

FLAVONOIDES ISOLADOS DA *MIMOSA PUDICA*: UM ESTUDO BIOLÓGICO E FARMACOLÓGICO DE PREDIÇÃO *IN SILICO*

Flavonoids isolated from *Mimosa pudica*: A biological and pharmacological study of prediction
in silico

Nicolly Oyara Nunes Monteiro¹

Jaqueline Silva Amorim²

Davi Dennyson Silva Batista³

Giani Maria Cavalcante⁴

RESUMO

O estudo químico de espécies vegetais é importante de suas ações e farmacológicas com o interesse para identificação de novas substâncias bioativas potencialmente viáveis para o desenvolvimento de novos fármacos. Neste contexto, a espécie *Mimosa pudica* aponta como uma fonte de substâncias bioativas visto a grande variedade de metabólitos secundários que apresenta. O objetivo deste trabalho foi realizar a predição *in silico* das atividades biológicas e farmacológicas de flavonoides isolados da espécie *Mimosa pudica*. A predição de atividades biológicas e dos parâmetros farmacológicos foi realizada através das plataformas de estudo *in silico* Molinspiration cheminformatics, Pass online, admetSAR. O estudo *in silico* demonstrou que as moléculas quercetina, luteolina e ramnetina apresentaram potencial para várias atividades biológicas, incluindo as atividades antimutagênica, antioxidante e anti-hemorrágica dentre outras. Estas moléculas também apresentaram boas propriedades farmacológicas e bons parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos, com exceção da miricetina e quercetrina. Os resultados obtidos são indicativos para a aplicação das quercetina, luteolina e ramnetina em estudos pré-clínicos, o que torna a espécie *Mimosa pudica* fonte de novos potenciais bioativos disponíveis na flora brasileira.

Palavras-chave: Atividades biológicas, Simulação computacional, Quercetina. Luteolina.

ABSTRACT

The chemical study of plant species is important for their actions and pharmacological with the interest to identify new potentially viable bioactive substances for the development of new drugs. secondary metabolites that it presents. The objective of this work was to perform the *in silico* prediction of the biological and pharmacological activities of flavonoids isolated from *Mimosa pudica* species. The prediction of biological activities and pharmacological parameters was performed using the *in silico* study platforms Molinspiration cheminformatics, Pass online, admetSAR. The *in silico* study demonstrated that the molecules quercetin, luteolin and ramnetin had potential for several biological activities, including antimutagenic, antioxidant and anti-hemorrhagic activities, among others. These molecules also showed good pharmacological properties and good pharmacokinetic and toxicological parameters, except for myricetin and quercetin. The results obtained are indicative for the application of quercetin, luteolin and ramnetine in pre-clinical studies, which makes *Mimosa pudica* a source of new bioactive potentials available in the Brazilian flora.

Key-words: Biological activities, Computer simulation, Quercetin. Luteolin.

¹ Graduação em Farmácia, AESA/ESSA, Nicolyyoyara1941@hotmail.com

² Graduação em Farmácia, UNINASSAU, jaqueline-silva64@gmail.com

³ Graduação em Farmácia, UNINASSAU, davidennyson6@gmail.com

⁴ Doutorado em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos, UFRPE, giani.cavalcante@aesa-cesa.br

1. INTRODUÇÃO

O gênero *Mimosa* pertence à família Fabaceae, descoberta e nomeada por Linnaeus. Neste gênero, são incluídas aproximadamente 500 espécies, bastante difundidas no Brasil, especialmente nas regiões norte e nordeste, apresentando múltiplas denominações populares como dormideira, sensitiva, dorme-dorme ou não-me-toques (MACHADO, 2020). Segundo, Sá-Filho *et al.* (2021), as muitas espécies pertencentes ao gênero, apresentam uma variedade de metabolitos secundários, que incluem flavonoides, alcaloides, terpenoides e carotenoides, o que as tornam fontes de investigação de novas moléculas bioativas.

Dentre as muitas espécies pertencente ao gênero *mimosa*, a espécie *Mimosa pudica* L., caracteriza-se botanicamente por distingue-se das outras variedades de *Mimosa*, principalmente por apresentar tricomas hispídeos ao longo dos ramos, florescendo e frutificando durante todo o ano, conforme afirma Dutra e Garcia (2014).

Quimicamente, a espécie *M. pudica* apresenta flavonoides, alcaloides, e principalmente taninos, distribuídos nas suas folhas e cascas. A espécie é utilizada na medicina tradicional como analgésico e cicatrizante, conforme afirma Pinilla (2020). A atividade antitumoral de extratos foliares de *M. pudica* frente a células de câncer de mama foi registrada por José *et al.* (2014). Singh *et al.* (2021), registrou as atividades cicatrizante, antimicrobiana e antioxidante dos extratos de *M. pudica*.

Em razão disso, os estudos fotoquímicos permitem o isolamento e a identificação de metabolitos secundários que estão associados as diferentes atividades biológicas atribuídas à espécie, o que torna importante qualificar os aspectos dessas moléculas visando constatar o seu potencial terapêutico.

Segundo Santos (2011), *in silico* é uma expressão usada no âmbito da simulação computacional e áreas correlatas para indicar algo ocorrido "em ou através de uma simulação computacional". No qual por meios de plataformas computacionais, é possível analisar desde o estudo da relação estrutura-atividade (SAR), até estudos que consideram a farmacocinética dos compostos (ADME), o que torna o método *in silico* uma ótima estratégia para acelerar a descoberta de possíveis fármacos.

Neste contexto, o objetivo deste trabalho foi realizar a predição *in silico* das atividades biológicas e farmacológicas de flavonoides isolados da espécie *Mimosa pudica*.

2. METODOLOGIA

Trata-se de um estudo exploratório utilizando o método comparativo, do tipo quantitativo, usando simuladores para análises de parâmetros farmacocinéticos, toxicológicos, físico-químico e atividades biológicas de flavonoides isolados da espécie vegetal *M. pudica*.

Para realizar este trabalho, inicialmente, foi feito um levantamento de moléculas isoladas da espécie *M. pudica*, usando como referência a publicação de Moção *et al.* (2019).

Após a seleção das moléculas, as estruturas químicas foram desenhadas utilizando o software *Molinspiration*, com o objetivo de estabelecer as informações químicas e transmiti-las para as plataformas de simuladores.

A partir das moléculas selecionadas e suas características químicas, foram iniciados os estudos *in silico* utilizando o software *PassOnline*. Através deste simulador foi realizada a previsão acerca do espectro de potenciais atividades biológicas destas moléculas.

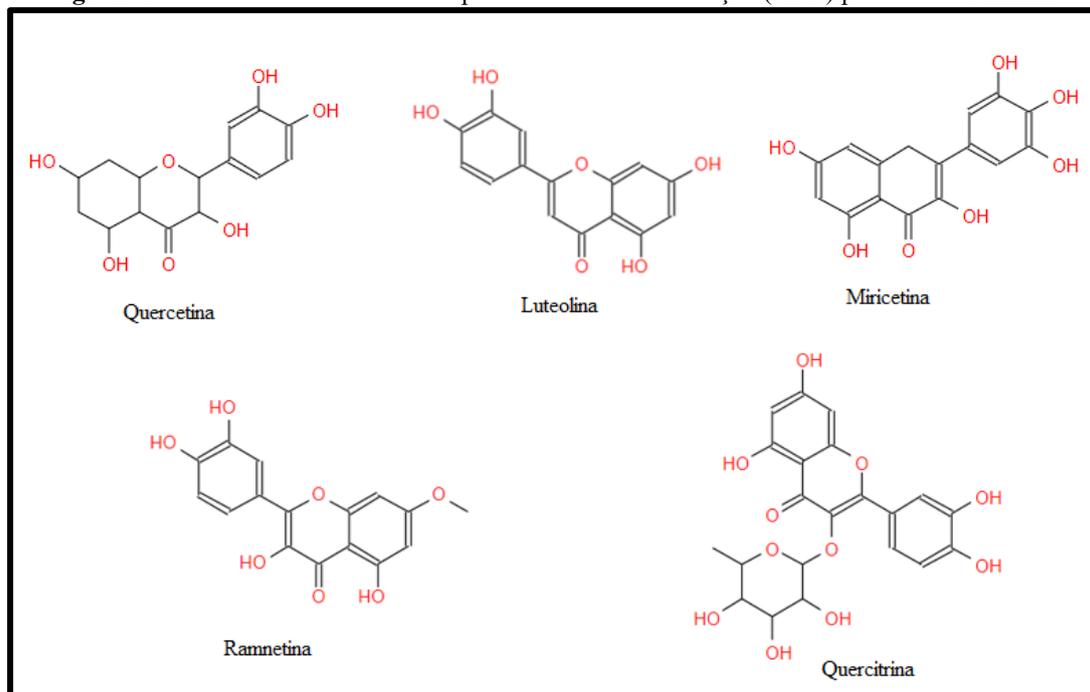
Após a predição das atividades biológicas, foi feita a análise dos parâmetros farmacocinéticos (biodisponibilidade oral teórica) e toxicidade aguda. Para tanto, foram utilizados o software *Molinspiration cheminformatics* e o software *admetSAR*. Os parâmetros farmacocinéticos foram interpretados de acordo com a regra de Lipinski (LIPINSKI *et al.*, 1997), enquanto os parâmetros toxicológicos toxicidade aguda, foi interpretado com base no teste de AMES e valor de DL₅₀, respectivamente, conforme proposto nos trabalhos de Oliveira *et al.* (2018).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Segundo Srinivas *et al.* (2014), através do método *in silico* é possível avaliar o potencial biológico geral de uma molécula orgânica, usando softwares para realização do estudo computacional fornecendo, simulações que sugerem hipóteses, permitindo estimar o potencial de atividade de determinada substância, bem como seus parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos (SRINIVAS *et al.*, 2014). Este tipo de estudo é realizado visando a produção e o desenvolvimento de medicamentos a partir de substâncias isoladas de vegetais para otimizar a pesquisa básica e a aplicação clínica destas substâncias sob a forma de medicamentos (PRIVATO *et al.*, 2020).

Para este trabalho, foram selecionados cinco flavonoides da espécie *M. pudica*, obtidas a partir do estudo químico realizado por Moção *et al.* (2019). As moléculas selecionadas foram os flavonoides quercetina, luteolina, miricetina, ramnetina e quercitrina (Figura 1).

Figura 1: Flavonoides selecionados a partir do estudo de Monção (2019) para estudo *in silico*.



Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Inicialmente, foi realizada a predição *in silico* das atividades biológicas de cada molécula, individualmente, utilizando o software *PassOnline*. Os cinco flavonoides usados nesta pesquisa, apresentaram probabilidade de várias atividades biológicas, sendo selecionadas as cinco atividades com maior Pa (Probabilidade de ser ativo), após a simulação no *PassOnline*, conforme a Tabela 1.

Tabela 1: Predição *in silico* das atividades biológicas dos flavonoides selecionados a partir do estudo de Monção (2019).

Flavonoide	Atividade Biológica	Pa	Pi
QUERCETINA	Antimutagênico	0,940	0,001
	Inibidor da permeabilidade da membrana	0,938	0,003
	Inibidor de NADPH oxidase	0,928	0,002
	Inibidor de CYP1B1	0,872	0,001
	Antioxidante	0,872	0,003
LUTEOLINA	Antimutagênico	0,940	0,001
	Vasoprotetor	0,901	0,003
	Antiseborréico	0,873	0,007
	Antihemorrágico	0,849	0,002
	Protetor mucomembra	0,808	0,016
MIRICETINA	Antimutagênico	0,963	0,001
	Antioxidante	0,924	0,003
	Hemostático	0,899	0,002
	Anti-hemorrágico	0,897	0,002
	Antineoplásico	0,800	0,005

RAMNETINA	Inibidor da clordecona redutase	0,987	0,001
	Antimutagênico	0,952	0,001
	Inibidor de quinase	0,946	0,002
	Inibidor de CYP1A2	0,937	0,003
	Inibidor de NADPH oxidase	0,935	0,001
QUERCITRINA	Hemostático	0,989	0,001
	Cardioprotetor	0,979	0,001
	Eliminador de radicais livres	0,974	0,001
	Vasoprotetor	0,966	0,001
	Quimiopreventivo	0,945	0,002

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Segundo Oliveira *et al.* (2018), nas simulações de predição *in silico* das atividades biológicas, quanto mais próximo de 1 for o Pa apresentado por uma molécula, maior a probabilidade do composto ser ativo e apresentar resultados significativos para a atividade prevista em ensaios *in vitro* e *in vivo*. Já em relação ao Pi (probabilidade de inatividade) quanto mais próximo de 0 menor é a probabilidade de a molécula não realizar a atividade biológica.

Após a realização da predição *in silico* das atividades biológicas, foi realizada a previsão teórica das propriedades farmacológicas baseada na “Regra dos Cinco” de Lipinski (LIPINSKI, 1997), com o auxílio do software *Molinspiration*. Os resultados obtidos para os flavonoides em estudo, são apresentados na Tabela 2.

De acordo com Lipinski *et al.* (2001), nesta simulação é previsto o **miLogP** (coeficiente de partição octanol/água, cujo valor deve ser ≤ 5); **MW** (peso molecular, cujo valor deve ser ≤ 500); **nOHNH** (número de grupos doadores de hidrogênio, cujo valor deve ser ≤ 5); **nON** (número de grupos aceptores de hidrogênio cujo valor deve ser ≤ 10); **nviolations** (número de violações, cujo valor deve ser ≤ 1); **TPSA** (área total de superfície polar molecular, cujo valor deve ser ≤ 140) e **nrotb** (número de rotações, cujo valor deve ser ≤ 10).

Tabela 2: Previsão teórica das propriedades farmacológicas dos flavonoides selecionados a partir do estudo de Monção (2019).

Flavonoide	miLogP	MW	nOHNH	nON	nviolations	TPSA	Nrotb
QUERCETINA	1.68	302.24	5	7	0	131.35	1
LUTEOLINA	1.97	286.26	4	0	0	111.12	1
MIRICETINA	1.39	318.26	6	8	1	151.58	1
RAMNETINA	2.22	316.26	4	7	0	120.36	2
QUERCITRINA	0.64	448.38	7	11	2	190.28	3

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

Segundo Lipinski (1997), a regra dos cinco tem por finalidade auxiliar pesquisadores na tomada de decisões para uso das moléculas nos testes *in vitro* e *in vivo* de atividades biológicas; ou decisões voltadas às modificações químicas das moléculas, contribuindo na redução de compostos com propriedades indesejadas.

Esta regra postula que um composto para ter boa disponibilidade oral deve satisfazer pelo menos quatro dos requisitos estabelecidos pela “Regra dos Cinco” de Lipinski (2001). E que os compostos que violarem (nviol) pelo menos um desses parâmetros poderá apresentar problemas de biodisponibilidade (LIPINSKI *et al.*, 2001). É importante ressaltar que a regra tem propriedades moleculares relevantes para a descoberta de novos fármacos.

De acordo com os dados obtidos na previsão teórica das propriedades farmacológicas baseada na “Regra dos Cinco”, os flavonoides miricetina e quercitrina apresentaram duas violações, conforme mostrado na tabela 2, sendo, portanto, descartadas das simulações subsequentes realizadas durante a pesquisa.

Os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos ADMET (absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) dos três flavonoides que não violaram a regra dos cinco de Lipinski, foram avaliados com o auxílio do simulador admetSAR, e estão apresentados na Tabela 3. Com o admetSAR é possível prever vertentes principais da farmacocinética (absorção, distribuição, metabolização e excreção) e parâmetros toxicológicos como (mutagenicidade e carcinogenicidade), tendo como base a relação estrutura atividade de moléculas e fragmentos já avaliados e que estão disponíveis em banco de dados mundiais. Esses parâmetros são interpretados com base no teste de AMES e o valor da dose letal (DL₅₀), usando a escala DL₅₀ para determinar a toxicidade oral aguda.

Tabela 3: Previsão de parâmetros farmacológico e toxicológicos dos flavonoides selecionados a partir do estudo de Monção (2019).

Flavonoide	Solubilidade (logS)	Ligação com proteínas do sangue (%)	Toxicidade oral aguda (DL ₅₀)
QUERCETINA	-2.999	117.5	2.559
LUTEOLINA	-2.999	104.3	2.525
RAMNETINA	-2.999	131.7	2.542

Fonte: Dados da pesquisa (2023).

A absorção é determinada pela solubilidade (water solubility), sendo representado pela unidade LogS, estudos mostram que aproximadamente 85% dos fármacos possuem valores de LogS

entre -1 e -5, dessa forma, quanto mais negativa for a solubilidade melhor é a absorção, configurando à molécula uma polaridade adequada para ser solubilizada em água, assim como um caráter lipofílico para passagem através das membranas celulares (CALDEIRA *et al.*, 2017). Os resultados obtidos nesse parâmetro para quercetina (-2.999), luteolina (-2.999) e ramnetina (-2.999), indicam uma boa solubilidade dessas moléculas.

Com o teste de AMES, também é possível avaliar a ligação com as proteínas plasmáticas (Plasma protein binding) e assim determinar a capacidade de distribuição da uma molécula. Quanto mais próximo de 100% ou mais alto for o valor de ligação com as proteínas plasmáticas, melhor é a capacidade de distribuição da molécula (DHANALAKSHMI *et al.*, 2018). Os resultados da tabela 3 mostram que quercetina, luteolina e ramnetina apresentam alta capacidade de distribuição plasmática.

A toxicidade oral aguda foi classificada com base nas quatro categorias da EPA (Environmental Protection Agency) dos Estados Unidos, que divide os compostos de acordo com seu valor de DL_{50} , conforme realizado por Oliveira *et al.* (2018), usando a seguinte escala: (I) Inclui os compostos com valores de $DL_{50} \leq 50$ mg/kg (altamente tóxico); (II) Inclui compostos com valores $DL_{50} > 50$ mg/kg e < 500 mg/kg (moderadamente tóxico); (III) Inclui compostos com valores > 500 mg/kg e < 5000 mg/kg (baixa toxicidade); (IV) Inclui compostos com $DL_{50} > 5000$ mg/kg (praticamente atóxico).

Para toxicidade oral aguda, a análise evidenciou que a quercetina e luteolina são classificadas como categoria II, o que inclui compostos com valores de DL_{50} superiores a 500 mg/kg mas inferiores a 5000 mg/kg, indicando assim uma toxicidade moderada. Enquanto a ramnetina é classificada como categoria III, indicando uma baixa toxicidade.

Os resultados obtidos no estudo *in silico* dos flavonoides quercetina, luteolina e ramnetina ocorrentes em *M. pudica* e selecionados a partir do estudo de Monção (2019), mostram que essas moléculas são potenciais para testes pré-clínicos (*in vitro* e *in vivo*) que objetivem a busca de novas moléculas a serem aplicadas na P&D de novos medicamentos.

Considerando as atividades biológicas do flavonoide quercetina, já foram registradas as atividades antioxidante, antimicrobiana e antifúngica (MENDES *et al.*, 2021). O efeito fotoquimioprotetor da quercetina contra alterações moleculares induzidas por raios ultravioletas foi registrado por Vincetini (2009). O controle da glicose sanguínea e do peso corporal realizados foram significativamente reduzidas pela quercetina, em estudos *in vivo* (MARTINS *et al.*, 2020). É importante ressaltar que não foram encontrados trabalhos com registro de atividades biológicas de quercetina isolada de *M. pudica*. Com os resultados obtidos na predição *in silico*, a espécie torna-se

uma fonte para isolamento de quercetina e utilização desta em testes de atividades biológicas *in vivo* e *in vitro*.

Nunes (2019), registrou atividades antimicrobiana e leishmanicida do flavonoide luteolina isolado de própolis coletada na região semiárida. Este flavonoide apresentou atividade cicatrizante e anti-inflamatória significativa em estudos *in vivo* realizado por Dias *et al.* (2020). Recentemente, a ação da luteolina formulada em óleo de bagaço de oliva juntamente com hidroxitirosol, oferecem uma abordagem de tratamento profilático na doença de Alzheimer's (DELGADO *et al.*, 2021).

A atividade antitumoral da ramnetina foi testada frente a células de carcinoma hepático, e o flavonoide inibiu significativamente a proliferação celular (LI *et al.*, 2021). Resultados de estudos *in vitro* apontou a capacidade inibitória de ramnetina frente as enzimas α -amilase, α -glucosidase e aldose redutase (RAJAN *et al.*, 2021).

De modo geral, sabe-se que os flavonoides se destacam em virtude de sua ampla variedade de atividades biológicas e terapêuticas, demonstradas tanto *in vitro* como *in vivo*, de acordo com Silva *et al.* (2020). Os resultados obtidos no estudo *in silico* deste trabalho, potencializa esse flavonoide para futuras análises *in vitro* e *in vivo* das atividades biológicas com alto Pa, obtidas na pesquisa.

5. CONCLUSÃO

A realização do estudo de predição *in silico* de flavonoides ocorrentes em *Mimosa pudica*, oriundas do estudo químico realizado por Monção *et al.* (2019), mostrou que *M. pudica* apresenta um elevado potencial químico a ser explorado em estudo *in vitro* e *in vivo* para descoberta de moléculas com potenciais atividades biológicas.

Os resultados obtidos no estudo *in silico* sugere estudos químicos da espécie *M. pudica* para obtenção, isolamento e caracterização de substâncias químicas e seus usos em testes pré-clínicos para diversas atividades biológicas, o que potencializa a espécie como fonte de moléculas bioativas viáveis para o P&D de medicamentos.

REFERÊNCIAS

CALDEIRA, T. G. *et al.* *In silico* and *in vitro* prediction of gastrointestinal absorption from potential drug eremantholide C. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 11, p. 1468-1476, Jul. 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28722112/>. Acessado em: Dez. 2022.

DELGADO, A.; CHOLEVAS, C.; THEOHARIDES, T. Neuroinflammation in Alzheimer's and beneficial action of luteolin. **BioFactor**, v. 47, n. 2, p. 207-217, Fev. 2021. Disponível em: <https://iubmb.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/biof.1714>. Acessado em: Dez. 2022.

DHANALAKSHMI, R.; MANIMEKALAI, P.; MANAVALAN, R. In-silico molecular docking studies on the phytoconstituents of corchorus trilocularis (linn.) For its antiatherosclerotic activity and admet prediction. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 9, n. 9, p. 3839-3844, Jun, 2018. Disponível em: <https://ijpsr.com/bft-article/in-silico-molecular-docking-studies-on-the-phytoconstituents-of-corchorus-trilocularis-linn-for-its-antiatherosclerotic-activity-and-admet-prediction/>. Acessado em: Out. 2021.

DIAS-JUCÁ, M. M. *et al.* Flavonoids: biological activities and therapeutic potential. **Natural Products Research**, v.34, n.5, p.1-10, NOV. 2020. doi:org/10.1080/14786419.2018.1493588. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2018.1493588>. Acessado em: Dez. 2021.

DUTRA, V. F.; GARCIA, F. C. P. *Mimosa* L. (Leguminosae-Mimosoideae) dos campos rupestres de Minas Gerais, Brasil. **Iheringia. Série Botânica.**, v. 69, n. 1, p. 49-88, Mai, 2014. Disponível em: <https://isb.emnuvens.com.br/iheringia/article/view/5>. Acessado em: Mar. 2023.

JOSÉ, J. *et al.* A comparative evaluation of anticancer activities of flavonoids isolated from mimosa pudica, aloe vera and phyllanthus niruri against human breast carcinoma cell line (mcf-7) using mtt assay. **International Journal Pharmacology Science**, v.6, n.2, p.319-322, Jan, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/287521694>. Acessado em: Mar. 2023.

LI, B. *et al.* Rhamnetin decelerates the elimination and enhances the antitumor effect of the molecular-targeting agent sorafenib in hepatocellular carcinoma cells via the miR-148a/PXR axi. **Food & Function**, v.12, n.6, p.2404-2417, Feb, 2021. Disponível em: <https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2021/fo/d0fo02270e/unauth>. Acessado em: Dez. 2022.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in discovery and development setting. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v.23, n.1, p.3-25, Jan, 1997. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259830>. Acessado em: Dez. 2022.

LIPINSKI, C. A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1-3, p. 3-26, Mar, 2001. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11259830/>. Acessado em: Dez. 2022.

MACHADO, P. F. S. **Contribuição da anatomia do lenho à taxonomia do gênero *Mimosa* L. com base em espécies do sul do Brasil.** 2020. 83p. Tese de Doutorado (Doutorado em Engenharia Florestal). Programa de Pós-graduação em Engenharia Florestal. Universidade Federal de Santa Maria-RS. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/21297>. Acessado em: Dez. 2022.

MARTINS, A. P. *et al.* Efeito da quercetina nos níveis de glicose sanguíneo e no peso corporal em ratos Wistar. **Revista Brasileira de Obesidade, Nutrição e Emagrecimento**, v.14, n.84, p. 119-124,

Oct, 2020. Disponível em: <http://www.rbone.com.br/index.php/rbone/article/view/1187>. Acessado em: Mar. 2023.

MENDES, F. E. T. *et al.* Avaliação da atividade antimicrobiana, antioxidante e citoprotetora da quercetina contra a ação tóxica do cloreto de bário. **Research, Society and Development**, v.10, n.6, p. e12610615632, Mar, 2021. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/15632>. Acessado em: Dez. 2022.

MONÇÃO, N. B. N.; ARAÚJO, B. Q.; CITÓ, A. M. G. L. Exploring the Chemistry of Natural Products and Biological Properties. **Revista Virtual em Química**. v. 11, n. 3, Jun, 2019. Disponível em: https://rvq.sbq.org.br/detalhe_artigo.asp?id=1063. Acessado em: Mar. 2023.

NUNES, D. D. G. **Composição química e atividade biológica antimicrobiana e leishmanicida de extratos de própolis obtidos pelo método convencional ou por extração supercrítica**. 2019, 79p. Dissertação (Mestrado em Patologia Humana). Programa de Pós-graduação em Patologia Humana. Universidade Federal da Bahia – Ba. Disponível em: <https://www.bahia.fiocruz.br/dissertacao-busca-caracterizar-composicao-quimica-e-atividade-antimicrobiana-e-leishmanicida-de-extratos-de-propolis/>. Acessado em: Dez. 2022.

OLIVEIRA, V. F. *et al.* Análise farmacológica e toxicológica *in silico* do flavonoide 5-hidroxy-4'-7'-dimetoxylavone. **Journal Medical and Health Promotion**, v.3, n.1, p. 913-921, Mar, 2018. Disponível em: <https://jmhp.fiponline.edu.br/pdf/cliente=13-58ef02fe07ddb8bed51caca2387c43eb.pdf>. Acessado em: Dez. 2022.

PINILLA, C. A. C. **Extracción e identificación cualitativa de los principios activos de las cortezas de *Mimosa Tenuiflora* y *Mimosa Púdica***. Dissertação (Mestrado em química), Universidade Distrital Francisco José de Caldas, Bogotá – Colombia, Jun, 2020. Disponível em: <https://repository.udistrital.edu.co/handle/11349/26388>. Acessado em: Dez. 2022.

PRIVATO, M. B.; MARTINEZ, L. L.; SCHMIDT, C. Biofármacos no Brasil: uma revisão do processo de regulamentação. **Arquivos Médicos dos Hospitais e da Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo**, v. 65, n. 1, p. 1-14, Oct, 2020. Disponível em: <https://arquivosmedicos.fcmsantacasasp.edu.br/index.php/AMSCSP/article/view/602>. Acessado em: Fev. 2023.

RAJAN, M. *et al.* In vitro and in silico inhibition of α -amylase, α -glucosidase e aldose reductase by the leaf and callus extracts of *Vernonia anthelmintica* (L.) Willd. **Advances in Traditional**. Jun, 2021. Doi:10.1007/s13596-020-00533-8. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13596-020-00533-8#citeas>. Acessado em: Dez. 2022.

SÁ-FILHO, G. F. *et al.* Levantamento ciênciométrico da presença de potencial terapêutico anti-inflamatório em plantas nativas da caatinga brasileira. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 13, n. 01, p. 87-107, Dez, 2021. Disponível em: <https://periodicos.ufms.br/index.php/sameamb/article/view/14485>. Acessado em: Mar. 2023.

SANTOS, C. E. M. Toxicologia *in silico*: uma nova abordagem para análise do risco químico. **RevInter-Revista Intertox de Toxicologia, Risco Ambiental e Sociedade**, v. 4, n. 1, p.

47-63, Mar, 2011. Disponível em: <http://autores.revistarevinter.com.br/index.php?journal&path%5B%5D=66>. Acessado em: Dez. 2022.

SILVA, A. D. *et al.* Antimicrobiana de Flavonoides: Uma Revisão de Literatura. **Revista Interdisciplinar em Ciências da Saúde e Biológicas**, v. 4, n. 1, p. 51-65, Mai, 2020. Disponível em: <https://san.uri.br/revistas/index.php>. Acessado em: Dez. 2022.

SINGH, S. *et al.* Topical wound healing, antimicrobial and antioxidant potential of *Mimosa pudica* Linn root extracted using hexane followed by methanol, fortified in ointment base. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology**, v.14, n.3, p.2-10, Oct, 2021. Doi. <https://doi.org/10.37285/ijpsn.2021.14.3.4> M. Disponível em: <https://www.ijpsnonline.com/index.php/ijpsn/article/view/1943>. Acessado em: Dez. 2022.

SRINIVAS, N. *et al.* *In vitro* cytotoxic evaluation and detoxification of monocrotaline (Mct) alkaloid: an *in silico* approach. **International journal of biochemistry, bioinformatics**. v. 2, n. 3, p. 20-29, Jan, 2014. Disponível em: <https://www.researchgate.net/publication/262182857>. Acessado em: Jan. 2023.

VICENTINI, F. T. M. C. **Efeito quimioprotetor de quercetina incorporada em microemulsão contra danos da pele causados por radiação ultravioleta**. 2009, 56p. Tese (Doutorado em Ciências Farmacêuticas). Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas. Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto. Universidade de São Paulo – USP Ribeirão Preto. 2009. Disponível em: <https://www.teses.usp.br/teses/disponiveis/60/60137/tde-15042009-162535/pt-br.php>. Acessado em: Jan. 2022.