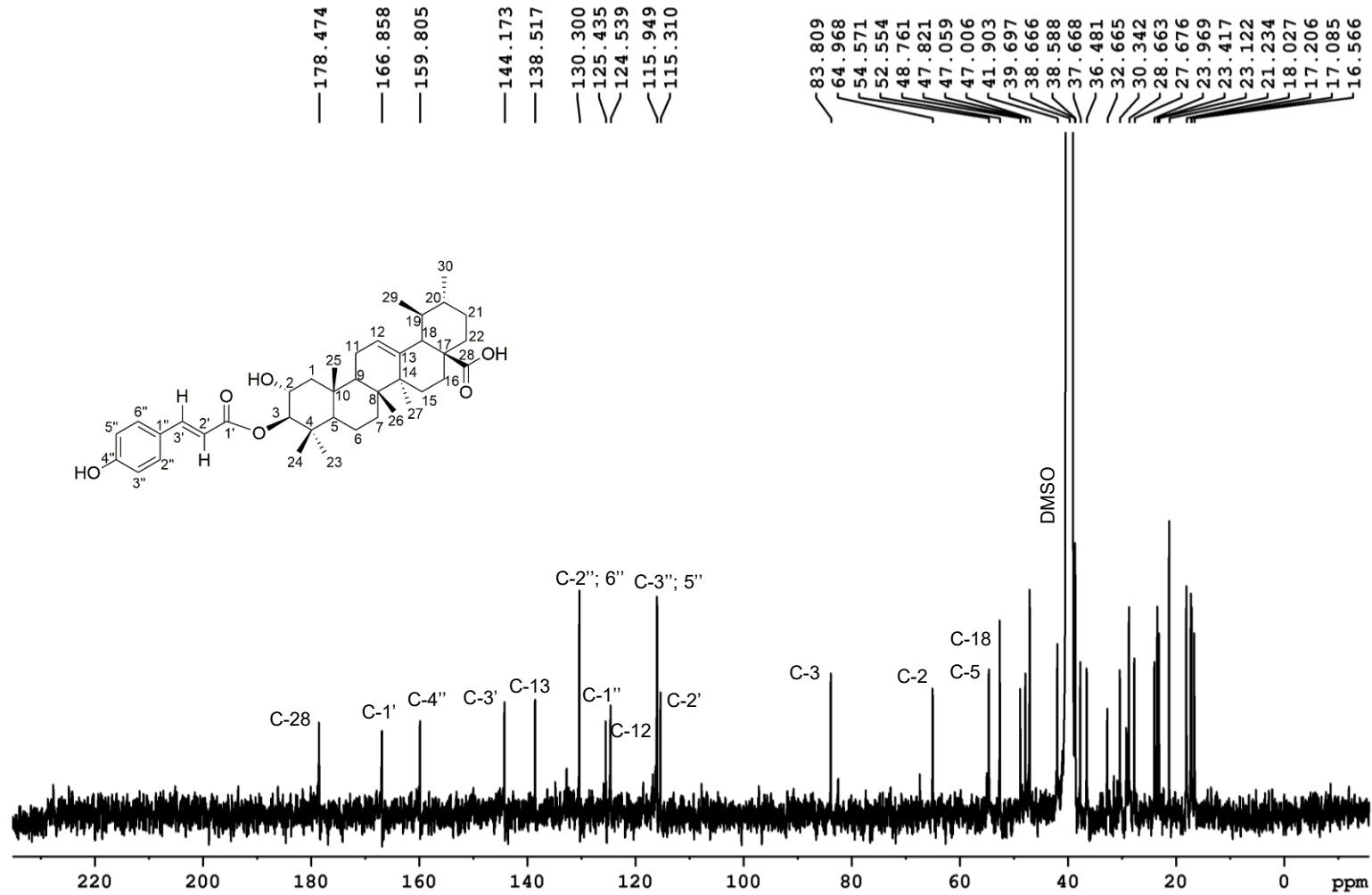
Posição	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz) DMSO- $d_6$ 400 MHz	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) DMSO- $d_6$ 500 MHz <sup>1</sup>
1	1,87 – 1,90 (m); 0,97 (sl)	1,87 (m; 1H); 0,96 (m, 1H)
2	3,67 – 3,71 (m)	3,68 (m; 1H)
3	4,50 – 4,52 (m)	4,51 (d; 9,0; 1H)
4	–	–
5	0,95 (sl)	0,91 (m; 1H)
6	1,42 – 1,56 (m); 0,85 (s)	1,45 (m; 1H); 1,35 (m; 1H)
7	1,42 – 1,56 (m); 1,22 – 1,29 (m)	1,25 (m; 2H)
8	–	–
9	1,42 – 1,56 (m)	1,55 (m; 1H)
10	–	–
11	1,87 – 1,90 (m)	1,87 (m; 1H); 1,84 (m; 1H)
12	5,14 (m)	5,14 (tl; 3,4; 1H)
13 e 14	–	–
15	1,80 (m); 1,04 (sl)	1,78 (m; 1H); 0,98 (m; 1H)
16	1,87 – 1,90 (m); 1,42 – 1,56 (m)	1,93 (m); 1,53 (m)
17	–	–
18	2,10 (d; 11,8)	2,11 (d; 11,3)
19	1,42 – 1,56 (m); 0,95 (sl)	0,91 (m; 1H)
20	1,42 – 1,56 (m); 0,95 (sl)	0,91 (m; 1H)
21	1,42 – 1,56 (m); 1,22 – 1,29 (m)	1,41 (m; 2H)
22	1,42 – 1,56 (m)	1,57 (m); 1,53 (m)
23	0,80 (sl)	0,79 (s; 3H)
24	0,85 (s)	0,84 (s; 3H)
25	0,97 (sl)	0,96 (s; 3H)
26	0,76 (s)	0,74 (s; 3H)
27	1,07 (sl)	1,06 (s; 3H)
28	–	–
29	0,82 (d; 6,22)	0,82 (d; 3H)
30	0,92 (sl)	0,91 (s; 3H)
1'	–	–
2'	6,36 (d; 15,94)	6,38 (d; 15,9; 1H)
3'	7,50 (d; 15,94)	7,52 (d; 15,9; 1H)
2'' e 6''	7,52 (d; 8,64)	7,53 (d; 8,8; 1H)
3'' e 5''	6,78 (d; 8,64)	6,78 (d; 8,8; 1H)
OH-2	4,09 (sl)	4,54 (d; 5,6)
OH-4''	9,78 (s)	10,00 (s 1H)

Nota: \*multiplicidade dos sinais: s = simpleto; sl = simpleto largo; d = dupleto; m = multipleto;  
<sup>1</sup>Mangmool *et al.*, (2021). Fonte: a autora.

Através dos dados de RMN de  $^{13}\text{C}$ , DEPT 135 e os espectros bidimensionais HSQC e HMBC, foi possível observar algumas correlações que confirmaram a estrutura do composto **IV** como ácido *3 $\beta$ -O-trans-p-cumaroil* corosólico (Tabela 16). O espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  mostrou os sinais já conhecidos presentes no núcleo do ácido corosólico e novos sinais na região de carbonos aromáticos, olefínicos e de carbonila (Figuras 54, 55; Tabela 16). O espectro DEPT 135 mostrou que o composto apresenta 8 sinais de carbonos  $\text{CH}_2$  e o sinal em  $\delta$  18,06 que não foi observado no RMN de  $^{13}\text{C}$ , apareceu no DEPT 135 sendo referente ao C-6 (Figura 56, Tabela 16).

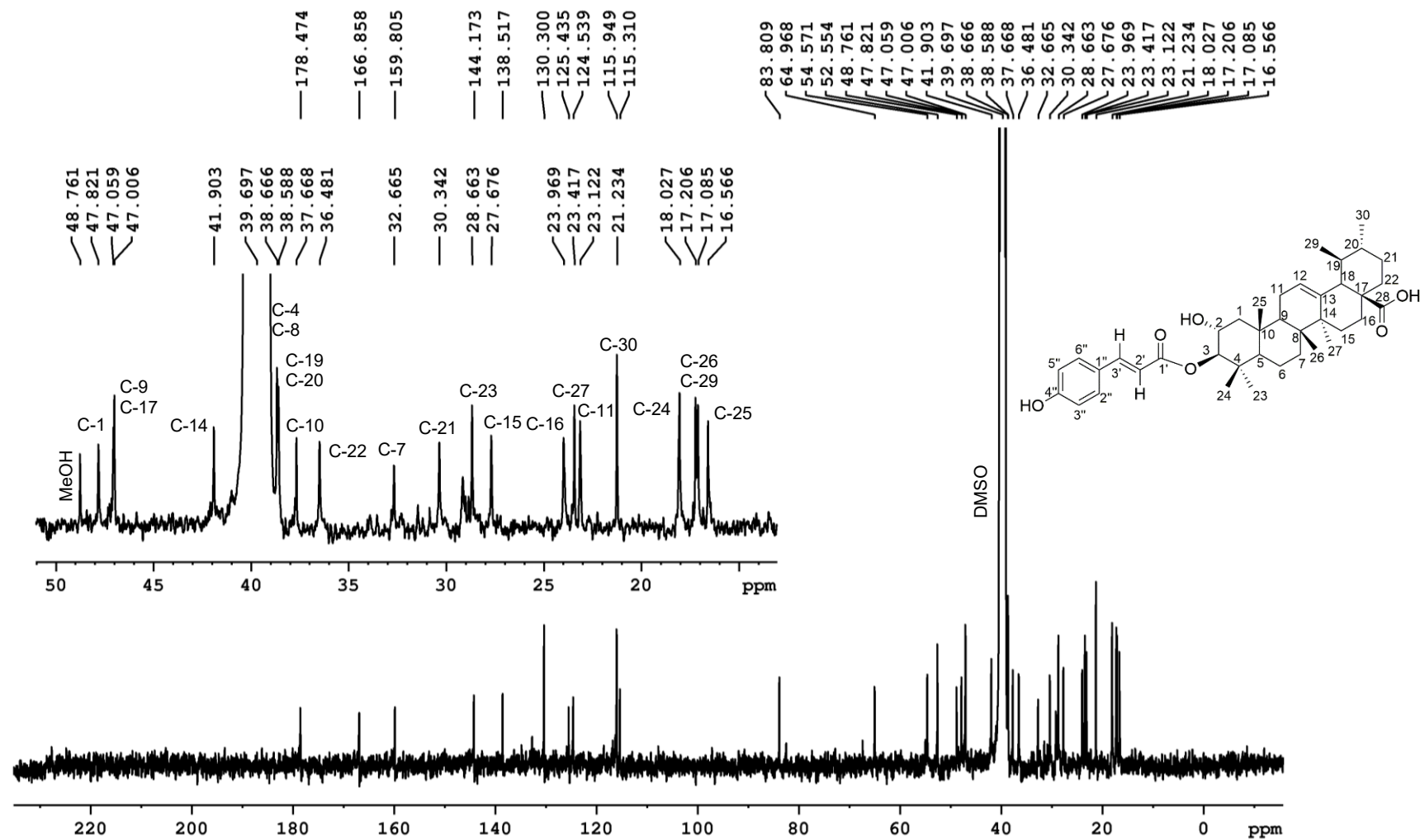
As principais correlações obtidas no HSQC estão descritas na Tabela 16 (Figura 57). Através das correlações do mapa de contorno HMBC (Figura 58, Tabela 16), foi possível atribuir as posições dos carbonos e hidrogênios do grupo *p-trans-cumaroil*. As correlações observadas foram:  $\delta_{\text{H}}$  7,50 (H-3') com  $\delta_{\text{C}}$  166,85 (C-1',  $^3\text{J}$ ),  $\delta_{\text{C}}$  130,30 (C-2'', C-6'';  $^3\text{J}$ ) e  $\delta_{\text{C}}$  115,31 (C-2';  $^2\text{J}$ ). O  $\delta_{\text{H}}$  7,52 (H-2'', H-6'') está correlacionado com  $\delta_{\text{C}}$  159,80 (C-4'';  $^3\text{J}$ ) e 144,17 (C-3';  $^3\text{J}$ ). O  $\delta_{\text{H}}$  6,78 (H-3'', H5'') correlaciona com  $\delta_{\text{C}}$  159,80 (C-4'';  $^2\text{J}$ ) e com  $\delta_{\text{C}}$  125,43 (C-1'';  $^3\text{J}$ ). O  $\delta_{\text{H}}$  6,36 (H-2') está correlacionado com  $\delta_{\text{C}}$  125,43 (C-1'';  $^3\text{J}$ ). O  $\delta_{\text{H}}$  5,14 (H-12) correlaciona com  $\delta_{\text{C}}$  23,12 (C-11;  $^2\text{J}$ ) e com  $\delta_{\text{C}}$  41,90 (C-14;  $^3\text{J}$ ). O  $\delta_{\text{H}}$  4,51 (H-3) correlaciona com  $\delta_{\text{C}}$  166,85 (C-1') indicando que o grupo cumaroil está ligado na posição C-3 ( $^3\text{J}$ ) do triterpenoide. O mesmo hidrogênio está correlacionado com  $\delta_{\text{C}}$  64,96 (C-2;  $^2\text{J}$ ), 18,02 (C-24;  $^3\text{J}$ ) e 28,66 (C-23;  $^3\text{J}$ ). A correlação do  $\delta_{\text{H}}$  4,51 (H-3) com  $\delta_{\text{C}}$  39,45 na mesma região do sinal do DMSO, foi importante para definir o C-4 ( $^2\text{J}$ ) (Figura 58). O sinal em  $\delta_{\text{H}}$  1,07 (H-27) está correlacionado com  $\delta_{\text{C}}$  40,6 na mesma região do sinal do DMSO e foi importante para definir o deslocamento do C-8 que acopla H-27 ( $^3\text{J}$ ) (Figura 59).

Figura 54- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **IV**.



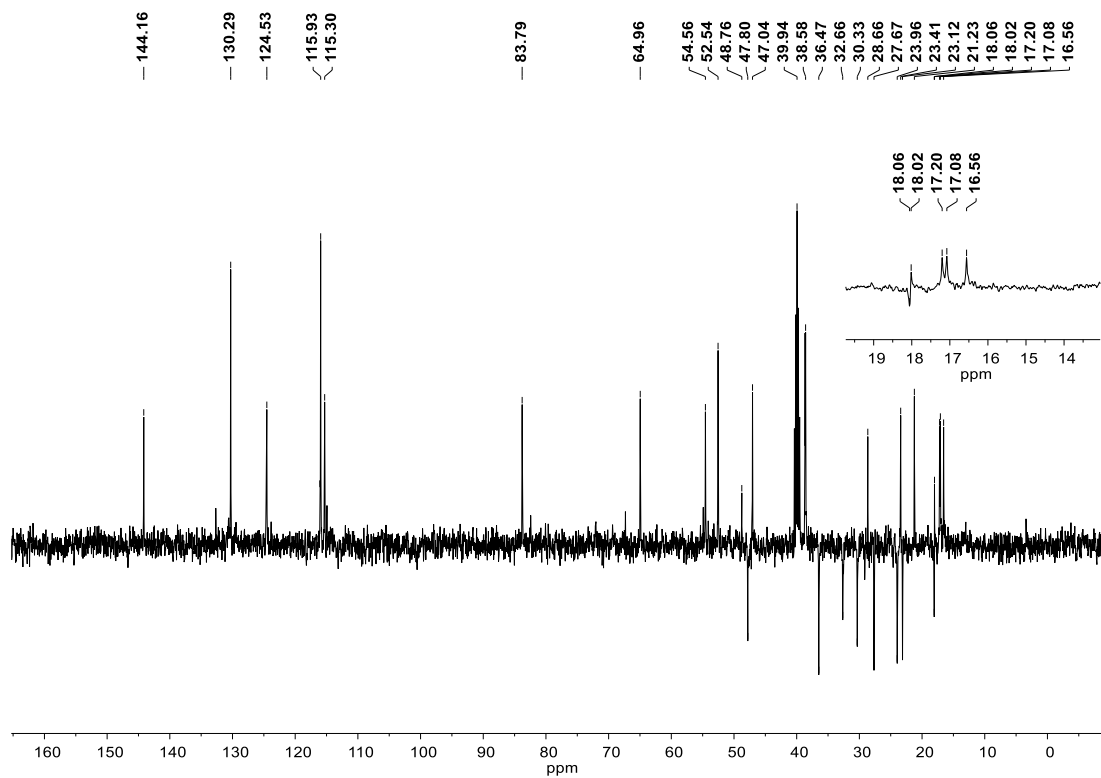
Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal em  $\delta$  39,7 referente ao solvente  $\text{DMSO-}d_6$ . O sinal em  $\delta$  48,76 é referente à presença de metanol. Fonte: a autora.

Figura 55- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ ) do composto **IV**, ampliado na região  $\delta$  48,76 – 16,56.



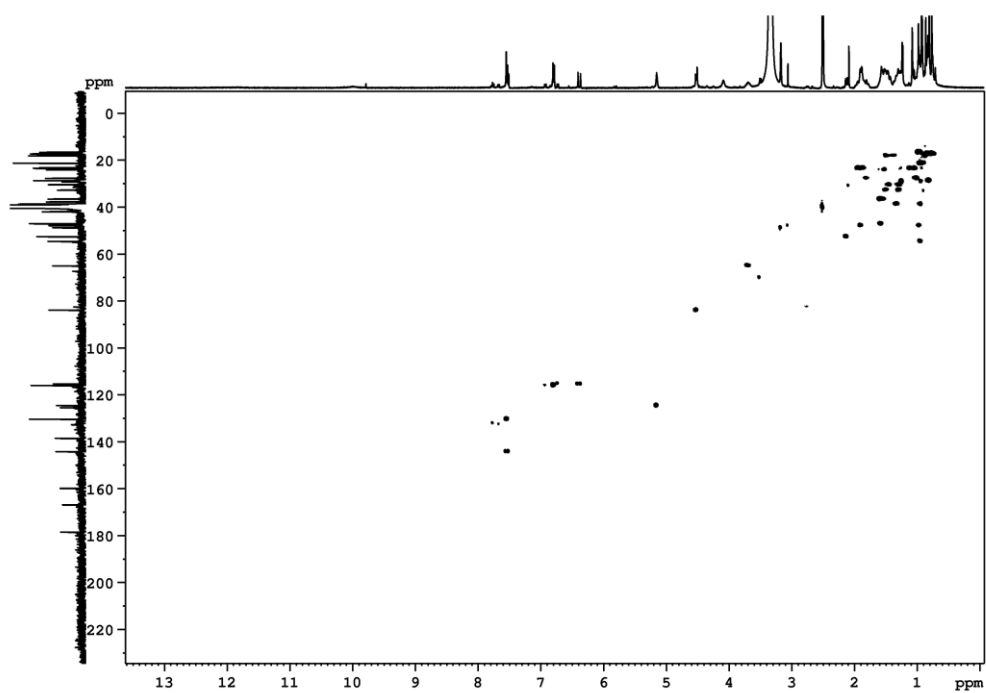
Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal em  $\delta$  39,7 referente ao solvente  $\text{DMSO-}d_6$ . O sinal em  $\delta$  48,76 é referente à presença de metanol.  
 Fonte: a autora.

Figura 56- Espectro de RMN DEPT 135 do composto IV.



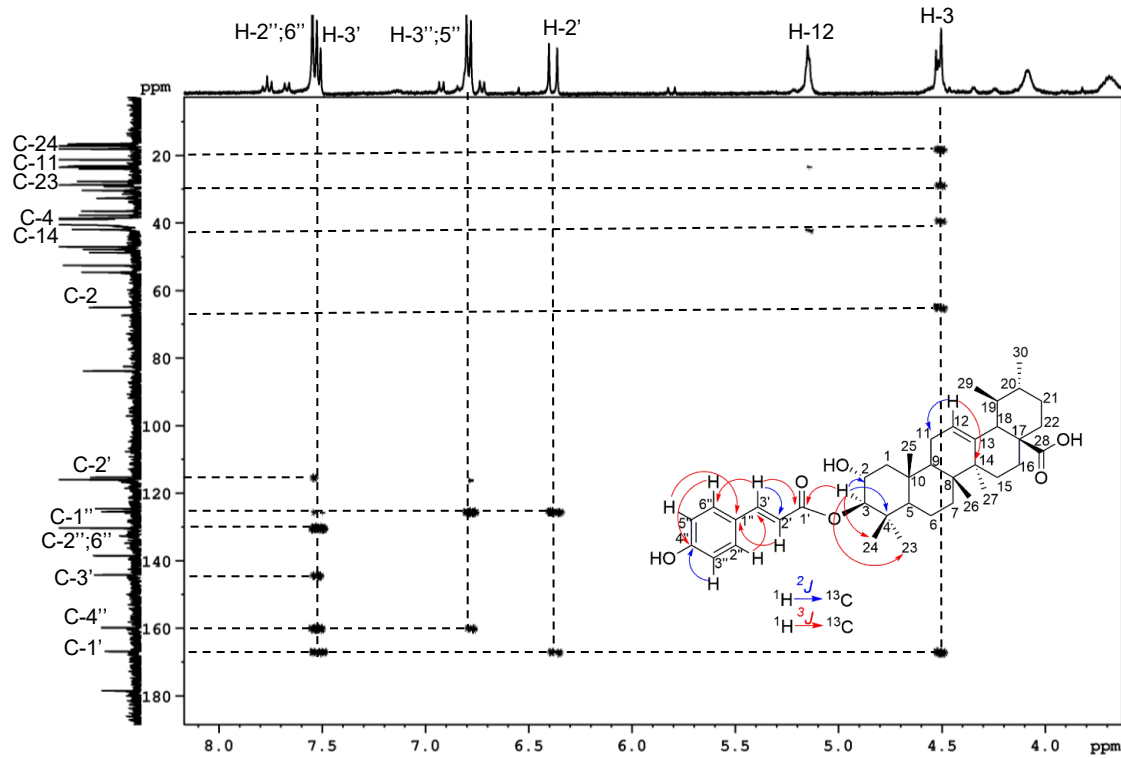
Fonte: a autora.

Figura 57- Mapa de contorno HSQC do composto IV.

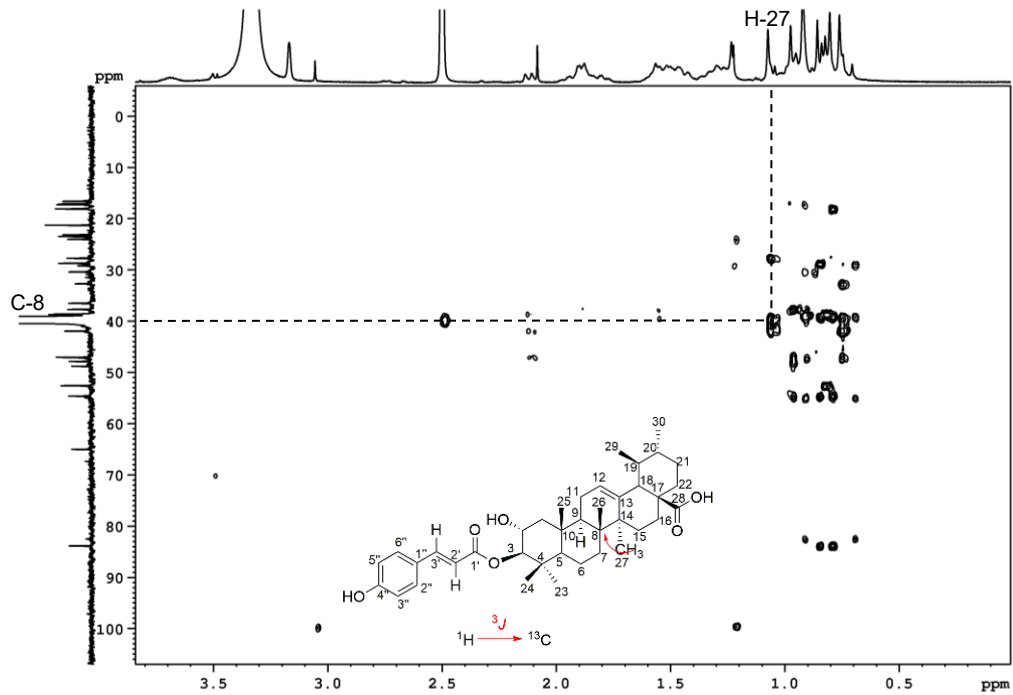


Fonte: a autora.



Figura 58- Mapa de contorno HMBC do composto **IV** ampliado.

Fonte: autora.

Figura 59- Mapa de contorno HMBC do composto **IV** ampliado na região do H-27.

Fonte: a autora.

O ácido  $3\beta$ -*O-trans-p*-cumaroil corosólico **IV**, também é conhecido como ácido jacumárico. O composto já foi isolado de *Myrtus communis* sendo avaliado contra inibição da  $\alpha$ -glicosidase ( $>100 \mu\text{M}$ ) e PTP1B ( $\text{IC}_{50} = 11,93 \mu\text{M}$ ) que são alvos para o tratamento do diabetes (Liang; Staerk; Kongstad, 2020). Outras atividades já foram avaliadas como a citotoxicidade contra leucemia, apresentando uma dose efetiva 50 ( $\text{DE}_{50}$ ) de  $4,0 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Numata *et al.*, 1989) e contra células de carcinoma colorretal e de mama ( $\text{IC}_{50} = 6,5$  e  $6,3 \mu\text{M}$ , respectivamente) (Lee *et al.*, 2005). O composto foi isolado a primeira vez em espécies de *Miconia*, embora outros derivados triterpênicos ligados ao grupo cumaroil já tenham sido isolados como: 3-(*E*)-*p*-cumaroil- $\alpha$ -amirina (**71**), ácido 3-*O-cis-p*-cumaroil maslínico (**78**) e ácido 3-*O-trans-p*-cumaroil maslínico (**79**).

Tabela 16- Sinais RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 do composto **IV** comparado com ácido  $3\beta$ -*O-trans-p*-cumaroil corosólico segundo dados da literatura e correlações HSQC e HMBC. *continua*

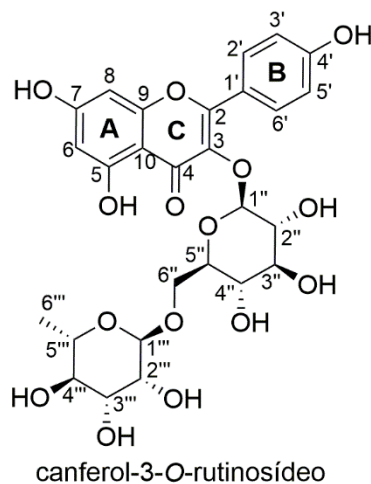
Posição	$\delta_{\text{c}}$ ppm DMSO- $d_6$ 100 MHz	$\delta_{\text{c}}$ ppm DMSO- $d_6$ 125MHz <sup>1</sup>	DEPT 135	HSQC $\delta$ ppm	HMBC
1	47,82	47,62	CH <sub>2</sub>	1,87–1,90; 0,97	
2	64,96	64,78	CH	3,67–3,71	H-3
3	83,80	83,61	CH	4,50–4,52	
4	39,69	39,00	C	–	H-3
5	54,57	54,39	CH	0,95	
6	18,06	17,88	CH <sub>2</sub>	1,42–1,56; 0,85	
7	32,66	32,47	CH <sub>2</sub>	1,42–1,56; 1,22–1,29	
8	40,6	41,71	C	–	H-11; H-27
9	47,00	46,87	CH	1,46–1,56	
10	37,66	37,48	C	–	
11	23,12	22,94	CH <sub>2</sub>	1,87– 1,90	H-12
12	124,53	124,35	CH	5,14	
13	138,51	138,31	C	–	
14	41,90	41,71	C	–	H-12
15	27,67	27,48	CH <sub>2</sub>	1,80; 1,04	
16	23,96	23,78	CH <sub>2</sub>	1,87–1,90; 1,42–1,56	
17	47,05	46,87	C	–	

Tabela 16- Sinais RMN  $^{13}\text{C}$  e DEPT 135 do composto **IV** comparado com ácido  $3\beta\text{-O-trans-}p\text{-cumaroil}$  corosólico segundo dados da literatura e correlações HSQC e HMBC. *conclusão*

Posição	$\delta_c$ ppm DMSO- $d_6$ 100 MHz	$\delta_c$ ppm DMSO- $d_6$ 125MHz <sup>1</sup>	DEPT 135	HSQC $\delta$ ppm	HMBC
18	52,55	52,36	CH	2,10	
19	38,66 <sup>a</sup>	38,40	CH	1,42–1,56; 0,95	
20	38,58 <sup>a</sup>	38,48	CH	1,42–1,56; 0,95	
21	30,34	30,15	CH <sub>2</sub>	1,42–1,56; 1,22–1,29	
22	36,48	36,29	CH <sub>2</sub>	1,42–1,56	
23	28,66	28,47	CH <sub>3</sub>	0,80	H-3
24	18,02	17,83	CH <sub>3</sub>	0,85	H-3
25	16,56	16,38	CH <sub>3</sub>	0,97	
26	17,20 <sup>b</sup>	16,88	CH <sub>3</sub>	0,76	
27	23,41	23,23	CH <sub>3</sub>	1,07	
28	178,47	178,25	C	–	
29	17,08 <sup>b</sup>	17,02	CH <sub>3</sub>	0,82	
30	21,23	21,05	CH <sub>3</sub>	0,92	
1'	166,85	166,65	C	–	H-3'; H-3
2'	115,31	115,11	CH	6,36	H-3'
3'	144,17	143,96	CH	7,50	H-2'';6''
1''	125,43	125,24	C	–	H-2'',6''; H-3'',5''; H-2'
2''; 6''	130,30	130,09	CH	7,52	H-3'
3''; 5''	115,94	115,75	CH	6,78	
4''	159,80	159,60	C	–	H-2'',6''; H-3'',5''

Nota: Letras iguais indicam que os sinais podem estar trocados.<sup>1</sup>Mangmool *et al.* (2021)

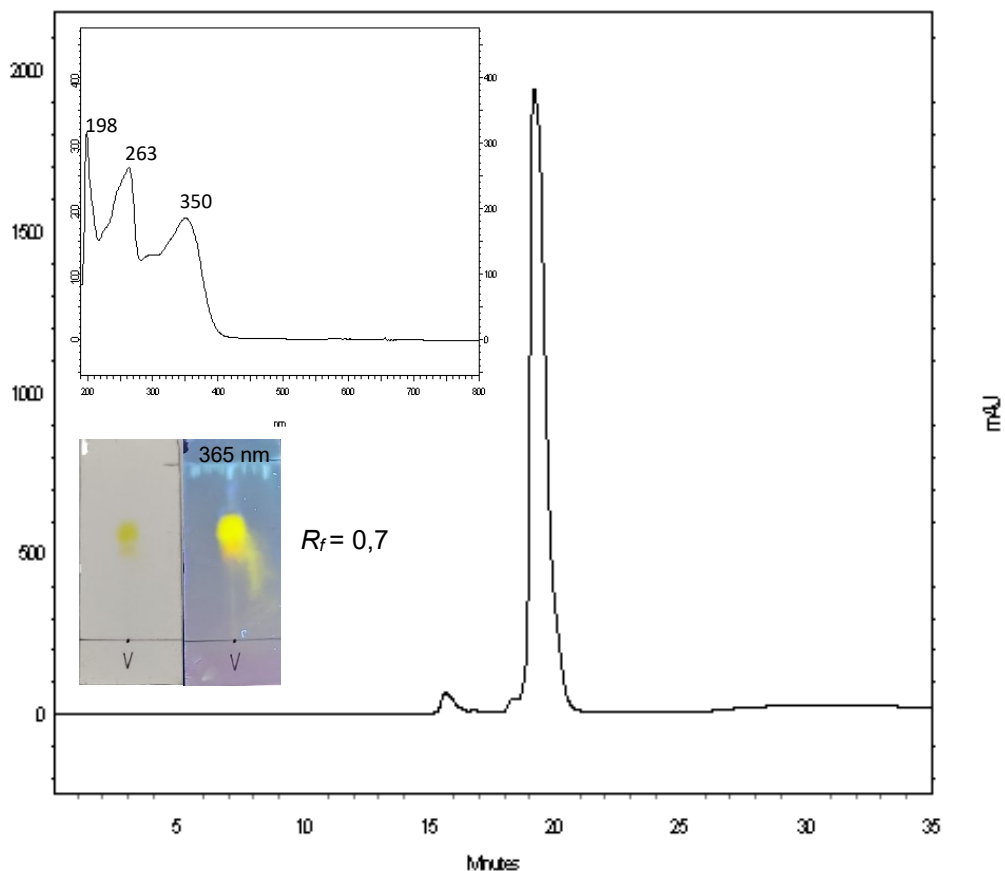
Fonte: a autora.

5.3.5 Identificação estrutural do composto **V** (canferol-3-O-rutinosídeo) isolado da PBFigura 60- Estrutura do composto **V**.

Fonte: a autora.

As partições PAE e PB apresentaram relevantes resultados biológicos (seção 5.5, página 202) entretanto, apenas a PB foi selecionada para o fracionamento devido a pouca quantidade de massa da PAE. Dessa forma, o composto **V** (PB59-pico6; 6,5 mg) (Figura 60), foi isolado da PB de *M. cuspidata*. O composto é um sólido amarelo amorfo, e quando aplicado na placa cromatográfica com sílica gel, desenvolvido com acetato de etila:H<sub>2</sub>O:ácido fórmico:ácido acético 10:2,6:1,1:1,1 e aspergido com o revelador NP/PEG, apresentou coloração amarela no visível e na câmara de luz UV-Vis (365 nm) indicando ser um flavonoide com  $R_f = 0,57$ . O cromatograma obtido por CLAE-DAD em 254 nm mostrou um sinal em  $t_R = 18,91$  min. O espectro UV-Vis apresentou duas bandas de absorção características de flavonoides. A banda I (350 nm) é afetada pela conjugação entre os anéis **C** e **B** através da ligação dupla entre C-2 e C-3. A banda II (263 nm) é afetada pela conjugação do anel **A** e seu padrão de substituição (Vihakas, 2014) (Figura 61).

Figura 61- Cromatograma obtido por CLAE-DAD 254 nm ( $t_R = 18,91$  min), espectro de UV-Vis e CCD do composto **IV**.



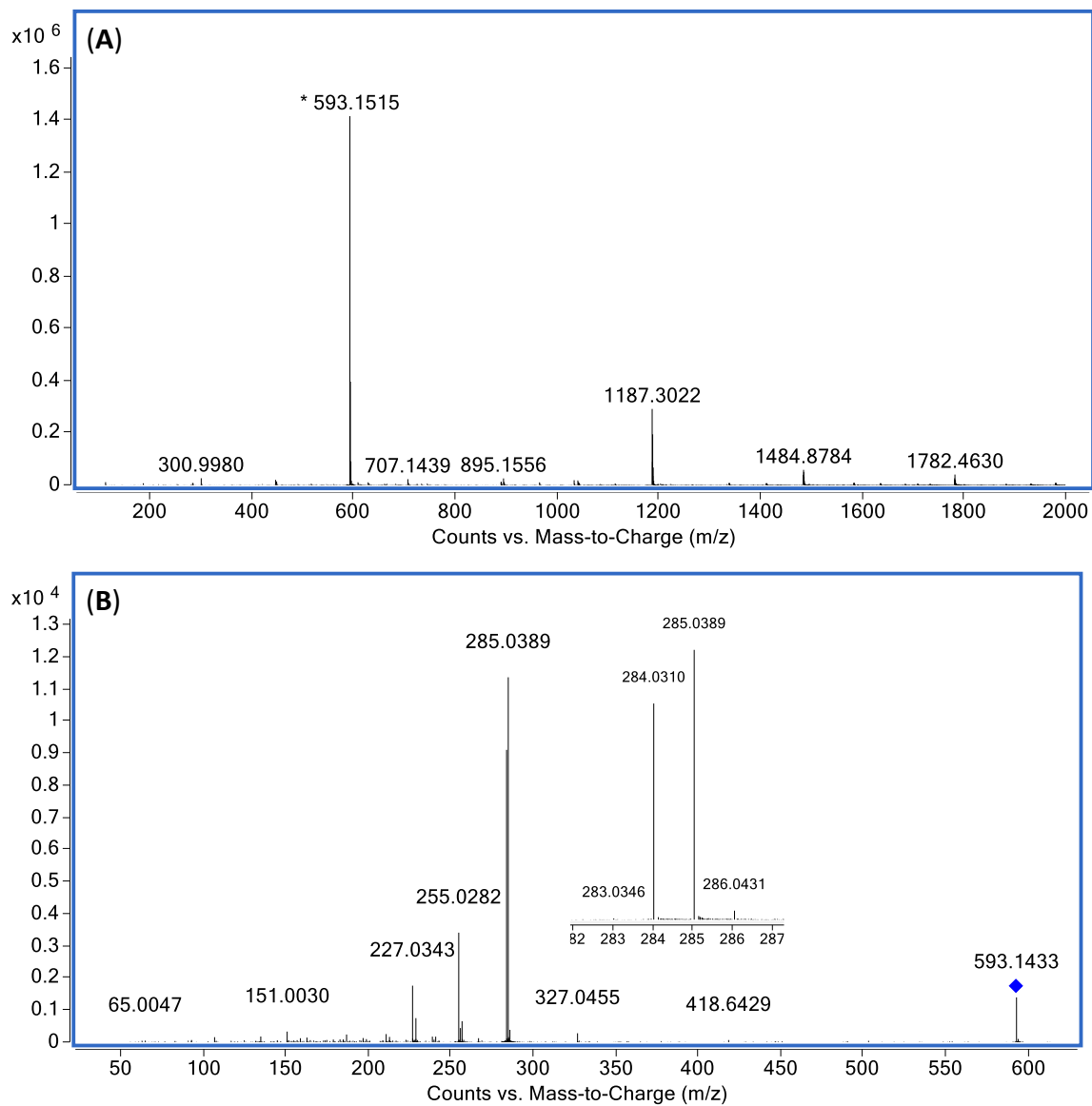
Condições (CLAE-DAD 2): coluna analítica C18, gradiente MeOH:H<sub>2</sub>O com ácido fórmico 0,1% 35 – 100% de MeOH (20 min), 100% de MeOH (25 min), 100 – 35% de MeOH (30 min), 35% de MeOH (35 min), C = 1 mg mL<sup>-1</sup>, fluxo 1 mL min<sup>-1</sup>; volume de injeção 20 µL. Condições CCD: acetato de etila:H<sub>2</sub>O:ácido fórmico:ácido acético 10:2,6:1,1:1,1; revelador NP/PEG.

Fonte: a autora.

A fração PB59-pico6 foi submetida a análise por CLAE-IES-EM/EM em alta resolução no modo negativo. O espectro em alta resolução mostrou o íon molecular  $m/z$  593,1515 ( $\Delta$  0,5 ppm, C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub>) (Figura 62-A). Através do espectro de massas sequencial do íon  $m/z$  593,1515 [M – H]<sup>-</sup> foi possível obter o espectro de massas em 25 eV da PB59-pico6 (Figura 62-B). O íon de fragmento  $m/z$  285 de maior intensidade representa a clivagem homolítica entre a ligação glicosídica do canferol e a glicose e o íon  $m/z$  284 representa clivagem heterolítica. Os íons  $m/z$  255 e  $m/z$  227 são sugeridos na literatura como perdas sucessivas de formaldeído (CH<sub>2</sub>O, 46 u) e CO (28 u), respectivamente que ocorrem a partir do íon  $m/z$  285 (March; Miao, 2004). Entretanto, não foram encontrados ou propostos algum mecanismo de fragmentação que justifiquem esses íons. O íon  $m/z$  151 é característico em flavonoides que ocorre

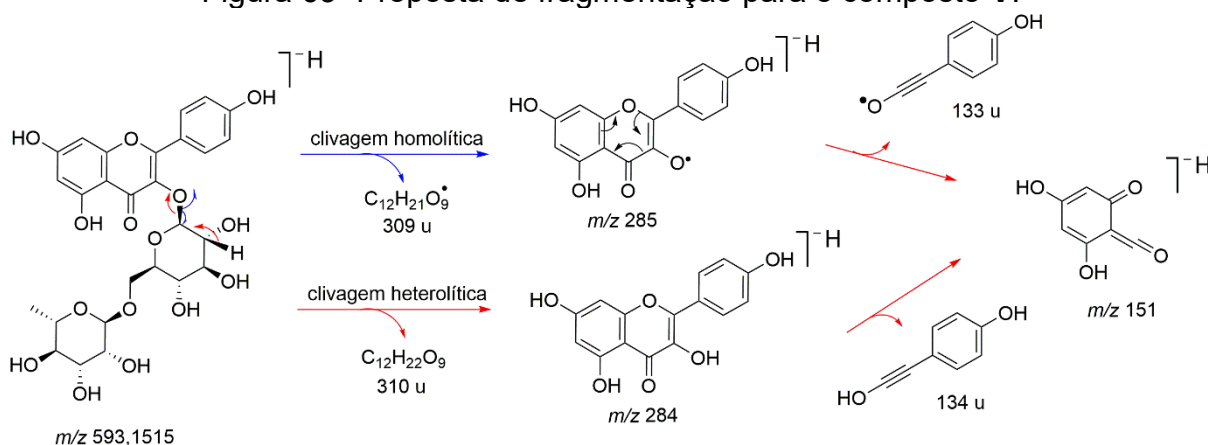
através da abertura do anel C pelo mecanismo retro-Diels-Alder (RDA) (Demarque *et al.*, 2016) (Figura 63).

Figura 62- Espectro de massas da PB59-pico 6 (A) EM-ESI  $m/z$  593,1515  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,72 min) em alta resolução (B) EM/EM 25 eV.



Condições CLAE: Coluna C18 (100 mm x 3,0 mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ); fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v v<sup>-1</sup>) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min).

Fonte: a autora.

Figura 63- Proposta de fragmentação para o composto **V**.

Fonte: a autora.

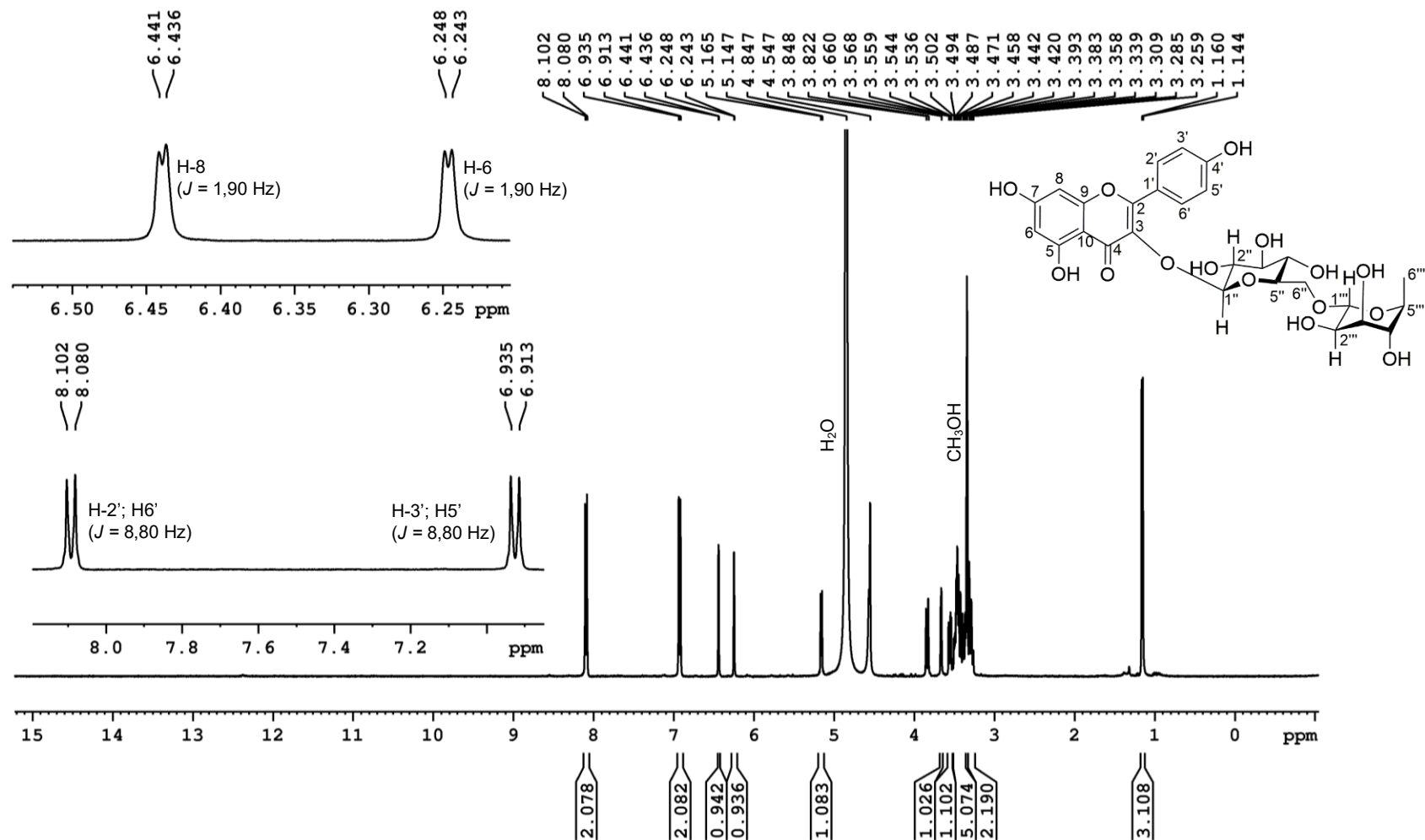
O RMN de  $^1H$  do composto **V** (6,5 mg) (Figuras 64, 65; Tabela 17), apresentou sinais característicos de flavonoides e açúcares. Na região de hidrogênios aromáticos foi observado o duplete em  $\delta$  8,08 ( $J = 8,80$  Hz) referente aos H-2' e H-6' que são equivalentes e estão acoplados em *orto* com H-3' e H-5' em  $\delta$  6,91 ( $J = 8,80$  Hz). O duplete em  $\delta$  6,43 ( $J = 1,90$  Hz) é referente ao H-8 que apresenta um acoplamento em meta com H-6 em  $\delta$  6,24 ( $J = 1,90$  Hz). Em relação aos sinais na região dos açúcares foi observado um duplete em  $\delta$  5,14 ( $J = 7,23$  Hz) que é referente ao hidrogênio do carbono anomérico H-1". A constante de acoplamento indica que o H-1" e H-2" estão em posição axiais. O H-1"" não se desdobrou e foi classificado como simpleto largo em  $\delta$  4,54. O duplete em  $\delta$  3,82 ( $J = 10,56$  Hz) é referente ao H-6", que são diastereotópicos por serem vizinhos de um carbono assimétrico C-5". Devido a isso, ocorre o desdobramento dos sinais, apresentando mais uma correlação com o multiplete  $\delta$  3,35 – 3,39.

O espectro de RMN de  $^{13}C$  apresentou sinais característicos de flavonoides glicosilados (Figuras 66, Tabela 18). O sinal em  $\delta$  180,28 é referente à carbonila C-4, os sinais  $\delta$  133,22 e  $\delta$  117,01 com maiores intensidades são referentes aos carbonos equivalentes C-2'; C-6' e C-3'; C-5', respectivamente. Os sinais em  $\delta$  69 – 79 indicaram a presença de dois glicosídeos e o sinal  $\delta$  18,75 referente ao C-6"" que é um  $CH_3$  e indicou a presença da ramnose. Os sinais dos demais carbonos foram atribuídos comparados com dados da literatura (Tabela 18). Através das correlações do mapa de contorno HMBC (Figura 67, Tabela 18), foi possível confirmar a estrutura do composto **V**. O duplete em  $\delta$  5,14 referente ao H-1" está correlacionado com  $\delta$  136,37

referente ao C-3 (<sup>3</sup>J) indicando a posição da ligação da glicose com o flavonoide e o sinal em  $\delta$  4,54 referente ao H-1''' da ramnose está acoplado com  $\delta$  69,43 referente ao C-6'' (<sup>3</sup>J) da glicose (Figura 68).

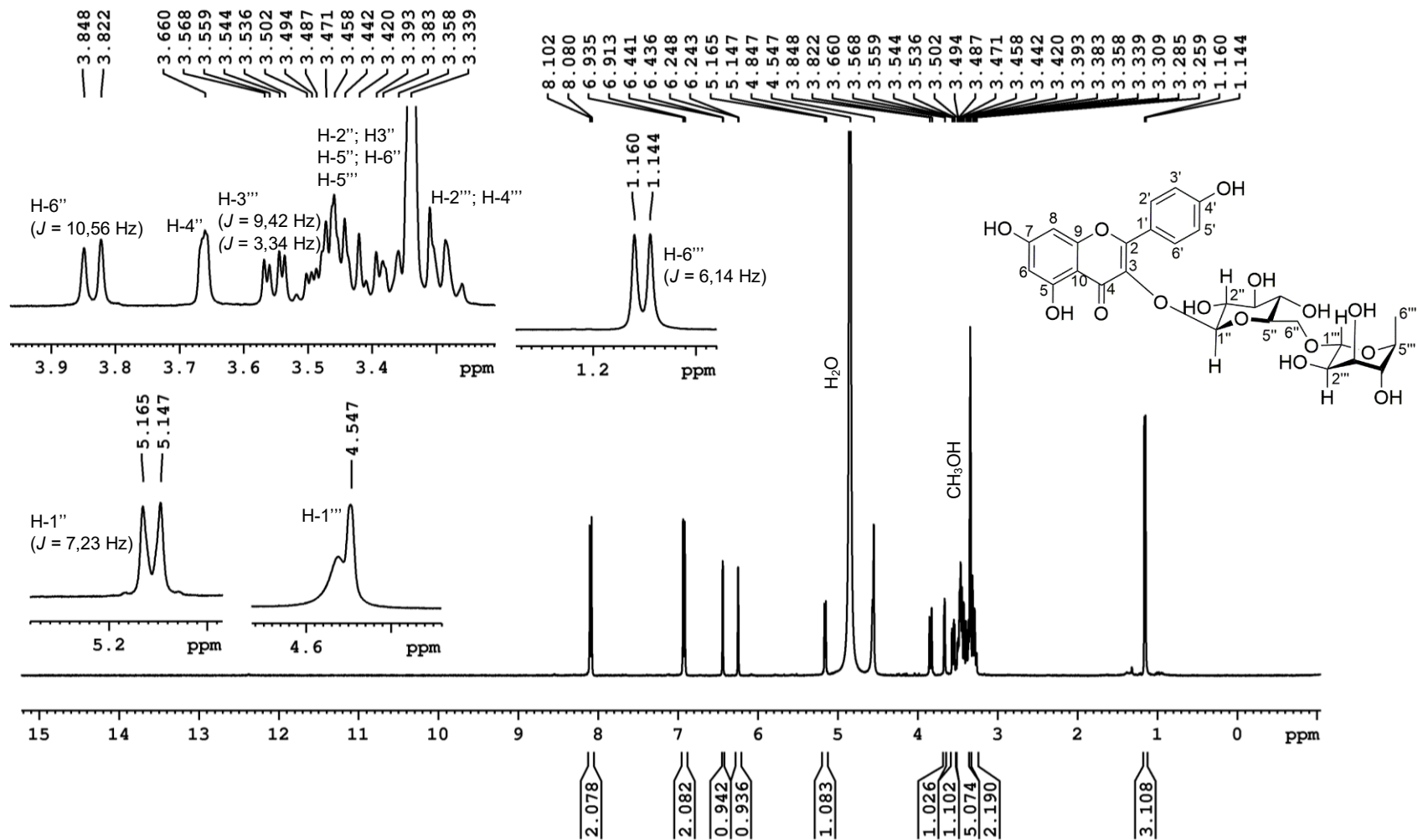
O canferol-3-O-rutinosídeo **V** está sendo relatado no gênero *Miconia* pela primeira vez, embora diversos derivados glicosilados de canferol já tenham sido identificados em espécies de *Miconia*, incluindo *M. alypifolia*, *M. cabucu*, *M. rubinosa* e *M. burchelli* (seção 2.1.2, página 43). A revisão de Zhou *et al.*, (2023) apresentou diversos alvos biológicos em que o canferol-3-O-rutinosídeo tem demonstrado potencial atividade como antiaterosclerótica, antidiabética, efeito protetor cerebral, hepatoprotetor, efeito anticancerígeno, cicatrizante de feridas, efeito cardioprotetor, atividade antiviral, efeito renoprotetor e antiadipogênico, colocando como um composto terapêutico multifacetado.



Figura 64- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **V**.

Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal de impureza de  $\text{CH}_3\text{OH}$  no  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta$  3,34), devido à ausência do sinal do TMS. O sinal em  $\delta$  4,84 é referente aos hidrogênios da água. Fonte: a autora.

Figura 65- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto **V**, ampliado na região  $\delta$  1,14 – 5,14.



Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal de impureza de  $\text{CH}_3\text{OH}$  no  $\text{CD}_3\text{OD}$  ( $\delta$  3,34), devido à ausência do sinal do TMS. O sinal em  $\delta$  4,84 é referente aos hidrogênios da água. Fonte: a autora.

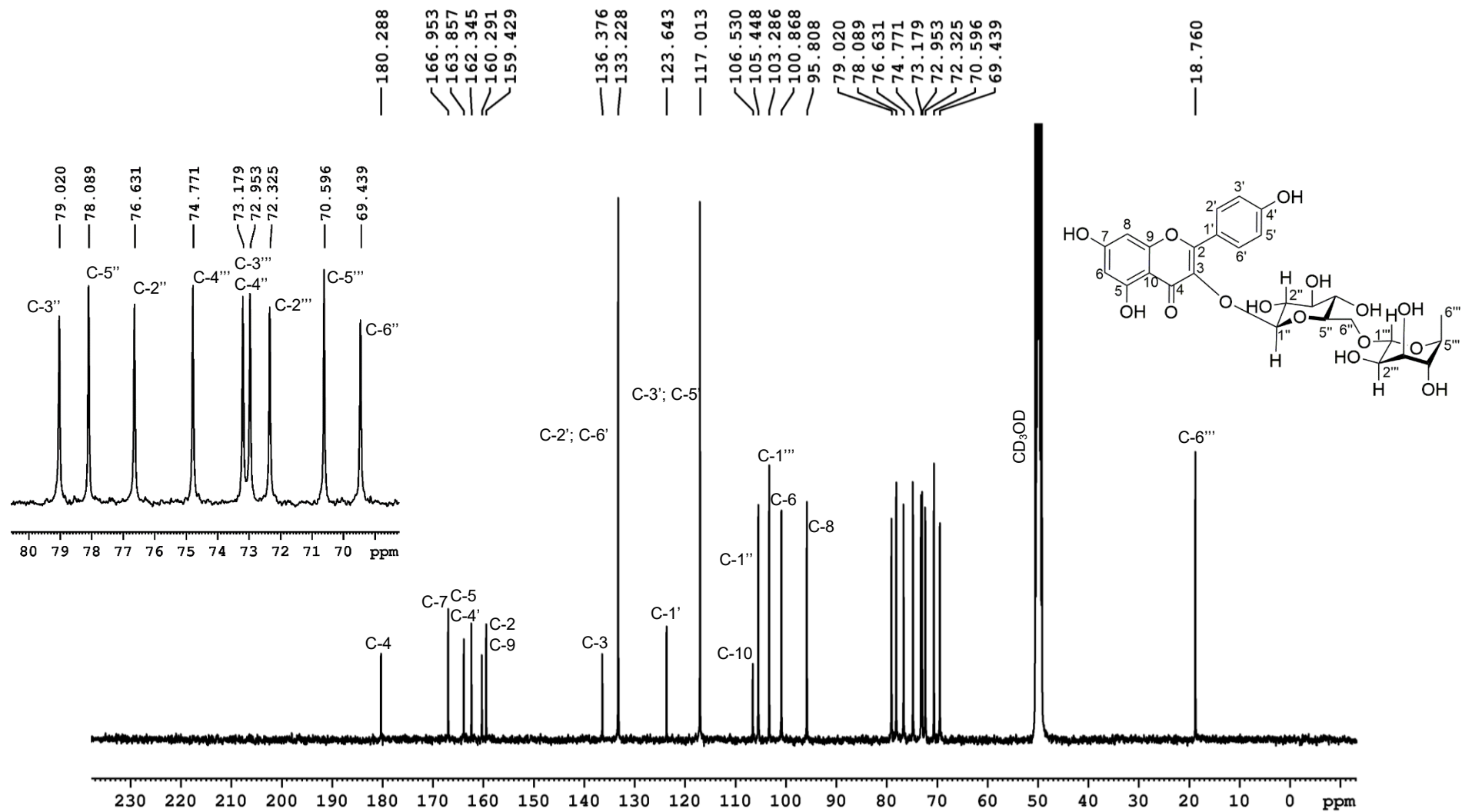
Tabela 17- Sinais de RMN de  $^1\text{H}$ , do composto **V** comparado com canferol-3-O-rutinosídeo com dados da literatura.

Posição	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) CD <sub>3</sub> OD 400MHz	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz; H) (CD <sub>3</sub> OD) 300 MHz <sup>1</sup>	$\delta_{\text{H}}$ ppm (mult*; J Hz) (DMSO- <i>d</i> <sub>6</sub> ) 400 MHz <sup>2</sup>
2 – 5	–		
6	6,24 (d; 1,90; 1H)	6,21 (d; 1,9; 1H)	6,22 (d; 2,1)
7	–		
8	6,43 (d; 1,90; 1H)	6,41 (d; 1,9; 1H)	6,33 (d; 2,1)
9 e 10	–		
1'	–	–	–
2' e 6'	8,08 (d; 8,80 2H)	8,06 (d; 8,8; 2H)	8,19 (d; 8,7)
3' e 5'	6,91 (d; 8,80; 2H)	6,88 (d; 8,8; 2H)	6,92 (d; 8,7)
1''	5,14 (d; 7,23; 1H)	5,12 (d; 7,2; 1H)	5,02 (d; 7,8)
2''	3,41–3,50 (m)		
3''	3,41–3,50 (m)		
4''	3,66 (sl)		3,15 – 3,90 (m)
5''	3,35–3,39 (m)		
6''	3,82 (d; 10,56; 2H) 3,35–3,39 (m)		
1'''	4,54 (sl, 1H)	4,51 (s; 1H)	4,45 (d; 1,8)
2'''	3,25–3,30 (m)		3,15 – 3,90 (m)
3'''	3,53 (dd; 9,42; 3,34)		
4'''	3,25–3,30 (m)		
5'''	3,41–3,50 (m)		
6'''	1,14 (d; 6,14; 3H)	0,88 (s; 3H)	1,09 (d; 6,1)

Nota: \*multiplicidade dos sinais: s = simpleto; sl = simpleto largo; m = multipeto; d = dupeto; dd = duplo dupeto. <sup>1</sup>Do Nascimento *et al.*, (2018a). <sup>2</sup>Akkol *et al.*, (2015).

Fonte: a autora.

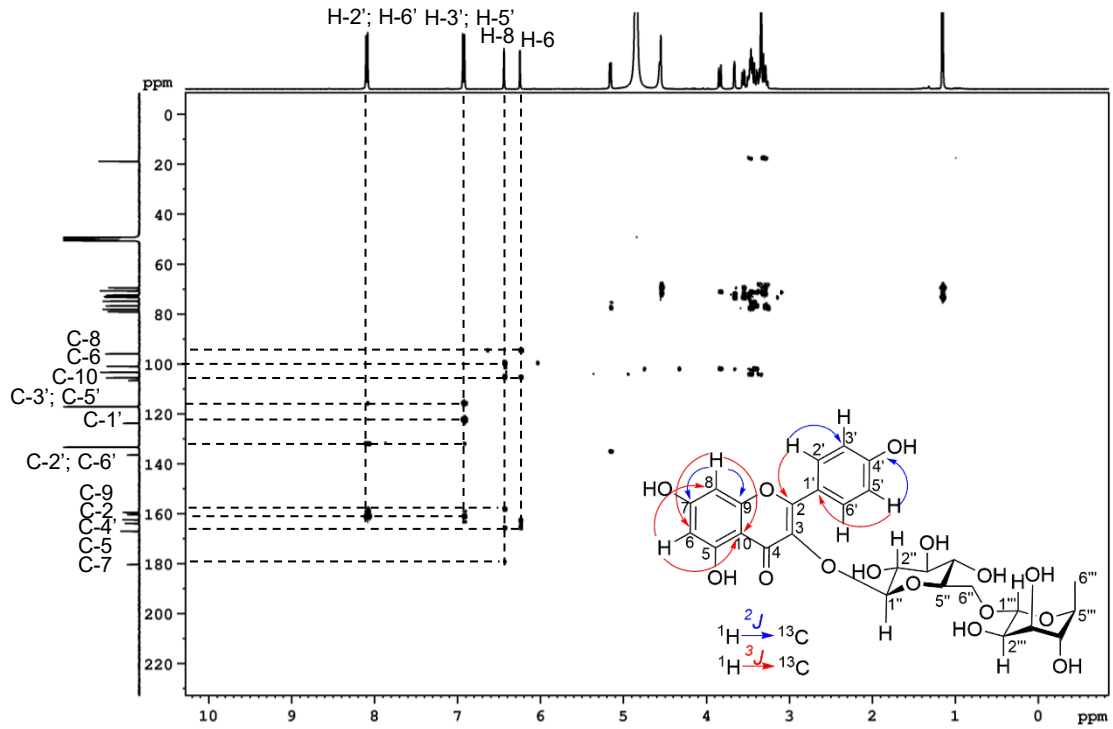
Figura 66- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  (100 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ ) do composto V.



Nota: os deslocamentos químicos foram estabelecidos em relação sinal em  $\delta$  49,86 referente ao solvente  $\text{CD}_3\text{OD}$ .

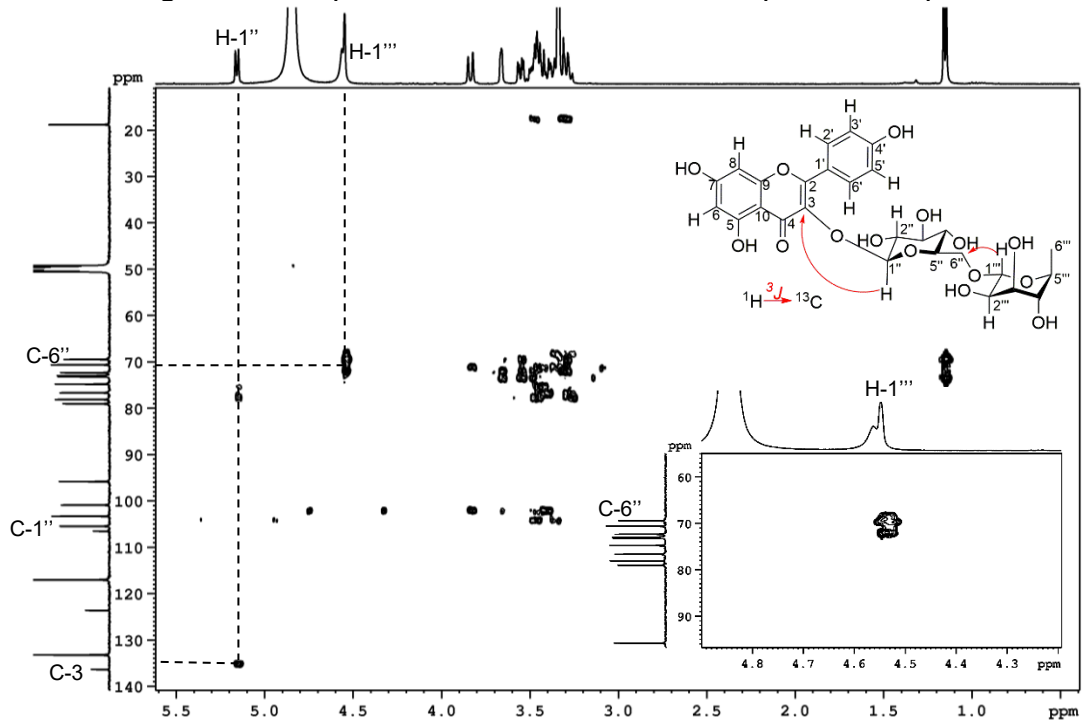
Fonte: a autora.

Figura 67- Mapa de contorno HMBC do composto V.



Fonte: a autora.

Figura 68- Mapa de contorno HMBC do composto V ampliado.



Fonte: a autora.

Tabela 18- Sinais de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **V** comparado com canferol-3-O-rutinosídeo segundo dados da literatura e correlações do mapa de contorno HMBC.

<b>Posição</b>	<b><math>\delta_c</math> ppm CD<sub>3</sub>OD 100 MHz</b>	<b><math>\delta_c</math> ppm CD<sub>3</sub>OD 75 MHz<sup>2</sup></b>	<b><math>\delta_c</math> ppm DMSO-<i>d</i><sub>6</sub> 100 MHz<sup>2</sup></b>	<b>HMBC</b>
2	160,29	159,58	155,98	H-2'; H-6'
3	136,37	135,68	134,58	H-1''
4	180,28	179,57	177,23	
5	163,95	163,15	162,04	H-6
6	100,86	100,15	98,88	H-8
7	166,95	166,16	163,31	H-8; H-6
8	95,80	98,09	93,98	H-6
9	159,42	158,71	156,82	H-8
10	106,53	105,85	104,79	H-8; H-6
1'	123,64	121,00	121,39	H-3'; H-5'
2'; 6'	133,22	132,51	130,76	
3'; 5'	117,01	116,30	113,40	H-2'; H-3'
4'	162,34	161,62	160,92	H-3'; H-5'
1''	105,44	104,77	102,11	
2''	76,63	74,07	74,83	
3''	79,02	78,32	75,48	
4''	72,95	71,62	69,23	
5''	78,08	78,05	77,65	
6''	69,43	68,74	67,08	H-1'''
1'''	103,28	102,58	100,00	H-6''
2'''	72,32	72,25	70,89	
3'''	73,17	72,49	72,23	
4'''	74,77	73,62	73,46	
5'''	70,59	69,89	67,88	H-1''
6'''	18,75	18,05	18,12	

Nota: <sup>1</sup>Do Nascimento *et al.*, (2018a). <sup>2</sup>Akkol *et al.*, (2015).

Fonte: a autora.

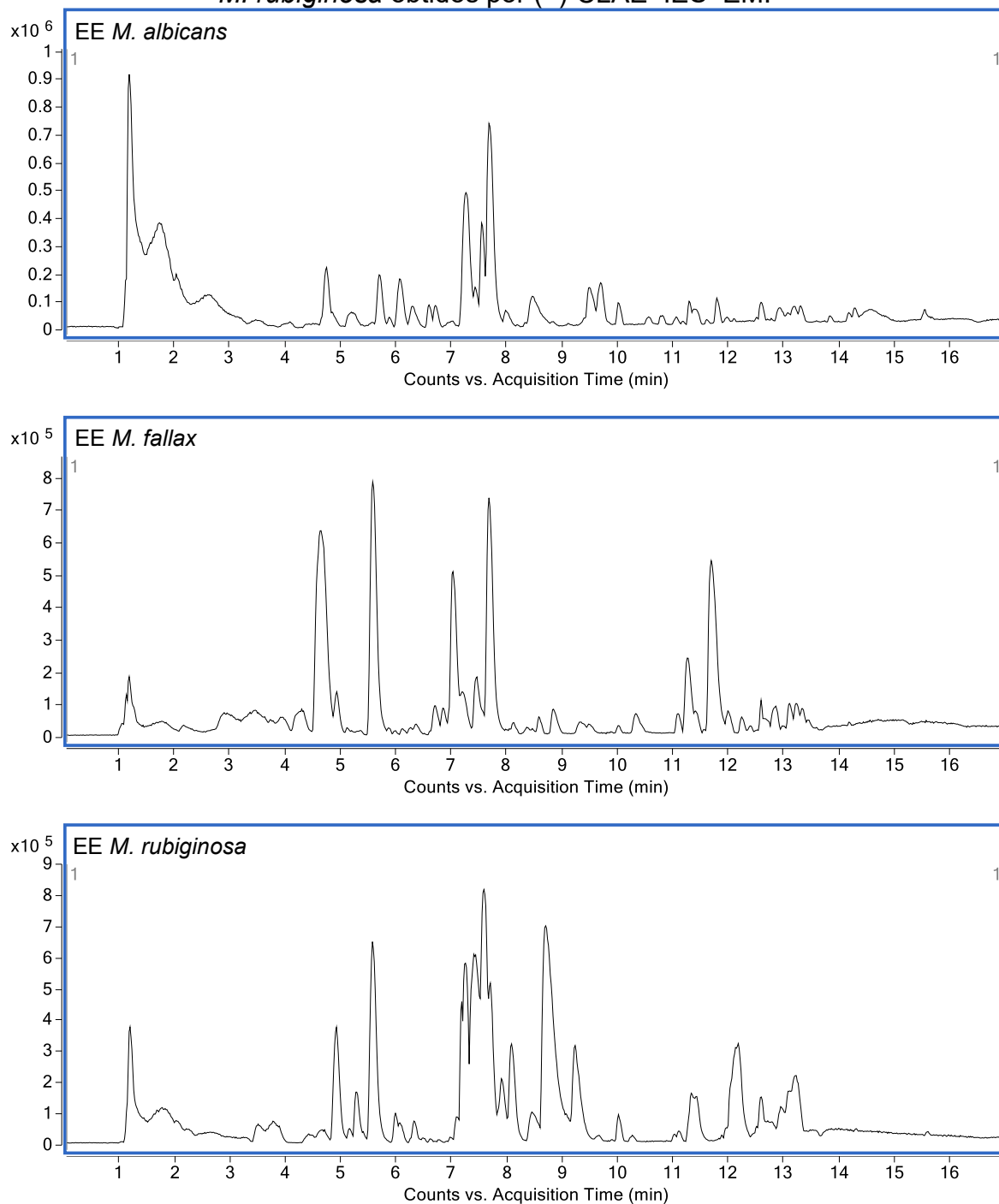
#### 5.4 ANOTAÇÃO DOS COMPOSTOS PRESENTES NOS EE DE ESPÉCIES DE *Miconia* e partições de *M. cuspidata* por CLAE-IES-EM/EM

Os EE das nove espécies de *Miconia* e as partições de *M. cuspidata* foram analisados por CLAE-IES-EM/EM, e os cromatogramas de pico base (BPC) foram obtidos no modo positivo e negativo. Como os cromatogramas no modo negativo apresentaram maiores quantidades de íons (Figuras 69 – 72), a anotação foi realizada nesse modo. Para a anotação dos compostos, foram selecionados os EE e as partições que apresentaram as melhores atividades biológicas (seção 5.5, página 202), as quais foram os EE de *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. affinis*, *M. cuspidata*, e as PAE e PB provenientes de *M. cuspidata*. A Tabela 19 apresenta os compostos anotados e as amostras nas quais foram encontrados, enquanto as Figuras 74 – 77 mostram a estrutura destes compostos. Os espectros EM-IES-EM/EM dos compostos anotados estão apresentados no Apêndice A.

As partições PAE e PB apresentam um perfil químico semelhante ao EE de *M. cuspidata* (Figura 73). A anotação dos compostos presentes nessas amostras foi realizada mediante a comparação dos íons  $m/z$  e dos íons fragmentados com os compostos presentes no EE de *M. cuspidata* e nos EE das outras espécies analisadas.

A análise por CLAE-IES-EM de algumas espécies de *Miconia* são apresentadas na literatura: os extratos etanólico (Quintans-Júnior *et al.*, 2020), aquoso (Dembogurski *et al.*, 2023), acetato de etila (Lima *et al.*, 2018), aquoso e etanólico das folhas de *M. albicans* (Manzano *et al.*, 2022). O extrato hidroalcolólico das folhas e caules (Do Nascimento *et al.*, 2023) e o extrato metanólico dos frutos de *M. albicans* (Corrêa *et al.*, 2021). O extrato etanólico (Gontijo *et al.*, 2019b), aquoso (Gontijo *et al.*, 2019a) e as frações ativas de *M. latecrenata* (Rodrigues *et al.*, 2020). O extrato aquoso das folhas *M. chamissois* (Ferreira *et al.*, 2022a; Silva *et al.*, 2023b) e o extrato metanólico das folhas de *M. minutiflora* (Gatis-Carrazzoni *et al.*, 2018). Nesses trabalhos foram anotados principalmente compostos fenólicos incluído ácidos fenólicos, flavonoides, taninos hidrolisados, proantocianidinas e triterpenos. A composição química das espécies *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. affinis* e *M. cuspidata* estão sendo estudadas por CLAE-IES-EM/EM pela primeira vez.

Figura 69- Cromatogramas de pico base (BPC) dos EE de *M. albicans*, *M. fallax* e *M. rubiginosa* obtidos por (-)-CLAE-IES-EM.

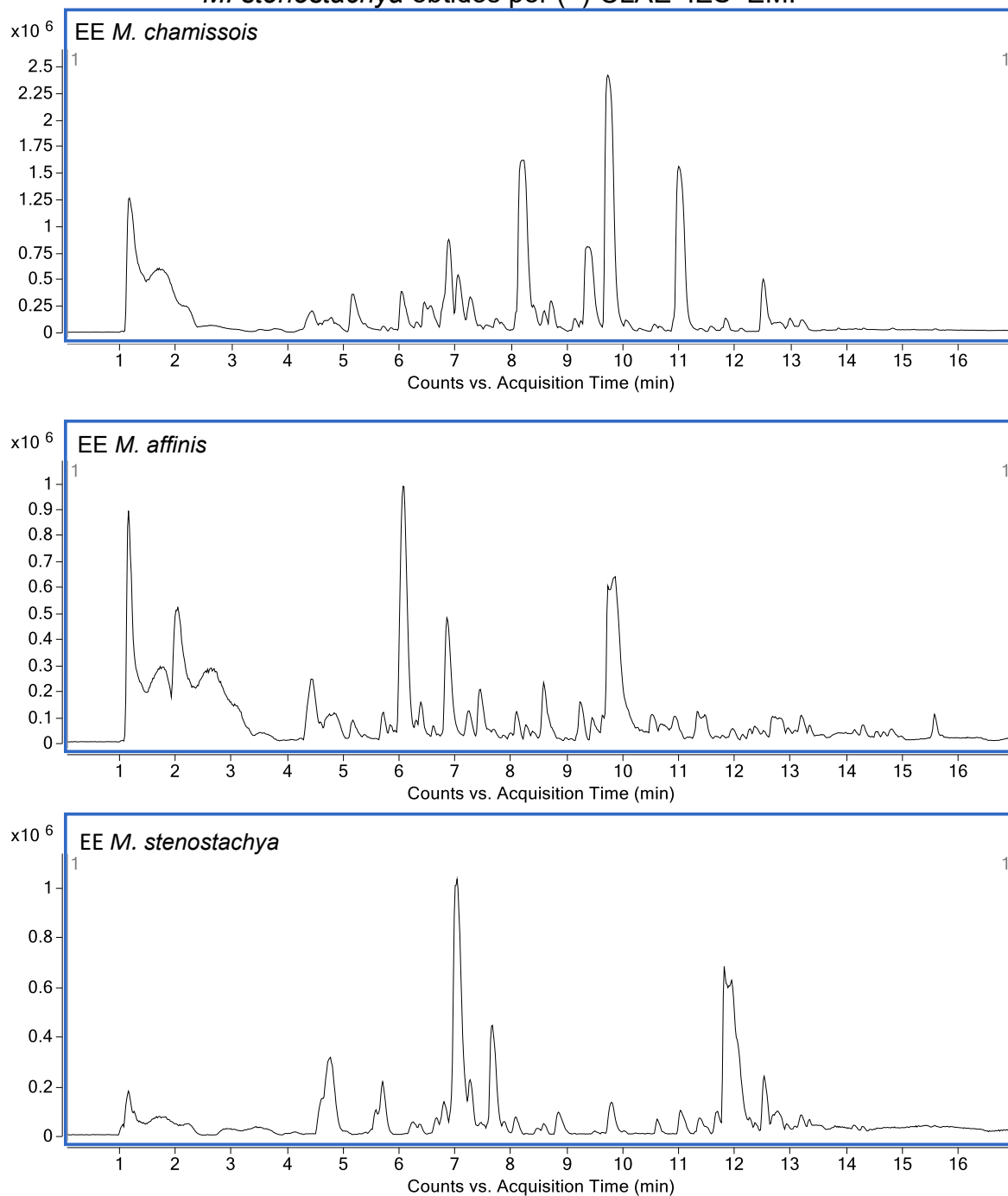


Condições CLAE: Coluna C18 (100 mm x 3,0 mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ); fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v v<sup>-1</sup>) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min).

Fonte: a autora.



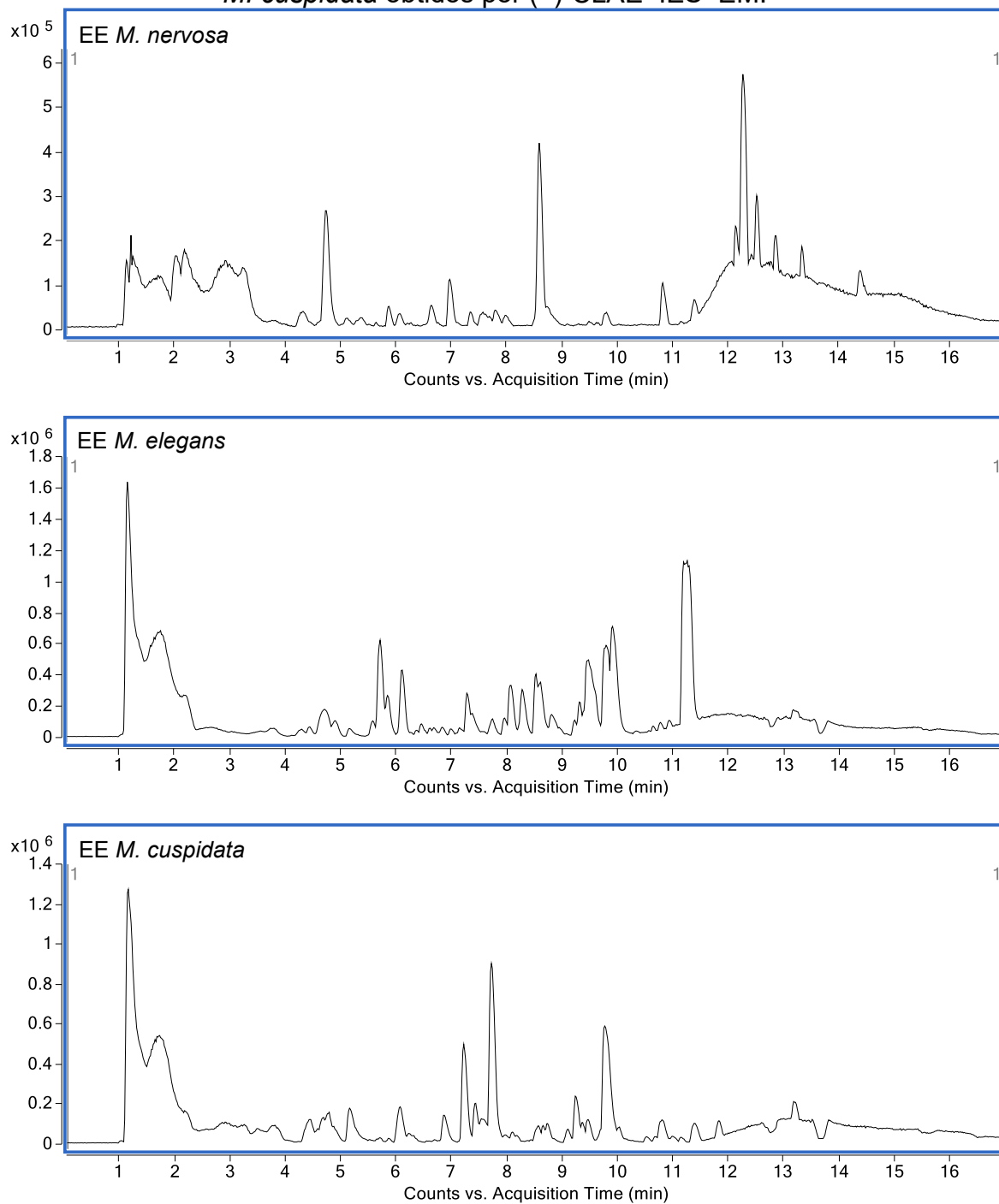
Figura 70- Cromatogramas de pico base (BPC) do EE de *M. chamissois*, *M. affinis*, e *M. stenostachya* obtidos por (-)-CLAE-IES-EM.



Condições CLAE: Coluna C18 (100 mm x 3,0 mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ); fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v v<sup>-1</sup>) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min).

Fonte: a autora.

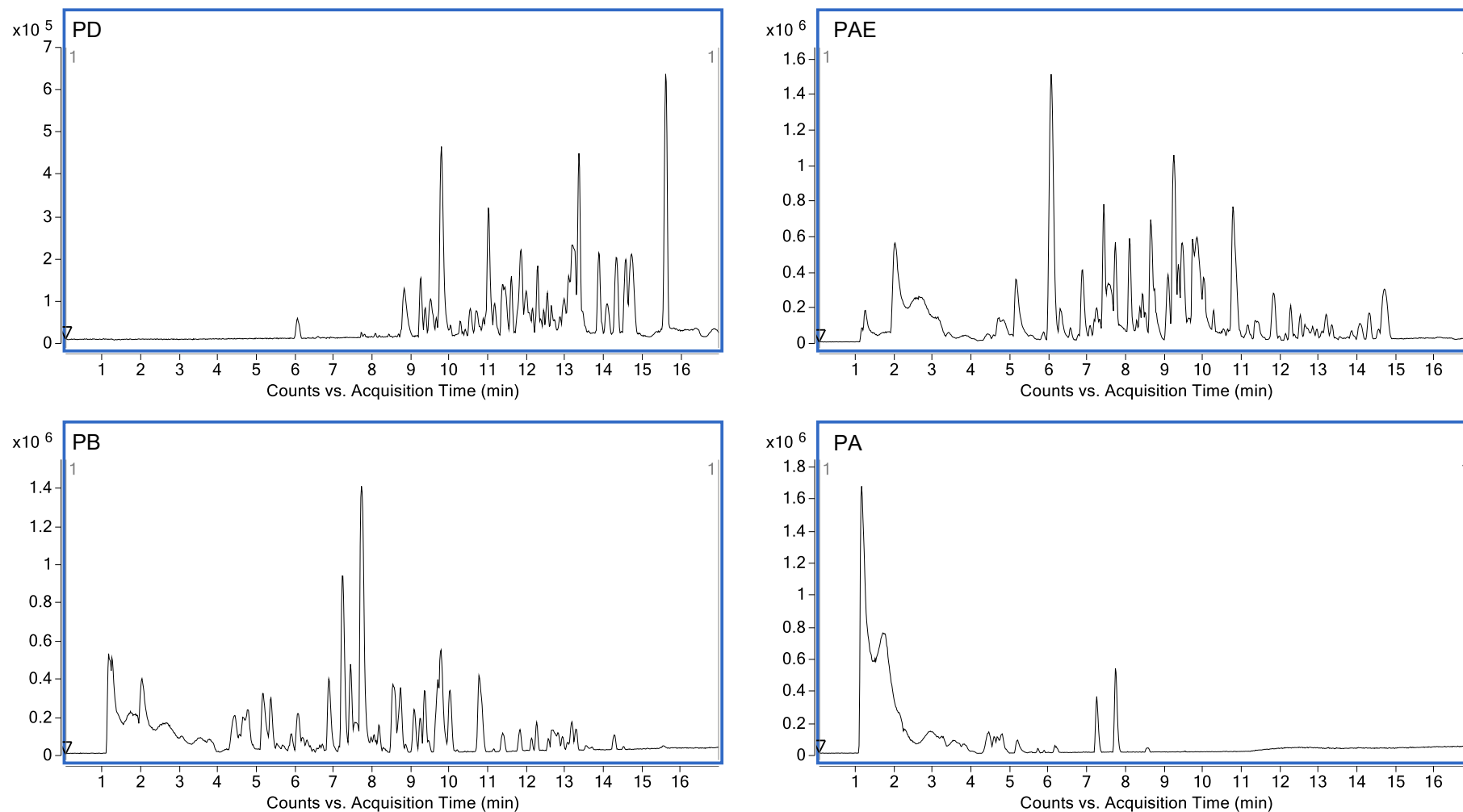
Figura 71- Cromatogramas de pico base (BPC) do EE de *M. nervosa*, *M. elegans*, e *M. cuspidata* obtidos por (-)-CLAE-IES-EM.



Condições CLAE: Coluna C18 (100 mm x 3,0 mm, 2,7  $\mu\text{m}$ ); fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v v<sup>-1</sup>) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min).

Fonte: a autora.

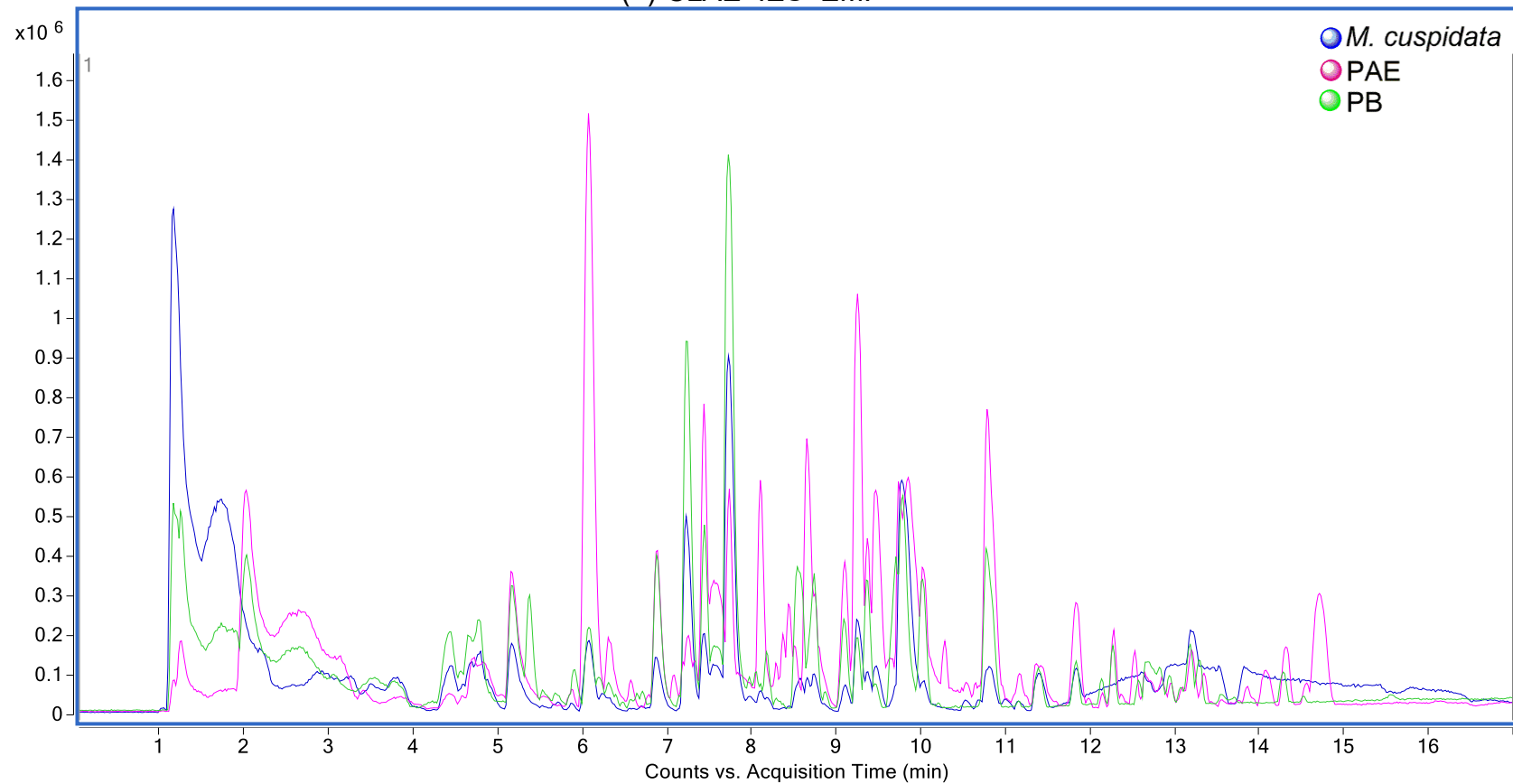
Figura 72- Cromatograma de pico base (BPC) das partições de *M. cuspidata* obtidos por (-)-CLAE-IES-EM.



Nota: PD = partição diclorometano. PAE = partição acetato de etila. PB = partição *n*-butanol. PA = partição aquosa. Condições CLAE: Coluna C18 (100 mm x 3,0 mm, 2,7  $\mu$ m); fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v v<sup>-1</sup>) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min).

Fonte: a autora.

Figura 73- Sobreposição dos cromatogramas de pico base (BPC) do EE e das partições de *M. cuspidata* obtidos por (-)-CLAE-IES-EM.



Condições CLAE: Coluna C18 (100 mm x 3,0 mm, 2,7  $\mu$ m); fase móvel: água acidificada com ácido fórmico (0,1% v v<sup>-1</sup>) (A) e metanol (B), com o gradiente: 10% de B (0 min), 98% de B (0 – 15 min); 100% de B (15 – 17 min).

Fonte: a autora.

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
1,16	191,0568	191,0561	3,66	20 eV: 173, 127, 109, 93, <b>85</b>	C <sub>7</sub> H <sub>12</sub> O <sub>6</sub>	ácido quínico ( <b>108</b> ) <sup>a</sup>	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	(Gouveia; Castilho, 2010; Corrêa <i>et al.</i> , 2021)
1,31	173,0458	173,0455	1,73	10 eV: 155, 137, 111, <b>93</b> , 73	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	ácido chiquímico ( <b>109</b> ) <sup>b</sup>	2, 5, 9, PAE9, PB9	(Nurazah <i>et al.</i> , 2017)
2,06	169,0148	169,0142	3,55	15 eV: <b>125</b> , 97, 79, 69	C <sub>7</sub> H <sub>6</sub> O <sub>5</sub>	ácido gálico ( <b>17</b> ) <sup>c</sup>	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Corrêa <i>et al.</i> , 2021)
2,10	609,1271	609,1250	3,45	20 eV: 441, <b>423</b> , 305, 177,125	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	(epi)galocatequin→ (epi)galocatequina ( <b>110</b> ) <sup>d</sup>	2	(Jaiswal; Jayasinghe; Kuhnert, 2012; Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
2,52	783,0685	783,0686	-0,13	30 eV: 481, <b>301</b> , 275	C <sub>34</sub> H <sub>24</sub> O <sub>22</sub>	pedunculagina isômero I ( <b>111</b> ) <sup>e</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Gontijo <i>et al.</i> , 2019a)
	933,0634	933,0640	0,64	30 eV: 631, 451, 301	C <sub>41</sub> H <sub>26</sub> O <sub>26</sub>	2-O-galoilpunicalina isômero I ( <b>112</b> ) <sup>e</sup>	3, 5, 9	(Singh <i>et al.</i> , 2016)
	466,0289 <sup>p</sup>	466,0283	1,28	20 eV: 457, 425, 301, <b>275</b>				
2,94	305,0667	305,0667	0,00	20 eV: 261, 221, 219, 179, 167, 137, <b>125</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	(epi)galocatequina isômero I ( <b>113</b> ) <sup>f</sup>	2	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
3,51	783,0680	783,0686	-0,76	30 eV: 481, <b>301</b> , 275	C <sub>34</sub> H <sub>24</sub> O <sub>22</sub>	pedunculagina isômero II ( <b>114</b> ) <sup>e</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Gontijo <i>et al.</i> , 2019a)
	961,0878	–	–	30 eV: <b>915</b> , 871, 613, 569, 489, 301	–	n.i	3, 9, PAE9, PB9	–
	480,0426 <sup>p</sup>	–	–	15 eV: 467, <b>457</b> , 301, 275, 249				
3,75	593,1308	593,1301	1,18	20 eV: 467, 425, <b>407</b> , 305, 303 289, 177, 125	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	(epi)galocatequina→ (epi)catequina ( <b>115</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
4,09	933,0624	933,0640	-1,71	30 eV: 631, 451, 301	C <sub>41</sub> H <sub>26</sub> O <sub>26</sub>	2-O-galoilpunicalina isômero II ( <b>116</b> ) <sup>e</sup>	9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016)
	466,0283 <sup>p</sup>	466,0283	0,00	20 eV: 450, 425, 301, <b>275</b>				
4,22	469,0049	469,0047	0,43	30 eV: <b>425</b> , 407, 379, 299, 300, 301, 275	C <sub>21</sub> H <sub>10</sub> O <sub>13</sub>	dilactona de ácido valoneico ( <b>117</b> ) <sup>e</sup>	9, PAE9, PB9	(Da Silva <i>et al.</i> , 2018)
	633,0752	633,0733	3,00	30 eV: <b>301</b> , 275, 169	C <sub>27</sub> H <sub>22</sub> O <sub>18</sub>	galoil HHDP glicose ( <b>118</b> ) <sup>e</sup>	3, 5, 9, PB9	(Mena <i>et al.</i> , 2012; Singh <i>et al.</i> , 2016)
	593,1316	593,1301	2,53	20 eV: 467, 441, <b>423</b> ...	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	(epi)catequina→(epi) galocatequina ( <b>119</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
4,22	593,1316	593,1301	2,53	....305, 289, 287, 125	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>13</sub>	(epi)catequina→(epi) galocatequina ( <b>119</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
4,22	897,1888	897,1884	0,44	15 eV: 729, 711, 609, 591, 305, 169	C <sub>45</sub> H <sub>38</sub> O <sub>20</sub>	(epi)galocatequina→ (epi)galocatequina→ (epi)catequina ( <b>120</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
4,41	285,0615	285,0616	-0,35	20 eV: 153, 152, 109, <b>108</b>	C <sub>12</sub> H <sub>14</sub> O <sub>8</sub>	ácido di-hidroxiben- zoico pentosídeo ( <b>121</b> ) <sup>c</sup>	2, 5, 9, PAE9, PB9	(Bartsch <i>et al.</i> , 2010; Mekky <i>et al.</i> , 2015)
	935,0792	935,0796	-0,43	30 eV: 873, 783, <b>633</b> , 571, 481, 301, 299, 275	C <sub>41</sub> H <sub>28</sub> O <sub>26</sub>	casuarictina ( <b>62</b> ) ou casuarinina isômero I ( <b>122</b> ) <sup>e</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Gatis- Carrazzoni <i>et al.</i> , 2018)
	467,0367 <sup>p</sup>	467,0362	1,01	25 eV: 301, 275, <b>169</b> , 125				
4,57	953,0906	953,0902	0,42	–	C <sub>41</sub> H <sub>30</sub> O <sub>27</sub>	ácido chebulágico ( <b>123</b> ) <sup>e</sup>	9, PB9	(Moilanen; Sinkkonen; Salminen, 2013)
	476,0413 <sup>p</sup>	476,0417	-0,84	–				
	865,1999	865,1985	1,62	–	C <sub>45</sub> H <sub>38</sub> O <sub>18</sub>	(epi)catequina→(epi) catequina→(epi)cate quina isômero I ( <b>124</b> ) <sup>d</sup>	3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
4,67	305,0670	305,0667	0,98	20 eV: 261, 219, 179, 167, 165, <b>125</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>7</sub>	(epi)galocatequina isômero II ( <b>125</b> ) <sup>f</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019; De Moura Martins <i>et al.</i> , 2020)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
4,69	1153,2604	1153,2619	-1,30	–	C <sub>60</sub> H <sub>50</sub> O <sub>24</sub>	tetrâmero de (epi)catequina ( <b>126</b> ) <sup>d</sup>	3	(Ben Said <i>et al.</i> , 2017)
	576,1286 <sup>P</sup>	576,1273	-2,26	20 eV: 449, 407, 287, 151, <b>125</b>				
4,70	183,0298	183,0299	-0,54	20 eV: 168, <b>124</b> , 78	C <sub>8</sub> H <sub>8</sub> O <sub>5</sub>	galato de metila ( <b>127</b> ) <sup>c</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Corrêa <i>et al.</i> , 2021)
4,79	289,0718	289,0718	0,00	20 eV: 245, 203, 187, 151, 137, 125, 123, <b>109</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	catequina ( <b>128</b> ) <sup>f</sup>	2, 3	(Mena <i>et al.</i> , 2012; Nascimento <i>et al.</i> , 2020)
4,99	577,1367	577,1351	2,77	20 eV: 451, 425, 407, <b>289</b> , 125	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	(epi)catequina- (epi)catequina isômero I ( <b>129</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Sobeh <i>et al.</i> , 2018)
5,07	325,0933	325,0929	1,23	10 eV: <b>163</b> , 145,119	C <sub>15</sub> H <sub>18</sub> O <sub>8</sub>	ácido <i>p</i> -cumárico hexosídeo ( <b>130</b> ) <sup>c</sup>	3	(Abu-Reidah <i>et al.</i> , 2015)
5,12	881,1957	881,1935	2,50	20 eV: 729, 577, 303	C <sub>45</sub> H <sub>38</sub> O <sub>19</sub>	(epi)catequina→(epi) catequina→(epi)galo- catequina ( <b>131</b> ) <sup>d</sup>	2	(Tala <i>et al.</i> , 2013)
5,14	935,0782	935,0796	-1,49	30 eV: <b>633</b> , 301	C <sub>41</sub> H <sub>28</sub> O <sub>26</sub>	casuarictina ( <b>62</b> ) <sup>e</sup> ou casuarinina isômero II ( <b>122</b> ) <sup>e</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Gatis- Carrazzoni <i>et al.</i> , 2018; Medic <i>et al.</i> , 2021)
	467,0373 <sup>P</sup>	467,0362	2,35	20 eV: 391, <b>301</b> , 275, 169, 125				



Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
5,32	865,1994	865,1985	1,04	30 eV: 739, 695, 577, 413, <b>287</b> , 125	C <sub>45</sub> H <sub>38</sub> O <sub>18</sub>	(epi)catequina→(epi) catequina→(epi) catequina isômero II ( <b>132</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
5,39	483,0798	483,0780	3,73	25 eV: 331, 313, <b>169</b> , 125	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>14</sub>	digaloil hexosídeo ( <b>133</b> ) <sup>g</sup>	5	(Mena <i>et al.</i> , 2012)
5,42	635,0910	635,0898	1,89	30 eV: 483, <b>465</b> , 423, 313, 295, 169	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>18</sub>	trigaloil glicose isômero I ( <b>134</b> ) <sup>g</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Hooi Poay; Sui Kiong; Cheng Hock, 2011; Singh <i>et al.</i> , 2016)
5,44	1441,3191	1441,3253	-4,37	–	C <sub>75</sub> H <sub>62</sub> O <sub>30</sub>	pentâmero de (epi)catequina ( <b>135</b> ) <sup>d</sup>	3	(López-Cobo <i>et al.</i> , 2016)
	720,1621 <sup>p</sup>	720,1590	4,30	25 eV: 577, 449, 423, 407, <b>289</b> , 287, 245, 179, 161, 125				
5,54	785,0851	785,0843	1,02	30 eV: 633, 475, 465, <b>301</b> , 275	C <sub>34</sub> H <sub>26</sub> O <sub>22</sub>	telimagrandina I ( <b>136</b> ) <sup>e</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016)
	392,0388 <sup>p</sup>	392,0385	0,76	15 eV: <b>316</b> , 301, 169, 125				
5,62	289,0719	289,0718	0,35	20 eV: 245, 221, 203, 187, 151, 137, 125, 123, <b>109</b>	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>6</sub>	epicatequina ( <b>29</b> ) <sup>f</sup>	2, 3	(Mena <i>et al.</i> , 2012; Nascimento <i>et al.</i> , 2020)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
5,73	387,1664	387,1661	0,77	20 eV: 207, 163, 101, 89, <b>59</b>	C <sub>18</sub> H <sub>28</sub> O <sub>9</sub>	glicosídeo de ácido tuberônico ( <b>139</b> ) <sup>h</sup>	3, 5, 9, PB9	(Sousa <i>et al.</i> , 2017; Marzouk <i>et al.</i> , 2018)
5,84	635,0896	635,0898	-0,31	30 eV: 483, <b>465</b> , 423, 313, 295, 169	C <sub>27</sub> H <sub>24</sub> O <sub>18</sub>	trigaloil glicose isômero II ( <b>140</b> ) <sup>g</sup>	3, 5, 9, PAE, PB9	(Hooi Poay; Sui Kiong; Cheng Hock, 2011; Singh <i>et al.</i> , 2016)
5,93	787,1023	787,0999	3,05	30 eV: 635, <b>617</b> , 573, 465, 403, 313, 169	C <sub>34</sub> H <sub>28</sub> O <sub>22</sub>	tetragaloil glicose ( <b>141</b> ) <sup>g</sup>	5, PAE9	(Singh <i>et al.</i> , 2016)
5,99	593,1535	593,1512	4,08	30 eV: 503, 474, <b>473</b> , 383, 353	C <sub>26</sub> H <sub>28</sub> O <sub>14</sub>	apigenin-6,8-di-C- hexosídeo (Vicenin-2) ( <b>142</b> ) <sup>i</sup>	3	(Llorent-Martínez <i>et al.</i> , 2015)
6,07	197,0450	197,0455	-2,54	20 eV: 169, 125, <b>124</b> , 78	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	galato de etila ( <b>143</b> ) <sup>c</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016; Quintans- Júnior <i>et al.</i> , 2020)
6,32	937,0955	937,0953	0,21	30 eV: 785, 635, 483, <b>301</b>	C <sub>41</sub> H <sub>30</sub> O <sub>26</sub>	pterocarina C ( <b>144</b> ) <sup>e</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Hooi Poay; Sui Kiong; Cheng Hock, 2011)
	468,0445 <sup>p</sup>	468,0440	1,02	15 eV: 392, <b>301</b> , 275, 169				
6,33	631,0961	631,0941	3,17	30 eV: 479, <b>316</b>	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>17</sub>	miricetin-O-galoil- hexosídeo ( <b>145</b> ) <sup>j</sup>	2	(Pereira <i>et al.</i> , 2017)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES- EM-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
6,33	577,1367	577,1351	2,77	20 eV: 531, 425, 411, 407, 331, <b>289</b> , 125	C <sub>30</sub> H <sub>26</sub> O <sub>12</sub>	(epi)catequina→(epi) catequina isômero II ( <b>146</b> ) <sup>d</sup>	2, 3	(Escobar-Avello <i>et al.</i> , 2019)
6,40	387,1298	–	–	30 eV: 313, 169, 151, 124	–	n.i	5, PAE9, PB9	–
6,47	939,1130	939,1109	2,24	–	C <sub>41</sub> H <sub>32</sub> O <sub>26</sub>	pentagalolil glicose ( <b>147</b> ) <sup>g</sup>	5	(Singh <i>et al.</i> , 2016)
	469,0533 <sup>p</sup>	469,0518	3,20	20 eV: 393, 317, 301, 275, 169, 125				
6,62	689,1775	–	–	25 eV: <b>301</b>	–	n.i	5, 9, PB9	–
6,75	479,0837	479,0831	1,25	30 eV: 317, <b>316</b> , 287, 271	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>17</sub>	miricetin-O- hexosídeo ( <b>148</b> ) <sup>j</sup>	2	(Erşan <i>et al.</i> , 2016)
6,77	335,0414	335,0409	1,49	10 eV: <b>183</b> , 124	C <sub>15</sub> H <sub>12</sub> O <sub>9</sub>	digalato de metila ( <b>149</b> ) <sup>c</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Xiong <i>et al.</i> , 2021)
6,89	615,0992	615,0992	0,00	30 eV: <b>463</b> , 313, 301, 300 151	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>16</sub>	quercetina-O- galoil-hexosídeo ( <b>150</b> ) <sup>j</sup>	2, 5, 9, PAE9, PB9	(Quintans-Júnior <i>et al.</i> , 2020; Corrêa <i>et al.</i> , 2021)
7,02	597,1842	597,1825	2,86	30 eV: 579, 552, 489, 477, <b>387</b> , 357, 315 249, 161, 108	C <sub>27</sub> H <sub>34</sub> O <sub>15</sub>	floretin- 3',5'-Di-C- glicosídeo ( <b>151</b> ) <sup>k</sup>	3	(Lu <i>et al.</i> , 2018)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
7,02	477,0682	477,0675	1,47	30 eV: <b>315</b> , 300, 169, 89	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>13</sub>	ácido metil elágico hexosídeo ( <b>152</b> ) <sup>e</sup>	9, PB9	(Xiong <i>et al.</i> , 2021)
7,07	463,0896	463,0882	3,02	30 eV: 317, <b>316</b> , 271, 178	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	miricetin-O- ramnosídeo ( <b>153</b> ) <sup>j</sup>	2	(Syabana <i>et al.</i> , 2022)
7,10	447,0946	447,0933	2,91	30 eV: <b>285</b> , 284	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	canferol-O-hexosídeo ( <b>154</b> ) <sup>j</sup>	3	(Ghareeb <i>et al.</i> , 2018)
7,19	463,0896	463,0882	3,02	30 eV: 301, <b>300</b> , 271, 255	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>12</sub>	quercetin-O- hexosídeo ( <b>155</b> ) <sup>j</sup>	3, 5	(Ghareeb <i>et al.</i> , 2018)
7,24	609,1460	609,1461	-0,16	30 eV: 463, 343, <b>300</b> , 301, 271, 179, 151	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>16</sub>	rutina* ( <b>53</b> ) <sup>j</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Fraternale <i>et al.</i> , 2015; Quintans- Júnior <i>et al.</i> , 2020)
7,37	599,1059	599,1042	2,83	30 eV: 463, <b>316</b> , 315, 171,169	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>15</sub>	miricetin-O-ramnosíl- ácido protocatecuíco ( <b>156</b> ) <sup>j</sup>	2	Proposto a partir do ( <b>153</b> ) <sup>t</sup>
7,42	599,1043	599,1042	0,12	30 eV: 447, <b>313</b> , 285, 284, 241, 169, 125	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>15</sub>	canferol-O- galoil- glicopiranosídeo ( <b>157</b> ) <sup>j</sup>	9, PAE9, PB9	(Xiong <i>et al.</i> , 2021)
7,47	433,0788	433,0776	2,77	20 eV: 301, <b>300</b>	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>11</sub>	quercetin-O- pentosídeo ( <b>158</b> ) <sup>j</sup>	2, 5	(García <i>et al.</i> , 2021)
7,57	615,1010	615,0992	2,93	25 eV: 463, <b>317</b> , 151	C <sub>28</sub> H <sub>23</sub> O <sub>16</sub>	miricetin-O-galoil- ramnosídeo ( <b>159</b> ) <sup>j</sup>	2	(Santos <i>et al.</i> , 2018a)
	300,9985	300,9990	-1,66	30 eV: <b>284</b> , 257, 245...	C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> O <sub>8</sub>	ácido elágico ( <b>63</b> ) <sup>e</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Mena <i>et al.</i> , 2012; Fraternal <i>et al.</i> , 2015)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
7,57	300,9985	300,9990	-1,66	...229, 201, 185, 173, 145	C <sub>14</sub> H <sub>6</sub> O <sub>8</sub>	ácido elágico ( <b>63</b> ) <sup>e</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Mena <i>et al.</i> , 2012; Fraternal <i>et al.</i> , 2015)
7,65	447,0937	447,0933	0,89	30 eV: <b>315</b> , 314, 301, 300, 284, 271, 255, 227	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	isoramnetin-O- pentosídeo ( <b>160</b> ) <sup>j</sup>	9, PAE9, PB9	(Li <i>et al.</i> , 2016)
7,68	447,0941	447,0933	1,79	25 eV: 343, 301, <b>300</b> , 271, 255, 179, 151	C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>11</sub>	quercetin-O- ramnosídeo ( <b>161</b> ) <sup>j</sup>	2, 3, 5	(Llorent-Martínez; Gouveia; Castilho, 2015)
7,72	593,1512	593,1512	0,00	30 eV: 447, 327, <b>285</b> , 284, 255, 151	C <sub>27</sub> H <sub>30</sub> O <sub>15</sub>	canferol-O- rutinosídeo ( <b>162</b> ) <sup>j</sup>	9, PAE9, PB9	(Loyola <i>et al.</i> , 2021)
7,92	417,0838	417,0827	2,64	25 eV: 285, <b>284</b> , 255, 227	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	canferol-O- pentosídeo isômero I ( <b>163</b> ) <sup>j</sup>	2, 3, PAE9	(Li <i>et al.</i> , 2016)
8,10	417,0837	417,0827	2,40	30 eV: 285, <b>284</b> , 255, 227	C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>10</sub>	canferol-O- pentosídeo isomêro II ( <b>164</b> ) <sup>j</sup>	3	(Li <i>et al.</i> , 2016)
7,97	461,0728	461,0725	0,65	25 eV: <b>328</b> , 313	C <sub>21</sub> H <sub>18</sub> O <sub>12</sub>	ácido 3,3'-Di-O-metil ácido elágico 4'-O- xilopiranosídeo ( <b>165</b> ) <sup>e</sup>	9, PAE9, PB9	(Singh <i>et al.</i> , 2016)
8,10	613,1560	–	–	30 eV: <b>467</b> , 313, 299, 169	–	n.i	5, 9, PAE9, PB9	–

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
8,27	627,1381	–	–	30 eV: 613, 491, 343, 329, <b>313</b> , 169, 151, 125	–	n.i	5	–
	593,1863	–	–	25 eV: <b>300</b> , 285	–	n.i	9, PAE9, PB9	–
8,37	475,1246	475,1246	0,00	30 eV: 313, <b>312</b>	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>11</sub>	canferol dimetil éter hexosídeo ( <b>166</b> ) <sup>i</sup>	5	(Barros <i>et al.</i> , 2013)
8,51	301,0362	301,0354	2,66	25 eV: 273, 243, 179, <b>151</b> , 121, 107	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>7</sub>	quercetina ( <b>43</b> ) <sup>j</sup>	2, 3, 5	(Abu-Reidah <i>et al.</i> , 2015)
8,55	467,2135	467,2134	0,21	15 eV: <b>421</b> , 289, 161	C <sub>19</sub> H <sub>34</sub> O <sub>10</sub>	oct-1-en-3-il arabinopiranosil (1→6) glicopiranosídeo ( <b>167</b> ) <sup>i</sup>	2, 5, 9, PB9	MassBank <sup>r</sup>
8,72	285,0407	285,0405	0,70	30 eV: 199, 175, 151, <b>133</b> , 107	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	luteolina ( <b>168</b> ) <sup>i</sup>	3	(Cen <i>et al.</i> , 2016)
8,86	459,1251	459,1257	-1,30	25 eV: <b>296</b> , 297	C <sub>23</sub> H <sub>24</sub> O <sub>10</sub>	4',5,7-tri-hidroxi-6,8- dimetilflavona-7-O- hexosídeo** ( <b>169</b> ) <sup>i</sup>	2	(Oliveira, 2010)
8,67	763,1496	–	–	30 eV: <b>301</b>	–	n.i	5, 9, PAE9	–
8,75	573,2189	–	–	30 eV: 421, 289, 185, <b>169</b> , 151, 124	–	n.i	2, 5, 9, PAE9, PB9	–

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
8,83	329,0304	329,0303	0,30	20 eV: <b>314</b> , 299, 271	C <sub>16</sub> H <sub>10</sub> O <sub>8</sub>	ácido dimetil elágico ( <b>170</b> ) <sup>e</sup>	5, 9, PAE9	(Xiong <i>et al.</i> , 2021)
9,08	817,3980	–	–	30 eV: 655	–	n.i	9, PAE9, PB9	–
9,25	627,1733	627,1719	2,23	30 eV: 475, <b>313</b> , 169	C <sub>31</sub> H <sub>32</sub> O <sub>14</sub>	mateucinol-7-O-[6''O- galoil]-glicopiranosí- deo ( <b>171</b> ) <sup>m</sup>	5, 9, PAE9, PB9	Proposto a partir do composto ( <b>34</b> ) <sup>t</sup>
9,25	269,0451	269,0455	-1,49	30 eV: 227, 151, <b>117</b>	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>5</sub>	apigenina ( <b>172</b> ) <sup>i</sup>	3	(Llorent-Martínez; Gouveia; Castilho, 2015; Cen <i>et al.</i> , 2016)
9,37	653,2093 <sup>p</sup>	653,2087	0,92	15 eV: <b>607</b> , 313	C <sub>29</sub> H <sub>36</sub> O <sub>14</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	mateucinol 7-O- apiofuranosil(1→6)- glicopiranosídeo* ( <b>32</b> ) <sup>m</sup>	9, PAE9, PB9	(Zhang <i>et al.</i> , 2003; Gimenez <i>et</i> <i>al.</i> , 2020)
9,38	327,0159	–	–	20 eV: <b>311</b> , 283, 240	–	n.i	2	–
9,48	779,1852	779,1829	2,95	30 eV: 627, 465, 313, 169	C <sub>38</sub> H <sub>36</sub> O <sub>18</sub>	mateucinol-7-O- [4'',6''-di-O-galoil]- glicopiranosídeo* ( <b>34</b> ) <sup>m</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Li <i>et al.</i> , 2001)
9,55	285,0413	285,0405	2,81	30 eV: 257, 217, 199, 173, 151, <b>133</b> , 107	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	canferol ( <b>22</b> ) <sup>j</sup>	3	(Cen <i>et al.</i> , 2016)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

<i>t<sub>R</sub></i>	( <i>m/z</i> ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( <i>m/z</i> ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
9,60	327,2178	327,2177	0,30	30 eV: 311, 291, 239, 229, 211, <b>171</b> , 137, 85	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>5</sub>	ácido-13-oxo-9,10-di- hidroxi-octadeca-11- enóico ( <b>173</b> ) <sup>n</sup>	3, 5, 9, PAE9, PB9	(Llorent-Martínez; Gouveia; Castilho, 2015; Park <i>et al.</i> , 2016)
9,80	777,1685	777,1672	1,67	30 eV: 463, <b>301</b>	C <sub>38</sub> H <sub>34</sub> O <sub>18</sub>	mateucinol-7-O- [4'',6''-O-hexahidro- xidifenoil]-glicopi- ranosídeo* ( <b>33</b> ) <sup>m</sup>	5, 9, PAE9, PB9	(Li <i>et al.</i> , 2001)
10,03	695,3980	–	–	25 eV: <b>487</b>	–	n.i	2, 9, PAE9, PB9	–
10,28	503,3386	503,3378	1,56	30 eV: 485, 453	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico I ( <b>174</b> )	2, 3, 5	PubChem <sup>s</sup>
	549,3447 <sup>q</sup>	549,3433	2,55	–	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>6</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			
10,35	297,0777	297,0768	0,67	30 eV: 282, 255, 179, 135, <b>117</b>	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	4',5,7-tri-hidroxi-6,8- dimetilflavona isômero I* ( <b>55</b> ) <sup>j</sup>	2	(Oliveira, 2010)
10,53	793,1655	–	–	25 eV: 775, 749, <b>435</b> , 298, 272, 247	–	n.i	5, 9, PAE9, PB9	–
10,68	807,1804	–	–	30 eV: <b>789</b> , 775, 747, 443, 298	–	n.i	5, 9, PAE9, PB9	–
10,82	695,3987	–	–	25 eV: <b>487</b>	–	n.i	2, 9, PAE9, PB9	–



Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

<i>t<sub>R</sub></i>	( <i>m/z</i> ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( <i>m/z</i> ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
11,01	313,1088	313,1081	2,24	20 eV: 298, 271, <b>192</b> , 179, 164, 135	C <sub>18</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub>	mateucinol* ( <b>31</b> ) <sup>m</sup>	5, 9, PAE9	(Silva <i>et al.</i> , 2019)
11,13	749,4478	749,4482	-0,5	–	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>12</sub>	derivado de saponina triterpênica isômero I	2	Pubchem <sup>s</sup>
	795,4547 <sup>q</sup>	795,4536	1,38	15 eV: <b>749</b>	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>12</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	( <b>175</b> )		
11,16	485,3273	485,3272	0,21	30 eV: 409, 339, 230, 128	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico II isômero I ( <b>176</b> )	3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
11,16	531,3322 <sup>q</sup>	531,3327	-0,94	20 eV: <b>485</b> , 441	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico II isômero I ( <b>176</b> )	3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
11,26	297,0779	297,0768	3,70	30 eV: <b>282</b> , 281, 253, 225, 117	C <sub>17</sub> H <sub>14</sub> O <sub>5</sub>	4',5,7-tri-hidroxi-6,8- dimetilflavona isômero II* ( <b>177</b> ) <sup>i</sup>	2	(Oliveira, 2010)
11,40	487,3427	487,3429	-0,41	–	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub>	derivado de triterpenoide	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
	533,3474 <sup>q</sup>	533,3484	-1,87	10 eV: <b>487</b>	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>5</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	pentacíclico III ( <b>178</b> )		
11,71	311,0931	311,0925	1,93	30 eV: <b>296</b> , 267, 183	C <sub>18</sub> H <sub>16</sub> O <sub>5</sub>	5-hidroxi-7-4'- dimetoxi-8- metilflavona* ( <b>56</b> ) <sup>j</sup>	2	(Oliveira, 2010)

Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *continua*

$t_R$	( $m/z$ ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( $m/z$ ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
11,89	485,3291	485,3272	3,91	–	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>5</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico II isômero II ( <b>179</b> )	2, 5	Pubchem <sup>s</sup>
12,18	633,3815	–	–	30 eV: 571, 469, 385, 163, <b>145</b> , 117	–	n.i	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	–
12,18	721,3680 <sup>q</sup>	721,3652	3,88	20 eV: 675, 415, <b>397</b> , 277	C <sub>33</sub> H <sub>56</sub> O <sub>14</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	gingerglicolípido A ( <b>180</b> ) <sup>o</sup>	2, 9, PAE9, PB9	(Ismail <i>et al.</i> , 2019)
12,32	795,4554 <sup>q</sup>	795,4536	2,26	15 eV: <b>749</b>	C <sub>41</sub> H <sub>66</sub> O <sub>12</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	derivado de saponina triterpênica isômero II ( <b>181</b> )	2	Pubchem <sup>s</sup>
12,38	471,3475	471,3480	-1,06	–	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico IV isômero I ( <b>182</b> )	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
	517,3520 <sup>q</sup>	517,3535	-2,89	10 eV: <b>471</b>	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			
12,60	361,2066	–	–	15 eV: <b>121</b> , 58	–	n.i	2, 3, 5	–
12,86	471,3493	471,3480	-1,06	–	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico IV isômero II ( <b>183</b> )	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
	517,3553 <sup>q</sup>	517,3535	-2,89	10 eV: <b>471</b>	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			
13,11	469,3331	469,3323	2,76	–	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico V ( <b>184</b> )	2	Pubchem <sup>s</sup>
	515,3392 <sup>q</sup>	515,3378	2,72	10 eV: <b>469</b>	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub> O <sub>4</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			

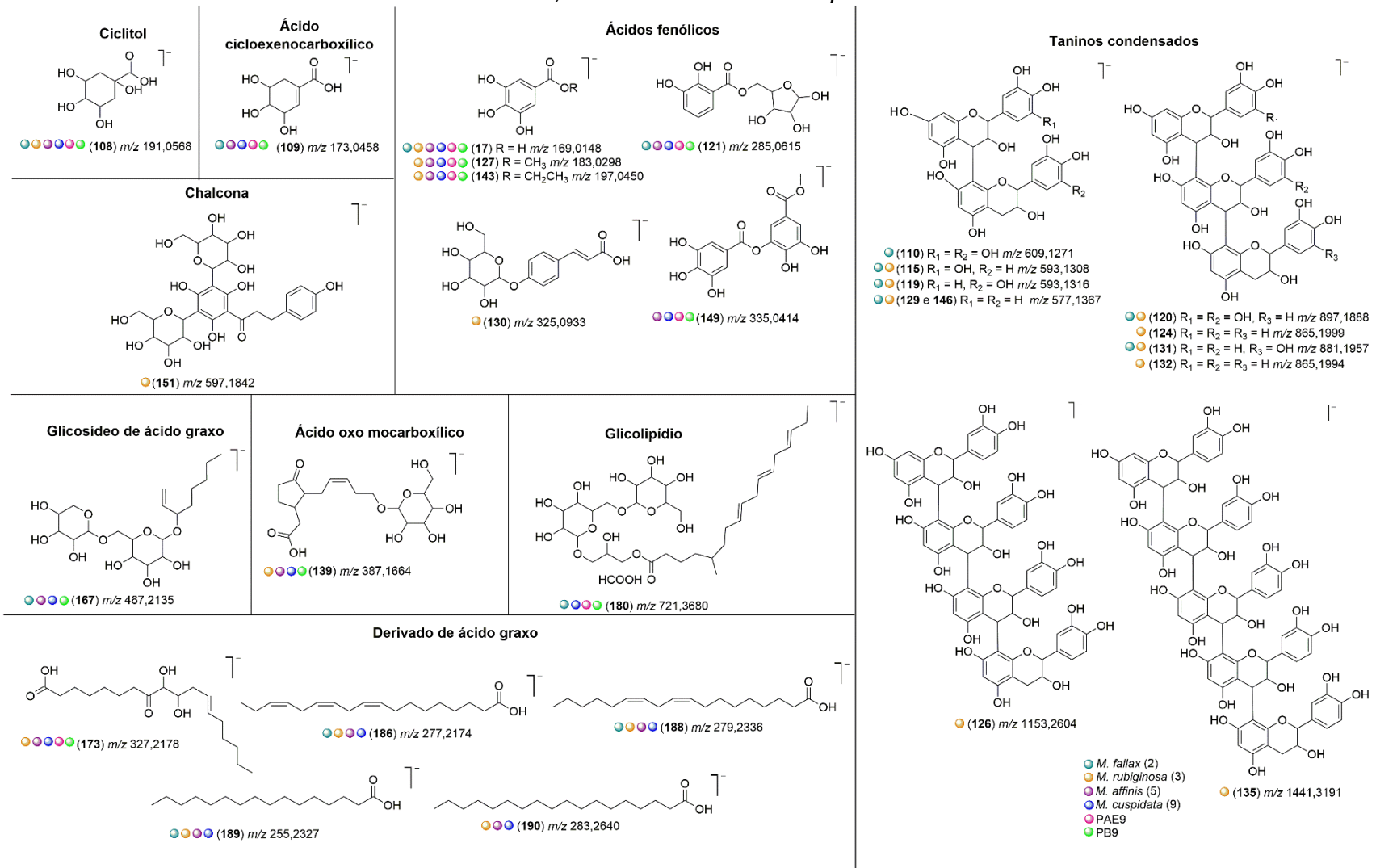
Tabela 19- Anotação dos compostos presentes nos EE de (2) *M. fallax*, (3) *M. rubiginosa*, (5) *M. affinis*, (9) *M. cuspidata*, PAE9 e PB9, por CLAE-IES-EM/EM. *conclusão*

<i>t<sub>R</sub></i>	( <i>m/z</i> ) [M – H] <sup>-</sup>	Massa exata	Erro (ppm)	Fragmentos ( <i>m/z</i> ) EM/EM	Fórmula molecular	Proposta de identificação	Espécies de <i>Miconia</i> e partições	Referências
13,23	617,3835	617,3848	-2,10	–	C <sub>39</sub> H <sub>54</sub> O <sub>6</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico VI ( <b>185</b> )	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
13,36	277,2174	277,2173	0,36	–	C <sub>18</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	ácido linolênico ( <b>186</b> ) <sup>n</sup>	2, 3, 5, 9	(Gomes <i>et al.</i> , 2020)
13,50	455,3540	455,3531	1,98	–	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub>	derivado de triterpenoide pentacíclico VII ( <b>187</b> )	2, 3, 5, 9, PAE9, PB9	Pubchem <sup>s</sup>
13,50	501,3578 <sup>a</sup>	501,3585	-1,4	30 eV: <b>455</b>	C <sub>30</sub> H <sub>48</sub> O <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> O <sub>2</sub>			
13,86	279,2336	279,2330	2,15	–	C <sub>18</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	ácido linoleico ( <b>188</b> ) <sup>n</sup>	2, 3, 5, 9	(Gomes <i>et al.</i> , 2020)
14,31	255,2327	255,2330	-1,75	–	C <sub>16</sub> H <sub>32</sub> O <sub>2</sub>	ácido palmítico ( <b>189</b> ) <sup>n</sup>	2, 3, 5, 9	(Gomes <i>et al.</i> , 2020)
15,57	283,2640	283,2643	-1,06	–	C <sub>18</sub> H <sub>36</sub> O <sub>2</sub>	ácido esteárico ( <b>190</b> ) <sup>n</sup>	3, 5, 9	(Gomes <i>et al.</i> , 2020)

Nota: *T<sub>R</sub>*: tempo de retenção. Espécies: (2) *M. fallax*; (3) *M. rubiginosa*; (5) *M. affinis*; (9) *M. cuspidata*. Partições: (PAE9) partição acetato de etila de *M. cuspidata*; (PB9) partição *n*-butanol de *M. cuspidata*. <sup>a</sup>*m/z* [M – 2H]<sup>-2</sup>; <sup>a</sup>aduto de ácido fórmico (CH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>); <sup>\*</sup>isolado na espécie; <sup>\*\*</sup>aglicona isolada na espécie. Classe de compostos: <sup>a</sup>ciclitol (Figura 74); <sup>b</sup>ácido cicloexenocarboxílico (Figura 74); <sup>c</sup>ácidos fenólicos (Figura 74); <sup>d</sup>taninos condensados (Figura 74); <sup>e</sup>elagitaninos (Figura 77); <sup>f</sup>flavan-3-ol (Figura 76); <sup>g</sup>galotaninos (Figura 77); <sup>h</sup>ácido oxo monocarboxílico (Figura 74); <sup>i</sup>flavona (Figura 76); <sup>j</sup>flavonóis (Figura 75); <sup>k</sup>chalcona (Figura 74); <sup>l</sup>glicosídeo de ácido graxo (Figura 74); <sup>m</sup>flavanona (Figura 76); <sup>n</sup>derivado de ácido graxo (Figura 74); <sup>o</sup>glicolípideo (Figura 74); <sup>l</sup>Proposto pela autora a partir de outro composto anotado. <sup>r</sup>MassBank disponível em: <https://massbank.eu/MassBank/> <sup>s</sup>Pubchem disponível em: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Fonte: a autora.

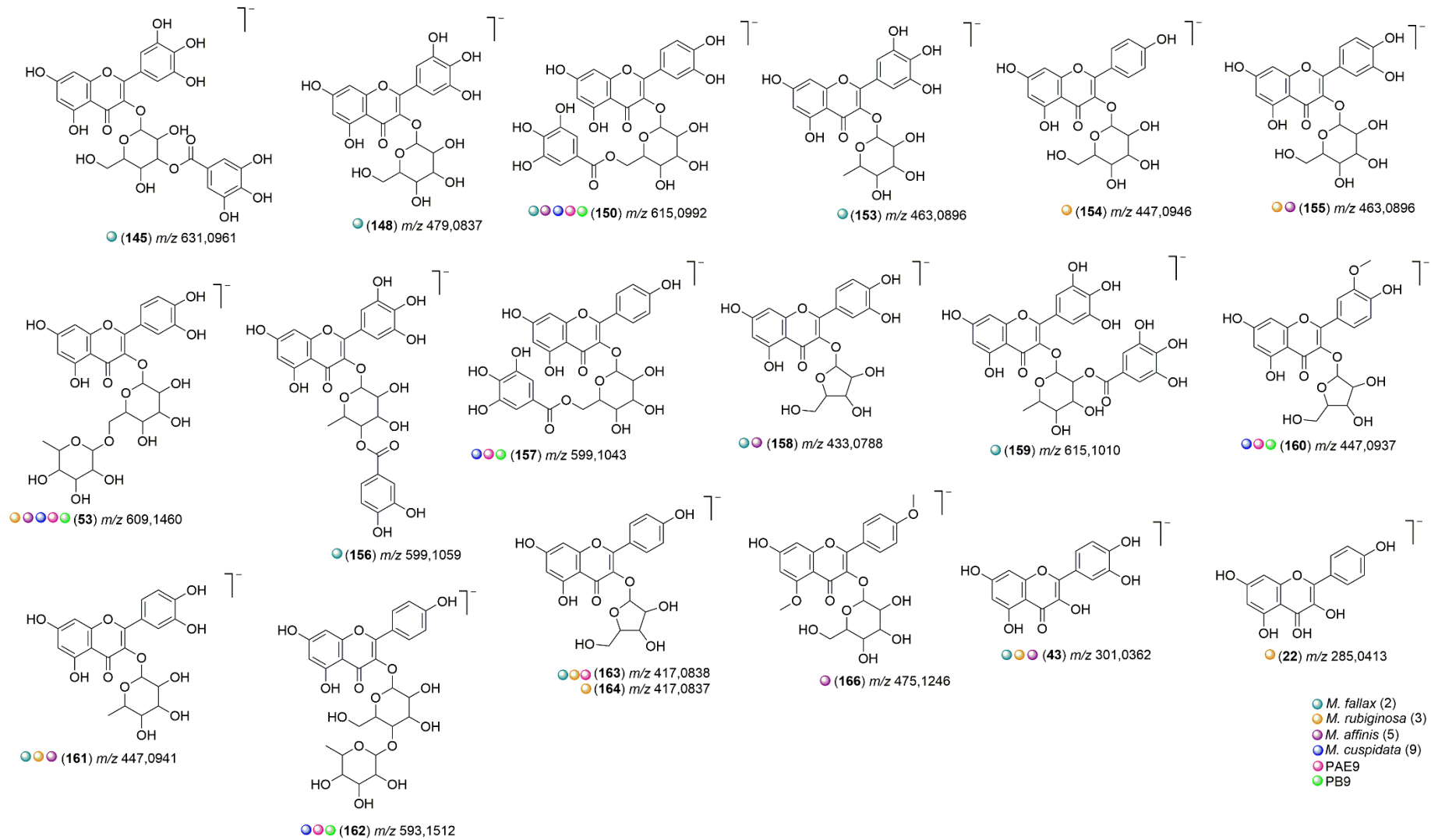
Figura 74- Estrutura dos taninos condensados e de outras classes de compostos anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de *Miconia*, PAE9 e PB9 de *M. cuspidata*.



Fonte: a autora.

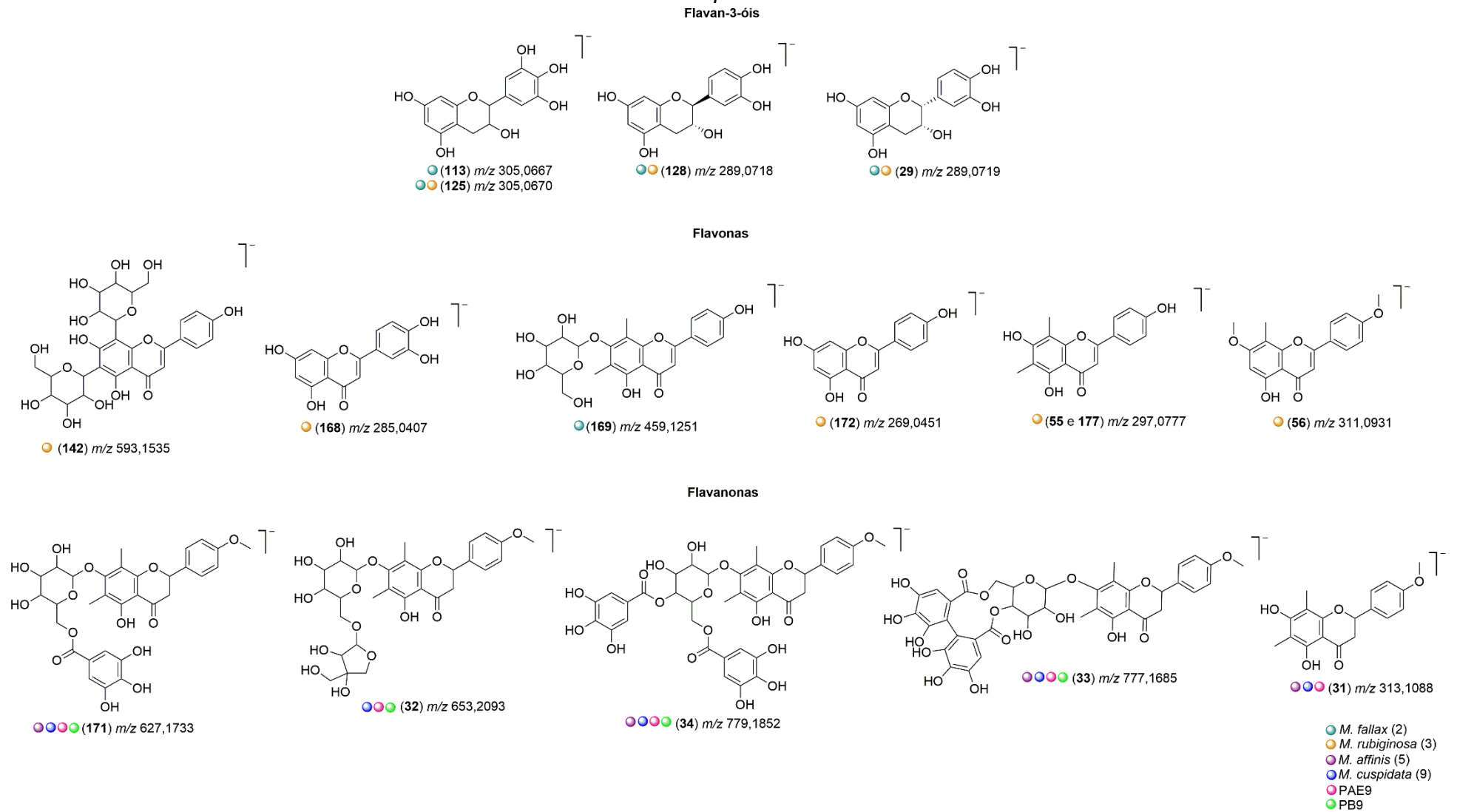
Figura 75- Estrutura dos flavonóis anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de *Miconia*, PAE9 e PB9 de *M. cuspidata*.

Flavonóis



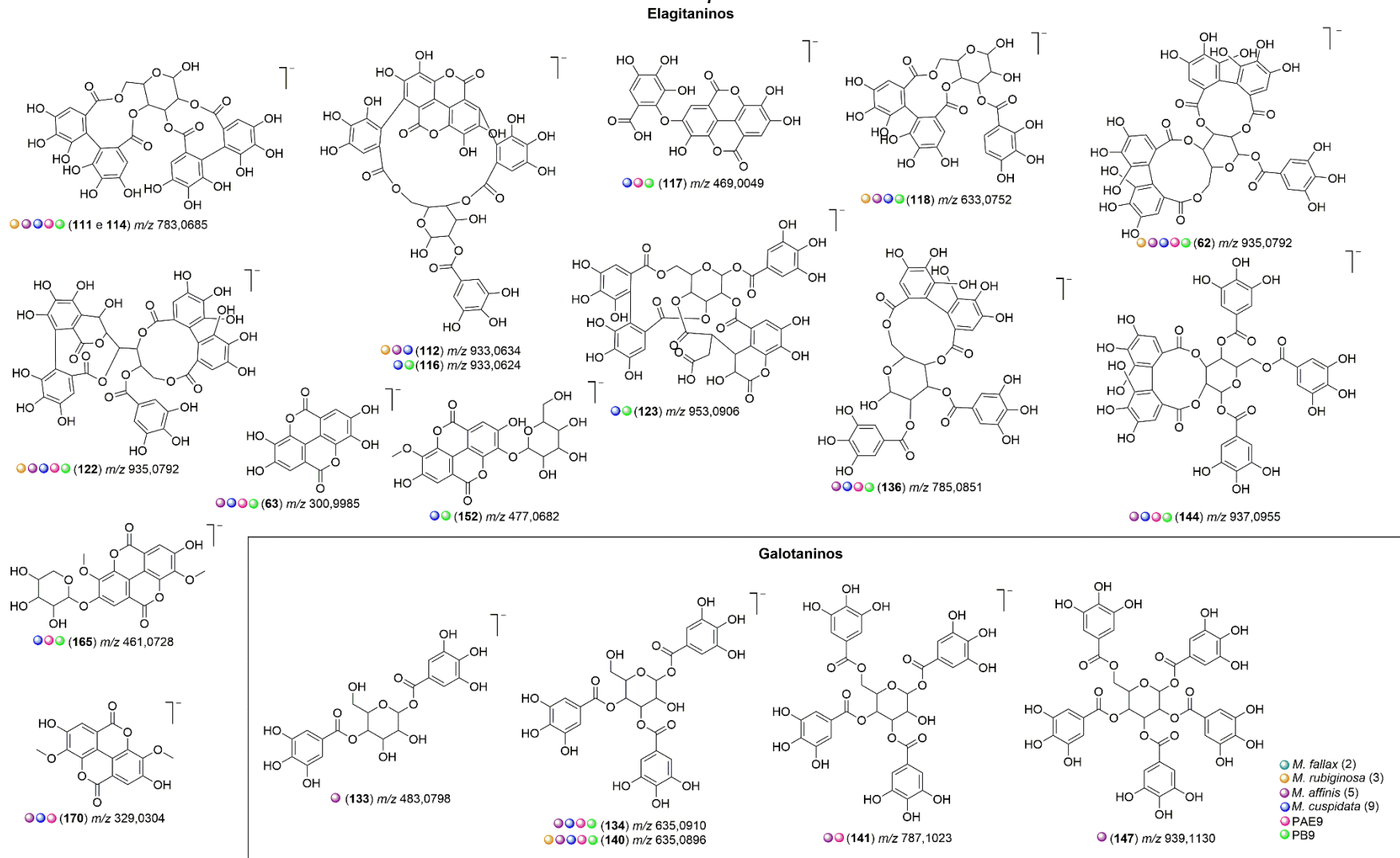
Fonte: autora.

Figura 76- Estrutura dos flavan-3-óis, flavonas e flavanonas anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de *Miconia*, PAE9 e PB9 de *M. cuspidata*.



Fonte: a autora.

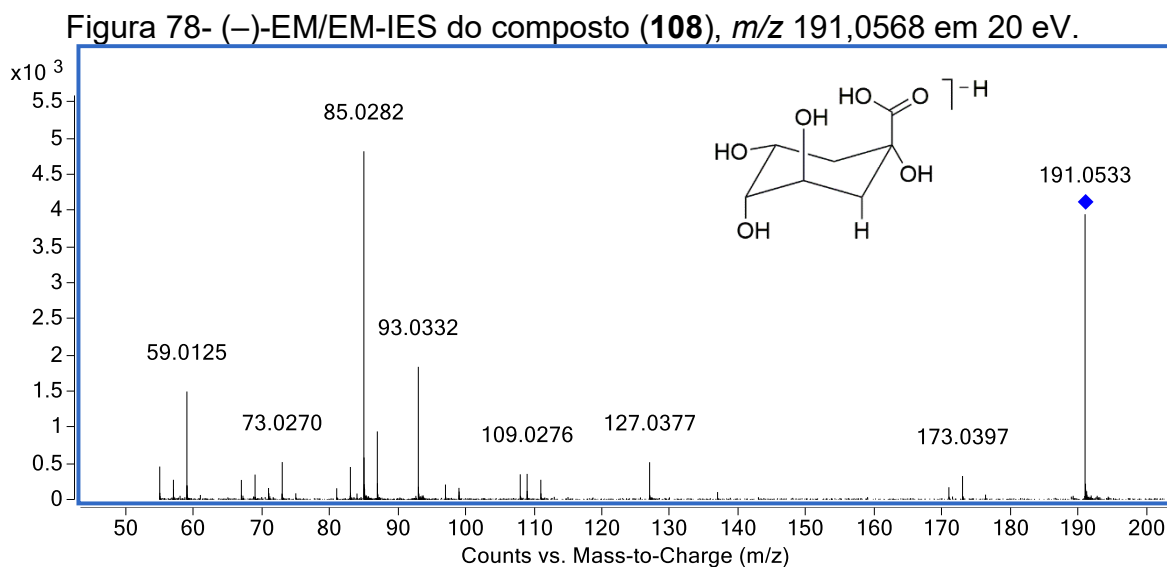
Figura 77- Estrutura dos taninos hidrolisáveis anotados por CLAE-IES-EM/EM em espécies de *Miconia*, PAE9 e PB9 de *M. cuspidata*.



Fonte: a autora.

Foi realizada uma proposta de fragmentação para algumas classes de compostos anotados nos EE de espécies de *Miconia* e nas PAE e PB de *M. cuspidata*. Entretanto, os valores de  $m/z$  nos espectros EM/EM estão diferentes do  $m/z$  para o composto na legenda em todas as figuras (78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100). Isso ocorre devido ao espectro EM/EM não ser em alta resolução, e o  $m/z$  da legenda são os mesmos da Tabela 19 (página 164) em alta resolução, levando em consideração o menor erro na anotação.

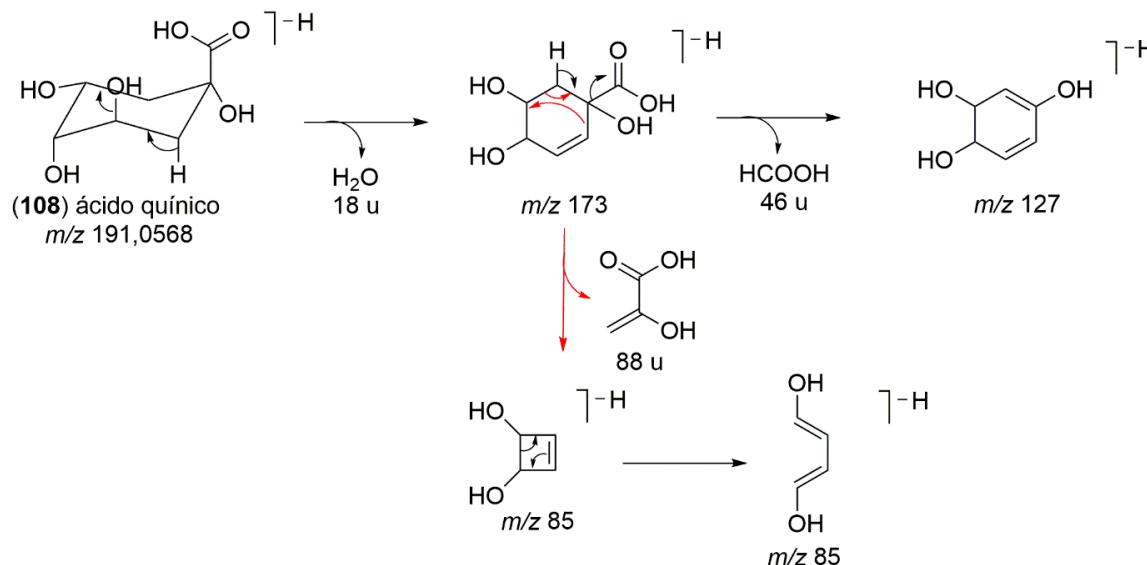
O composto (**108**) ( $t_R$  1,16 min;  $m/z$  191,0568) foi anotado como ácido quínico, um ciclitol que está presente em todas as amostras analisadas. Os fragmentos  $m/z$  173  $[M - H - H_2O]^-$  e  $m/z$  127  $[M - H - H_2O - HCOOH]^-$  foram propostos com perdas sucessivas de água e ácido fórmico, respectivamente. O íon fragmento  $m/z$  85  $[M - H - H_2O - C_3H_4O_3]^-$  foi proposto a partir do  $m/z$  173 (Gouveia; Castilho, 2010) (Figuras 78, 79).



Fonte: a autora.



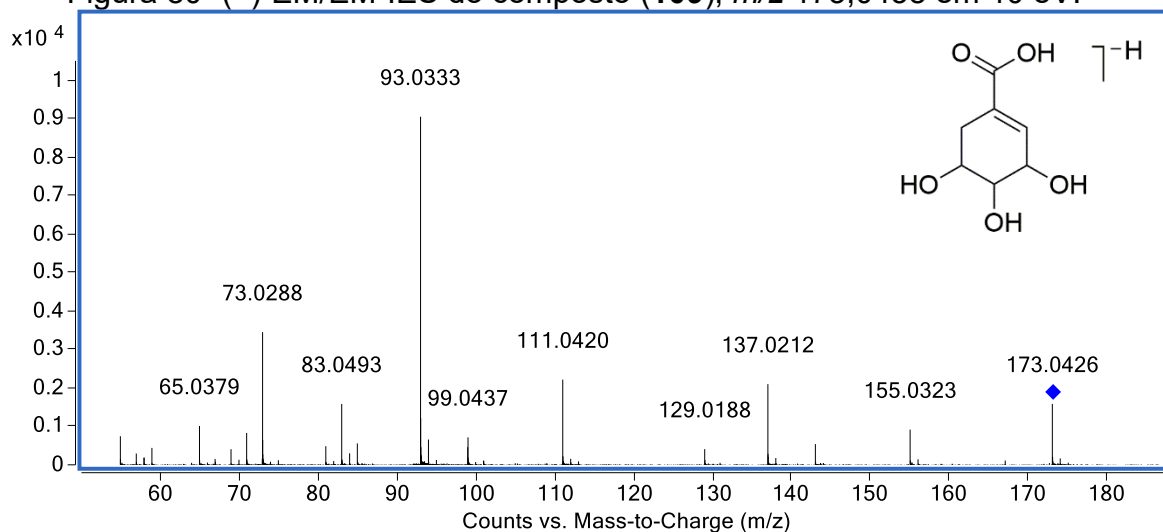
Figura 79- Proposta de fragmentação do composto (**108**) anotado por CLAE-IES-EM/EM



Fonte: a autora.

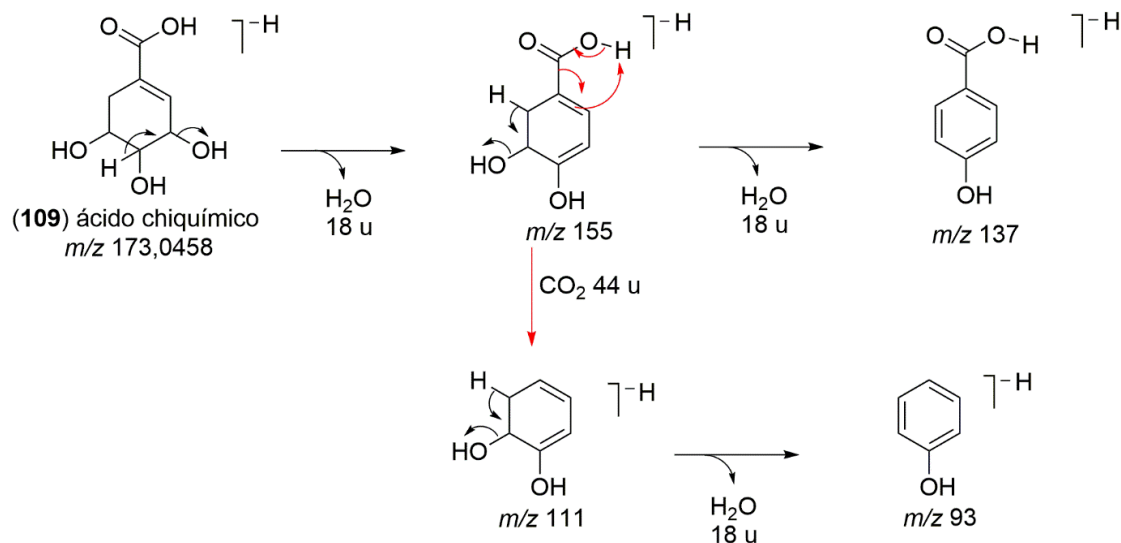
O composto (**109**) ( $t_R$  1,31 min;  $m/z$  173,0458) foi anotado como ácido chiquímico, um ácido cicloexenocarboxílico intermediário da via do chiquimato. A presença desse composto foi observada em todas as espécies, com exceção da *M. rubiginosa*. Os fragmentos observados  $m/z$  155  $[\text{M} - \text{H} - \text{H}_2\text{O}]^-$ ,  $m/z$  137  $[\text{M} - \text{H} - 2\text{H}_2\text{O}]^-$ ,  $m/z$  111  $[\text{M} - \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}_2]^-$  e  $m/z$  93  $[\text{M} - \text{H} - \text{H}_2\text{O} - \text{CO}_2 - \text{H}_2\text{O}]^-$  correspondem a perdas sucessivas de água e eliminação de  $\text{CO}_2$  (Nurazah *et al.*, 2017) (Figuras 80, 81).

Figura 80- (-)-EM/EM-IES do composto (**109**),  $m/z$  173,0458 em 10 eV.



Fonte: a autora.

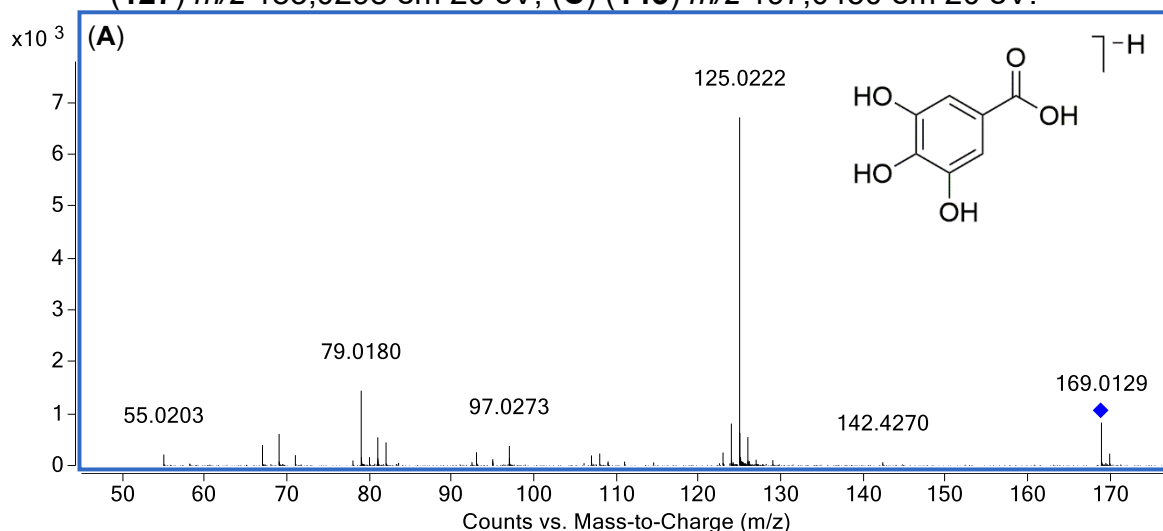
Figura 81- Proposta de fragmentação do composto (**109**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.



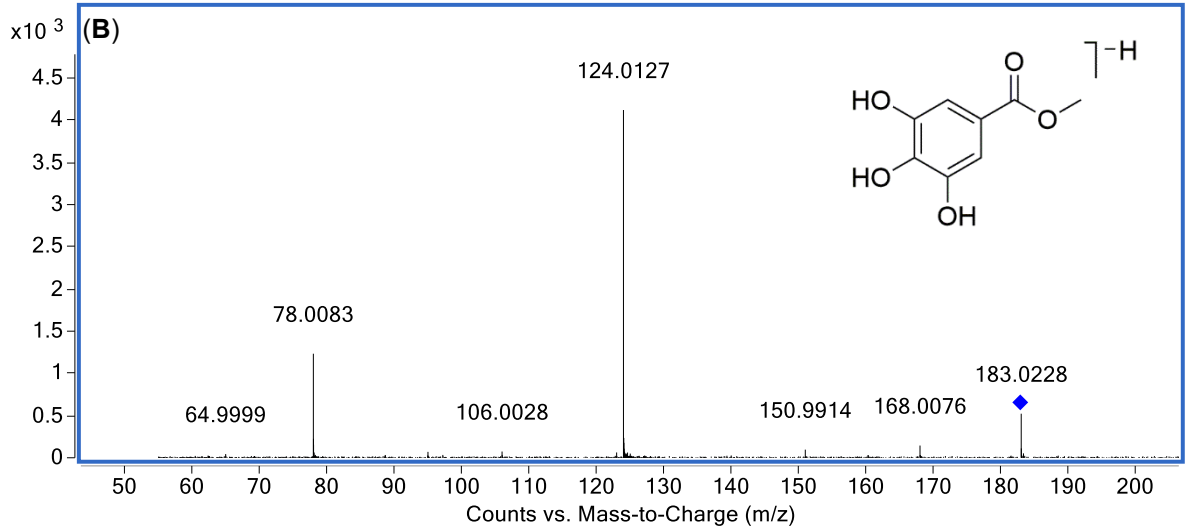
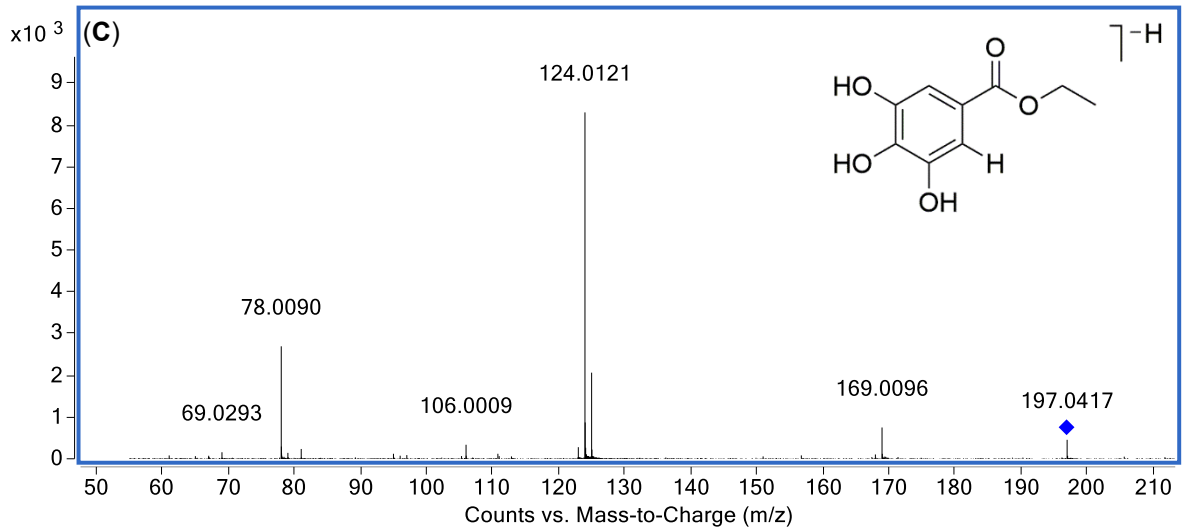
Fonte: a autora.

Seis ácidos fenólicos foram anotados nos EE e partições de espécies de *Miconia*. Os compostos: (**17**) ( $t_R$  2,06;  $m/z$  169,0148), (**127**) ( $t_R$  4,70;  $m/z$  183,0298) e (**143**) ( $t_R$  6,07;  $m/z$  197,0450) são respectivamente o ácido gálico, galato de metila e galato de etila. O fragmento característico desses compostos é a eliminação de  $\text{CO}_2$  (Dos Santos *et al.*, 2018). No composto (**17**), corresponde ao  $m/z$  125  $[\text{M} - \text{H} - \text{CO}_2]^-$  no (**127**) essa perda corresponde ao fragmento  $m/z$  124, que ocorre após a fragmentação do  $m/z$  168  $[\text{M} - \text{H} - \bullet\text{CH}_3]^-$  e no composto (**143**) ocorrem os fragmentos  $m/z$  125 e  $m/z$  124, a partir do fragmento  $m/z$  169  $[\text{M} - \text{H} - \text{CH}_2\text{CH}_2]^-$  (Figuras 82 A – B, 83).

Figura 82- (–)-EM/EM-IES dos compostos: (A) (**17**)  $m/z$  169,0148 em 15 eV; (B) (**127**)  $m/z$  183,0298 em 20 eV; (C) (**143**)  $m/z$  197,0450 em 20 eV.

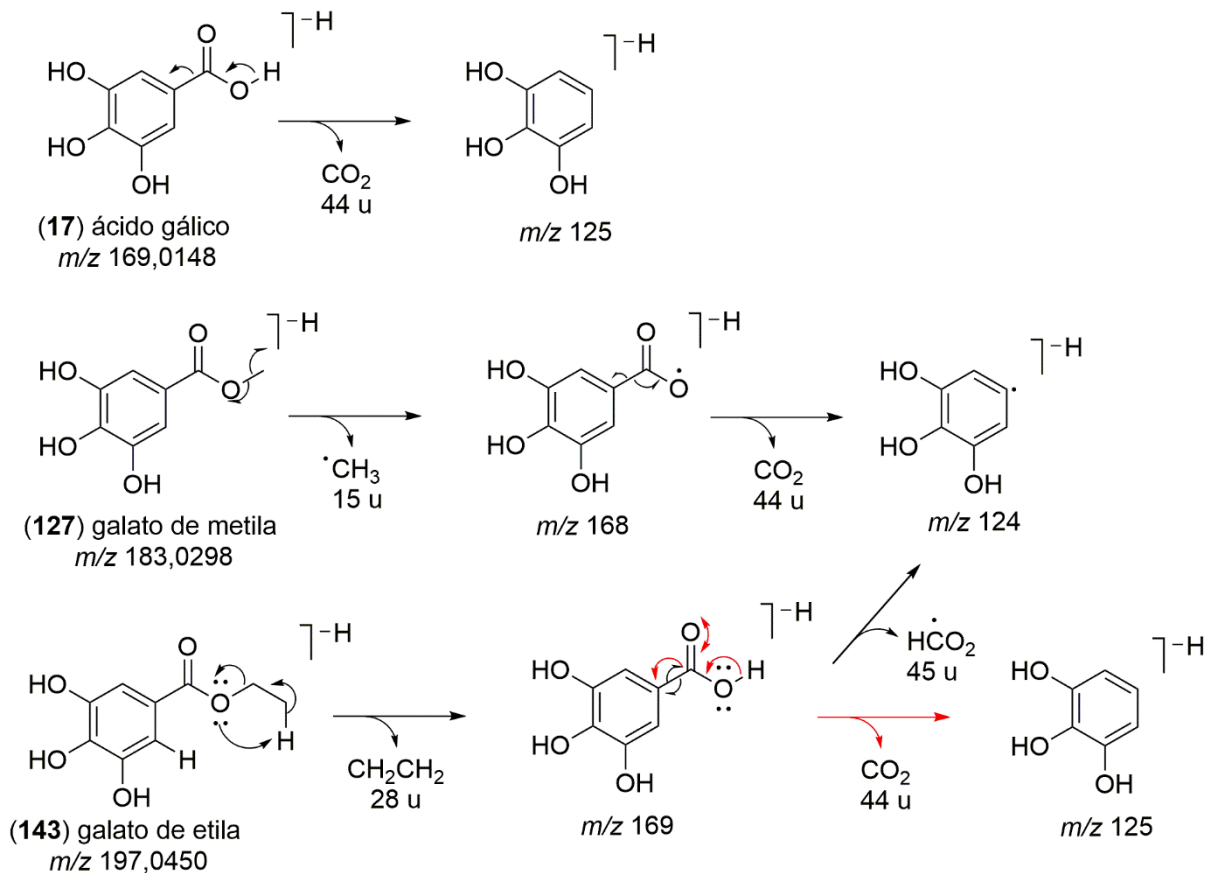


continua

*continua*

Fonte: autora.

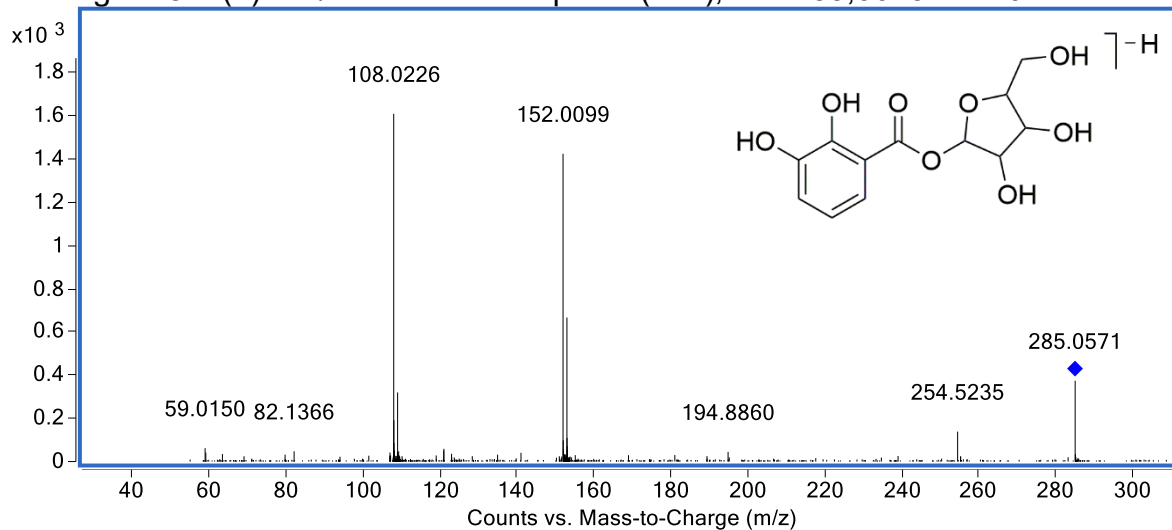
Figura 83- Proposta de fragmentação para os compostos (17), (127), (143), anotados por CLAE-IES-EM/EM.



Fonte: a autora.

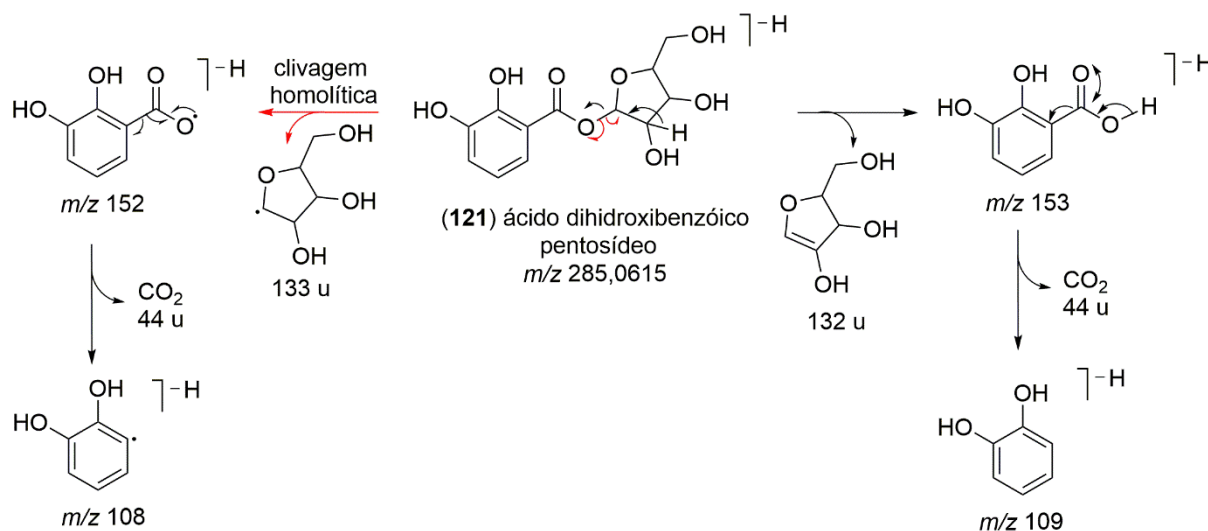
Outros compostos fenólicos anotados foram os compostos (121), (130) e (149). O composto (121) ( $t_R$  4,41 min;  $m/z$  285,0615) foi anotado como ácido di-hidroxibenzoico pentosídeo. Os fragmentos  $m/z$  153 e  $m/z$  152 foram propostos por meio da clivagem heterolítica e homolítica da ligação entre o carbono anomérico da pentose e o oxigênio do ácido di-hidroxibenzoico, respectivamente. Os fragmentos  $m/z$  109 e  $m/z$  108 são referentes a descarboxilação dos íons fragmento  $m/z$  153,  $m/z$  152 respectivamente (Figuras 84, 85) (Bartsch *et al.*, 2010).

Figura 84- (-)-EM/EM-IES do composto (**121**),  $m/z$  285,0615 em 20 eV.



Fonte: a autora.

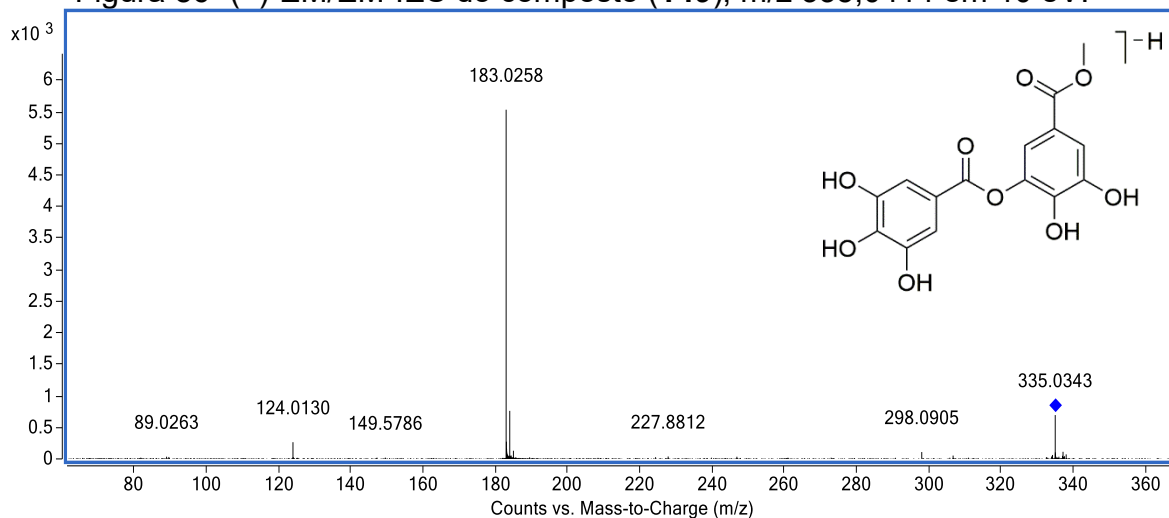
Figura 85- Proposta de fragmentação para o composto (**121**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.



Fonte: a autora.

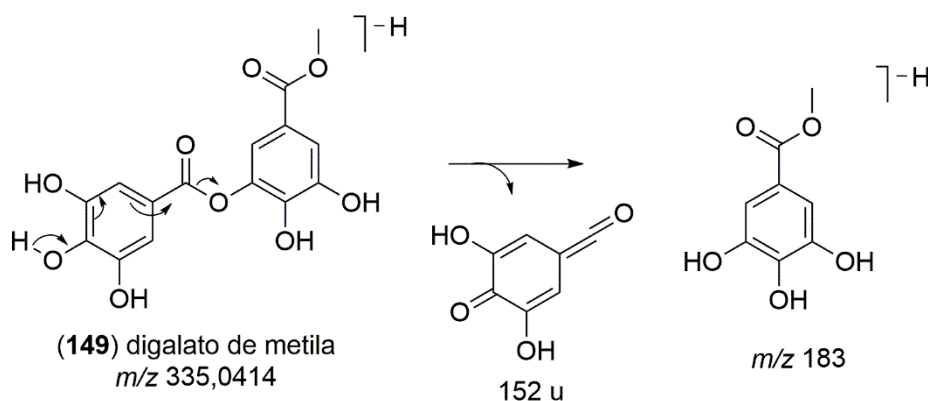
O composto (**130**) ( $t_R$  5,07 min;  $m/z$  325,0933), foi anotado como ácido *p*-cumárico hexosídeo e está presente exclusivamente na *M. rubiginosa*. O fragmento  $m/z$  163  $[\text{M} - \text{H} - \text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_5]^-$  é referente ao ácido *p*-cumárico após a perda da hexose (162 u). O composto (**149**) ( $t_R$  6,77 min;  $m/z$  335,0414), foi anotado como digalato de metila. O fragmento  $m/z$  183  $[\text{M} - \text{H} - \text{C}_7\text{H}_4\text{O}_4]^-$  é referente à perda do grupo galoi (152 u) pelo mecanismo semelhante ao quinona metídeo (QM), que ocorre em proantocianidinas (Figuras 86, 87) (Gu *et al.*, 2003).

Figura 86- (-)-EM/EM-IES do composto (**149**),  $m/z$  335,0414 em 10 eV.



Fonte: a autora.

Figura 87- Proposta de fragmentação para o composto (**149**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.



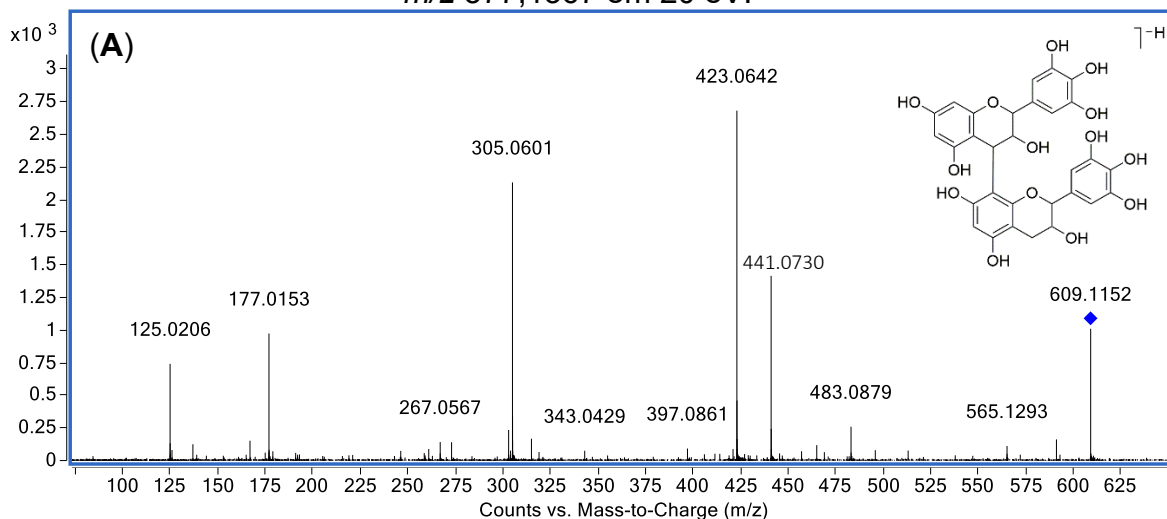
Fonte: a autora.

O ácido quínico (**108**), ácido gálico (**17**), galato de metila (**127**) e o ácido *p*-cumárico já foram identificados nos frutos de *M. albicans* (Corrêa *et al.*, 2021). O galato de etila (**143**) foi identificado nas folhas de *M. albicans* (Quintans-Júnior *et al.*, 2020). O ácido gálico (**17**) já foi isolado dos galhos e folhas de *M. myriantha* (Li *et al.*, 2001).

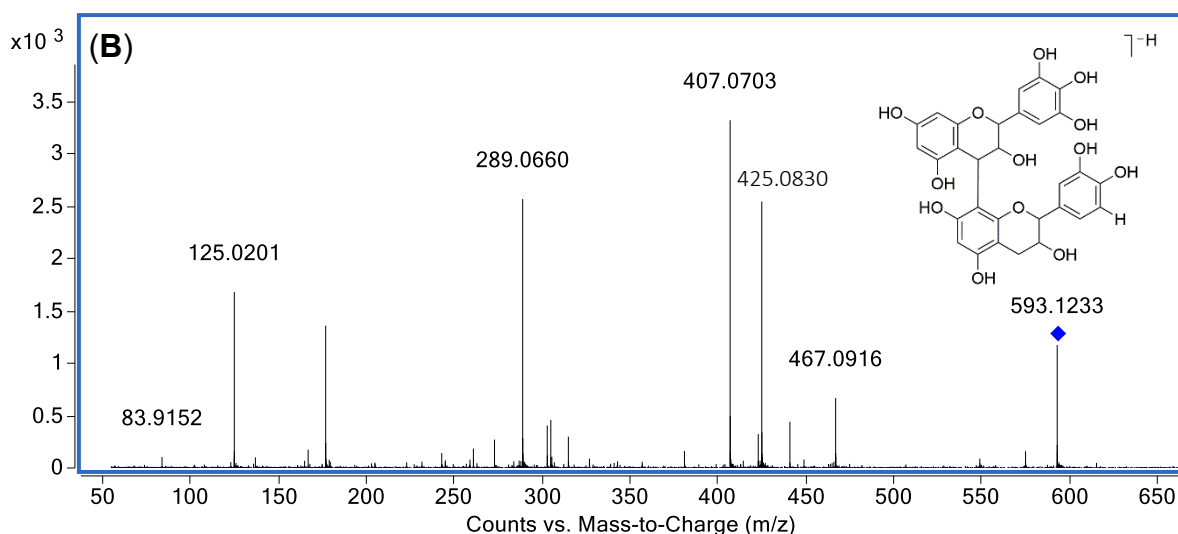
Outra classe de compostos anotada nas espécies de *Miconia* foram os taninos condensados (**110**, **115**, **119**, **120**, **124**, **126**, **129**, **131**, **132**, **146**, **135**) que incluem dímeros, trímeros, tetrâmeros e pentâmeros. A presença desses compostos está restrita nos EE das espécies *M. fallax* e *M. rubiginosa*. Os compostos (epi)galocatequina→(epi)galocatequina (**110**) ( $t_R$  2,10 min;  $m/z$  609,1271) e (epi)catequina→(epi)galocatequina (**119**) ( $t_R$  4,22 min;  $m/z$  593,1316) apresentaram o fragmento  $m/z$  441 referente à clivagem do anel C através do mecanismo RDA. O

fragmento  $m/z$  423 é justificado a partir do  $m/z$  441 após eliminação de uma molécula de  $H_2O$  (18 u). O mesmo mecanismo ocorre no composto (epi)galocatequina → (epi)catequina (**115**) ( $t_R$  3,75 min;  $m/z$  593,1308) e nos isômeros de (epi)catequina- (epi)catequina (**129** e **146**) ( $t_R$  4,99 e 6,33 min;  $m/z$  577,1367). O íon fragmento  $m/z$  425 é formado através do mecanismo RDA no anel C com perda sequencial de  $H_2O$  (18 u) formando o íon fragmento  $m/z$  407. Outro fragmento característico em taninos condensados é a clivagem dos monômeros através do mecanismo QM, que gerou os fragmentos  $m/z$  305 nos compostos (**110** e **119**) e  $m/z$  289 nos compostos (**115**, **129**, **146**) (Figuras 88 A – D, 89) (Gu *et al.*, 2003).

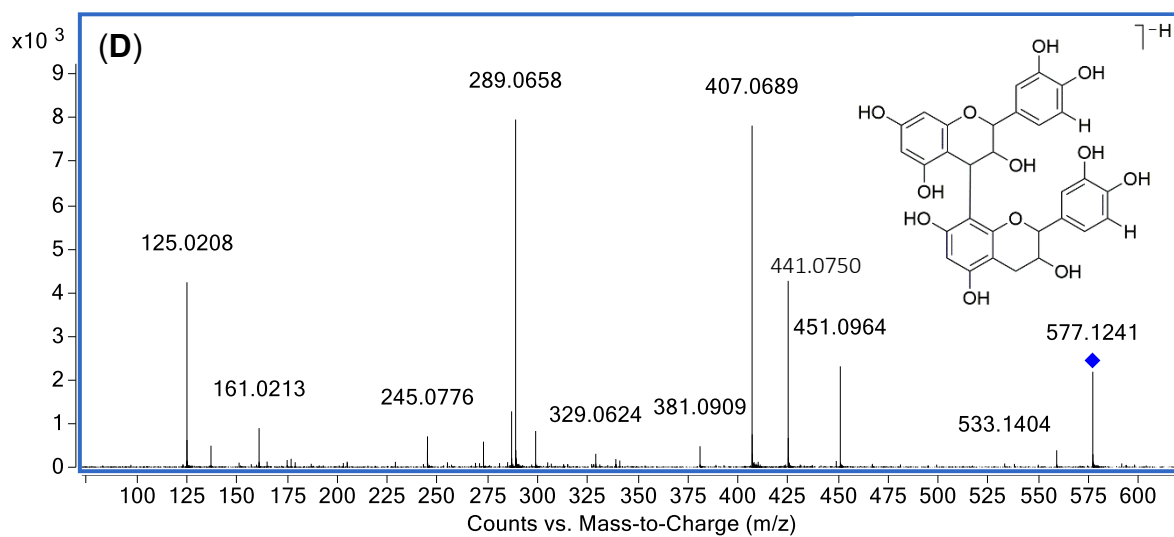
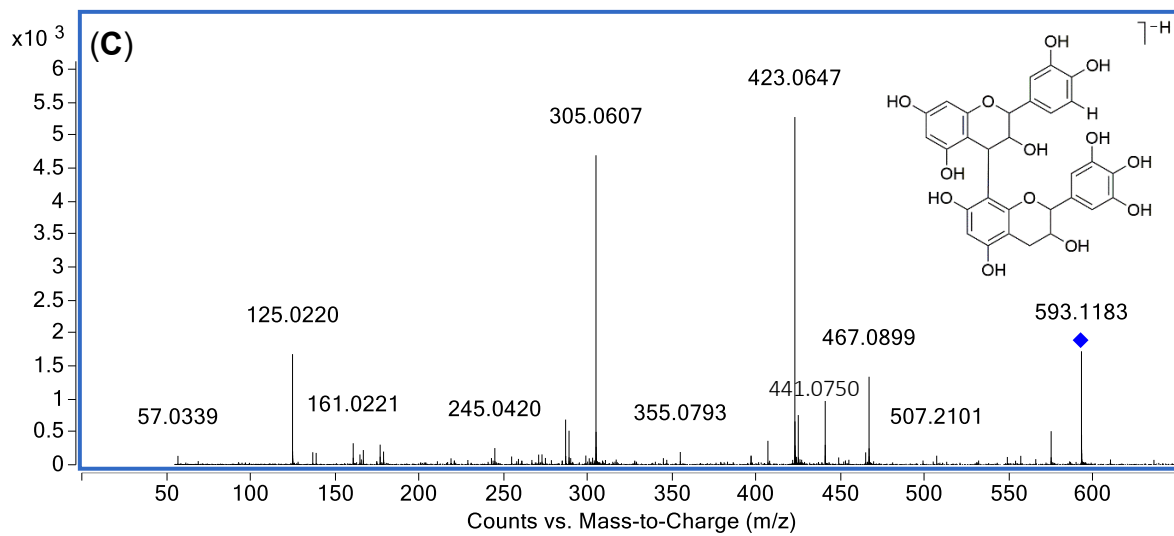
Figura 88- (-)-EM/EM-IES dos compostos: (A) (**110**)  $m/z$  609,1271 em 25 eV; (B) (**115**)  $m/z$  593,1308 em 20 eV; (C) (**119**)  $m/z$  593,1316 em 20 eV; (D) (**129** e **146**)  $m/z$  577,1367 em 20 eV.



*continua*



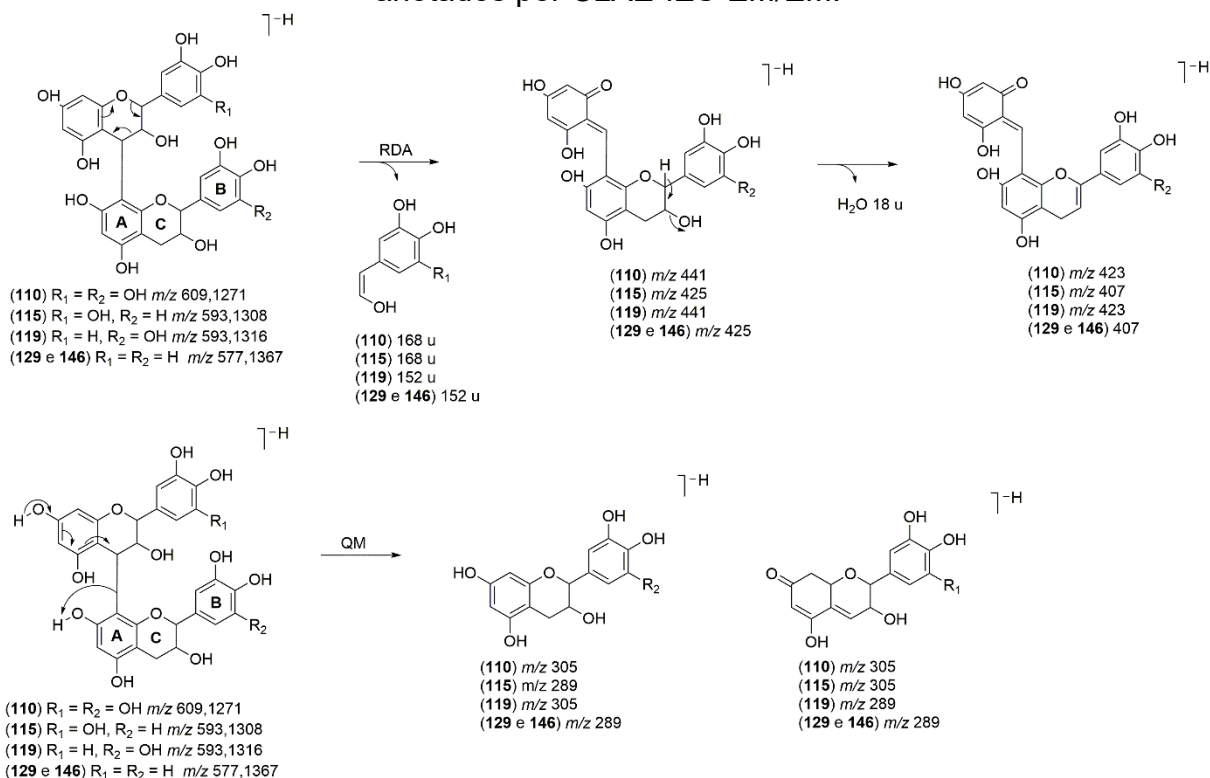
*continua*



Fonte: a autora.



Figura 89- Proposta de fragmentação para os compostos (110, 115, 119, 129, 146) anotados por CLAE-IES-EM/EM.

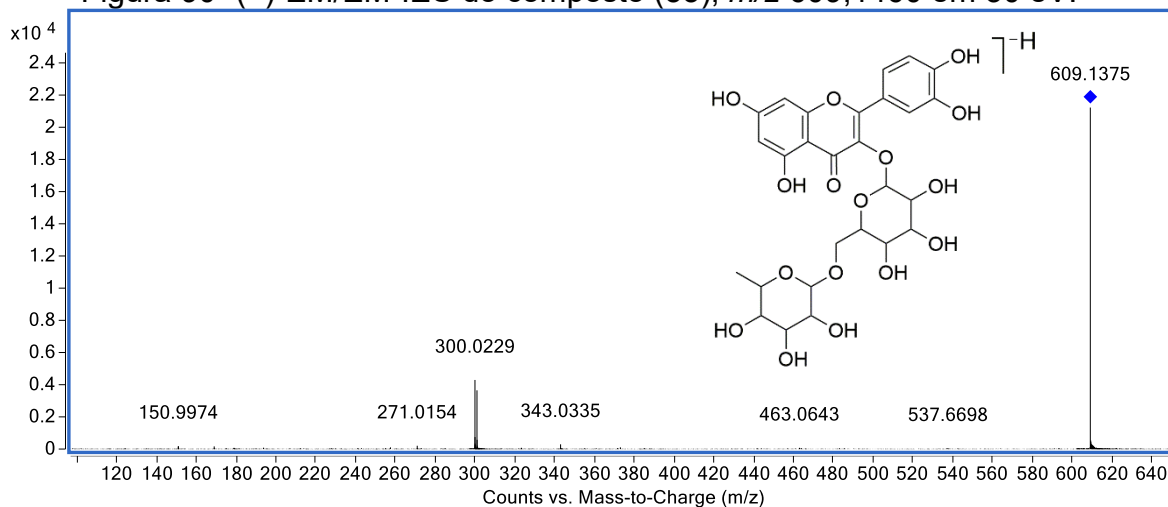


Fonte: a autora.

Os flavonoides representam a maior classe de metabólitos especializados anotadas nos EE de espécies de *Miconia* e partições PAE9 e PB9. Estão separados em flavonóis (145, 148, 150, 153, 154, 155, 53, 156, 157, 158, 159, 160, 161, 162, 163, 164, 166, 43, 22), flavan-3-óis (113, 125, 128, 29), flavonas (142, 168, 169, 172, 55, 77, 56) e flavanonas (171, 32, 34, 33, 31).

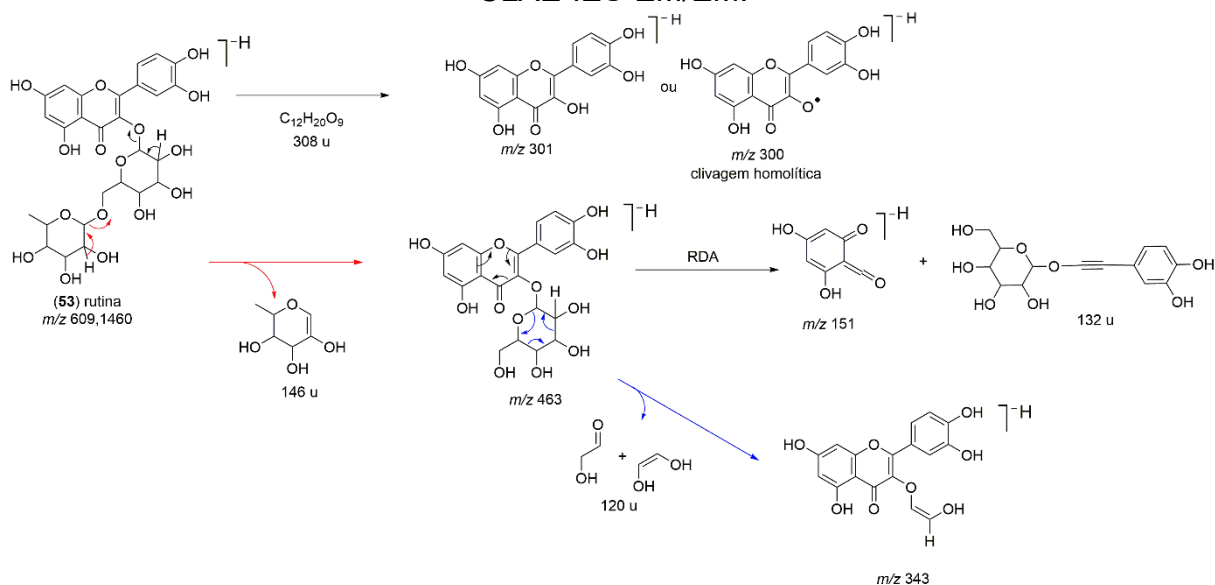
Entre os flavonóis foi possível anotar a aglicona (43) como quercetina ( $t_R$  8,51; *m/z* 301,0362) e uma série de derivados glicosídeos de quercetina (150, 155, 53, 158, 160, 161). Os derivados glicosídeos apresentaram em comum os íon fragmentos *m/z* 301 e *m/z* 300 que correspondem a aglicona quercetina, quando ocorre a clivagem heterolítica e homolítica, respectivamente. Um exemplo desse mecanismo foi demonstrado com a rutina (53) ( $t_R$  7,24; *m/z* 609,1460). O íon fragmento *m/z* 463 evidenciado no composto (53), refere-se a perda da ramnose e o íon *m/z* 151 que é característico dos flavonoides, é formado através da clivagem do anel C através do mecanismo RDA. O íon fragmento *m/z* 343 foi proposto a partir do íon *m/z* 463, como resultado de uma clivagem interna da glicose (Figuras 90, 91) (Li *et al.*, 2016).

Figura 90- (-)-EM/EM-IES do composto (**53**),  $m/z$  609,1460 em 30 eV.



Fonte: a autora.

Figura 91- Proposta de fragmentação para o composto (**53**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.



Fonte: a autora.

Outra aglicona anotada foi o canferol (**22**) ( $t_R$  9,55;  $m/z$  285,0413) juntamente com uma série de derivados glicosídeos de canferol (**154**, **157**, **162**, **163**, **164**, **165**). Os íons fragmentos  $m/z$  285 e  $m/z$  284 são característicos dos heterosídeos de canferol, referem-se a aglicona quando ocorre a clivagem heterolítica e homolítica, respectivamente. O composto (**166**) anotado como canferol dimetil éter hexosídeo ( $t_R$  8,37;  $m/z$  475,1246) se difere dos demais glicosídeos devido a presença do grupo metil éter formando os fragmentos  $m/z$  313 e 312 após a perda da hexose. Ainda sobre os flavonóis, foram anotados os derivados glicosilados e miricetina (**145**, **148**, **153**,

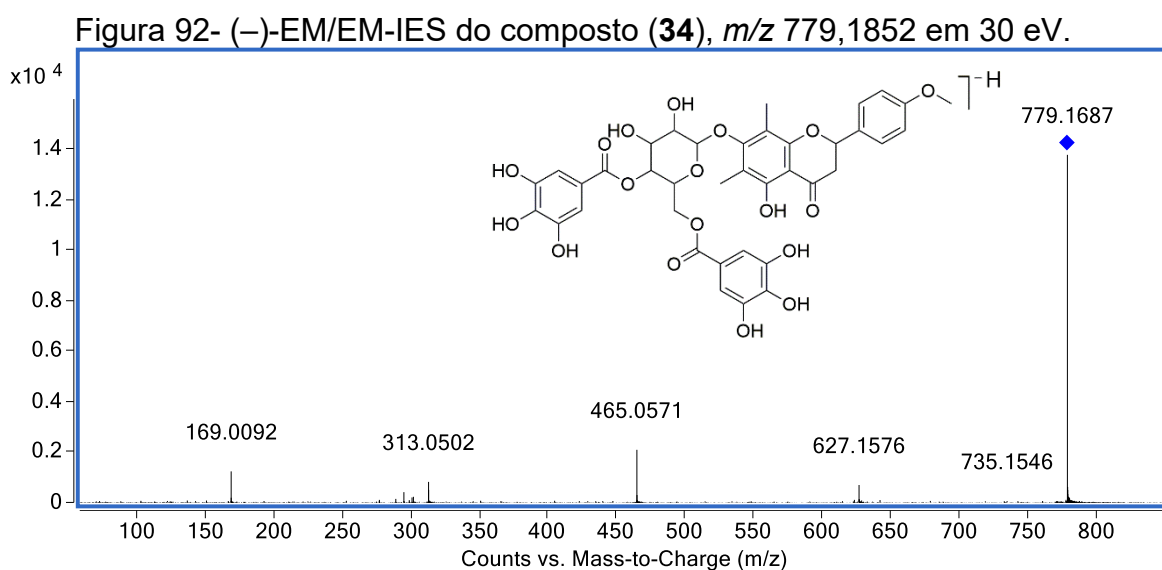
**156, 159**). Os íons fragmentos  $m/z$  317 e  $m/z$  316 são característicos dos heterosídeos de miricetina, referem-se a aglicona quando ocorre a clivagem heterolítica e homolítica, respectivamente. O composto (**145**) anotado como miricetin-O-galoil-hexosídeo ( $t_R$  6,33;  $m/z$  631,0961) também apresenta o íon  $m/z$  479, referente à perda do grupo galoil que ocorre pelo mecanismo QM semelhante aos taninos condensados (Gu *et al.*, 2003). O composto (**156**) anotado como miricetin-O-ramnosíl-ácido protocatecuíco foi proposto a partir do composto (**153**) miricetin-O-ramnosídeo, em que a diferença de massa entre os compostos foi atribuída a uma ligação com o ácido protocatecuíco.

A rutina (**53**) já foi isolada das folhas de *M. albicans*. Derivados glicosídeos de canferol foram isolados de *M. alypifolia* (Mancini *et al.*, 2008). Derivados glicosídeos de quercetina, canferol e miricetina já foram anotados em *M. albicans* (Quintans-Júnior *et al.*, 2020; Corrêa *et al.*, 2021; Manzano *et al.*, 2022).

Os flavan-3-óis e as flavonas anotados, estão restritos aos EE das espécies *M. fallax* e *M. rubiginosa*. O composto (**29**) anotado como epicatequina ( $t_R$  5,62;  $m/z$  289,0719), já foi isolado nas folhas de *M. rubiginosa* (Rodrigues *et al.*, 2011). A catequina (**128**) ( $t_R$  4,79;  $m/z$  289,0718) foi anotada com menor tempo de retenção que a epicatequina (**29**), comparando com o  $t_R$  de padrões da literatura (Mena *et al.*, 2012). Entre as flavonas anotadas, estão a apigenina (**172**) ( $t_R$  9,25;  $m/z$  269,0451) e o glicosídeo apigenin-6,8-di-C-hexosídeo (Vicenin-2) (**142**) ( $t_R$  5,99;  $m/z$  593,1315) cujo derivado já foi anotado nas folhas de *M. chamissois* (Ferreira *et al.*, 2022a). Os isômeros (**55** e **177**) refere-se ao composto 4',5,7-tri-hidroxi-6,8-dimetilflavona ( $t_R$  10,35; 11,16;  $m/z$  297,077) que já foi isolado nas folhas de *M. ferruginata* (Oliveira, 2010), assim como o composto (**56**) anotado como 5-hidroxi-7-4'-dimetoxi-8-metilflavona ( $t_R$  11,71;  $m/z$  311,0931).

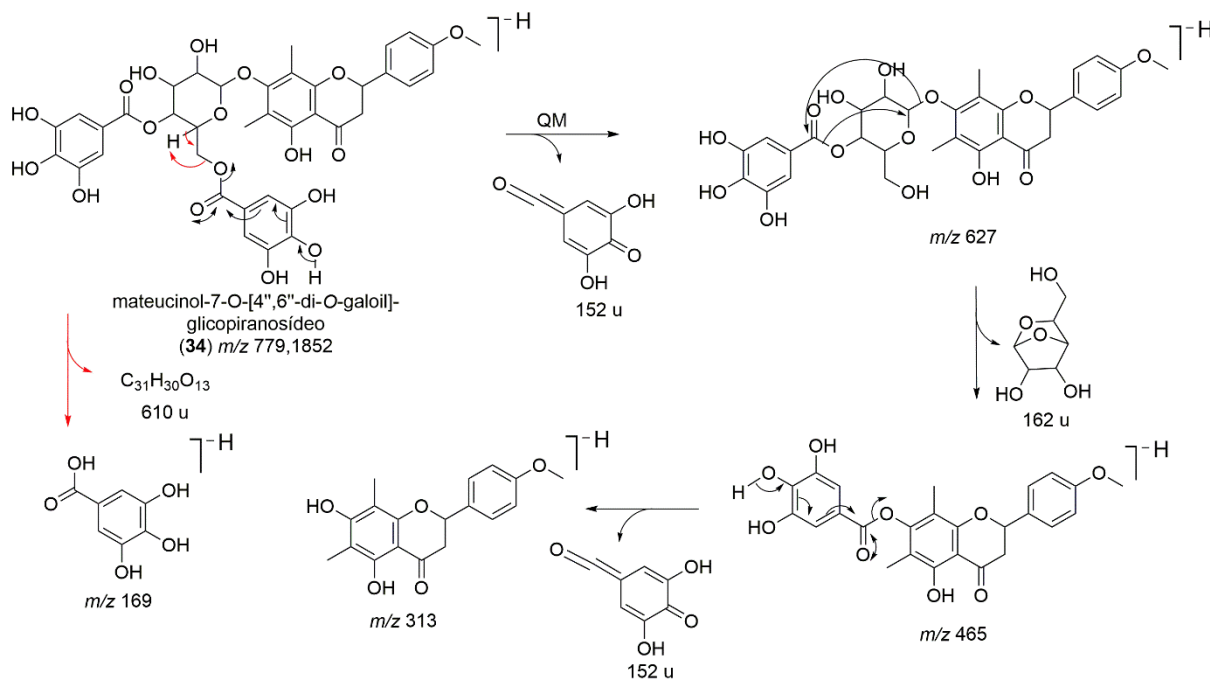
As flavanonas anotadas estão restritas aos EE de *M. affinis*, *M. cuspidata* e partições PAE9 e PB9 de *M. cuspidata*. A aglicona (**31**) anotada como mateucinol ( $t_R$  11,01;  $m/z$  313,1088), já foi isolada das folhas de *M. chamissois* (Silva *et al.*, 2019). Os compostos (**171**, **32**, **33**, **34**) são glicosídeos derivados do mateucinol (**31**). O composto mateucinol-7-O-[4'',6''-di-O-galoil]-glicopiranosídeo (**34**) ( $t_R$  9,48;  $m/z$  779,1852) já foi isolado em *M. myriantha* (Li *et al.*, 2001). O fragmento  $m/z$  627 do composto (**34**) refere-se a perda do galoil pelo mecanismo QM. O fragmento  $m/z$  465 foi proposto pela autora e ocorre a partir do íon  $m/z$  627 em que ocorre com a liberação da glicose formando uma nova ligação entre o mateucinol e o galoil. O fragmento  $m/z$

169 refere-se ao ácido gálico quando ele está desprotonado, esse também é um fragmento do composto (**171**). O fragmento  $m/z$  313 foi proposto a partir do  $m/z$  465 que se refere a aglicona mateucinol, esse também é um fragmento comum nos compostos (**171**), (**32**) e (**34**) (Figuras 92, 93). O composto (**171**)  $m/z$  627,1733 foi proposto pela autora a partir do (**34**)  $m/z$  779,1852, com uma unidade a menos do grupo galoil. O composto (**32**) ( $t_R$  9,37;  $m/z$  653,2093) foi identificado como um aduto de ácido fórmico  $[M - H + HCOOH]^-$  e o íon fragmento  $m/z$  607 representa a perda do aduto (46 u).



Fonte: a autora.

Figura 93- Proposta de fragmentação para o composto (34) anotado por CLAE-IES-EM/EM.

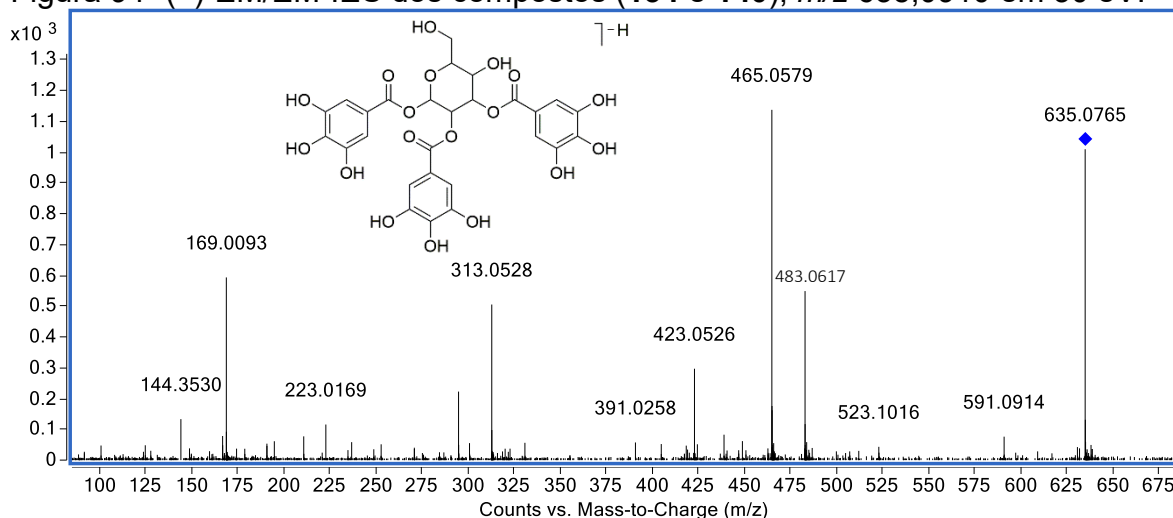


Fonte: a autora.

A segunda maior classe de compostos anotados nos EE de espécies de *Miconia* e partições de *M. cuspidata* são dos taninos hidrolisáveis. Esses compostos são divididos em galotaninos, que são formados por ácido gálico e por um carboidrato, geralmente a glicose, que são liberados no processo de hidrólise, e os elagitaninos, que também produzem o ácido elágico no processo de hidrólise (Smeriglio *et al.*, 2017). Os galotaninos anotados (133, 134, 140, 141, 147) estão restritos principalmente a espécie *M. affinis*. Os elagitaninos (111, 112, 114, 116, 117, 118, 62, 122, 123, 136, 144, 63, 152, 165, 170) foram predominantemente anotados na espécie *M. cuspidata* e as partições PAE9 e PB9. Não foram anotadas a presença dessa classe de compostos no EE de *M. fallax*.

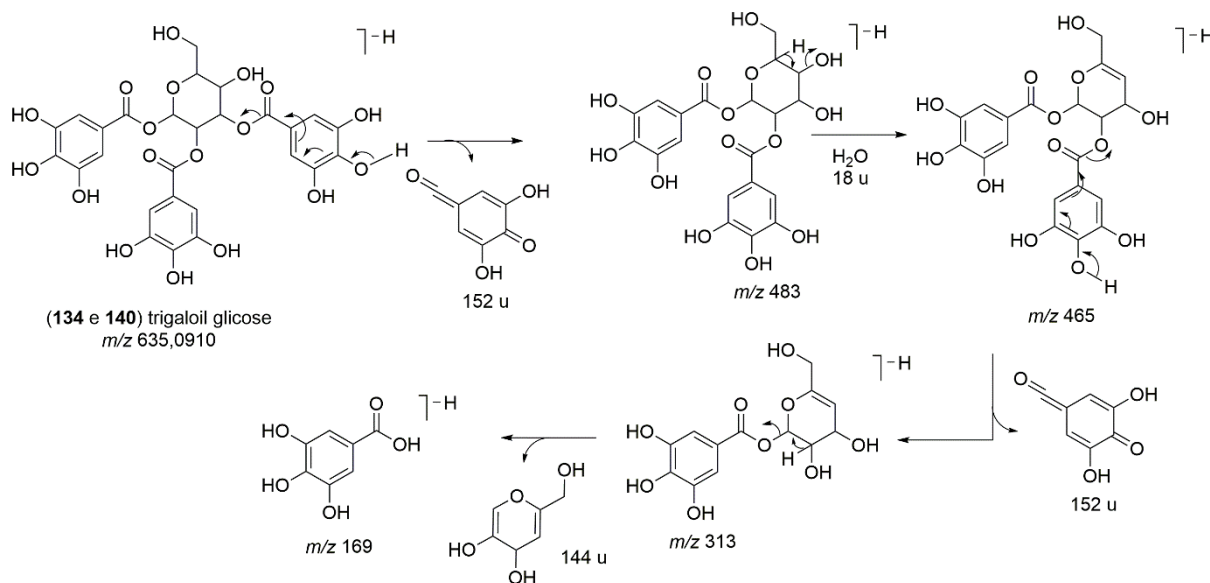
Os isômeros (134 e 140) anotado como trigaloil glicose ( $t_R$  5,42; 5,84; min;  $m/z$  635,0910) pertence a classe dos galotaninos. O espectro de fragmentação mostrou íons fragmentos característicos de perdas do grupo galoil, que foi proposto por mecanismo QM (Figura 94, 95) (Gu *et al.*, 2003).

Figura 94- (-)-EM/EM-IES dos compostos (**134 e 140**),  $m/z$  635,0910 em 30 eV.



Fonte: a autora.

Figura 95- Proposta de fragmentação para os compostos (**134 e 140**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.

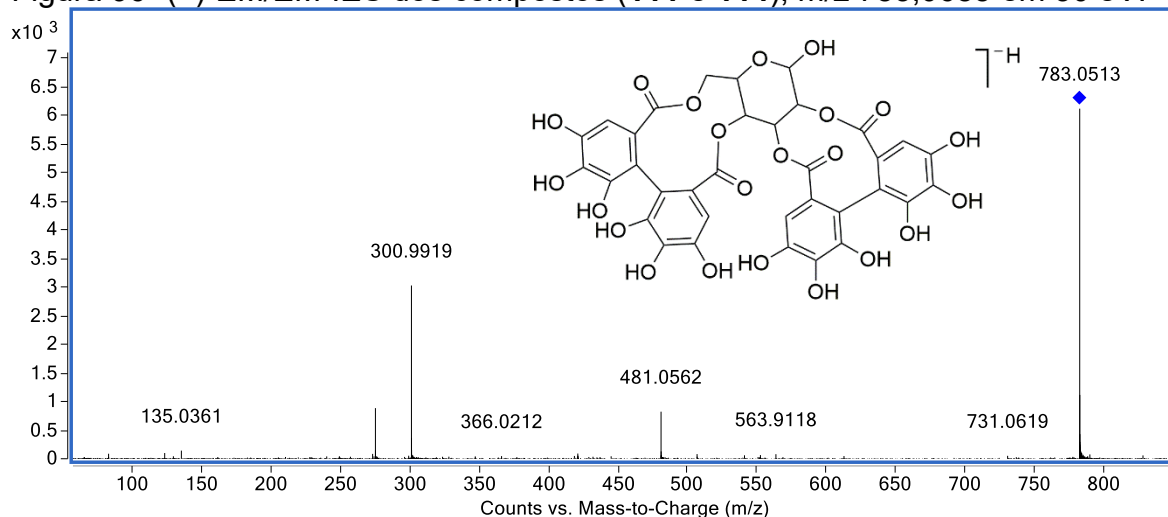


Fonte: a autora.

Os isômeros (**111 e 114**) foram anotados como peduncalagina ( $t_R$  2,52; 3,51; min;  $m/z$  783,0685), que pertencem a classe dos elagitaninos. A proposta de fragmentação para o íon  $m/z$  301, ocorre inicialmente com o ataque nucleofílico das hidroxilas fenólicas nas carbonilas dos ésteres, formando duas lactonas com fragmento  $m/z$  301, se a molécula for desprotonada do lado esquerdo. Se a molécula estiver desprotonada no lado direito forma o fragmento  $m/z$  481 com a liberação da molécula de glicose ligada aos grupos galoiil (Figuras 96, 97) (Lima, 2023). A

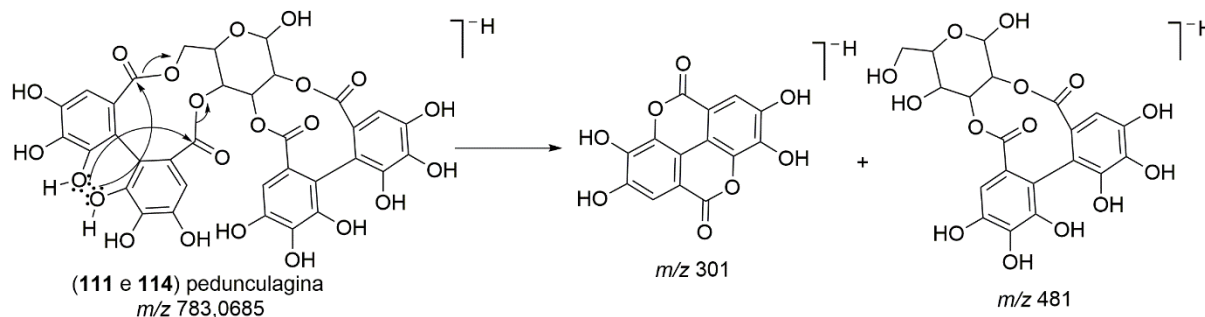
penduculagina (**111** e **114**) é formada a partir da casuarictina (**62**) através da perda de um grupo galoiil.

Figura 96- (-)-EM/EM-IES dos compostos (**111** e **114**),  $m/z$  783,0685 em 30 eV.



Fonte: a autora.

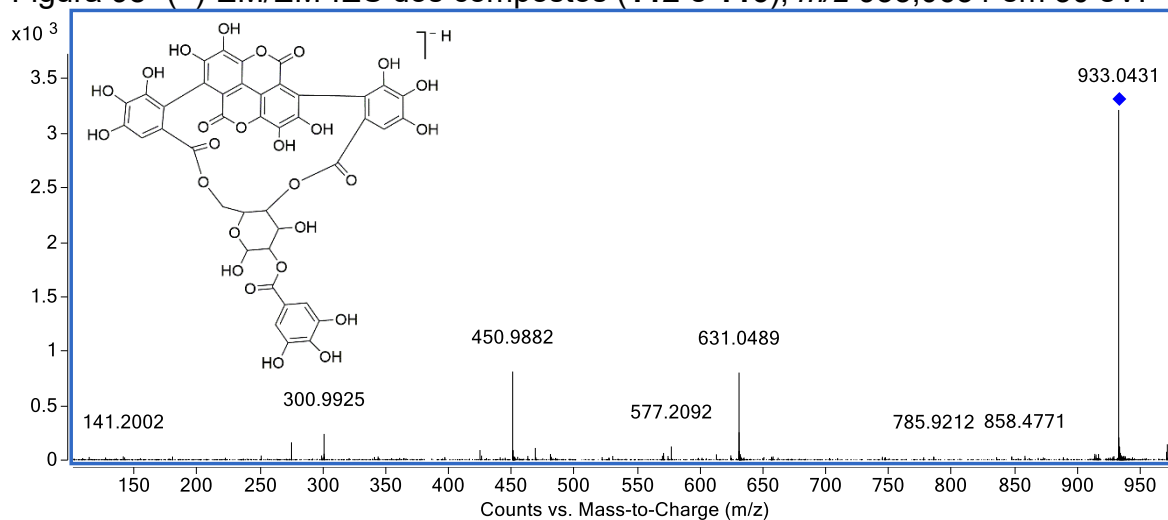
Figura 97- Proposta de fragmentação para os compostos (**111** e **114**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.



Fonte: a autora.

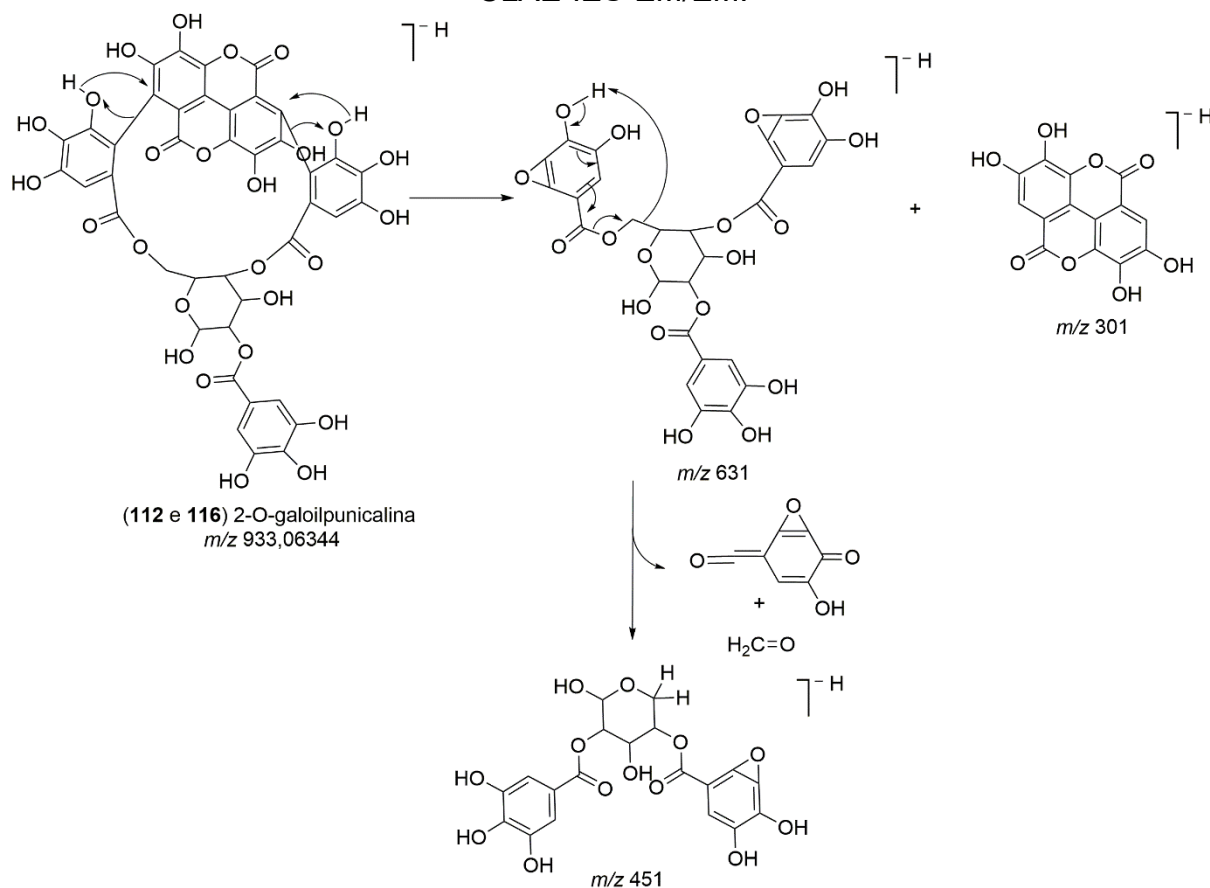
Os isômeros (**112** e **116**) foram anotados como 2-O-galoilpunicalina ( $t_R$  2,52; 4,09; min;  $m/z$  933,0634). Nesses compostos, o fragmento  $m/z$  301 que se refere ao ácido elágico, está internalizado na estrutura do elagitanino. A proposta de fragmentação para os isômeros **112** e **116** foi feita pela autora, que consiste no rompimento da ligação C-C mediante a captura de um H das hidroxilas fenólicas dos grupos galoiil. Se a carga negativa estiver sobre os grupos galoiil o fragmento  $m/z$  631 é formado. O fragmento  $m/z$  451 foi proposto a partir do íon fragmento  $m/z$  631 com as perdas neutras de 150 u ( $C_7H_2O_4$ ) e 30 u ( $CH_2O$ ) (Figuras 98, 99).

Figura 98- (-)-EM/EM-IES dos compostos (**112** e **116**),  $m/z$  933,0634 em 30 eV.



Fonte: a autora.

Figura 99- Proposta de fragmentação para os compostos (**112** e **116**) anotado por CLAE-IES-EM/EM.



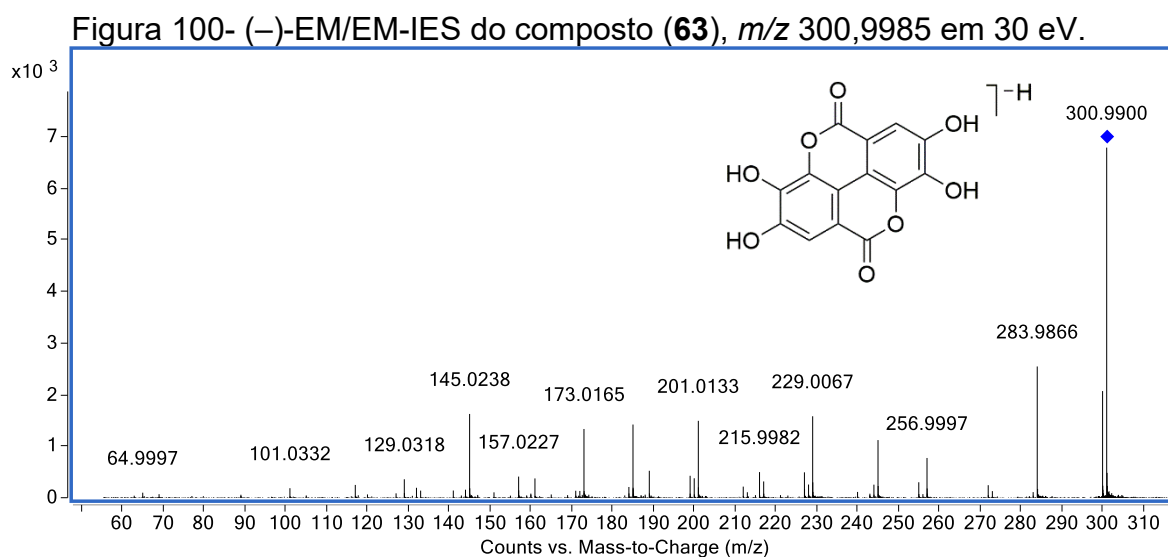
Fonte: a autora.

O composto (**63**) foi anotado como ácido elágico ( $t_R$  7,57; min;  $m/z$  300,9985), o fragmento  $m/z$  284  $[M - H - \cdot OH]^-$  é uma perda radicalar de uma hidroxila, os



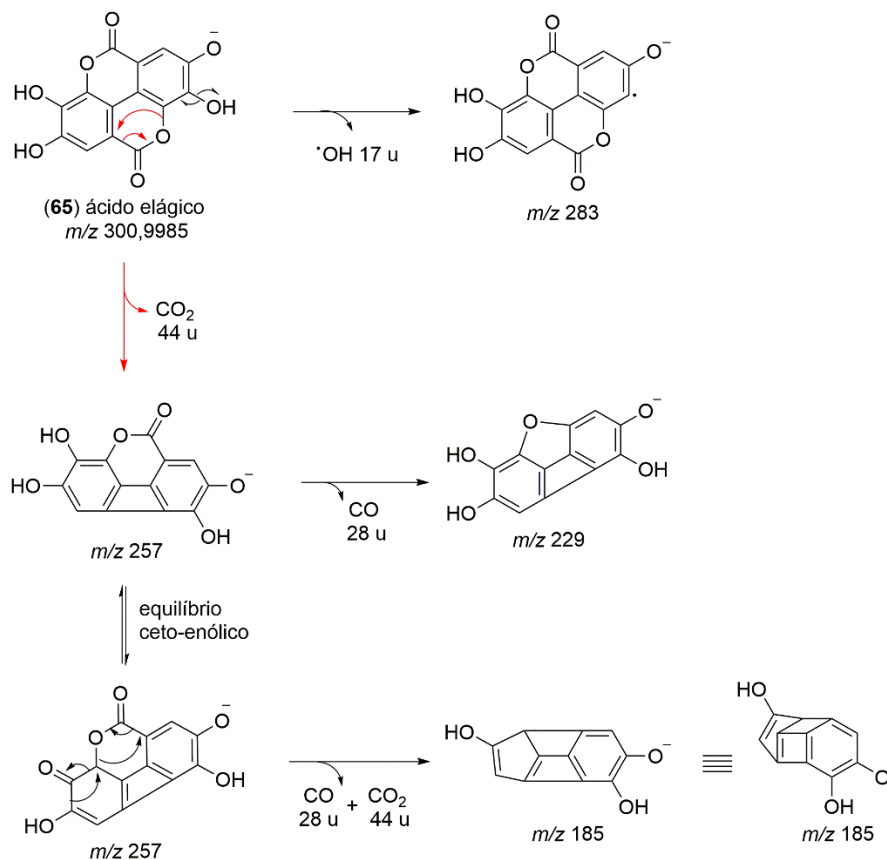
$m/z$  257  $[M - H - CO_2]^-$  e  $m/z$  229  $[M - H - CO]^-$ , correspondem a perdas sucessivas de  $CO_2$  e  $CO$ . O íon fragmento  $m/z$  185 é formado a partir da enolização do  $m/z$  257 e perda consecutiva de  $CO_2$  e  $CO$  (Figuras 100, 101). Os mecanismos de fragmentação para o composto **63** foram propostos pela autora com base na literatura que sugerem as moléculas eliminadas para formação dos íons fragmentos (Yan *et al.*, 2014).

Em relação a presença dessa classe de compostos no gênero, o ácido elágico (**65**), já foi isolado das folhas e galhos *M. myriantha* (Li *et al.*, 2001) e identificado nas folhas de *M. minutiflora* (Gatis-Carrazzoni *et al.*, 2018). A pedunculagina (**111**) foi identificada em *M. latecrenata* (Gontijo *et al.*, 2019a), a casuarictina (**62**) foi identificada em *M. minutiflora* (Gatis-Carrazzoni *et al.*, 2018) e isolada em *M. rubiginosa* (Rodrigues *et al.*, 2011).



Fonte: a autora.

Figura 101- Proposta de fragmentação para o composto **(65)** anotado por CLAE-IES-EM/EM.



Fonte: a autora.

Os compostos **(174, 175, 176, 178, 179, 181, 182, 183, 184, 185, 187)** são derivados de triterpenoides pentacíclicos. É uma classe de composto comumente isolada em espécies de *Miconia* (Tabela 4, página 53), por isso foram sugeridos na anotação. A ausência de fragmentação na análise por CLAE-IES-EM/EM impossibilitou a anotação das moléculas que possuem uma variedade de isômeros.

Entre outras classes de compostos anotadas em espécies de *Miconia*, incluem a chalcona floretin-3',5'-Di-C-glicosídeo **(151)** ( $t_R$  7,02 min;  $m/z$  597,1842), presente no EE de *M. rubiginosa*. O ácido oxo mocarboxílico anotado como glicosídeo de ácido tuberônico **(139)** ( $t_R$  5,73 min; 387,1664), que apresentou os fragmentos  $m/z$  207 referente à perda da glicose e o fragmento  $m/z$  163  $[\text{M} - \text{H} - \text{C}_6\text{H}_{12}\text{O}_6 - \text{CO}_2]^-$  que ocorre a partir do  $m/z$  207, seguido de uma descarboxilação. O glicolípido gingerglicolípido A **(180)** ( $t_R$  12,18 min;  $m/z$  721,3680), foi anotado como aduto de ácido fórmico  $[\text{M} - \text{H} + \text{HCOOH}]^-$ , e o íon  $m/z$  675 representa o composto **(180)**. O fragmento  $m/z$  397 ocorre com a clivagem do éster na molécula liberando o derivado de ácido graxo. O glicosídeo de ácido graxo **(167)**, foi anotado como oct-1-en-3-il

arabinopiranosil (1→6) glicopiranosídeo ( $t_R$  8,55 min;  $m/z$  467,2135), apresentou-se como aduto de ácido fórmico  $[M - H + \text{HCOOH}]^-$  e o íon fragmento  $m/z$  421 representa o composto (**167**). O fragmento  $m/z$  289 corresponde a perda da glicose e o fragmento  $m/z$  161 refere-se a perda do derivado de ácido graxo a partir do  $m/z$  289. Os mecanismos para essas fragmentações são semelhantes aos descritos anteriormente e, por isso, não foram demonstrados. Os compostos (**173**, **186**, **188**, **189**, **190**) são derivados de ácido graxo comumente encontrado em plantas.

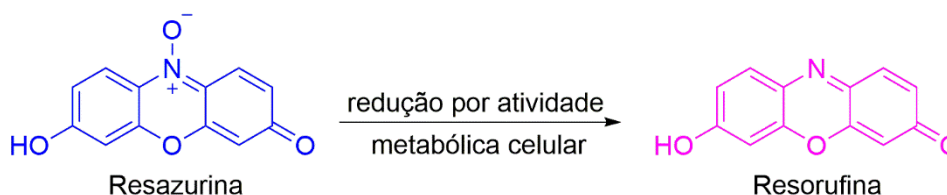
A anotação dos compostos presentes nas espécies de *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. affinis*, *M. cuspidata* e partições de *M. cuspidata* mostrou a presença de diversos compostos fenólicos incluindo ácidos fenólicos, flavonoides, taninos condensados, taninos hidrolisáveis e triterpenoides.

## 5.5 ATIVIDADES BIOLÓGICAS

### 5.5.1 Atividade antimicrobiana dos extratos de espécies de *Miconia*, partições e compostos isolados de *M. cuspidata*

Devido ao alarmante problema da resistência antimicrobiana, avaliou-se a atividade antibacteriana e antifúngica dos extratos de espécies de *Miconia* e das partições de *M. cuspidata*. Os resultados foram expressos pela concentração inibitória mínima (CIM), obtida pelo método da microdiluição em caldo, utilizando a resazurina como indicador redox. A resazurina possui coloração azul na forma oxidada, não fluorescente; na presença de células metabolicamente ativas, pode ser reduzida a resorufina, uma substância fluorescente rosa (Figura 102) (Teh *et al.*, 2017; Van Rensburg; Laubscher; Rautenbach, 2021).

Figura 102- Reação de redução da resazurina.



Fonte: adaptado de Van Rensburg *et al.* (2021).

Os valores CIM para os EH e EE de espécies de *Miconia* contra bactérias da cavidade bucal e fungos encontram-se na Tabela 20. Alguns estudos na literatura caracterizam o potencial biológico de amostras antimicrobianas de acordo com os valores de CIM. Segundo Ríos e Recio (2005) extratos com CIM  $<100 \mu\text{g mL}^{-1}$  e compostos isolados com CIM  $<10 \mu\text{g mL}^{-1}$  são considerados de grande interesse. De acordo com Holetz *et al.* (2002) extratos com valores de CIM  $<100 \mu\text{g mL}^{-1}$  são considerados com boa atividade antimicrobiana, valores de CIM entre  $100 - 500 \mu\text{g mL}^{-1}$  moderada, valores de CIM entre  $500 - 1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  fracos, e acima de  $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  inativo. Kuete (2010) considerou valores de CIM  $<100 \mu\text{g mL}^{-1}$  como significantes, valores de CIM entre  $100 - 625 \mu\text{g mL}^{-1}$  moderados, e atividade fraca para CIM  $>625 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Diante dessas classificações e observando os valores de CIM obtidos para as espécies de *Miconia*, considera-se, de uma forma geral, que a atividade antibacteriana contra as bactérias da cavidade bucal foi moderada, com valores de CIM variando entre  $100 - 400 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Entre as bactérias cariogênicas, a *S. sanguinis* foi a mais suscetível aos EH e EE de *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis*, *M. stenostachya*, *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata*, e aos EE de *M. albicans* e *M. fallax*, com valores de CIM entre  $100 - 200 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Entre as bactérias anaeróbias, a *P. gingivalis* foi a mais suscetível aos extratos EH e EE de *M. chamissois* e *M. stenostachya*, e ao EE das demais espécies com valores de CIM entre  $100 - 200 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Em relação a atividade antibacteriana das partições da *M. cuspidata*, a PAE apresentou valores de CIM menores que o EE para todas as bactérias cariogênicas (CIM  $100 - 200 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Não houve melhora na atividade para outras partições. Em relação as bactérias anaeróbias, as partições PD, PAE e PB apresentam moderada atividade contra *P. gingivalis* e a PB contra *F. nucleatum* com valores de CIM =  $200 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Entretanto não houve melhora na atividade em relação ao EE (Tabela 21).

Tabela 20- Valores de CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) referentes à atividade antimicrobiana dos extratos de espécies de *Miconia*.

Micro-organismos	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )																		Controle positivo	
	Amostras																			
	<i>M. albicans</i>		<i>M. fallax</i>		<i>M. rubiginosa</i>		<i>M. chamissois</i>		<i>M. affinis</i>		<i>M. stenostachya</i>		<i>M. nervosa</i>		<i>M. elegans</i>		<i>M. cuspidata</i>			
	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE	EH	EE		
<b>Bactérias cariogênicas</b>																				
<i>S. mutans</i> ATCC 25175	>400	400	>400	>400	400	400	>400	200	>400	200	400	>400	>400	>400	400	>400	400	400	200	0,922 <sup>a</sup>
<i>S. mitis</i> ATCC 49456	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	1,844 <sup>a</sup>
<i>A. actinomycetemcomitans</i> ATCC 43717	>400	>400	>400	>400	>400	>400	400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	>400	0,230 <sup>a</sup>
<i>S. sanguinis</i> ATCC 10556	400	200	400	200	200	200	200	200	100	200	100	100	200	200	100	200	100	100	100	0,461 <sup>a</sup>
<b>Bactérias anaeróbias</b>																				
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	>400	200	400	200	400	200	200	100	400	100	100	100	>400	100	>400	100	400	100	100	–
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	>400	400	400	400	400	400	200	400	400	400	400	400	400	200	400	200	400	400	400	–
<i>A. naeslundii</i> ATCC 19039	>400	400	400	>400	400	400	100	400	>400	400	400	>400	>400	400	400	400	400	400	400	–
<b>Fungos</b>																				
<i>C. glabrata</i> ATCC 15126	>3000	2,93	>3000	2,93	3000	1,46	>3000	1,46	>3000	1,46	>3000	23,44	3000	2,93	>3000	2,93	>3000	1,46	1,46	–
<i>C. albicans</i> ATCC 28366	>3000	23,44	>3000	11,72	>3000	2,93	>3000	11,72	>3000	5,86	>3000	187,5	>3000	11,72	3000	11,72	>3000	5,86	5,86	–
<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	>3000	93,75	>3000	46,88	3000	11,72	>3000	93,75	>3000	23,44	>3000	>3000	>3000	46,88	>3000	46,88	>3000	23,44	23,44	–

Nota: Controle positivo: <sup>a</sup>Clorexidina. – não obtido. O controle da técnica para bactérias anaeróbias foi realizado utilizando o controle positivo metronidazol, contra as cepas de referência *Bacteroides fragilis* (CIM = 0,74  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *B. thetaiotaomicron* (CIM = 2,95  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). O controle da técnica no ensaio antifúngico foi utilizado o anfotericina B contra as cepas *C. krusei* (CIM = 1,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *C. parapsilosis* (CIM = 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ).

Fonte: autora.

Tabela 21- Valores de CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) referentes à atividade antibacteriana dos extratos e partições de *M. cuspidata*.

Micro-organismos	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )						Controle positivo
	Amostras						
	EH	EE	PD	PAE	PB	PA	
<b>Bactérias cariogênicas</b>							
<i>S. mutans</i> ATCC 25175	400	200	>400	100	>400	>400	0,922 <sup>a</sup>
<i>S. mitis</i> ATCC 49456	>400	>400	>400	100	>400	>400	1,844 <sup>a</sup>
<i>A. actinomy-cetemcomitans</i> ATCC 43717	>400	>400	>400	200	>400	>400	0,230 <sup>a</sup>
<i>S. sanguinis</i> ATCC 10556	100	100	>400	400	400	>400	0,461 <sup>a</sup>
<b>Bactérias anaeróbias</b>							
<i>P. gingivalis</i> ATCC 33277	400	100	200	200	200	>400	–
<i>F. nucleatum</i> ATCC 25586	400	400	>400	>400	200	>400	–
<i>A. naeslundii</i> ATCC 19039	400	400	400	>400	>400	>400	–

Nota: Controle positivo: <sup>a</sup>Clorexidina. – : não obtido. O controle da técnica para bactérias anaeróbias foi realizado utilizando o controle positivo metronidazol, contra as cepas de referência *Bacteroides fragilis* (CIM = 0,74  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *B. thetaiotaomicron* (CIM = 1,48  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ).

Fonte: a autora.

A atividade antifúngica contra espécies de *Candida*, mostrou que os EE das espécies apresentaram forte atividade contra todas as leveduras com valores de CIM menores que 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , exceto o EE de *M. stenostachya* contra *C. tropicalis* (CIM >3000  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) (Tabela 20). As espécies *M. fallax*, *M. nervosa* e *M. elegans* apresentaram os mesmos valores de CIM contra *C. glabrata*, *C. albicans* e *C. tropicalis* (CIM 2,93; 11,72; 46,87, respectivamente). A *C. glabrata* foi a mais suscetível aos EE, sendo a única a apresentar um valor de CIM 1,46  $\mu\text{g mL}^{-1}$  frente a *M. chamissois*, *M. rubiginosa*, *M. affinis* e *M. cuspidata*. A *C. albicans* foi mais suscetível ao EE de *M. rubiginosa* (CIM 2,93  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e a *C. tropicalis* foi a menos suscetível com maiores valores CIM, sendo a *M. rubiginosa* a amostra mais ativa (CIM 11,72  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ).

Em relação a atividade antifúngica das partições de *M. cuspidata*, os resultados encontram-se na Tabela 22. Como o EE da *M. cuspidata* está entre os mais ativos entre as espécies de *Miconia*, ele foi selecionado juntamente com as partições e os

compostos isolados **III**, **IV** e **V**, para serem avaliados contra *C. auris* (Tabela 22). Essa é uma levedura emergente multirresistente que pode causar infecções invasivas graves (Ademe; Girma, 2020). O EE de *M. albicans* apresentou atividade promissora contra *C. auris* com CIM = 23,44  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Esse valor foi equivalente ao apresentado contra *C. tropicalis*. As PAE e PB apresentaram valores de CIM melhores que o EE contra *C. tropicalis* (CIM 5,86  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Não houve melhora na atividade anti-*Candida* para outras partições, embora tenham apresentado valores de CIM promissores considerado uma boa atividade. Em relação aos compostos isolados, os valores de CIM variaram entre 200 e 400  $\mu\text{g mL}^{-1}$  que são consideradas atividades fracas para compostos isolados.

Tabela 22- Valores de CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) referentes à atividade antifúngica dos extratos, partições e compostos isolados de *M. cuspidata*.

Amostras	CIM ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )			
	<i>C. glabrata</i> ATCC 15126	<i>C. albicans</i> ATCC 28366	<i>C. tropicalis</i> ATCC 13803	<i>C. auris</i> Isolado clínico
EH	> 3000	> 3000	> 3000	–
EE	1,46	5,86	23,44	23,44
PD	11,72	93,75	500	93,75
PAE	5,86	5,86	5,86	46,88
PB	23,43	5,86	5,86	46,88
PA	11,72	11,72	46,88	46,88
<b>III</b>	>400	>400	400	400
<b>IV</b>	>400	>400	>400	400
<b>V</b>	>400	>400	200	400

Nota: No controle da técnica foi utilizado anfotericina B contra as cepas *C. krusei* (CIM = 1,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) e *C. parapsilosis* (CIM = 0,5  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). **III** = ácido corosólico. **IV** = ácido 3 $\beta$ -O-trans-p-cumaroil corosólico. **V** = canferol-3-O-rutinosídeo.

Fonte: a autora.

O trabalho de Alves *et al.* (2021) propôs uma classificação para os valores de CIM de moléculas orgânicas sintéticas revisadas na literatura contra espécies de *Candida*. Valores de CIM menores do que 3,515  $\mu\text{g mL}^{-1}$  foram considerados com bioatividade muito forte, CIM entre 3,516 e 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$  bioatividade forte, CIM entre 26 e 100  $\mu\text{g mL}^{-1}$  bioatividade moderada, CIM entre 101 e 500  $\mu\text{g mL}^{-1}$  bioatividade fraca; CIM entre 500 e 2000  $\mu\text{g mL}^{-1}$  muito fraca, CIM maior do que 2000  $\mu\text{g mL}^{-1}$  sem atividade. Diante dessa classificação, observa-se que os compostos isolados

apresentaram atividade fraca contra espécies de *Candida*, entretanto, os EE de espécies de *Miconia* apresentaram valores de CIM menores do que 23,44  $\mu\text{g mL}^{-1}$  contra que é considerada uma bioatividade forte para compostos orgânicos sintéticos, demonstrando que os EE de espécies de *Miconia* possuem alto potencial anti-*Candida*.

Algumas atividades antimicrobianas já foram reportadas na literatura para os compostos isolados de *M. cuspidata*. O esqualeno I apresentou atividade de inibição da virulência de *S. aureus* inibindo a biossíntese de estafiloxantina, tornando a bactéria mais suscetível a eliminação imunológica e ataque oxidante, além da prevenção da formação de biofilme (Sri Charan Bindu; Mishra; Narayan, 2015). A atividade fungicida do esqualeno I foi avaliada contra *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis* e *C. haemulonii* por halo de inibição (10 – 19 mm) (Bhat *et al.*, 2023). O  $\beta$ -sitosterol II foi avaliado contra diversas bactérias com valores de CIM variando entre 12,5 e 25,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$  e contra *C. krusei* (CIM = 25  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) (Odiba *et al.*, 2014). O ácido corosólico III foi avaliado contra diversos fungos incluindo *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* apresentando CIM >200  $\mu\text{g mL}^{-1}$  (Shin; Kim, 2016). O canferol-3-O-rutinosídeo V foi avaliado contra *C. albicans*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. parapsilosis* resistente ao fluconazol com valores de CIM<sub>50</sub> = >500; 250; 125; >500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente (Do Nascimento *et al.*, 2018b). Os resultados apresentados para os compostos III e V na literatura corroboram como os dados apresentados no presente trabalho, indicando uma fraca atividade anti-*Candida* para esses compostos. Diante desses resultados, sugere-se que a atividade apresentada pelos extratos e partições de *M. cuspidata* esteja associada ao efeito da interação dos compostos presentes nos extratos ou algum outro composto específico que não foi isolado.

Essa afirmação baseia-se na atividade antimicrobiana relatada na literatura para outros compostos anotados nas espécies de *Miconia* analisadas por CLAE-IES-EM/EM. Por exemplo, os polifenóis apresentam atividade antibacteriana contra um grande espectro de bactérias. Esses compostos possuem atividade antibacteriana por diferentes modos de ação, são capazes de suprimir os fatores de virulência bacteriana como inibição de enzimas, neutralização de toxinas, interação com a membrana citoplasmática, supressão da formação de biofilme e efeito sinérgico com antibióticos (Abreu; McBain; Simões, 2012; Aldulaimi, 2017; Miklasińska-Majdanik *et al.*, 2018; Takó *et al.*, 2020).

No trabalho de Shahzad *et al.* (2015), diversos compostos fenólicos que também estão presentes nas espécies de *Miconia*, foram avaliados contra patógenos



causadores da periodontite e apresentaram valores de CIM entre 2,4 e  $>2500 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Em relação a estrutura-atividade, foi constatado o aumento da atividade antimicrobiana com o aumento do número de grupos OH ligado ao anel aromático, e a posição desse grupo também refletiu nos valores de CIM. Entre os flavonoides, foi observado que agliconas apresentaram maiores atividades que seus glicosídeos.

Os taninos hidrolisáveis são uma classe de compostos com bastante representatividade no gênero *Miconia*. Esses compostos também estão presentes na *Punica granatum* (romã), a qual tem apresentado resultados promissores contra bactérias da cavidade bucal, na prevenção da formação de cárie e de biofilme sendo associada aos taninos e outros compostos fenólicos (Gulube; Patel, 2016). Extratos nanoencapsulados ricos em compostos fenólicos de romã promoveram efeito eficiente como enxaguante bucal usado como agente antiplaca dental (Esawy *et al.*, 2019).

Além dos compostos fenólicos, triterpenoides isolados de espécie de *Miconia* foram avaliados contra bactérias da cavidade bucal. O ácido ursólico, ácido oleanólico, ácido sumaresinólico e ácido gipsogênico juntamente com uma mistura do ácido ursólico e ácido oleanólico, ácido maslínico e ácido 2- $\alpha$ -hidroxiursólico, foram avaliados contra micro-organismos bucais e apresentaram valores de CIM entre 30 e  $200 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Cunha *et al.*, 2007).

Os compostos fenólicos também estão relacionados com a atividade anti-*Candida*. Os valores de CIM para diversos ácidos fenólicos, flavonoides e taninos são reportados na literatura contra espécies de *Candida* (Martins *et al.*, 2015; Teodoro *et al.*, 2015; Al Aboody; Mickymaray, 2020). Flavonoides apresentaram valores de CIM entre 1,9 e  $>83 \mu\text{g mL}^{-1}$  contra *C. glabrata* (Salazar-Aranda *et al.*, 2015). O ácido elágico foi identificado nas espécies de *Miconia* e juntamente com outros compostos fenólicos foi avaliado contra espécies de *Candida* apresentando valores de CIM entre 0,125 e  $0,5 \mu\text{g mL}^{-1}$ . O ensaio de cinética de morte mostrou que ácido elágico possui efeito fungistático contra *C. albicans* e *C. auris*. Avaliação do mecanismo de ação mostrou que o composto provoca danos a parede celular fúngica, entretanto o composto não apresentou inibição da formação e biofilme. Análise *in vivo* mostrou que o ácido elágico apresenta potencial anti-infeccioso contra a patogenicidade de *C. albicans* e *C. auris* (Possamai Rossatto *et al.*, 2021).

O flavonoide mateucinol-7-O-[4'',6''-O-(S)-hexa-hidroxiidifenol]- $\beta$ -D-glicopiranosídeo (**33**) e o ácido elágico (**63**) isolado de *M. myriantha* inibiram a

protease aspártica secretada por *C. albicans* que atuam como fatores de virulência ( $IC_{50} = 8,4$  e  $10,5 \mu\text{M}$ , respectivamente) (Li *et al.*, 2001).

Em relação aos estudos reportados na literatura sobre a atividade antimicrobiana de espécies de *Miconia*, em alguns casos foram determinadas as CIM e outros avaliaram a atividade antimicrobiana através das medidas de halo de inibição. As espécies *M. rubiginosa*, *M. albicans* e *M. stenostachya* foram avaliadas contra várias bactérias e contra *C. albicans* por halo de inibição. Na concentração de  $300 \text{ mg mL}^{-1}$ , os extratos apresentaram halo de inibição entre  $10,7 \pm 0,58$  e  $20,7 \pm 1,15 \text{ mm}$  (Celotto *et al.*, 2003).

No estudo de Rodrigues *et al.* (2008) foram avaliadas as espécies *M. cabucu*, *M. stenostachya* e *M. rubiginosa* contra diversas bactérias com valores de CIM entre  $1,5$  e  $>10 \text{ mg mL}^{-1}$ . As atividades foram atribuídas à presença de terpenos e flavonoides presentes nos extratos. Outros estudos antibacterianos, com bactérias diferentes das avaliadas no presente trabalho foram encontrados. *M. rubiginosa* apresentou valores de CIM =  $250 - 450 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Alves *et al.*, 2008) e CIM =  $2 - 8 \text{ mg mL}^{-1}$  (Queiroz *et al.*, 2011).

Os extratos de *M. ligustroides* não apresentaram boa atividade contra as bactérias avaliadas (CIM =  $625 - >1000 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), entretanto os triterpenoides isolados como ácido ursólico (CIM =  $20 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e ácido oleanólico (CIM =  $80 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) foram ativos contra *Bacillus cereus* (Cunha *et al.*, 2010).

O extrato aquoso de *M. latecrenata* foi avaliado contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* ( $1500 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), os halos de inibição variaram entre  $11,5 \pm 1,4$  e  $23,5 \pm 1,0$  sendo a atividade atribuída principalmente a presença de taninos (Gontijo *et al.*, 2019a). A mesma espécie foi avaliada contra *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* (CIM =  $0,3 - 2,5 \text{ mg mL}^{-1}$ ), sendo a atividade atribuída à presença de derivados de ácidos elágicos e quercetina (Rodrigues *et al.*, 2020). O extrato metanólico de *M. ferruginata* rico em flavonoides, foi avaliado frente a 15 bactérias e apresentou valores de CIM  $> 500 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Barroso *et al.*, 2021).

Diversas espécies de *Miconia* foram avaliadas contra espécies de *Candida*. O extrato clorofórmico de *M. cabucu* e metanólico de *M. stenostachya* e *M. rubiginosa*, apresentaram CIM =  $1,5$ ;  $7,5$ ;  $> 10 \text{ mg mL}^{-1}$ , respectivamente (Rodrigues *et al.*, 2008). A fração hexânica de *M. willdenowii* foi avaliada contra *C. albicans*, *C. glabrata* e *C. tropicalis* e foi determinado o valor de  $IC_{50} = 125 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Viegas *et al.*, 2019). O extrato metanólico de *M. minutiflora* apresentou CIM =  $2,5 \text{ mg mL}^{-1}$  contra *C. albicans*

(Ferreira *et al.*, 2022b). O estudo de Leite (2016) avaliou sete espécies de *Miconia* (*M. prasina*, *M. amacurensis*, *M. holosericea*, *M. hypoleuca*, *M. ciliata*, *M. minutiflora*, *M. mirabilis*), os extratos hexânicos, acetato de etila e metanólico apresentaram valores de CIM entre 0,5 e 16 mg mL<sup>-1</sup> contra *C. albicans*. O extrato aquoso de *M. chamissois* apresentou CIM = 78,1 µg mL<sup>-1</sup> (Gomes *et al.*, 2021a), e o extrato diclorometano apresentou CIM > 8 mg mL<sup>-1</sup> contra *C. albicans* (García *et al.*, 2006). Os extratos hexânico, etanólico e diclorometano de *M. rubiginosa* foram avaliados contra *S. sanguinis*, *S. mutans*, *S. mitis* e *C. albicans* com valores de CIM entre 60 e 200 µg mL<sup>-1</sup> (Moura, 2006). O extrato de *M. affinis* foi avaliado contra *C. albicans* com CIM = 500 µg mL<sup>-1</sup> e foi inativo contra *C. tropicalis* (Svetaz *et al.*, 2010).

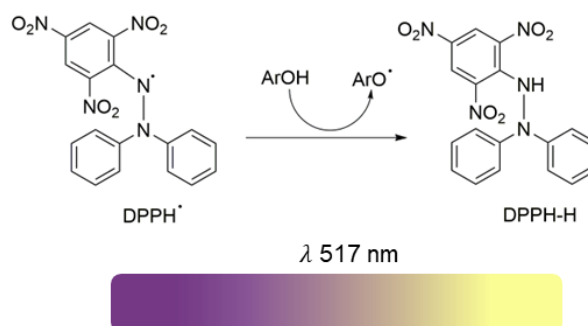
Esses resultados mostram que as espécies *M. albicans*, *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis* e *M. stenostachya* já tiveram alguma avaliação antimicrobiana relatada na literatura, as demais espécies (*M. fallax*, *M. elegans* e *M. cuspidata*), estão sendo avaliadas pela primeira vez e apresentaram um potencial antifúngico relevante.

Diante do exposto, pode-se concluir que as espécies de *Miconia* são fontes promissoras de compostos antimicrobianos e os extratos etanólicos apresentam potencial relevante anti-*Candida*.

### 5.5.2 Atividade antioxidante

Avaliação da atividade antioxidante dos extratos de espécies de *Miconia* foi realizada por três métodos: sequestro do DPPH, FRAP e ORAC. O método do DPPH consiste na reação do DPPH que é um radical estável e apresenta coloração roxa, com compostos antioxidantes presentes nas amostras. A reação é acompanhada pela formação do DPPH-H (2,2-difenil-1-picrilidrazina) de coloração amarela medida a 517 nm (Figura 103) (Munteanu; Apetrei, 2021).

Figura 103- Reação do DPPH com composto antioxidante.

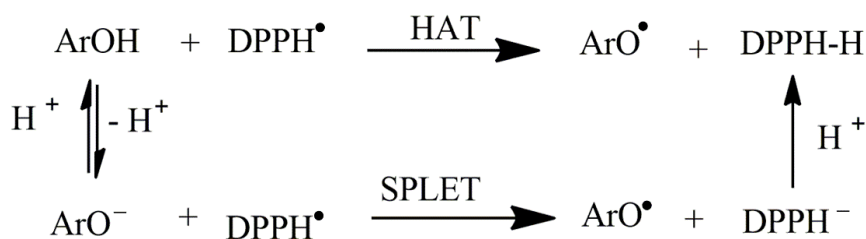


Nota: ArOH representa um composto antioxidante.

Fonte: adaptado de Munteanu *et al.* (2021).

As reações envolvidas nos experimentos antioxidantes com DPPH podem ocorrer por dois mecanismos: reação de transferência de um átomo de hidrogênio (HAT) ou transferência sequencial de elétrons por perda de próton (SPLET). O resultado é o mesmo, embora a cinética da reação seja diferente, sendo o mecanismo HAT mais lento (Figura 104) (Liu, 2010; Munteanu; Apetrei, 2021).

Figura 104- Mecanismos de reação do DPPH com compostos antioxidantes.

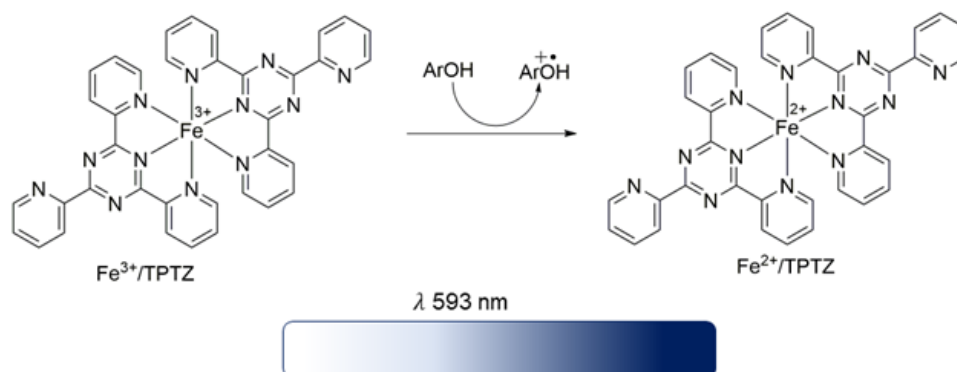


Nota: ArOH representa um composto antioxidante.

Fonte: adaptado de Liu (2010).

No método FRAP, os compostos antioxidantes promovem a redução do complexo de íons férrico ( $\text{Fe}^{3+}$ ) ao complexo ferroso ( $\text{Fe}^{2+}$ ) de coloração azul sendo determinado em 593 nm. A TPTZ é usada como ligante e a reação ocorre em meio ácido para manter a solubilidade do ferro. O mecanismo da reação ocorre através de transferência de um elétron para o íon férrico no complexo  $\text{Fe}^{3+}/\text{TPTZ}$  convertendo-o em  $\text{Fe}^{2+}/\text{TPTZ}$  (Figura 105) (Shahidi; Zhong, 2015; Munteanu; Apetrei, 2021).

Figura 105- Reação de redução do íon  $\text{Fe}^{3+}$  por um composto antioxidante.

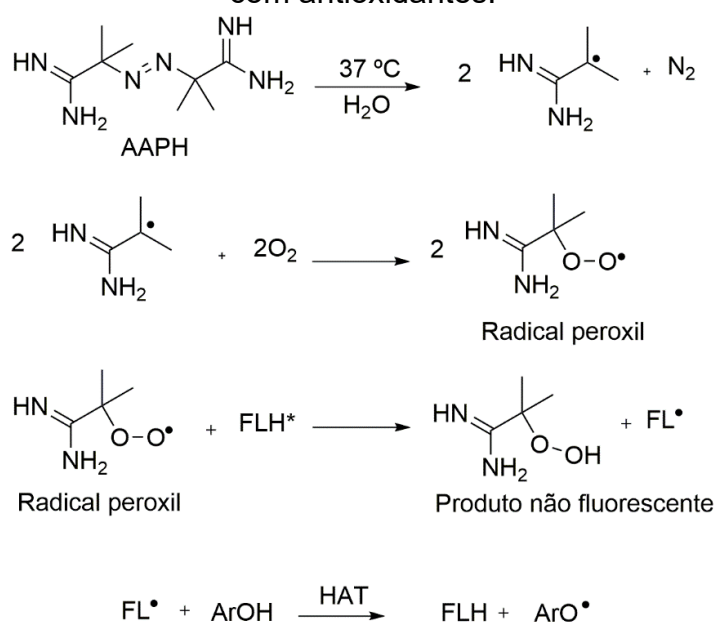


Nota:  $\text{ArOH}$  representa um composto antioxidante.

Fonte: adaptado de Munteanu *et al.* (2021).

No método ORAC, a capacidade de absorção dos radicais de oxigênio é determinada pela perda da fluorescência do indicador fluoresceína quando reage com radical peróxil. Esse é gerado pela decomposição térmica do AAPH, que inicialmente produz um carbono radicalar, que reage com oxigênio atmosférico produzindo os radicais peróxil. Na presença dos compostos antioxidantes, a intensidade da perda da fluorescência da fluoresceína é inibida. O mecanismo da reação é através do HAT (Figura 106) (Christodoulou *et al.*, 2022).

Figura 106- Reações de formação dos radicais peróxil, reação com fluoresceína e com antioxidantes.



Nota:  $\text{ArOH}$  = representação de um composto antioxidante.

Fonte: adaptado de Christodoulou *et al.* (2022).

Para a atividade antioxidante pelo método do DPPH, inicialmente foi avaliado o percentual de sequestro do DPPH em uma concentração única, as amostras que apresentaram valores superiores a 90% de sequestro do DPPH foram avaliadas em diferentes concentrações para determinar o valor de IC<sub>50</sub> (Tabela 23). Os extratos hexânicos de *M. chamissois* e *M. stenostachya* apresentaram maiores percentuais de sequestro do DPPH (82,36% e 65,94%, respectivamente) sem diferença estatística significativa com os controles positivos. Entretanto, esse percentual foi atingido utilizando uma concentração muito maior (2500 µg mL<sup>-1</sup>) que a dos controles (250 µg mL<sup>-1</sup>) e por isso não foi determinado o IC<sub>50</sub> para os EH. Os EE apresentaram elevado percentual de sequestro do DPPH, apenas a *M. affinis* apresentou diferença estatística significativa com os controles positivos, embora o resultado ainda seja expressivo (90,93%). Os valores de IC<sub>50</sub> foram promissores, as espécies *M. rubiginosa*, *M. affinis* e *M. cuspidata* não apresentaram significância estatística com os controles positivos. A *M. stenostachya* apresentou maior valor de IC<sub>50</sub> = 38,2 ± 0,98 µg mL<sup>-1</sup> sendo considerada neste método, a menos antioxidante.

Tabela 23- Atividade antioxidante dos extratos de espécies de *Miconia* pelo método do DPPH.

Amostras	DPPH		
	(% sequestro)		IC <sub>50</sub> (µg mL <sup>-1</sup> )
	EH	EE	EE
<i>M. albicans</i>	12,62 ± 2,04 <sup>a,e</sup>	94,27 ± 0,30 <sup>a,g,h</sup>	20,12 ± 6,02 <sup>a,d</sup>
<i>M. fallax</i>	36,72 ± 17,67 <sup>a,b,d,e,f</sup>	95,39 ± 0,52 <sup>b,a,c,g,h</sup>	9,44 ± 0,20 <sup>b,c,f</sup>
<i>M. rubiginosa</i>	54,52 ± 2,44 <sup>b,c,d</sup>	95,76 ± 0,00 <sup>c,a,d,g,h</sup>	6,14 ± 0,04 <sup>c,b,f,g</sup>
<i>M. chamissois</i>	82,36 ± 16,16 <sup>c,d,f,g</sup>	95,55 ± 0,30 <sup>d,a,b,g,h</sup>	14,52 ± 0,26 <sup>d,b</sup>
<i>M. affinis</i>	44,77 ± 6,96 <sup>a,b,d,f</sup>	90,93 ± 0,37 <sup>e,a,f</sup>	7,72 ± 0,33 <sup>b,f,g</sup>
<i>M. stenostachya</i>	65,94 ± 10,39 <sup>d,f,g</sup>	93,9764 ± 0,60 <sup>a,g,h</sup>	38,2 ± 0,98 <sup>e</sup>
<i>M. nervosa</i>	22,98 ± 1,76 <sup>a,b,e,f</sup>	91,30 ± 0,75 <sup>f,a,h</sup>	11,95 ± 0,18 <sup>b,f</sup>
<i>M. elegans</i>	6,21 ± 2,64 <sup>e</sup>	93,32 ± 0,15 <sup>a,h</sup>	12,44 ± 0,28 <sup>b,f</sup>
<i>M. cuspidata</i>	53,06 ± 5,77 <sup>f</sup>	92,36 ± 0,30 <sup>a,h</sup>	6,07 ± 0,01 <sup>f,g</sup>
Quercetina	97,38 ± 0,14 <sup>g</sup>	97,38 ± 0,14 <sup>g,h</sup>	1,00 ± 0,00 <sup>g</sup>
Ácido ascórbico	94,95 ± 2,87 <sup>g</sup>	94,95 ± 2,87 <sup>h</sup>	1,03 ± 0,05 <sup>g</sup>

Nota: Concentração das amostras: EH (2500 µg mL<sup>-1</sup>), EE e controles (250 µg mL<sup>-1</sup>); Letras diferentes na mesma coluna apresentaram diferença estatística significativa (p < 0.05).

Fonte: a autora.

Os resultados da atividade antioxidante pelos métodos ORAC e FRAP foram expressos em  $\mu\text{mol}$  equivalente de Trolox por grama de amostra (Tabela 24). Os EH apresentaram baixa capacidade de redução do íon  $\text{Fe}^{3+}$ . Os EE apresentaram diferença estatística significativa com os controles positivos, sendo o método que expressou menor atividade antioxidante, as espécies mais expressivas foram *M. cuspidata*, *M. rubiginosa* e *M. fallax* ( $204,54 \pm 4,43$ ;  $192,01 \pm 22,15$ ;  $181,05 \pm 15,51$   $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ , respectivamente). Em relação ao método ORAC, os EH apresentaram elevada atividade antioxidante, as espécies *M. rubiginosa*, *M. chamissois* e *M. cuspidata* apresentaram valores sem diferença estatística significativa com os controles positivos. Essa atividade pode ser justificada pela presença de compostos antioxidantes de menor polaridade presentes no EH como o triterpeno esqualeno I isolado na espécie *M. cuspidata*. Os EE apresentaram elevada atividade antioxidante sem diferença estatística significativa com os controles positivos, exceto a *M. rubiginosa* ( $1108,89 \pm 62,96$   $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ ).

Em relação as partições de *M. cuspidata*, no método DPPH, apresentaram o percentual de sequestro do DPPH sem diferença estatística significativa com o EE e os controles positivos. As partições PAE, PB, PA apresentaram maior potencial antioxidante com melhores valores de  $\text{IC}_{50}$  em relação ao EE sem diferença estatística significativa com os controles positivos. A atividade antioxidante da PD foi suprimida com valor de  $\text{IC}_{50}$  maior que do EE. No método FRAP, a partição PB apresentou uma melhora sutil na atividade ( $275,03 \pm 24,37$   $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ ), embora sejam valores com diferença estatística significante ao controle positivo. No método ORAC, os resultados apresentados pelas partições não foram comparados com os extratos, porque os experimentos foram realizados separados com uma concentração menor devido ao elevado potencial antioxidante das partições. A PAE foi a mais antioxidante ( $3795,5 \pm 133,2$   $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ ) sem diferença estatística significante com o controle positivo (Tabela 25).

Tabela 24- Atividade antioxidante dos extratos de espécies de *Miconia* pelos métodos FRAP e ORAC.

Amostras	FRAP <sup>1</sup> ( $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ )		ORAC <sup>2</sup> ( $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ )	
	EH	EE	EH	EE
<i>M. albicans</i>	0,00 $\pm$ 0,00	77,66 $\pm$ 2,22 <sup>a,c,e</sup>	626,25 $\pm$ 8,94 <sup>a</sup>	1223,27 $\pm$ 1,23 <sup>a,b,c</sup>
<i>M. fallax</i>	3,40 $\pm$ 0,43 <sup>a</sup>	181,05 $\pm$ 15,51 <sup>b,d,f</sup>	775,12 $\pm$ 15,30 <sup>a,b</sup>	1176,64 $\pm$ 0,41 <sup>a,b,c</sup>
<i>M. rubiginosa</i>	2,94 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	192,01 $\pm$ 22,15 <sup>b,d,f</sup>	935,03 $\pm$ 182,09 <sup>a,b,c,d</sup>	1108,89 $\pm$ 62,96 <sup>a</sup>
<i>M. chamissois</i>	0,00 $\pm$ 0,00	115,42 $\pm$ 15,51 <sup>c,d,f</sup>	1009,54 $\pm$ 103,42 <sup>a,b,c,d</sup>	1206,56 $\pm$ 1,44 <sup>a,b,c</sup>
<i>M. affinis</i>	0,00 $\pm$ 0,00	154,42 $\pm$ 8,86 <sup>d,f</sup>	869,46 $\pm$ 224,51 <sup>a,b,c</sup>	1144,62 $\pm$ 47,76 <sup>a,b</sup>
<i>M. stenostachya</i>	5,37 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	49,47 $\pm$ 6,65 <sup>e</sup>	823,63 $\pm$ 52,48 <sup>a,b</sup>	1126,90 $\pm$ 15,10 <sup>a,b</sup>
<i>M. nervosa</i>	4,46 $\pm$ 0,64 <sup>a</sup>	149,72 $\pm$ 6,65 <sup>f,c,d</sup>	695,02 $\pm$ 3,08 <sup>a,b</sup>	1149,12 $\pm$ 30,91 <sup>a,b</sup>
<i>M. elegans</i>	3,85 $\pm$ 1,93 <sup>a</sup>	115,26 $\pm$ 11,08 <sup>a,c,d,f</sup>	754,93 $\pm$ 60,49 <sup>a,b</sup>	1163,14 $\pm$ 15,61 <sup>a,b</sup>
<i>M. cuspidata</i>	4,16 $\pm$ 0,21 <sup>a</sup>	204,54 $\pm$ 4,43 <sup>b</sup>	1079,91 $\pm$ 13,35 <sup>b,c,d</sup>	1126,10 $\pm$ 2,67 <sup>a,b</sup>
Quercetina	923,70 $\pm$ 1,63 <sup>b</sup>	923,70 $\pm$ 1,63 <sup>g</sup>	1246,36 $\pm$ 9,04 <sup>c,d</sup>	1246,36 $\pm$ 9,04 <sup>b,c</sup>
Ácido ascórbico	948,79 $\pm$ 1,68 <sup>c</sup>	948,79 $\pm$ 1,68 <sup>g</sup>	1297,20 $\pm$ 57,31 <sup>d</sup>	1297,20 $\pm$ 57,31 <sup>c</sup>

Nota: Concentração das amostras: <sup>1</sup>EH (350  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ), EE e controle (35  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ); <sup>2</sup>EH, EE e controle (12,2  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ).

Letras diferentes na mesma coluna apresentaram diferença estatística significativa ( $p < 0.05$ ).

Fonte a autora.



Tabela 25- Atividade antioxidante dos extratos de *M. cuspidata* e partições pelos métodos DPPH, FRAP e ORAC.

Amos- tras	DPPH <sup>1</sup>		FRAP <sup>2</sup>	ORAC <sup>3</sup>
	(%) sequestro	IC <sub>50</sub> (µg L <sup>-1</sup> )	(µmol ET/g <sub>amostra</sub> )	(µmol ET/g <sub>amostra</sub> )
EH	53,06 ± 5,77 <sup>a</sup>	–	4,16 ± 0,21 <sup>a</sup>	–
EE	92,36 ± 0,30 <sup>b</sup>	30,98 ± 0,16 <sup>a</sup>	204,54 ± 4,43 <sup>b</sup>	–
PD	86,83 ± 11,24 <sup>b</sup>	156,76 ± 42,51 <sup>b</sup>	256,23 ± 33,23 <sup>b,c</sup>	1577,5 ± 237,1 <sup>a</sup>
PAE	94,94 ± 0,71 <sup>b</sup>	2,67 ± 0,08 <sup>a</sup>	215,51 ± 2,22 <sup>b,c</sup>	3795,5 ± 133,2 <sup>b</sup>
PB	92,29 ± 2,45 <sup>b</sup>	3,73 ± 0,25 <sup>a</sup>	275,03 ± 24,37 <sup>c</sup>	2561,2 ± 67,5 <sup>c,d</sup>
PA	96,88 ± 0,16 <sup>b</sup>	3,72 ± 0,06 <sup>a</sup>	242,14 ± 13,29 <sup>b,c</sup>	2945,6 ± 142,6 <sup>d</sup>
Quer.	97,38 ± 0,14 <sup>b</sup>	1,00 ± 0,00 <sup>a</sup>	923,70 ± 1,63 <sup>d</sup>	3371,8 ± 217,5 <sup>b,d</sup>
Ác. Asc.	94,95 ± 2,87 <sup>b</sup>	1,03 ± 0,05 <sup>a</sup>	948,79 ± 1,68 <sup>d</sup>	3742,6 ± 189,0 <sup>b</sup>

Nota: <sup>1</sup>EH (2500 µg mL<sup>-1</sup>), EE partições e controles (250 µg mL<sup>-1</sup>); <sup>2</sup>EH (350 µg mL<sup>-1</sup>), EE, partições e controle (35 µg mL<sup>-1</sup>); <sup>3</sup> (3,65 µg mL<sup>-1</sup>). Quer.= quercetina; Ác. Asc.= ácido ascórbico. – : não obtido  
Letras diferentes na mesma coluna apresentaram diferença estatística significativa (p < 0.05).  
Fonte a autora.

A atividade antioxidante de algumas espécies de *Miconia* é reportada na literatura. O extrato hidroetanólico das folhas de *M. albicans* foi avaliado por seis métodos antioxidantes, entre eles DPPH e o FRAP. O extrato apresentou IC<sub>50</sub> = 33,86 µg mL<sup>-1</sup> no método do DPPH. No método FRAP, o resultado foi expresso em µmol equivalente de sulfato ferroso (FeSO<sub>4</sub>) por g de extrato seco e apresentou valor 373,60 ± 11,14 na concentração de 1 µg mL<sup>-1</sup>. Esse resultado foi superior ao apresentado pelo controle Trolox 71,6 ± 2,0 µmol equivalente FeSO<sub>4</sub> por g de extrato seco. No presente trabalho, o resultado foi expresso de forma diferente, mas é possível inferir que o EE de espécies de *Miconia* teve atividade antioxidante inferior aos controles positivos. No trabalho de Lima *et al.*, (2020), o potencial antioxidante apresentado por *M. albicans* foi atribuído à presença dos compostos fenólicos, uma vez que o extrato apresentou elevado teor de fenóis totais e flavonoides como a rutina e quercetina. O extrato metanólico das folhas de *M. albicans* apresentou IC<sub>50</sub> = 49,45 µg mL<sup>-1</sup> no método DPPH e a fração *n*-butanol apresentou IC<sub>50</sub> = 7,72 µg mL<sup>-1</sup>, sendo a atividade atribuída aos compostos fenólicos como flavonoides e terpenos glicosilados isolados da fração *n*-butanol (Pieroni *et al.*, 2011).

No trabalho de Corrêa *et al.* (2021), o extrato metanólico dos frutos de *M. albicans* foi avaliado por três métodos antioxidantes. O DPPH apresentou IC<sub>50</sub> = 1,3 ± 0,65 mg mL<sup>-1</sup> e o FRAP 8,15 ± 0,30 mmol equivalente Fe<sup>2+</sup> por g de

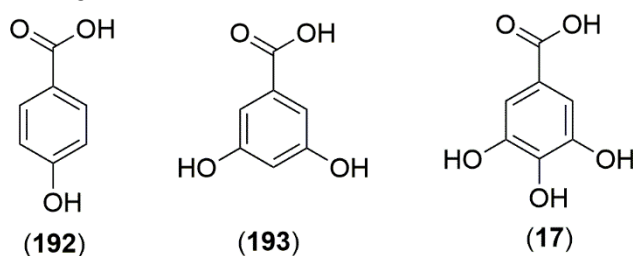
extrato. No extrato metanólico dos frutos foram identificados a presença de flavonoides, glicosídeos, ácidos orgânicos taninos e triterpenos e ácidos graxos.

A atividade antioxidante dos extratos das folhas de *M. prasina* foi avaliada por quatro métodos. No método DPPH os extratos acetato de etila e metanólico apresentaram  $IC_{50} = 34,04$  e  $7,94 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente. No método FRAP os extratos hexânicos, acetato de etila e metanol apresentaram 2,66; 3,35 e  $15,86 \mu\text{mol}$  equivalente  $\text{Fe}^{2+}$  por mg de extrato, respectivamente. A presença de compostos fenólicos, cumarinas e flavonoides foi quantificada nos extratos apresentado elevados teores (Oliveira, 2017).

Os extratos acetato de etila de cinco espécies (*M. albicans*, *M. ciliata*, *M. fallax*, *M. amoena* e *M. alborufescens*) apresentaram entre 8,30 – 51,66 % de sequestro do DPPH (Bomfim *et al.*, 2020). O extrato aquoso de *M. chamissois* apresentou  $IC_{50} = 2,9 \pm 0,1 \mu\text{g mL}^{-1}$  pelo mesmo método (Gomes *et al.*, 2021a).

Em vários estudos apresentados, a atividade antioxidante foi relacionada com a presença dos compostos fenólicos. Essa classe possui grande representatividade nas espécies de *Miconia* estudadas. A relação da estrutura com a atividade antioxidante de alguns compostos fenólicos, é reportada na literatura. Nos ácidos hidroxibenzoicos a atividade antioxidante é afetada pela posição e o grau de hidroxilação. O ácido 4-hidroxibenzoico (**192**) (monoidroxibenzoico) apresentou atividade antioxidante fraca enquanto ácido 3,5 diidroxibenzoico (**193**) apresentou forte atividade antioxidante no método do DPPH. Além disso, foi constatado maiores atividades nos compostos com hidroxilação em *meta*. A adição de uma hidroxila ao ácido gálico (**17**) na posição *para* diminuiu a atividade do composto se comparado ao 3,5 diidroxibenzoico (**193**). O ácido quínico (**108**) (Figura 74, página 179), não apresentou atividade antioxidante, podendo ser justificada pela ausência do anel aromático (Figura 107) (Moazzen *et al.*, 2022).

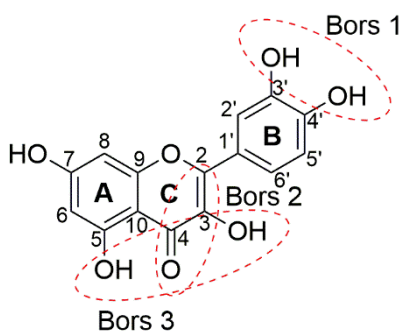
Figura 107- Estruturas dos ácidos hidroxibenzoicos.



Nota: Fonte: a autora.

Em relação aos flavonoides, três critérios foram propostos para explicar o comportamento antioxidante desses compostos, sendo conhecidos como critérios de Bors. O primeiro é a presença de um grupo catecol no anel B (Bors 1) que aumenta a estabilidade do radical formado. O segundo é a presença da ligação dupla entre C-2 e C-3 combinadas com o grupo oxo em C-4 no anel C (Bors 2). O terceiro é a presença de grupos OH nas posições C-3 e C-5 que interagem com o grupo oxo C-4 por ligações de hidrogênio (Figura 108) (Bors *et al.*, 1990). Esses critérios têm sido utilizados nos mais variados estudos de relação estrutura-atividade, utilizando diferentes métodos antioxidantes (Platzer *et al.*, 2021; Platzer *et al.*, 2022). Outro fator evidenciado é a supressão da atividade antioxidante devido a presença de glicosídeos (Moazzen *et al.*, 2022).

Figura 108- Critérios de Bors para atividade antioxidante de flavonoides.



Fonte: a autora.

Os elagitaninos também estão associados a atividade antioxidante apresentada por esses compostos. Os extratos hidroalcolóicos e fração acetato de etila de geoprópolis produzidos por abelhas *Melipona fasciculata* ricos em taninos elágicos e glicosídeos de galoil, apresentaram potente atividade antioxidante pelo método do DPPH. O ácido elágico (**63**) e o ácido gálico (**17**) apresentaram  $IC_{50} = 1,20$  e  $1,83 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente (Dutra *et al.*, 2014). O extrato hidroetanólico de *Trapa quadrispinosa* é constituído por quase 90% de galotanninos e elagitaninos e apresentou atividade antioxidante no método DPPH, superior ao ácido ascórbico usado como controle  $IC_{50} = 0,94$  e  $2,18 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente (Liang *et al.*, 2020). O elagitanino punicalagina isolado das cascas da romã (*Punica granatum*) apresentou  $IC_{50} = 1,9 \mu\text{g mL}^{-1}$  e o ácido tânico (padrão comercial) apresentou  $IC_{50} = 1,3 \mu\text{g mL}^{-1}$ , no método DPPH (Oudane *et al.*, 2018).

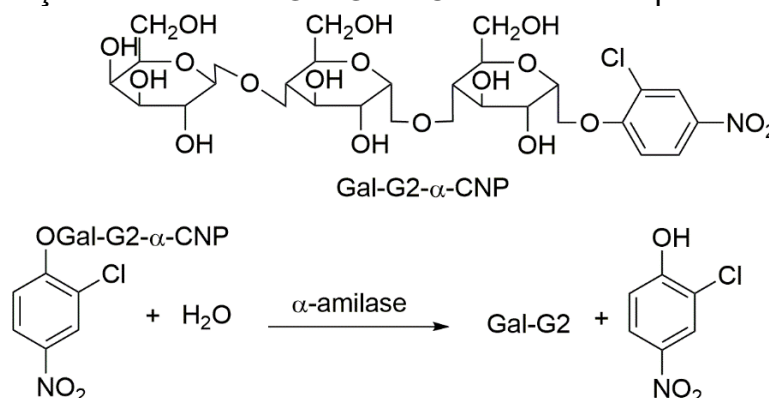
As proantocianidinas, são compostos fenólicos com notável atividade antioxidante. Estudos tem reportado que elas são capazes de aumentar a capacidade antioxidante celular e modelar vias de sinalização associadas a resposta ao estresse oxidativo que está associado ao desenvolvimento de doenças (Yang *et al.*, 2018). Uma fração enriquecida de dímeros, trímeros, tetrâmeros e pentâmeros de proantocianidinas foi avaliada quanto a atividade antioxidante pelo método DPPH ( $IC_{50} = 5,4 \pm 1,0 \mu\text{g mL}^{-1}$ ), ORAC ( $12\ 283 \mu\text{mol trolox eq g}^{-1}$ ) e FRAP ( $2438 \mu\text{mol trolox eq g}^{-1}$ ) (Justino *et al.*, 2019).

Dessa forma, pode-se inferir que os compostos fenólicos contribuíram para os resultados antioxidante promissores apresentando pelas espécies de *Miconia*. Além disso, as espécies *M. rubiginosa*, *M. affinis*, *M. stenostachya*, *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata* foram avaliadas em relação ao potencial antioxidante pela primeira vez.

### 5.5.3 Atividade de inibição das enzimas $\alpha$ -amilase e $\alpha$ -glicosidase

Uma das estratégias para o tratamento do Diabetes tipo 2, bem como redução das complicações da doença, é através da inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase. Esse processo pode retardar a liberação de glicose proveniente de carboidratos complexos, modulando o aparecimento da hiperglicemia pós-prandial (Dirir *et al.*, 2022). No ensaio de inibição da  $\alpha$ -amilase, foi utilizado como substrato o oligossacarídeo Gal-G2- $\alpha$ -CNP de coloração branca que é hidrolisado em 2-cloro-4-nitrofenol (CNP) de coloração amarela e galactopiranosilmaltosídeo (Gal-G2) (Figura 109) (Zhang *et al.*, 2022).

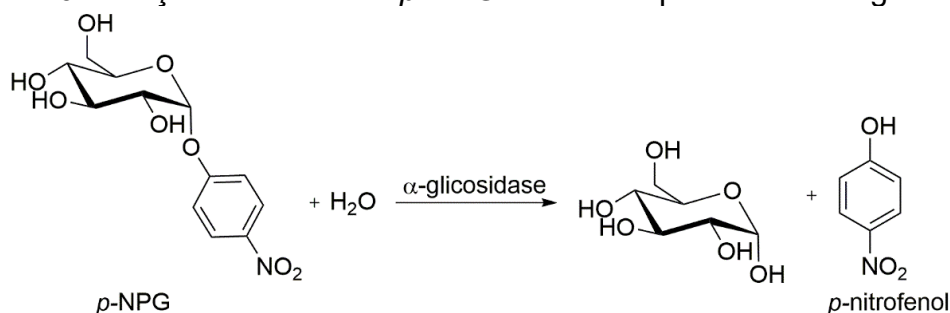
Figura 109- Reação do substrato Gal-G2- $\alpha$ -CNP catalisada pela enzima  $\alpha$ -amilase.



Fonte: adaptado de Zhang *et al.* (2022).

No ensaio de inibição da  $\alpha$ -glicosidase, foi utilizado como substrato o *p*-NPG de coloração branca que é hidrolisado formando D-glicose e *p*-nitrofenol de coloração amarela (Figura 110) (Zhang *et al.*, 2020b).

Figura 110- Reação do substrato *p*-NPG catalisada pela enzima  $\alpha$ -glicosidase.



Fonte: adaptado de Zhang *et al.* (2020b).

Diante da necessidade por novos agentes inibidores das hidrolases, com menos efeitos colaterais que os fármacos existentes e devido a relevância dos produtos naturais com atividades de inibição das hidrolases, os extratos de espécies de *Miconia* e as partições de *M. cuspidata* foram avaliados frente a inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase. As amostras que apresentaram percentual de inibição > 80% foram avaliadas para determinar os valores de  $IC_{50}$  (Tabela 26). Os EH não inibiram a  $\alpha$ -amilase. Os EE, com exceção da *M. albicans* ( $44,47 \pm 0,87$  %) apresentaram elevado percentual de inibição. A *M. rubiginosa* e *M. cuspidata* não apresentaram diferença estatística significativa com acarbose, utilizada como controle positivo ( $IC_{50} = 92,91 \pm 0,34$ ;  $93,58 \pm 1,01$ ;  $96,35 \pm 0,75$  %, respectivamente). Os valores de  $IC_{50}$  foram muito promissores para várias espécies, sem diferença estatística significativa com a acarbose (*M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata*), apresentando valores de  $IC_{50}$  menores do que  $10 \mu\text{g mL}^{-1}$ . Em relação a inibição da  $\alpha$ -glicosidase, o EH de *M. fallax* apresentou percentual de inibição sem diferença estatística com acarbose ( $58,90 \pm 1,24$  e  $77,58 \pm 3,73$ %, respectivamente), entretanto o valor de  $IC_{50}$  não foi calculado para o EH de *M. fallax* devido a inibição ter ficado próxima a 50%. Os EE não apresentaram inibição satisfatória da  $\alpha$ -glicosidase. Na metodologia utilizada no experimento de inibição da  $\alpha$ -glicosidase utiliza-se uma fração enriquecida da enzima, mas existem outras enzimas na composição. Dessa forma, o próprio controle positivo apresenta um percentual de inibição mais baixo para a  $\alpha$ -glicosidase.

Tabela 26- Atividade inibitória das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase dos extratos de espécies de *Miconia*.

Amostras	$\alpha$ -amilase <sup>1</sup>			$\alpha$ -glicosidase <sup>2</sup>	
	% de inibição		IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g L}^{-1}$ )	% de inibição	
	EH	EE	EE	EH	EE
<i>M. albicans</i>	0,00 $\pm$ 0,00	44,47 $\pm$ 0,87 <sup>a</sup>	–	40,22 $\pm$ 7,47 <sup>a</sup>	16,61 $\pm$ 8,30 <sup>a</sup>
<i>M. fallax</i>	0,00 $\pm$ 0,00	88,18 $\pm$ 1,69 <sup>b</sup>	1,29 $\pm$ 0,15 <sup>a</sup>	58,90 $\pm$ 1,24 <sup>a,b</sup>	0,00 $\pm$ 0,00
<i>M. rubiginosa</i>	0,00 $\pm$ 0,00	92,91 $\pm$ 0,34 <sup>c,i,j</sup>	0,74 $\pm$ 0,01 <sup>a</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
<i>M. chamissois</i>	0,00 $\pm$ 0,00	88,51 $\pm$ 0,68 <sup>b</sup>	13,71 $\pm$ 4,92 <sup>b,c,d</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
<i>M. affinis</i>	4,73 $\pm$ 3,38 <sup>a</sup>	89,86 $\pm$ 0,00 <sup>b,c</sup>	16,93 $\pm$ 0,64 <sup>c,d</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
<i>M. stenostachya</i>	0,00 $\pm$ 0,00	82,77 $\pm$ 1,01 <sup>f</sup>	13,94 $\pm$ 4,23 <sup>d</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	7,31 $\pm$ 2,32 <sup>a</sup>
<i>M. nervosa</i>	3,72 $\pm$ 1,01 <sup>a</sup>	89,86 $\pm$ 0,96 <sup>b,c</sup>	6,08 $\pm$ 0,06 <sup>a,b,c,d</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	12,62 $\pm$ 10,29 <sup>a</sup>
<i>M. elegans</i>	4,39 $\pm$ 1,69 <sup>a</sup>	91,55 $\pm$ 1,01 <sup>b,c,i</sup>	5,17 $\pm$ 0,23 <sup>a,b</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
<i>M. cuspidata</i>	10,47 $\pm$ 0,34 <sup>a</sup>	93,58 $\pm$ 1,01 <sup>i,j</sup>	8,70 $\pm$ 0,18 <sup>a,b,c,d</sup>	0,00 $\pm$ 0,00	0,00 $\pm$ 0,00
Acarbose <sup>3</sup>	96,35 $\pm$ 0,75 <sup>b</sup>	96,35 $\pm$ 0,75 <sup>j</sup>	0,12 $\pm$ 0,01 <sup>a</sup>	77,58 $\pm$ 3,73 <sup>b</sup>	77,58 $\pm$ 3,73 <sup>b</sup>

Nota: Concentração das amostras: <sup>1</sup>EH e EE (26  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). <sup>2</sup>(231,4  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) <sup>3</sup>Acarbose (2,6  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ); – : não obtido; Letras diferentes na mesma coluna apresentaram diferença estatística significativa ( $p < 0.05$ ).

Fonte: a autora.

Em relação as partições de *M. cuspidata*, com exceção da PD, todas as partições apresentaram elevado percentual de inibição da  $\alpha$ -amilase, as partições PAE e PB não apresentaram diferença estatística significativa com o EE e a acarbose. A PAE apresentou IC<sub>50</sub> de  $9,64 \pm 0,05 \mu\text{g mL}^{-1}$  sem diferença estatística significativa com o EE. Entretanto, as partições PB e PA apresentaram valores de IC<sub>50</sub> superiores a PAE indicando uma menor atividade. As partições não apresentaram inibição contra a  $\alpha$ -glicosidase (Tabela 27).

Tabela 27- Atividade inibitória das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase dos extratos e partições de *Miconia cuspidata*.

Amostras	$\alpha$ -amilase <sup>1</sup>		$\alpha$ -glicosidase <sup>2</sup>
	(%) sequestro	IC <sub>50</sub> ( $\mu\text{g mL}^{-1}$ )	(%) sequestro
EH	$10,47 \pm 0,34^a$	–	$0,00 \pm 0,00$
EE	$93,58 \pm 1,01^{b,d}$	$8,70 \pm 0,18^a$	$0,00 \pm 0,00$
PD	$38,15 \pm 3,85^c$	–	$0,00 \pm 0,00$
PAE	$93,00 \pm 0,8^{b,d}$	$9,64 \pm 0,05^a$	$14,17 \pm 1,11^a$
PB	$95,5 \pm 0,60^{b,d}$	$17,39 \pm 0,72^b$	$0,00 \pm 0,00$
PA	$89,35 \pm 0,85^d$	$15,91 \pm 1,12^b$	$15,35 \pm 1,11^a$
Acarbose <sup>3</sup>	$96,35 \pm 0,75^b$	$0,12 \pm 0,01^c$	$77,58 \pm 3,73^b$

Nota: Concentração das amostras: <sup>1</sup>EH e EE ( $26 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). <sup>2</sup>EH e EE ( $231,4 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). <sup>3</sup>Acarbose ( $2,6 \mu\text{g mL}^{-1}$ ); – : não obtido. NA = não alcançado; Letras diferentes na mesma coluna apresentaram diferença estatística significativa ( $p < 0,05$ ).

Fonte: a autora.

Existem poucos estudos na literatura sobre o potencial antidiabético de espécies de *Miconia*, sobretudo em relação a atividade de inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase. O extrato etanólico das partes aéreas de *Miconia* sp. foi avaliado em relação a inibição das enzimas  $\alpha$ -amilase e  $\alpha$ -glicosidase (IC<sub>50</sub> =  $28,23 \pm 23,15$  e  $1,95 \pm 0,15 \mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente), esses resultados foram melhores que o controle positivo acarbose (Ortiz-Martinez *et al.*, 2016).

O extrato aquoso das folhas de *M. chamissois* apresentou percentual de inibição da  $\alpha$ -amilase de  $87,11 \pm 0,32 \%$  ( $1000 \mu\text{g mL}^{-1}$  mantida até  $125 \mu\text{g mL}^{-1}$ ) e o valor de IC<sub>50</sub> de  $15,06 \pm 1,02 \mu\text{g mL}^{-1}$ , próximo IC<sub>50</sub> da acarbose de  $9,20 \pm 1,29 \mu\text{g mL}^{-1}$ . O perfil fitoquímico da espécie indicou a presença de compostos fenólicos como flavonoides incluindo rutina, isoquercitrina e derivados da vitexina (Gomes *et al.*, 2021a).

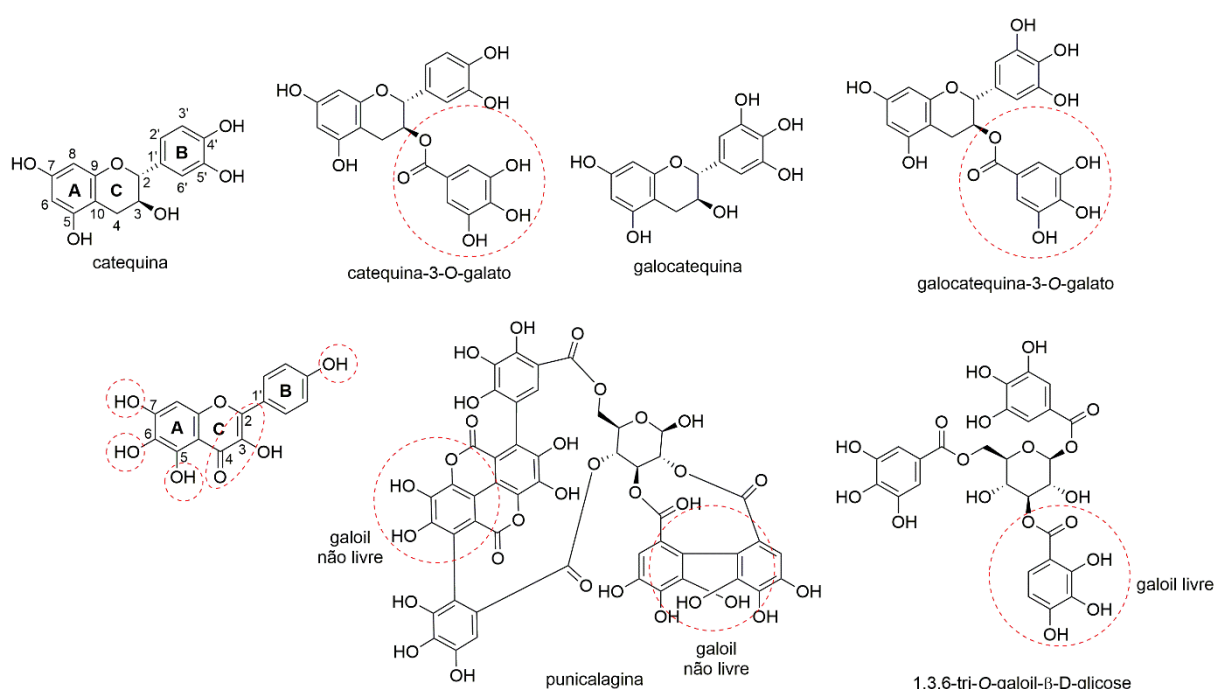
Em relação aos compostos isolados em *M. cuspidata*, o ácido corosólico **III** tem sido avaliado por diferentes métodos na literatura e apresentado potencial atividade antidiabética (Cannarella; Garofalo; Calogero, 2023). O estudo *in vivo* mostrou que 30 minutos após a administração oral, o composto atua diretamente no intestino delgado inibindo a hidrólise da sacarose em glicose (Takagi *et al.*, 2008). No trabalho de Ni *et al.*, (2019), o ácido corosólico **III** apresentou inibição da  $\alpha$ -glicosidase de maneira não competitiva ( $IC_{50} = 1,35 \times 10^{-5} \text{ mol L}^{-1}$ ). Em outro estudo, o ácido corosólico apresentou inibição da  $\alpha$ -amilase ( $IC = 31,2 \pm 3,4 \mu\text{M}$ ) e  $\alpha$ -glicosidase ( $IC_{50} = 17,2 \pm 0,9 \mu\text{M}$ ) (Zhang *et al.*, 2017). Um estudo clínico mostrou que a ingestão do ácido corosólico por indivíduos pré-diabéticos, melhorou o metabolismo da glicose, especialmente a sensibilidade pós-prandial a insulina (Hibi *et al.*, 2022). O ácido 3 $\beta$ -*O-trans-p*-cumaroil corosólico **IV** foi avaliado quanto a inibição da  $\alpha$ -glicosidase ( $IC_{50} > 100 \mu\text{M}$ ) (Liang; Staerk; Kongstad, 2020). Já no trabalho de Hwang *et al.*, (2023) o composto inibiu a  $\alpha$ -glicosidase com  $IC_{50} = 28, 43 \pm 2, 76 \mu\text{M}$ . Esses compostos foram isolados da PD de *M. cuspidata*, e essa classe de compostos foi anotada nos EE de espécies de *Miconia*, mostrando que as espécies possuem compostos bioativos para o tratamento do diabetes.

Os compostos fenólicos são a principal classe de compostos anotados nos EE de espécies de *Miconia* e das partições PAE e PB de *M. cuspidata* que apresentam atividade inibitória da  $\alpha$ -amilase. Esses compostos têm apresentado resultados promissores como inibidores de hidrolases glicosídicas. Alguns aspectos estruturais são relevantes para a inibição da  $\alpha$ -amilase por compostos fenólicos, por exemplo, a substituição de hidrogênio por galoil nas posições C-3 demonstrou aumentar a inibição da  $\alpha$ -amilase de catequinas, resultante das ligações de hidrogênio adicionais entre os grupos hidroxila presentes no galoil com os resíduos catalíticos da  $\alpha$ -amilase. Em relação aos flavonoides, os grupos hidroxila nas posições 5, 7 e 4' são mais ativos que substituídos por H e  $\text{OCH}_3$ . A metoxilação e a metilação diminuem o número de doadores e aceptores de ligação de hidrogênio que são importantes para a interação com a enzima. Outra característica importante na atividade de flavonoides, é a ligação dupla entre C-2 e C-3 conjugada com a carbonila em C-4 promovendo a deslocalização de elétrons dos anéis C e A e C e B, permitindo a interação  $\pi$ - $\pi$  com os resíduos aromáticos nos sítios ativos da  $\alpha$ -amilase. A glicosilação de flavonoides diminui a inibição enzimática devido ao efeito de impedimento estéricos que limitam a entrada dos flavonoides no sítio ativo da  $\alpha$ -amilase. Em relação aos taninos



hidrolisáveis, sabe-se que o grupo galoil é importante para atividade, quando ele está livre (ligado apenas ao éster), mostraram uma inibição mais forte da  $\alpha$ -amilase. O galoil livre, pode entrar no sítio catalítico interagindo de forma não covalente com os resíduos catalíticos. Dessa forma, tanto a quantidade de grupos galoil quanto a flexibilidade molecular, são importantes para a inibição da  $\alpha$ -amilase por compostos fenólicos com grupo galoil (Figura 111) (Xiao *et al.*, 2013; Sun; Wang; Miao, 2020).

Figura 111- Critérios estruturais que potencializam a inibição da  $\alpha$ -amilase por compostos fenólicos.



Fonte: adaptado de Sun *et al.* (2020).

Diversos compostos anotados nos EE de espécies de *Miconia*, e nas partições PAE e PB de *M. cuspidata*, atendem aos critérios apresentados acima e podem ter contribuído para atividade inibitória das hidrolases glicosídicas. Os flavonoides glicosilados foram os principais compostos anotados. Embora seja observado que a glicosilação pode diminuir a atividade, muitos compostos apresentam um grupo galoil ligado aos açúcares (**33**, **34**, **145**, **150**, **159**, **157**, **156**), o que pode contribuir para a atividade dos flavonoides glicosilados. A presença do grupo galoil tem sido atribuído a uma melhoria na inibição enzimática (Sun; Warren; Gidley, 2019). Além disso, os flavonoides anotados apresentam outros critérios relevantes para a atividade como os flavonóis e flavonas que possuem uma dupla ligação ente C-2 e C-3 conjugada com

a carbonila em C-4. A presença de elagitaninos e galotanimos com o grupo galoil livre que também é um critério relevante para atividade, foi anotada nas espécies de *Miconia*.

O trabalho de Aleixandre *et al.* (2022) avaliou a inibição da  $\alpha$ -amilase de nove ácidos fenólicos em diferentes condições. Entre eles, o ácido gálico (**17**), anotado nas espécies de *Miconia*, apresentou valores de  $IC_{50}$  entre 4,35 e 13,69 mM (Aleixandre *et al.*, 2022). O canferol 3-O-rutinosídeo **V** isolado da PB de *M. cuspidata*, apresentou inibição da  $\alpha$ -glicosidase ( $IC_{50} = 19,36 \pm 2,43 \mu M$ ) (Habtemariam, 2011). No trabalho de Hua *et al.*, o canferol 3-O-rutinosídeo **V** apresentou inibição da  $\alpha$ -amilase ( $IC_{50} = 0,09 \pm 0,02 \mu M$ ) e da  $\alpha$ -glicosidase ( $IC_{50} = 35,43 \pm 4,99 \mu M$ ).

Dessa forma, pode-se inferir que a atividade de inibição da  $\alpha$ -amilase pelas espécies de *Miconia* pode estar relacionada a presença dos compostos fenólicos. As espécies apresentam compostos bioativos inibidores das hidrolases. Além disso, apenas a *M. chamissois* já havia sido relatada na literatura quanto a inibição da  $\alpha$ -amilase, sendo o estudo inédito para as outras espécies.

#### 5.5.4 Atividade de inibição dos produtos de glicação avançada (AGEs)

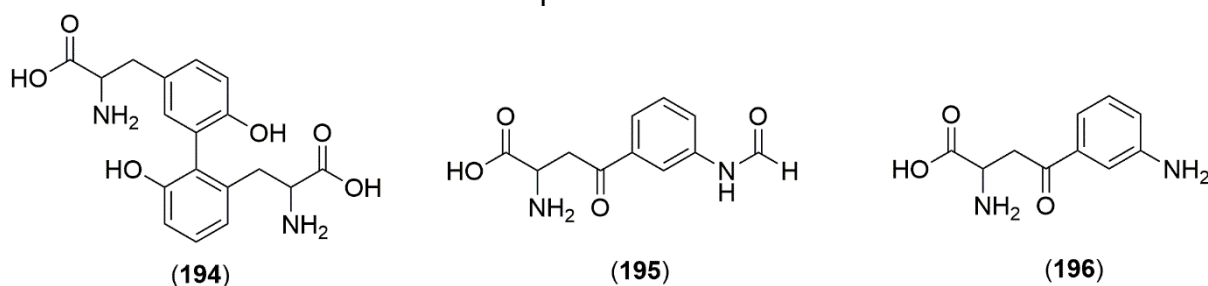
##### 5.5.4.1 Inibição da glicação frutose-BSA

Devido ao desenvolvimento das complicações do diabetes que são promovidos por AGEs, outra estratégia para o tratamento do diabetes é através da inibição da glicação de proteínas. Para os ensaios de inibição dos AGEs, foi utilizada a albumina sérica bovina (BSA) que possui alta homologia de sequência (76%) com a albumina sérica humana e é amplamente utilizada em experimentos de glicação. A albumina é uma proteína que facilmente sofre glicação e oxidação *in vivo*, devido a elevada concentração plasmática, meia-vida longa e elevado teor os resíduos de cisteína, lisina e arginina que são suscetíveis a glicação (Arasteh *et al.*, 2014). A frutose foi utilizada como agente glicante, por ser entre 8 e 10 vezes mais reativa que a glicose, na formação dos produtos de AGEs (Gugliucci, 2017).

Utilizando o mesmo experimento de inibição da glicação frutose-BSA, foi possível determinar os níveis de inibição da glicoxidação. Alguns AGEs são formados por uma combinação de glicação e oxidação, que podem ser referidos coletivamente por glicoxidação (Pawlukianiec *et al.*, 2020). Os adutos de oxidação de proteínas são

um subconjunto de AGEs, e em concentrações adequadas podem atuar como biomarcadores viáveis do processo de glicoxidação incluindo: ditirosina (**194**), *N*-formilquinurenina (**197**) e quinurenina (**198**) (Figura 112). A ditirosina é formada através da oxidação da tirosina e apresenta fluorescência em 330<sub>ex</sub>/415<sub>em</sub>. A *N*-formilquinurenina e a quinurenina são formadas a partir da oxidação do triptofano e a intensidade da fluorescência é medida em 325<sub>ex</sub>/434<sub>em</sub>, 365<sub>ex</sub>/480<sub>em</sub> nm, respectivamente (Sadowska-Bartosz; Galiniak; Bartosz, 2014; Anwar *et al.*, 2018; Kehm *et al.*, 2021). No ensaio de inibição da frutose-BSA não foram determinados os percentuais de inibição da ditirosina devido a interferências nos valores de fluorescência em seu comprimento de onda.

Figura 112- Estrutura dos biomarcadores formados através da glicoxidação de proteínas.



Fonte: a autora.

Sendo assim, o presente trabalho avaliou a capacidade de inibição da glicação frutose-BSA, bem como a formação dos produtos de glicoxidação (quinurenina, *N*-formilquinurerina,) pelos EH e EE de espécies de *Miconia* e partições de *M. cuspidata*. Os valores foram obtidos em percentual de inibição da glicoxidação (Figuras 113, 114; Tabela 1B, 2B; Apêndice B) em 3 e 7 dias. Como controle positivo foi utilizado a aminoguanidina e a quercetina foi utilizada como padrão de produto natural.

Observa-se que a aminoguanidina e quercetina apresentaram valores de inibição muito próximos. Os maiores percentuais de inibição foram em 7 dias da glicação da frutose-BSA, seguido da glicoxidação frutose-BSA/*N*-formilquinurenina e frutose-BSA/quinurenina. As menores inibições da aminoguanidina ( $52,92 \pm 1,86\%$ ) e a quercetina ( $58,88 \pm 5,27\%$ ), foram no dia 3 frente a glicoxidação da frutose-BSA/quinurenina. As maiores inibições da aminoguanidina ( $94,29 \pm 3,33\%$ ) e da quercetina ( $96,60 \pm 2,97\%$ ), foram no dia 7 frente a glicação da frutose-BSA.

Os EH de algumas espécies apresentaram inibições consideráveis (>50%) (Figura 113; Tabela 1B; Apêndice B). Por exemplo a inibição da glicação frutose-BSA no dia 3 de *M. stenostachya* (6) ( $55,71 \pm 2,21\%$ ), *M. nervosa* (7) ( $60,79 \pm 1,47\%$ ), no dia 7 a inibição da *M. albicans* ( $56,58 \pm 0,20\%$ ) e *M. rubiginosa* (3) ( $59,95 \pm 1,38\%$ ). A *M. albicans* (1) ( $71,96 \pm 3,57\%$ ) e *M. rubiginosa* (3) ( $69,82 \pm 0,80\%$ ) apresentaram inibição da glicosidação frutose-BSA/quinurenina próximo aos controles positivos em 7 dias. As mesmas espécies foram melhores inibidoras da glicosidação frutose-BSA/N-formilquinurenina em 7 dias, *M. albicans* (1) ( $60,69 \pm 2,79\%$ ) e *M. rubiginosa* (3) ( $62,57 \pm 1,35\%$ ), entretanto menores que o controle positivo.

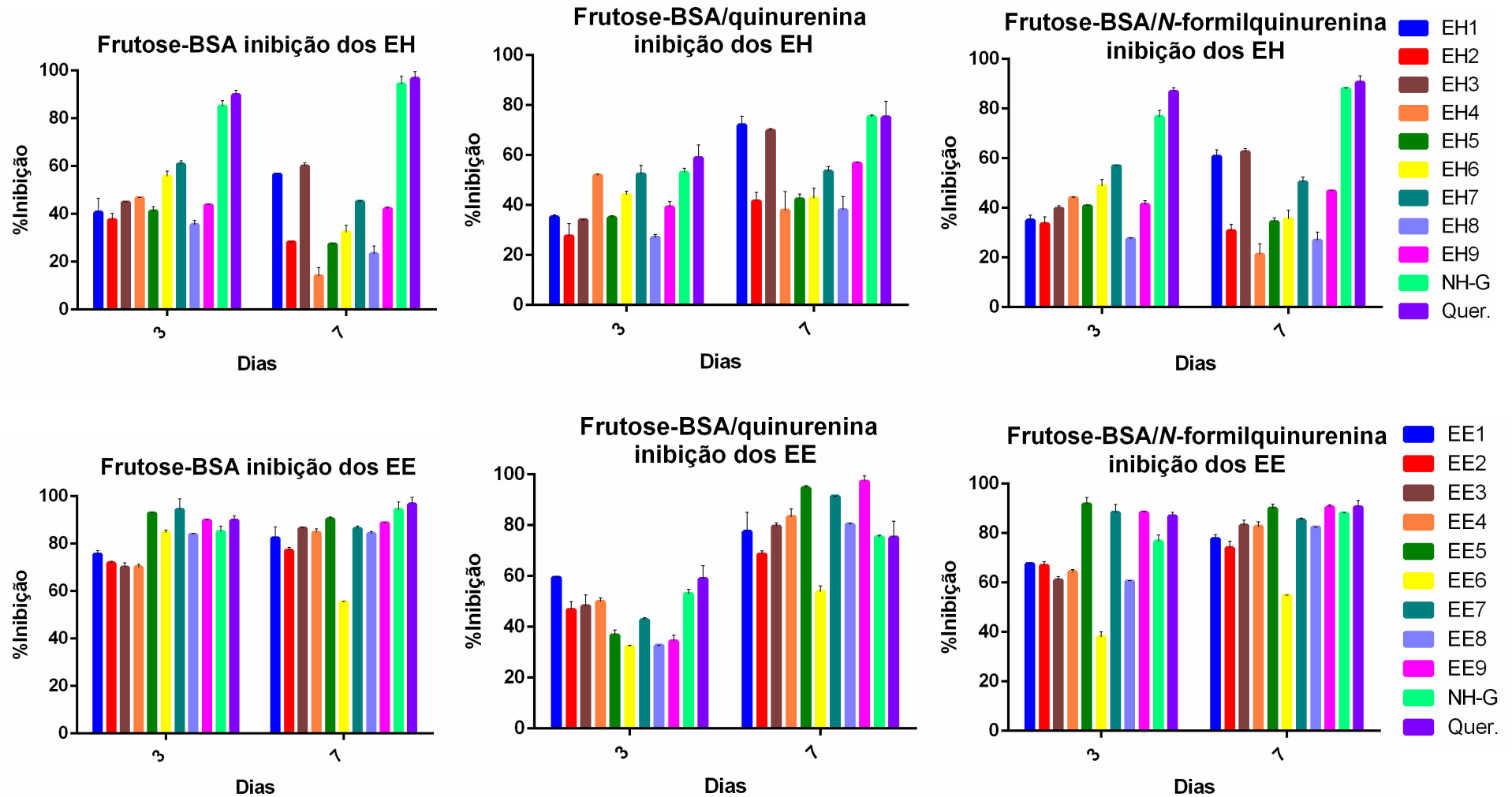
Em relação aos EE de espécies de *Miconia*, no geral foram melhores inibidores da glicosidação em relação aos EH (Figura 113; Tabela 1B; Apêndice B). Com exceção da *M. affinis* (5), *M. stenostachya* (6), *M. nervosa* (7) e *M. cuspidata* (9), todos os EE apresentaram maior (%) de inibição da glicação frutose-BSA no dia 7. Entretanto, a maior inibição foi expressa por *M. nervosa* (7) ( $94,37 \pm 4,60\%$ ) no dia 3. Os EE apresentaram baixa inibição da glicosidação frutose-BSA/quinurenina no dia 3, entretanto os valores foram promissores no dia 7 destacando as espécies mais ativas: *M. albicans* (1) ( $77,45 \pm 7,64\%$ ), *M. rubiginosa* (3) ( $79,54 \pm 1,42\%$ ), *M. chamissois* (4) ( $83,26 \pm 3,13\%$ ), *M. affinis* (5) ( $94,66 \pm 3,10\%$ ), *M. nervosa* (7) ( $91,25 \pm 0,20\%$ ), *M. elegans* (8) ( $80,29 \pm 0,42\%$ ) e *M. cuspidata* (9) ( $97,20 \pm 2,20\%$ ), com (%) de inibição superior aos controles positivos. Os EE apresentaram maior inibição da glicosidação da frutose-BSA/N-formilquinurenina no dia 7, com exceção da *M. affinis* (5) e *M. nervosa* (7), que apresentaram maiores inibições no dia 3 ( $91,71$  e  $88,32 \pm 3,32\%$ , respectivamente). As espécies com maiores (%) de inibição da glicosidação da frutose-BSA/N-formilquinurenina no dia 7 foram: *M. cuspidata* (9) ( $90,47 \pm 1,00\%$ ) e *M. affinis* (5) ( $89,95 \pm 1,75\%$ ).

As partições de *M. cuspidata* foram analisadas juntamente com o EH9 e EE9 da espécie (Figura 114; Tabela 2B, Apêndice B). A PD apresentou baixo percentual de inibição da glicosidação entre ( $9,09 \pm 1,97 - 43,63 \pm 0,08\%$ ). As partições PAE ( $89,95 \pm 1,95\%$ ), PB ( $91,38 \pm 0,86\%$ ) e PA ( $86,20 \pm 0,01\%$ ) apresentaram maior inibição glicação frutose-BSA no dia 3. As partições apresentaram baixo (%) de inibição da glicosidação frutose-BSA/quinurenina dia 3, entretanto as partições PAE ( $90,12 \pm 0,37\%$ ), PB ( $87,64 \pm 4,08\%$ ) e PA ( $85,73 \pm 3,08\%$ ), foram mais ativas que o controles positivos no dia 7. Na glicosidação da frutose-BSA/N-formilquinurerina, as partições PAE ( $88,23 \pm 1,13\%$ ), PB ( $88,64 \pm 0,11\%$ ) e PA ( $86,74 \pm 0,01\%$ ) apresentaram elevado

(%) de inibição no dia 3, entretanto houve uma diminuição da glicação no dia 7, mas que manteve as partições com valores promissores.

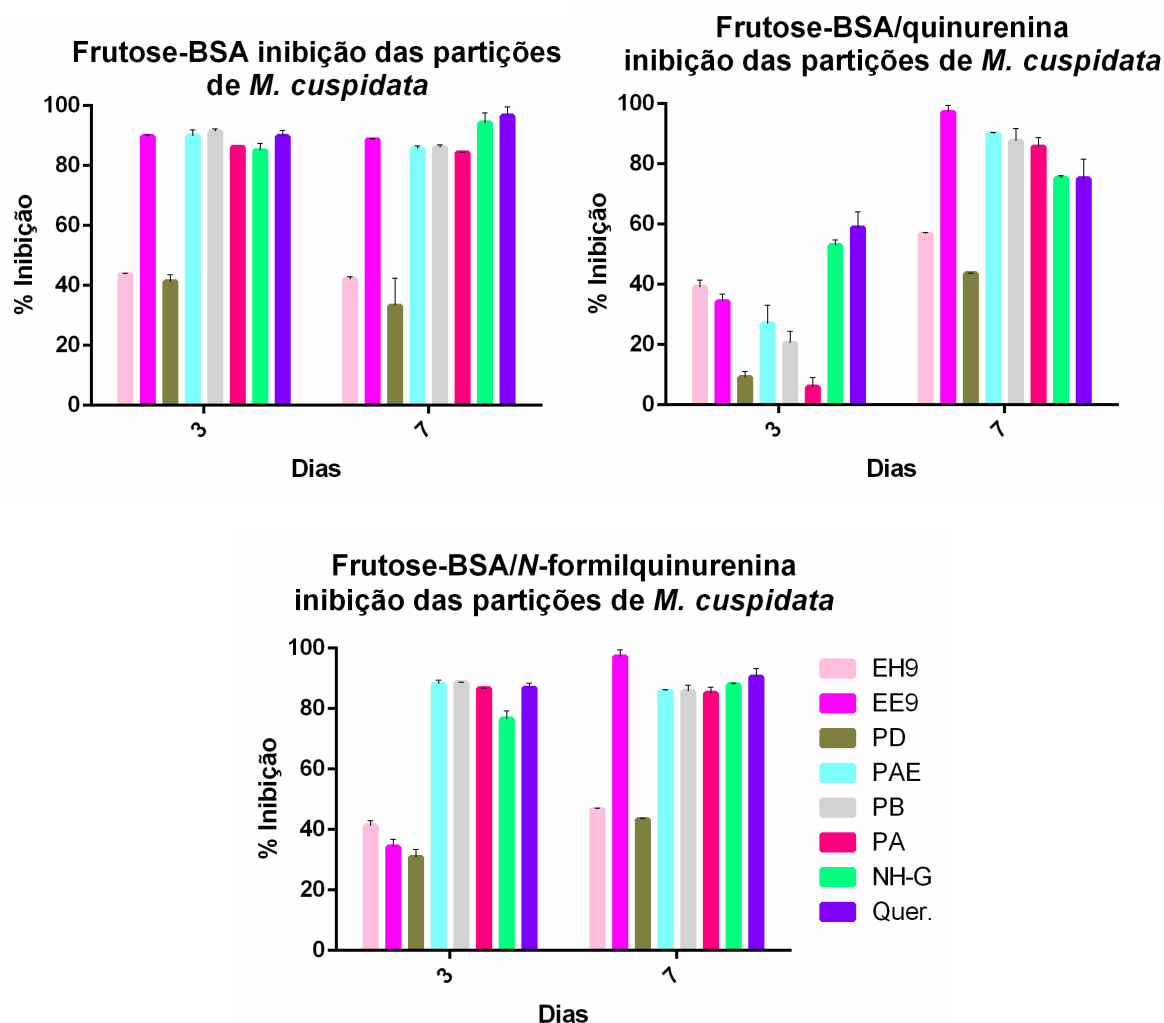
Diante do exposto, pode-se inferir que os EE de espécies de *Miconia* apresentaram potente atividade de inibição dos AGEs, com destaque para o EE de *M. albicans*, *M. nervosa*, *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis*, *M. elegans*, *M. cuspidata* e suas partições PAE, PB e PA.

Figura 113- Percentual de inibição da glicoxidação Frutose-BSA dos EH e EE de espécies de *Miconia*.



Nota: EH = extrato hexânico. EE = extrato etanólico. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). 1= *M. albicans*; 2= *M. fallax*; 3= *M. rubiginosa*; 4= *M. chamissois*; 5= *M. affinis*; 6= *M. stenostachya*; 7= *M. nervosa*; 8= *M. elegans*; 9= *M. cuspidata*. Concentração dos extratos 100,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .  
Fonte: a autora.

Figura 114- Percentual de inibição da glicoxidação Frutose-BSA das partições de *M. cuspidata*.



Nota: EH= extrato hexânico, EE= extrato etanólico, 9= *M. cuspidata*. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). PD= partição diclorometano. PAE= partição acetato de etila. PB= partição butanol. PA= partição aquosa. Concentração das amostras 100,0  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Fonte: a autora.

Os principais mecanismos de inibição da formação de AGEs são: através da redução de compostos dicarbonílicos ativos que são precursores da formação de AGEs, redução da formação de espécies reativas de oxigênio que atuam na glicoxidação de proteínas, através da proteção da estrutura de proteínas e degradação dos AGEs formados. A aminoguanidina utilizada como controle no ensaio, foi o primeiro composto com atividade, atuando na inibição da formação dos AGEs. O composto interage com os grupos carbonílicos dos produtos de amadori por meio de reações de adição nucleofílica, impedindo o rearranjo posterior. Ainda pode se ligar a intermediários dicarbonílicos bloqueando a transformação de produtos amadori em

AGEs. Entretanto os ensaios clínicos foram descontinuados devidos aos efeitos colaterais (Thornalley, 2003; Song *et al.*, 2021).

Nesse sentido, diversos produtos naturais tem sido avaliados em relação ao potencial de inibição dos AGEs devido as propriedades antioxidantes apresentada por muitos desses compostos uma vez que o estresse oxidativo está diretamente relacionado com a formação dos AGEs. Além disso, se destacam por apresentarem menor toxicidade. Entre os produtos naturais inibidores da formação de AGEs estão os polifenóis, polissacarídeos, terpenos, vitaminas, alcaloides e peptídeos (Khan *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2021).

A presença dos compostos fenólicos anotados nos EE de espécies de *Miconia* pode estar relacionada com a atividade apresentada pelas espécies, uma vez que atividade desses compostos tem sido reportada na literatura. A atividade de inibição da glicoxidação (ditirosina, *N*-formilquinurenina, quinurenina), frente a glicação da BSA e glicose, mostrou que a rutina (**53**) foi mais promissora que a quercetina (**43**), o que pode ser justificado pela menor interação da rutina (**53**) com a BSA, deixando-a mais disponível para exercer a atividade de inibição dos AGEs (Dias *et al.*, 2021).

O trabalho de Piwowar *et al.* (2019), avaliou a atividade de inibição dos produtos de glicoxidação de 16 compostos fenólicos. Os resultados mostraram que o grupo dos ácidos fenólicos foram melhores inibidores dos produtos de glicoxidação. Dentro do grupo dos elaginatínicos, ácido elágico foi mais ativo que as monolactonas. Já o grupo dos flavonoides, apresentaram melhores atividades como inibidores da glicoxidação. O galotanino 1, 2, 3, 4, 6-penta-*O*-galoil- $\beta$ -D-glucose apresentou inibição dos AGEs maior que 50% em diferentes concentrações no ensaio com BSA-frutose, apresentando valores maiores que o controle aminoguanidina (Ma *et al.*, 2015).

O extrato da fruta de romã (*Punica granatum*) e seus compostos fenólicos como a punicalagina, ácido elágico, ácido gálico, apresentaram maiores percentuais de inibição da glicação BSA-frutose, do que o controle aminoguanidina. O percentual de inibição foi determinado diferentes concentrações após 21 dias de incubação (Liu *et al.*, 2014).

O extrato de xarope de bordo enriquecido com fenólicos (produzido pela concentração da seiva aquosa coletada de *Acer saccharum*), diminuiu a formação AGEs em 40% (500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) no ensaio com BSA-frutose, também evitou a formação de ligações cruzadas que aparecem na fase final da glicação e mantiveram a estrutura da BSA durante a glicação (Liu *et al.*, 2017).



Em relação ao composto isolado canferol 3-O-rutinosídeo **V**, já foi avaliado no ensaio com BSA-glicose e apresentou inibição de 79,5% (3mM). Outros derivados de canferol anotados nos extratos de espécies de *Miconia* também foram avaliados nesse ensaio: canferol (54,4%), canferol 7-O- $\alpha$ -ramnosídeo (60,00%) e rutina (82,50%) (Shyaula *et al.*, 2012).

Diante do exposto, infere-se que a maior atividade de inibição dos AGEs foi apresentada pelos EE de espécies de *Miconia* bem como as partições mais polares de *M. cuspidata*. Esse resultado pode estar relacionado com a presença dos compostos fenólicos, visto que a atividade antiglicante de muitos extratos ricos nessa classe de compostos tem sido reportada na literatura. Em relação aos EH que também apresentaram alguma inibição promissora, atribui-se aos compostos não fenólicos como terpenos e vitaminas que são ativos na inibição dos AGEs (Khan *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2021; Velichkova; Foubert; Pieters, 2021).

#### 5.5.4.2 Inibição da glicação do MGO-BSA

A inibição dos AGEs também foi avaliada frente a glicação da BSA com o metilglioxal (MGO). Esse é um dos compostos dicarbonílicos precursores da formação dos AGEs. O MGO é formado durante glicoxidação (Figura 12, página 72) e pelo metabolismo da glicose. Tem emergido como um biomarcador do diabetes, pois é um agente glicante altamente potente, cerca de ~20.000 vezes mais reativo que a glicose. O MGO reage com lipídeos, ácidos nucleicos e com as proteínas para formar AGEs (Ramachandra Bhat *et al.*, 2019; Shamsi *et al.*, 2019).

Sendo assim, o presente trabalho avaliou a capacidade de inibição da glicação MGO-BSA, bem como a formação dos produtos de glicoxidação (ditirosina, quinurenina, *N*-formilquinurerina,) pelos EH e EE de espécies de *Miconia* e partições de *M. cuspidata* através da leitura direta da fluorescência das amostras. Os valores foram obtidos em percentual de inibição da glicoxidação em 3, 7, 14, 21, e 28 dias (Figuras 115 –117; Tabela 3B – 5B; Apêndice B). A aminoguanidina foi utilizada como controle positivo e a quercetina e o ácido gálico foram utilizados como padrões de produtos naturais.

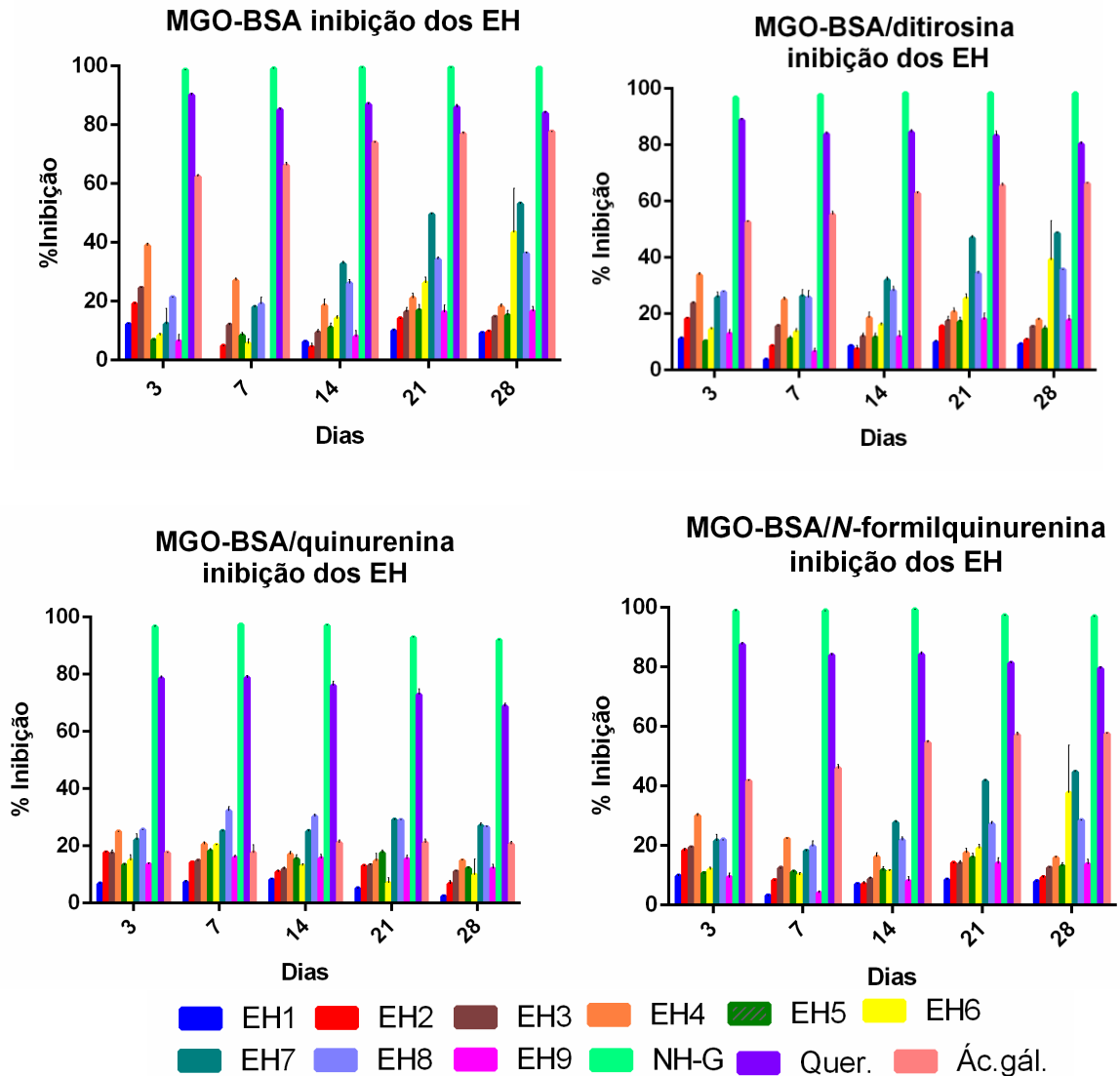
Observa-se que a aminoguanidina foi o controle positivo com maior percentual de inibição da glicoxidação, com a máxima inibição da glicação MGO-BSA ( $99,51 \pm 0,04\%$ ) no dia 21 e a menor inibição ( $91,97 \pm 0,16\%$ ) da glicoxidação MGO-

BSA/quinurenina no dia 28. A quercetina apresentou menor atividade de inibição da glicação, mas os valores ainda são considerados promissores, com o menor inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina ( $68,76 \pm 1,21\%$ ) no dia 28 e maior inibição da glicação MGO-BSA ( $90,11 \pm 0,59\%$ ) no dia 3. O ácido gálico apresentou o menor percentual de inibição, tendo atingido seu maior (%) de inibição da glicação MGO-BSA ( $77,67 \pm 0,16\%$ ) no dia 28. Observa-se que o ácido gálico não foi eficaz na inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina, com percentual de inibição inferior a alguns EH, EE e partições.

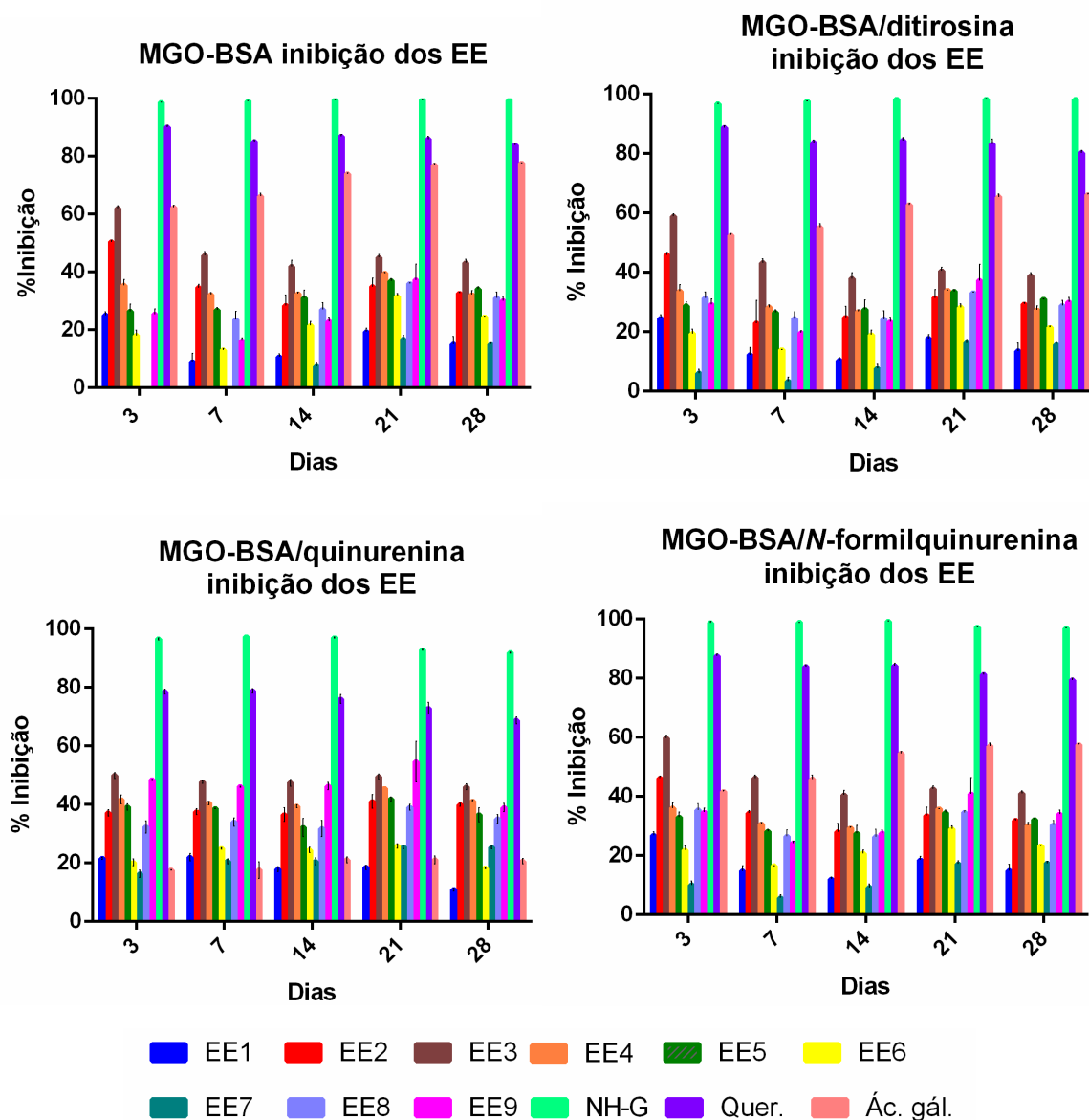
Em relação ao percentual de inibição da glicoxidação dos EH (Figura 115; Tabela 3B, 4B; Apêndice B), com exceção da *M. nervosa* (7), as outras espécies apresentaram percentual de inibição inferior a 50%. Na inibição da glicação MGO-BSA, a *M. nervosa* (7) teve um aumento da inibição nos dias 21 e 28 de  $49,58 \pm 0,55\%$  e  $53,15 \pm 0,49\%$ , respectivamente.

Os EE de espécies de *Miconia* apresentaram perfil de inibição da glicoxidação com grandes diferenças dos EH (Figura 116; Tabela 3B, 4B; Apêndice B). Na inibição da glicação MGO-BSA, a *M. rubiginosa* (3) apresentou maior inibição no dia 3 ( $62,06 \pm 0,89\%$ ), observa-se uma diminuição no percentual de inibição até o dia 28. Esse mesmo perfil foi observado na inibição da glicoxidação MGO-BSA/ditirosina e MGO-BSA/N-formilquinurenina. A *M. rubiginosa* (3) inibiu  $58,88 \pm 0,91\%$  da glicoxidação MGO-BSA/ditirosina no dia 3 com redução considerável no dia 28. Na inibição da glicoxidação MGO-BSA/N-formilquinurenina, a *M. rubiginosa* (3) inibiu  $59,79 \pm 0,97\%$  da glicoxidação no dia 3 com redução considerável no dia 28. Os EE de espécies de *Miconia* apresentaram menores (%) de inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina. O EE de *M. rubiginosa* (3) permanece sendo o mais ativo com  $49,92 \pm 0,94\%$  de inibição no dia 3, com uma pequena redução no dia 28 ( $46,08 \pm 1,03\%$ ). Entretanto, houve uma promoção dos EE de *M. cuspidata* (9) na inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina que apresentou  $48,49 \pm 0,17\%$  no dia 3 e um aumento para  $54,64 \pm 6,97\%$  no dia 21.

Figura 115- Percentual de inibição da glicoxidação dos EH de espécies de *Miconia*.



Nota: EH = extrato hexânico ( $100,00 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina ( $100,00 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). Ác. gál. = ácido gálico ( $100 \mu\text{g mL}^{-1}$ ). 1= *M. albicans*; 2= *M. fallax*; 3= *M. rubiginosa*; 4= *M. chamissois*; 5= *M. affinis*; 6= *M. stenostachya*; 7= *M. nervosa*; 8= *M. elegans*; 9= *M. cuspidata*.  
Fonte: a autora.

Figura 116- Percentual de inibição da glicoxidação dos EE de espécies de *Miconia*.

Nota: EE = extrato etanólico (100,00  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Ác. gál. = ácido gálico (100  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). 1= *M. albicans*; 2= *M. fallax*; 3= *M. rubiginosa*; 4= *M. chamissois*; 5= *M. affinis*; 6= *M. stenostachya*; 7= *M. nervosa*; 8= *M. elegans*; 9= *M. cuspidata*.  
Fonte: a autora.

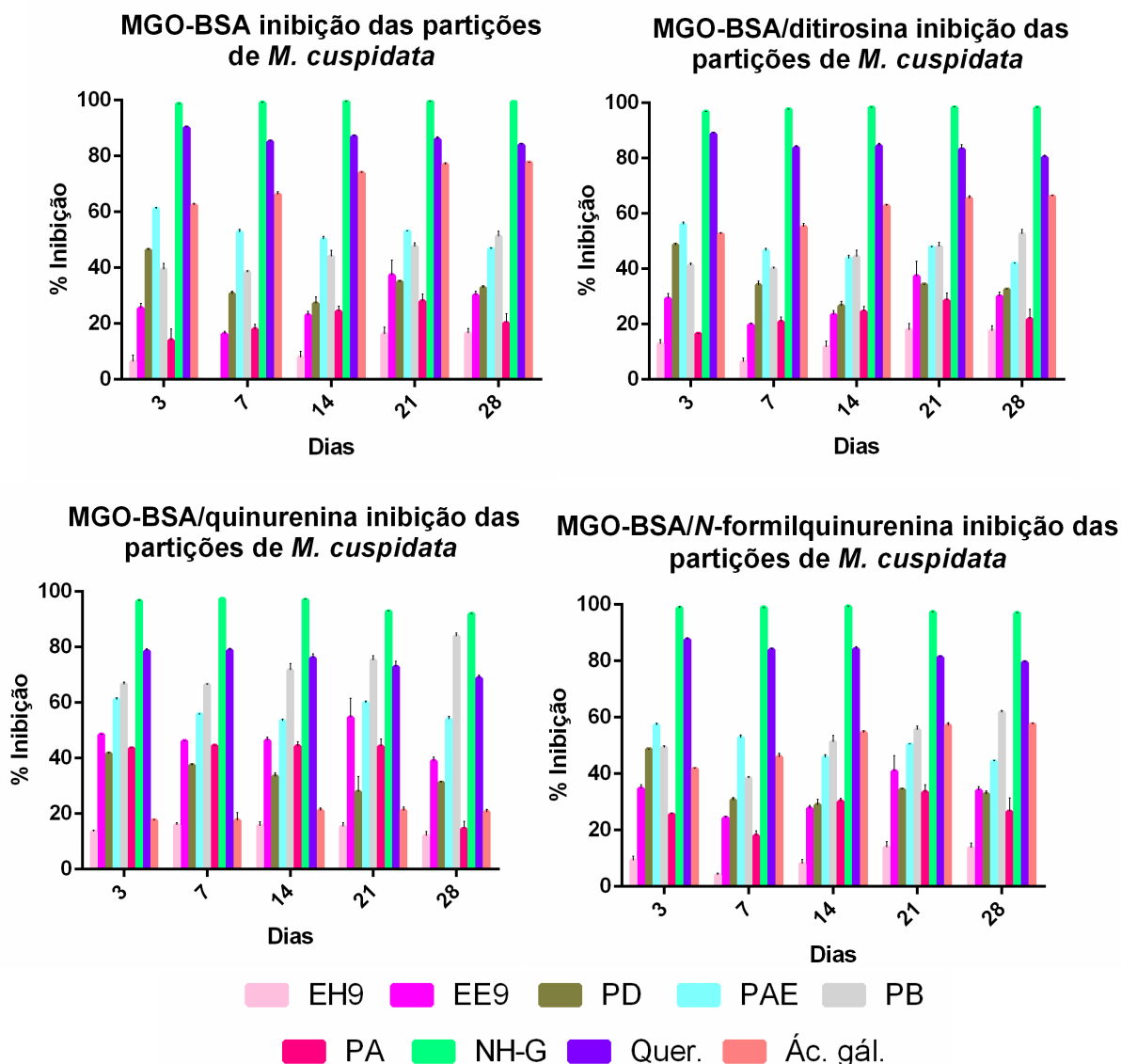
As partições de *M. cuspidata* foram analisadas juntamente com os EE9 e EE9, (Figura 117; Tabela 5B; Apêndice B). Na inibição da glicação MGO-BSA, as partições PAE e PB apresentam maiores (%) de inibições que os extratos. A PAE apresentou maior inibição no dia 3 ( $61,11 \pm 0,47\%$ ), e até o dia 21 a PAE ( $53,02 \pm 0,20\%$ ) continuou apresentando maior percentual de inibição que a PB. Entretanto, no dia 28 houve uma inversão entre PAE e PB sendo o (%) de inibição da PAE reduzido para  $46,83 \pm 0,28\%$  e o da PB aumentado para  $51,22 \pm 1,83\%$ . Esse mesmo perfil de inversão na inibição entre a PAE e a PB, também ocorre na inibição da glicoxidação

MGO-BSA/ditirosina no dia 28 e na inibição da glicoxidação MGO-BSA/*N*-formilquinurenina que ocorre no dia 14. A PAE inibiu  $56,01 \pm 0,97\%$  da glicoxidação MGO-BSA/ditirosina no dia 3 com redução para  $42,0 \pm 0,03\%$  no dia 28, enquanto a PB iniciou a inibição no dia 3 com  $41,25 \pm 0,77\%$  e apresentou um aumento para  $52,6 \pm 1,65\%$  em 28 dias. Na inibição da glicoxidação MGO-BSA/*N*-formilquinurenina a PAE inibiu  $57,20 \pm 0,71\%$  no dia 3, reduzindo para  $44,39 \pm 0,31\%$  no dia 28. A PB apresentou  $49,25 \pm 0,65\%$  no dia 3 com considerável aumento para  $61,82 \pm 0,63\%$  no dia 28. Os valores de inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina apresentado pelas partições PAE e PB foram melhores que os EH e EE e o ácido gálico. A PAE apresentou inibição de  $61,13 \pm 0,56\%$  no dia 3 e  $54,05 \pm 1,09\%$  no dia 28. A PB apresentou inibição de  $66,62 \pm 0,87\%$  no dia 3 e  $83,85 \pm 1,30\%$  no dia 28 com um potencial de inibição maior que a PAE desde o dia 3.

Pode-se concluir que, entre os EH, a *M. nervosa* foi a que apresentou maior percentual de inibição da glicoxidação, com exceção da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina. Entre os EE, a *M. rubiginosa* apresentou maiores percentuais de inibição no dia 3, com redução considerável até o dia 28. Em relação a inibição da MGO-BSA-quinurenina, os EE da *M. cuspidata* e *M. rubiginosa* apresentaram maiores percentuais. As partições apresentaram percentual de inibição superior aos extratos e com os melhores valores de inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina. Os valores de inibição das PAE e PB inverteram em função dos dias colocando a PB com maior atividade de inibição da glicoxidação em 28 dias. Na inibição da glicoxidação MGO-BSA/quinurenina, a PB foi superior a PAE. A avaliação do percentual de inibição da glicoxidação até 28 dias é uma forma de considerar os produtos formados equivalentes aos anos, meses ou semanas no processo fisiológico de uma pessoa que possui diabetes. Dessa forma valores altos de inibição até o dia 28 são interessantes, assim como apresentado pelo controle aminoguanidina.

As mesmas discussões estabelecidas para a glicoxidação da frutose-BSA (seção 5.5.4.1, página 225), são válidas para MGO-BSA visto que os EE e partições mais polares continuam apresentando maiores (%) de inibição dos AGEs. Os dois experimentos foram apresentados separadamente, devido a diferença nas metodologias utilizadas nos ensaios. Como o MGO é mais reativo, pode-se considerar que os resultados apresentados por extratos e partições de *M. cuspidata* são promissores, pois apresentaram inibições superior a 50%.

Figura 117- Percentual de inibição da glicoxidação dos extratos e partições de *Miconia cuspidata*.



Nota: EH= extrato hexânico. EE= extrato etanólico. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). Ác. gál.= ácido gálico (100,00  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ). PD= partição diclorometano. PAE= partição acetato de etila. PB= partição butanol. PA= partição aquosa. 9 = *M. cuspidata*. Concentração das amostras 100,00  $\mu\text{g mL}^{-1}$ .

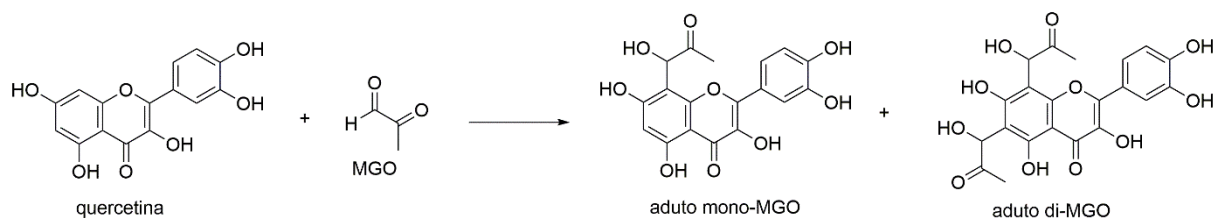
Fonte: a autora.

Alguns estudos de inibição da glicoxidação MGO-BSA são relatados na literatura. O extrato de xarope de bordo (produzido pela concentração da seiva aquosa coletada de *Acer saccharum*), enriquecido com compostos fenólicos, diminuiu a formação de AGEs em apenas 30% (500  $\mu\text{g mL}^{-1}$ ) (Liu *et al.*, 2017). Extratos de especiarias ricos em compostos antioxidantes, foram avaliados quanto a inibição da formação de AGEs no ensaio MGO-BSA. Os maiores percentuais de inibição foram obtidos pelos extratos de anis estrelado (88%), canela (85%), pimenta Jamaica (81%)

e cravo (79%) (Starowicz; Zieliński, 2019). A fração acetato de etila de *Maytenus ilicifolia* apresentou  $IC_{50} = 166,1 \pm 28,95 \mu\text{g mL}^{-1}$  no modelo de inibição dos AGEs com MGO-BSA, sendo a atividade atribuída à presença de flavonoides e proantocianidinas identificadas na fração (Bittar *et al.*, 2024).

Um dos mecanismos propostos para os polifenóis atuarem como inibidores de AGEs, é através da captura do MGO. A quercetina (**43**) capturou 80,1 % do MGO e 50,5 % do glicoxal ao mesmo tempo e interrompeu a formação de AGEs formando adutos de quercetina mono e di-MGO e glicoxal. Ambos adutos foram determinados por CL-EM (Figura 118) (Li *et al.*, 2014).

Figura 118- Reação do flavonoide quercetina com MGO formando os adutos mono e di-MGO.



Fonte: adaptado de Li *et al.* (2014).

A miricetina, outro flavonoide, também apresentou eficiência na captura de MGO, gerando adutos mono e di-MGO em condições *in vitro*, detectados por CL-EM. Os mesmos adutos foram detectados em amostras de urina e fezes coletadas de camundongos tratados com miricetina demonstrando a eficiência da captura do MGO em modelo *in vivo* (Zhang *et al.*, 2020a). O estudo realizado por Peng *et al.*, (2008) mostrou que a proantocianidina B2 captura o MGO formando adutos de MGO-proantocianidina B2 detectados por CL-EM, inibindo a formação de AGEs.

Esses resultados mostram que os compostos fenólicos são agentes antiglicantes promissores e que o MGO é um alvo relevante na busca por inibidores dos AGEs. As espécies de *Miconia* foram avaliadas pela primeira vez em modelos experimentais de glicação e mostraram-se promissoras para investigações mais aprofundadas *in vitro* e *in vivo*.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O presente trabalho apresentou o estudo químico e biológico de nove espécies de *Miconia* (Melastomataceae), as quais estão presentes no Cerrado, sendo algumas de significativa importância na medicina tradicional. Embora a química de produtos naturais seja uma ciência amplamente estudada durante décadas, ainda há muito a ser explorado, especialmente no que diz respeito ao estudo de espécies presentes nos biomas em que a biodiversidade tem sido frequentemente ameaçada.

Nesse sentido, avaliação da atividade antimicrobiana, mostrou que as espécies de *Miconia* apresentam moderada atividade antibacteriana contra as bactérias da cavidade bucal, com valores de CIM entre 100 e 200  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os EH e EE de espécies *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis*, *M. stenostachya*, *M. nervosa*, *M. elegans* e *M. cuspidata* demonstraram atividades mais expressivas contra *S. sanguinis* (bactéria cariogênica), enquanto a *M. chamissois* e *M. stenostachya* foram as mais eficazes contra *P. gingivalis* (bactéria anaeróbia). A PAE de *M. cuspidata* foi mais ativa que o EE para as bactérias cariogênicas, com valores de CIM entre 100 e 200  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . Os EE de espécies *Miconia* apresentaram potencial atividade anti-*Candida*, com valores de CIM inferiores a 50  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . A cepa *C. glabrata* foi a mais suscetível aos EE de *M. rubiginosa*, *M. chamissois*, *M. affinis* e *M. cuspidata*, com CIM de 1,46  $\mu\text{g mL}^{-1}$ . As PAE e PB de *M. cuspidata* também apresentaram potencial inibitório contra espécies de *Candida* com CIM de 5,86  $\mu\text{g mL}^{-1}$  com exceção para *C. glabrata* e *C. auris*.

As espécies de *Miconia* demonstraram elevada atividade antioxidante no método do sequestro do DPPH, sendo a *M. cuspidata*, *M. affinis* e *M. rubiginosa* as mais potentes com  $\text{IC}_{50}$  de 6,07; 7,72 e 6,14  $\mu\text{g mL}^{-1}$ , respectivamente. No método FRAP, a *M. cuspidata*, *M. rubiginosa* e *M. fallax* foram as mais potentes com 204,54; 192,01 e 181,05  $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ , respectivamente. Quanto ao método ORAC, todos os EE apresentaram elevada capacidade antioxidante, sendo os maiores resultados observados em *M. albicans* e *M. chamissois*, com 1223,27 e 1206,56  $\mu\text{mol ET/g}_{\text{amostra}}$ , respectivamente. As PAE, PB e PA apresentaram melhores atividade antioxidantes no método DPPH, todas as partições foram mais antioxidantes que o EE no método FRAP e a PAE foi mais antioxidante do método ORAC.



Em relação a atividade antidiabética a *M. rubiginosa* apresentou maior inibição da  $\alpha$ -amilase com  $IC_{50}$  de  $0,74 \mu\text{g mL}^{-1}$ . A PAE apresentou  $IC_{50} = 9,64 \mu\text{g mL}^{-1}$  com atividade próxima ao EE de *M. cuspidata* com  $IC_{50}$  de  $8,70 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

A inibição dos AGEs no modelo frutose-BSA foi mais proeminente nos EE, com (%) de inibição superior a 90%. As espécies *M. nervosa*, *M. affinis* e *M. cuspidata* destacaram-se com valores próximos aos controles positivos. As partições PAE, PB e PA de *M. cuspidata* também foram potentes inibidoras da glicoxidação, com uma porcentagem de inibição próxima ao EE. No modelo MGO-BSA, a inibição dos AGEs foi mais expressiva pelo EE de *M. rubiginosa*, com valores de inibição entre 49,92 e 62,06%. A PAE e a PB apresentaram valores de inibição superiores aos EE, sendo a PB mais potente na inibição da glicoxidação, especialmente nos dias finais da glicação com valores entre 44,38 e 83,85%.

O potencial biológico apresentado pelas espécies de *Miconia* foi atribuído à presença dos compostos anotados através da análise por CLAE-IES-EM/EM. Os EE de *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. affinis*, *M. cuspidata* e suas partições bioativas PAE e PB, foram submetidos à análise, resultando na anotação de diversas classes de compostos, incluindo ciclitol, ácidos fenólicos, flavonoides, derivados de ácidos graxos, taninos hidrolisáveis, galotaninos, proantocianidinas, uma chalcona e triterpenoides. Essa anotação foi realizada pela primeira para essas espécies, evidenciando a diversidade de compostos com potenciais atividades biológicas presentes no gênero *Miconia*. Porém, as espécies *M. nervosa*, *M. elegans* ainda permanecem sem alguma análise sobre a composição química, o que sugere perspectivas interessantes para trabalhos futuros.

Além disso, o fracionamento de *M. cuspidata* foi realizado pela primeira vez, resultando no isolamento de compostos bioativos, como o triterpeno esqualeno (I) e do fitosterol  $\beta$ -sitosterol (II), ambos obtidos a partir do EH, os quais já foram relatados no gênero. Destaca-se também o isolamento dos triterpenoides ácido corosólico (III) já relatado no gênero e seu derivado ácido  $3\beta$ -O-*trans*-*p*-cumaroil corosólico (IV) por meio da PD, que é inédito no gênero assim como o flavonoide canferol 3-O-rutinosídeo (V) isolado da PB.

Dessa forma, o estudo realizado no presente trabalho, vai ao encontro dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável apoiados pela Organização das Nações Unidas (ONU), mais especificamente no que tange ao desenvolvimento sustentável. Os resultados apresentados nesta pesquisa fornecem informações valiosas sobre o

conhecimento químico e o potencial biológico das espécies de *Miconia*, possibilitando a identificação de recursos naturais que podem ser explorados de maneira sustentável. Isso implica em práticas mais conscientes e ecologicamente responsáveis, promovendo a preservação da biodiversidade e contribuindo para a construção de um ambiente mais sustentável para as futuras gerações.

## REFERÊNCIAS

AAS, J. A.; PASTER, B. J.; STOKES, L. N.; OLSEN, I.; DEWHIRST, F. E. Defining the normal bacterial flora of the oral cavity. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 43, n. 11, p. 5721-5732, 2005 DOI: <https://10.1128/jcm.43.11.5721-5732.2005>.

ABC (Árvores do Bioma Cerrado) *Miconia cuspidata* [2022]. Disponível em: <<https://www.arvoresdobiomacerrado.com.br/site/2017/07/03/miconia-cuspidata-naudin/>>. Acesso em: 27 de agosto

ABREU, A. C.; MCBAIN, A. J.; SIMÕES, M. Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents. **Natural Product Reports**, v. 29, n. 9, p. 1007-1021, 2012 DOI: <https://10.1039/c2np20035j>.

ABU-REIDAH, I. M.; ALI-SHTAYEH, M. S.; JAMOUS, R. M.; ARRÁEZ-ROMÁN, D.; SEGURA-CARRETERO, A. HPLC–DAD–ESI-MS/MS screening of bioactive components from *Rhus coriaria* L. (Sumac) fruits. **Food Chemistry**, v. 166, p. 179-191, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.06.011>.

ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gas chromatography/quadrupole mass spectroscopy**. STREAM, C. ed. Allured Bussiness Media: 2007. 804 p.

ADEME, M.; GIRMA, F. *Candida auris*: From Multidrug Resistance to Pan-Resistant Strains. **Infect Drug Resist**, v. 13, p. 1287–1294, 2020 DOI: <https://10.2147/IDR.S249864>.

AFENDI, F. M.; OKADA, T.; YAMAZAKI, M.; HIRAI-MORITA, A.; NAKAMURA, Y.; NAKAMURA, K.; IKEDA, S.; TAKAHASHI, H.; ALTAF-UL-AMIN, M.; DARUSMAN, L. K.; SAITO, K.; KANAYA, S. KNApSAcK Family Databases: Integrated Metabolite–Plant Species Databases for Multifaceted Plant Research. **Plant and Cell Physiology**, v. 53, n. 2, p. 1-12, 2012 DOI: <https://10.1093/pcp/pcr165>.

AHMAD KHAN, M. S.; AHMAD, I. Chapter 1 - Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. In: AHMAD KHAN, M. S. *et al.* **New Look to Phytomedicine**, Academic Press, 2019. Cap. 1, p. 3-13. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814619-4.00001-X>.

AHMAD, S.; KHAN, M. S.; AKHTER, F.; KHAN, M. S.; KHAN, A.; ASHRAF, J. M.; PANDEY, R. P.; SHAHAB, U. Glycooxidation of biological macromolecules: a critical approach to halt the menace of glycation. **Glycobiology**, v. 24, n. 11, p. 979-990, 2014 DOI: <https://10.1093/glycob/cwu057>.

AKKOL, E. K.; SÜNTAR, I.; KELEŞ, H.; SEZİK, E.; GÜRLER, G. Bioassay-Guided Isolation and Characterization of Wound Healer Compounds from *Morus nigra* L. (Moraceae). **Records of natural products**, v. 9, n. 4, p. 484-495, 2015.

AL ABOODY, M. S.; MICKYMARAY, S. Anti-Fungal Efficacy and Mechanisms of Flavonoids. **Antibiotics**, v. 9, n. 2, p. 1-42, 2020 DOI: <https://10.3390/antibiotics9020045>.

ALBUQUERQUE, R. D. D. G.; OLIVEIRA, A. P.; FERREIRA, C.; PASSOS, C. L. A.; FIALHO, E.; SOARES, D. C.; AMARAL, V. F.; BEZERRA, G. B.; ESTEVES, R. S.; SANTOS, M. G.; ALBERT, A. L. M.; ROCHA, L. Anti-*Leishmania amazonensis* activity of the terpenoid fraction from *Eugenia pruniformis* leaves. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, n. 4, p. 1-14, 2020 DOI: <https://10.1590/0001-3765202020201181>.

ALDULAIMI, O. A. General Overview of Phenolics from Plant to Laboratory, Good Antibacterials or Not. **Pharmacognosy Reviews**, v. 11, n. 22, p. 123-127, 2017 DOI: [https://10.4103/phrev.phrev\\_43\\_16](https://10.4103/phrev.phrev_43_16).

ALEIXANDRE, A.; GIL, J. V.; SINEIRO, J.; ROSELL, C. M. Understanding phenolic acids inhibition of  $\alpha$ -amylase and  $\alpha$ -glucosidase and influence of reaction conditions. **Food Chemistry**, v. 372, p. 131231, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.131231>.

ALI, M. S.; IBRAHIM, S. A.; JALIL, S.; CHOUDHARY, M. I. Ursolic acid: a potent inhibitor of superoxides produced in the cellular system. **Phytotherapy Research**, v. 21, n. 6, p. 558-561, 2007 DOI: <https://10.1002/ptr.2108>.

ALIBA, M. O.; NDUKWE, I. G.; IBRAHIM, H. Isolation and characterization of B-sitosterol from methanol extracts of the stem bark of large-leaved rock fig (*Ficus abutilifolia* Miq). **Journal of Applied Sciences and Environmental Management**, v. 22, p. 1639-1641, 2018 DOI: <https://10.4314/jasem.v22i10.19>.

ALKHOLIFI, F. K.; DEVI, S.; YUSUFOGLU, H. S.; ALAM, A. The Cardioprotective Effect of Corosolic Acid in the Diabetic Rats: A Possible Mechanism of the PPAR- $\gamma$  Pathway. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 3, p. 1-15, 2023 DOI: <https://10.3390/molecules28030929>.

ALVES, D. D. N.; FERREIRA, A. R.; DUARTE, A. B. S.; MELO, A. K. V.; DE SOUSA, D. P.; CASTRO, R. D. D. Breakpoints for the Classification of Anti-*Candida* Compounds in Antifungal Screening. **Biomed Research Internacional**, v. 2021, p. 6653311, 2021 DOI: <https://10.1155/2021/6653311>.

ALVES, E. G.; VINHOLIS, A. H. C.; CASEMIRO, L. A.; FURTADO, N. A. J. C.; SILVA, M. L. A. E.; CUNHA, W. R.; MARTINS, C. H. G. Estudo comparativo de técnicas de screening para avaliação da atividade anti-bacteriana de extratos brutos de espécies vegetais e de substâncias puras. **Química Nova**, v. 31, p. 1224-1229, 2008 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0100-40422008000500052>.

ALVES, N. R. **Estudo dos extratos de três espécies do gênero *Miconia* sobre a inibição das MMPs 2 e 9 e sobre o crescimento tumoral *in vitro***. 2016. 81 f. Dissertação (Mestre) - Programa Multicêntrico de Pós-Graduação em Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal De São João Del-Rei, Divinópolis-MG, 2016.

ANDRADE E SILVA, M. L.; CUNHA, W. R.; PEDRO, C.; APARECIDA GARCIA, P.; MARTINS, C. Evaluation of the analgesic activity of an ethanol extract of *Miconia fallax*. **Bolletino chimico farmaceutico**, v. 141, n. 2, p. 158-60, 2003.

ANWAR, A.; ABRUZZO, P. M.; PASHA, S.; RAJPOOT, K.; BOLOTTA, A.; GHEZZO, A.; MARINI, M.; POSAR, A.; VISCONTI, P.; THORNALLEY, P. J.; RABBANI, N. Advanced glycation endproducts, dityrosine and arginine transporter dysfunction in autism - a source of biomarkers for clinical diagnosis. **Molecular Autism**, v. 9, n. 3, p. 1-16, 2018 DOI: <https://10.1186/s13229-017-0183-3>.

ANWAR, S.; KHAN, S.; ALMATROUDI, A.; KHAN, A. A.; ALSAHLI, M. A.; ALMATROODI, S. A.; RAHMANI, A. H. A review on mechanism of inhibition of advanced glycation end products formation by plant derived polyphenolic compounds. **Molecular Biology Reports**, v. 48, n. 1, p. 787-805, 2021 DOI: <https://10.1007/s11033-020-06084-0>.

ARASTEH, A.; FARAHI, S.; HABIBI-REZAEI, M.; MOOSAVI-MOVAHEDI, A. A. Glycated albumin: an overview of the In Vitro models of an In Vivo potential disease marker. **Journal of Diabetes & Metabolic Disorders**, v. 13, n. 49, p. 1-9, 2014 DOI: <https://10.1186/2251-6581-13-49>.

ARDEVOL, A.; ROVIRA, C. Reaction Mechanisms in Carbohydrate-Active Enzymes: Glycoside Hydrolases and Glycosyltransferases. Insights from ab Initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Dynamic Simulations. **Journal of the American Chemical Society**, v. 137, n. 24, p. 7528-7547, 2015 DOI: <https://10.1021/jacs.5b01156>.

ASMAT, U.; ABAD, K.; ISMAIL, K. Diabetes mellitus and oxidative stress—A concise review. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 24, n. 5, p. 547-553, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2015.03.013>.

ATANASOV, A. G.; ZOTCHEV, S. B.; DIRSCH, V. M.; ORHAN, I. E.; BANACH, M.; ROLLINGER, J. M.; BARRECA, D.; WECKWERTH, W.; BAUER, R.; BAYER, E. A.; MAJEED, M.; BISHAYEE, A. *et al.* Natural products in drug discovery: advances and opportunities. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 3, p. 200-216, 2021 DOI: <https://10.1038/s41573-020-00114-z>.

BABU, S.; JAYARAMAN, S. An update on  $\beta$ -sitosterol: A potential herbal nutraceutical for diabetic management. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 131, p. 110702, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.110702>.

BARBOSA, J.; OLIVEIRA, S.; SEARA, L. O papel dos produtos finais da glicação avançada (AGEs) no desencadeamento das complicações vasculares do diabetes. **Arquivos Brasileiros De Endocrinologia E Metabologia**, v. 52, n. 6, p. 940-950, 2008 DOI: <https://10.1590/S0004-27302008000600005>.

BARDÓN, A.; BORKOSKY, S.; YBARRA, M. I.; MONTANARO, S.; CARTAGENA, E. Bioactive plants from Argentina and Bolivia. **Fitoterapia**, v. 78, n. 3, p. 227-231, 2007 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2006.11.005>.

BARRIO, G.; GRUEIRO, M.; MONTERO, D.; NOGAL, J. J.; ESCARIO, J. A.; MUELAS, S.; FERNÁNDEZ, C.; VEGA, C.; ROLÓN, M.; FERNÁNDEZ, M.; SOLÍS, P. N.; GUPTA, M. P. *In Vitro* Antiparasitic Activity of Plant Extracts from Panama. **Pharmaceutical Biology**, v. 42, n. 4-5, p. 332-337, 2004 DOI: <https://10.1080/13880200490511945>.

BARROS, L.; DUEÑAS, M.; ALVES, C. T.; SILVA, S.; HENRIQUES, M.; SANTOS-BUELGA, C.; FERREIRA, I. C. F. R. Antifungal activity and detailed chemical characterization of *Cistus ladanifer* phenolic extracts. **Industrial Crops and Products**, v. 41, p. 41-45, 2013 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2012.03.038>.

BARROSO, P. R. **Fitoquímica e atividades biológicas de *Miconia ferruginata* dc. (Melastomataceae)**. 2015. 255 f. Dissertação (Mestre) - Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri Diamantina-MG, 2015.

BARROSO, P. R.; GREGÓRIO, L. E.; KATO, K. C.; CAMPOS, F. F.; OLIVEIRA, F. D.; LEITE, E. A.; MELO, G. E. B. A. D.; MARTINS, H. R. Biological activity and chemical composition of the ethanolic extracts of *Miconia ferruginata* DC. / Atividade biológica e composição química dos extratos etanólicos de *Miconia ferruginata* DC. **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 4, p. 37798-37819, 2021 DOI: <https://10.34117/bjdv7n4-307>.

BARTSCH, M.; BEDNAREK, P.; VIVANCOS, P. D.; SCHNEIDER, B.; VON ROEPENACK-LAHAYE, E.; FOYER, C. H.; KOMBRINK, E.; SCHEEL, D.; PARKER, J. E. Accumulation of Isochorismate-derived 2,3-Dihydroxybenzoic 3-O- $\beta$ -d-Xyloside in Arabidopsis Resistance to Pathogens and Ageing of Leaves. **Journal of Biological Chemistry**, v. 285, n. 33, p. 25654-25665, 2010 DOI: <https://doi.org/10.1074/jbc.M109.092569>.

BEN SAID, R.; ARAFA I, H.; USAM A, M.; ABDULLAH SULAIMAN, A.-A.; KOWALCZYK, M.; MOLDOCH, J.; OLESZEK, W.; STOCHMAL, A. Tentative Characterization of Polyphenolic Compounds in the Male Flowers of *Phoenix dactylifera* by Liquid Chromatography Coupled with Mass Spectrometry and DFT. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 3, p. 1-18, 2017 DOI: <https://10.3390/ijms18030512>.

BENÍTEZ, N. P.; STASHENKO, E. E. Validación antibiótica de plantas medicinales del noroeste de Colombia contra *Staphylococcus aureus*. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 8, n. 2, p. 145-150, 2009.

BENZIE, I. F. F.; STRAIN, J. J. The Ferric Reducing Ability of Plasma (FRAP) as a Measure of "Antioxidant Power": The FRAP Assay. **Analytical Biochemistry**, v. 239, n. 1, p. 70-76, 1996 DOI: <https://doi.org/10.1006/abio.1996.0292>.

BFG (The Brazil Flora Group). Brazilian Flora 2020: Leveraging the power of a collaborative scientific network. **TAXON**, v. 71, n. 1, p. 178-198, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1002/tax.12640>.

BHAT, M. P.; RUDRAPPA, M.; HUGAR, A.; GUNAGAMBHIRE, P. V.; RAJU, S. K.; NAYAKA, S.; ALMANSOUR, A. I.; PERUMAL, K. In-vitro investigation on the biological activities of squalene derived from the soil fungus *Talaromyces pinophilus*. **Heliyon**, v. 9, n. 11, p. e21461, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e21461>.

BIESKI, I. G. C.; LEONTI, M.; ARNASON, J. T.; FERRIER, J.; RAPINSKI, M.; VIOLANTE, I. M. P.; BALOGUN, S. O.; PEREIRA, J. F. C. A.; FIGUEIREDO, R. D. C.

F.; LOPES, C. R. A. S.; DA SILVA, D. R.; PACINI, A. *et al.* Ethnobotanical study of medicinal plants by population of Valley of Juruena Region, Legal Amazon, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 173, p. 383-423, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.07.025>.

BIODIVERSIDADE Ministério do Meio Ambiente. [2022]. Disponível em: <<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade>>. Acesso em: 11 de nov. de 2022.

BITTAR, V. P.; SILVA BORGES, A. L.; JUSTINO, A. B.; CARRILLO, M. S. P.; MATEUS DUARTE, R. F.; SILVA, N. B. S.; GONÇALVES, D. S.; PRADO, D. G.; ARAÚJO, I. A. C.; MARTINS, M. M.; GOMES MARTINS, C. H.; BOTELHO, F. V. *et al.* Bioactive compounds from the leaves of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek: Inhibition of LDL oxidation, glycation, lipid peroxidation, target enzymes, and microbial growth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 319, p. 117315, 2024 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.117315>.

BOMFIM, E. M. S.; TAMIRES, G.; ADRIELE, S.; MARCOS, D.; EDSON, D.; VERA, L. Antimicrobial, antioxidant and cytotoxic activities and chemical profile of species of *Miconia* Ruiz Pav., *Clidemia* D. Don and *Tibouchina* Aubl. (Melastomataceae). **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 14, n. 1, p. 1-6, 2020 DOI: <https://10.5897/JMPR2019.6846>.

BORCHMAN, D.; YAPPERT, M. C.; MILLINER, S. E.; SMITH, R. J.; BHOLA, R. Confirmation of the presence of squalene in human eyelid lipid by heteronuclear single quantum correlation spectroscopy. **Lipids**, v. 48, n. 12, p. 1269-1277, 2013 DOI: <https://10.1007/s11745-013-3844-9>.

BORELLI, P. C. **O desenvolvimento sustentável através da biodiversidade de plantas medicinais da bacia hidrográfica do rio canoas SP/MG**. 2018. 97 f. Dissertação (Mestre) - Pós-graduação em Desenvolvimento Regional, Centro Universitário Municipal de Franca, Franca-SP, 2018.

BORGES, P. R. S.; EDELENBOS, M.; LARSEN, E.; HERNANDES, T.; NUNES, E. E.; DE BARROS VILAS BOAS, E. V.; PIRES, C. R. F. The bioactive constituents and antioxidant activities of ten selected Brazilian Cerrado fruits. **Food Chemistry: X**, v. 161, p. 94-113, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100268>.

BORRELLI, G. M.; TRONO, D. Molecular Approaches to Genetically Improve the Accumulation of Health-Promoting Secondary Metabolites in Staple Crops—A Case Study: The Lipoxygenase-B1 Genes and Regulation of the Carotenoid Content in Pasta Products. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, p. 1177, 2016 DOI: <https://10.3390/ijms17071177>.

BORS, W.; HELLER, W.; MICHEL, C.; SARAN, M. Radical Chemistry of Flavonoid Antioxidants. In: EMERIT, I. *et al.* **Antioxidants in Therapy and Preventive Medicine**, Boston, MA: Springer US, 1990. p. 165-170. DOI: [https://10.1007/978-1-4684-5730-8\\_25](https://10.1007/978-1-4684-5730-8_25).

BOSCOLO, O. H.; MENDONÇA-FILHO, R. F. W.; MENEZES, F. S.; VALLE, L. The antioxidant power of some restinga plants cited as medicines. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 9, p. 8-12, 2007.

BOSCOLO, O. H.; VALLE, L. D. S. Plantas de uso medicinal em Quissamã, Rio de Janeiro, Brasil. **Iheringia, Série Botânica.**, v. 63, n. 2, p. 263-278, 2008.

BRÁS, N. F.; SANTOS-MARTINS, D.; FERNANDES, P. A.; RAMOS, M. J. Mechanistic Pathway on Human  $\alpha$ -Glucosidase Maltase-Glucoamylase Unveiled by QM/MM Calculations. **The Journal of Physical Chemistry B**, v. 122, n. 14, p. 3889-3899, 2018 DOI: <https://10.1021/acs.jpcc.8b01321>.

BROOK, K.; BENNETT, J.; DESAI, S. P. The Chemical History of Morphine: An 8000-year Journey, from Resin to de-novo Synthesis. **Journal of Anesthesia History**, v. 3, n. 2, p. 50-55, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.janh.2017.02.001>.

BURTON, G. J.; JAUNIAUX, E. Oxidative stress. **Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology**, v. 25, n. 3, p. 287-299, 2011 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2010.10.016>.

CADDAH, M. K. **Estudos taxonômicos e filogenéticos em *Miconia* sect. *Discolor* (Melastomataceae, Miconieae)**. 2013. 269 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Biologia Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, 2013.

CALDERÓN, A. I.; TERREAUX, C.; GUPTA, M. P.; HOSTETTMANN, K. In vitro cytotoxicity of 11 Panamanian plants. **Fitoterapia**, v. 74, n. 4, p. 378-383, 2003 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(03\)00052-2](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(03)00052-2).

CALIXTO, J. B. The role of natural products in modern drug discovery. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 91 Suppl 3, p. e20190105, 2019 DOI: <https://10.1590/0001-3765201920190105>.

CANNARELLA, R.; GAROFALO, V.; CALOGERO, A. E. Anti-Dyslipidemic and Anti-Diabetic Properties of Corosolic Acid: A Narrative Review. v. 4, n. 3, p. 616-629, 2023 DOI: <https://doi.org/10.3390/endocrines4030044>.

CARROL, D. H.; CHASSAGNE, F.; DETTWEILER, M.; QUAVE, C. L. Antibacterial activity of plant species used for oral health against *Porphyromonas gingivalis*. **PLOS ONE**, v. 15, n. 10, p. e0239316, 2020 DOI: <https://10.1371/journal.pone.0239316>.

CASTRO, F. M. D.; ALEXANDRE, A. V.; BATISTA, F. L. A.; SANTOS, S. A. A. R.; MENDES, F. R. D. S.; MONTEIRO MOREIRA, A. C. D. O.; MAGALHÃES, F. E. A.; HONÓRIO JÚNIOR, J. E. R.; CAMPOSA, A. R. Evaluation of the ethanolic extract of *Myconia albica* (Old Cinnamon) in the alternative model of anxiety in zebrafish. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1, p. e50811125048, 2022 DOI: <https://10.33448/rsd-v11i1.25048>.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention), National Center for Emerging and Zoonotic Infectious Diseases (NCEZID), Division of Foodborne, Waterborne, and Environmental Diseases (DFWED). [2021]. Disponível em: <<https://www.cdc.gov/fungal/candida-auris/index.html>>. Acesso em: 17 de Set 2022.



CELOTTO, A.; NAZARIO, D.; SPESSOTO, M.; MARTINS, C. H.; CUNHA, W. Evaluation of the in vitro antimicrobial activity of crude extracts of three *Miconia* species. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 34, p. 339-340, 2003 DOI: <https://10.1590/S1517-83822003000400010>.

CEN, Y.; XIAO, A.; CHEN, X.; LIU, L. Isolation of  $\alpha$ -Amylase Inhibitors from *Kadsura longipedunculata* Using a High-Speed Counter-Current Chromatography Target Guided by Centrifugal Ultrafiltration with LC-MS. **Molecules**, v. 21, n. 9, p. 1190, 2016 DOI: <https://10.3390/molecules21091190>.

CERRADO Ministério do Meio Ambiente. [2022]. Disponível em: <<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/ecossistemas-1/biomas/cerrado>>. Acesso em: 13 de nov. de 2022.

CHAN, W. R.; SHEPPARD, V.; MEDFORD, K. A.; TINTO, W. F.; REYNOLDS, W. F.; MCLEAN, S. Triterpenes from *Miconia stenostachya*. **Journal of Natural Products**, v. 55, n. 7, p. 963-966, 1992 DOI: <https://10.1021/np50085a020>.

CHATURVEDULA, V.; PRAKASH, I. Isolation and structure elucidation of two triterpene acids from the leaves of *Perilla frutescens*. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 1, n. 6, p. 49-53, 2013.

CHAVES, M. H. Análise de extratos de plantas por CCD: uma metodologia aplicada à disciplina "química orgânica". **Química Nova**, v. 20, n., p. 560-562, 1997.

CHEN, J.; YANG, J.; MA, L.; LI, J.; SHAHZAD, N.; KIM, C. K. Structure-antioxidant activity relationship of methoxy, phenolic hydroxyl, and carboxylic acid groups of phenolic acids. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 2611, 2020 DOI: <https://10.1038/s41598-020-59451-z>.

CHIBA, S. Molecular mechanism in alpha-glucosidase and glucoamylase. **Bioscience Biotechnology and Biochemistry**, v. 61, n. 8, p. 1233-1239, 1997 DOI: <https://10.1271/bbb.61.1233>.

CHO, N. H.; SHAW, J. E.; KARURANGA, S.; HUANG, Y.; DA ROCHA FERNANDES, J. D.; OHLROGGE, A. W.; MALANDA, B. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 138, n., p. 271-281, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.02.023>.

CHOPRA, B.; DHINGRA, A. K. Natural products: A lead for drug discovery and development. **Phytotherapy Research**, v. 35, n. 9, p. 4660-4702, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.7099>.

CHRISTIANSON, D. W. Structural and Chemical Biology of Terpenoid Cyclases. **Chemical Reviews**, v. 117, n. 17, p. 11570-11648, 2017 DOI: <https://10.1021/acs.chemrev.7b00287>.

CHRISTODOULOU, M. C.; ORELLANA PALACIOS, J. C.; HESAMI, G.; JAFARZADEH, S.; LORENZO, J. M.; DOMÍNGUEZ, R.; MORENO, A.; HADIDI, M. Spectrophotometric Methods for Measurement of Antioxidant Activity in Food and

Pharmaceuticals. **Antioxidants (Basel)**, v. 11, n. 11, p. 1-33, 2022 DOI: <https://10.3390/antiox11112213>.

CLSI **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts; Approved standard - third edition. CLSI document M27-A3**. 3. ed. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2008. 27 p.

CLSI **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically. CLSI Document M7-A9**. 9. ed. Wayne, PA: Clinical an Laboratory Standards Institute, 2012a. 63 p.

CLSI **Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria. CLSI Document M11-A8**. 8. ed. Wayne, PA: Clinical an Laboratory Standards Institute, 2012b. 39 p.

COGNIAUX, A. Melastomataceae. In: CANDOLE, A. E. C. D. **Monographie Phanerogamarum**, Masson, Paris: 1891. Cap. p. 1-1256.

COLE, J. B.; FLOREZ, J. C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. **Nature Reviews Nephrology**, v. 16, n. 7, p. 377-390, 2020 DOI: <https://10.1038/s41581-020-0278-5>.

CORRÊA, J. G. D. S.; BIANCHIN, M.; LOPES, A. P.; SILVA, E.; AMES, F. Q.; POMINI, A. M.; CARPES, S. T.; DE CARVALHO RINALDI, J.; CABRAL MELO, R.; KIOSHIMA, E. S.; BERSANI-AMADO, C. A.; PILAU, E. J. *et al.* Chemical profile, antioxidant and anti-inflammatory properties of *Miconia albicans* (Sw.) Triana (Melastomataceae) fruits extract. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 273, p. 113979, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.113979>.

COSTA SILVA, T. D.; JUSTINO, A. B.; PRADO, D. G.; KOCH, G. A.; MARTINS, M. M.; SANTOS, P. D. S.; MORAIS, S. A. L. D.; GOULART, L. R.; CUNHA, L. C. S.; SOUSA, R. M. F. D.; ESPINDOLA, F. S.; DE OLIVEIRA, A. Chemical composition, antioxidant activity and inhibitory capacity of  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, lipase and non-enzymatic glycation, in vitro, of the leaves of *Cassia bakeriana* Craib. **Industrial Crops and Products**, v. 140, p. 111641, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111641>.

CREVELIN, E. J.; TURATTI, I. C.; CROTTI, A. E.; VENEZIANI, R. C.; LOPES, J. L.; LOPES, N. P.; CUNHA, W. R. Identification of biologically active triterpenes and sterols present in hexane extracts from *Miconia* species using high-resolution gas chromatography. **Biomed Chromatogr**, v. 20, n. 8, p. 827-830, 2006 DOI: <https://10.1002/bmc.609>.

CRUZ, M. C. S.; SANTOS, P. O.; BARBOSA, A. M.; DE MÉLO, D. L. F. M.; ALVIANO, C. S.; ANTONIOLLI, A. R.; ALVIANO, D. S.; TRINDADE, R. C. Antifungal activity of Brazilian medicinal plants involved in popular treatment of mycoses. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 111, n. 2, p. 409-412, 2007 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.12.005>.

CUNHA, G. O. S.; CRUZ, D. C. D.; MENEZES, A. C. S. An Overview of *Miconia* Genus: Chemical Constituents and Biological Activities. **Pharmacognosy Reviews**, v. 13, n. 26, p. 77-88, 2019 DOI: <https://10.5530/phrev.2019.2.8>.

CUNHA, G. O. S.; MATOS, A. P.; BERNARDO, A. R.; MENEZES, A. C. S.; BURGER, M. C. D. M.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; SILVA, F. Constituintes químicos e atividade inseticida de *Miconia ferruginata*. **Química Nova**, v. 40, n. 10, p., 2017 DOI: <https://10.21577/0100-4042.20170126>.

CUNHA, G. O. S.; SILVA, D. M. D.; MIRLEY, L. D. S.; FILHO, M. O. D. M.; PESSOA, C. D. Ó.; GUIMARÃES, C. D. J.; SILVA, M. F. S.; SEVERO MENEZES, A. C. Chemical constituents and cytotoxic activity of *Miconia burchellii* Triana (Melastomataceae) leaves. **South African Journal of Botany**, v. 137, p. 345-350, 2021 DOI: <https://10.1016/j.sajb.2020.11.008>.

CUNHA, G. O. S.; TEREZAN, A. P.; MATOS, A. P.; BURGER, M. C. D. M.; VIEIRA, P. C.; FERNANDES, J. B.; SILVA, M. F. D. G. F. D.; MENEZESA, A. C. S. Antimicrobial activity of isolated compounds and semisynthetic derivatives from *Miconia ferruginata*. **Acta Brasiliensis**, v. 4, n. 1, p. 49-52, 2020 DOI: <https://10.22571/2526-4338249>.

CUNHA, L. C. C.; ANDRADE E SILVA, M. L.; CARDOSO FURTADO, N. A.; VINHÓLIS, A. H.; MARTINS, C. H.; DA SILVA FILHO, A. A.; CUNHA, W. R. Antibacterial activity of triterpene acids and semi-synthetic derivatives against oral pathogens. **Zeitschrift für Naturforschung C A Journal of Biosciences**, v. 62, n. 9-10, p. 668-72, 2007 DOI: <https://10.1515/znc-2007-9-1007>.

CUNHA, N. L.; UCHÔA, C. J.; CINTRA, L. S.; DE SOUZA, H. C.; PEIXOTO, J. A.; SILVA, C. P.; MAGALHÃES, L. G.; GIMENEZ, V. M.; GROppo, M.; RODRIGUES, V.; DA SILVA FILHO, A. A.; ANDRADE, E. S. M. L. *et al.* *In vitro* schistosomicidal activity of some brazilian cerrado species and their isolated compounds. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2012, p. 1-8, 2012 DOI: <https://10.1155/2012/173614>.

CUNHA, W. R.; CREVELIN, E. J.; ARANTES, G. M.; CROTTI, A. E.; ANDRADE E SILVA, M. L.; FURTADO, N. A.; ALBUQUERQUE, S.; FERREIRA D. S. A study of the trypanocidal activity of triterpene acids isolated from *Miconia* species. **Phytotherapy Research**, v. 20, n. 6, p. 474-478, 2006 DOI: <https://10.1002/ptr.1881>.

CUNHA, W. R.; DE MATOS, G. X.; SOUZA, M. G.; TOZATTI, M. G.; ANDRADE E SILVA, M. L.; MARTINS, C. H.; DA SILVA, R.; DA SILVA FILHO, A. A. Evaluation of the antibacterial activity of the methylene chloride extract of *Miconia ligustroides*, isolated triterpene acids, and ursolic acid derivatives. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 2, p. 166-169, 2010 DOI: <https://10.3109/13880200903062648>.

CUNHA, W. R.; DOS SANTOS, F. M.; PEIXOTO, J. D. A.; VENEZIANI, R. C. S.; CROTTI, A. E. M.; SILVA, M. L. A.; FILHO, A. A. D. S.; ALBUQUERQUE, S.; TURATTI, I. C. C.; BASTOS, J. K. Screening of plant extracts from the Brazilian Cerrado for their *in vitro* trypanocidal activity. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, n. 8, p. 744-749, 2009 DOI: <https://10.1080/13880200902951361>.

CUNHA, W. R.; MARTINS, C.; FERREIRA, D. D. S.; CROTTI, A. E. M.; LOPES, N. P.; ALBUQUERQUE, S. *In Vitro* Trypanocidal Activity of Triterpenes from *Miconia* Species. **Planta Med**, v. 69, n. 5, p. 470-472, 2003 DOI: <https://10.1055/s-2003-39719>.

CUNHA, W. R.; SILVA, M. L. A. E.; TURATTI, I. C. C.; FERREIRA, D. D. S.; BETARELLO, H. L. Avaliação da atividade analgésica de *Miconia ligustroides* (Melastomataceae) utilizando o teste de contorção abdominal em camundongos. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 84, n. 2, p. 47-49, 2002.

CURSINO, L. M. D. C.; MESQUITA, A. S. S.; MESQUITA, D. W. D. O.; FERNANDES, C. C.; JUNIOR, O. L. P.; AMARAL, I. L. D.; NUNEZ, C. V. Triterpenos das folhas de *Minquartia guianensis* Aubl. (Olacaceae). **Acta Amzonica**, v. 39, n. 1, p. 181-186, 2009 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0044-59672009000100018>.

DA SILVA, F.; HANNA, A.; SOUZA, A.; FILHO, F.; CANHOTO, O.; MAGALHAES, A.; BENEVIDES, P.; DE AZEVEDO, M. B.; SIANI, A.; POHLIT, A.; SOUZA, A.; KOOLEN, H. Integrative Analysis Based on HPLC-DAD-MS/MS and NMR of Bertholletia excelsa Bark Biomass Residues: Determination of Ellagic Acid Derivatives. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 30, p., 2018 DOI: <https://10.21577/0103-5053.20180215>.

DA SILVA, T. B.; COSTA, C. O.; GALVÃO, A. F.; BOMFIM, L. M.; RODRIGUES, A. C.; MOTA, M. C.; DANTAS, A. A.; DOS SANTOS, T. R.; SOARES, M. B.; BEZERRA, D. P. Cytotoxic potential of selected medicinal plants in northeast Brazil. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 16, n. 199, p. 1-9, 2016 DOI: <https://10.1186/s12906-016-1166-1>.

DE ALBUQUERQUE, U. P.; MONTEIRO, J. M.; RAMOS, M. A.; DE AMORIM, E. L. C. Medicinal and magic plants from a public market in northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 1, p. 76-91, 2007 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.09.010>.

DE MOURA MARTINS, C.; MORAIS, S. A. L. D.; MARTINS, M. M.; CUNHA, L. C. S.; V. DA SILVA, C.; TEIXEIRA, T. L.; B. SANTIAGO, M.; DE AQUINO, F. J. T.; NASCIMENTO, E. A.; CHANG, R.; MARTINS, C. H. G.; DE OLIVEIRA, A. Antifungal and cytotoxicity activities and new proanthocyanidins isolated from the barks of *Inga laurina* (Sw.) Willd. **Phytochemistry Letters**, v. 40, p. 109-120, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2020.10.001>.

DE PAULA, R. C. **Efeito de extratos vegetais sobre atividades biológicas do veneno da serpente *Lachesis muta***. 2009. 90 f. Dissertação (Mestre em Neuroimunologia) - Programa de Neuroimunologia, Universidade Federal Fluminense, Niterói, 2009.

DEMARQUE, D. P.; CROTTI, A. E. M.; VESSECCHI, R.; LOPES, J. L. C.; LOPES, N. P. Fragmentation reactions using electrospray ionization mass spectrometry: an important tool for the structural elucidation and characterization of synthetic and natural products. **Natural Product Reports**, v. 33, n. 3, p. 432-455, 2016 DOI: <https://10.1039/C5NP00073D>.

DEMOGURSKI, D. S. D. O.; BONFÁ, I. S.; CANDELORO, L.; PARISOTTO, E. B.; TOFFOLI KADRI, M. C.; SILVA, D. B. Infusion from *Miconia albicans* (Melastomataceae) leaves exhibits anti-inflammatory and anti-hyperalgesic activities without toxicity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 308, p. 116251, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116251>.

DEO, P. N.; DESHMUKH, R. Oral microbiome: Unveiling the fundamentals. **Journal of Oral and Maxillofacial Pathology**, v. 23, n. 1, p. 122-128, 2019 DOI: [https://10.4103/jomfp.JOMFP\\_304\\_18](https://10.4103/jomfp.JOMFP_304_18).

DEROSA, G.; MAFFIOLI, P. Management of diabetic patients with hypoglycemic agents  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors and their use in clinical practice. **Archives of Medical Science**, v. 8, n. 5, p. 899-906, 2012 DOI: <https://10.5114/aoms.2012.31621>.

DESMET, S.; MORREEL, K.; DAUWE, R. Origin and Function of Structural Diversity in the Plant Specialized Metabolome. **Plants**, v. 10, n. 11, p. 2393, 2021 DOI: <https://doi.org/10.3390/plants10112393>.

DEWICK, P. M. **Medicinal natural products: a biosynthetic approach** 3. ed. Wiley, 2012. 550 p.

DIAS, D. T. M.; PALERMO, K. R.; MOTTA, B. P.; KAGA, A. K.; LIMA, T. F. O.; BRUNETTI, G. L.; BAVIERA, A. M. Rutin inhibits the in vitro formation of advanced glycation products and protein oxidation more efficiently than quercetin. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, v. 42, p. 1-13, 2021 DOI: <https://orcid.org/0000-0003-0987-5295>.

DIRIR, A. M.; DAOU, M.; YOUSEF, A. F.; YOUSEF, L. F. A review of alpha-glucosidase inhibitors from plants as potential candidates for the treatment of type-2 diabetes. **Phytochemistry Reviews**, v. 21, n. 4, p. 1049-1079, 2022 DOI: <https://10.1007/s11101-021-09773-1>.

DO NASCIMENTO, J. E. T.; DE MORAIS, S. M.; DE LISBOA, D. S.; DE OLIVEIRA SOUSA, M.; SANTOS, S. A. A. R.; MAGALHÃES, F. E. A.; CAMPOS, A. R. The orofacial antinociceptive effect of Kaempferol-3-O-rutinoside, isolated from the plant *Ouratea fieldingiana*, on adult zebrafish (*Danio rerio*). **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 107, p. 1030-1036, 2018a DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.08.089>.

DO NASCIMENTO, J. E. T.; RODRIGUES, A. L. M.; DE LISBOA, D. S.; LIBERATO, H. R.; FALCÃO, M. J. C.; DA SILVA, C. R.; NOBRE JÚNIOR, H. V.; BRAZ FILHO, R.; DE PAULA JUNIOR, V. F.; ALVES, D. R.; DE MORAIS, S. M. Chemical Composition and Antifungal In Vitro and In Silico, Antioxidant, and Anticholinesterase Activities of Extracts and Constituents of *Ouratea fieldingiana* (DC.) Baill. **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2018, p. 1748487, 2018b DOI: <https://10.1155/2018/1748487>.

DO NASCIMENTO, S. N.; MAZZEI, J. L.; TOSTES, J. B. D. F.; NAKAMURA, M. J.; VALENTE, L. M. M.; DE LIMA, R. C.; NUNES, P. C. G.; DE AZEREDO, E. L.; BERRUETA, L. A.; GALLO, B.; SIANI, A. C. *Miconia albicans* (Melastomataceae) to treat Chikungunya viral infection: An effectual symptom-driven ethnomedicinal repurposing of an anti-inflammatory species? **Journal of Ethnopharmacology**, v. 318, p. 116875, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116875>.

DOS SANTOS, C.; GALAVERNA, R. S.; ANGOLINI, C. F. F.; NUNES, V. V. A.; DE ALMEIDA, L. F. R.; RUIZ, A. L. T. G.; DE CARVALHO, J. E.; DUARTE, R. M. T.;

DUARTE, M. C. T.; EBERLIN, M. N. Antioxidative, Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Phenolic Compounds from Three *Myrcia* Species. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 5, p. 986, 2018 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules23050986>.

DOS SANTOS, M. A. F.; SILVA, M. A. P. D.; SANTOS, A. C. B. D.; BEZERRA, J. W. A.; ALENCAR, S. R.; BARBOSA, E. A. Atividades biológicas de *Miconia* spp. Ruiz & Pavon (Melastomataceae Juss.). **Gaia Scientia**, v. 11, n. 1, p. 157-170, 2017 DOI: <https://10.22478/ufpb.1981-1268.2017v11n1.30060>.

DURIGAN, G.; PILON, N. A. L.; ASSIS, G. B.; SOUZA, F. M.; BAITELLO, J. B. **Plantas pequenas do Cerrado: biodiversidade negligenciada** 1. ed. : Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo, 2018. 720 p.

DUTRA, R. P.; ABREU, B. V.; CUNHA, M. S.; BATISTA, M. C.; TORRES, L. M.; NASCIMENTO, F. R.; RIBEIRO, M. N.; GUERRA, R. N. Phenolic acids, hydrolyzable tannins, and antioxidant activity of geopropolis from the stingless bee *Melipona fasciculata* Smith. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 12, p. 2549-2557, 2014 DOI: <https://10.1021/jf404875v>.

DZOBO, K. The Role of Natural Products as Sources of Therapeutic Agents for Innovative Drug Discovery. **Comprehensive Pharmacology**, v. 2, p. 408-422, 2022 DOI: <https://10.1016/B978-0-12-820472-6.00041-4>.

ERŞAN, S.; GÜÇLÜ ÜSTÜNDAĞ, Ö.; CARLE, R.; SCHWEIGGERT, R. M. Identification of Phenolic Compounds in Red and Green Pistachio (*Pistacia vera* L.) Hulls (Exo- and Mesocarp) by HPLC-DAD-ESI-(HR)-MSn. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 26, p. 5334-5344, 2016 DOI: <https://10.1021/acs.jafc.6b01745>.

ESAWY, M. A.; RAGAB, T. I. M.; SHALABY, A. S. G.; BASHA, M.; EMAM, M. Evaluated bioactive component extracted from Punica granatum peel and its Ag NPs forms as mouthwash against dental plaque. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 18, p. 101073, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2019.101073>.

ESCOBAR-AVELLO, D.; LOZANO-CASTELLÓN, J.; MARDONES, C.; PÉREZ, A. J.; SAÉZ, V.; RIQUELME, S.; VON BAER, D.; VALLVERDÚ-QUERALT, A. Phenolic Profile of Grape Canes: Novel Compounds Identified by LC-ESI-LTQ-Orbitrap-MS. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 20, p. 1-21, 2019 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24203763>.

FANG, C.; FERNIE, A. R.; LUO, J. Exploring the Diversity of Plant Metabolism. **Trends Plant Sci**, v. 24, n. 1, p. 83-98, 2019 DOI: <https://10.1016/j.tplants.2018.09.006>.

FAURANT, C. From bark to weed: the history of artemisinin. **Parasite**, v. 18, n. 3, p. 215-8, 2011 DOI: <https://10.1051/parasite/2011183215>.

FERREIRA, F.; LIMA, A.; FERREIRA, R. G.; PIVARI, M. Levantamento de plantas medicinais e do conhecimento etnobotânico no município de Baependi, Minas Gerais, Brasil. **MGBiota**, v. 5, p. 4-26, 2013.

FERREIRA, J. D. F.; LÓPEZ, M. H. M.; GOMES, J. V. D.; MARTINS, D. H. N.; FAGG, C. W.; MAGALHÃES, P. O.; DAVIES, N. W.; SILVEIRA, D.; FONSECA-BAZZO, Y. M. Seasonal Chemical Evaluation of *Miconia chamissois* Naudin from Brazilian Savanna. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 3, p. 1120, 2022a DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27031120>.

FERREIRA, L. K. N.; PEDROSO, N. A.; OLIVEIRA, J. R.; ANTIQUEIRA, L. M. O. R. Plantas Medicinais do Cerrado dos Campos Gerais. **Biodiversidade Brasileira**, v. 12, n. 1, p. 309-317, 2020 DOI: <https://10.37002/biobrasil.v12i1.1676>.

FERREIRA, N. S.; CASCAES, M. M.; DA SILVA SANTOS, L.; DE OLIVEIRA, M. S.; DAS GRAÇAS BICHARA ZOGHBI, M.; ARAÚJO, I. S.; UETANABARO, A. P. T.; DE AGUIAR ANDRADE, E. H.; GUILHON, G. M. S. P. Flavanone Glycosides, Triterpenes, Volatile Compounds and Antimicrobial Activity of *Miconia minutiflora* (Bonpl.) DC. (Melastomataceae). **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 6, p. 2005, 2022b DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27062005>.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 20, n. 9, p. 689-709, 2021 DOI: <https://10.1038/s41573-021-00233-1>.

FRATERNALE, D.; RICCI, D.; VERARDO, G.; GORASSINI, A.; STOCCHI, V.; SESTILI, P. Activity of *Vitis vinifera* Tendrils Extract Against Phytopathogenic Fungi. **Natural Product Communications**, v. 10, n. 6, p. 1037 - 1042, 2015 DOI: <https://10.1177/1934578X1501000661>.

FURTADO, R. A.; RODRIGUES, É. P.; ARAÚJO, F. R. R.; OLIVEIRA, W. L.; FURTADO, M. A.; CASTRO, M. B.; CUNHA, W. R.; TAVARES, D. C. Ursolic Acid and Oleanolic Acid Suppress Preneoplastic Lesions Induced by 1,2-Dimethylhydrazine in Rat Colon. **Toxicologic Pathology**, v. 36, n. 4, p. 576-580, 2008 DOI: <https://10.1177/0192623308317423>.

GALLEGO-JARA, J.; LOZANO-TEROL, G.; SOLA-MARTÍNEZ, R. A.; CÁNOVAS-DÍAZ, M.; DE DIEGO PUENTE, T. A Compressive Review about Taxol(®): History and Future Challenges. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 25, n. 24, p. 1-24, 2020 DOI: <https://10.3390/molecules25245986>.

GANDHI, S. R.; GANDHI, G. R.; ANTONY, P. J.; HILLARY, V. E.; CEASAR, S. A.; HARIHARAN, G.; LIU, Y.; GURGEL, R. Q.; QUINTANS, J. D. S. S.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J. Health functions and related molecular mechanisms of *Miconia* genus: A systematic review. **Heliyon**, v. 9, n. 3, p. e14609, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e14609>.

GARAGOUNIS, C.; DELKIS, N.; PAPADOPOULOU, K. K. Unraveling the roles of plant specialized metabolites: using synthetic biology to design molecular biosensors. **New Phytologist**, v. 231, n. 4, p. 1338-1352, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1111/nph.17470>.

GARCÍA, V. M. N.; ROJAS, G.; GERARDO ZEPEDA, L.; AVILES, M.; FUENTES, M.; HERRERA, A.; JIMÉNEZ, E. Antifungal and Antibacterial Activity of Four Selected

Mexican Medicinal Plants. **Pharmaceutical Biology**, v. 44, n. 4, p. 297-300, 2006  
DOI: <https://10.1080/13880200600715837>.

GARCÍA, Y. M.; RAMOS, A. L. C. C.; DE OLIVEIRA JÚNIOR, A. H.; DE PAULA, A. C. C. F. F.; DE MELO, A. C.; ANDRINO, M. A.; SILVA, M. R.; AUGUSTI, R.; DE ARAÚJO, R. L. B.; DE LEMOS, E. E. P.; MELO, J. O. F. Physicochemical Characterization and Paper Spray Mass Spectrometry Analysis of *Myrciaria Floribunda* (H. West ex Willd.) O. Berg Accessions. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 23, p. 7206, 2021 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26237206>.

GATIS-CARRAZZONI, A. S. S. G.; MOTA, F. V. B.; LEITE, T. C. C.; DE OLIVEIRA, T. B.; DA SILVA, S. C.; BASTOS, I. V. A.; DE SOUZA MAIA, M. B.; PEREIRA, P. S.; NETO, P. P. M.; DE OLIVEIRA CHAGAS, E. C.; SILVA, T. M. S.; DO NASCIMENTO, M. S. *et al.* Anti-inflammatory and antinociceptive activities of the leaf methanol extract of *Miconia minutiflora* (Bonpl.) DC. and characterization of compounds by UPLC-DAD-QTOF-MS/MS. **Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol**, v. 392, n. 1, p. 55-68, 2018 DOI: <https://10.1007/s00210-018-1561-x>.

GERSHENZON, J.; DUDAREVA, N. The function of terpene natural products in the natural world. **Nature Chemical Biology**, v. 3, n. 7, p. 408-414, 2007 DOI: <https://10.1038/nchembio.2007.5>.

GHAREEB, M.; SAAD, A.; AHMED, W.; REFAHY, L.; NASR, S. HPLC-DAD-ESI-MS/MS characterization of bioactive secondary metabolites from *Strelitzia nicolai* leaf extracts and their antioxidant and anticancer activities In vitro. **Pharmacognosy Research**, v. 10, p. 368-378, 2018 DOI: <https://10.4103/pr.pr.89.18>.

GHOLIZADEH, P.; PORMOHAMMAD, A.; ESLAMI, H.; SHOKOUHI, B.; FAKHRZADEH, V.; KAFIL, H. S. Oral pathogenesis of *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. **Microbial Pathogenesis**, v. 113, p. 303-311, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2017.11.001>.

GIMENEZ, V. M. M.; E SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R.; JANUARIO, A. H.; COSTA, E. J. X.; PAULETTI, P. M. Influence of environmental, geographic, and seasonal variations in the chemical composition of *Miconia* species from Cerrado. **Biochemical Systematics and Ecology**, v. 91, p. 104049, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bse.2020.104049>.

GINOVYAN, M.; PETROSYAN, M.; TRCHOUNIAN, A. Antimicrobial activity of some plant materials used in Armenian traditional medicine. **BMC Complementary Medicine And Therapies**, v. 17, n. 1, p. 50, 2017 DOI: <https://10.1186/s12906-017-1573-y>.

GOLDENBERG, R. Melastomataceae: *Miconia* Ruiz & Pav. In: WANDERLEY, M. G. L. *et al.* **Flora fanerogâmica do estado de São Paulo**, São Paulo: Instituto de Botânica, FAPESP, 2016. p. 330.

GOLDENBERG, R.; ALMEDA, F.; CADDAH, M. K.; MARTINS, A. B.; MEIRELLES, J.; MICHELANGELI, F. A.; WEISS, M. Nomenclator botanicus for the neotropical genus *Miconia* (Melastomataceae: Miconieae). **Phytotaxa**, v. 106, n. 1, p. 1-171, 2013 DOI: <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.106.1.1>.



GOLDENBERG, R.; BACCI, L. F.; CADDAH, M. K.; MEIRELLES, J. *Miconia in Flora e Funga do Brasil*. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. [2022]. Disponível em: <<https://floradobrasil.jbrj.gov.br/FB9666>>. Acesso em: 19 ago. 2022.

GOLDENBERG, R.; BAUMGRATZ, J. F. A.; SOUZA, M. L. D. E. R. Taxonomia de Melastomataceae no Brasil: retrospectiva, perspectivas e chave de identificação para os gêneros. **Rodriguésia**, v. 63, n. 1, p. 145-161, 2012 DOI: <https://doi.org/10.1590/S2175-78602012000100011>

GOLDENBERG, R.; PENNEYS, D. S.; ALMEDA, F.; JUDD, W. S.; MICHELANGELI, F. A. Phylogeny of *Miconia* (Melastomataceae): Patterns of Stamen Diversification in a Megadiverse Neotropical Genus. **International Journal of Plant Sciences**, v. 169, n. 7, p. 963 - 979, 2008 DOI: <https://doi:10.1086/589697>.

GOMES, L.; MARTINS, D.; SILVA, S.; BARROS, Y.; SOUZA, P.; FREITAS, M.; FAGG, C.; SIMEONI, L.; MAGALHÃES, P.; SILVEIRA, D.; FONSECA, Y. Biological properties and phytochemical characterization from *Miconia chamissois* Naudin aqueous extract. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas**, v. 20, p. 427-442, 2021a DOI: <https://10.37360/blacpma.21.20.4.32>.

GOMES, L. F. **Avaliação das atividades antioxidante, antimicrobiana e enzimática do extrato aquoso de folhas de *Miconia chamissois* Naudin**. 2017. 104 f. Dissertação (Mestre) - Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, 2017.

GOMES, R. B. D. A.; DE SOUZA, E. S.; GERHARDT BARRAQUI, N. S.; TOSTA, C. L.; NUNES, A. P. F.; SCHUENCK, R. P.; RUAS, F. G.; VENTURA, J. A.; FILGUEIRAS, P. R.; KUSTER, R. M. Residues from the Brazilian pepper tree (*Schinus terebinthifolia* Raddi) processing industry: Chemical profile and antimicrobial activity of extracts against hospital bacteria. **Industrial Crops and Products**, v. 143, p. 111430, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.05.079>.

GOMES, T. P. O.; SOUZA, J. I. N.; SOMERLATE, L. C.; MENDONÇA, V. A.; LIMA, N. M.; CARLI, G. P.; CASTRO, S. B. R.; DE JESUS, A. S. A. T.; DIAS, J. V. L.; OLIVEIRA, M. A. L.; ALVES, C. C. S.; CARLI, A. P. *Miconia albicans* and *Curcuma longa* herbal medicines positively modulate joint pain, function and inflammation in patients with osteoarthritis: a clinical study. **Inflammopharmacology**, v. 29, n. 2, p. 377-391, 2021b DOI: <https://10.1007/s10787-020-00781-9>.

GONTIJO, D. C.; GONTIJO, P. C.; BRANDÃO, G. C.; DIAZ, M. A. N.; DE OLIVEIRA, A. B.; FIETTO, L. G.; LEITE, J. P. V. Antioxidant study indicative of antibacterial and antimutagenic activities of an ellagitannin-rich aqueous extract from the leaves of *Miconia latecrenata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 236, p. 114-123, 2019a DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.03.007>.

GONTIJO, D. C.; LEITE, J. P. V.; NASCIMENTO, M. F. A. D.; BRANDÃO, G. C.; OLIVEIRA, A. B. D. Bioprospection for antiplasmodial activity, and identification of bioactive metabolites of native plants species from the Mata Atlântica biome, Brazil. **Natural Product Communications**, v. 35, n. 10, p. 1732-1737, 2019b DOI: <https://10.1080/14786419.2019.1633645>.

GOUVEIA, N. M. D.; ALBUQUERQUE, C. L. D.; ESPINDOLA, L. S.; ESPINDOLA, F. S. *Pouteria ramiflora* extract inhibits salivary amylolytic activity and decreases glycemic level in mice. **An Acad Bras Cienc**, v. 85, p. 1141-1148, 2013 DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0001-37652013000300016>.

GOUVEIA, S. C.; CASTILHO, P. C. Characterization of phenolic compounds in *Helichrysum melaleucum* by high-performance liquid chromatography with on-line ultraviolet and mass spectrometry detection. **Rapid Communications in Mass Spectrometry**, v. 24, n. 13, p. 1851-1868, 2010 DOI: <https://doi.org/10.1002/rcm.4585>.

GU, L.; KELM, M. A.; HAMMERSTONE, J. F.; ZHANG, Z.; BEECHER, G. R.; HOLDEN, J. M.; HAYTOWITZ, D. B.; PRIOR, R. L. Liquid chromatographic/electrospray ionization mass spectrometric studies of proanthocyanidins in foods. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 38, p. 1272-1280, 2003 DOI: <https://DOI:10.1002/JMS.541>.

GUARNEIRE, G. J. **Diversidade e uso de plantas medicinais da APA Alto do Mucuri, MG**. 2018. 94 f. Dissertação (Mestre) - Programa de Pós-Graduação Tecnologia, Ambiente e Sociedade, Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri, Teófilo Otoni-MG, 2018.

GUGLIUCCI, A. Formation of Fructose-Mediated Advanced Glycation End Products and Their Roles in Metabolic and Inflammatory Diseases. **Adv Nutr**, v. 8, n. 1, p. 54-62, 2017 DOI: <https://10.3945/an.116.013912>.

GULCIN, İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. **Archives of Toxicology**, v. 94, n. 3, p. 651-715, 2020 DOI: <https://10.1007/s00204-020-02689-3>.

GULDBRANDSEN, N.; DE MIERI, M.; GUPTA, M.; SEISER, T.; WIEBE, C.; DICKHAUT, J.; REINGRUBER, R.; SORGENFREI, O.; HAMBURGER, M. Screening of Panamanian Plant Extracts for Pesticidal Properties and HPLC-Based Identification of Active Compounds. **Scientia Pharmaceutica**, v. 83, n. 2, p. 353-367, 2015 DOI: <https://10.3797/scipharm.1410-10>.

GULUBE, Z.; PATEL, M. Effect of *Punica granatum* on the virulence factors of cariogenic bacteria *Streptococcus mutans*. **Microbial Pathogenesis**, v. 98, n., p. 45-49, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2016.06.027>.

GUNATILAKA, A. A. L.; BERGER, J. M.; EVANS, R.; MILLER, J. S.; WISSE, J. H.; NEDDERMANN, K. M.; BURSUKER, I.; KINGSTON, D. G. I. Isolation, Synthesis, and Structure-Activity Relationships of Bioactive Benzoquinones from *Miconia lepidota* from the Suriname Rainforest. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 1, p. 2-5, 2001 DOI: <https://10.1021/np000219r>.

HABTEMARIAM, S. A-glucosidase inhibitory activity of kaempferol-3-O-rutinoside. **Natural Product Communications**, v. 6, n. 2, p. 201-203, 2011.

HAJISHENGALLIS, G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 1, p. 30-44, 2015 DOI: <https://10.1038/nri3785>.

HAMANN, B.; WINTER, E.; SIEBERT, D.; MICKE, G.; VITALI, L.; ADRIELLI, T.; ZIMMERMANN, L. Caracterização dos compostos fenólicos, avaliação da toxicidade e análise da qualidade de amostras de chá de *Miconia albicans*. **Revista Fitos**, v. 14, n. 4, p. 450-461, 2020 DOI: <https://10.32712/2446-4775.2020.1055>.

HAMZA, S. A.; ASIF, S.; KHURSHID, Z.; ZAFAR, M. S.; BOKHARI, S. A. H. Emerging Role of Epigenetics in Explaining Relationship of Periodontitis and Cardiovascular Diseases. **Diseases**, v. 9, n. 3, p., 2021 DOI: <https://10.3390/diseases9030048>.

HAN, Y. W. *Fusobacterium nucleatum*: a commensal-turned pathogen. **Curr Opin Microbiol**, v. 23, p. 141-7, 2015 DOI: <https://10.1016/j.mib.2014.11.013>.

HARDING, J. L.; PAVKOV, M. E.; MAGLIANO, D. J.; SHAW, J. E.; GREGG, E. W. Global trends in diabetes complications: a review of current evidence. **Diabetologia**, v. 62, n. 1, p. 3-16, 2019 DOI: <https://10.1007/s00125-018-4711-2>.

HIBI, M.; MATSUI, Y.; NIWA, S.; OISHI, S.; YANAGIMOTO, A.; ONO, T.; YAMAGUCHI, T. Corosolic acid improves glucose and insulin responses in middle-aged men with impaired fasting glucose: A randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover trial. **Journal of Functional Foods**, v. 97, p. 105256, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2022.105256>.

HOF, H.; DIETZ, A. Antifungal activity of anidulafungin, a product of *Aspergillus nidulans*, against *Aspergillus nidulans*. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 33, n. 3, p. 285-286, 2009 DOI: <https://10.1016/j.ijantimicag.2008.08.022>.

HOFMANN, G. S.; CARDOSO, M. F.; ALVES, R. J. V.; WEBER, E. J.; BARBOSA, A. A.; DE TOLEDO, P. M.; PONTUAL, F. B.; SALLES, L. D. O.; HASENACK, H.; CORDEIRO, J. L. P.; AQUINO, F. E.; DE OLIVEIRA, L. F. B. The Brazilian Cerrado is becoming hotter and drier. **Global Change Biology**, v. 27, n. 17, p. 1-14, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1111/gcb.15712>.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V.; FILHO, B. P. D. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, p. 1027-1031, 2002 DOI: <https://doi.org/10.1590/S0074-02762002000700017>

HOOI POAY, T.; SUI KIONG, L.; CHENG HOCK, C. Characterisation of galloylated cyanogenic glucosides and hydrolysable tannins from leaves of *Phyllagathis rotundifolia* by LC-ESI-MS/MS. **Phytochem Anal**, v. 22, n. 6, p. 516-25, 2011 DOI: <https://10.1002/pca.1312>.

HUANG, Z. R.; LIN, Y. K.; FANG, J. Y. Biological and pharmacological activities of squalene and related compounds: potential uses in cosmetic dermatology. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 14, n. 1, p. 540-54, 2009 DOI: <https://10.3390/molecules14010540>.

HWANG, H.; LEE, D.; SON, J. D.; BAEK, J. G.; LEE, H.-S.; PARK, I.; KIM, D. H.; LEE, S. K.; KIM, W. K.; KWON, H. C.; KANG, K. S.; KWON, J. Chemical constituents isolated from *Actinidia polygama* and their  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity and insulin

secretion effect. **Bioorganic Chemistry**, v. 134, p. 106466, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2023.106466>.

IGHODARO, O. M. Molecular pathways associated with oxidative stress in diabetes mellitus. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 108, p. 656-662, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.09.058>.

ISMAIL, B. B.; PU, Y.; GUO, M.; MA, X.; LIU, D. LC-MS/QTOF identification of phytochemicals and the effects of solvents on phenolic constituents and antioxidant activity of baobab (*Adansonia digitata*) fruit pulp. **Food Chemistry**, v. 277, p. 279-288, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.10.056>.

JAISWAL, R.; JAYASINGHE, L.; KUHNERT, N. Identification and characterization of proanthocyanidins of 16 members of the *Rhododendron* genus (Ericaceae) by tandem LC-MS. **Journal of Mass Spectrometry**, v. 47, n. 4, p. 502-515, 2012 DOI: <https://10.1002/jms.2954>.

JIN, L. J.; LAMSTER, I. B.; GREENSPAN, J. S.; PITTS, N. B.; SCULLY, C.; WARNAKULASURIYA, S. Global burden of oral diseases: emerging concepts, management and interplay with systemic health. **Oral Diseases**, v. 22, n. 7, p. 609-19, 2016 DOI: <https://10.1111/odi.12428>.

JOLY, C.; SCARANO, F.; BUSTAMANTE, M.; GADDA, T.; METZGER, J.; SEIXAS, C.; OMETTO, J.; PIRES, A.; BOESING, A.; SOUSA, F. D.; QUINTÃO, J.; GONÇALVES, L. *et al.* Brazilian assessment on biodiversity and ecosystem services: summary for policy makers. **Biota Neotropica**, v. 19, n. 4, p. 2-8, 2019 DOI: <https://10.1590/1676-0611-bn-2019-0865>.

JUSTINO, A. B.; DE MOURA, F. R. B.; FRANCO, R. R.; ESPINDOLA, F. S.  $\alpha$ -Glucosidase and non-enzymatic glycation inhibitory potential of *Eugenia dysenterica* fruit pulp extracts. **Food Bioscience**, v. 35, p. 100573, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fbio.2020.100573>.

JUSTINO, A. B.; FRANCO, R. R.; SILVA, H. C. G.; SARAIVA, A. L.; SOUSA, R. M. F.; ESPINDOLA, F. S. B procyanidins of *Annona crassiflora* fruit peel inhibited glycation, lipid peroxidation and protein-bound carbonyls, with protective effects on glycated catalase. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 19183, 2019 DOI: <https://10.1038/s41598-019-55779-3>.

JUSTINO, A. B.; MIRANDA, N. C.; FRANCO, R. R.; MARTINS, M. M.; SILVA, N. M. D.; ESPINDOLA, F. S. *Annona muricata* Linn. leaf as a source of antioxidant compounds with *in vitro* antidiabetic and inhibitory potential against  $\alpha$ -amylase,  $\alpha$ -glucosidase, lipase, non-enzymatic glycation and lipid peroxidation **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 100, n., p. 83-92, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.01.172>.

KALITA, D.; HOLM, D. G.; LABARBERA, D. V.; PETRASH, J. M.; JAYANTY, S. S. Inhibition of  $\alpha$ -glucosidase,  $\alpha$ -amylase, and aldose reductase by potato polyphenolic compounds. **PLOS ONE**, v. 13, n. 1, p. e0191025, 2018 DOI: 10.1371/journal.pone.0191025.

KARAMANOY, M.; TSOUCALAS, G.; PANTOS, K.; ANDROUTSOS, G. Isolating Colchicine in 19th Century: An Old Drug Revisited. **Current Pharmaceutical Design**, v. 24, n. 6, p. 654-658, 2018 DOI: <https://doi.org/10.2174/1381612824666180115105850>.

KAUR, N.; KUMAR, V.; NAYAK, S. K.; WADHWA, P.; KAUR, P.; SAHU, S. K. Alpha-amylase as molecular target for treatment of diabetes mellitus: A comprehensive review. **Chemical Biology & Drug Design**, v. 98, n. 4, p. 539-560, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1111/cbdd.13909>.

KEHM, R.; BALDENSPERGER, T.; RAUPBACH, J.; HÖHN, A. Protein oxidation - Formation mechanisms, detection and relevance as biomarkers in human diseases. **Redox Biology**, v. 42, p. 101901, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2021.101901>.

KHALID, M.; PETROIANU, G.; ADEM, A. Advanced Glycation End Products and Diabetes Mellitus: Mechanisms and Perspectives. **Biomolecules**, v. 12, n. 4, p. 542, 2022 DOI: <https://doi.org/10.3390/biom12040542>.

KHAMENEH, B.; IRANSHAHY, M.; SOHEILI, V.; FAZLY BAZZAZ, B. S. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 8, n. 1, p. 118, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1186/s13756-019-0559-6>.

KHAN, M.; LIU, H.; WANG, J.; SUN, B. Inhibitory effect of phenolic compounds and plant extracts on the formation of advanced glycation end products: A comprehensive review. **Food Research International**, v. 130, p. 108933, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108933>.

KHARE, S.; SINGH, N. B.; SINGH, A.; HUSSAIN, I.; NIHARIKA, K.; YADAV, V.; BANO, C.; YADAV, R. K.; AMIST, N. Plant secondary metabolites synthesis and their regulations under biotic and abiotic constraints. **Journal of Plant Biology**, v. 63, n. 3, p. 203-216, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12374-020-09245-7>.

KOPARDE, A. A.; RAJENDRA CHANDRASHEKAR, D.; CHANDRAKANT SHRIPAL, M. Natural Products in Drug Discovery. In: SHAGUFTA, P.; AL-TAWEEL, A. **Pharmacognosy**, London: IntechOpen, 2019. Cap. 14, p. 1-19. DOI: <https://doi.org/10.5772/intechopen.82860>.

KUETE, V. Potential of Cameroonian Plants and Derived Products against Microbial Infections: A Review. **Planta Medica**, v. 76, n. 14, p. 1479-1491, 2010 DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250027>.

KUMAR, A. Vincristine and vinblastine: A review. **International Journal of Medicine and Pharmaceutical Science**, v. 6, n. 1, p. 23-30, 2016.

LAHLOU, M. The Success of Natural Products in Drug Discovery. **Pharmacology & Pharmacy**, v. 04, n. 03, p. 17-31, 2013 DOI: <https://doi.org/10.4236/pp.2013.43A003>.

LAMONT, R. J.; KOO, H.; HAJISHENGALLIS, G. The oral microbiota: dynamic communities and host interactions. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 12, p. 745-759, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1038/s41579-018-0089-x>.

LEE, J.; YUN, J.-S.; KO, S.-H. Advanced Glycation End Products and Their Effect on Vascular Complications in Type 2 Diabetes Mellitus. **Nutrients**, v. 14, n. 15, p., 2022 DOI: 10.3390/nu14153086.

LEE, T.-H.; JUANG, S.-H.; HSU, F.-L.; WU, C.-Y. Triterpene Acids from the Leaves of *Planchonella Duclitan* (Blanco) Bakhuizen. v. 52, n. 6, p. 1275-1280, 2005 DOI: <https://doi.org/10.1002/jccs.200500184>.

LEITE, T. C. C. **Estudo químico e farmacológico biomonitorado de sete espécies do gênero *Miconia* (Melastomataceae)**. 2016. 96 f. Tese (Doutorado) - Programa de Pós-Graduação em Inovação Terapêutica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

LI, X.-C.; JACOB, M. R.; PASCO, D. S.; ELSOHLY, H. N.; NIMROD, A. C.; WALKER, L. A.; CLARK, A. M. Phenolic Compounds from *Miconia myriantha* Inhibiting *Candida* Aspartic Proteases. **Journal of Natural Products**, v. 64, n. 10, p. 1282-1285, 2001 DOI: <https://10.1021/np010172p>.

LI, X.; ZHENG, T.; SANG, S.; LV, L. Quercetin Inhibits Advanced Glycation End Product Formation by Trapping Methylglyoxal and Glyoxal. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 50, p. 12152-12158, 2014 DOI: <https://10.1021/jf504132x>.

LI, X. C.; JOSHI, A. S.; ELSOHLY, H. N.; KHAN, S. I.; JACOB, M. R.; ZHANG, Z.; KHAN, I. A.; FERREIRA, D.; WALKER, L. A.; BROEDEL, S. E., JR.; RAULLI, R. E.; CIHLAR, R. L. Fatty acid synthase inhibitors from plants: isolation, structure elucidation, and SAR studies. **Journal of Natural Products**, v. 65, n. 12, p. 1909-1914, 2002 DOI: <https://10.1021/np020289t>.

LI, Z. H.; GUO, H.; XU, W. B.; GE, J.; LI, X.; ALIMU, M.; HE, D. J. Rapid Identification of Flavonoid Constituents Directly from PTP1B Inhibitive Extract of Raspberry (*Rubus idaeus* L.) Leaves by HPLC-ESI-QTOF-MS-MS. **Journal of Chromatographic Scienc**, v. 54, n. 5, p. 805-10, 2016 DOI: <https://10.1093/chromsci/bmw016>.

LIANG, C.; STAERK, D.; KONGSTAD, K. T. Potential of *Myrtus communis* Linn. as a bifunctional food: Dual high-resolution PTP1B and  $\alpha$ -glucosidase inhibition profiling combined with HPLC-HRMS and NMR for identification of antidiabetic triterpenoids and phloroglucinol derivatives. **Journal of Functional Foods**, v. 64, p. 103623, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.103623>.

LIANG, X.; JIANG, Y.; GUO, Z.; FANG, S. Separation, UPLC-QTOF-MS/MS analysis, and antioxidant activity of hydrolyzable tannins from water caltrop (*Trapa quadrispinosa*) pericarps. **LWT Food Science and Technology**, v. 133, p. 1-9, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.110010>.

LIMA, D. M. D. **Análise da Composição Química e Atividades Antioxidante e Antimicrobiana dos Extratos da Espécie *Lafoensia Replicata* Pohl e Avaliação da Eficácia como Conservantes em Cosméticos**. 2023. 121 f. Dissertação (Mestre) - Instituto de Química Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2023.

LIMA, R. B.; ROCHA E SILVA, L. F.; MELO, M. R.; COSTA, J. S.; PICANÇO, N. S.; LIMA, E. S.; VASCONCELLOS, M. C.; BOLETI, A. P.; SANTOS, J. M.; AMORIM, R. C.; CHAVES, F. C.; COUTINHO, J. P. *et al.* *In vitro* and *in vivo* anti-malarial activity of plants from the Brazilian Amazon. **Malaria Journal**, v. 14, n. 208, p. 1-14, 2015 DOI: <https://10.1186/s12936-015-0999-2>.

LIMA, R. D. C. L.; KONGSTAD, K. T.; KATO, L.; SILVA, M. J. D.; FRANZYK, H.; STAERK, D. High-Resolution PTP1B Inhibition Profiling Combined with HPLC-HRMS-SPE-NMR for Identification of PTP1B Inhibitors from *Miconia albicans*. **Molecules : A Journal of Synthetic Chemistry and Natural Product Chemistry**, v. 23, n. 7, p. 1755, 2018 DOI: <https://10.3390/molecules23071755>

LIMA, T. C.; MATOS, S. S.; CARVALHO, T. F.; SILVEIRA-FILHO, A. J.; COUTO, L. P. S. M.; QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; QUINTANS, J. S. S.; SILVA, A. M. O.; HEIMFARTH, L.; PASSOS, F. R. S.; GANDHI, S. R.; LIMA, B. S. *et al.* Evidence for the involvement of IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$  in anti-inflammatory effect and antioxidative stress profile of the standardized dried extract from *Miconia albicans* Sw. (Triana) Leaves (Melastomataceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 259, p. 112908, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112908>.

LIN, X.; XU, Y.; PAN, X.; XU, J.; DING, Y.; SUN, X.; SONG, X.; REN, Y.; SHAN, P.-F. Global, regional, and national burden and trend of diabetes in 195 countries and territories: an analysis from 1990 to 2025. **Scientific Reports**, v. 10, n. 1, p. 14790, 2020 DOI: <https://10.1038/s41598-020-71908-9>.

LISBOA, M.; PINTO, A.; BARRETO, P.; RAMOS, Y.; SILVA, M.; CAPUTO, M.; ALMEIDA, M. Estudo etnobotânico em comunidade quilombola Salamina/Putumujú em Maragogipe, Bahia. **Revista Fitos**, v. 11, n. 1, p. 48-61, 2017 DOI: <https://10.5935/2446-4775.20170006>.

LIU, W.; MA, H.; FROST, L.; YUAN, T.; DAIN, J. A.; SEERAM, N. P. Pomegranate phenolics inhibit formation of advanced glycation endproducts by scavenging reactive carbonyl species. **Food Funct**, v. 5, n. 11, p. 2996-3004, 2014 DOI: <https://10.1039/c4fo00538d>.

LIU, W.; WEI, Z.; MA, H.; CAI, A.; LIU, Y.; SUN, J.; DASILVA, N. A.; JOHNSON, S. L.; KIRSCHENBAUM, L. J.; CHO, B. P.; DAIN, J. A.; ROWLEY, D. C. *et al.* Anti-glycation and anti-oxidative effects of a phenolic-enriched maple syrup extract and its protective effects on normal human colon cells. **Food Funct**, v. 8, n. 2, p. 757-766, 2017 DOI: <https://10.1039/c6fo01360k>.

LIU, Z.-Q. Chemical Methods To Evaluate Antioxidant Ability. **Chemical Reviews**, v. 110, n. 10, p. 5675-5691, 2010 DOI: <https://10.1021/cr900302x>.

LIU, Z.; REN, Z.; ZHANG, J.; CHUANG, C. C.; KANDASWAMY, E.; ZHOU, T.; ZUO, L. Role of ROS and nutritional antioxidants in human diseases. **Front Physiol**, v. 9, n. 477, p. 1-14, 2018 DOI: <https://10.3389/fphys.2018.00477>.

LLORENT-MARTÍNEZ, E. J.; GOUVEIA, S.; CASTILHO, P. C. Analysis of phenolic compounds in leaves from endemic trees from Madeira Island. A contribution to the

chemotaxonomy of Laurisilva forest species. **Industrial Crops and Products**, v. 64, n., p. 135-151, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2014.10.068>.

LLORENT-MARTÍNEZ, E. J.; SPÍNOLA, V.; GOUVEIA, S.; CASTILHO, P. C. HPLC-ESI-MSn characterization of phenolic compounds, terpenoid saponins, and other minor compounds in *Bituminaria bituminosa*. **Industrial Crops and Products**, v. 69, p. 80-90, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.02.014>.

LÓPEZ-COBO, A.; GÓMEZ-CARAVACA, A. M.; PASINI, F.; CABONI, M. F.; SEGURA-CARRETERO, A.; FERNÁNDEZ-GUTIÉRREZ, A. HPLC-DAD-ESI-QTOF-MS and HPLC-FLD-MS as valuable tools for the determination of phenolic and other polar compounds in the edible part and by-products of avocado. **LWT Food Science and Technology**, v. 73, p. 505-513, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2016.06.049>.

LÓPEZ-MARTÍNEZ, R. Candidosis, a new challenge. **Clinics in Dermatology**, v. 28, n. 2, p. 178-184, 2010 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.clindermatol.2009.12.014>.

LOWE, S.; BROWNE, M.; BOUDJELAS, S.; DE POORTER, M. **100 of the World's Worst Invasive Alien Species: A Selection From the Global Invasive Species Database**. ed. Published by The Invasive Species Specialist Group (ISSG) a specialist group of the Species Survival Commission (SSC) of the World Conservation Union (IUCN): 2000. 12 p.

LOYOLA, A.; SILVA, V.; SILVA, M.; G. RODRIGUES, C.; NERIS, A.; FERREIRA MELO, J.; AUGUSTI, R.; FANTE, C. Use of Paper Spray Mass Spectrometry for Determining the Chemical Profile of Green Cavendish Banana (*Musa AAA*) Peel and Pulp Flours and Evaluation of Its Functional Potential. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 32, n. 5, p. 953-963, 2021 DOI: <https://10.21577/0103-5053.20200243>.

LOZANO-GRANDE, M. A.; GORINSTEIN, S.; ESPITIA-RANGEL, E.; DÁVILA-ORTIZ, G.; MARTÍNEZ-AYALA, A. L. Plant Sources, Extraction Methods, and Uses of Squalene. **International Journal of Agronomy**, v. 2018, p. 1-13, 2018 DOI: <https://10.1155/2018/1829160>.

LU, M.; XUAN, S.; WANG, Z. Oral microbiota: A new view of body health. **Food Science and Human Wellness**, v. 8, n. 1, p. 8-15, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2018.12.001>.

LU, Q.; LV, S.; PENG, Y.; ZHU, C.; PAN, S. Characterization of phenolics and antioxidant abilities of red navel orange “Cara Cara” harvested from five regions of China. **International Journal of Food Properties**, v. 21, n. 1, p. 1107-1116, 2018 DOI: <https://10.1080/10942912.2018.1485030>.

MA, H.; LIU, W.; FROST, L.; WANG, L.; KONG, L.; DAIN, J. A.; SEERAM, N. P. The hydrolyzable gallotannin, penta-O-galloyl- $\beta$ -d-glucopyranoside, inhibits the formation of advanced glycation endproducts by protecting protein structure. **Molecular BioSystems**, v. 11, n. 5, p. 1338-1347, 2015 DOI: <https://10.1039/C4MB00722K>.



MACARI, P. A. T.; EMERENCIANO, V. D. P.; FERREIRA, Z. M. G. S. Identificação dos Triterpenos de *Miconia albicans* Triana Através de Análise por Microcomputador. **Química Nova**, v. 13, n. 4, p. 260-262, 1990.

MADIKIZELA, B.; NDHLALA, A. R.; FINNIE, J. F.; STADEN, J. V. *In vitro* antimicrobial Activity of Extracts from Plants Used Traditionally in South Africa to Treat Tuberculosis and Related Symptoms. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2013, p. 840719, 2013 DOI: <https://10.1155/2013/840719>.

MAJID SHAH, S.; ULLAH, F.; AYAZ, M.; SADIQ, A.; HUSSAIN, S.; ALI SHAH, A.-U.-H.; ADNAN ALI SHAH, S.; WADOOD, A.; NADHMAN, A.  $\beta$ -Sitosterol from *Iploga spicata* (Forssk.) Sch. Bip. as potential anti-leishmanial agent against leishmania tropica: Docking and molecular insights. **Steroids**, v. 148, p. 56-62, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2019.05.001>.

MANCINI, E.; DE MARTINO, L.; BELISARIO, M.; DE FEO, V. Flavonoids of *Miconia alypifolia* and their antioxidant activity. **Pharmacologyonline**, v. 2, p. 452-460, 2008.

MANDAL, M.; SARKAR, M.; KHAN, A.; BISWAS, M.; MASI, A.; RAKWAL, R.; AGRAWAL, G. K.; SRIVASTAVA, A.; SARKAR, A. Reactive Oxygen Species (ROS) and Reactive Nitrogen Species (RNS) in plants– maintenance of structural individuality and functional blend. **Advances in Redox Research**, v. 5, p. 100039, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arres.2022.100039>.

MANGMOOL, S.; KUNPUKPONG, I.; KITPHATI, W.; ANANTACHOKE, N. Antioxidant and Anticholinesterase Activities of Extracts and Phytochemicals of *Syzygium antisepticum* Leaves. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 26, n. 11, p. 1-14, 2021 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26113295>.

MANZANO, M. I.; CENTA, A.; VEIGA, A. D. A.; DA COSTA, N. S.; BONATTO, S. J. R.; DE SOUZA, L. M.; SMIDERLE, F. R. Phytochemical Evaluation and Anti-Inflammatory Potential of *Miconia albicans* (Sw.) Triana Extracts. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 18, p. 5954, 2022 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27185954>.

MAPBIOMAS Destaques do mapeamento anual de cobertura e uso da terra entre 1985 a 2021 Cerrado. [2022]. Disponível em: <<https://mapbiomas.org/>>. Acesso em: 13 de nov. de 2022.

MARCH, R. E.; MIAO, X.-S. A fragmentation study of kaempferol using electrospray quadrupole time-of-flight mass spectrometry at high mass resolution. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 231, n. 2, p. 157-167, 2004 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2003.10.008>.

MARTÍNEZ, M. C.; ANDRIANTSITOHAINA, R. Reactive Nitrogen Species: Molecular Mechanisms and Potential Significance in Health and Disease. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 11, n. 3, p. 669-702, 2009 DOI: <https://10.1089/ars.2007.1993>.

MARTINS, N.; BARROS, L.; HENRIQUES, M.; SILVA, S.; FERREIRA, I. C. F. R. Activity of phenolic compounds from plant origin against *Candida* species. **Industrial Crops and Products**, v. 74, p. 648-670, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.05.067>.

MARZOUK, M. M.; HUSSEIN, S. R.; ELKHATEEB, A.; EL-SHABRAWY, M.; ABDEL-HAMEED, E.-S. S.; KAWASHTY, S. A. Comparative study of *Mentha* species growing wild in Egypt: LC-ESI-MS analysis and chemosystematic significance. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v. 8, n. 8, p. 116-122, 2018 DOI: <https://10.7324/JAPS.2018.8816>.

MATHUR, S.; HOSKINS, C. Drug development: Lessons from nature (Review). **Biomed Rep**, v. 6, n. 6, p. 612-614, 2017 DOI: <https://10.3892/br.2017.909>.

MCCARTY, T. P.; PAPPAS, P. G. Invasive Candidiasis. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 30, n. 1, p. 103-124, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.idc.2015.10.013>.

MCNAB, H.; FERREIRA, E. S. B.; HULME, A. N.; QUYE, A. Negative ion ESI-MS analysis of natural yellow dye flavonoids—An isotopic labelling study. **International Journal of Mass Spectrometry**, v. 284, n. 1, p. 57-65, 2009 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2008.05.039>.

MEDIC, A.; JAKOPIC, J.; HUDINA, M.; SOLAR, A.; VEBERIC, R. Identification and quantification of the major phenolic constituents in *Juglans regia* L. peeled kernels and pellicles, using HPLC-MS/MS. **Food Chemistry**, v. 352, p. 129404, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129404>.

MEIRELLES, J. **Filogenia de *Miconia* seção *Miconia* subseção *Seriatiflorae* e revisão taxonômica do clado *Albicans* (Melastomataceae, Miconieae)**. 2015. 219 f. Tese (Doutorado) - Instituto de Biologia da Universidade Estadual de Campinas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas-SP, 2015.

MEKKY, R. H.; CONTRERAS, M. D. M.; EL-GINDI, M. R.; ABDEL-MONEM, A. R.; ABDEL-SATTAR, E.; SEGURA-CARRETERO, A. Profiling of phenolic and other compounds from Egyptian cultivars of chickpea (*Cicer arietinum* L.) and antioxidant activity: a comparative study. **RSC Advances**, v. 5, n. 23, p. 17751-17767, 2015 DOI: <https://10.1039/C4RA13155J>.

MELO, T. S.; GATTASS, C. R.; SOARES, D. C.; CUNHA, M. R.; FERREIRA, C.; TAVARES, M. T.; SARAIVA, E.; PARISE-FILHO, R.; BRADEN, H.; DELORENZI, J. C. Oleanolic acid (OA) as an antileishmanial agent: Biological evaluation and in silico mechanistic insights. **Parasitology International**, v. 65, n. 3, p. 227-237, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.parint.2016.01.001>.

MENA, P.; CALANI, L.; DALL'ASTA, C.; GALAVERNA, G.; GARCÍA-VIGUERA, C.; BRUNI, R.; CROZIER, A.; DEL RIO, D. Rapid and comprehensive evaluation of (poly)phenolic compounds in pomegranate (*Punica granatum* L.) juice by UHPLC-MSn. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 17, n. 12, p. 14821-40, 2012 DOI: <https://10.3390/molecules171214821>.

MESSEDER, J. V. S.; SILVEIRA, F. A. O.; CORNELISSEN, T. G.; FUZESSY, L. F.; GUERRA, T. J. Frugivory and seed dispersal in a hyperdiverse plant clade and its role as a keystone resource for the Neotropical fauna. **Annals of Botany**, v. 127, n. 5, p. 577-595, 2020 DOI: <https://10.1093/aob/mcaa189>.

MEYER, F. S.; GUIMARÃES, P. J. F.; GOLDENBERG, R. Tibouchina (Melastomataceae) do estado do Paraná, Brasil. **Rodriguésia**, v. 61, n. 4, p. 615-638, 2010 DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-7860201061405>.

MEYER, J. Y. Epidemiology of the invasion by *miconia calvescens* and reasons for a spectacular success. In: Proceedings of the First Regional Conference on *Miconia* Control, 1997.

MICHELANGELI, F. A., F.; GOLDENBERG, R.; PENNEYS, D. A Guide to Curating New World Melastomataceae Collections with a Linear Generic Sequence to World-Wide Melastomataceae. **Preprints**, v. 2020100203, p. 146, 2020 DOI: <https://doi.org/10.20944/preprints202010.0203.v1>.

MICHELANGELI, F. A.; GOLDENBERG, R.; ALMEDA, F.; JUDD, W. S.; BÉCQUER, E. R.; OCAMPO, G.; IONTA, G. M.; SKEAN, J. D.; MAJURE, L. C.; PENNEYS, D. S. Nomenclatural novelties in *Miconia* (Melastomataceae: Miconieae). **Brittonia**, v. 71, n. 1, p. 82-121, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1007/s12228-018-9546-0>.

MIKLASIŃSKA-MAJDANIK, M.; KEPA, M.; WOJTYCZKA, R. D.; IDZIK, D.; WAŚIK, T. J. Phenolic Compounds Diminish Antibiotic Resistance of *Staphylococcus aureus* Clinical Strains. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 10, p., 2018 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph15102321>.

MIRAS-MORENO, B.; SABATER-JARA, A. B.; PEDREÑO, M. A.; ALMAGRO, L. Bioactivity of phytosterols and their production in plant *in vitro* cultures. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 38, p. 7049-7058, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02345>.

MIURA, T.; TAKAGI, S.; ISHIDA, T. Management of Diabetes and Its Complications with Banaba (*Lagerstroemia speciosa* L.) and Corosolic Acid. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, p. 871495, 2012 DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/871495>.

MMA Zona Costeira e Marinha. [2023]. Disponível em: <<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/ecossistemas-1/ecossistemas-costeiros-e-marinhos>>. Acesso em: 02 de sept. de 2023.

MOAZZEN, A.; ÖZTINEN, N.; AK-SAKALLI, E.; KOŞAR, M. Structure-antiradical activity relationships of 25 natural antioxidant phenolic compounds from different classes. **Heliyon**, v. 8, n. 9, p. e10467, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e10467>.

MOILANEN, J.; SINKKONEN, J.; SALMINEN, J.-P. Characterization of bioactive plant ellagitannins by chromatographic, spectroscopic and mass spectrometric methods. **Chemoecology**, v. 23, n. 3, p. 165-179, 2013 DOI: <https://doi.org/10.1007/s00049-013-0132-3>.

MONTINARI, M. R.; MINELLI, S.; DE CATERINA, R. The first 3500 years of aspirin history from its roots – A concise summary. **Vascular Pharmacology**, v. 113, p. 1-8, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vph.2018.10.008>.

MORAIS, T. H. **Caracterização *in vitro* do potencial antineoplásico de extratos naturais e derivados em linhagens celulares de glioma humano**. 2016. 156 f. Dissertação (Mestre) - Pós-graduação da Fundação Pio XII, Hospital do Câncer de Barretos, Barretos-SP, 2016.

MOURA, C. L. **Avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos brutos das espécies vegetais *Miconia rubiginosa* e *Pfaffia glomerata* em microrganismos da cavidade bucal** 2006. 74 f. Dissertação (Mestre em Promoção de Saúde) - Pós-Graduação em Promoção de Saúde, Universidade de Franca, Franca, 2006.

MUNTEANU, I. G.; APETREI, C. Analytical Methods Used in Determining Antioxidant Activity: A Review. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 1-30, 2021 DOI: <https://10.3390/ijms22073380>.

MURRAY, C. J. L.; IKUTA, K. S.; SHARARA, F.; SWETSCHINSKI, L.; ROBLES AGUILAR, G.; GRAY, A.; HAN, C.; BISIGNANO, C.; RAO, P.; WOOL, E.; JOHNSON, S. C.; BROWNE, A. J. *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022 DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://10.1016/S0140-6736(21)02724-0).

NAJMI, A.; JAVED, S. A.; AL BRATTY, M.; ALHAZMI, H. A. Modern Approaches in the Discovery and Development of Plant-Based Natural Products and Their Analogues as Potential Therapeutic Agents. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 2, p. 1-26, 2022 DOI: <https://10.3390/molecules27020349>.

NASCIMENTO, M. N. G.; MACHADO MARTINS, M.; SCALON CUNHA, L. C.; DE SOUZA SANTOS, P.; GOULART, L. R.; DE SOUZA SILVA, T.; GOMES MARTINS, C. H.; DE MORAIS, S. A. L.; PIVATTO, M. Antimicrobial and cytotoxic activities of *Senna* and *Cassia* species (Fabaceae) extracts. **Industrial Crops and Products**, v. 148, p. 112081, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.112081>.

NAVARRO-YEPES, J.; BURNS, M.; ANANDHAN, A.; KHALIMONCHUK, O.; RAZO, L. M. D.; QUINTANILLA-VEGA, B.; PAPPA, A.; PANAYIOTIDIS, M. I.; FRANCO, R. Oxidative Stress, Redox Signaling, and Autophagy: Cell Death *Versus* Survival. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 21, n. 1, p. 66-85, 2014 DOI: <https://10.1089/ars.2014.5837>.

NENNA, A.; NAPPI, F.; AVTAAR SINGH, S. S.; SUTHERLAND, F. W.; DI DOMENICO, F.; CHELLO, M.; SPADACCIO, C. Pharmacologic Approaches Against Advanced Glycation End Products (AGEs) in Diabetic Cardiovascular Disease. **Research in Cardiovascular Medicine**, v. 4, n. 2, p. e26949, 2015 DOI: [https://10.5812/cardiovascmed.4\(2\)2015.26949](https://10.5812/cardiovascmed.4(2)2015.26949).

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, n. 3, p. 770-803, 2020 DOI: <https://10.1021/acs.jnatprod.9b01285>.

NI, M.; PAN, J.; HU, X.; GONG, D.; ZHANG, G. Inhibitory effect of corosolic acid on  $\alpha$ -glucosidase: kinetics, interaction mechanism, and molecular simulation. v. 99, n. 13, p. 5881-5889, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1002/jsfa.9862>.

NIMSE, S. B.; PAL, D. Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. **RSC Advances**, v. 5, n. 35, p. 27986-28006, 2015 DOI: <https://10.1039/C4RA13315C>.

NINKUU, V.; ZHANG, L.; YAN, J.; FU, Z.; YANG, T.; ZENG, H. Biochemistry of Terpenes and Recent Advances in Plant Protection. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 11, p. 1-22, 2021 DOI: <https://10.3390/ijms22115710>.

NIÑO, J.; ESPINAL, C. M.; MOSQUERA, O. M.; CORREA, Y. M. Antimycotic activity of 20 plants from Colombian flora. **Pharmaceutical Biology**, v. 41, n. 7, p. 491-496, 2003 DOI: <https://10.1080/13880200308951341>.

NUMATA, A.; YANG, P.; TAKAHASHI, C.; FUJIKI, R.; NABAE, M.; FUJITA, E. Cytotoxic triterpenes from a Chinese medicine, Goreishi. **Chemical and Pharmaceutical Bulletin**, v. 37, n. 3, p. 648-651, 1989 DOI: <https://10.1248/cpb.37.648>.

NURAZAH, Z.; IDRIS, A. S.; KUSHAIRI, A.; DIN, A. M.; ABRIZAH, O.; RAMLI, U. S. Metabolomics unravel differences between Cameroon *Dura* and Deli *Dura* oil palm (*Elaeis guineensis* Jacq.) genetic backgrounds against basal stem rot. **Journal of Oil Palm Research**, v. 29, n. 2, p. 227-241, 2017 DOI: <https://DOI:10.21894/jopr.2017.2902.07>

ODIBA, J. O.; MUSA, A. M.; HASSAN, H. S.; YAHAYA, S. M.; OKOLO, E. I. Antimicrobial activity of isolated Stigmast- 5-en-3 $\beta$ -ol ( $\beta$ -Sitosterol) from Honeybee Propolis from North-Western, Nigeria. **International Journal of Pharma Sciences and Research**, v. 5, n. 12, p. 908-918, 2014.

OLIVEIRA, G. S. D. **Estudo Fitoquímico e Avaliação das Atividades Antimicrobiana, Citotóxicas e Inibitória das Catepsinas B e K de *Miconia ferruginata* (Melastomataceae)**. 2010. 98 f. Dissertação (Mestre) - Programa de Pós-graduação em Ciências Moleculares, Unversidade Estadual de Goiás, Anapólis 2010.

OLIVEIRA, T. B. D. **Estudo farmacológico e da toxicidade (aguda e subcrônica) das folhas de *Miconia prasina* (sw.) dc. em roedores**. 2017. 147 f. Tese (Doutorado em Ciências Biológicas) - Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco Recife, 2017.

OMS -Organização Mundial de Saúde. General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. [2000]. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789241506090>>. Acesso em: 01 nov. 2022.

OMS -Organização mundial de Saúde. [2021]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em: 05 set. 2022.

OMS -Organização mundial de Saúde. [2022a]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>>. Acesso em: 04 out. 2022.

OMS -Organização Mundial de Saúde. WHO establishes the Global Centre for Traditional Medicine in India. [2022b]. Disponível em: <<https://www.who.int/news/item/25-03-2022-who-establishes-the-global-centre-for-traditional-medicine-in-india>>. Acesso em: 01 de nov. de 2022.

ORTÍZ-MARTINEZ, D. M.; RIVAS-MORALES, C.; DE LA GARZA-RAMOS, M. A.; VERDE-STAR, M. J.; NUÑEZ-GONZALEZ, M. A.; LEOS-RIVAS, C. Miconia sp. Increases mRNA Levels of PPAR Gamma and Inhibits Alpha Amylase and Alpha Glucosidase. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, p. 1-7, 2016 DOI: <https://10.1155/2016/5123519>.

OTHMAN, L.; SLEIMAN, A.; ABDEL-MASSIH, R. M. Antimicrobial Activity of Polyphenols and Alkaloids in Middle Eastern Plants. **Frontiers in Microbiology**, v. 10, n. 911, p. 1-28, 2019 DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00911>.

UDANE, B.; BOUDEMAGH, D.; BOUNEKHEL, M.; SOBHI, W.; VIDAL, M.; BROUSSY, S. Isolation, characterization, antioxidant activity, and protein-precipitating capacity of the hydrolyzable tannin punicalagin from pomegranate yellow peel (*Punica granatum*). **Journal of Molecular Structure**, v. 1156, p. 390-396, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2017.11.129>.

OZCAN, A.; ÖĞÜN, M. Biochemistry of Reactive Oxygen and Nitrogen Species. In: GOWDER, S. J. T. **Basic Principles and Clinical Significance of Oxidative Stress**, London: IntechOpen, 2015. Cap. 3, p. 37-58. DOI: 10.5772/61193.

PAGOLA, S.; TRACANNA, M. I.; AMANI, S. M.; GONZÁLEZ, A. M.; RASCHI, A. B.; ROMANO, E.; BENAVENTE, A. M.; STEPHENS, P. W. Sideroxylin from *Miconia loneura*: Monohydrate Crystal Structure from High Resolution X-Ray Powder Diffraction. **Natural Product Communications**, v. 3, n. 5, p. 1934578X0800300516, 2008 DOI: <https://10.1177/1934578X0800300516>.

PALOMBO, E. A. Traditional Medicinal Plant Extracts and Natural Products with Activity against Oral Bacteria: Potential Application in the Prevention and Treatment of Oral Diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, p. 680354, 2011 DOI: <https://10.1093/ecam/nep067>.

PAPPAS, P. G.; LIONAKIS, M. S.; ARENDRUP, M. C.; OSTROSKY-ZEICHNER, L.; KULLBERG, B. J. Invasive candidiasis. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 1, p. 18026, 2018 DOI: <https://10.1038/nrdp.2018.26>.

PARK, S. K.; HA, J. S.; KIM, J. M.; KANG, J. Y.; LEE, D. S.; GUO, T. J.; LEE, U.; KIM, D.-O.; HEO, H. J. Antiamnesic Effect of Broccoli (*Brassica oleracea* var. italica) Leaves on Amyloid Beta (A $\beta$ )<sub>1–42</sub>-Induced Learning and Memory Impairment. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 64, n. 17, p. 3353-3361, 2016 DOI: <https://10.1021/acs.jafc.6b00559>.

PAWLUKIANIEC, C.; GRYCIUK, M. E.; MIL, K. M.; ŻENDZIAN-PIOTROWSKA, M.; ZALEWSKA, A.; MACIEJCZYK, M. A New Insight into Meloxicam: Assessment of Antioxidant and Anti-Glycating Activity in In Vitro Studies. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 9, p. 240, 2020 DOI: <https://10.3390/ph13090240>.

PEIXOTO, J. A.; ANDRADE E SILVA, M. L.; CROTTI, A. E. M.; CASSIO SOLA VENEZIANI, R.; GIMENEZ, V. M. M.; JANUÁRIO, A. H.; GROppo, M.; MAGALHÃES, L. G.; DOS SANTOS, F. F.; ALBUQUERQUE, S.; DA SILVA FILHO, A. A.; CUNHA, W. R. Antileishmanial Activity of the Hydroalcoholic Extract of *Miconia langsdoeffii*, Isolated Compounds, and Semi-Synthetic Derivatives. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 2, p. 1825-1833, 2011 DOI: <https://doi:10.3390/molecules16021825>.

PENG, X.; CHENG, K.-W.; MA, J.; CHEN, B.; HO, C.-T.; LO, C.; CHEN, F.; WANG, M. Cinnamon Bark Proanthocyanidins as Reactive Carbonyl Scavengers To Prevent the Formation of Advanced Glycation Endproducts. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, n. 6, p. 1907-1911, 2008 DOI: <https://10.1021/jf073065v>.

PENG, X.; CHENG, L.; YOU, Y.; TANG, C.; REN, B.; LI, Y.; XU, X.; ZHOU, X. Oral microbiota in human systematic diseases. **International Journal of Oral Science**, v. 14, n. 1, p. 14, 2022 DOI: <https://10.1038/s41368-022-00163-7>.

PENG, Z.; MA, Y.-Y.; PENG, J.-Z.; HUA, F. Kaempferol-3-O-Rutinoside: A Natural Flavonoid Glycosides with Multifaceted Therapeutic Potential. **Neurochemical Journal**, v. 17, n. 2, p. 247-252, 2023 DOI: <https://10.1134/S181971242302023X>.

PEREIRA, P.; CEBOLA, M. J.; OLIVEIRA, M. C.; BERNARDO GIL, M. G. Antioxidant capacity and identification of bioactive compounds of *Myrtus communis* L. extract obtained by ultrasound-assisted extraction. **Journal of Food Science and Technology**, v. 54, n. 13, p. 4362-4369, 2017 DOI: <https://10.1007/s13197-017-2907-y>.

PERES, M. A.; MACPHERSON, L. M. D.; WEYANT, R. J.; DALY, B.; VENTURELLI, R.; MATHUR, M. R.; LISTL, S.; CELESTE, R. K.; GUARNIZO-HERREÑO, C. C.; KEARNS, C.; BENZIAN, H.; ALLISON, P. *et al.* Oral diseases: a global public health challenge. **The Lancet**, v. 394, n. 10194, p. 249-260, 2019 DOI: [https://10.1016/S0140-6736\(19\)31146-8](https://10.1016/S0140-6736(19)31146-8).

PIERONI, L. G.; DE REZENDE, F. M.; XIMENES, V. F.; DOKKEDAL, A. L. Antioxidant activity and total phenols from the methanolic extract of *Miconia albicans* (Sw.) Triana leaves. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 16, n. 11, p. 9439-9450, 2011 DOI: <https://10.3390/molecules16119439>.

PIWOWAR, A.; RORBACH-DOLATA, A.; FECKA, I. The Antiglycoxidative Ability of Selected Phenolic Compounds-An *In Vitro* Study. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 24, n. 15, p. 2-21, 2019 DOI: <https://10.3390/molecules24152689>.

PIZZO, G.; GUIGLIA, R.; RUSSO, L. L.; CAMPISI, G. Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. **European Journal of Internal Medicine**, v. 21, n. 6, p. 496-502, 2010 DOI: <https://10.1016/j.ejim.2010.07.011>.

PLATZER, M.; KIESE, S.; HERFELLNER, T.; SCHWEIGGERT-WEISZ, U.; EISNER, P. How Does the Phenol Structure Influence the Results of the Folin-Ciocalteu Assay? **Antioxidants**, v. 10, n. 5, p. 1-13, 2021 DOI: <https://10.3390/antiox10050811>.

PLATZER, M.; KIESE, S.; TYBUSSEK, T.; HERFELLNER, T.; SCHNEIDER, F.; SCHWEIGGERT-WEISZ, U.; EISNER, P. Radical Scavenging Mechanisms of Phenolic Compounds: A Quantitative Structure-Property Relationship (QSPR) Study. **Frontiers in Nutrition**, v. 9, p. 1-12, 2022 DOI: <https://10.3389/fnut.2022.882458>.

POSSAMAI ROSSATTO, F. C.; THARMALINGAM, N.; ESCOBAR, I. E.; D'AZEVEDO, P. A.; ZIMMER, K. R.; MYLONAKIS, E. Antifungal Activity of the Phenolic Compounds Ellagic Acid (EA) and Caffeic Acid Phenethyl Ester (CAPE) against Drug-Resistant *Candida auris*. **Journal of Fungi**, v. 7, n. 9, p. 1-22, 2021 DOI: <https://10.3390/jof7090763>.

PRATYUSHA, S. Phenolic Compounds in the Plant Development and Defense: An Overview. In: HASANUZZAMAN, M.; NAHAR, K. **Plant Stress Physiology - Perspectives in Agriculture**, London: IntechOpen, 2022. Cap. 7, p. 1-17. DOI: <https://10.5772/intechopen.102873>.

PRESTINACI, F.; PEZZOTTI, P.; PANTOSTI, A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. **Pathog Glob Health**, v. 109, n. 7, p. 309-18, 2015 DOI: <https://10.1179/2047773215y.0000000030>.

PRIOR, R. L.; HOANG, H.; GU, L.; WU, X.; BACCHIOCCA, M.; HOWARD, L.; HAMPSCH-WOODILL, M.; HUANG, D.; OU, B.; JACOB, R. Assays for Hydrophilic and Lipophilic Antioxidant Capacity (oxygen radical absorbance capacity (ORACFL)) of Plasma and Other Biological and Food Samples. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 11, p. 3273-3279, 2003 DOI: <https://10.1021/jf0262256>.

QIAN, X.-P.; ZHANG, X.-H.; SUN, L.-N.; XING, W.-F.; WANG, Y.; SUN, S.-Y.; MA, M.-Y.; CHENG, Z.-P.; WU, Z.-D.; XING, C.; CHEN, B.-N.; WANG, Y.-Q. Corosolic acid and its structural analogs: A systematic review of their biological activities and underlying mechanism of action. **Phytomedicine**, v. 91, p. 153696, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153696>.

QUEIROZ, G.; SOUZA, M. G.; CARVALHO, T.; CASEMIRO, L.; CUNHA, W.; MARTINS, C. Absence of the antibacterial activity of the crude extracts and compounds isolated from *M. rubiginosa* against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase producing enterobacteria. **Journal of Pharmaceutical Negative Results**, v. 2, n. 1, p. 1-7, 2011 DOI: <https://10.4103/0976-9234.82982>.

QUINDÓS, G. Epidemiology of candidaemia and invasive candidiasis. A changing face. **Revista Iberoamericana de Micología**, v. 31, n. 1, p. 42-48, 2014 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.riam.2013.10.001>.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; GANDHI, S. R.; PASSOS, F. R. S.; HEIMFARTH, L.; PEREIRA, E. W. M.; MONTEIRO, B. S.; DOS SANTOS, K. S.; DUARTE, M. C.; ABREU, L. S.; NASCIMENTO, Y. M.; TAVARES, J. F.; SILVA, M. S. *et al.* Dereplication and quantification of the ethanol extract of *Miconia albicans* (Melastomaceae) by HPLC-DAD-ESI/MS/MS, and assessment of its anti-hyperalgesic and anti-inflammatory profiles in a mice arthritis-like model: Evidence for involvement of TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and IL-6. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 258, p. 112938, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112938>.



RAJENDRAN, P.; NANDAKUMAR, N.; RENGARAJAN, T.; PALANISWAMI, R.; GNANADHAS, E. N.; LAKSHMINARASIAH, U.; GOPAS, J.; NISHIGAKI, I. Antioxidants and human diseases. **Clinica Chimica Acta**, v. 436, p. 332-347, 2014 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.06.004>.

RAMACHANDRA BHAT, L.; VEDANTHAM, S.; KRISHNAN, U. M.; RAYAPPAN, J. B. B. Methylglyoxal – An emerging biomarker for diabetes mellitus diagnosis and its detection methods. **Biosensors and Bioelectronics**, v. 133, n., p. 107-124, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bios.2019.03.010>.

RENA, G.; HARDIE, D. G.; PEARSON, E. R. The mechanisms of action of metformin. **Diabetologia**, v. 60, n. 9, p. 1577-1585, 2017 DOI: <https://10.1007/s00125-017-4342-z>.

RESENDE, F. A.; BARCALA, C. A. M. D. A.; FARIA, M. C. D. S.; KATO, F. H.; CUNHA, W. R.; TAVARES, D. C. Antimutagenicity of ursolic acid and oleanolic acid against doxorubicin-induced clastogenesis in Balb/c mice. **Life Sciences**, v. 79, n. 13, p. 1268-1273, 2006 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.03.038>.

REYGAERT, W. C. An overview of the antimicrobial resistance mechanisms of bacteria. **AIMS Microbiol**, v. 4, n. 3, p. 482-501, 2018 DOI: 10.3934/microbiol.2018.3.482.

REZENDE, A. R. D.; ROMERO, R.; GOLDENBERG, R. Sinopse de *Miconia* seção *Miconia* Dc. (Melastomataceae) no estado de Minas Gerais, Brasil. **Bioscience Journal**, v. 30, n. 1, p. 273-287, 2014.

RIBEIRO, R. V.; BIESKI, I. G. C.; BALOGUN, S. O.; MARTINS, D. T. D. O. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 205, n., p. 69-102, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.04.023>.

RÍOS, J. L.; FRANCINI, F.; SCHINELLA, G. R. Natural Products for the Treatment of Type 2 Diabetes Mellitus. **Planta Med**, v. 81, n. 12-13, p. 975-94, 2015 DOI: <https://10.1055/s-0035-1546131>.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1, p. 80-84, 2005 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.04.025>.

RODRIGUES, J.; MICHELIN, D. C.; RINALDO, D.; ZOCCOLO, G. J.; DOS SANTOS, L. C.; VILEGAS, W.; SALGADO, H. R. Antimicrobial activity of *Miconia* species (Melastomataceae). **Journal of Medicinal Food**, v. 11, n. 1, p. 120-6, 2008 DOI: <https://10.1089/jmf.2007.557>

RODRIGUES, J.; RINALDO, D.; DOS SANTOS, L. C.; VILEGAS, W. An unusual C6–C6" linked flavonoid from *Miconia cabucu* (Melastomataceae). **Phytochemistry**, v. 68, n. 13, p. 1781-1784, 2007 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.04.020>.

RODRIGUES, J.; RINALDO, D.; SILVA, M.; SANTOS, L.; VILEGAS, W. Secondary Metabolites of *Miconia rubiginosa*. **Journal of Medicinal Food.**, v. 14, n. 7/8, p. 834-839, 2011 DOI: <https://10.1089/jmf.2010.0157>.

RODRIGUES, L. A.; ALMEIDA, A. D. C.; GONTIJO, D. C.; SALUSTIANO, I. V.; ALMEIDA, A. A.; BRANDÃO, G. C.; RIBON, A. O. B.; LEITE, J. P. V. Antibacterial screening of plants from the Brazilian Atlantic Forest led to the identification of active compounds in *Miconia latecrenata* (DC.) Naudin. **Natural Product Research.**, v. 35, n. 24, p. 5904-5908, 2020 DOI: <https://10.1080/14786419.2020.1802271>.

ROSA, M. N.; E SILVA, L. R. V.; LONGATO, G. B.; EVANGELISTA, A. F.; GOMES, I. N. F.; ALVES, A. L. V.; DE OLIVEIRA, B. G.; PINTO, F. E.; ROMÃO, W.; DE REZENDE, A. R.; ARAÚJO, A. A. C.; OLIVEIRA, L. S. F. M. *et al.* Bioprospecting of Natural Compounds from Brazilian Cerrado Biome Plants in Human Cervical Cancer Cell Lines. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 7, p. 3383, 2021 DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms22073383>.

SACRAMENTO, A. A.; MARTINS FILHO, I. E.; DOS REIS, L. Estudo Etnobotânico das plantas medicinais comercializadas na principal feira livre num município do interior do Sudoeste Baiano. **Revista Enfermagem Atual In Derme**, v. 89, n. 27, p. 1-8, 2019 DOI: <https://doi.org/10.31011/reaid-2019-v.89-n.27-art.455>.

SADOWSKA-BARTOSZ, I.; GALINIAK, S.; BARTOSZ, G. Kinetics of Glycooxidation of Bovine Serum Albumin by Glucose, Fructose and Ribose and Its Prevention by Food Components. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 19, n. 11, p. 18828-18849, 2014 DOI: <https://10.3390/molecules191118828>.

SAEEDI, P.; SALPEA, P.; KARURANGA, S.; PETERSOHN, I.; MALANDA, B.; GREGG, E. W.; UNWIN, N.; WILD, S. H.; WILLIAMS, R. Mortality attributable to diabetes in 20–79 years old adults, 2019 estimates: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. **Diabetes Research and Clinical Practice**, v. 162, p. 108086, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108086>.

SALAZAR-ARANDA, R.; GRANADOS-GUZMÁN, G.; PÉREZ-MESEGUER, J.; GONZÁLEZ, G. M.; DE TORRES, N. W. Activity of Polyphenolic Compounds against *Candida glabrata*. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 20, n. 10, p. 17903-17912, 2015 DOI: <https://10.3390/molecules201017903>.

SALMERÓN-MANZANO, E.; GARRIDO-CARDENAS, J. A.; MANZANO-AGUGLIARO, F. Worldwide Research Trends on Medicinal Plants. **International journal of environmental research and public health.**, v. 17, n. 10, p. 1-20, 2020 DOI: <https://10.3390/ijerph17103376>.

SANTOS, C.; GALAVERNA, R. S.; ANGOLINI, C. F. F.; NUNES, V. V. A.; DE ALMEIDA, L. F. R.; RUIZ, A.; DE CARVALHO, J. E.; DUARTE, R. M. T.; DUARTE, M. C. T.; EBERLIN, M. N. Antioxidative, Antiproliferative and Antimicrobial Activities of Phenolic Compounds from Three *Myrcia* Species. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 23, n. 5, p. 1-12, 2018a DOI: <https://10.3390/molecules23050986>.

SANTOS, G. C. D. O.; VASCONCELOS, C. C.; LOPES, A. J. O.; DE SOUSA CARTÁGENES, M. D. S.; FILHO, A. K. D. B.; DO NASCIMENTO, F. R. F.; RAMOS, R. M.; PIRES, E. R. R. B.; DE ANDRADE, M. S.; ROCHA, F. M. G.; DE ANDRADE MONTEIRO, C. *Candida* Infections and Therapeutic Strategies: Mechanisms of Action for Traditional and Alternative Agents. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 1351, 2018b DOI: <https://10.3389/fmicb.2018.01351>.

SANTOS SÁNCHEZ, N.; SALAS-CORONADO, R.; VILLANUEVA, C.; HERNÁNDEZ-CARLOS, B. Antioxidant Compounds and Their Antioxidant Mechanism. In: SHALABY, E.; BRZOZOWSKI, T. **Antioxidants**, London: IntechOpen, 2019. p. 1-30. DOI: <https://10.5772/intechopen.85270>.

SANTOS, S. T. V.; TEIXEIRA, R. R.; FRANCO, D. L.; MADURRO, J. M.; BRITO-MADURRO, A. G.; ESPINDOLA, F. S. Bioelectrode for detection of human salivary amylase. **Materials Science and Engineering: C**, v. 32, n. 3, p. 530-535, 2012 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.msec.2011.12.005>.

SANTOS, V. R.; PEREIRA, E. M. R. Antifungal Activity of Brazilian Medicinal Plants against *Candida* Species. In: SANDAI, D. **Candida albicans**, London, United Kingdom: IntechOpen, 2019. Cap. 2, p. 21-47.

SENBAGALAKSHMI, P.; SELVARAJ, M.; TENNYSON, J.; SENTHIL KUMAR, T.; RAO, M. Squalene, Biosynthesis and its role in production of bioactive compounds, a Proper Scientific Challenge-A Review. **Journal of Emerging Technologies and Innovative Research**, v. 6, n. 2, p. 505-526, 2019.

SHAHIDI, F.; ZHONG, Y. Measurement of antioxidant activity. **Journal of Functional Foods**, v. 18, p. 757-781, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.01.047>.

SHAHZAD, M.; MILLHOUSE, E.; CULSHAW, S.; EDWARDS, C. A.; RAMAGE, G.; COMBET, E. Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation. **Food & Function**, v. 6, n. 3, p. 719-729, 2015 DOI: <https://10.1039/C4FO01087F>.

SHAMSI, A.; SHAHWAN, M.; HUSAIN, F. M.; KHAN, M. S. Characterization of methylglyoxal induced advanced glycation end products and aggregates of human transferrin: Biophysical and microscopic insight. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 138, p. 718-724, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.07.140>.

SHIN, Y. K.; KIM, K. Y. Macelignan inhibits bee pathogenic fungi *Ascophaera apis* growth through HOG1 pathway. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 49, n. 7, p. e5313, 2016 DOI: <https://10.1590/1414-431X20165313>.

SHYAULA, S.; ABBAS, G.; SIDDIQUI, H.; SATTAR, S.; CHOUDHARY, M.; BASHA, F. Synthesis and Antiglycation Activity of Kaempferol-3-O-rutinoside (Nicotiflorin). **Medicinal chemistry (Shāriqah (United Arab Emirates))**, v. 8, p. 415-20, 2012 DOI: <https://10.2174/1573406411208030415>.

SIES, H.; BERNDT, C.; JONES, D. P. Oxidative Stress. **Annual Review of Biochemistry**, v. 86, n. 1, p. 715-748, 2017 DOI: <https://10.1146/annurev-biochem-061516-045037>.

SILVA, A. G.; SILVA, V. A. O.; OLIVEIRA, R. J. S.; DE REZENDE, A. R.; CHAGAS, R. C. R.; PIMENTA, L. P. S.; ROMÃO, W.; SANTOS, H. B.; THOMÉ, R. G.; REIS, R. M.; DE AZAMBUJA RIBEIRO, R. I. M. Matteucinol, isolated from *Miconia chamissois*, induces apoptosis in human glioblastoma lines via the intrinsic pathway and inhibits angiogenesis and tumor growth *in vivo*. **Investigational New Drug**, v. 38, n. 4, p. 1044-1055, 2019 DOI: <https://10.1007/s10637-019-00878-1>.

SILVA, F.; LANDELL, M.; PAULINO, G.; COUTINHO, H.; ALBUQUERQUE, U. Antifungal activity of selected plant extracts based on an ethnodirected study. **Acta Botanica Brasilica**, v. 34, n. 2, p. 442-448, 2020 DOI: <https://10.1590/0102-33062020abb0003>.

SILVA, L. N.; ZIMMER, K. R.; MACEDO, A. J.; TRENTIN, D. S. Plant Natural Products Targeting Bacterial Virulence Factors. **Chemical Reviews**, v. 116, n. 16, p. 9162-9236, 2016 DOI: <https://10.1021/acs.chemrev.6b00184>.

SILVA, M. C.; DUARTE, V. S.; SALLUM, L. O.; CUNHA, G. O. S.; CUSTODIO, J. M. F.; OLIVER, A. G.; PEIXOTO, J. C.; MENEZES, A. C. S.; NAPOLITANO, H. B. Molecular Modeling Studies of  $\beta$ -Sitosterol Extract from *Miconia burchellii* Triana (Melastomataceae) from Brazilian Cerrado. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 34, n. 9, p. 1-10, 2023a.

SILVA, V. A. O.; ROSA, M. N.; GOMES, I. N. F.; VITAL, P. D. S.; ALVES, A. L. V.; EVANGELISTA, A. F.; LONGATO, G. B.; CARLONI, A. C.; OLIVEIRA, B. G.; PINTO, F. E.; ROMÃO, W.; REZENDE, A. R. *et al.* Bio-Prospecting of Crude Leaf Extracts from Thirteen Plants of Brazilian Cerrado Biome on Human Glioma Cell Lines. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 28, n. 3, p. 1394, 2023b DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules28031394>.

SILVA, V. B. D.; ALMEIDA-BEZERRA, J. W.; COSTA, A. R.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; DE OLIVEIRA, M. G.; PINHEIRO, A. A. V.; SAMPAIO, R. S. L.; CASTRO, J. W. G.; DOS SANTOS, M. A. F.; ULISSES, V. R. D. A.; PEREIRA, M. E. D. S. S.; SOUZA, D. L. D. *et al.* The Genus *Miconia* Ruiz & Pav. (Melastomataceae): Ethnomedicinal Uses, Pharmacology, and Phytochemistry. **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 27, n. 13, p. 4132, 2022 DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules27134132>.

SILVESTRE, L. F. D. V. **O saber tradicional sobre as plantas na comunidade quilombola kalunga Engenho II, Cavalcante, Goiás, Brasil**. 2015. 86 f. Dissertação (Mestre) - Pós-Gaduação em Botânica Universidade de Brasília Brasília 2015.

SIMPSON, M. G. Diversity and Classification of Flowering Plants: Eudicots. In: SIMPSON, M. G. **Plant Systematics** 2ed. San Diego: Academic Press, 2010. Cap. 8, p. 275-448. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374380-0.50008-7>.

SINGH, A.; BAJPAI, V.; KUMAR, S.; SHARMA, K. R.; KUMARA, B. Profiling of Gallic and Ellagic Acid Derivatives in Different Plant Parts of *Terminalia arjuna* by HPLC-ESI-QTOF-MS/MS. **Natural Product Communications**, v. 11, n. 2, p. 239-44, 2016 DOI: <https://doi.org/10.1177/1934578X1601100227>.

SMERIGLIO, A.; BARRECA, D.; BELLOCCO, E.; TROMBETTA, D. Proanthocyanidins and hydrolysable tannins: occurrence, dietary intake and pharmacological effects. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 11, p. 1244-1262, 2017 DOI: <https://10.1111/bph.13630>.

SOBEH, M.; MAHMOUD, M. F.; ABDELFAH, M. A. O.; CHENG, H.; EL-SHAZLY, A. M.; WINK, M. A proanthocyanidin-rich extract from *Cassia abbreviata* exhibits antioxidant and hepatoprotective activities *in vivo*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 213, p. 38-47, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.11.007>.

SONG, Q.; LIU, J.; DONG, L.; WANG, X.; ZHANG, X. Novel advances in inhibiting advanced glycation end product formation using natural compounds. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 140, p. 111750, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111750>.

SOUSA, A.; MAIA, I.; RIBEIRO, P.; CANUTO, K.; ZOCOLO, G.; SOUSA DE BRITO, E. UPLC-QTOF-MSE-based chemometric approach driving the choice of the best extraction process for *Phyllanthus niruri*. **Separation Science and Technology**, v. 52, n. 10, p. 1696-1706, 2017.

SOUZA-JUNIOR, C. M.; Z. SHIMBO, J.; ROSA, M. R.; PARENTE, L. L.; A. ALENCAR, A.; RUDORFF, B. F. T.; HASENACK, H.; MATSUMOTO, M.; G. FERREIRA, L.; SOUZA-FILHO, P. W. M.; DE OLIVEIRA, S. W.; ROCHA, W. F. *et al.* Reconstructing Three Decades of Land Use and Land Cover Changes in Brazilian Biomes with Landsat Archive and Earth Engine. **Remote sensing**, v. 12, n. 17, p. 2-27, 2020 DOI: <https://doi.org/10.3390/rs12172735>.

SOUZA, R. A. C. **Estudo fitoquímico das folhas e galhos de *Endlicheria paniculata* e avaliação das atividades biológicas dos extratos e neolignanais**. 2021. 331 f. Tese (Doutor) - Programa de Pós-graduação em Química, Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia,

SOWMYA, Y. A Review on the Human Oral Microflora. **Research & Reviews: Journal of Dental Sciences**, v. 4, n. 3, p. 1-5, 2016.

SPAMPINATO, C.; LEONARDI, D. Candida infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. **Biomed Research Internacional**, v. 2013, p. 204237, 2013 DOI: <https://10.1155/2013/204237>.

SPESSOTO, M. A.; FERREIRA, D. S.; CROTTI, A. E. M.; SILVA, M. L. A.; CUNHA, W. R. Evaluation of the analgesic activity of extracts of *Miconia rubiginosa* (Melastomataceae). **Phytomedicine**, v. 10, n. 6, p. 606-609, 2003 DOI: <https://doi.org/10.1078/094471103322331629>.

SRI CHARAN BINDU, B.; MISHRA, D. P.; NARAYAN, B. Inhibition of virulence of *Staphylococcus aureus* – a food borne pathogen – by squalene, a functional lipid.

**Journal of Functional Foods**, v. 18, p. 224-234, 2015 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jff.2015.07.008>.

SRI HARSHA, P. S. C.; LAVELLI, V.; SCARAFONI, A. Protective ability of phenolics from white grape vinification by-products against structural damage of bovine serum albumin induced by glycation. **Food Chemistry**, v. 156, p. 220-226, 2014 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2014.01.104>.

STALCUP, M. M. **Plantas de uso medicinal ou ritual numa feira livre no Rio de Janeiro, Brasil**. 2000. 212 f. Dissertação (Mestre) - Curso de Pós-Graduação em Ciências Biológicas (Botânica), Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2000.

STAROWICZ, M.; ZIELIŃSKI, H. Inhibition of Advanced Glycation End-Product Formation by High Antioxidant-Leveled Spices Commonly Used in European Cuisine. **Antioxidantes**, v. 8, n. 4, p. 1-12, 2019 DOI: <https://doi.org/10.3390/antiox8040100>.

STONE, R. D. Phylogeny and Circumscription of the Subfamily Olisbeoideae. In: GOLDENBERG, R. *et al.* **Systematics, Evolution, and Ecology of Melastomataceae**, Cham: Springer International Publishing, 2022. p. 167-192. DOI: 10.1007/978-3-030-99742-7\_6.

SUN, L.; WANG, Y.; MIAO, M. Inhibition of  $\alpha$ -amylase by polyphenolic compounds: Substrate digestion, binding interactions and nutritional intervention. **Trends in Food Science & Technology**, v. 104, p. 190-207, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.08.003>.

SUN, L.; WARREN, F. J.; GIDLEY, M. J. Natural products for glycaemic control: Polyphenols as inhibitors of alpha-amylase. **Trends in Food Science & Technology**, v. 91, p. 262-273, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2019.07.009>.

SÜNTAR, I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. **Phytochemistry Reviews**, v. 19, n. 5, p. 1199-1209, 2019 DOI: <https://10.1007/s11101-019-09629-9>.

SURESH, P. S.; KUMARI, S.; SAHAL, D.; SHARMA, U. Innate functions of natural products: A promising path for identification of novel therapeutics. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 260, n. 2023, p. 115748, 2023 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2023.115748>.

SVETAZ, L.; ZULJAN, F.; DERITA, M.; PETENATTI, E.; TAMAYO, G.; CÁCERES, A.; CECHINEL FILHO, V.; GIMÉNEZ, A.; PINZÓN, R.; ZACCHINO, S. A.; GUPTA, M. Value of the ethnomedical information for the discovery of plants with antifungal properties. A survey among seven Latin American countries. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 127, n. 1, p. 137-158, 2010 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.034>.

SYABANA, M. A.; YULIANA, N. D.; BATUBARA, I.; FARDIAZ, D.  $\alpha$ -glucosidase inhibitors from *Syzygium polyanthum* (Wight) Walp leaves as revealed by metabolomics and in silico approaches. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 282, p. 114618, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jep.2021.114618>.

TAKAGI, S.; MIURA, T.; ISHIBASHI, C.; KAWATA, T.; ISHIHARA, E.; GU, Y.; ISHIDA, T. Effect of Corosolic Acid on the Hydrolysis of Disaccharides. **Journal of Nutritional Science and Vitaminology**, v. 54, n. 3, p. 266-268, 2008 DOI: <https://10.3177/jnsv.54.266>.

TAKÓ, M.; KERÉKES, E. B.; ZAMBRANO, C.; KOTOGÁN, A.; PAPP, T.; KRISCH, J.; VÁGVÖLGYI, C. Plant Phenolics and Phenolic-Enriched Extracts as Antimicrobial Agents against Food-Contaminating Microorganisms. **Antioxidants (Basel)**, v. 9, n. 2, p. 1-21, 2020 DOI: <https://10.3390/antiox9020165>.

TALA, V. R. S.; CANDIDA DA SILVA, V.; RODRIGUES, C. M.; NKENGFACK, A. E.; CAMPANER DOS SANTOS, L.; VILEGAS, W. Characterization of Proanthocyanidins from *Parkia biglobosa* (Jacq.) G. Don. (Fabaceae) by Flow Injection Analysis — Electro spray Ionization Ion Trap Tandem Mass Spectrometry and Liquid Chromatography/Electrospray Ionization Mass Spectrometry. v. 18, n. 3, p. 2803-2820, 2013 DOI: <https://10.3390/molecules18032803>

TARAWNEH, A. H.; LEÓN, F.; IBRAHIM, M. A.; PETTAWAY, S.; MCCURDY, C. R.; CUTLER, S. J. Flavanones from *Miconia prasina*. **Phytochemistry Letters**, v. 7, p. 130-132, 2014 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phytol.2013.11.001>.

TEH, C. H.; NAZNI, W. A.; NURULHUSNA, A. H.; NORAZAH, A.; LEE, H. L. Determination of antibacterial activity and minimum inhibitory concentration of larval extract of fly via resazurin-based turbidometric assay. **BMC Microbiology**, v. 17, n. 1, p. 36, 2017 DOI: <https://10.1186/s12866-017-0936-3>.

TELES, R.; TELES, F.; FRIAS-LOPEZ, J.; PASTER, B.; HAFFAJEE, A. Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology. **Periodontol 2000**, v. 62, n. 1, p. 95-162, 2013 DOI: <https://10.1111/prd.12010>.

TEODORO, G. R.; ELLEPOLA, K.; SENEVIRATNE, C. J.; KOGA-ITO, C. Y. Potential Use of Phenolic Acids as Anti-*Candida* Agents: A Review. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 1420, 2015 DOI: <https://10.3389/fmicb.2015.01420>.

THORNALLEY, P. J. Use of aminoguanidine (Pimagedine) to prevent the formation of advanced glycation endproducts. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 419, n. 1, p. 31-40, 2003 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.abb.2003.08.013>.

THULASIRAM, H. V.; ERICKSON, H. K.; POULTER, C. D. Chimeras of two isoprenoid synthases catalyze all four coupling reactions in isoprenoid biosynthesis. **Science**, v. 316, n. 5821, p. 73-76, 2007 DOI: <https://10.1126/science.1137786>.

TOMA, A.; MAKONNEN, E.; MEKONNEN, Y.; DEBELLA, A.; ADISKWAATTANA, S. Intestinal  $\alpha$ -glucosidase and some pancreatic enzymes inhibitory effect of hydroalcoholic extract of *Moringa stenopetala* leaves. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 14, n. 180, p. 1-5, 2014 DOI: <https://10.1186/1472-6882-14-180>.

TOMAS, W. M.; BERLINCK, C. N.; CHIARAVALLI, R. M.; FAGGIONI, G. P.; STRÜSSMANN, C.; LIBONATI, R.; ABRAHÃO, C. R.; DO VALLE ALVARENGA, G.; DE FARIA BACELLAR, A. E.; DE QUEIROZ BATISTA, F. R.; BORNATO, T. S.; CAMILO, A. R. *et al.* Distance sampling surveys reveal 17 million vertebrates directly

killed by the 2020's wildfires in the Pantanal, Brazil. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1-8, 2021 DOI: <https://10.1038/s41598-021-02844-5>.

TORRES, N.; XAVIER, J.; GOULART, M.; ALVES, R.; FREITAS, R. The Chemistry of Advanced Glycation End-products. **Revista Virtual de Química**, v. 10, n. 2, p. 375-392, 2018 DOI: <https://10.21577/1984-6835.20180029>.

TUNDIS, R.; LOIZZO, M. R.; MENICHINI, F. Natural products as alpha-amylase and alpha-glucosidase inhibitors and their hypoglycaemic potential in the treatment of diabetes: an update. **Mini-Reviews in Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 4, p. 315-331, 2010 DOI: <https://10.2174/138955710791331007>.

ULLAH, H.; ALI, S. Classification of Anti-Bacterial Agents and Their Functions. In: KUMAVATH, R. N. **Antibacterial Agents**, India: IntechOpen, 2017. Cap. 1, p. 1-16. DOI: <https://DOI:10.5772/intechopen.68695>.

ULLOA ULLOA, C.; ALMEDA, F.; GOLDENBERG, R.; KADEREIT, G.; MICHELANGELI, F. A.; PENNEYS, D. S.; STONE, R. D.; VERANSO-LIBALAH, M. C. Melastomataceae: Global Diversity, Distribution, and Endemism. In: GOLDENBERG, R. *et al.* **Systematics, Evolution, and Ecology of Melastomataceae**, Cham: Springer International Publishing, 2022. Cap. 1, p. 3-28. DOI: 10.1007/978-3-030-99742-7\_1.

VALKO, M.; LEIBFRITZ, D.; MONCOL, J.; CRONIN, M. T. D.; MAZUR, M.; TELSER, J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry & Cell Biology**, v. 39, n. 1, p. 44-84, 2007 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2006.07.001>.

VAN RENSBURG, W.; LAUBSCHER, W. E.; RAUTENBACH, M. High throughput method to determine the surface activity of antimicrobial polymeric materials. **MethodsX**, v. 8, p. 1-13, 2021 DOI: <https://10.1016/j.mex.2021.101593>.

VASCONCELOS, M. A.; FERREIRA DDA, S.; ANDRADE E SILVA, M. L.; VENEZIANI, R. C.; CUNHA, W. R. Analgesic effects of crude extracts of *Miconia albicans* (Melastomataceae). **Bolletino chimico farmaceutico**, v. 142, n. 8, p. 333-335, 2003.

VELICHKOVA, S.; FOUBERT, K.; PIETERS, L. Natural Products as a Source of Inspiration for Novel Inhibitors of Advanced Glycation Endproducts (AGEs) Formation. **Planta Medica**, v. 87, n. 10-11, p. 780-801, 2021 DOI: <https://10.1055/a-1527-7611>.

VELOSO, D. J.; ABRÃO, F.; MARTINS, C. H. G.; BRONZATO, J. D.; GOMES, B. P. F. A.; HIGINO, J. S.; SAMPAIO, F. C. Potential antibacterial and anti-halitosis activity of medicinal plants against oral bacteria. **Archives of Oral Biology**, v. 110, p. 104585, 2020 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2019.104585>.

VIEGAS, F. P. D.; DE CASTRO, A. T.; CASTRO, A. P.; SIQUEIRA, Í.; ROSA, W.; ESPURI, P. F.; COELHO, L. F. L.; MARQUES, M. J.; SOARES, M. G. *In vitro* schistosomicidal activity of the crude extract, fractions and Primin, the major active benzoquinone constituent from the leaves of *Miconia willdenowii* (Melastomaceae).



**South African Journal of Botany**, v. 111, p. 365-370, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2017.04.008>.

VIEGAS, F. P. D.; ESPURI, P. F.; OLIVER, J. C.; SILVA, N. C.; DIAS, A. L. T.; MARQUES, M. J.; SOARES, M. G. Leishmanicidal and antimicrobial activity of primin and primin-containing extracts from *Miconia willdenowii*. **Fitoterapia**, v. 138, p. 104297, 2019 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2019.104297>.

VIEIRA, B.; AZEVEDO, M. M. D. Plantas Medicinais da Mata Atlântica na Comunidade Brejal, Distrito de Posse, Petrópolis, RJ, Brasil. **Diversidade e Gestão**, v. 3, n. 1, p. 94-100, 2019.

VIHAKAS, M. **Flavonoids and other phenolic compounds: characterization and interactions with lepidopteran and sawfly larvae** 2014. 78 f. (Doutorado) - Department of Chemistry, University of Turku Finlândia, 2014.

WAGNER, H.; BLADT, S. **Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas**. 2. ed. Berlin: Springer, 1996. 384 p.

WANG, S.; ALSEEKH, S.; FERNIE, A. R.; LUO, J. The Structure and Function of Major Plant Metabolite Modifications. **Molecular Plant**, v. 12, n. 7, p. 899-919, 2019 DOI: <https://10.1016/j.molp.2019.06.001>.

WANG, Z.; YANG, L. Turning the Tide: Natural Products and Natural-Product-Inspired Chemicals as Potential Counters to SARS-CoV-2 Infection. **Frontiers in Pharmacology**, v. 11, n. 1013, p. 2-12, 2020 DOI: <https://10.3389/fphar.2020.01013>.

WHO -World Health Organization. Traditional medicine strategy: 2014-2023. [2013]. Disponível em: <<https://www.who.int/publications/i/item/9789241506096>>. Acesso em: 02 sept. de 2023.

XIAO, J.; NI, X.; KAI, G.; CHEN, X. A Review on Structure–Activity Relationship of Dietary Polyphenols Inhibiting  $\alpha$ -Amylase. **Critical Reviews in Food Science and Nutrition**, v. 53, n. 5, p. 497-506, 2013 DOI: <https://10.1080/10408398.2010.548108>.

XIONG, P.; QIN, S.-H.; LI, K.-L.; LIU, M.-J.; ZHU, L.; PENG, J.; SHI, S.-L.; TANG, S.-N.; TIAN, A.-P.; CAI, W. Identification of the tannins in traditional Chinese medicine *Paeoniae Radix Alba* by UHPLC-Q-Exactive Orbitrap MS. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 14, n. 11, p. 103398, 2021 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arabjc.2021.103398>.

XU, D. P.; LI, Y.; MENG, X.; ZHOU, T.; ZHOU, Y.; ZHENG, J.; ZHANG, J. J.; LI, H. B. Natural Antioxidants in Foods and Medicinal Plants: Extraction, Assessment and Resources. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 1, p. 1-32, 2017 DOI: <https://10.3390/ijms18010096>.

XU, L.; LI, Y.; DAI, Y.; PENG, J. Natural products for the treatment of type 2 diabetes mellitus: Pharmacology and mechanisms. **Pharmacological Research**, v. 130, p. 451-465, 2018 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.01.015>.

XU, S.; WANG, G.; PENG, W.; XU, Y.; ZHANG, Y.; GE, Y.; JING, Y.; GONG, Z. Corosolic acid isolated from *Eriobotrya japonica* leaves reduces glucose level in

human hepatocellular carcinoma cells, zebrafish and rats. **Scientific Reports**, v. 9, n. 1, p. 4388, 2019 DOI: <https://10.1038/s41598-019-40934-7>.

YAMAGISHI, S. I. Advanced Glycation End-Products. In: MALOY, S.; HUGHES, K. **Brenner's Encyclopedia of Genetics (Second Edition)**, San Diego: Academic Press, 2013. p. 36-38. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-374984-0.00476-9>.

YAN, L.; YIN, P.; MA, C.; LIU, Y. Method development and validation for pharmacokinetic and tissue distributions of ellagic acid using ultrahigh performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry (UPLC-MS/MS). **Molecules (Basel, Switzerland)**, v. 19, n. 11, p. 18923-18935, 2014 DOI: <https://10.3390/molecules191118923>.

YANG, J. J.; YU, D.; WEN, W.; SAITO, E.; RAHMAN, S.; SHU, X.-O.; CHEN, Y.; GUPTA, P. C.; GU, D.; TSUGANE, S.; XIANG, Y.-B.; GAO, Y.-T. *et al.* Association of Diabetes With All-Cause and Cause-Specific Mortality in Asia: A Pooled Analysis of More Than 1 Million Participants. **JAMA Network Open**, v. 2, n. 4, p. 1-14, 2019 DOI: <https://10.1001/jamanetworkopen.2019.2696>.

YANG, L.; XIAN, D.; XIONG, X.; LAI, R.; SONG, J.; ZHONG, J. Proanthocyanidins against Oxidative Stress: From Molecular Mechanisms to Clinical Applications. **Biomed Research Internacional**, v. 2018, p. 8584136, 2018 DOI: <https://10.1155/2018/8584136>.

ZHANG, B.-W.; XING, Y.; WEN, C.; YU, X.-X.; SUN, W.-L.; XIU, Z.-L.; DONG, Y.-S. Pentacyclic triterpenes as  $\alpha$ -glucosidase and  $\alpha$ -amylase inhibitors: Structure-activity relationships and the synergism with acarbose. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 27, n. 22, p. 5065-5070, 2017 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2017.09.027>.

ZHANG, J.; LI, C.; WANG, G.; CAO, J.; YANG, X.; LIU, X.; SUN, L.  $\alpha$ -Amylase inhibition of a certain dietary polyphenol is predominantly affected by the concentration of  $\alpha$ -1, 4-glucosidic bonds in starchy and artificial substrates. **Food Research International**, v. 157, p. 111210, 2022 DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111210>.

ZHANG, Q.-W.; LIN, L.-G.; YE, W.-C. Techniques for extraction and isolation of natural products: a comprehensive review. **Chinese Medicine**, v. 13, n. 1, p. 13-20, 2018 DOI: <https://10.1186/s13020-018-0177-x>.

ZHANG, S.; XIAO, L.; LV, L.; SANG, S. Trapping Methylglyoxal by Myricetin and Its Metabolites in Mice. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 68, n. 35, p. 9408-9414, 2020a DOI: <https://10.1021/acs.jafc.0c03471>.

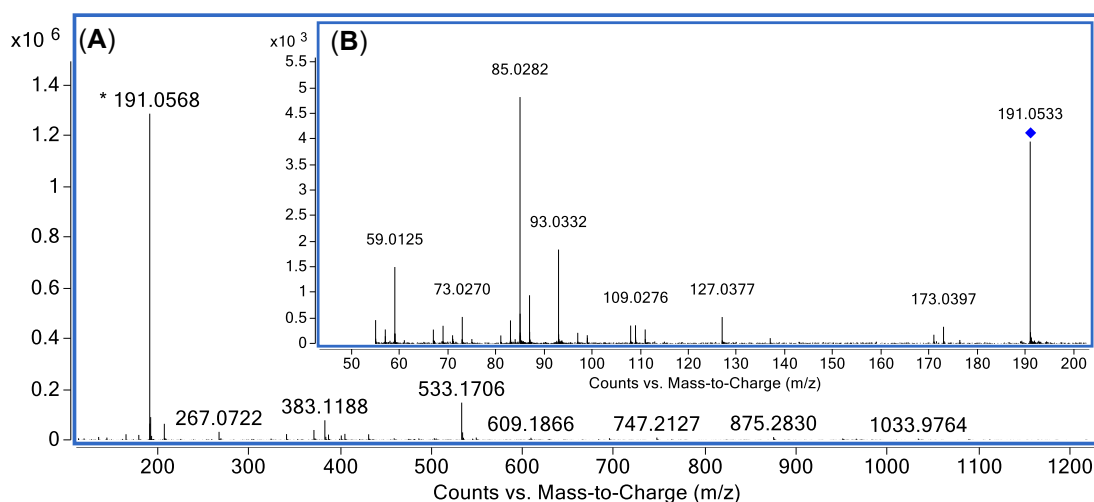
ZHANG, X.; LI, G.; WU, D.; YU, Y.; HU, N.; WANG, H.; LI, X.; WU, Y. Emerging strategies for the activity assay and inhibitor screening of alpha-glucosidase. **Food & Function**, v. 11, n. 1, p. 66-82, 2020b DOI: <https://10.1039/C9FO01590F>.

ZHANG, Z.; ELSOHLI, H. N.; LI, X.-C.; KHAN, S. I.; BROEDEL, S. E.; RAULLI, R. E.; CIHLAR, R. L.; WALKER, L. A. Flavanone Glycosides from *Miconia trailii*. **Journal of Natural Products**, v. 66, n. 1, p. 39-41, 2003 DOI: <https://10.1021/np020429z>.

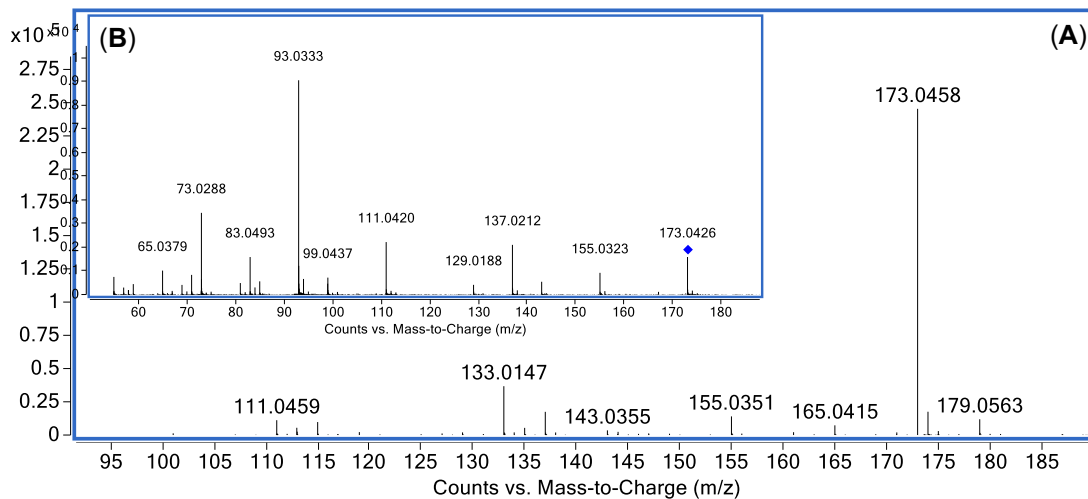
ZHU, B.; MACLEOD, L. C.; KITTEN, T.; XU, P. Streptococcus sanguinis biofilm formation & interaction with oral pathogens. **Future Microbiol**, v. 13, n. 8, p. 915-932, 2018 DOI: <https://10.2217/fmb-2018-0043>.

## APÊNDICE A

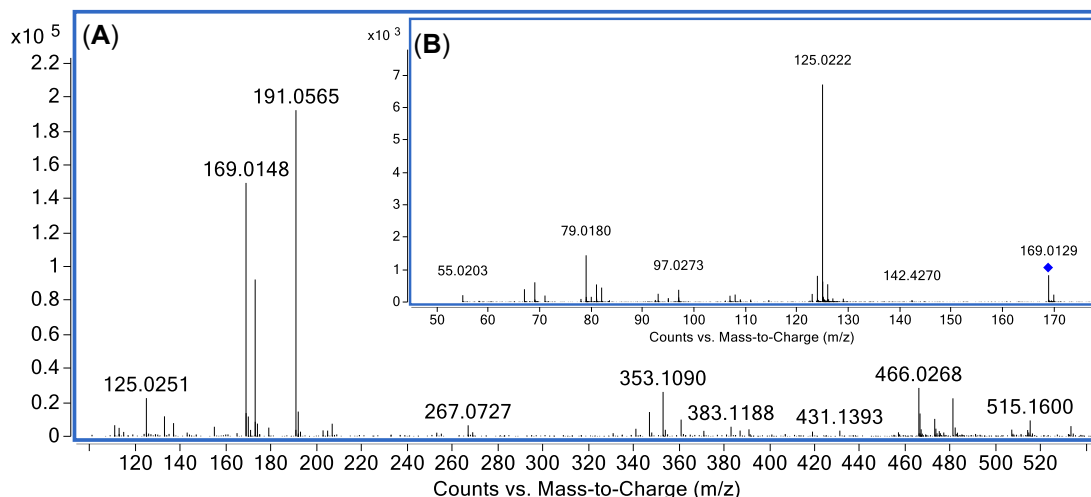
Espectros de massas em alta resolução e EM/EM dos compostos identificados nas espécies *M. fallax*, *M. rubiginosa*, *M. affinis*, *M. cuspidata* e partições PAE9 e PB9.



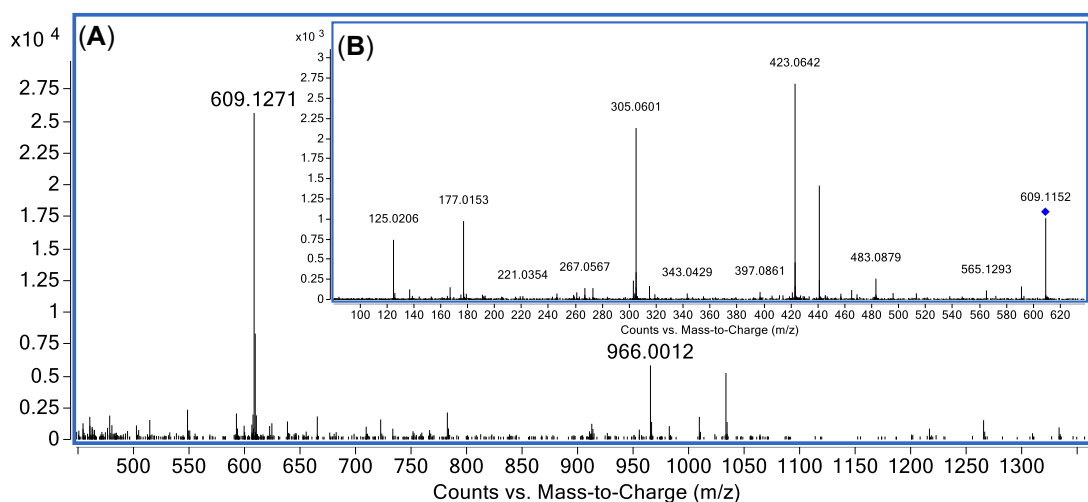
Espectro de massas do composto (108) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  191,0568  $[M - H]^-$  ( $t_R$  1,16 min) (B) EM/EM 20 eV.



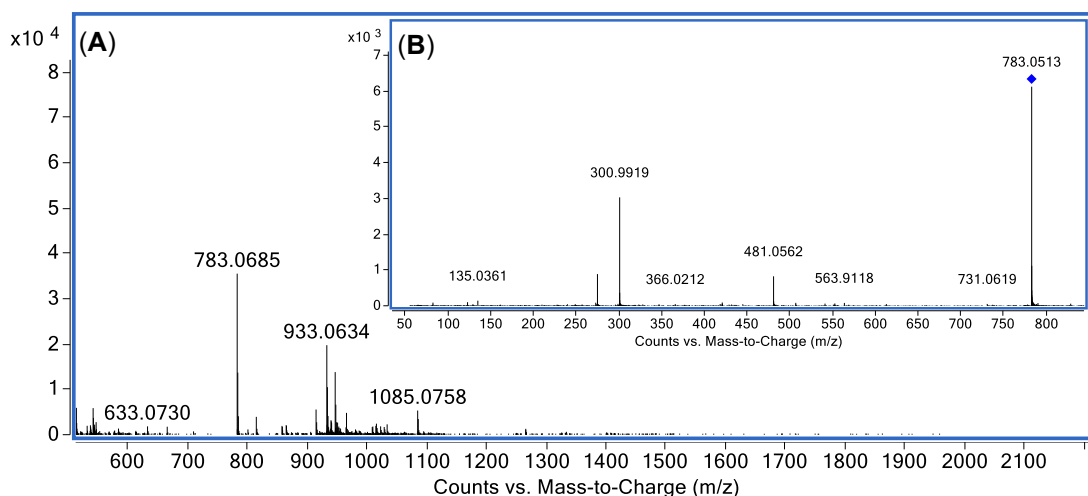
Espectro de massas do composto (109) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  173,0458  $[M - H]^-$  ( $t_R$  1,31 min) (B) EM/EM 10 eV.



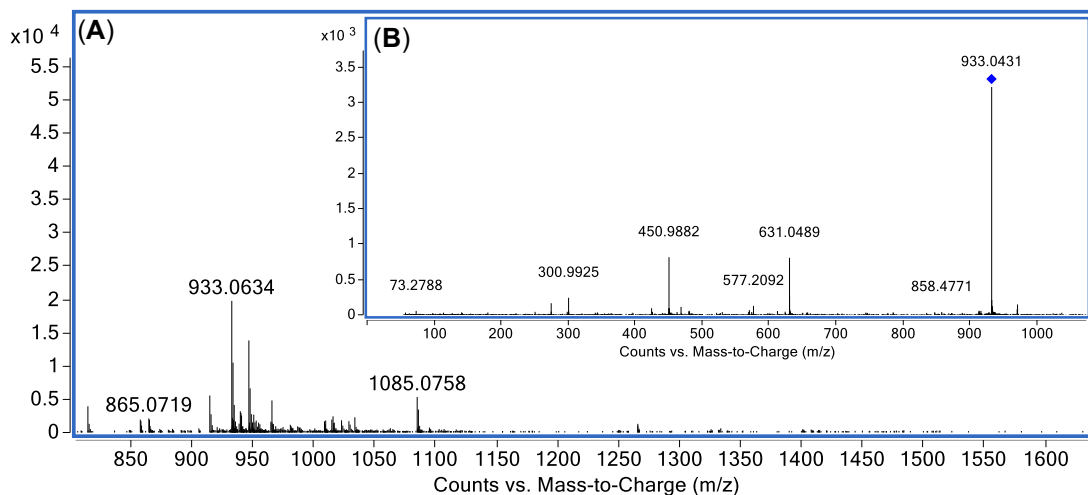
Espectro de massas do composto (17) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  169,0148  $[M - H]^-$  ( $t_R$  2,06 min) (B) EM/EM 15 eV.



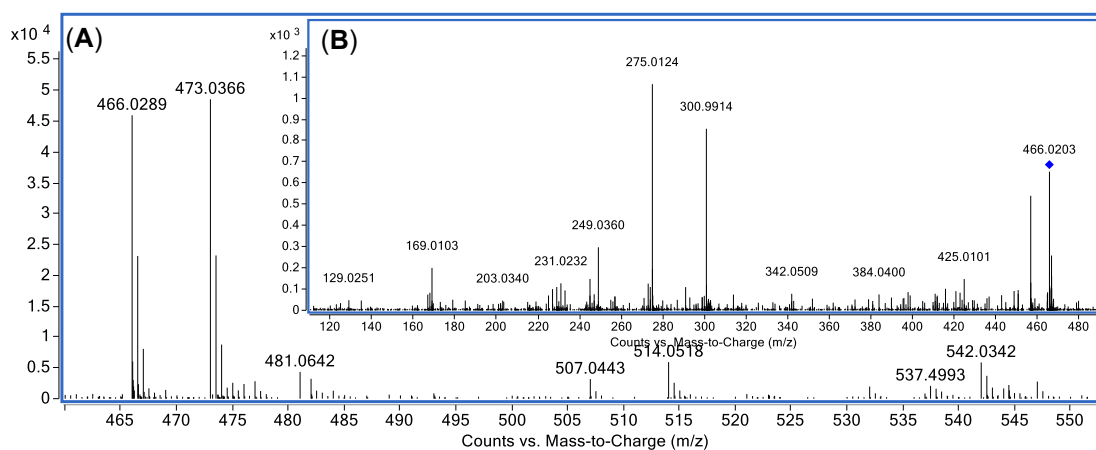
Espectro de massas do composto (110) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  609,1271  $[M - H]^-$  ( $t_R$  2,10 min) (B) EM/EM 20 eV.



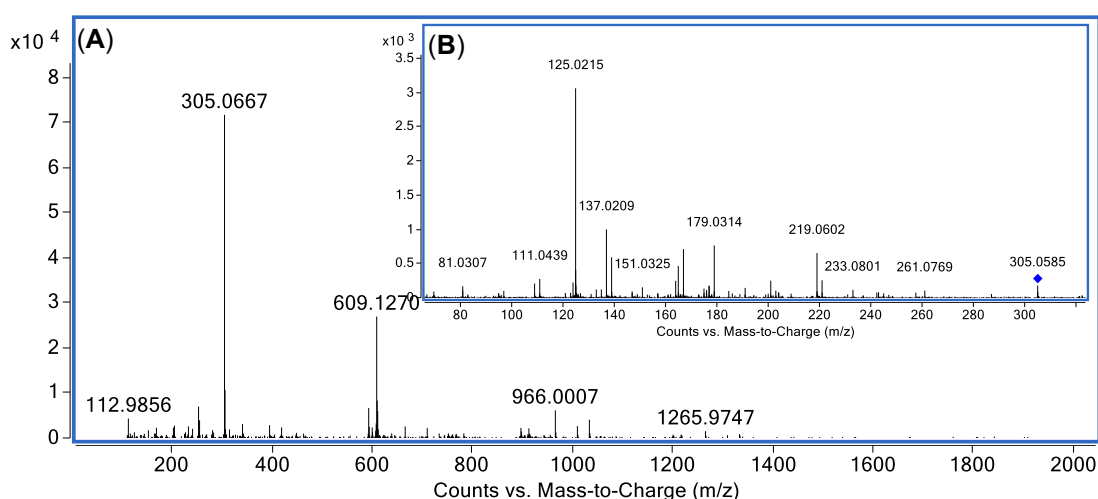
Espectro de massas do composto (111) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  783,0685  $[M - H]^-$  ( $t_R$  2,52 min) (B) EM/EM 30 eV.



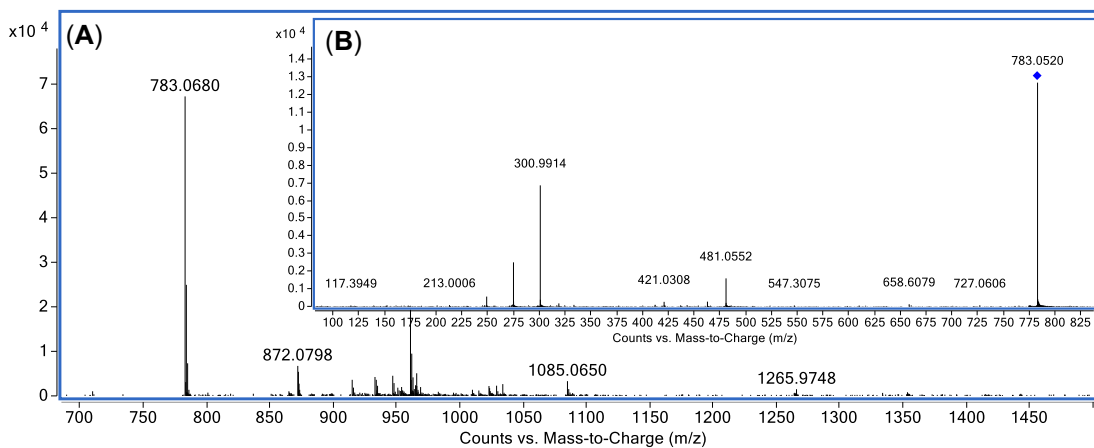
Espectro de massas do composto (112) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  933,0634  $[M - H]^-$  ( $t_R$  2,52 min) (B) EM/EM 30 eV.



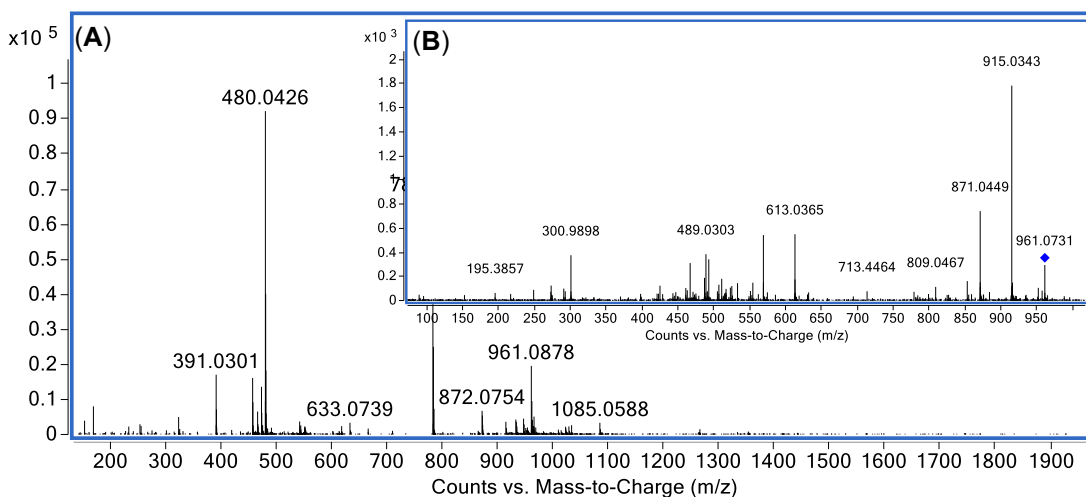
Espectro de massas do composto (112) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  466,0289  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  2,52 min) (B) EM/EM 20 eV.



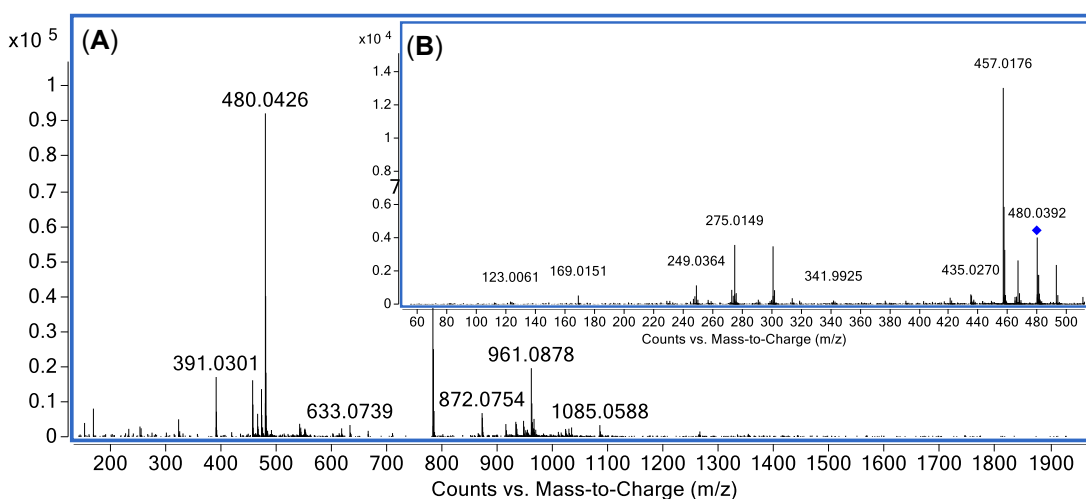
Espectro de massas do composto (113) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  305,0667  $[M - H]^-$  ( $t_R$  2,94 min) (B) EM/EM 20 eV.



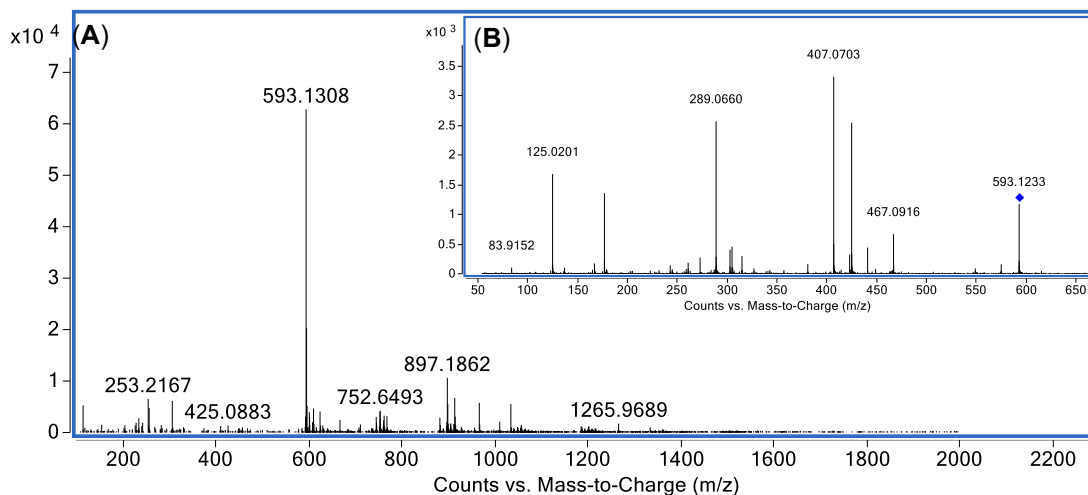
Espectro de massas do composto **(114)** obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  783,0680  $[M - H]^-$  ( $t_R$  3,51 min) (B) EM/EM 30 eV.



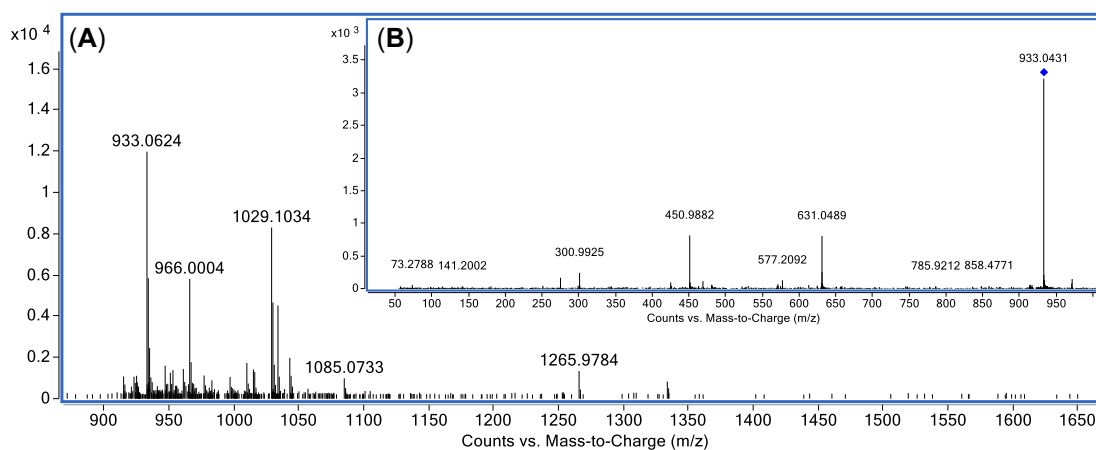
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  961,0878  $[M - H]^-$  ( $t_R$  3,51 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 30 eV.



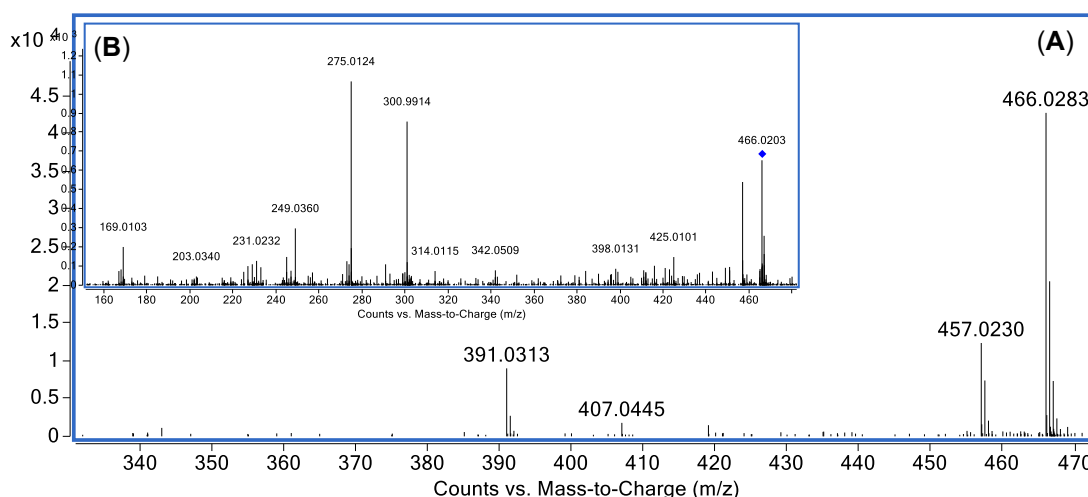
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  480,0426  $[M - H]^{2-}$  ( $t_R$  3,51 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 15 eV.



Espectro de massas do composto (115) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  593,1308  $[M - H]^-$  ( $t_R$  3,75 min) (B) EM/EM 20 eV.

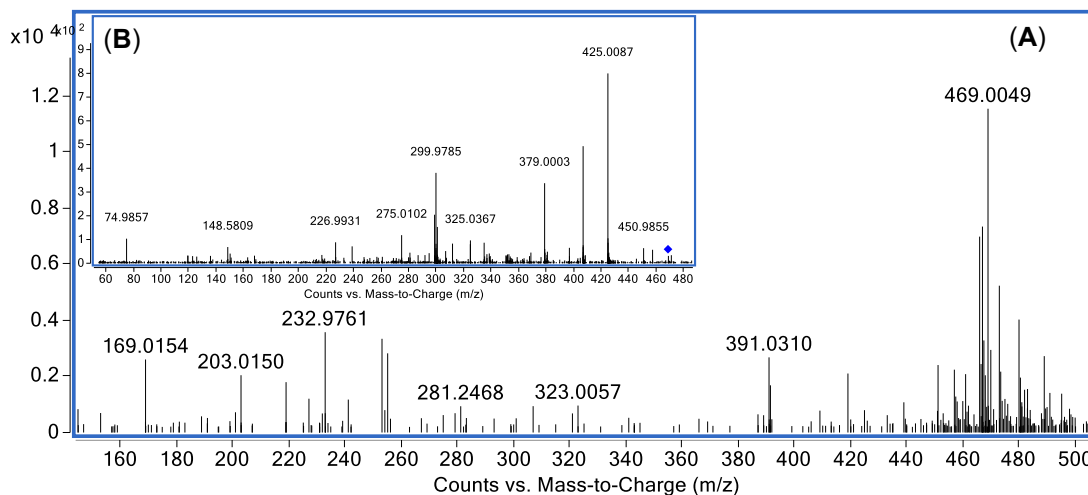


Espectro de massas do composto (116) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  933,0624  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,09 min) (B) EM/EM 30 eV.

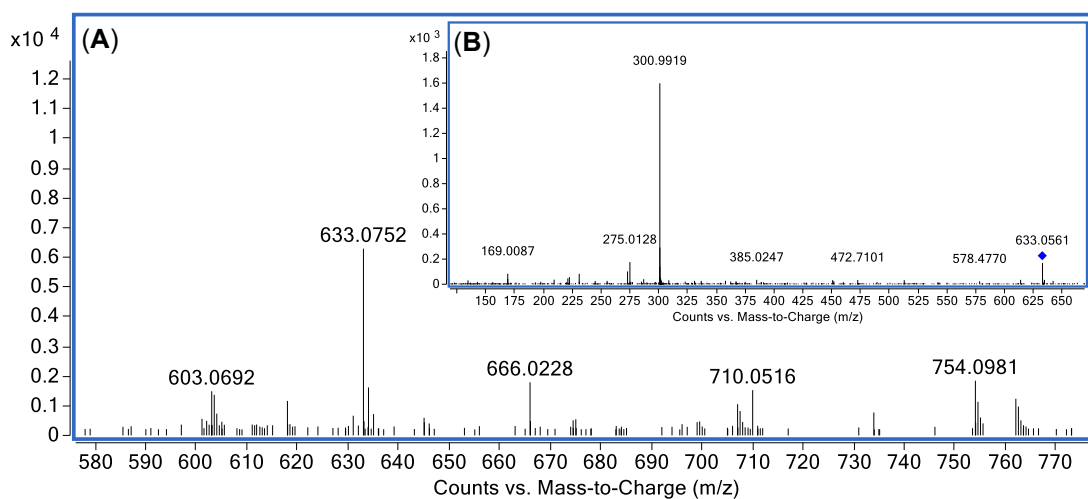


Espectro de massas do composto (116) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  466,0283  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  4,09 min) (B) EM/EM 20 eV.

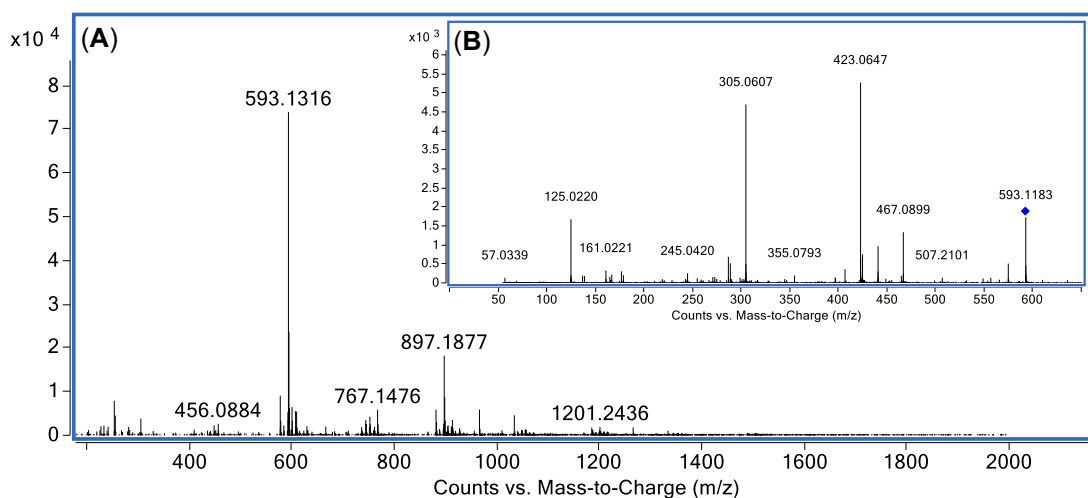




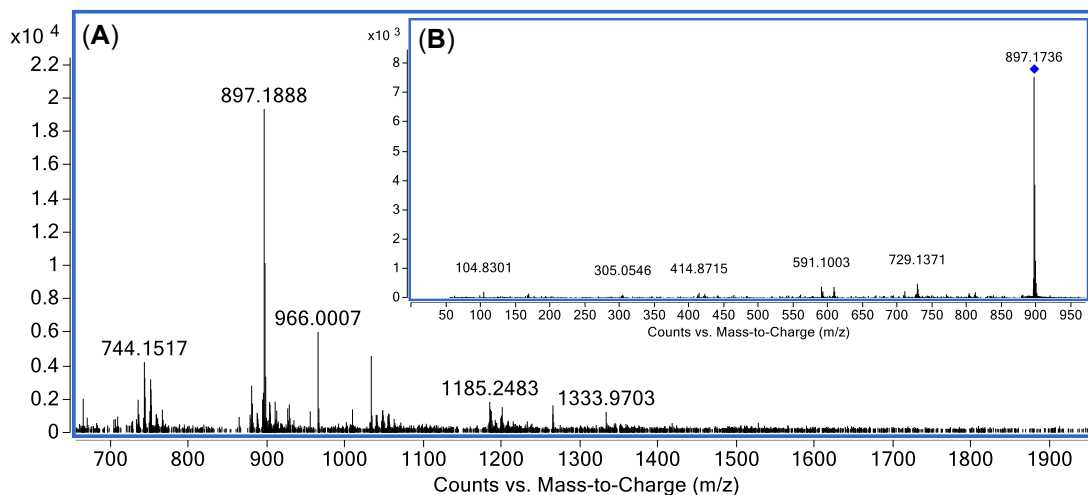
Espectro de massas do composto (**117**) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  469,0049  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,22 min) (B) EM/EM 30 eV.



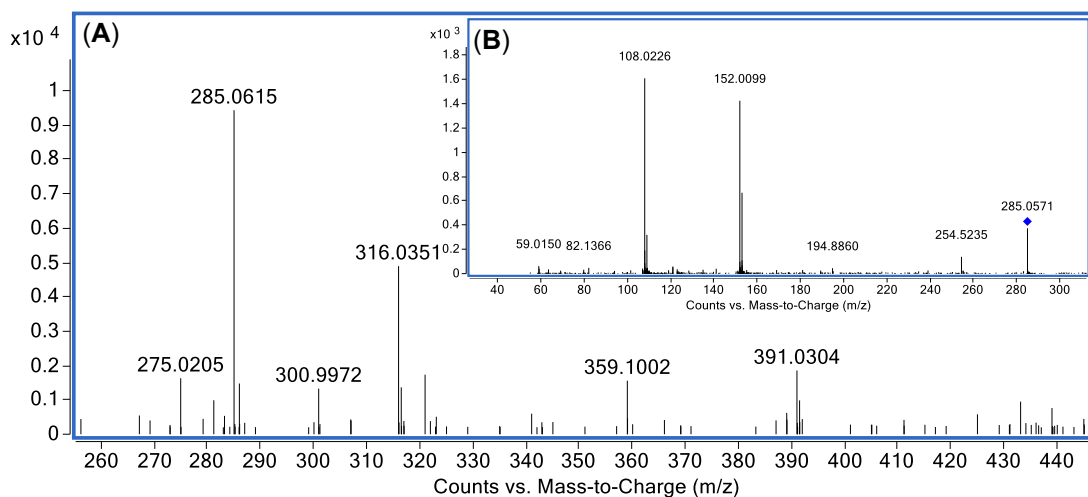
Espectro de massas do composto (**118**) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  633,0752  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,22 min) (B) EM/EM 30 eV.



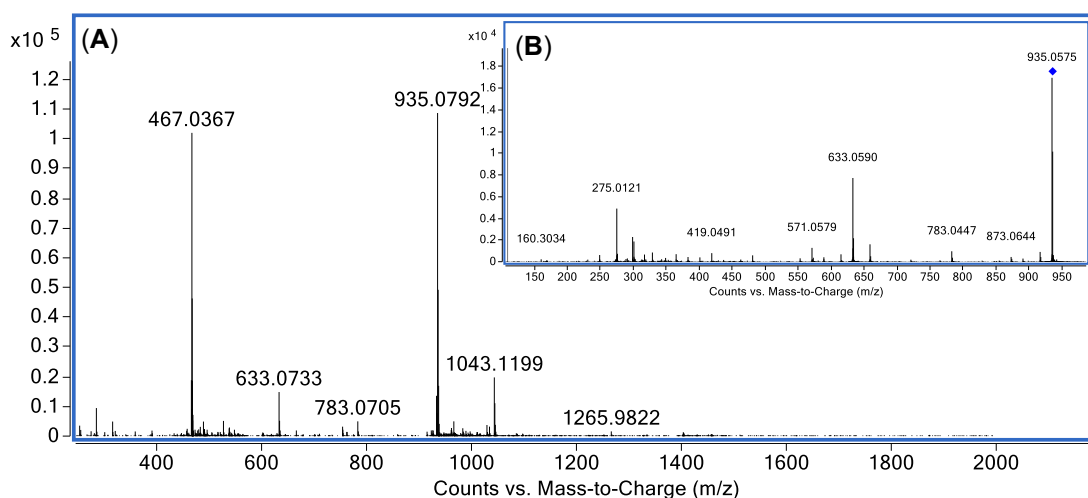
Espectro de massas do composto (**119**) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  593,1316  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,22 min) (B) EM/EM 20 eV.



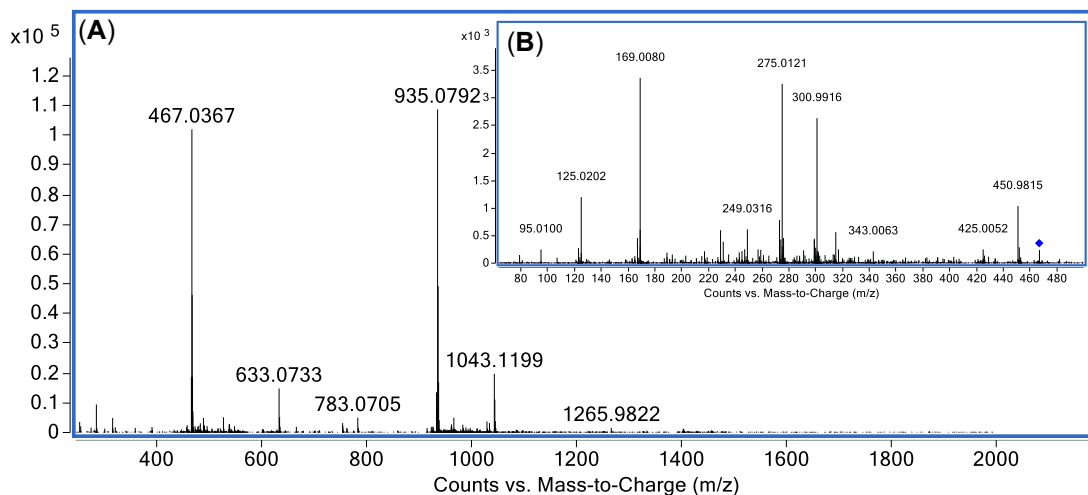
Espectro de massas do composto (120) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  897,1888  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,22 min) (B) EM/EM 15 eV.



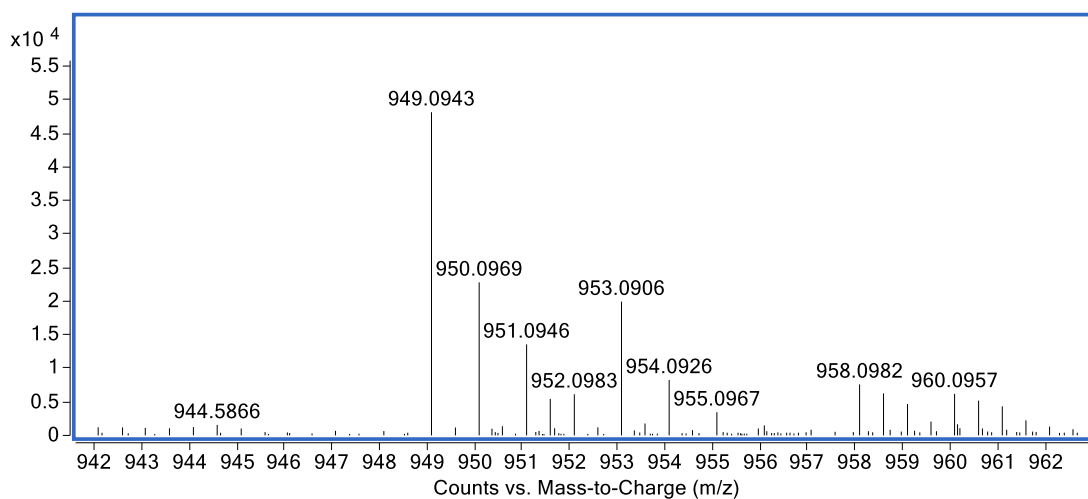
Espectro de massas do composto (121) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  285,0615  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,41 min) (B) EM/EM 20 eV.



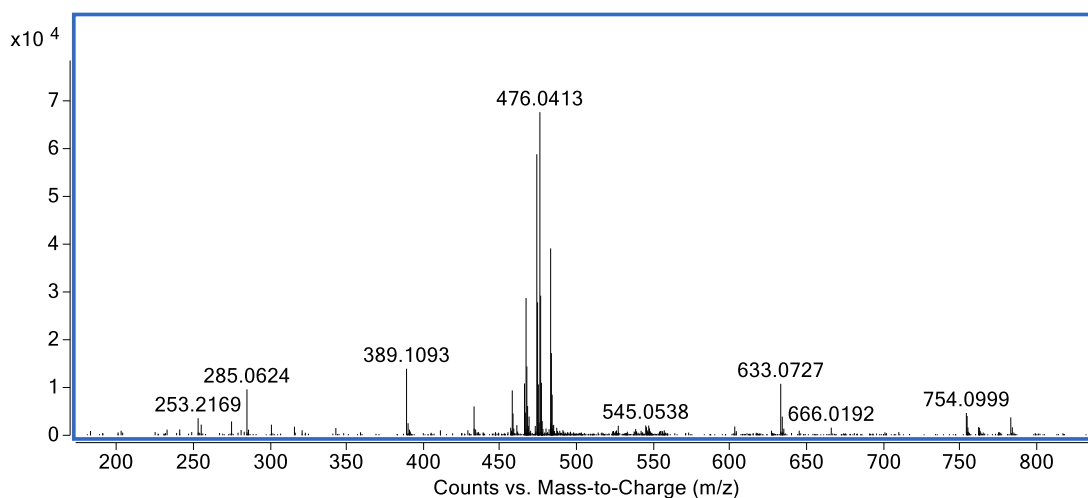
Espectro de massas do composto (62) ou (122) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  935,072  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,41 min) (B) EM/EM 30 eV.



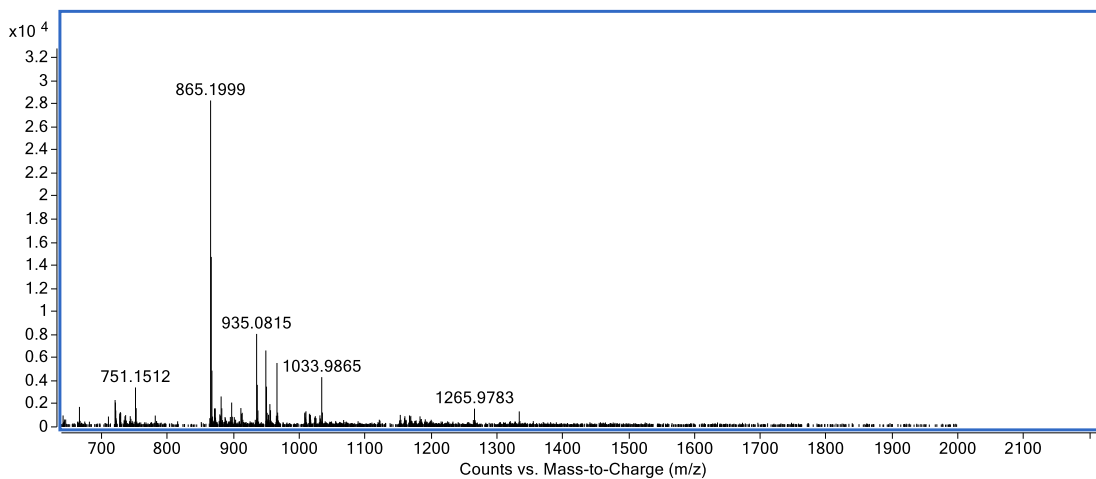
Espectro de massas do composto (**62**) ou (**122**) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  467,0367  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,41 min) (B) EM/EM 25 eV.



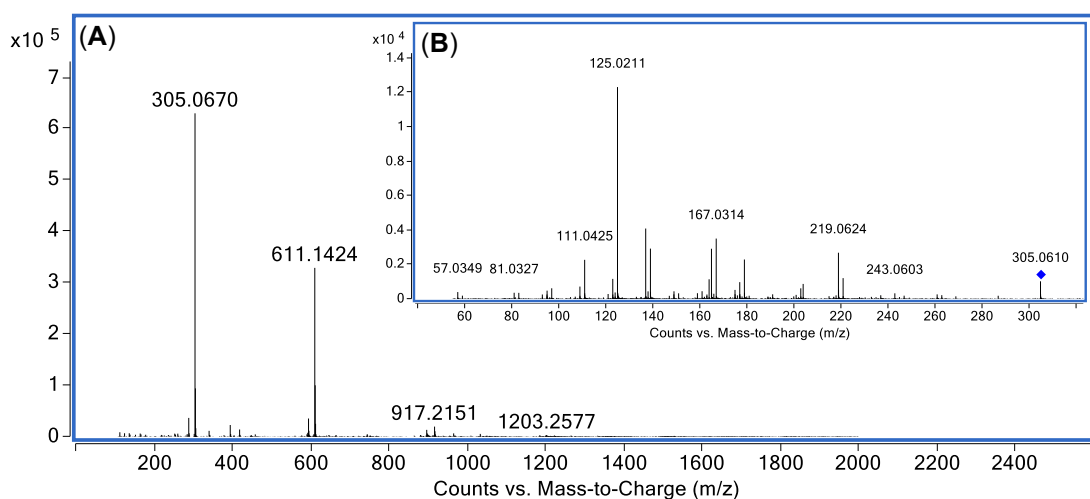
Espectro de massas do composto (**123**) obtido do EE de *M. cuspidata*  $m/z$  953,0906  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,57 min).



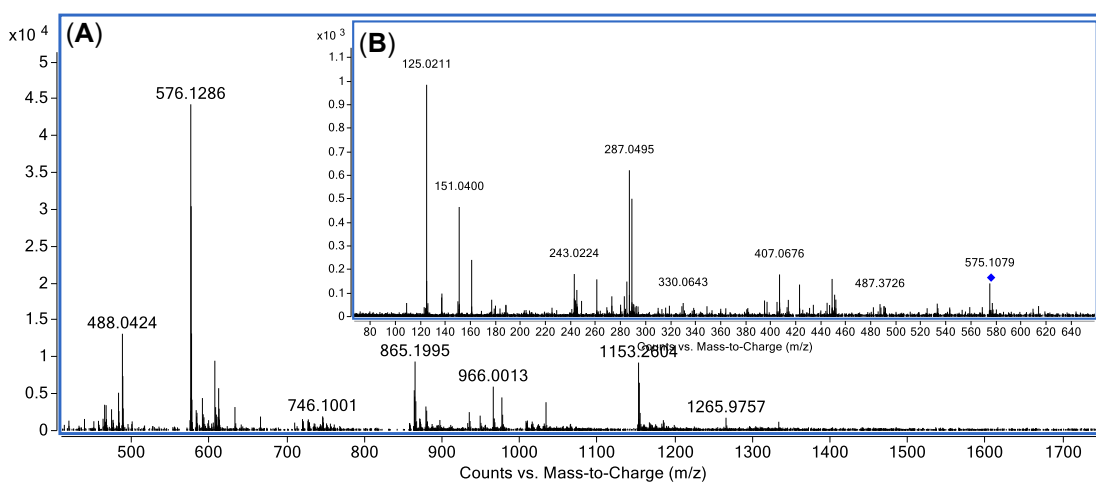
Espectro de massas do composto (**123**) obtido do EE de *M. cuspidata*  $m/z$  476,0413  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  4,57 min).



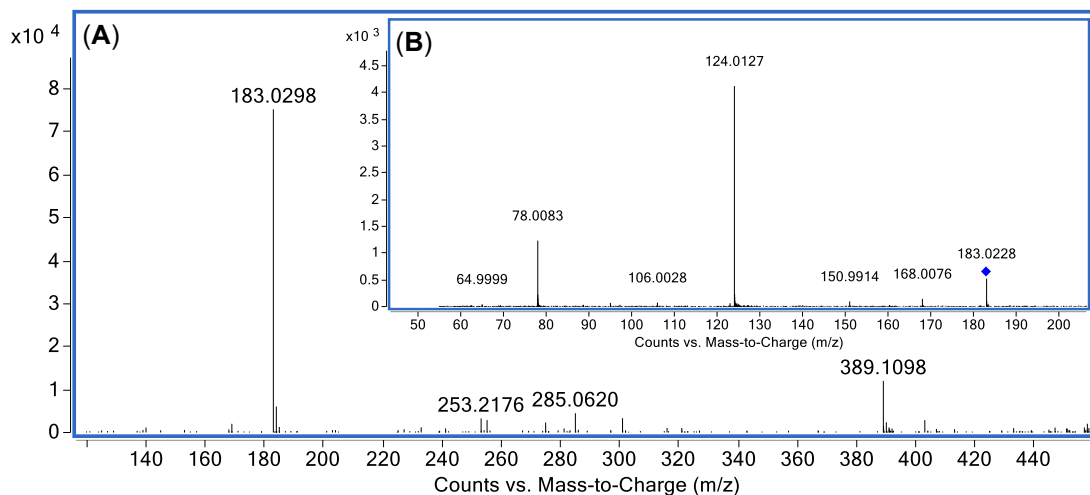
Espectro de massas do composto (124) obtido do EE de *M. rubiginosa*  $m/z$  865,1999  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,57 min).



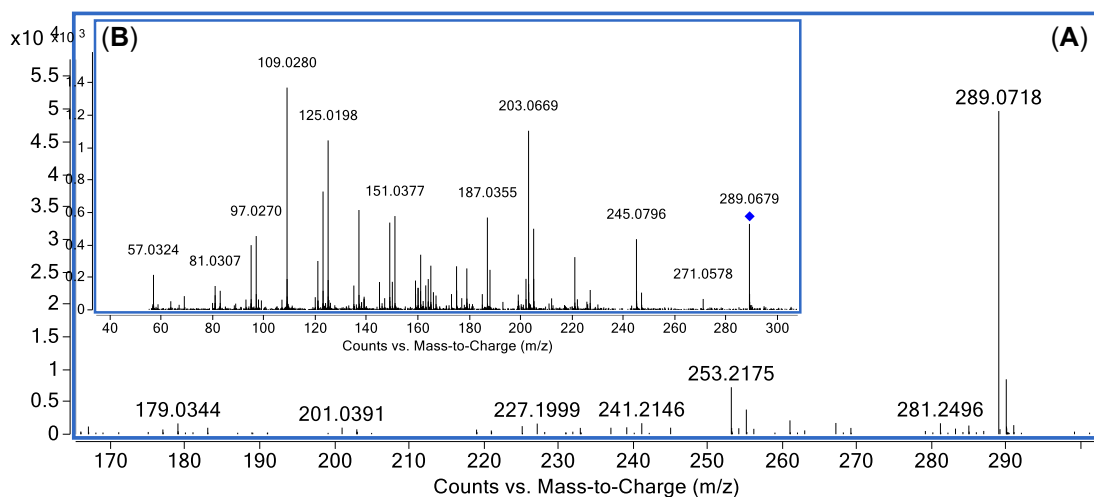
Espectro de massas do composto (125) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  305,0670  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,67 min) (B) EM/EM 20 eV.



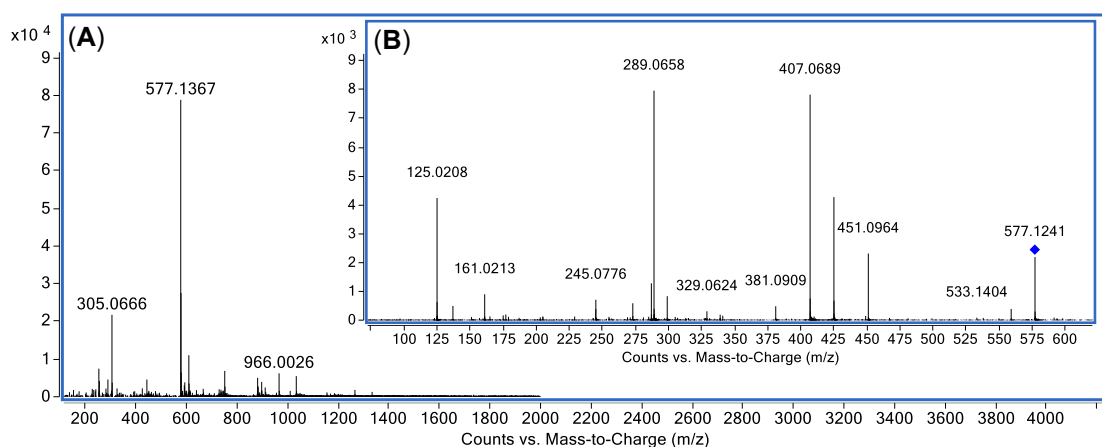
Espectro de massas do composto (126) obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  1153,2604  $[M - H]^-$  e  $m/z$  576,1286  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  4,69 min) (B) EM/EM 20 eV.



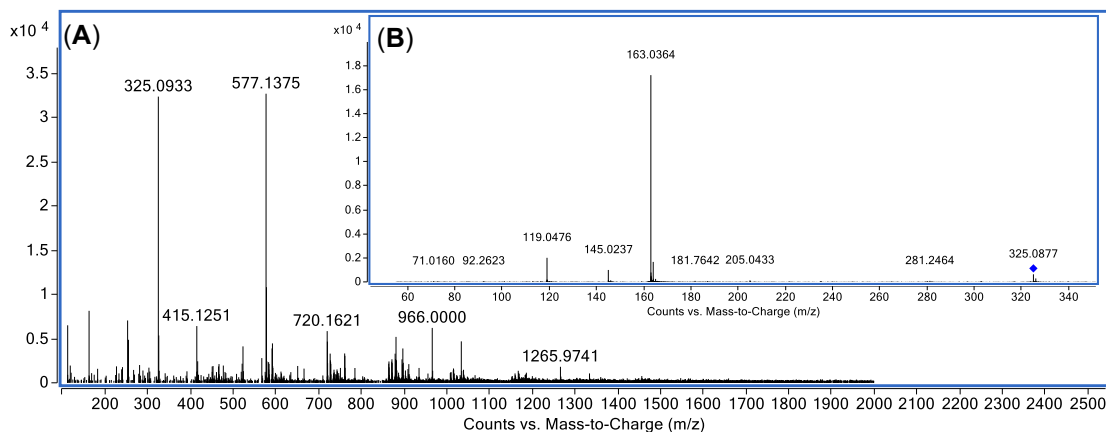
Espectro de massas do composto (**127**) obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  183,0298  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,70 min) (B) EM/EM 20 eV.



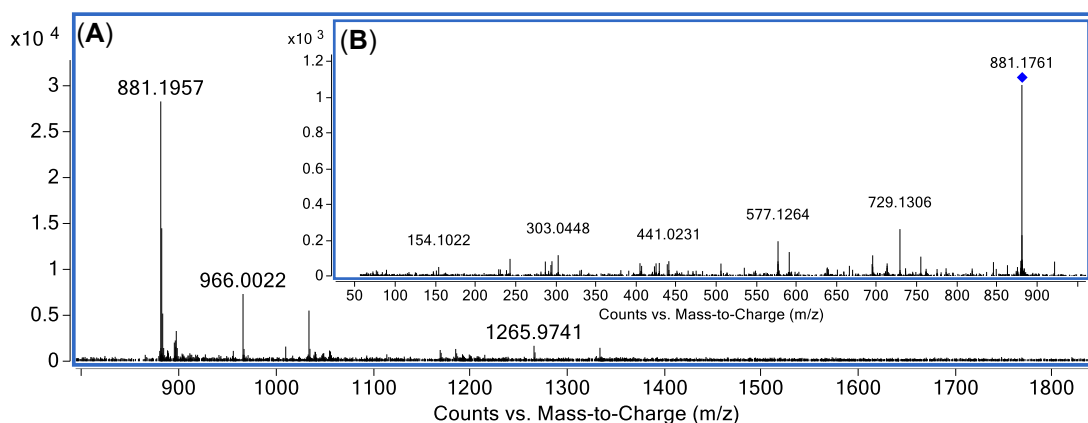
Espectro de massas do composto (**128**) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  289,0718  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,79 min) (B) EM/EM 20 eV.



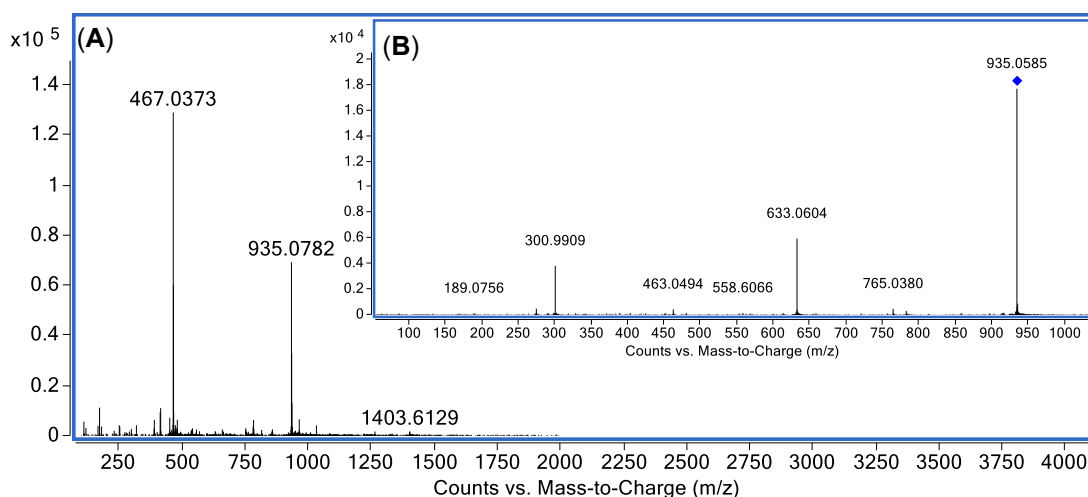
Espectro de massas do composto (**129**) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  577,1367  $[M - H]^-$  ( $t_R$  4,99 min) (B) EM/EM 20 eV.



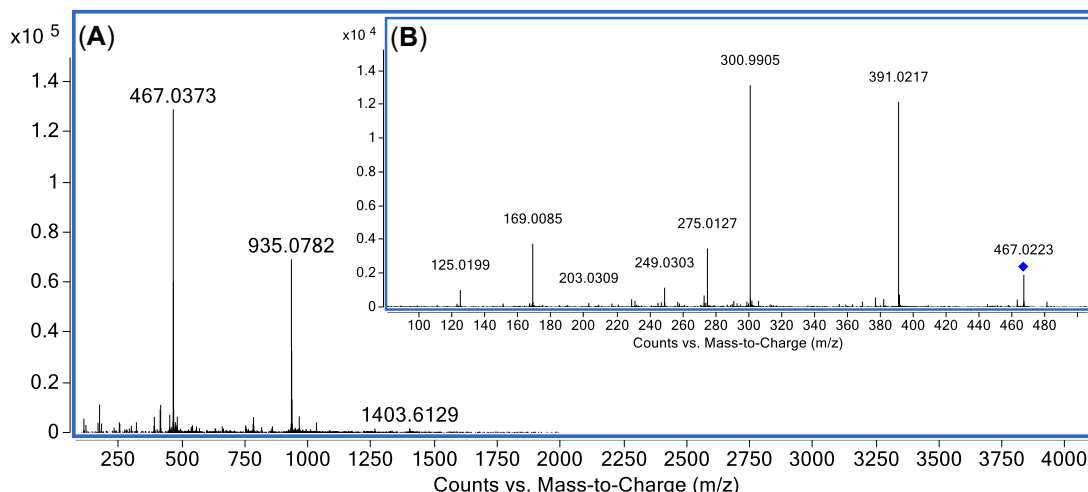
Espectro de massas do composto (130) obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  325,0933  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,07 min) (B) EM/EM 10 eV.



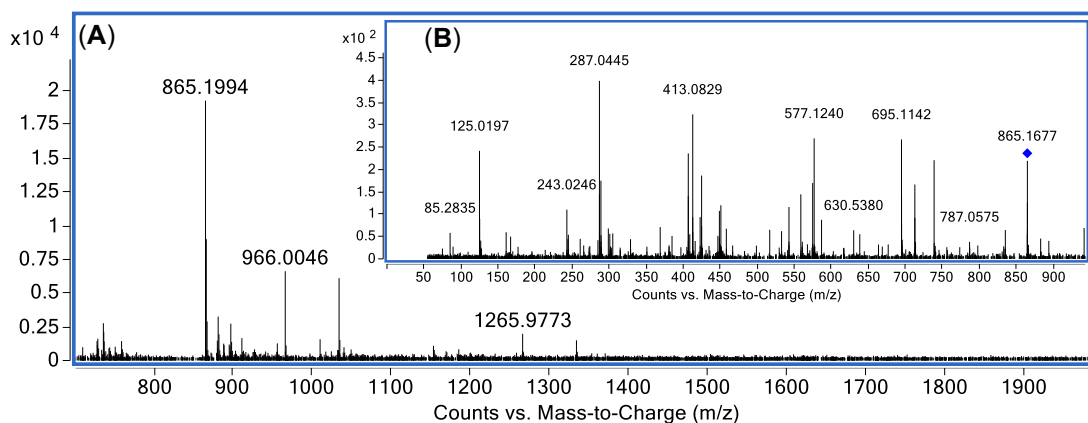
Espectro de massas do composto (131) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  881,1957  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,12 min) (B) EM/EM 20 eV.



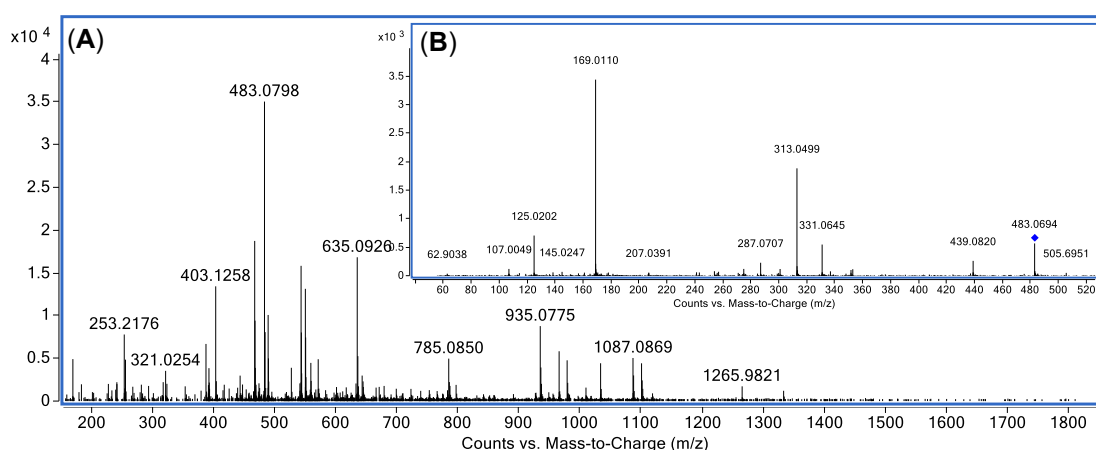
Espectro de massas do composto casuarictina (62) ou casuarinina (122) II obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  935,07282  $[M - 2H]^-$  ( $t_R$  5,14 min) (B) EM/EM 30 eV.



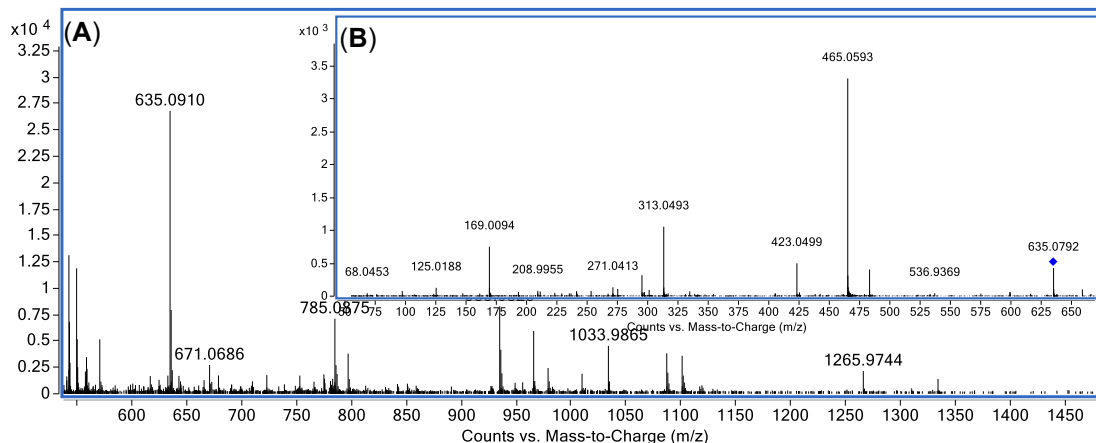
Espectro de massas do composto casuarictina (**62**) ou casuarinina (**122**) II obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  467,0373  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  5,14 min) (B) EM/EM 20 eV.



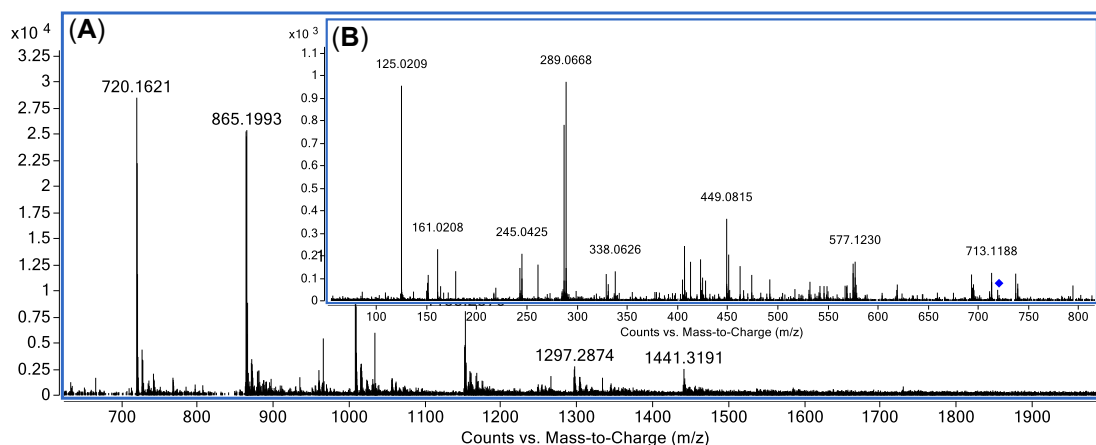
Espectro de massas do composto (**132**) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  865,1994  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,32 min) (B) EM/EM 30 eV.



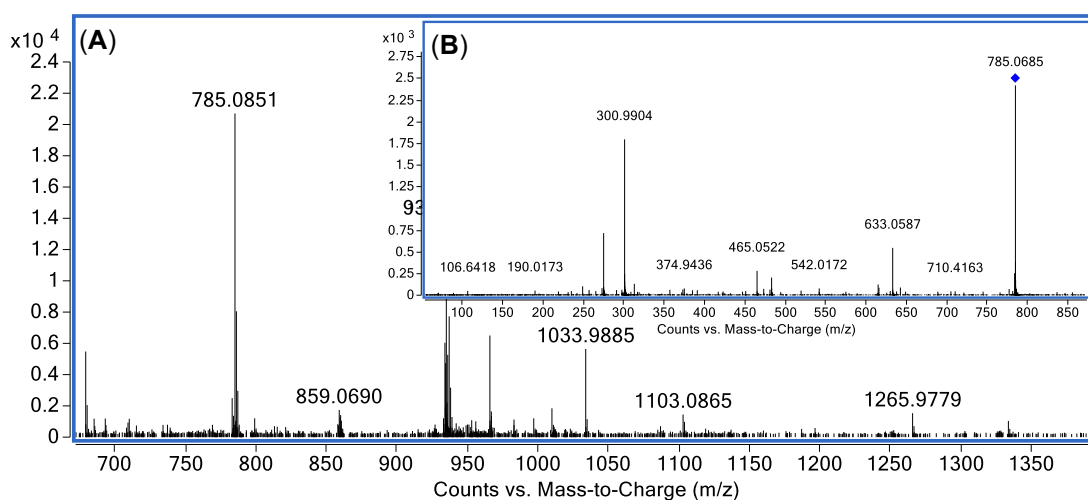
Espectro de massas do composto (**133**) obtido do EE de *M. affinis* (A) EM-ESI  $m/z$  483,0798  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,39 min) (B) EM/EM 25 eV.



Espectro de massas do composto **(134)** obtido do EE de *M. affinis* (A) EM-ESI  $m/z$  635,0910  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,42 min) (B) EM/EM 30 eV.

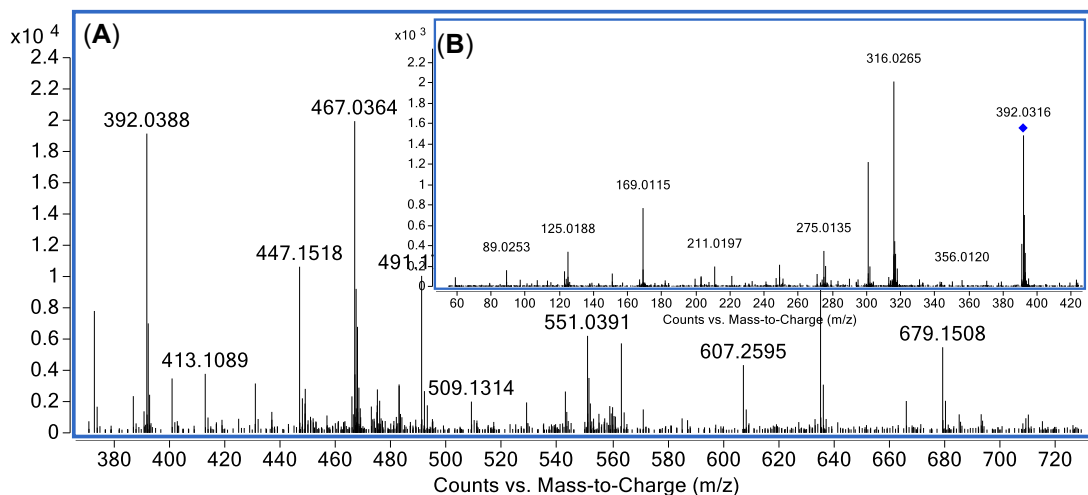


Espectro de massas do composto **(135)** obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  1441,3191  $[M - H]^-$  e  $m/z$  720,1621  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  5,44 min) (B) EM/EM do  $m/z$  720,1621 em 25 eV.

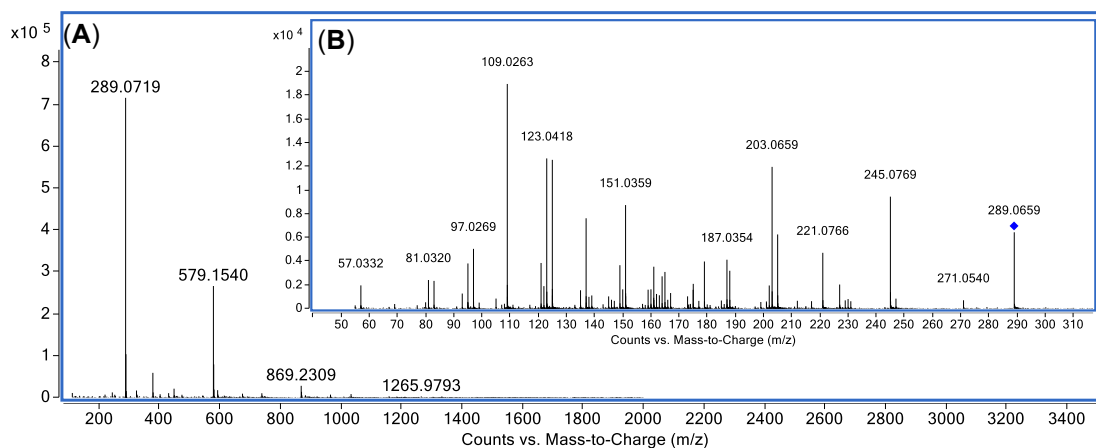


Espectro de massas do composto **(136)**, obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  785,0851  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,54 min) (B) EM/EM 30 eV.

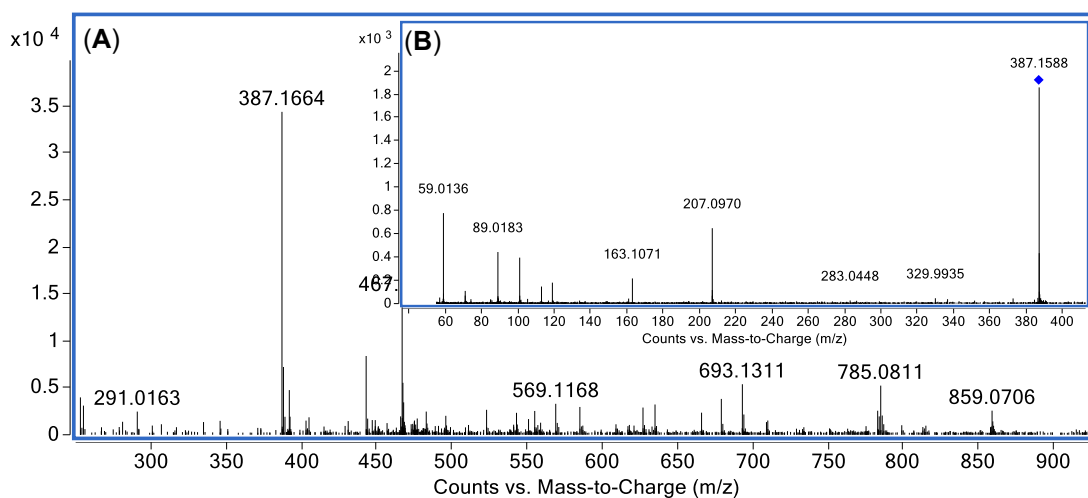




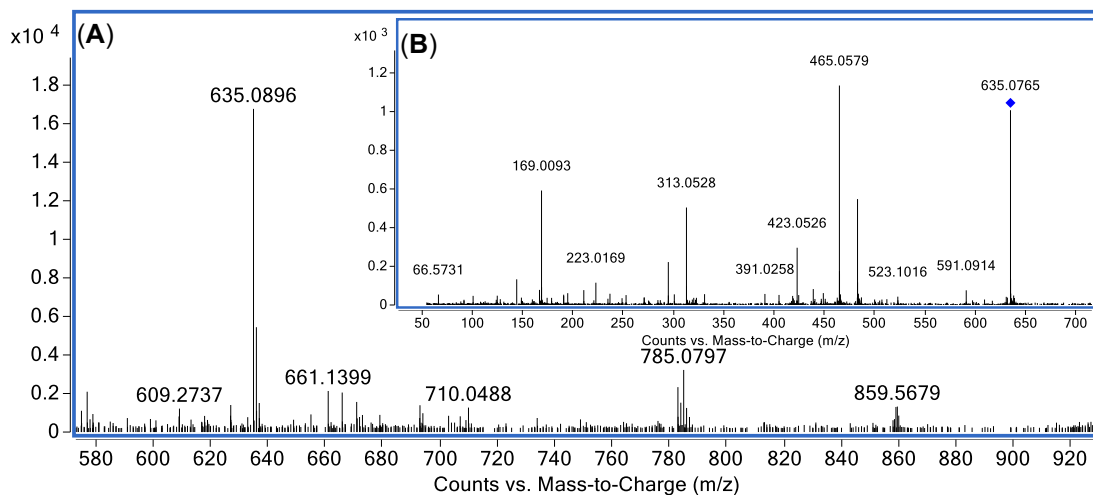
Espectro de massas do composto (**136**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  392,0388  $[M - 2H]^-$  ( $t_R$  5,54 min) (B) EM/EM 15 eV.



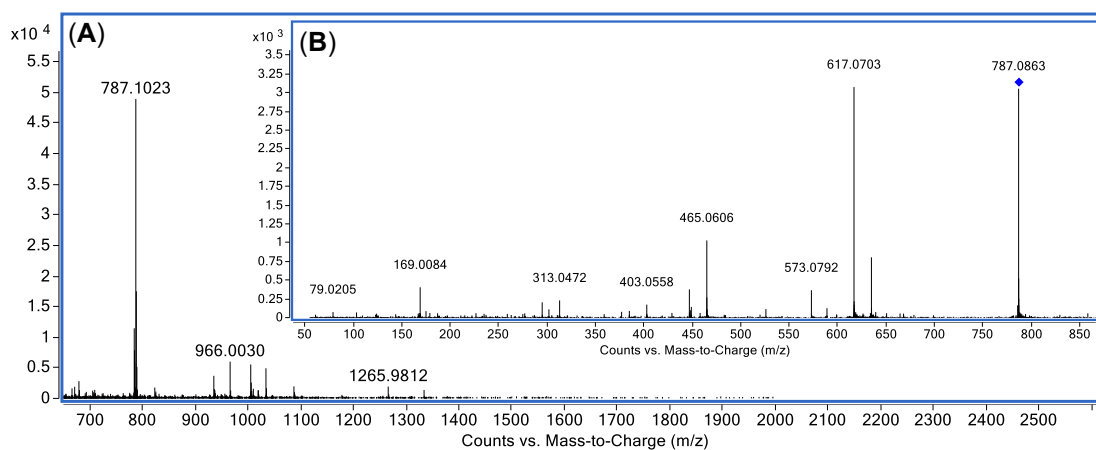
Espectro de massas do composto (**29**) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  289,0719  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,62 min) (B) EM/EM 20 eV.



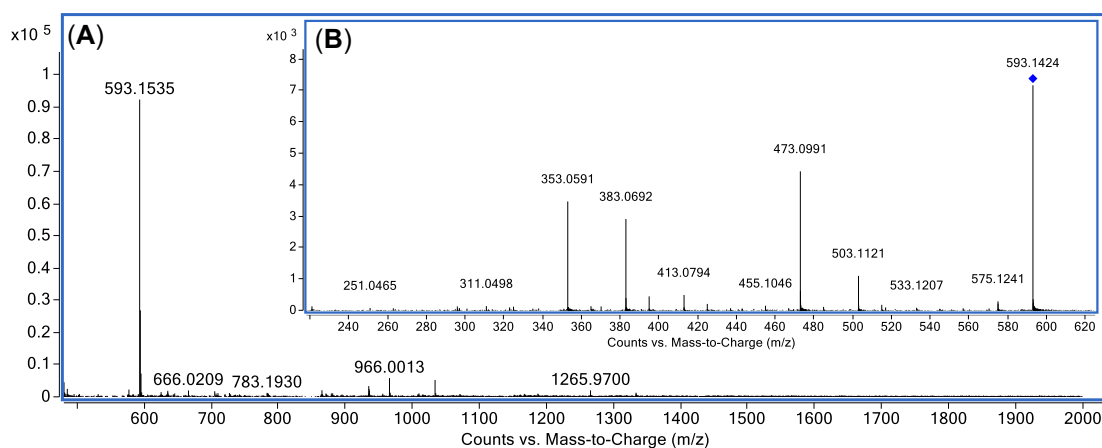
Espectro de massas do composto (**139**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  387,1664  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,73 min) (B) EM/EM 20 eV.



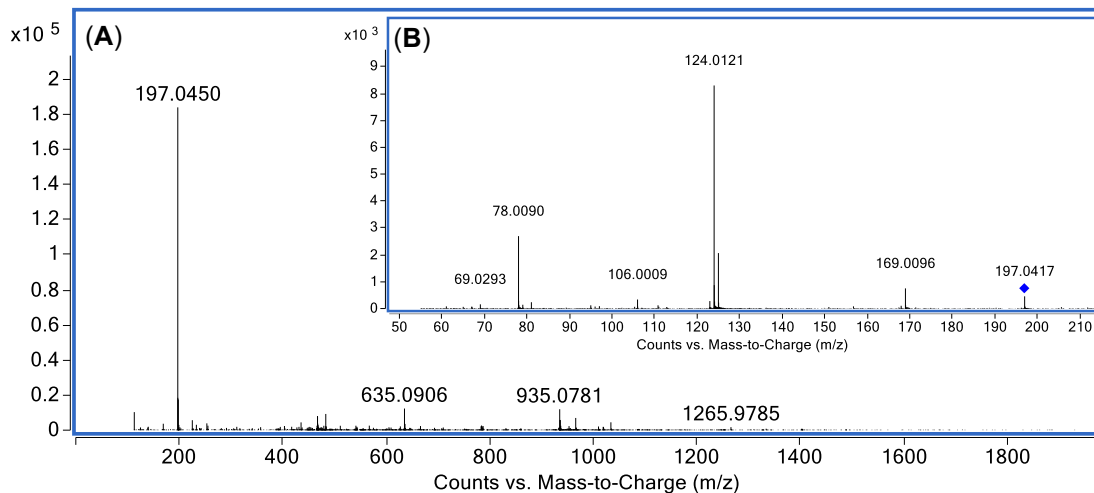
Espectro de massas do composto **(140)**, obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  635,0896  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,84 min) (B) EM/EM 30 eV.



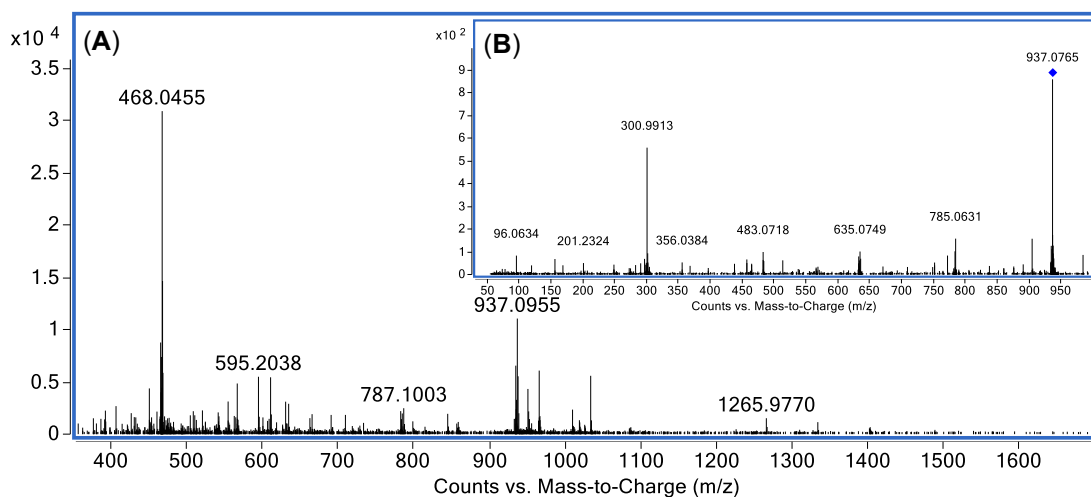
Espectro de massas do composto **(141)**, obtido do EE de *M. affinis* (A) EM-ESI  $m/z$  787,1023  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,93min) (B) EM/EM 30 eV.



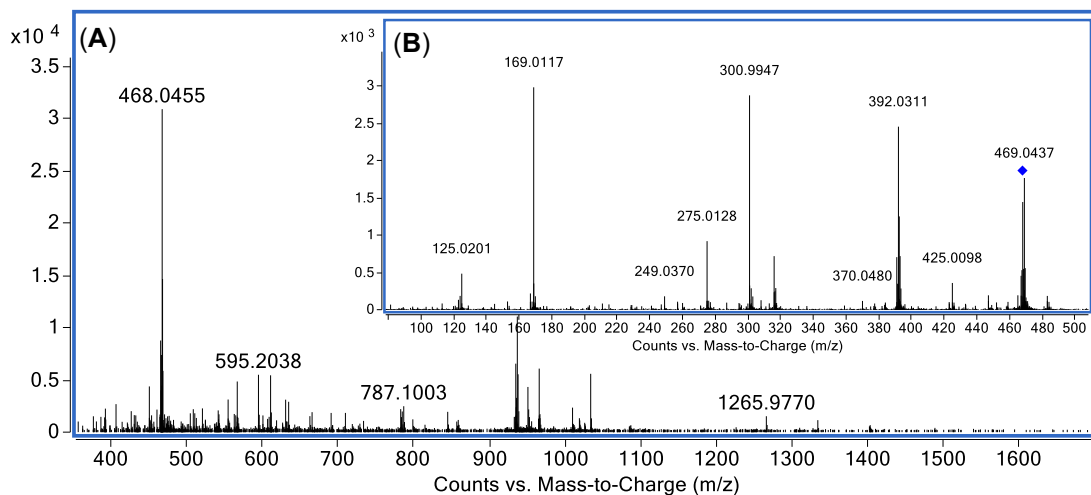
Espectro de massas do composto **(142)**, obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  593,1535  $[M - H]^-$  ( $t_R$  5,99 min) (B) EM/EM 30 eV.



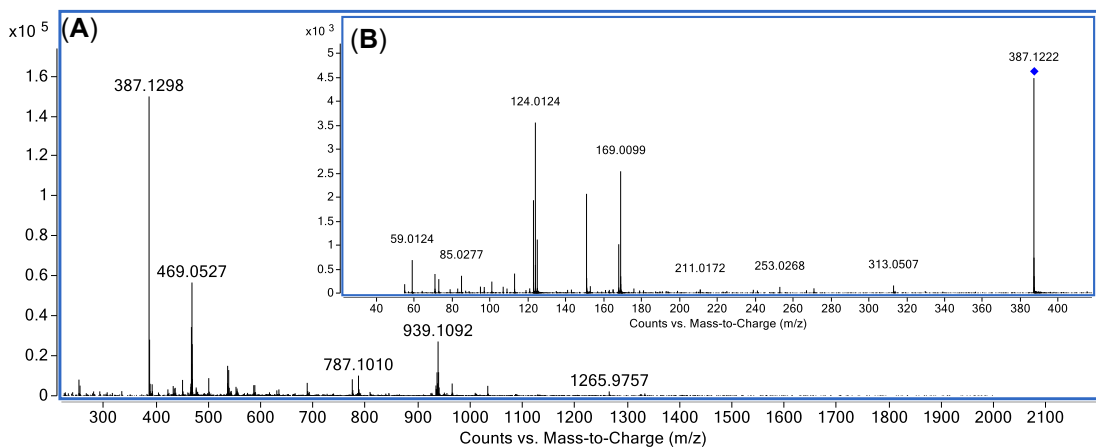
Espectro de massas do composto **(143)**, obtido do EE de *M. cuspidata* **(A)** EM-ESI  $m/z$  197,0450  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,07 min) **(B)** EM/EM 20 eV.



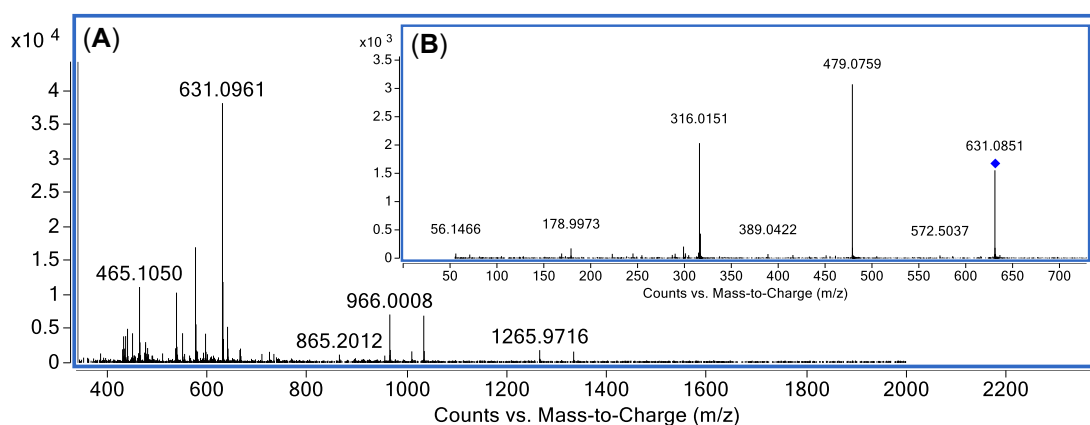
Espectro de massas do composto **(144)**, obtido do EE de *M. cuspidata* **(A)** EM-ESI  $m/z$  937,0955  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,32 min) **(B)** EM/EM 30 eV.



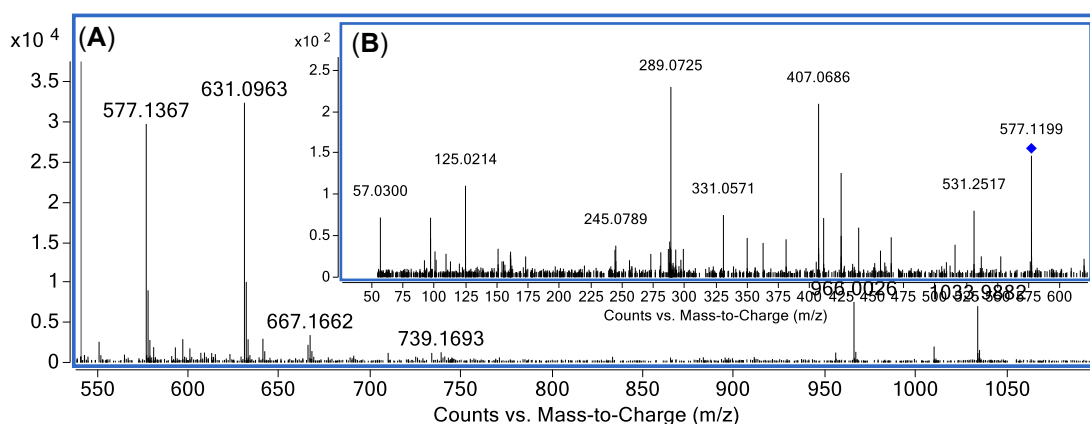
Espectro de massas do composto **(144)**, obtido do EE de *M. cuspidata* **(A)** EM-ESI  $m/z$  468,0455  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  6,32 min) **(B)** EM/EM 15 eV.



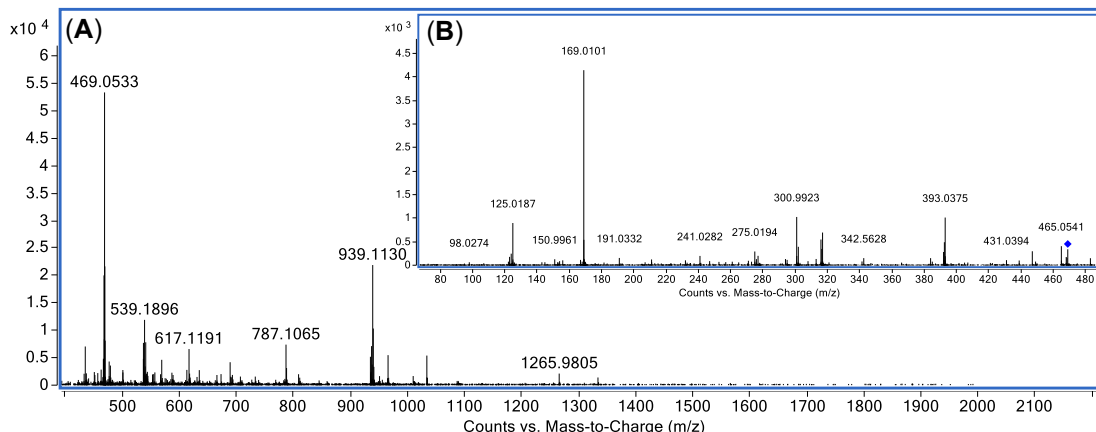
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  387,1298  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,40 min), obtido do EE de *M. affinis* (B) EM/EM 30 eV.



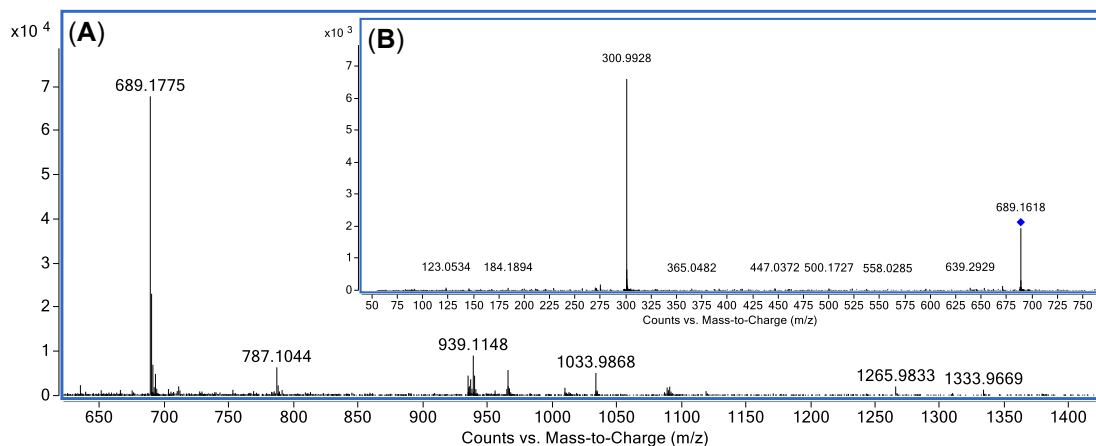
Espectro de massas do composto (145) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  631,0961  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,33 min) (B) EM/EM 30 eV.



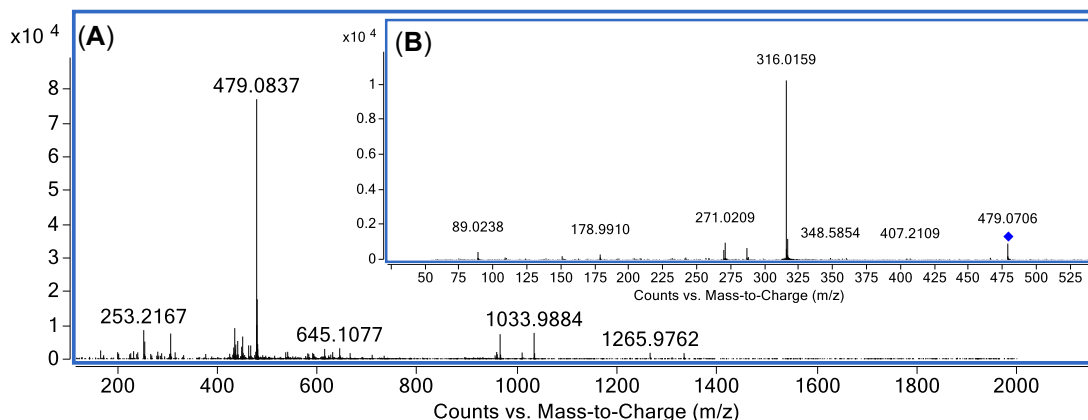
Espectro de massas do composto (146) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  577,1367  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,33 min) (B) EM/EM 20 eV.



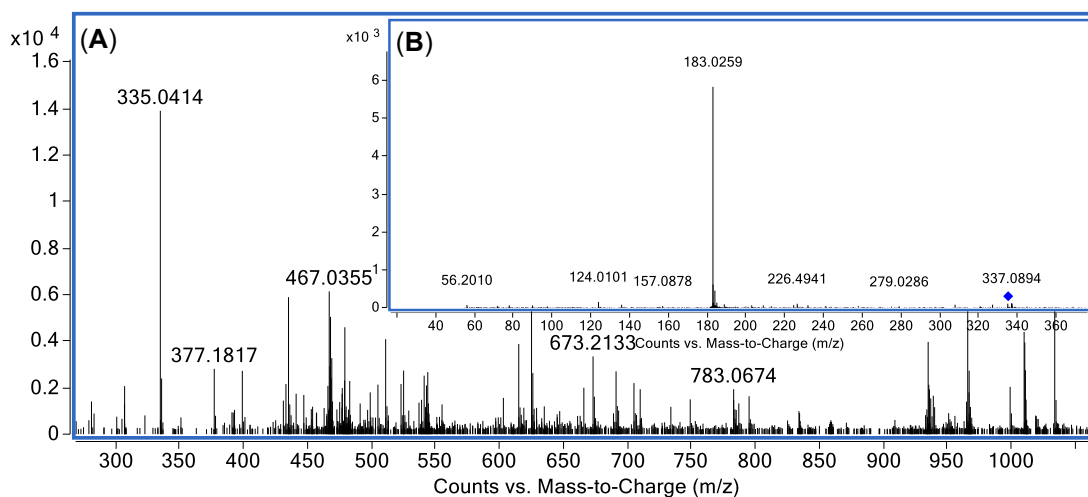
Espectro de massas do composto (**147**), obtido do EE de *M. affinis* (A) EM-ESI  $m/z$  939,1130  $[M - H]^-$  e  $m/z$  469,0533  $[M - 2H]^{2-}$  ( $t_R$  6,47 min) (B) EM/EM do  $m/z$  469,0533 20 eV.



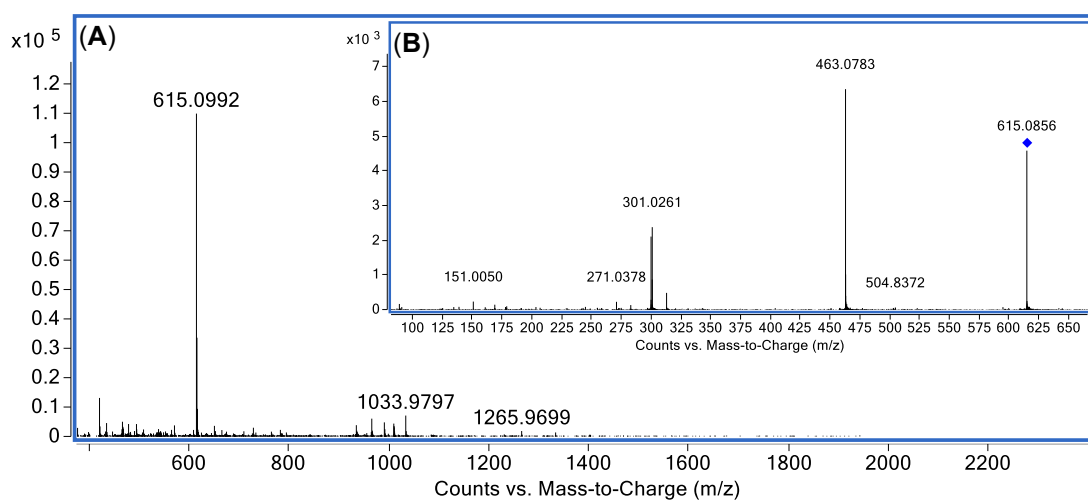
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  689,1775  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,62 min), obtido do EE de *M. affinis* (B) EM/EM 25 eV.



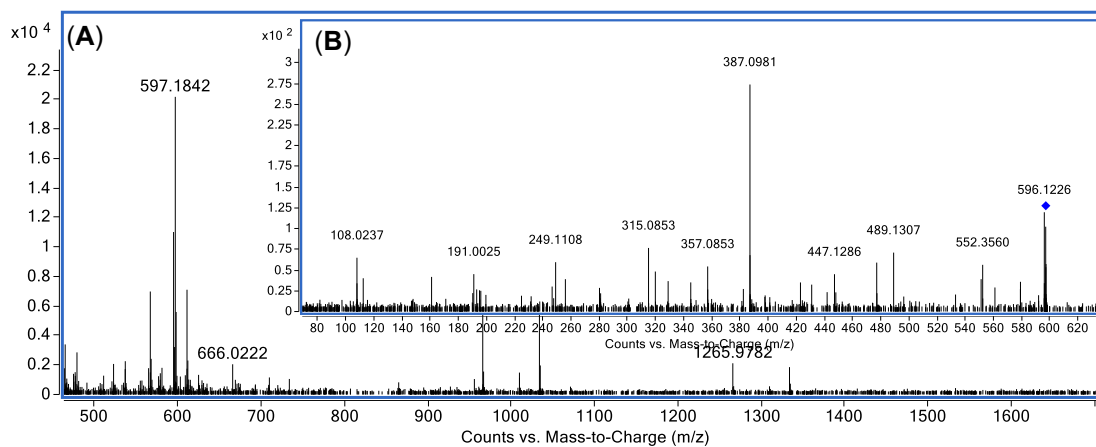
Espectro de massas do composto (**148**) obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  479,0837  $[M - H]^-$  ( $t_R$  6,75 min) (B) EM/EM 30 eV.



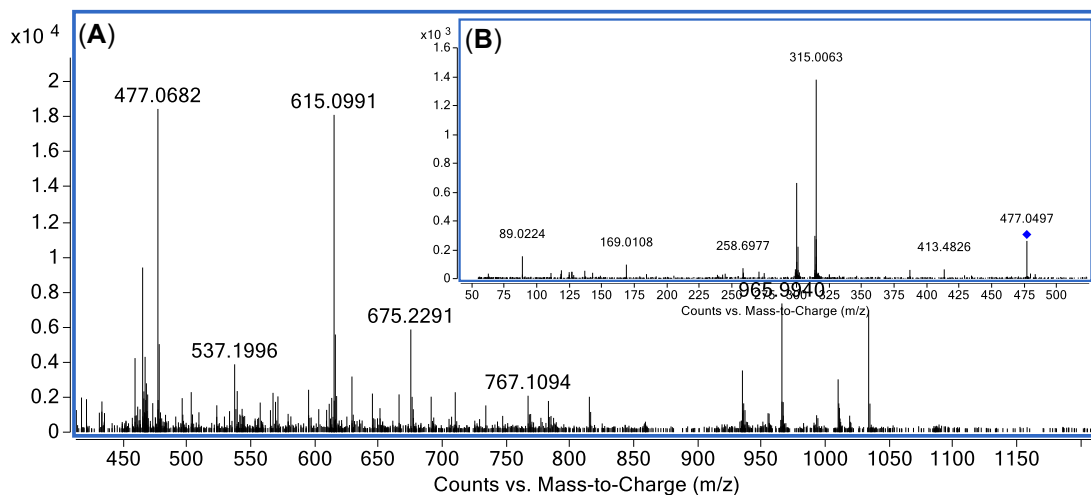
Espectro de massas do composto (**149**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  335,0414 [ $M - H$ ]<sup>-</sup> ( $t_R$  6,77 min) (B) EM/EM 10 eV.



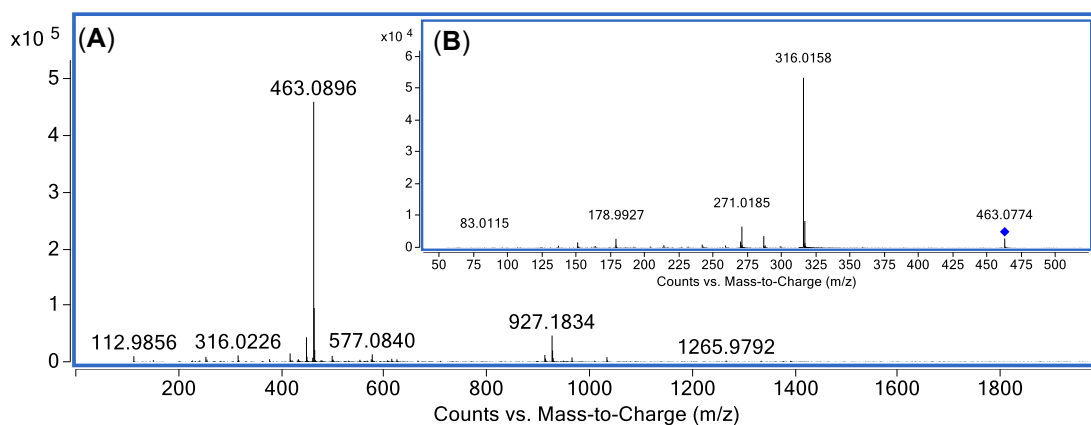
Espectro de massas do composto quercetina-*O*-galoil-hexosídeo (**150**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  615,0992 [ $M - H$ ]<sup>-</sup> ( $t_R$  6,89 min) (B) EM/EM 30 eV.



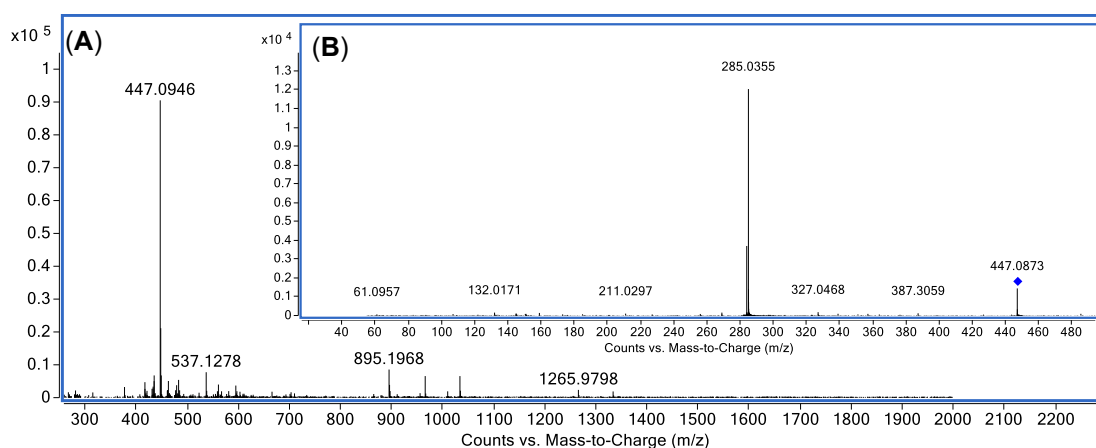
Espectro de massas do composto (**151**), obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  597,1842 [ $M - H$ ]<sup>-</sup> ( $t_R$  7,02 min) (B) EM/EM 30 eV.



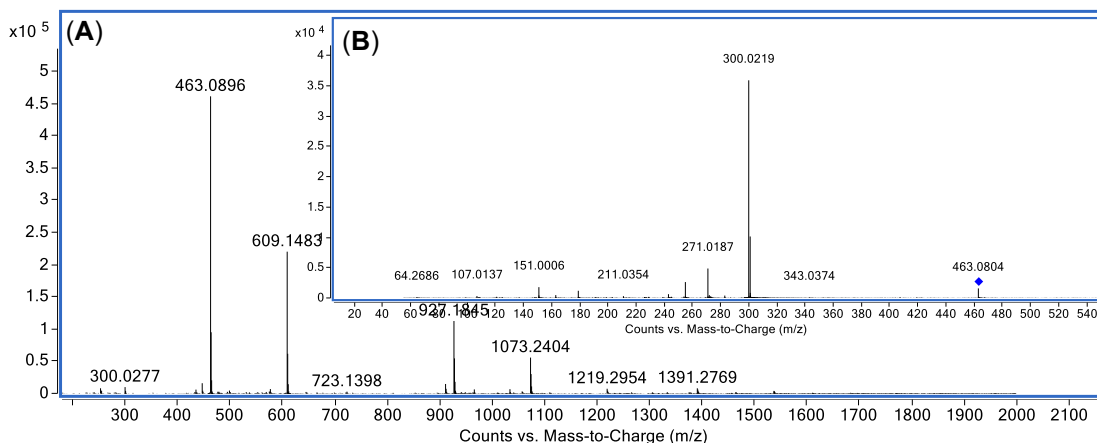
Espectro de massas do composto **(152)**, obtido do EE de *M. cuspidata* **(A)** EM-ESI  $m/z$  477,0682  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,02 min) **(B)** EM/EM 30 eV.



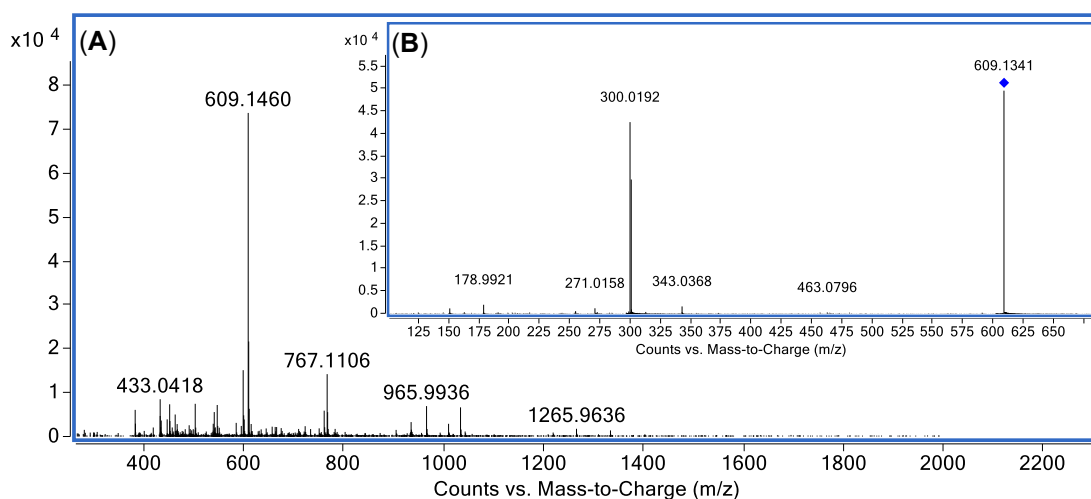
Espectro de massas do composto **(153)** obtido do EE de *M. fallax* **(A)** EM-ESI  $m/z$  463,0896  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,07 min) **(B)** EM/EM 30 eV.



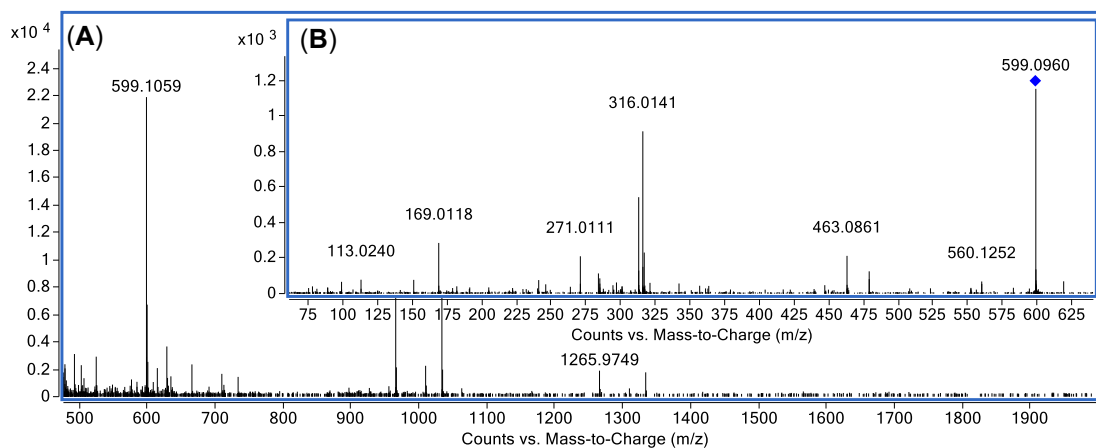
Espectro de massas do composto **(154)**, obtido do EE de *M. rubiginosa* **(A)** EM-ESI  $m/z$  447,0946  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,10 min) **(B)** EM/EM 30 eV.



Espectro de massas do composto (**155**), obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  463,0896  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,19 min) (B) EM/EM 30 eV.

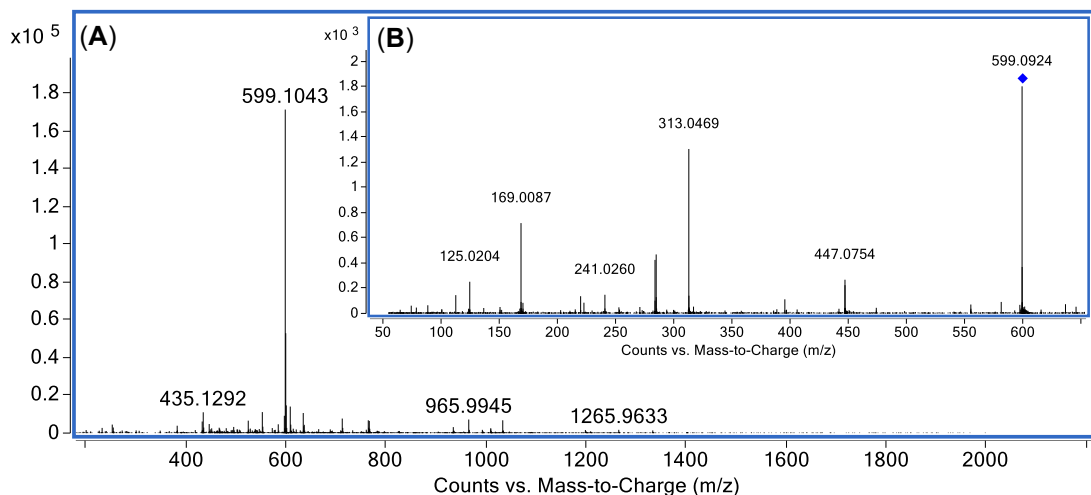


Espectro de massas do composto (**53**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  609,1460  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,24 min) (B) EM/EM 30 eV.

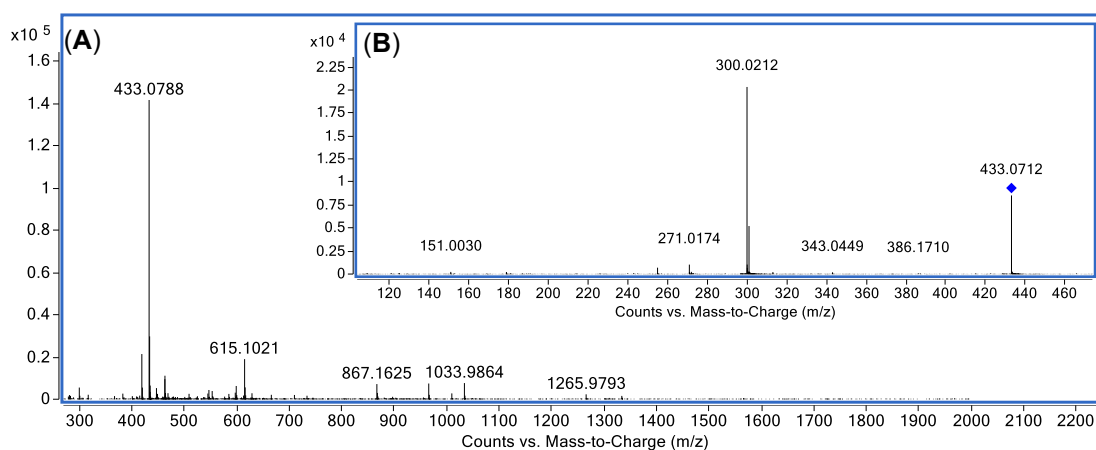


Espectro de massas do composto (**156**), obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  599,1059  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,37 min) (B) EM/EM 30 eV.

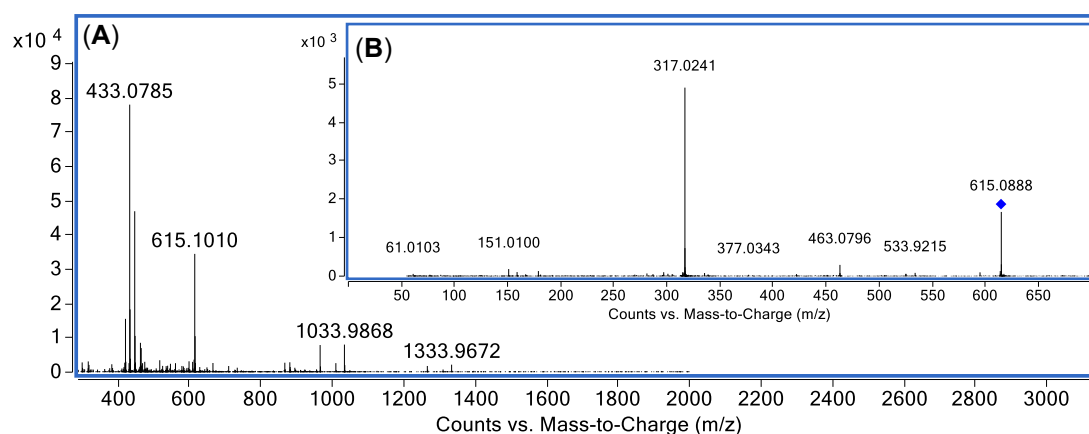




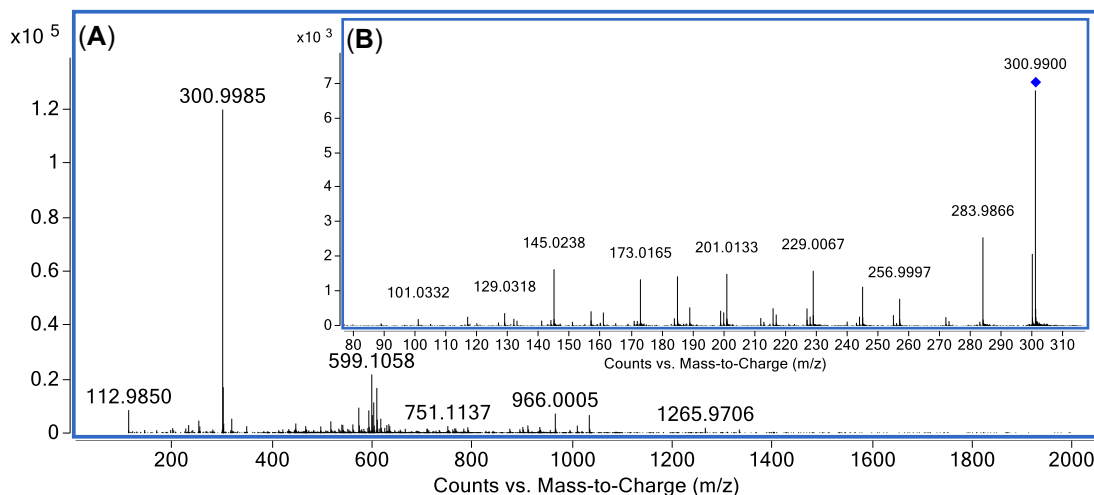
Espectro de massas do composto **(157)**, obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  599,1043  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,42 min) (B) EM/EM 30 eV.



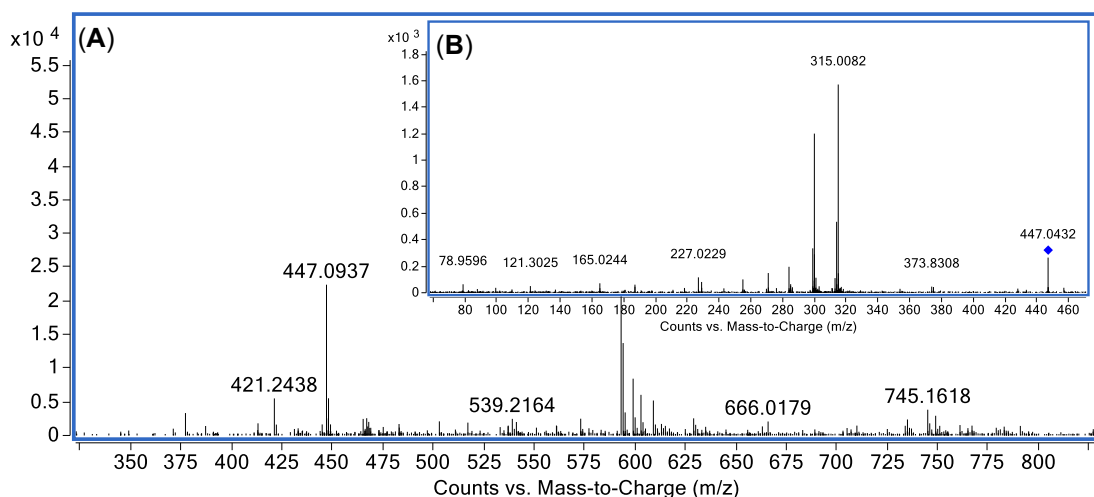
Espectro de massas do composto **(158)**, obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  433,0788  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,47 min) (B) EM/EM 20 eV.



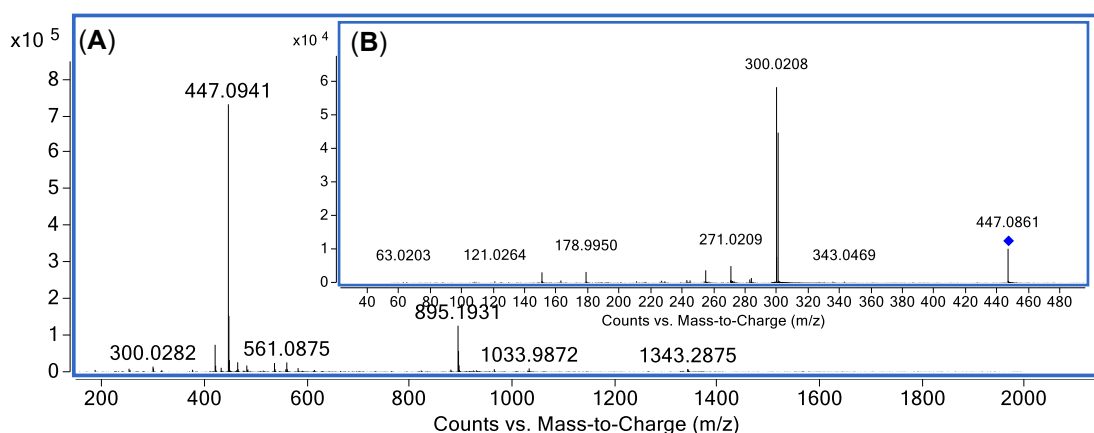
Espectro de massas do composto **(159)**, obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  615,1010  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,57 min) (B) EM/EM 25 eV.



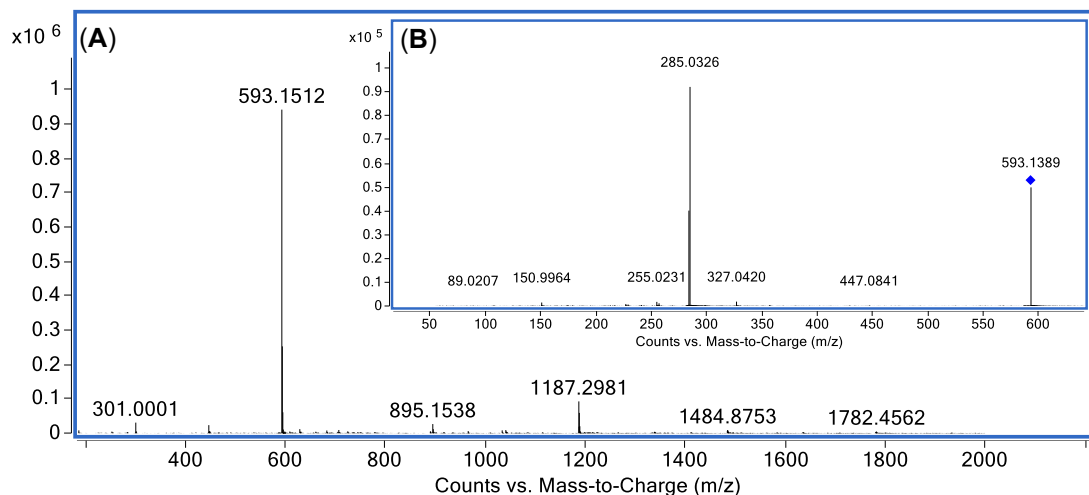
Espectro de massas do composto ácido elágico (**63**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  300,9985  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,57 min) (B) EM/EM 30 eV.



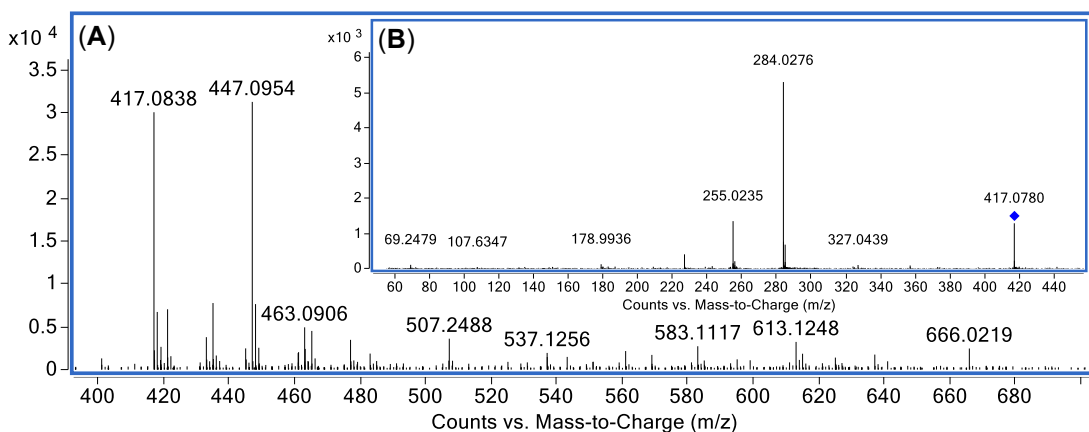
Espectro de massas do composto (**160**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  447,0937  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,65 min) (B) EM/EM 30 eV.



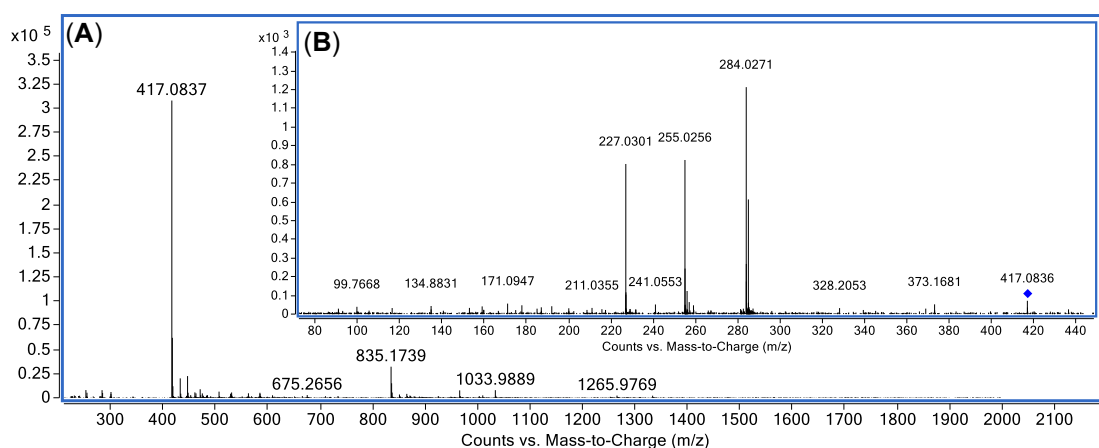
Espectro de massas do composto (**161**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  447,0941  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,68 min) (B) EM/EM 25 eV.



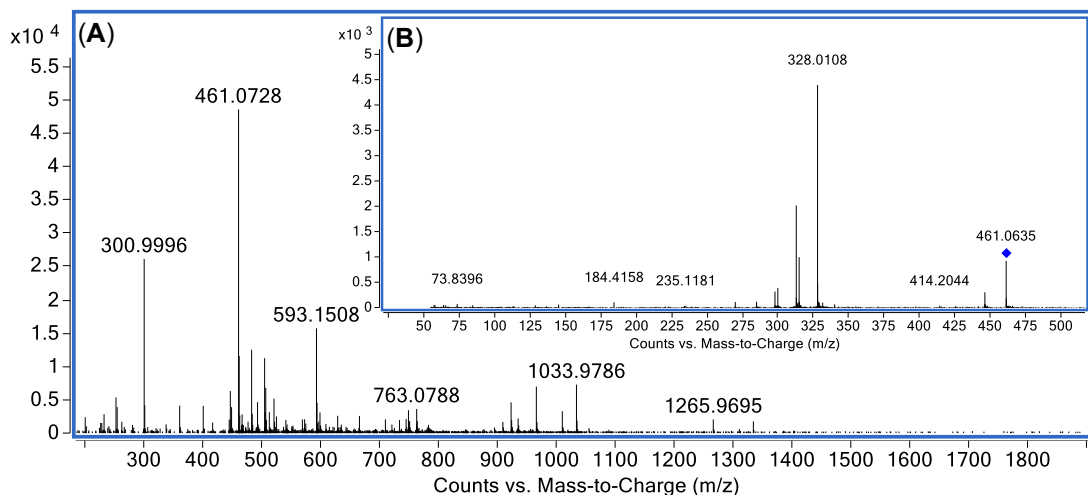
Espectro de massas do composto canferol-*O*-rutinosídeo (**162**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  593,1512  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,72 min) (B) EM/EM 30 eV.



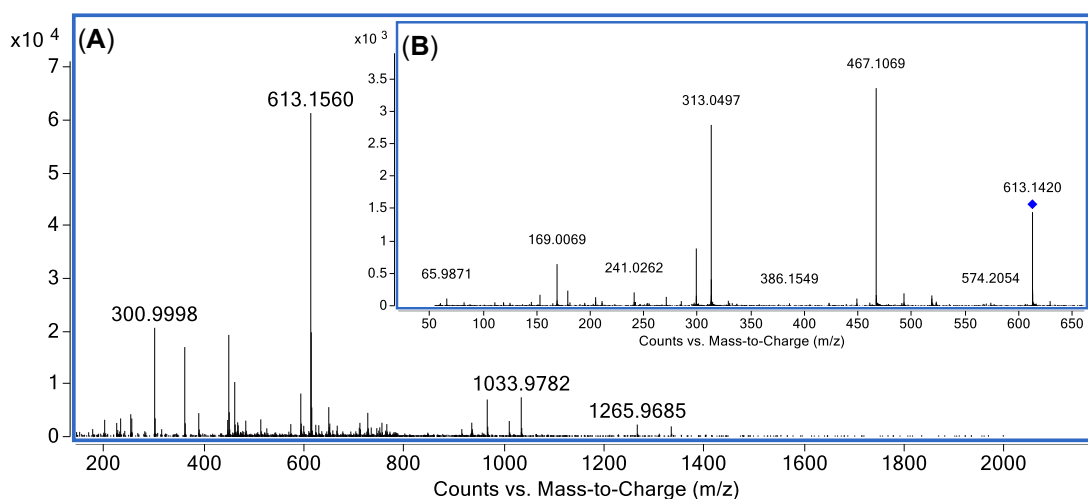
Espectro de massas do composto (**163**), obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  417,0838  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,92 min) (B) EM/EM 25 eV.



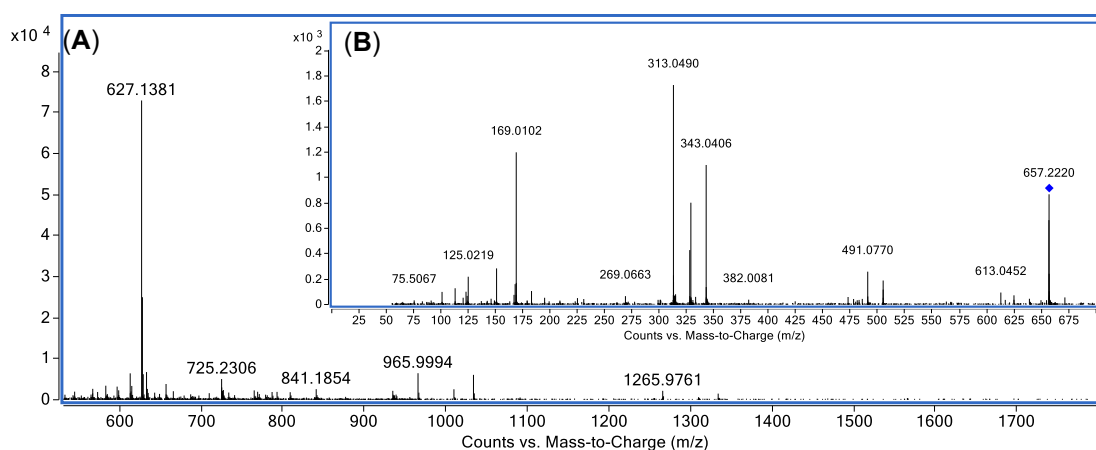
Espectro de massas do composto canferol-*O*-pentosídeo isômero II (**164**), obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  417,0837  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,10 min) (B) EM/EM 30 eV.



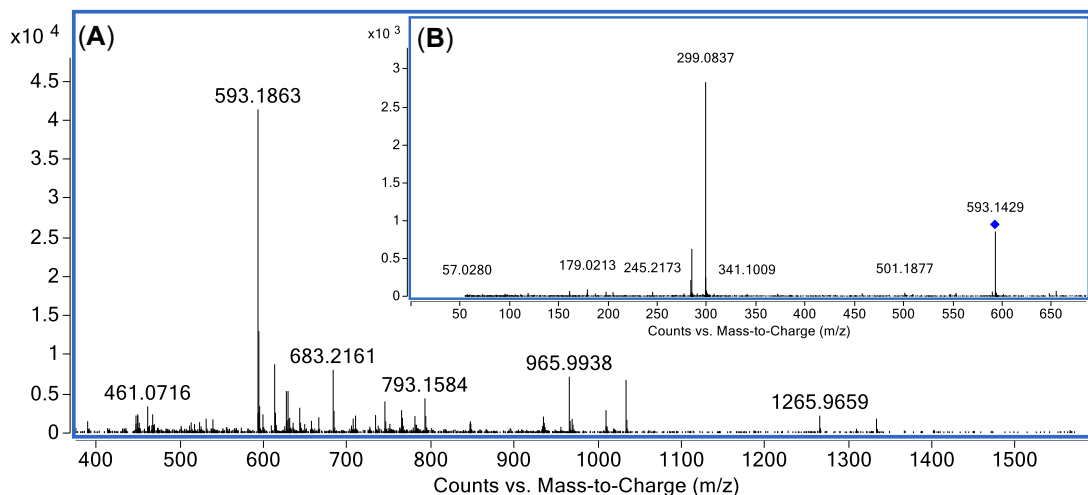
Espectro de massas do (**165**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  461,0728  $[M - H]^-$  ( $t_R$  7,97 min) (B) EM/EM 25 eV.



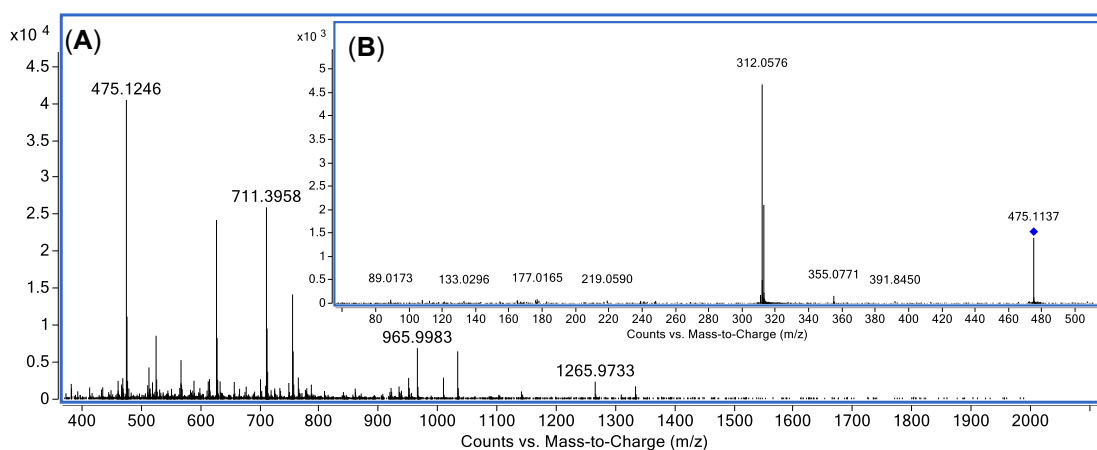
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  613,1560  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,10 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 30 eV.



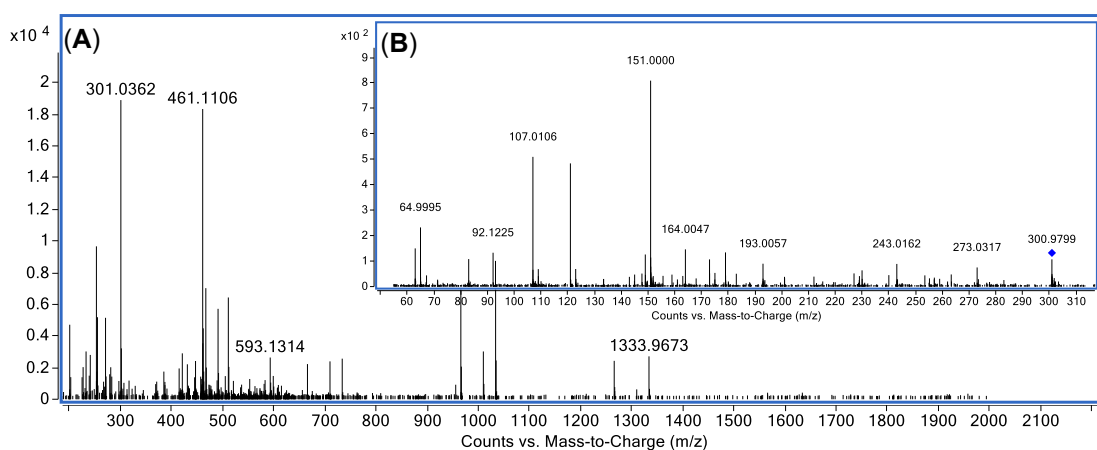
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  627,1381  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,27 min), obtido do EE de *M. rubiginosa* (B) EM/EM 30 eV.



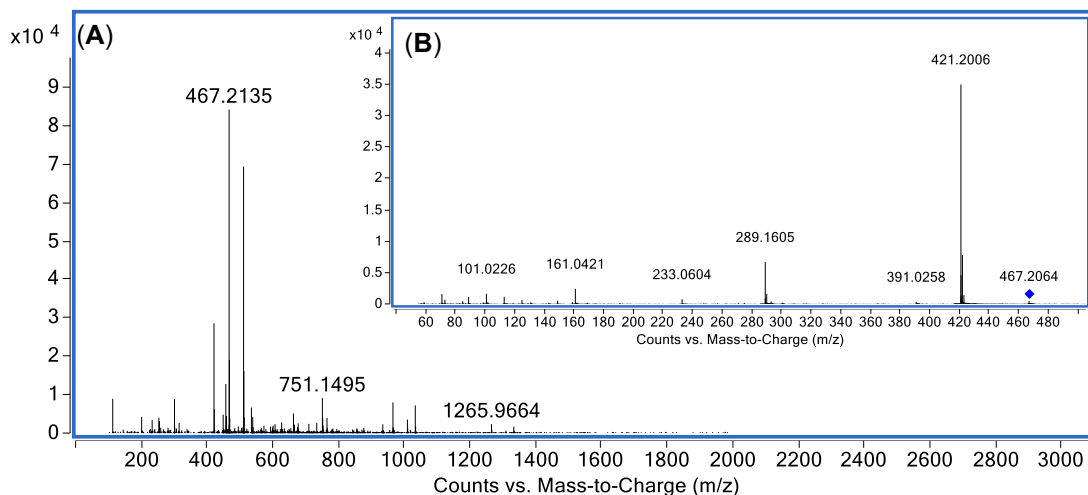
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  593,1863  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,27 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 25 eV.



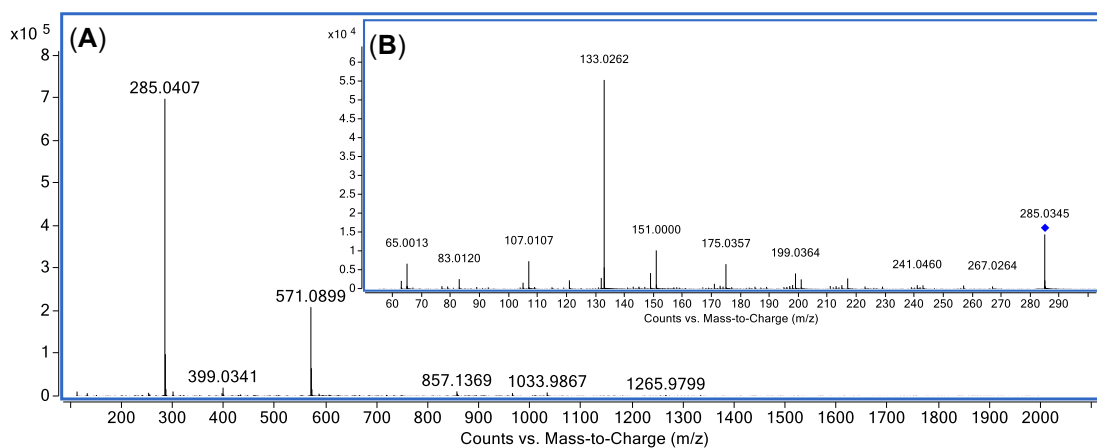
Espectro de massas do composto (166), obtido do EE de *M. affinis* (A) EM-ESI  $m/z$  475,1246  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,37 min) (B) EM/EM 30 eV.



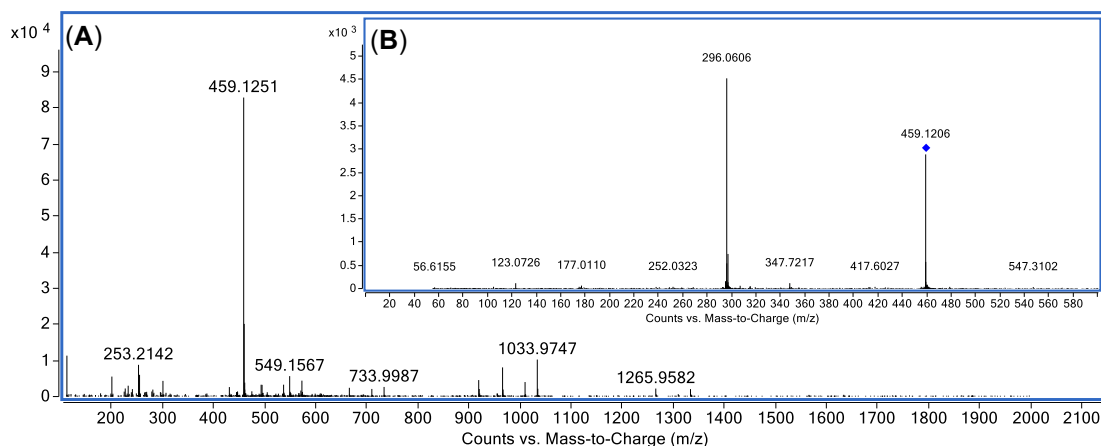
Espectro de massas do composto (43), obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  301,0362  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,51 min) (B) EM/EM 25 eV.



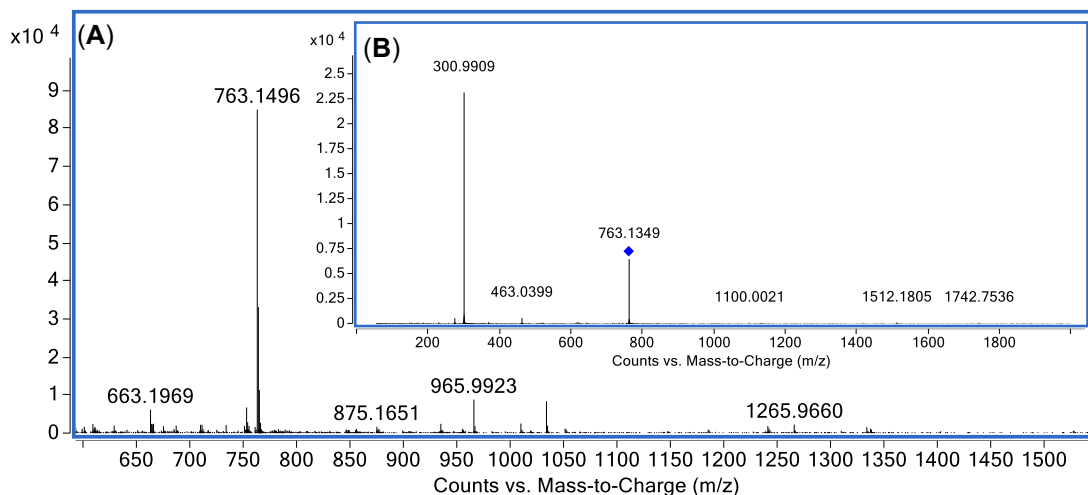
Espectro de massas do composto **(167)**, obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  467,2135  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,55 min) (B) EM/EM 15 eV.



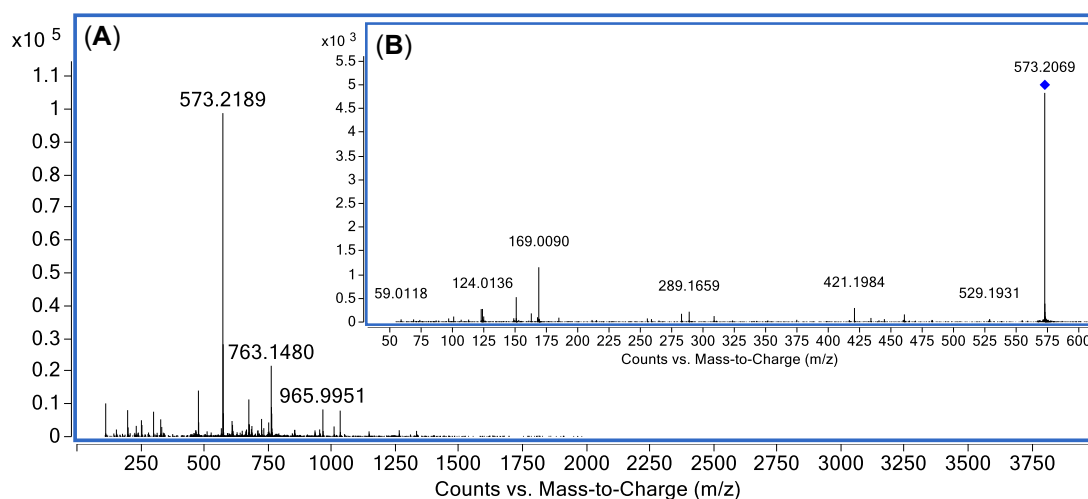
Espectro de massas do composto **(168)**, obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  285,0407  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,72 min) (B) EM/EM 30 eV.



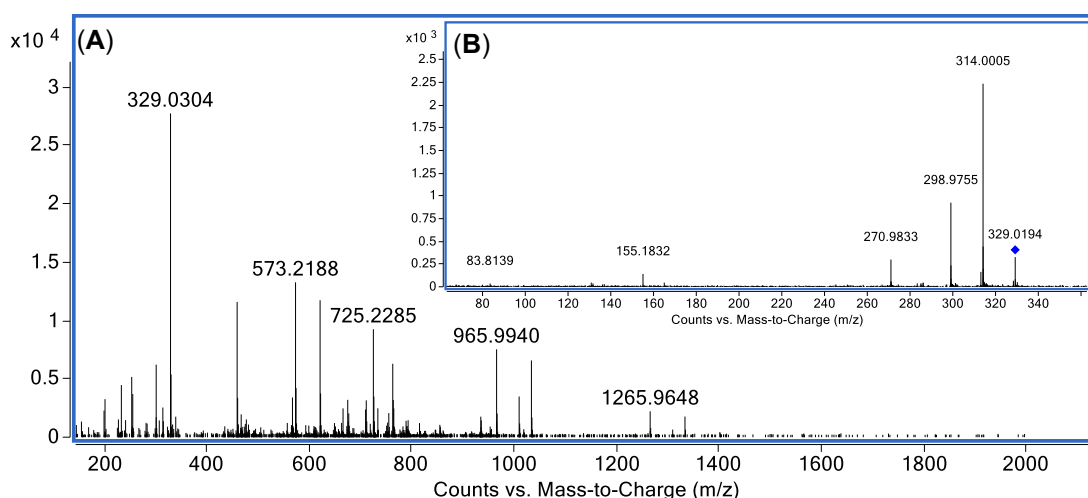
Espectro de massas do composto **(169)**, obtido do EE de *M. fallax* (A) EM-ESI  $m/z$  459,1251  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,86 min) (B) EM/EM 25 eV.



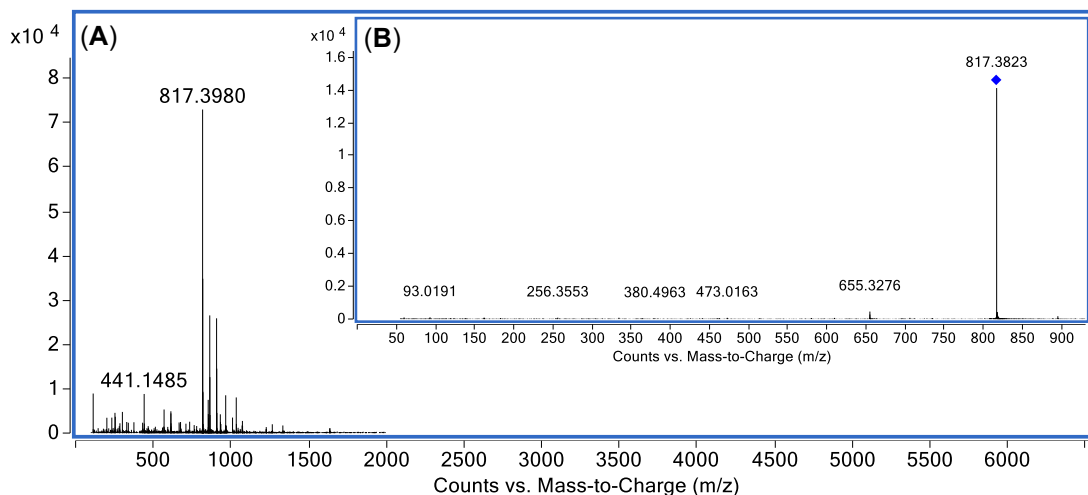
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  763,1496  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,67 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 30 eV.



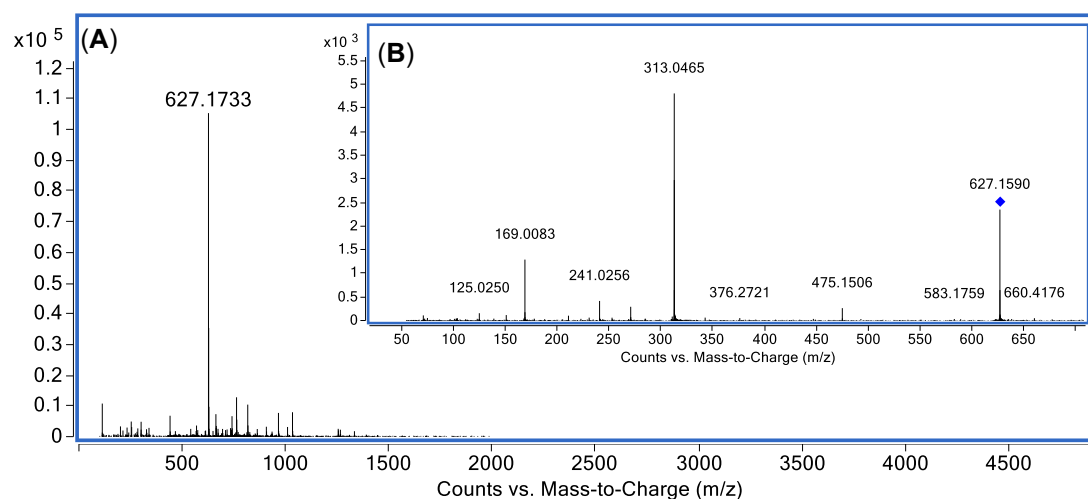
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  573,2189  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,75 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 30 eV.



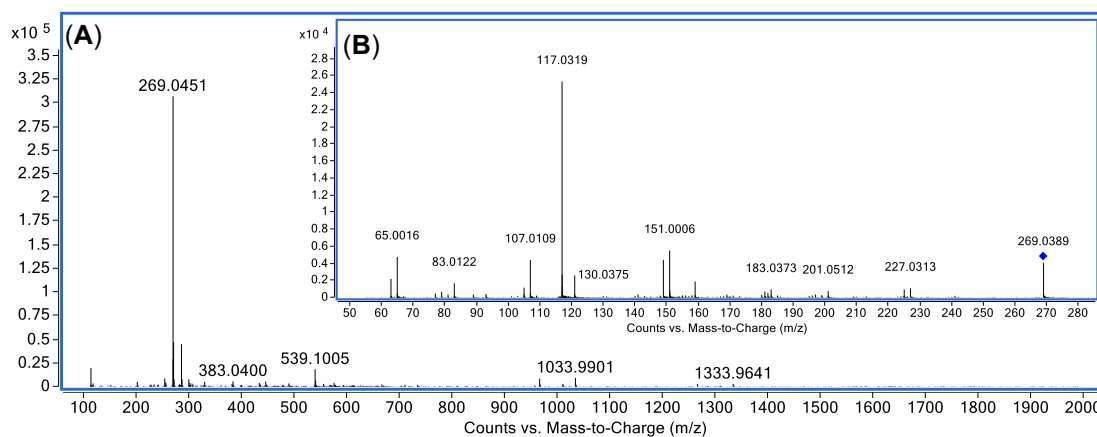
Espectro de massas do composto (170), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  329,0304  $[M - H]^-$  ( $t_R$  8,83 min) (B) EM/EM 20 eV.



Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  817,3980  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,08 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 30 eV.

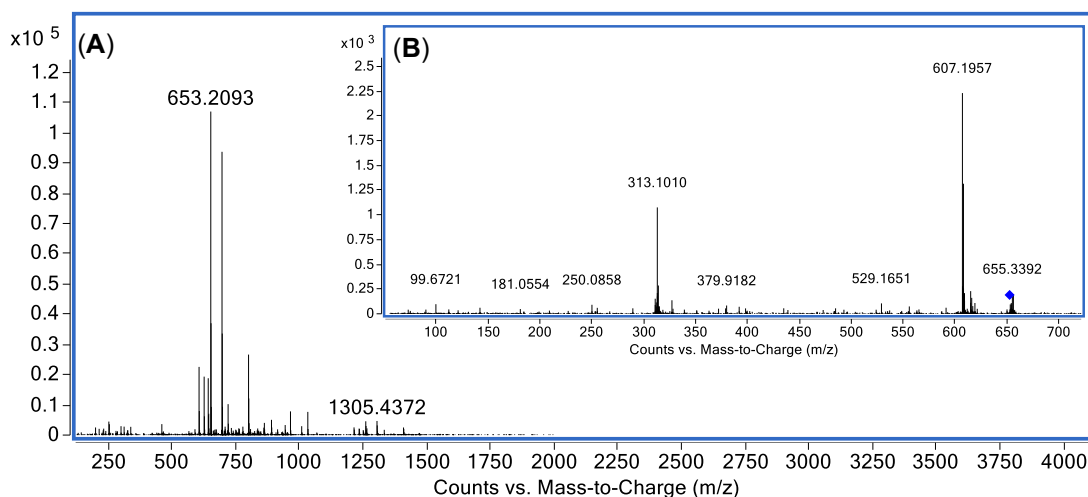


Espectro de massas do composto (171), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  627,1733  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,25 min) (B) EM/EM 30 eV.

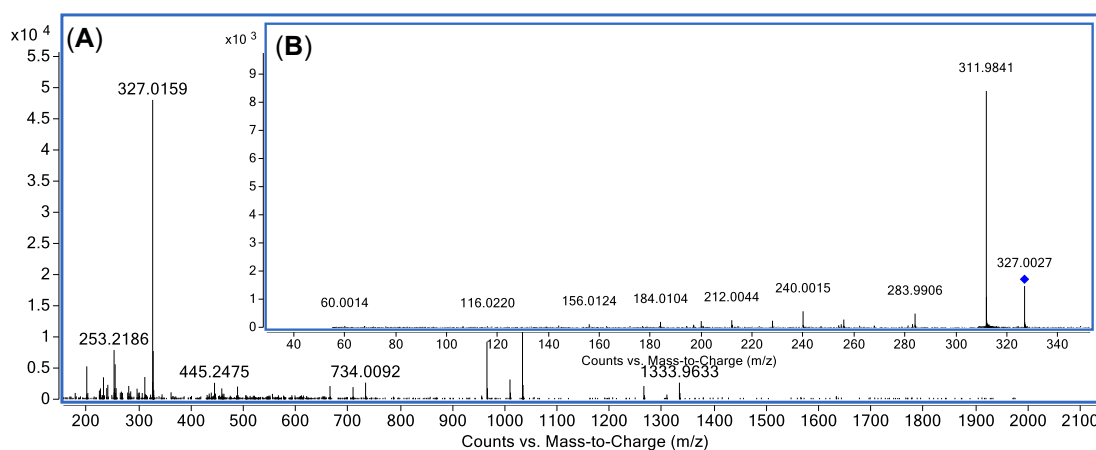


Espectro de massas do composto (172), obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  269,0451  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,25 min) (B) EM/EM 30 eV.

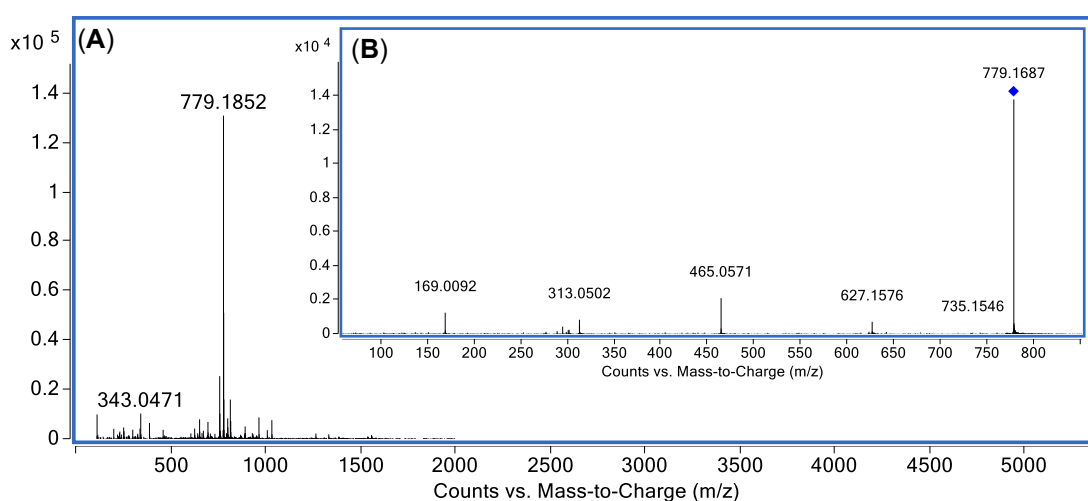




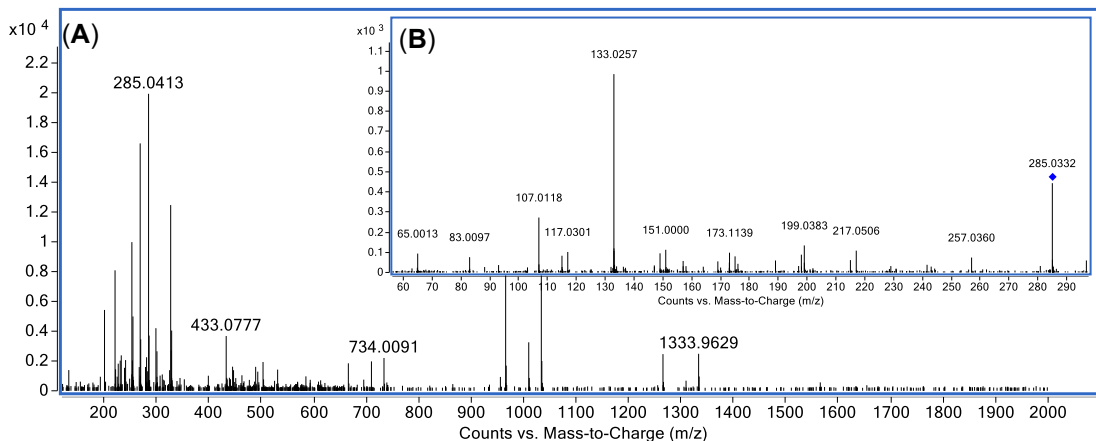
Espectro de massas do composto (**32**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  653,2093  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,37 min) (B) EM/EM 15 eV.



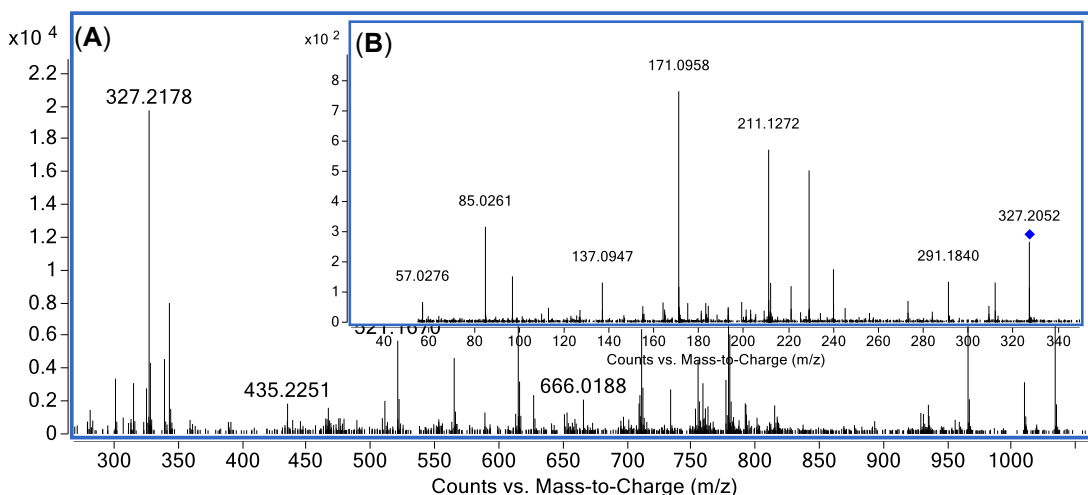
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  327,0159  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,38 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM 20 eV.



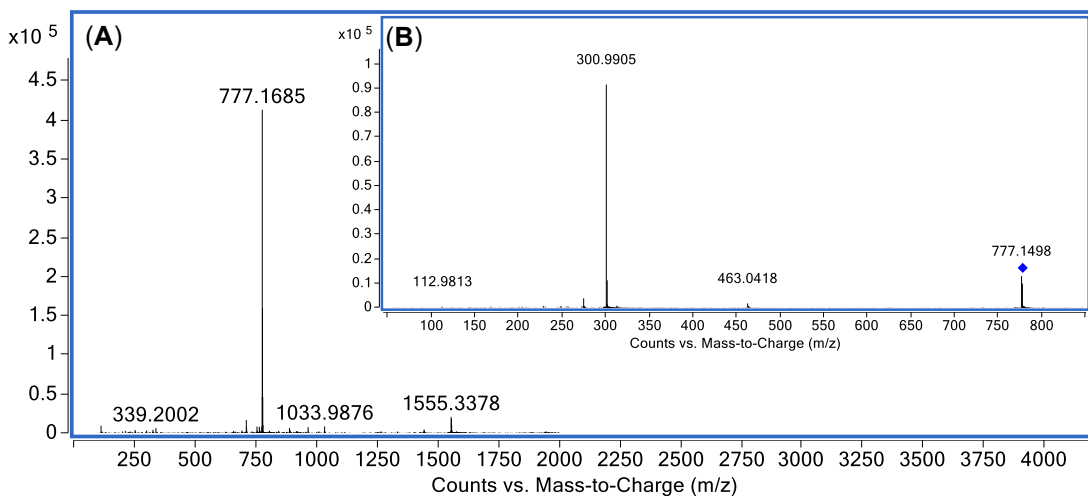
Espectro de massas do composto (**34**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  779,1852  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,48 min) (B) EM/EM 30 eV.



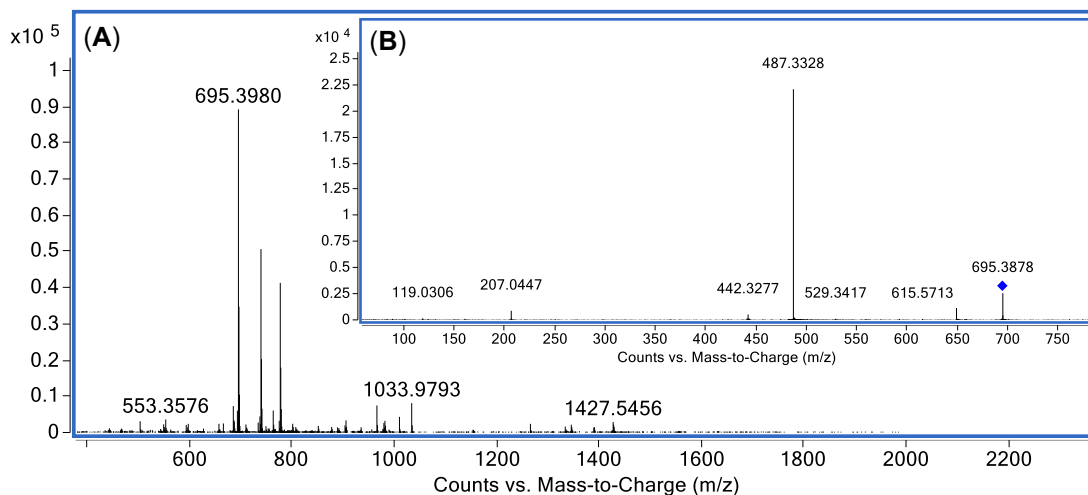
Espectro de massas do composto (**22**), obtido do EE de *M. rubiginosa* (A) EM-ESI  $m/z$  285,0413  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,55 min) (B) EM/EM 30 eV.



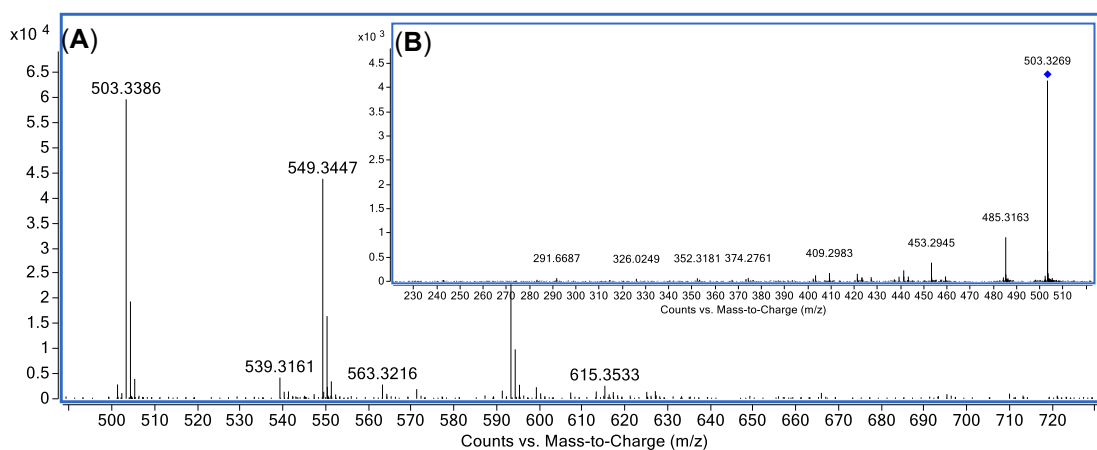
Espectro de massas do composto (**173**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  327,2178  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,60 min) (B) EM/EM 30 eV.



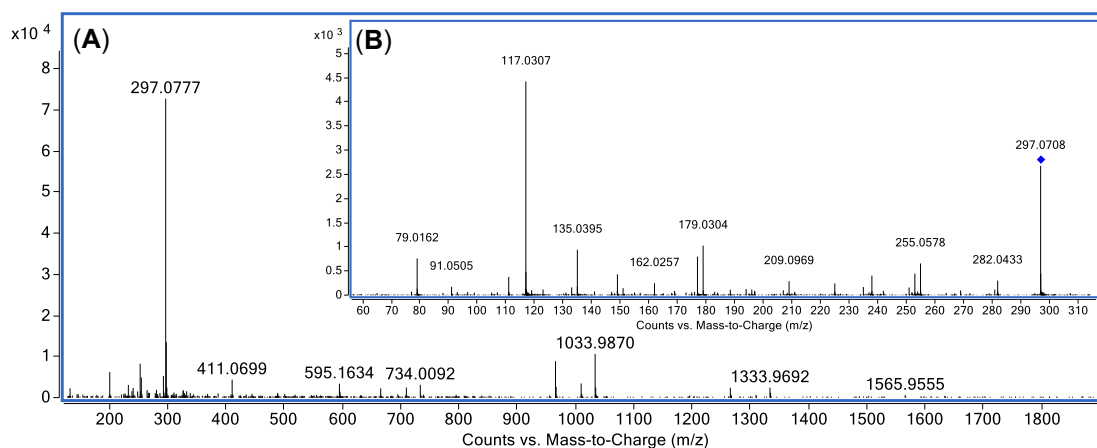
Espectro de massas do composto (**33**), obtido do EE de *M. cuspidata* (A) EM-ESI  $m/z$  777,1685  $[M - H]^-$  ( $t_R$  9,80 min) (B) EM/EM 30 eV.



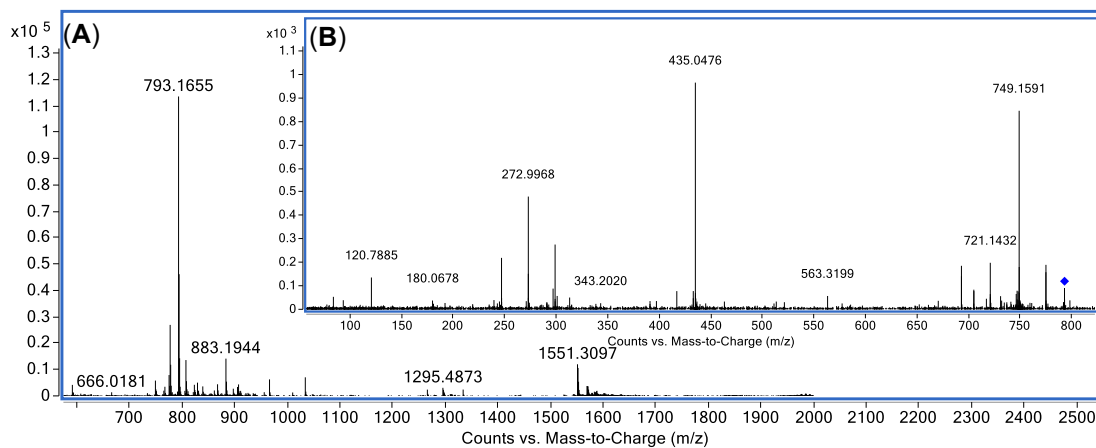
Espectro de massas do composto n. i (A) EM-ESI  $m/z$  695,3980  $[M - H]^-$  ( $t_R$  10,03 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 25 eV.



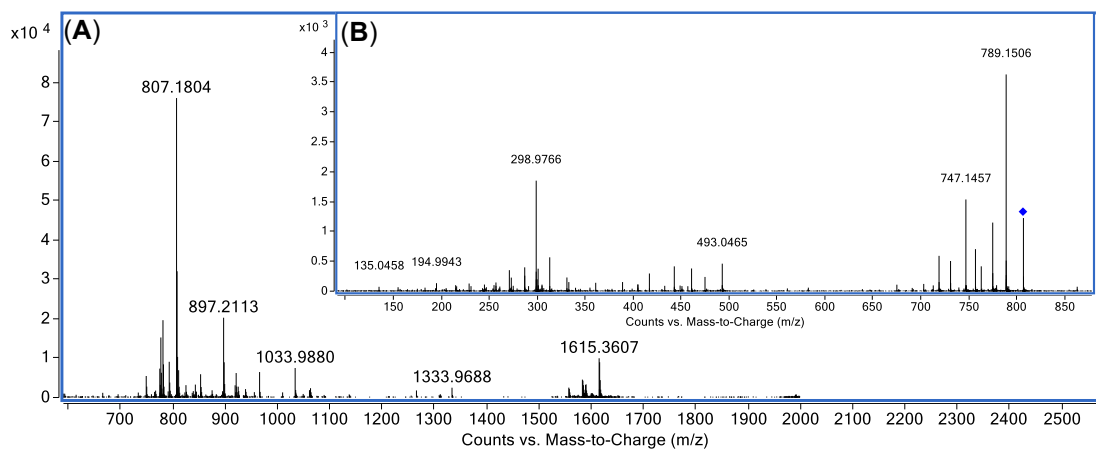
Espectro de massas do composto (174) (A) EM-ESI  $m/z$  503,3386  $[M - H]^-$  e  $m/z$  549,3447  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  10,28 min), obtido do EE de *M. affinis* (B) EM/EM do  $m/z$  503,3386 em 30 eV.



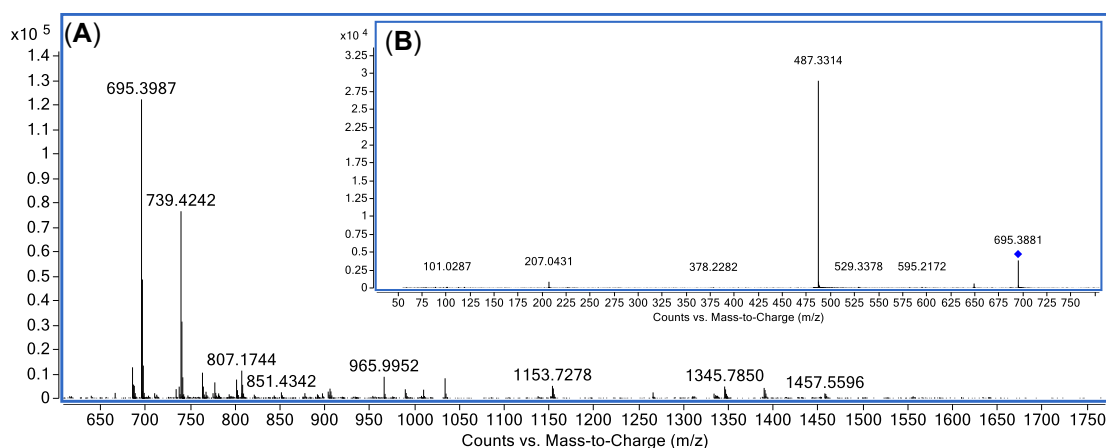
Espectro de massas do composto (55) (A) EM-ESI  $m/z$  297,0777  $[M - H]^-$  ( $t_R$  10,35 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM 30 eV.



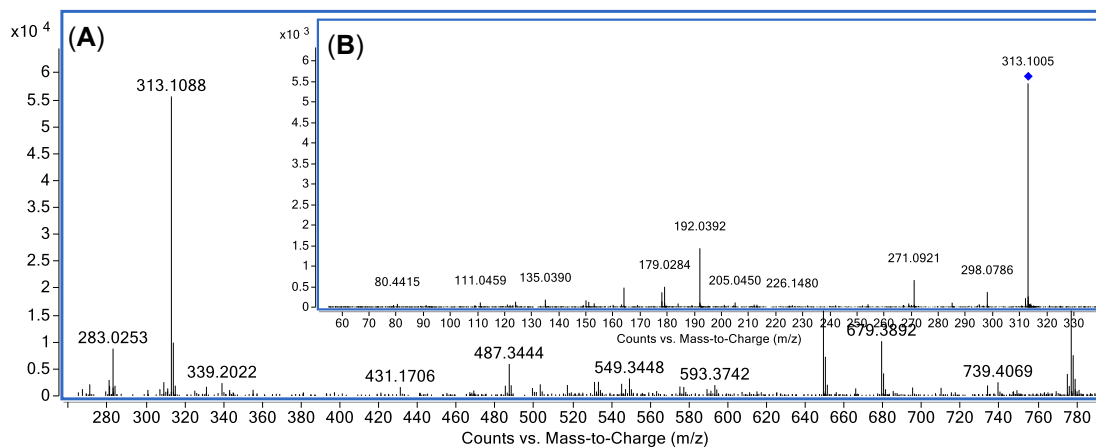
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  793,1655  $[M - H]^-$  ( $t_R$  10,53 min), obtido do EE de *M. affinis* (B) EM/EM 25 eV.



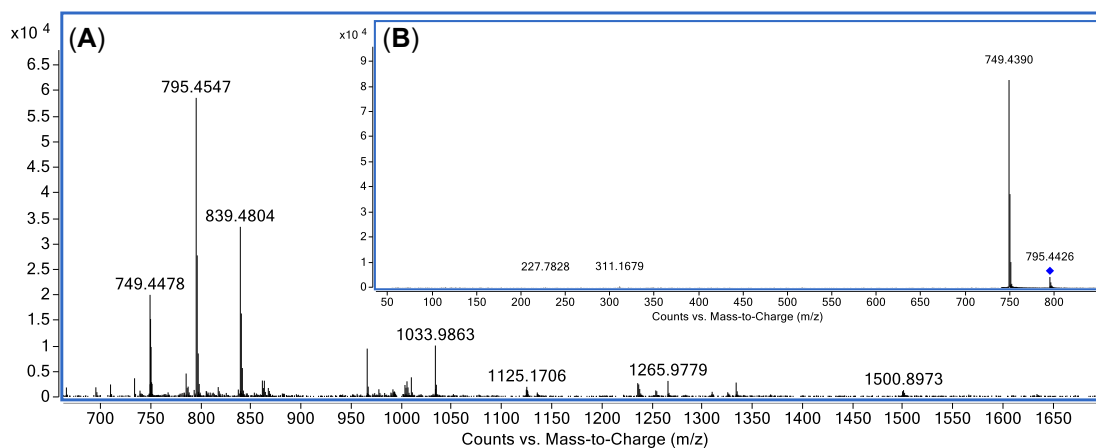
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  807,1804  $[M - H]^-$  ( $t_R$  10,68 min), obtido do EE de *M. affinis* (B) EM/EM 30 eV.



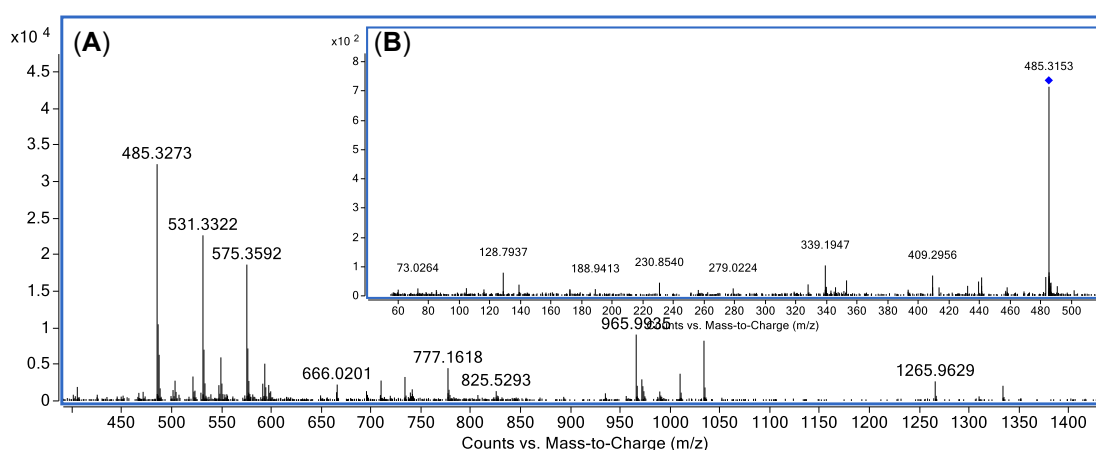
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  695,3987  $[M - H]^-$  ( $t_R$  10,82 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 25 eV.



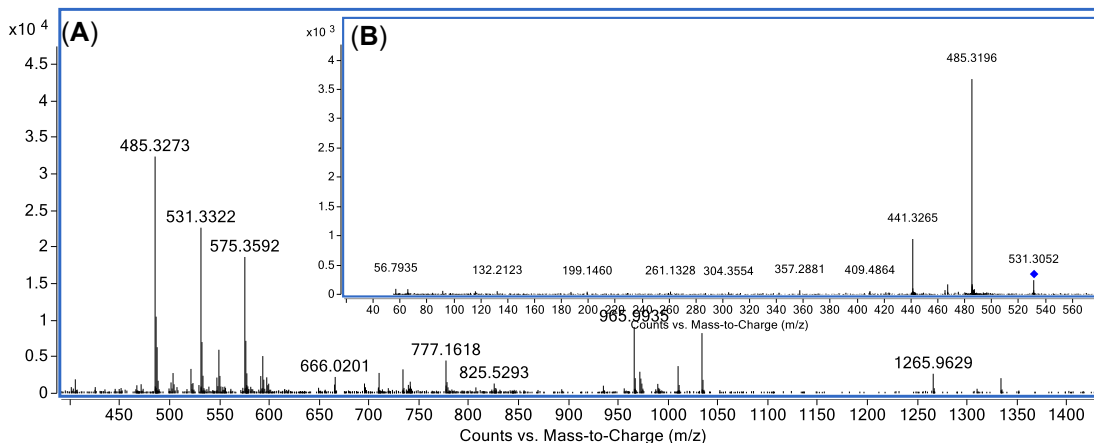
Espectro de massas do composto (31) (A) EM-ESI  $m/z$  313,1088 [ $M - H$ ]<sup>-</sup> ( $t_R$  11,01 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 20 eV.



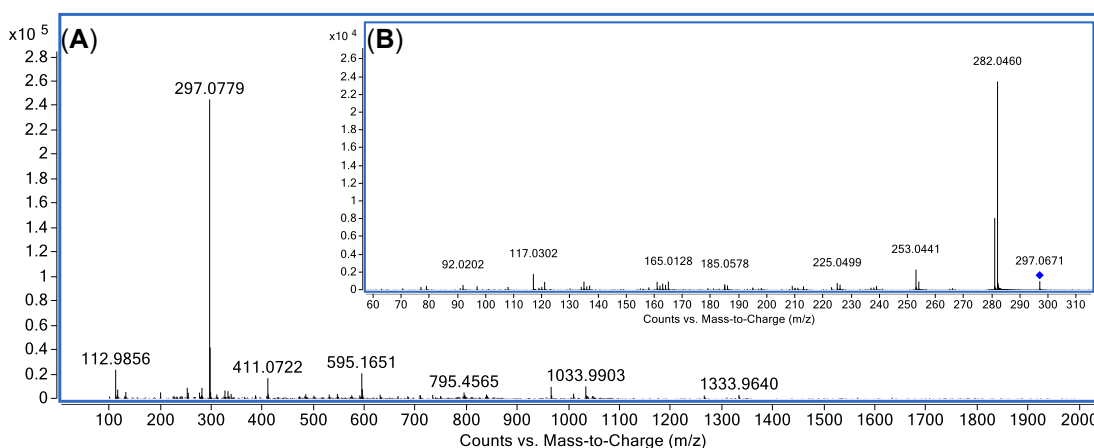
Espectro de massas do composto (175) (A) EM-ESI  $m/z$  749,4478 [ $M - H$ ]<sup>-</sup> e  $m/z$  795,4547 [ $M - H + HCOOH$ ]<sup>-</sup> ( $t_R$  11,13 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM do  $m/z$  795,4547 em 15 eV.



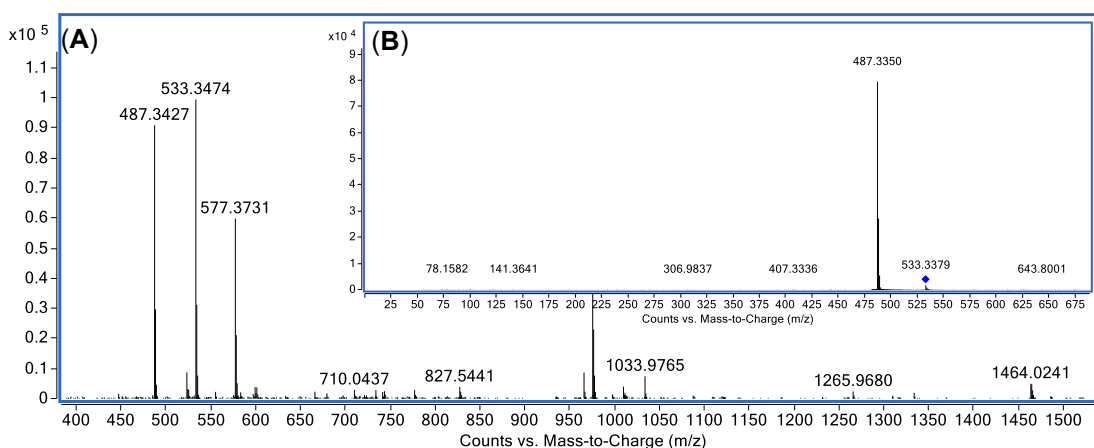
Espectro de massas do composto (176) (A) EM-ESI  $m/z$  485,3273 [ $M - H$ ]<sup>-</sup> e  $m/z$  531,3322 [ $M - H + HCOOH$ ]<sup>-</sup> ( $t_R$  11,16 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM do  $m/z$  485,3272 em 30 eV.



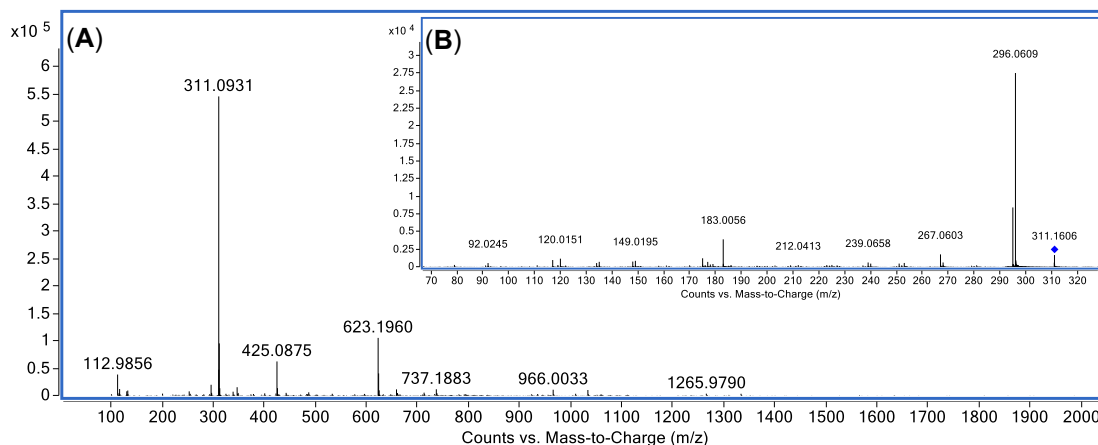
Espectro de massas do composto (176) (A) EM-ESI  $m/z$  485,3273  $[M - H]^-$  e  $m/z$  531,3322  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  11,16 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM do  $m/z$  531,3222 em 20 eV.



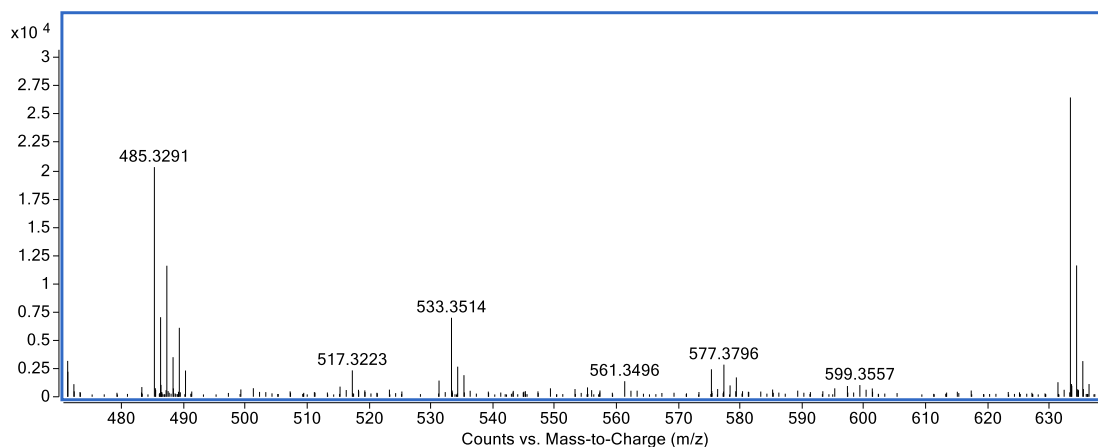
Espectro de massas do composto (177) (A) EM-ESI  $m/z$  297,0779  $[M - H]^-$  ( $t_R$  11,26 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM 30 eV.



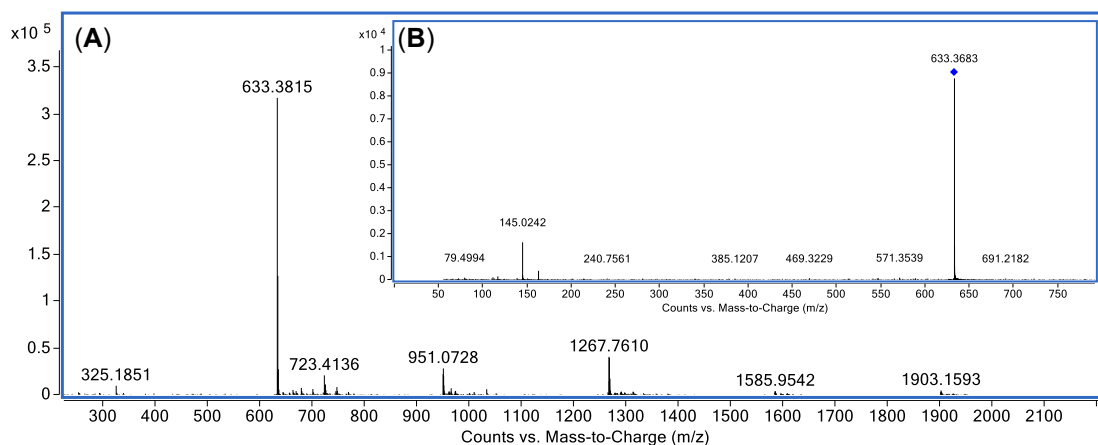
Espectro de massas do composto (178) (A) EM-ESI  $m/z$  487.3427  $[M - H]^-$  e  $m/z$  533,3474  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  11,40 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM do  $m/z$  533,3474 em 10 eV.



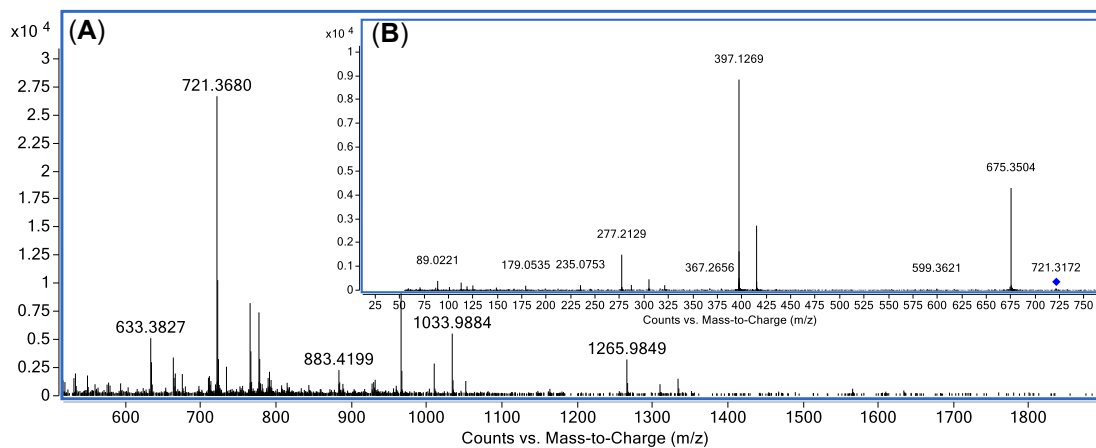
Espectro de massas do composto (56) (A) EM-ESI  $m/z$  311,0931  $[M - H]^-$  ( $t_R$  11,71 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM 30 eV.



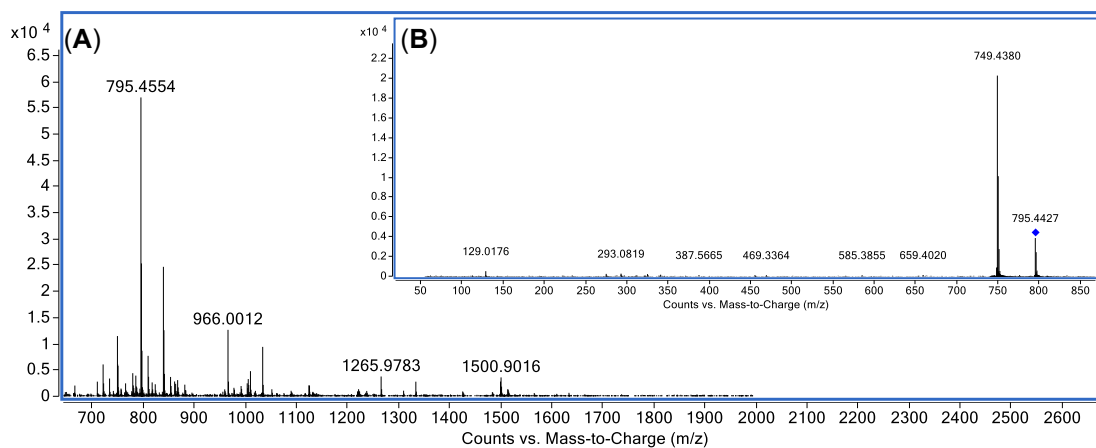
Espectro de massas do composto (179)  $m/z$  485,3291  $[M - H]^-$  ( $t_R$  11,89 min), obtido do EE de *M. fallax*.



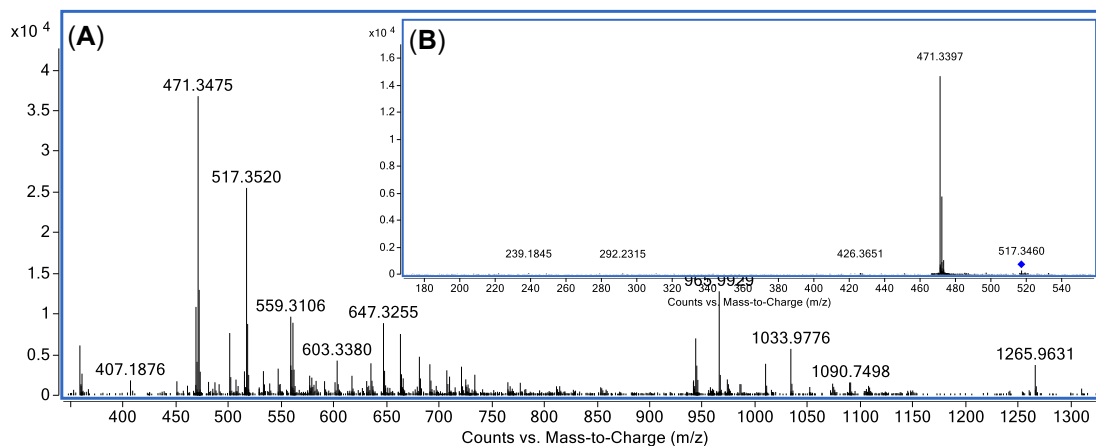
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  633,3815  $[M - H]^-$  ( $t_R$  12,18 min), obtido do EE de *M. rubiginosa* (B) EM/EM 30 eV.



Espectro de massas do composto **(180)** (A) EM-ESI  $m/z$  721,3680  $[M - H]^-$  ( $t_R$  12,18 min), obtido do EE de *M. affinis* (B) EM/EM 30 eV.

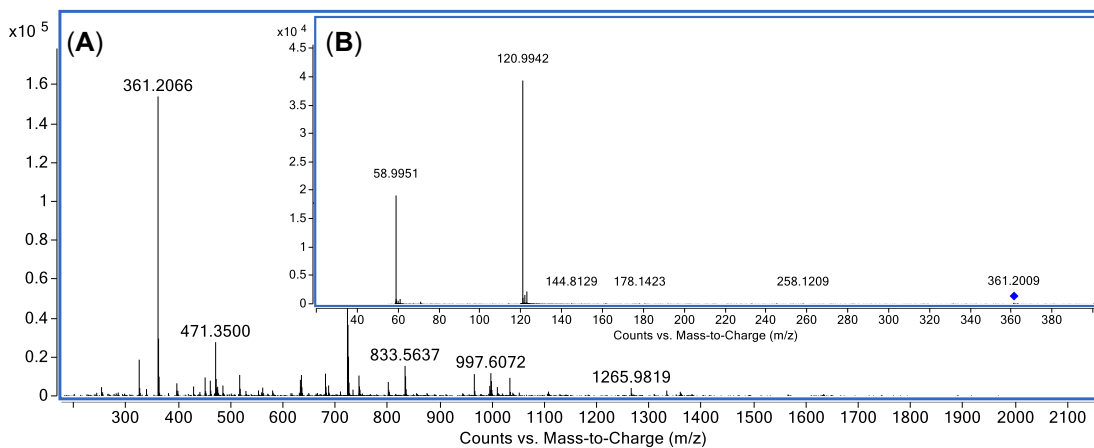


Espectro de massas do **(181)** (A) EM-ESI  $m/z$  795,4554  $[M - H]^-$  ( $t_R$  12,32 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM 15 eV.

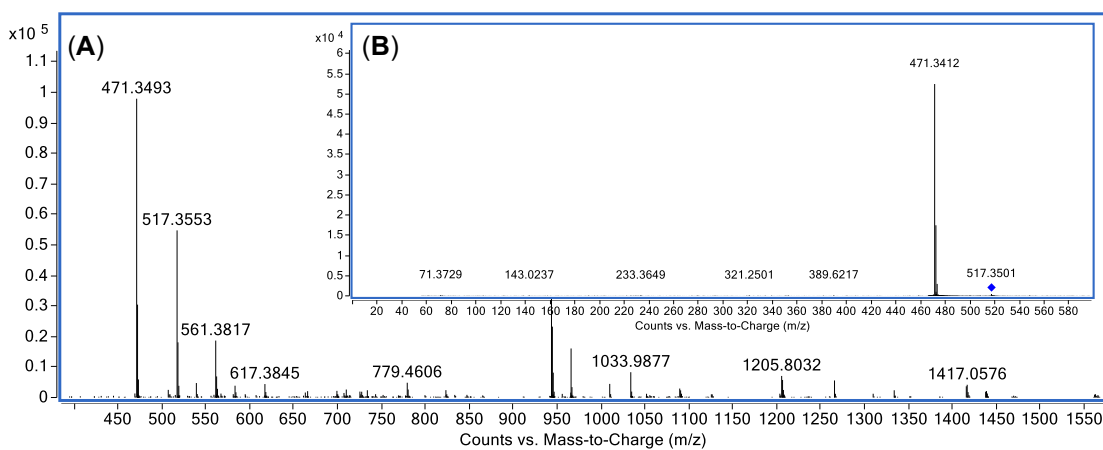


Espectro de massas do composto **(182)** (A) EM-ESI  $m/z$  471,3475  $[M - H]^-$  e  $m/z$  517,3520  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  12,38 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM im/z 517,3520 em 10 eV.

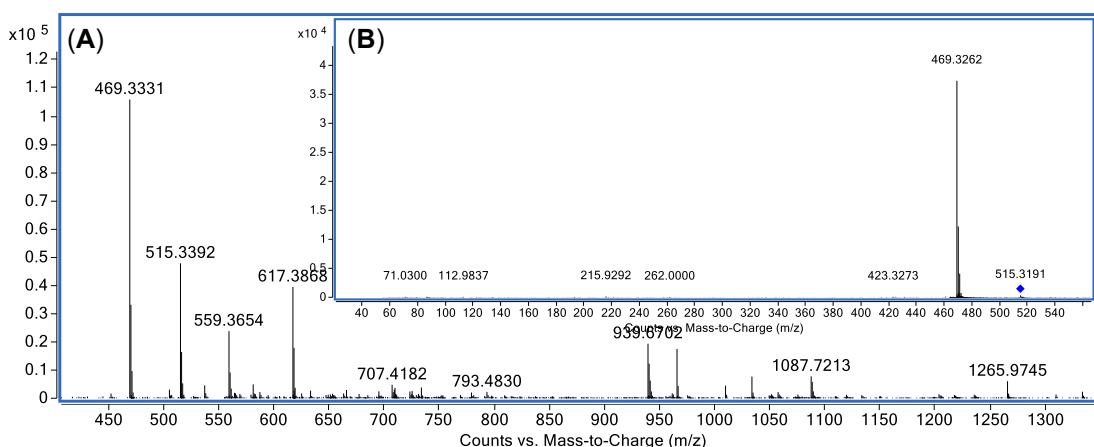




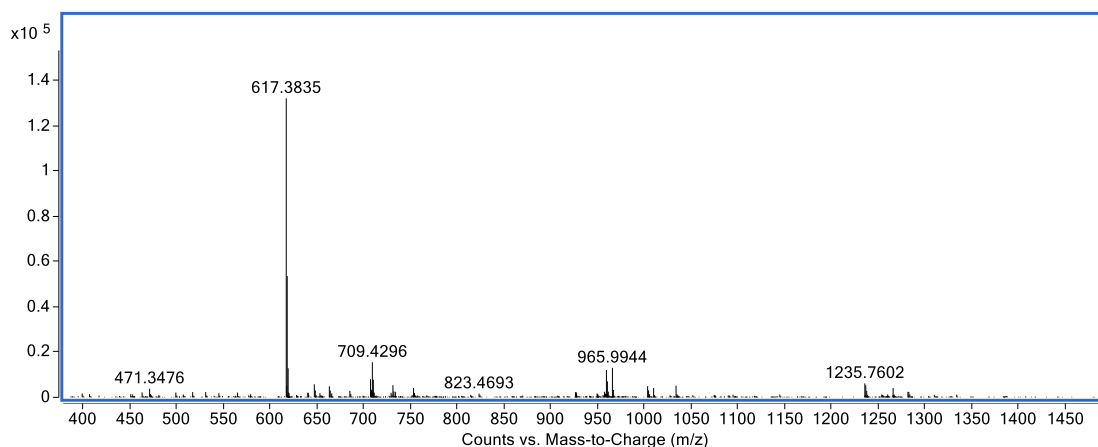
Espectro de massas do composto n.i (A) EM-ESI  $m/z$  361.2066  $[M - H]^-$  ( $t_R$  12,60 min), obtido do EE de *M. rubiginosa* (B) EM/EM 15 eV.



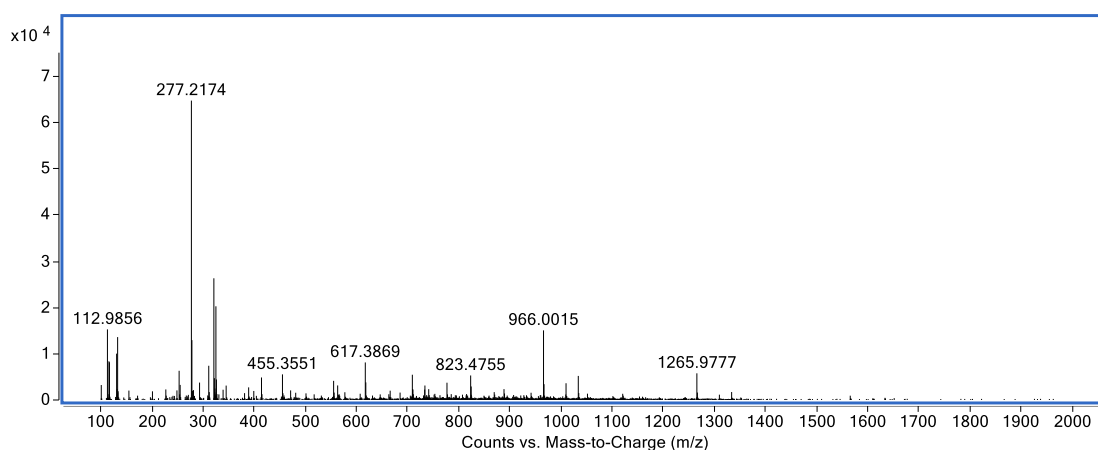
Espectro de massas do composto (183) (A) EM-ESI  $m/z$  471,3493  $[M - H]^-$  e  $m/z$  517,3553  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  12,86 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM 10 eV.



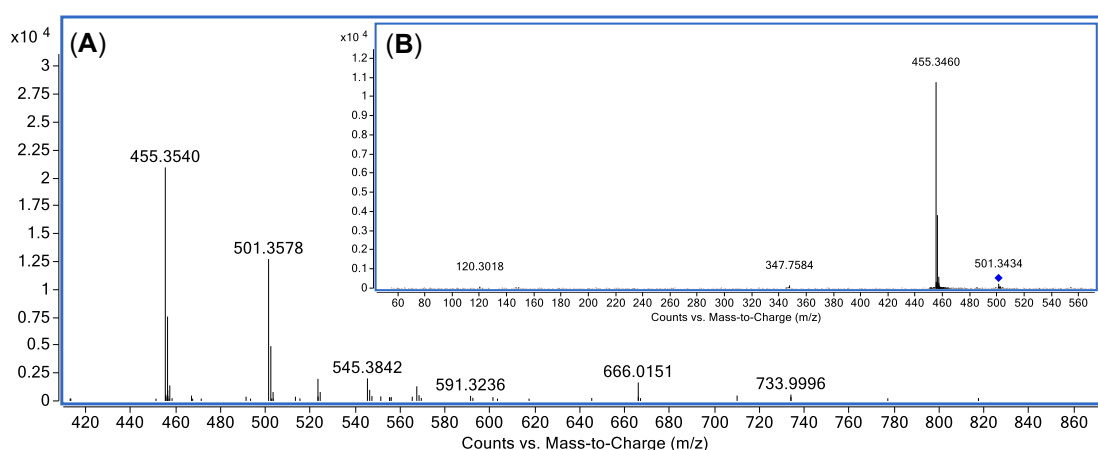
Espectro de massas do composto (184) (A) EM-ESI  $m/z$  469,3331  $[M - H]^-$  e  $m/z$  515,3392  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  13,11 min), obtido do EE de *M. fallax* (B) EM/EM  $m/z$  515,3392 em 10 eV.



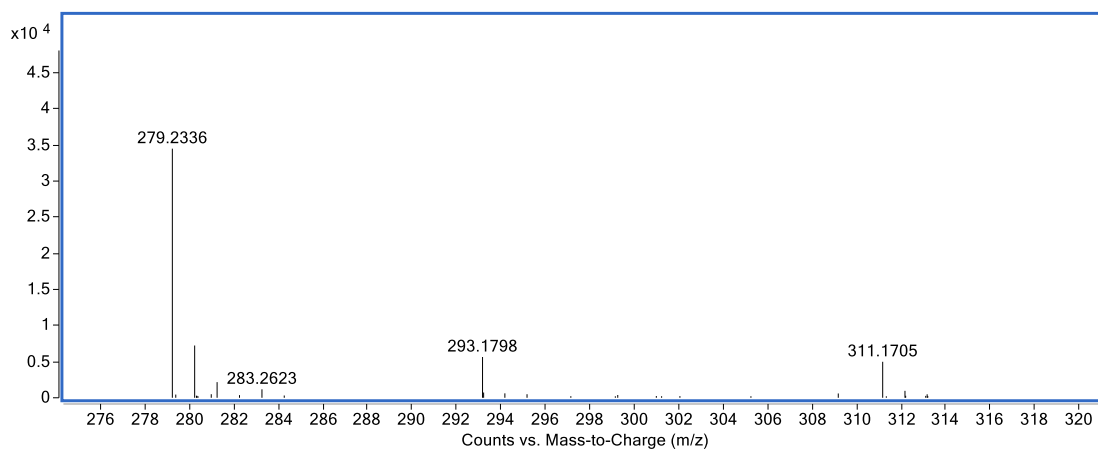
Espectro de massas do composto (**185**)  $m/z$  617,3835  $[M - H]^-$  ( $t_R$  13,23 min), obtido do EE de *M. cuspidata*.



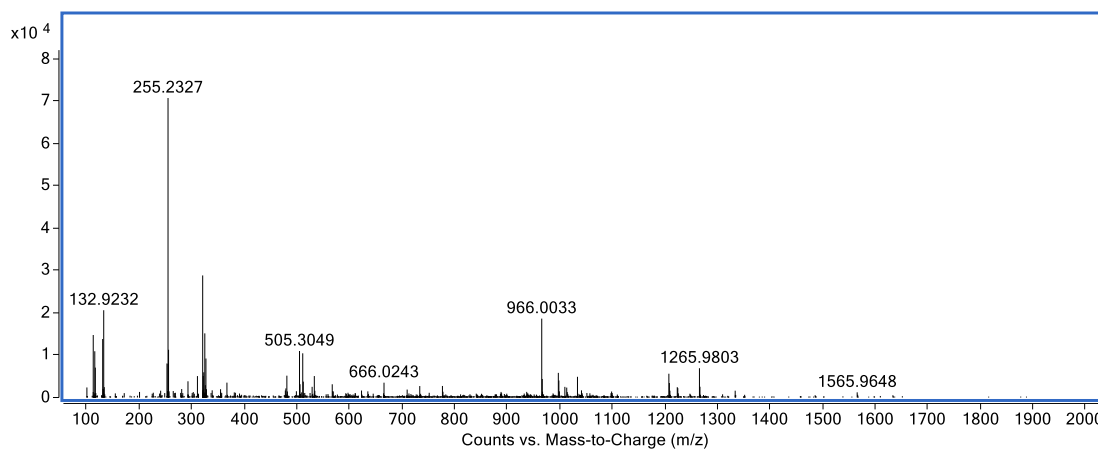
Espectro de massas do composto (**186**)  $m/z$  277,2174  $[M - H]^-$  ( $t_R$  13,36 min), obtido do EE de *M. affinis*.



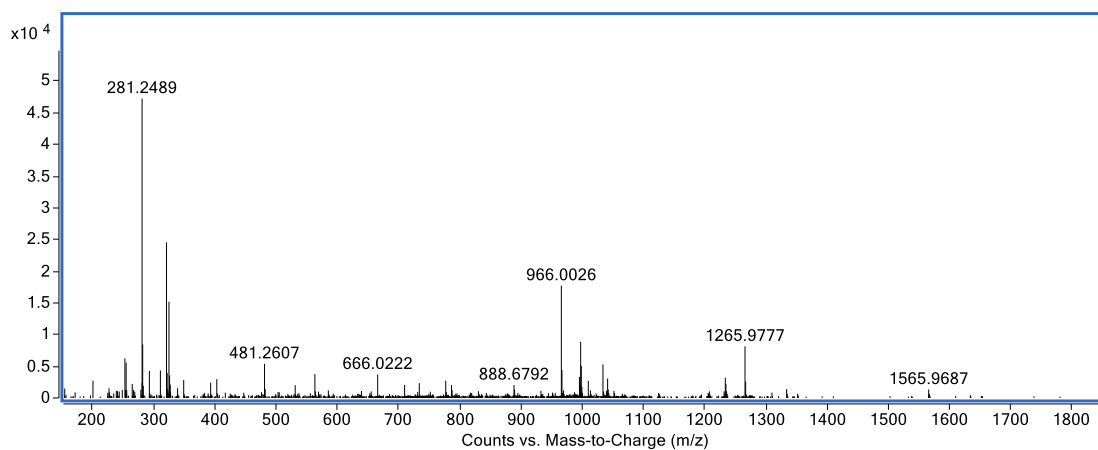
Espectro de massas do composto (**187**) (A) EM-ESI  $m/z$  455,3540  $[M - H]^-$  e  $m/z$  501,3578  $[M - H + HCOOH]^-$  ( $t_R$  13,50 min), obtido do EE de *M. cuspidata* (B) EM/EM  $m/z$  501,3578 em 10 eV.



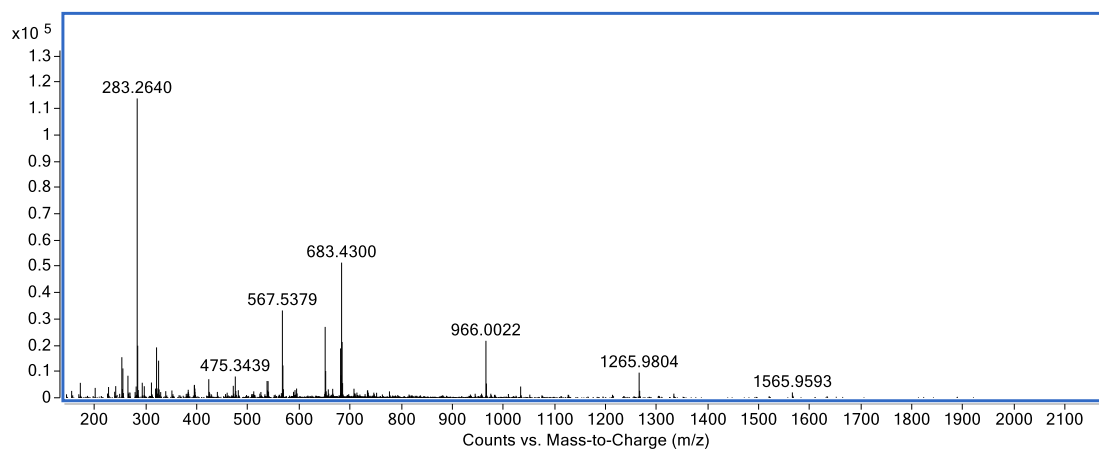
Espectro de massas do composto **(188)**  $m/z$  279,2336  $[M - H]^-$  ( $t_R$  13,86 min), obtido do EE de *M. affinis*.



Espectro de massas do composto **(189)**  $m/z$  255,2327  $[M - H]^-$  ( $t_R$  14,31 min), obtido do EE de *M. affinis*.



Espectro de massas do composto **(190)**  $m/z$  281,2489  $[M - H]^-$  ( $t_R$  14,53 min), obtido do EE de *M. affinis*.



Espectro de massas do composto (**191**)  $m/z$  283,2640  $[M - H]^-$  ( $t_R$  15,57 min), obtido do EE de *M. affinis*.

## APÊNDICE B

Tabela 1B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação Frutose-BSA dos EH e EE de espécies de *Miconia*.

Amostras	Percentual de inibição (%) Frutose-BSA		Percentual de inibição (%) Frutose-BSA/quinurenina		Percentual de inibição (%) Frutose-BSA/ N-formilquinurenina	
	D3	D7	D3	D7	D3	D7
1 EH	40,64 ± 6,01	56,58 ± 0,20	35,19 ± 0,85	71,96 ± 3,57	34,99 ± 2,13	60,69 ± 2,79
EE	75,57 ± 1,51	82,35 ± 4,80	59,39 ± 0,56	77,45 ± 7,64	67,51 ± 0,52	77,71 ± 1,74
2 EH	37,53 ± 2,78	28,23 ± 0,03	27,55 ± 4,97	41,54 ± 3,48	33,53 ± 2,91	30,75 ± 2,63
EE	71,80 ± 0,83	77,13 ± 1,26	46,74 ± 3,22	68,54 ± 1,44	66,84 ± 1,57	73,99 ± 2,76
3 EH	44,91 ± 0,23	59,95 ± 1,38	34,05 ± 0,03	69,82 ± 0,80	39,67 ± 1,21	62,57 ± 1,35
EE	70,00 ± 1,93	86,46 ± 0,52	48,10 ± 4,50	79,54 ± 1,42	60,93 ± 1,50	83,13 ± 2,11
4 EH	46,70 ± 0,14	14,00 ± 3,63	51,84 ± 0,52	37,88 ± 7,47	43,99 ± 0,50	21,20 ± 4,45
EE	70,16 ± 1,20	84,72 ± 1,54	49,84 ± 1,50	83,26 ± 3,13	64,31 ± 0,94	82,63 ± 1,91
5 EH	41,13 ± 1,96	27,39 ± 0,20	34,94 ± 0,78	42,34 ± 2,14	40,71 ± 0,61	34,41 ± 1,56
EE	92,85 ± 0,42	90,38 ± 0,90	36,71 ± 2,11	94,66 ± 3,10	91,71 ± 2,69	89,95 ± 1,75
6 EH	55,71 ± 2,21	32,27 ± 2,96	44,07 ± 1,59	42,75 ± 3,96	48,80 ± 2,60	35,50 ± 3,63
EE	84,66 ± 1,01	55,35 ± 0,37	32,20 ± 0,52	53,83 ± 2,33	37,99 ± 2,05	54,70 ± 0,22
7 EH	60,79 ± 1,47	45,12 ± 0,25	52,40 ± 3,56	53,46 ± 1,92	56,86 ± 0,16	50,34 ± 2,15
EE	94,37 ± 4,60	86,37 ± 1,08	42,70 ± 0,87	91,25 ± 0,20	88,32 ± 3,32	85,28 ± 0,81
8 EH	35,45 ± 1,79	23,26 ± 3,34	26,98 ± 1,24	38,06 ± 5,36	27,43 ± 0,52	26,84 ± 3,47
EE	83,90 ± 0,37	84,25 ± 0,87	32,66 ± 0,01	80,29 ± 0,42	60,55 ± 0,23	82,42 ± 0,02
9 EH	43,73 ± 0,42	42,14 ± 0,82	39,13 ± 2,33	56,67 ± 0,61	41,27 ± 1,70	46,74 ± 0,27
EE	89,82 ± 0,40	88,74 ± 0,18	34,33 ± 2,44	97,20 ± 2,20	88,31 ± 0,58	90,47 ± 1,00
NH-G	85,05 ± 2,34	94,29 ± 3,33	52,92 ± 1,86	75,26 ± 0,79	76,65 ± 2,57	87,96 ± 0,43
Quer.	89,76 ± 1,99	96,60 ± 2,97	58,88 ± 5,27	75,10 ± 6,41	86,85 ± 1,64	90,55 ± 2,75

EH = extrato hexânico. EE = extrato etanólico. NH-G = aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). 1= *M. albicans*; 2= *M. fallax*; 3= *M. rubiginosa*; 4= *M. chamissois*; 5= *M. affinis*; 6= *M. stenostachya*; 7= *M. nervosa*; 8= *M. elegans*; 9= *M. cuspidata*. Concentração dos extratos 100,00 µg mL<sup>-1</sup>.

Tabela 2B- Percentual de inibição (%) da glicosidação Frutose-BSA das partições de *M. cuspidata*.

Amostras	Percentual de inibição (%) Frutose-BSA		Percentual de inibição (%) Frutose-BSA/quinurenina		Percentual de inibição (%) Frutose-BSA/ N-formilquinurenina	
	D3	D7	D3	D7	D3	D7
EH9	43,73 ± 0,42	42,14 ± 0,82	39,13 ± 2,33	56,67 ± 0,61	41,27 ± 1,70	46,74 ± 0,27
EE9	89,82 ± 0,40	88,74 ± 0,18	34,33 ± 2,44	97,20 ± 2,20	88,31 ± 0,58	90,47 ± 1,00
PD	41,30 ± 2,25	33,17 ± 9,20	9,09 ± 1,97	43,63 ± 0,08	30,87 ± 2,59	43,376 ± 0,30
PAE	89,95 ± 1,95	85,68 ± 0,95	26,99 ± 6,15	90,12 ± 0,37	88,23 ± 1,13	85,898 ± 0,40
PB	91,38 ± 0,86	86,02 ± 0,98	20,53 ± 3,82	87,64 ± 4,08	88,64 ± 0,11	85,796 ± 1,93
PA	86,20 ± 0,01	84,38 ± 0,12	5,95 ± 3,21	85,73 ± 3,08	86,74 ± 0,01	85,138 ± 1,94
NH-G	85,05 ± 2,34	94,29 ± 3,33	52,92 ± 1,86	75,26 ± 0,79	76,65 ± 2,57	87,96 ± 0,43
Quer.	89,76 ± 1,99	96,60 ± 2,97	58,88 ± 5,27	75,10 ± 6,41	86,85 ± 1,64	90,55 ± 2,75

Nota: EH= extrato hexânico, EE= extrato etanólico, 9= *M. cuspidata*. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). PD= partição diclorometano. PAE= partição acetato de etila. PB= partição butanol. PA= partição aquosa. Concentração das amostras 100,00 µg mL<sup>-1</sup>.

Fonte: a autora.

Tabela 3B- Percentual de inibição (%) da glicosidação dos EH e EE de espécies de *Miconia*, frente a MGO-BSA e MGO-BSA/ditirosina.

Amos- tras	Percentual de inibição (%) MGO-BSA					Percentual de inibição (%) MGO-BSA/ditirosina				
	D3	D7	D14	D21	D28	D3	D7	D14	D21	D28
1 EH	12,18±0,45	0,00±0,00	6,19±0,17	9,95±0,68	9,24±0,16	11,16±0,55	3,59±0,37	8,55±0,17	9,88±0,69	9,20±0,12
EE	25,10±1,12	9,04±2,91	10,73±1,06	19,36±1,24	15,09±2,63	24,56±1,14	12,28±2,47	10,48±0,89	17,75±1,28	13,60±2,65
2 EH	19,12±0,24	4,77±0,07	4,35±1,40	14,16±0,11	9,59±0,43	18,20±0,35	8,48±0,05	7,34±1,39	15,43±0,01	10,70±0,57
EE	50,49±0,63	34,60±1,19	28,44±3,56	34,93±2,96	32,70±0,45	45,86±0,94	22,95±7,63	24,91±3,60	31,46±2,86	29,40±0,47
3 EH	24,52±0,18	11,94±0,49	9,39±1,0	16,41±1,45	14,67±0,09	23,66±0,51	15,60±0,15	11,76±1,32	17,39±1,65	15,40±0,10
EE	62,06±0,89	45,75±1,35	41,93±2,07	45,03±1,13	43,23±1,13	58,88±0,91	43,31±1,34	37,99±1,89	40,50±1,18	38,90±1,00
4 EH	38,92±0,90	27,02±0,90	18,57±2,21	21,10±1,58	18,16±1,0	33,75±0,79	24,99±0,85	18,57±1,98	20,57±1,56	17,80±0,63
EE	35,45±1,92	32,20±0,74	32,51±0,61	39,64±0,25	32,18±1,41	33,68±2,17	28,33±0,80	26,90±0,53	34,01±0,13	27,40±1,36
5 EH	6,82±0,14	8,35±1,01	10,93±1,60	16,89±1,99	15,24±1,73	10,20±0,03	11,02±1,14	11,54±1,60	17,13±1,64	14,50±1,32
EE	26,42±2,49	26,86±0,95	31,02±2,79	36,92±0,81	34,12±0,82	28,75±1,37	26,56±0,78	27,50±3,28	33,62±0,59	31,00±0,06
6 EH	8,44±0,60	5,65±1,56	14,16±0,87	26,28±1,91	43,41±14,93	14,45±0,55	13,55±1,19	15,94±0,82	25,38±1,69	39,10±14,03
EE	18,10±1,76	13,13±0,37	21,58±1,40	31,58±0,94	24,53±0,28	19,43±1,45	14,04±0,08	19,00±1,53	28,32±1,13	21,50±0,35
7 EH	12,29±5,29	17,93±0,67	32,67±0,84	49,58±0,55	53,15±0,49	25,77±1,90	26,09±2,54	31,98±1,06	46,85±0,85	48,50±0,63
EE	0,00±0,00	0,00±0,00	7,42±1,41	16,76±1,30	15,08±0,47	6,10±1,30	3,40±1,33	7,72±1,44	16,30±1,15	15,70±0,72
8 EH	21,36±0,03	19,04±2,34	26,12±1,27	34,19±0,86	36,17±0,58	27,68±0,18	25,67±2,54	28,15±1,53	34,29±0,76	35,70±0,06
EE	28,85±2,64	23,50±2,93	27,07±2,41	36,01±0,19	31,15±1,88	31,36±2,02	24,46±2,36	24,27±2,81	33,22±0,25	28,90±1,72
9 EH	6,34±2,40	0,00±0,00	7,93±2,210	16,31±2,43	16,54±1,68	12,84±1,51	6,40±1,36	11,70±2,24	17,96±2,30	17,60±1,74
EE	25,44±1,83	16,17±1,13	22,93±1,52	37,33±5,41	30,13±1,41	29,24±1,79	19,68±0,75	23,37±1,47	37,33±5,48	30,00±1,51
NH-G	98,68±0,08	99,16±0,05	99,49±0,02	99,51±0,04	99,45±0,03	96,76±0,21	97,70±0,04	98,38±0,06	98,41±0,13	98,30±0,05
Quer.	90,11±0,59	85,15±0,52	86,94±0,72	85,94±0,92	83,98±0,55	88,80±0,59	83,83±0,75	84,45±0,95	83,19±1,67	80,30±0,71
Ác. gál.	62,34±0,73	66,22±1,11	73,93±0,40	76,94±0,64	77,67±0,16	52,54±0,54	55,21±1,13	62,78±0,52	65,47±0,95	66,20±0,42

Nota: EH = extrato hexânico, EE = extrato etanólico. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). Ác. gál.= ácido gálico (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). 1= *M. albicans*; 2= *M. fallax*; 3= *M. rubiginosa*; 4= *M. chamissois*; 5= *M. affinis*; 6= *M. stenostachya*; 7= *M. nervosa*; 8= *M. elegans*; 9= *M. cuspidata*.

Concentração dos extratos 100,00 µg mL<sup>-1</sup>.

Fonte: a autora.

Tabela 4B- Percentual de inibição (%) da glicoxidação dos EH e EE de espécies de *Miconia*, frente a MGO-BSA /quinurenina e MGO-BSA/N-formilquinurenina.

Amos- tras	Percentual de inibição (%) MGO-BSA/quinurenina					Percentual de inibição (%) MGO-BSA/N-formilquinurenina				
	D3	D7	D14	D21	D28	D3	D7	D14	D21	D28
1 EH	6,79±0,32	7,31±0,55	8,17±0,46	5,16±0,20	2,39±0,20	9,80±0,39	3,20±0,05	7,04±0,26	8,45±0,49	7,93±0,09
EE	21,60±0,32	21,94±1,27	17,89±0,83	18,51±0,82	10,92±0,52	26,86±1,15	14,81±1,75	12,06±0,66	18,57±1,17	14,93±2,09
2 EH	17,69±0,42	14,22±0,02	10,84±0,66	12,97±0,24	6,78±1,11	18,31±0,73	8,34±0,03	7,05±0,83	14,13±0,10	9,30±0,37
EE	37,13±1,08	37,52±1,00	36,58±2,27	41,07±2,33	39,95±0,46	46,20±0,77	34,41±0,86	28,10±2,78	33,52±2,91	31,94±0,40
3 EH	17,27±1,34	14,83±0,12	11,78±0,82	13,20±0,56	11,03±0,19	19,37±0,14	12,42±0,07	8,74±0,68	13,86±1,13	12,53±0,23
EE	49,92±0,94	47,73±0,43	47,46±1,14	49,53±0,93	46,08±1,03	59,79±0,97	46,28±1,01	40,52±1,59	42,56±1,04	41,03±0,88
4 EH	25,02±0,05	20,61±0,81	17,04±1,11	14,76±2,73	14,89±0,31	29,95±0,83	22,24±0,40	16,22±1,28	17,50±1,54	15,84±0,50
EE	41,74±1,55	40,43±0,58	39,47±0,52	45,57±0,01	41,22±0,29	36,13±1,83	30,71±0,49	29,34±0,39	35,88±0,09	30,22±1,04
5 EH	13,29±0,61	18,19±0,97	15,34±1,58	17,56±1,06	12,11±0,55	10,65±0,10	11,09±0,74	11,62±1,30	15,87±1,52	13,08±1,11
EE	39,19±1,08	38,65±0,13	32,17±3,13	41,86±0,71	36,51±2,42	33,08±1,73	28,22±0,66	27,56±2,66	34,55±0,84	32,19±0,59
6 EH	14,92±1,97	20,26±0,31	13,08±0,67	7,04±1,83	9,87±5,53	11,88±0,79	10,09±0,86	11,40±0,54	19,03±1,33	37,73±16,07
EE	20,22±1,17	25,07±0,26	24,44±0,90	25,88±0,74	18,32±0,16	21,88±1,45	16,59±0,04	20,80±1,09	29,01±1,00	23,31±0,24
7 EH	22,10±2,18	25,12±0,09	25,14±0,50	29,13±0,29	27,08±1,02	21,66±2,11	18,14±0,46	27,74±0,65	41,60±0,57	44,69±0,55
EE	16,32±1,30	20,60±0,89	20,54±1,6	25,54±0,56	25,38±0,39	10,13±1,30	5,71±1,04	9,27±1,22	17,23±0,99	17,42±0,70
8 EH	25,64±0,14	32,31±1,51	30,29±0,84	29,00±0,20	26,50±0,46	21,92±0,04	19,70±1,88	21,79±1,20	27,20±0,95	28,48±0,06
EE	32,35±2,09	34,00±1,49	31,78±2,77	39,07±1,02	35,10±1,46	35,45±2,12	26,50±2,23	26,45±2,43	34,59±0,58	30,41±1,48
9 EH	13,51±0,64	15,91±0,84	15,59±1,44	15,34±1,40	12,02±1,59	9,27±1,43	4,03±0,68	8,02±1,61	13,93±1,97	13,73±1,63
EE	48,49±0,17	46,11±0,21	46,30±1,21	54,64±6,97	38,97±1,37	34,73±1,28	24,33±0,54	27,64±1,10	40,84±5,62	34,01±1,45
NH-G	96,66±0,33	97,36±0,02	97,07±0,17	92,86±0,19	91,97±0,16	98,79±0,38	98,92±0,07	99,30±0,14	97,27±0,19	96,94±0,10
Quer.	78,56±0,83	78,82±0,69	76,07±1,43	72,91±2,05	68,76±1,21	87,57±0,76	83,92±0,64	84,22±0,93	81,29±0,46	79,42±0,74
Ác. gál.	17,65±0,03	17,63±2,80	21,15±0,99	21,10±1,34	20,64±0,91	41,70±0,44	45,94±1,35	54,65±0,54	57,13±1,01	57,53±0,33

Nota: EH = extrato hexânico, EE = extrato etanólico. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). Ác. gál.= ácido gálico (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). 1= *M. albicans*; 2= *M. fallax*; 3= *M. rubiginosa*; 4= *M. chamissois*; 5= *M. affinis*; 6= *M. stenostachya*; 7= *M. nervosa*; 8= *M. elegans*; 9= *M. cuspidata*.

Concentração dos extratos 100,00 µg mL<sup>-1</sup>.

Fonte: a autora.



Tabela 5B- Percentual de inibição (%) da glicosidação das partições de *M. cuspidata*, frente a MGO-BSA, MGO-BSA/ditirosina, MGO-BSA/quinurenina e MGO-BSA/N-formilquinurenina.

Amostras	Percentual de inibição (%) MGO-BSA					Percentual de inibição (%) MGO-BSA/ditirosina				
	D3	D7	D14	D21	D28	D3	D7	D14	D21	D28
EH9	6,34±2,40	0,00±0,00	7,93±2,210	16,31±2,43	16,54±1,68	12,84±1,51	6,40±1,36	11,70±2,24	17,96±2,30	17,60±1,74
EE9	25,44±1,83	16,17±1,13	22,93±1,52	37,33±5,41	30,13±1,41	29,24±1,79	19,68±0,75	23,37±1,47	37,33±5,48	30,0±1,51
PD	46,28±0,62	30,61±1,00	27,24±2,34	34,96±0,32	32,75±0,79	48,61±0,63	34,11±1,50	26,60±1,70	34,34±0,04	32,5±0,23
PAE	61,11±0,47	52,75±0,92	50,17±1,11	53,02±0,20	46,83±0,28	56,01±0,97	46,54±0,82	43,80±1,18	47,79±0,37	42,0±0,03
PB	39,45±2,16	38,45±0,47	44,01±2,27	47,62±1,34	51,22±1,83	41,25±0,77	40,06±0,51	44,38±2,35	48,00±1,59	52,6±1,65
PA	13,95±4,12	17,92±1,87	24,41±1,81	27,92±2,74	20,17±3,44	16,56±0,06	20,80±1,82	24,52±1,89	28,56±2,75	21,8±3,60
NH-G	98,68±0,08	99,16±0,05	99,49±0,02	99,51±0,04	99,45±0,03	96,76±0,21	97,70±0,04	98,38±0,06	98,41±0,13	98,3±0,05
Quer.	90,11±0,59	85,15±0,52	86,94±0,72	85,94±0,92	83,98±0,55	88,80±0,59	83,83±0,75	84,45±0,95	83,19±1,67	80,3±0,71
Ác. gál.	62,34±0,73	66,22±1,11	73,93±0,40	76,94±0,64	77,67±0,16	52,54±0,54	55,21±1,13	62,78±0,52	65,47±0,95	66,2±0,42
Amostras	Percentual de inibição (%) MGO-BSA/quinurenina					Percentual de inibição (%) MGO-BSA/N-formil-quinurenina				
	D3	D7	D14	D21	D28	D3	D7	D14	D21	D28
EH9	13,51±0,64	15,91±0,84	15,59±1,44	15,34±1,40	12,02±1,59	9,27±1,43	4,03±0,68	8,02±1,61	13,93±1,97	13,73±1,63
EE9	48,49±0,17	46,11±0,21	46,30±1,21	54,64±6,97	38,97±1,37	34,73±1,28	24,33±0,54	27,64±1,10	40,84±5,62	34,01±1,45
PD	41,59±0,51	37,47±0,43	33,46±1,37	27,89±5,58	31,20±0,44	48,67±0,05	33,70±0,37	28,96±2,00	34,36±0,35	32,80±1,12
PAE	61,13±0,56	55,87±0,11	53,47±0,57	59,93±0,59	54,05±1,09	57,20±0,71	48,36±0,31	45,76±0,97	50,40±0,10	44,39±0,31
PB	66,62±0,87	66,45±0,29	71,73±2,40	75,32±1,54	83,85±1,30	49,25±0,65	47,61±0,21	51,25±2,28	55,64±1,31	61,82±0,63
PA	43,56±0,22	44,49±0,16	44,32±1,55	44,19±2,79	14,55±2,76	25,55±0,49	27,94±1,67	30,09±1,19	33,45±2,65	26,52±4,91
NH-G	96,66±0,33	97,36±0,02	97,07±0,17	92,86±0,19	91,97±0,16	98,79±0,38	98,92±0,07	99,30±0,14	97,27±0,19	96,94±0,10
Quer.	78,56±0,83	78,82±0,69	76,07±1,43	72,91±2,05	68,76±1,21	87,57±0,76	83,92±0,64	84,22±0,93	81,29±0,46	79,42±0,74
Ác. gál.	17,65±0,03	17,63±2,80	21,15±0,99	21,10±1,34	20,64±0,91	41,70±0,44	45,94±1,35	54,65±0,54	57,13±1,01	57,53±0,33

Nota: EH = extrato hexânico. EE = extrato etanólico. PD = partição diclorometano. PAE partição acetato de etila. PB = partição butanol. PA = partição aquosa. NH-G= aminoguanidina (10 mM). Quer. = quercetina (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). Ác. gál.= ácido gálico (100,00 µg mL<sup>-1</sup>). Concentração das amostras 100,00 µg mL<sup>-1</sup>.  
Fonte: a autora.