

UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
DEPARTAMENTO DE BOTÂNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOLOGIA VEGETAL

FELICIDADE CAROLINE RODRIGUES

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E BIOATIVIDADE DE *Sida galheirensis* ULBR.
(MALVACEAE)**

RECIFE

2020

FELICIDADE CAROLINE RODRIGUES

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E BIOATIVIDADE DE *Sida galheirensis* ULBR.
(MALVACEAE)**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Biologia Vegetal da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Biologia Vegetal.

Área de concentração: Ecologia e Conservação.
Linha de pesquisa: Botânica Aplicada e Etnobotânica

Orientador: Prof. Dr. Antônio Fernando Morais de Oliveira

Coorientadora: Prof^ª. Dr^ª. Maria Flaviana Bezerra Morais Braga

RECIFE

2020

Catálogo na fonte:
Bibliotecária Claudina Queiroz, CRB4/1752

Rodrigues, Felicidade Caroline

Prospecção fitoquímica e bioatividade de *Sida galheirensis* ULBR.
(Malvaceae) / Felicidade Caroline Rodrigues- 2020.

126 folhas: il., fig., tab.

Orientador: Antônio Fernando Morais de Oliveira

Coorientadora: Maria Flaviana Bezerra Morais Braga

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. Centro de
Biotecnologia. Programa de Pós-Graduação em Biologia Vegetal. Recife, 2020.

Inclui referências e anexos.

1. *Candida* 2. *Staphylococcus aureus* 3. *Trypanosoma cruzi*

I. Oliveira, Antônio Fernando Morais de (Orientador) II. Braga, Maria Flaviana
Bezerra Morais (Coorientadora) III. Título

615.9

CDD (22.ed.)

UFPE/CB-2020-080

FELICIDADE CAROLINE RODRIGUES

**PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA E BIOATIVIDADE DE *Sida galheirensis* ULBR.
(MALVACEAE)**

Dissertação apresentada ao programa de pós-graduação em Biologia Vegetal da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do título de mestra em Biologia Vegetal.

Área de concentração: Ecologia e Conservação.
Linha de pesquisa: Botânica Aplicada e Etnobotânica

Aprovada em: 19/02/2020

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Antônio Fernando Morais de Oliveira (Orientador)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Mariana Oliveira Barbosa (Examinadora Externa)
Secretária de Educação de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Eugênia Cristina Gonçalves Pereira (Examinadora Externa)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico todo esse trabalho às pessoas mais importantes da minha vida, meus amados avô e avó.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus e ao universo que, em suas infinitas sabedorias, me ensinaram muito e, por isso, estou onde estou agora;

Agradeço aos meus avós, Luiz e Nega, por sempre terem acreditado em mim e me apoiado em tudo. Eles são a razão da minha vida, minha dedicação e força de vontade. É por eles e para eles que eu vivo;

À minha mãe, Josiana, por sua infinita bondade, por ser uma mulher tão incrível, por ser um alicerce tão forte em minha vida e por ter me ensinado muito sobre gratidão e humildade;

A todos da minha família que sempre me apoiaram em todos os caminhos que trilhei até agora, especialmente minha tia, Rosiana, por ter feito tanto por mim;

Aos amigos que deixei no Ceará, por serem tão presentes em minha vida, mesmo alguns estando tão distantes, por sempre terem torcido por mim e pelas inúmeras vezes que compartilhamos a vida juntos. Eu realmente não sei o que seria da minha vida sem vocês;

Aos amigos que fiz em Recife e que vou levar comigo para onde quer que eu vá;

À minha turma do PPGBV por todas as experiências e o conhecimento compartilhados especialmente Gleyce Melo, Pâmela Menezes, Lucas Xavier e Bella Johanes, por todas as coisas que passamos juntos, pelos momentos engraçados, por todo apoio mútuo e por serem meus nordestinos preferidos;

A meu amigo, irmão, parceiro de muitas histórias, Weverton Almeida, por sua amizade, seus ensinamentos, por ter me ajudado sempre que eu precisei, por muitas e muitas vezes ter cuidado tão bem de mim e pelas várias vezes que também não me deixou desistir. Parte disso que estou vivendo tem influência direta dele;

Aos meus colegas do Laboratório de Ecologia Aplicada e Fitoquímica pela ajuda, apoio emocional e pelo compartilhamento de experiências;

Ao meu orientador, Fernando Oliveira, pela sua generosidade, paciência, por ter me ensinado tanto nesses últimos anos e pelas diversas vezes que me socorreu quando precisei e por ter sido um pai científico tão presente;

À minha coorientadora, Flaviana Morais Braga, por todo suporte e por essa oportunidade que me deu. Muito obrigada por ser essa mãezona científica, por ter o melhor abraço, por todo amor que recebi e por ser a incrível profissional que és;

A Rafael Pereira, Thassya Lucas e Raimundo Luiz que me ajudaram nos testes microbianos e que são amigos que levarei sempre comigo;

A Thales Coutinho por ter identificado a espécie e por ter me tirado muitas dúvidas durante esse percurso;

A Paulo Riceli Vasconcelos Ribeiro e Edy Sousa de Brito da Embrapa Agroindústria Tropical pela realização das análises químicas;

À Universidade Regional do Cariri, minha segunda casa, pelo apoio e suporte durante a realização desse trabalho;

Ao professor Henrique Douglas por ter cedido material e espaço no seu laboratório;

Aos laboratórios que fizemos parceria para a realização do trabalho, Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular e Laboratório de Micologia Aplicada do Cariri;

Agradeço ao Centro para el Desarrollo da la Investigación Científica pela realização dos testes antiparasitários;

À secretaria do PPGBV: Soraya Melo por todo apoio que me deu quando precisei e pelas inúmeras conversas compartilhadas; Felipe Costa pelo carinho, apoio, compartilhamento de experiências e por ter se tornado alguém tão próximo a mim; e aos estagiários por sempre serem atenciosos nos momentos em que precisei de ajuda e informação;

Ao Herbário Geraldo Mariz;

À Universidade Federal de Pernambuco por ter me acolhido tão calorosamente e por se tornar uma das minhas casas;

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

Agradeço a todos aqueles que de alguma maneira contribuíram para o meu aprendizado, crescimento e concretização dos meus objetivos. Perdão se esqueci de alguém;

A Todos, citados ou não, o meu mais sincero **OBRIGADO!**

RESUMO

O gênero *Sida* demonstra ser um gênero promissor na descoberta de novas substâncias que possam combater a resistência microbiana e parasitária, contando com várias espécies em que esse potencial foi elucidado. A hipótese geral do trabalho é que a *Sida galheirensis* Ulbr., espécie endêmica do Nordeste brasileiro, tenha potencial bioativo devido à quimiotaxonomia do gênero. O primeiro capítulo traz uma atualização das atividades biológicas, farmacológicas, etnomedicinais e da fitoquímica do gênero *Sida*. A pesquisa foi realizada nas principais plataformas num intervalo temporal de 2015 a 2019. A importância de *Sida* e 121 substâncias foram descritas nos últimos 05 anos, destas 89 foram identificadas no gênero pela primeira vez. Terpenóides e ácidos graxos foram as classes mais abundantes com maior número de substâncias encontradas. O segundo capítulo avaliou a composição química e a bioatividade de *Sida galheirensis*. A identificação dos compostos químicos foi realizada através de um UPLC-QTOF-MS/MS no modo iônico negativo. A atividade antimicrobiana foi determinada pelo método de microdiluição em caldo e a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para bactérias e a IC₅₀ (Concentração Inibitória de 50% dos Microrganismos) para fungos foi verificada. O efeito combinado dos produtos foi analisado em concentrações sub-inibitórias. O potencial antiparasitário foi avaliado contra as formas promastigotas de *Leishmania* spp. e epimastigotas de *Trypanosoma cruzi*. A caracterização química identificou 06 substâncias no extrato etanólico (02 flavonóis, 01 antocianidina e 03 ácidos graxos) e 03 no extrato acetato de etila (01 antocianidina e 02 ácidos graxos). A atividade antimicrobiana foi considerada irrelevante para fungos e bactérias quando os extratos foram testados isoladamente, porém o potencial modulador foi significativo contra as cepas bacterianas de *Staphylococcus aureus* quando associados a ofloxacina. Os extratos modularam significativamente o antifúngico fluconazol contra as cepas *Candida*. Para *Candida albicans* (INCQS 40006) o extrato etanólico e acetato de etila tiveram IC₅₀ de 35,79 e 54,66 µg/mL, respectivamente, para *C. albicans* (URM 5974) a IC₅₀ foi de 16,61 e 22,42 µg/mL. O extrato acetato também potencializou o efeito do fluconazol contra *Candida tropicalis* (URM 4262) (IC₅₀ = 63,41 µg/mL). Os extratos apresentaram resultados significativos contra *T. cruzi* com IC₅₀ de 341,3 e 227 µg/mL e, nenhum resultado contra *Leishmania* em concentrações clinicamente relevantes. Os resultados indicam que *Sida* é um gênero promissor no desenvolvimento de novos agentes para o combate a resistência microbiana e parasitária e, que *S. galheirensis* é uma das espécies com potencial bioativo corroborando a nossa hipótese inicial.

Palavras-chave: Caatinga. Efeito combinado. *Candida*. *Staphylococcus aureus*. *Trypanosoma cruzi*. Composição química.

ABSTRACT

The genus *Sida* shows to be a promising genus in the discovery of new substances that can combat microbial and parasitic resistance, counting on several species in which this potential has been elucidated. The general hypothesis of the work is that *Sida galheirensis* Ulbr., an endemic species in Northeastern Brazil, has bioactive potential due to the chemotaxonomy of the genus. The first chapter provides an update on the biological, pharmacological, ethnomedicinal and phytochemical activities of the genus *Sida*. The research was carried out on the main platforms in a time span from 2015 to 2019. The importance of *Sida* was described and 121 substances were described in the last 5 years, of these, 89 were identified in the genus for the first time. The second chapter evaluated the chemical composition and bioactivity of *Sida galheirensis*. The identification of chemical compounds was performed using a UPLC-QTOF-MS / MS in negative ionic mode. The antimicrobial activity was determined by the broth microdilution method and the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) for bacteria and the IC₅₀ (Inhibitory Concentration of 50% of Microorganisms) for fungi was verified. The combined effect of the products was analyzed at sub-inhibitory concentrations. The antiparasitic potential was evaluated against the promastigote forms of *Leishmania* spp. and *T. cruzi* epimastigotes. Chemical characterization identified 06 substances in the ethanolic extract (02 flavonols, 01 anthocyanidin and 03 fatty acids) and 03 in the ethyl acetate extract (01 anthocyanidin and 02 fatty acids). Antimicrobial activity was considered irrelevant to fungi and bacteria when the extracts were tested alone, but the potential modulator was significant against the bacterial strains of *Staphylococcus aureus* when associated with ofloxacin. The extracts significantly modulated the antifungal fluconazole against *Candida* strains. For *Candida albicans* (INCQS 40006) the ethanolic extract and ethyl acetate had an IC₅₀ of 35.79 and 54.66 µg/mL, respectively, for *C. albicans* (URM 5974) the IC₅₀ was 16.61 and 22.42. The acetate extract also potentiated the effect of fluconazole against *Candida tropicalis* (URM 4262) (IC₅₀ = 63.41 µg/mL). The extracts showed significant results against *Trypanosoma cruzi* with an IC₅₀ of 341.3 and 227 µg/mL and no results against *Leishmania* at clinically relevant concentrations. The results indicate that *Sida* is a promising genus in the development of new agents to combat microbial and parasitic resistance and that *S. galheirensis* is one of the species with bioactive potential corroborating our initial hypothesis.

Keywords: Caatinga. Combined effect. *Candida*. *Staphylococcus aureus*. *Trypanosoma cruzi*. Chemical composition.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	11
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
2.1 O GÊNERO <i>Sida</i> L.	13
2.1.1 Taxonomia e distribuição geográfica	13
2.1.2 Potencial antimicrobiano	13
2.1.3 Potencial antiparasitário	16
2.2 <i>Sida galheirensis</i> ULBR.....	16
2.3 MICRORGANISMOS E RESISTÊNCIA	18
2.3.1 Bactérias	18
2.3.2 Fungos	21
2.3.3 Protozoários	23
2.4 FITOQUÍMICOS CONTRA A RESISTÊNCIA DE MICRO-ORGANISMOS	25
3 THE GENUS <i>Sida</i> L. (MALVACEAE): AN UPDATE OF ITS TRADITIONAL USE, PHARMACOLOGY AND PHYTOCHEMISTRY	28
4 ANÁLISE FITOQUÍMICA E POTENCIAL ANTIMICROBIANO E ANTIPARASITÁRIO DE <i>Sida galheirensis</i> ULBR. (MALVACEAE)	74
5 CONCLUSÕES	110
REFERÊNCIAS	112
ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO	125
ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO SOUTH AFRICAN JOURNAL OF BOTANY	126

1 INTRODUÇÃO

A Caatinga é uma floresta tropical sazonalmente seca presente em todos os estados do Nordeste e Norte de Minas Gerais. Com clima semiárido, é caracterizada pelo seu regime irregular de chuvas, com a maior parte do ano em estação seca. A vegetação do tipo xerófila da Caatinga possui diversos mecanismos de adaptação às condições extremas de seca (LEAL; TABARELLI; SILVA, 2003). Devido a isso, as plantas deste domínio fitogeográfico apresentam características químicas interessantes que estimulam a investigação de seu potencial biotecnológico e bioativo (VERAS et al., 2019).

Diversas plantas da Caatinga são conhecidas pelo seu potencial medicinal e bioativo, tendo várias atividades biológicas reportadas, como espécies do gênero *Croton* spp. (FONTENELLE et al., 2008), *Commiphora leptophloeos* (Mart.) J.B.Gillet, *Pityrocarpa moniliformis* (Benth.) Luckow & R.W.Jobs (TRENTIN et al., 2011), *Amburana cearensis* (Allemao) A.C. Sm., *Anacardium occidentale* L. (SILVA et al., 2012) e algumas da família Malvaceae, como *Luehea paniculata* (Mart & Zucc.), *Herissantia tiubae* (K.Schum.) Brizicky, dentre outras espécies.

Sida L., um dos maiores e mais diversos gêneros da família Malvaceae, contando com cerca de 200 espécies conhecidas, possui distribuição nos dois hemisférios, incluindo África, Ásia, Austrália, nas Américas e Ilhas do Pacífico (DINDA et al., 2015). Até o ano de 2017 havia um registro de 112 espécies de *Sida* para o Brasil (BRANDÃO et al., 2017), no entanto recentemente Yoshikawa, Duarte e Gonzalez (2019) descreveram uma nova espécie, *Sida uniaristata* Gonzalez & Yoshikawa para o Brasil elevando esse número para 113 espécies. O gênero tem sido bastante estudado do ponto de vista fitoquímico e bioativo e diversas espécies já demonstraram importância no combate a doenças infecciosas como bactérias e fungos (DINDA et al., 2015), no entanto, o potencial antiparasitário de *Sida* tem sido pouco relatado, especialmente quando se trata de protozoários.

Ao longo de toda a história, a humanidade tem utilizado o potencial medicinal de espécies vegetais como alternativa ao tratamento de diversas enfermidades. Em virtude disso, áreas como a botânica, microbiologia, farmacologia, entre outras, têm juntas, se esforçado na busca contínua de conhecimento de composição química e potencial bioativo de diversas espécies vegetais (MACIEL; PINTO; VEIGA JR; 2003).

O uso indiscriminado e inadequado de medicamentos tem criado um enorme desafio à civilização humana devido ao desenvolvimento da resistência microbiológica. Nos últimos

anos, a pesquisa para obtenção de medicamentos à base de plantas tem aumentado significativamente devido ao reconhecimento que certas plantas medicinais possuem algum potencial para combater doenças bacterianas, fúngicas, protozoárias e virais, além de serem mais seguras que os medicamentos convencionais (GUTIÉRREZ et al., 2019).

Produtos naturais derivados de diversas partes de plantas podem ser utilizados como agentes no combate a doenças em virtude dos seus metabólitos secundários, tais como fenóis, taninos, terpenos, alcaloides, dentre outros. Em adição, diversos trabalhos com plantas ilustram a busca por compostos bioativos com potencial contra microrganismos, o que facilita a descoberta de classes químicas promissoras para uso como agentes medicinais ou aditivos na medicina (ROSA et al., 2015, RODRIGUES et al., 2019).

Sida galheirensis Ulbr., é uma espécie endêmica da região semiárida do Brasil, ocorrendo em todos os estados do Nordeste (BOVINI, 2015) e, que não tem sido muito investigada do ponto de vista químico e farmacológico. *S. galheirensis* Ulbr. tem porte subarbustivo, é perene e pioneira na sucessão ecológica. É comum em beiras de estradas e veredas da Caatinga e, muito utilizada na medicina popular (CASTRO; CAVALCANTE, 2010).

Considerando o potencial bioativo encontrado em plantas da Caatinga e a importância do gênero *Sida* como possuidor de diversas atividades biológicas, este trabalho propõe uma prospecção fitoquímica e avaliação do potencial bioativo *in vitro* contra bactérias, fungos e protozoários de *S. galheirensis*.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 O GÊNERO *Sida* L.

2.1.1 Taxonomia e distribuição geográfica

Atualmente são reconhecidas 12 seções no gênero *Sida*: *Cordifoliae*, *Distichifolia*, *Ellipticifoliae*, *Hookerianae*, *Malacroideae*, *Muticae*, *Nelavagae*, *Oligandrae*, *Pseudonapaea*, *Sidae*, *Spinosa* e *Stenindae*. As espécies do gênero *Sida* vão de ervas a arbustos, perenes ou anuais, eretos ou prostrados, pubescente; possuem folha lanceolada, elíptica ou ovalada, algumas vezes, linear, obovada ou rombica, na maioria das vezes crenada-dentada ou denteada, com tricomas simples, bifurcados ou estrelados, glandulares e viscidosos em ambas as superfícies. Estípulas geralmente persistentes, emparelhadas, lineares para subuladas ou ramificada, igual ou dimórfica, 1-4 nervos ou não. Flores solitárias nas axilas das folhas ou emparelhadas, às vezes, em glomérulos; flores terminais geralmente em inflorescências variadas, cálice 5 lobado, arredondado ou pentagonal, muitas vezes com 10 nervuras, acrescente ou não, corola branca, amarela, alaranjada, salmão ou rosa, às vezes, com um vermelho escuro ou vinho tinto, ou centro arroxeadado, pétalas geralmente assimétricas. Frutos esquizocárpico, glabros ou pubescentes, 5-14 mericarpos (BRANDÃO et al., 2017). *Sida* possui distribuição nos dois hemisférios, incluindo África, Ásia, Austrália, Américas e Ilhas do Pacífico (DINDA et al., 2015). Até o ano de 2017, havia um registro de 112 espécies de *Sida* para o Brasil (BRANDÃO et al., 2017), no entanto, recentemente, Yoshikawa, Duarte e Gonzalez (2019) descreveram uma nova espécie, *Sida uniaristata* Gonzalez & Yoshikawa para o Brasil elevando esse número para 113 espécies.

2.1.2 Potencial antimicrobiano

Algumas espécies do gênero *Sida*, a exemplo de *S. cordifolia*, *S. acuta* e *S. rhombifolia*, se destacam pela pronunciada atividade antimicrobiana. No trabalho de Nunes et al. (2006), o óleo essencial de *S. cordifolia* demonstrou ser bastante efetivo contra bactérias e fungos, obtendo resultados significativos nas menores concentrações, sendo sua melhor atividade contra as bactérias *Staphylococcus aureus* e *S. epidermidis* e contra os fungos *Candida guilliermondii* e *Trichosporon inkin*. Halilu et al. (2016), constataram a atividade antibacteriana

dos extratos das folhas de *S. cordifolia* contra *S. aureus* e *Bacillus subtilis*, corroborando com o estudo prévio de Mahesh e Satish (2008), que avaliaram os extratos das folhas e raízes de *S. cordifolia* contra as mesmas cepas bacterianas e contra os fungos *Aspergillus flavus*, *Dreschlera túrcica* e *Fusarium verticillioides*. *S. cordifolia* também apresentou resultados significativos contra o fungo patogênico *C. albicans* (VENKATACHALAM et al., 2019). Já no trabalho de Momin et al. (2014), o extrato etanólico das folhas de *S. cordifolia* não foi capaz de inibir o crescimento bacteriano de nenhuma das 5 cepas testadas no estudo, No qual nenhuma zona de inibição foi observada.

As sementes de *S. cordifolia* também foram avaliadas quanto ao seu potencial antimicrobiano, gerando resultados moderados quanto a avaliação antibacteriana e antifúngica (TERNIKAR et al., 2010). O efeito modulador de alcaloides extraídos de *S. cordifolia* foram avaliados em combinação com os antifúngicos nistatina e clotrimazol. Os resultados obtidos sugerem que há um possível efeito sinérgico entre os alcaloides e as drogas utilizadas (OUÉDRAOGO et al., 2012).

O extrato etanólico das partes aéreas de *S. acuta* demonstraram resultados significativos contra bactérias Gram-positivas, no entanto, não foi capaz de inibir o crescimento de bactérias Gram-negativas, nenhuma zona de inibição observada (OBAH; AKERELE; OBASUYI, 2007). No estudo de George et al. (2017), o extrato etanólico de *S. acuta* demonstrou resultados superiores aos da droga ciprofloxacina, usada como padrão para o teste, contra bactérias Gram-positivas. Neste estudo, a atividade antibacteriana foi atribuída aos alcaloides presentes no extrato da espécie. *S. acuta*, possui considerável atividade antibacteriana contra cepas de *Staphylococcus aureus* (CHUMPOL et al., 2018).

Flavonoides extraídos de *S. acuta* podem ser uma forma alternativa de tratamento de candidíases, como indicado pelo trabalho de Alka, Padma e Chitra (2012), no qual os flavonoides tiveram atividade melhor que o antibiótico terbinafina no combate aos fungos patogênicos do gênero *Candida*.

Os extratos aquoso e aquoso/metanólico de *S. rhombifolia* foram avaliados contra sete cepas bacterianas. O extrato que exibiu uma zona de inibição mais significativa (8,7 – 23,6 mm) foi o extrato aquoso/metanólico, cuja Concentração Inibitória Mínima (CIM) variou entre 49,40 a 78,30 µg/mL, sendo mais efetivo contra *Salmonella dysenteriae* (ASSAM et al., 2010). Em outro estudo, extratos de diferentes polaridades das folhas de *S. rhombifolia* foram analisados contra onze cepas bacterianas. O extrato acetato de etila demonstrou ser o mais eficaz com zonas de inibição de 24 mm para as cepas de *Sarcina lutea*, *Shigella shiga* e *Pseudomonas aeruginosa* (ISLAM; HAQUE; MOSADDIK, 2003). Rai et al. (2017), testando extratos das

partes aéreas de *S. rhombifolia*, relataram que o extrato clorofórmio tem potencial contra *Aspergillus niger*. Os extratos de frutos de *S. rhombifolia* também apresentaram atividade antibacteriana comprovada (SARANGI; MISHRA; CHOUDHURY, 2010).

Infusões das folhas e raízes de *S. tuberculata* apresentaram resultados clínicos significativos contra *Candida krusei*, com CIM variando de 3,9 a 62,5 µg/mL e 1,95 a 31,25 µg/mL, respectivamente (ROSA et al., 2015).

Recentemente, Bora (2016) evidenciou a atividade antifúngica de *S. carpinifolia* L.f. contra três espécies do gênero *Candida*, exibindo resultados significativos quanto a inibição do crescimento desses fungos. Das et al. (2016), numa série de estudos sob compostos isolados de *S. glutinosa*, identificaram o pentil-10,12-dimetil-11-hidroxioléato como o responsável pela atividade antifúngica encontrada contra o fungo *Fusarium oxysporum*.

O extrato de *S. alba*, rico em polifenóis, foi testado contra 10 cepas bacterianas, tanto isoladamente quanto em combinação com o antibiótico co-trimoxazol, indicando que, apesar de o extrato testado isoladamente ter tido uma atividade antibacteriana significativa, esse efeito, quando associado à droga, foi potencializado contra todas as bactérias utilizadas no ensaio, tanto as Gram-positivas quanto as Gram-negativas (KONATÉ et al., 2012b).

Compostos polifenólicos extraídos de *S. urens* foram testados contra bactérias e demonstram ser eficazes. Dessa forma, podem se tornar uma fonte na produção de novos medicamentos que combatam bactérias que causam a cárie dental, além de ter efeito analgésico também (KONATÉ et al., 2013).

O extrato etanólico de *S. spinosa* possui significativa atividade antibacteriana e antifúngica demonstrada pelo trabalho de Selvadurai et al. (2011). Neles, os autores apontam a atividade atribuída aos metabólitos identificados: saponinas, alcaloides, esteroides, flavonoides e glicosídeos. *S. spinosa* também demonstrou atividade antimicrobiana contra quatro espécies de bactérias e duas de fungos, onde foram utilizadas drogas padrão ao nível de comparação entre o extrato obtido etanólico de *S. spinosa* e as drogas ciprofloxacina (para bactérias) e anfotericina B (para fungos). Os resultados obtidos indicam que o extrato possui efeito antimicrobiano contra as cepas testadas (NAVANEETHAKRISHNAN et al., 2011).

No estudo de Jacob et al. (2018), os extratos de *S. corymbosa* foram avaliados contra *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Streptococcus pyogenes* demonstrando que todos os patógenos, exceto *E. coli*, apresentaram suscetibilidade ao extrato metanólico da planta, provando assim a atividade antibacteriana da espécie. Outra espécie de *Sida* com comprovada atividade antibacteriana é a *S. cuneifolia* (VAN VUUREN; VILJOEN, 2006).

2.1.3 Potencial antiparasitário

Quando comparado ao potencial antimicrobiano, há poucos relatos sobre atividade antiparasitária do gênero *Sida*. A atividade antihelmíntica dos extratos aquosos e etanólico de *S. cordifolia* foi reportada, com obtenção de resultados significativos quando comparada ao albendazol (PAWA et al., 2011).

Karou et al. (2003), comprovaram o potencial antiparasitário dos extratos aquoso, etanólico e etéreo das partes aéreas de *S. acuta* contra *Plasmodium falciparum*, agente causador da malária. A atividade encontrada foi atribuída aos alcaloides presentes nos extratos da espécie. Diferentes frações de extratos de *S. acuta* apresentaram atividade contra *P. falciparum*, onde foi identificada a criptolepina como princípio bioativo desses extratos (BANZOUZI et al., 2004). Estes estudos comprovam o uso tradicional de *S. acuta* no tratamento da malária.

Jatsa et al. (2015), verificaram que o extrato aquoso e, principalmente a fração *n*-butanólica de *S. pilosa*, demonstraram uma forte atividade antiparasitária contra *Schistosoma mansoni*, com Concentração Letal de 50% (CL₅₀) de 1,25 mg/mL. As demais frações apresentaram taxa de 100% de mortalidade somente após 24 h de exposição. Em outro estudo, Jatsa et al. (2016, 2018), constataram que o extrato aquoso de *S. pilosa* diminuiu drasticamente a concentração de ovos de *S. mansoni* no fígado e intestino de camundongos infectados podendo ser uma fonte promissora contra o parasita.

2.2 *Sida galheirensis* ULBR.

Sida galheirensis Ulbr. é uma espécie subarborescente perene, pioneira, nativa e endêmica da região semiárida do Brasil. Apresenta caule ereto, com base lenhosa e ramos cilíndricos revestidos por uma extensa pubescência. Possui folhas simples com limbo lanceolado ou ovalado, e flores de coloração amarelo-ouro, com manchas avermelhadas na base (Figura 1) (MOREIRA; BRAGANÇA, 2011). Ocorre principalmente em áreas antropizadas (AMORIM, 2009).

Essa espécie é bastante utilizada na medicina popular para problemas de estômago, febre, tosse, coqueluche, reumatismo e uso tópico em torceduras e dores nas articulações (CASTRO; CAVALCANTE, 2010). Além disso, a infusão de uma colher de casca do caule e da raiz em um copo de água é usada contra acne, tosse e leucorréia (TRENTIN et al., 2011).

Em um estudo realizado por Trentin et al. (2011), o potencial antibiofilme do extrato aquoso de *S. galheirensis* foi investigado contra *Staphylococcus epidermis*, no entanto não

exibiu resultados significativos, nem mesmo em relação ao crescimento microbiano. Por outro lado, outros trabalhos com substâncias isoladas presentes nos extratos de *S. galheirensis* demonstraram diversos tipos de bioatividade, como a atividade antimicrobiana, a exemplo luteonina, apigenina e pachypodol (MARQUES, 2016).

No estudo de Silva et al. (2006), foram isolados 10 constituintes químicos de *S. galheirensis*, de diversas classes, incluindo a elucidação de uma cumarina rara, a 6,7-dimetoxicumariana. Esta mesma substância demonstrou uma atividade interessante contra a bactéria causadora da cólera, *Vibrio cholerae*, um bacilo Gram-negativo (CÉSPEDES et al., 2006).

Um estudo farmacológico utilizando extratos da planta indicaram boa atividade sequestradora de radicais livres da fração acetato de etila de *S. galheirensis*, resultados justificados pela presença de dois flavonoides no extrato, a luteonina e o tilirosídeo (SILVA et al., 2006). Já o extrato etanólico das folhas de *S. galheirensis* não exibiram resultados significativos quanto a atividade antioxidante e nem fotoprotetiva, provavelmente devido ao percentual muito baixo de flavonoides nesse extrato (NUNES et al., 2018).

Figura 1: Aspectos gerais de *Sida galheirensis* Ulbr.



A – População de *Sida galheirensis*; B – Individuo em ênfase; C, D – Flores de *Sida galheirensis* em destaque.
Fonte: Autor (2018)

2.3 MICRORGANISMOS E RESISTÊNCIA

2.3.1 Bactérias

Bactérias são definidas como seres unicelulares com material genético não envolto por membrana nuclear, possuem morfologia diversa e reproduzem-se por fissão binária. Algumas podem fabricar seu próprio alimento através da quimiossíntese, mas a maioria usa compostos orgânicos originados de organismos, vivos ou mortos, para sua nutrição. Algumas bactérias fazem parte da biota normal do hospedeiro, podendo, eventualmente, sofrer desequilíbrio populacional e vir a se tornar patogênica. Infecções por bactérias já dizimaram milhares de pessoas ao redor do mundo (TORTORA et al., 2012).

A descoberta dos antibióticos revolucionou o tratamento contra doenças infecciosas e reduziram as taxas de mortalidade e morbidade causadas por bactérias, se tornando um marco na história da humanidade. No ambiente natural antimicrobianos são produzidos por populações microbianas como ferramenta de competição por recursos nutricionais e espaço dentro do microhabitat que ocupam (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017). Entretanto, o uso indiscriminado dos antibióticos acabou por acelerar o processo natural de resistência desses patógenos e, atualmente microrganismos resistentes podem ser encontrados em pessoas, animais, alimentos e no meio ambiente (na água, no solo e no ar). Assim, podem se espalhar entre pessoas e animais, inclusive de alimentos de origem animal e de pessoa para pessoa. Um controle inadequado de infecções, condições sanitárias inadequadas e, manipulação inadequada de alimentos incentivam a disseminação da resistência antimicrobiana (WHO, 2018).

A resistência a antibióticos já é conhecida desde a introdução da penicilina e confirmada após a criação de outras classes de antimicrobianos (GOTTESMAN et al., 2009). Alexander Fleming, descobridor da penicilina, já alertava sobre a descoberta de antibióticos e a subsequente resistência que inevitavelmente surgiria com o uso desses medicamentos (WRIGHT, 2005). A resistência bacteriana é atualmente um dos principais problemas de saúde pública global, que ameaça a prevenção e o tratamento eficazes de uma gama cada vez maior de infecções e, que requer ação urgente e imediata à medida em que novos mecanismos de resistência surgem e se espalham rapidamente pelo mundo (PENESYAN; GILLINGS; PAULSEN, 2015).

Apesar da ameaça das bactérias resistentes, o desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas tem falhado em atender às necessidades clínicas por novos antibióticos. Nos últimos 20 anos, apenas duas classes de antibióticos foram aprovadas (lipopeptídeos e oxazolidinonas), ambas com espectro para bactérias Gram-positivas. Para bactérias Gram-negativas a última nova descoberta foram as quinolonas introduzidas em 1962 (TACCONELLI et al., 2017).

As bactérias são capazes de produzir diversos mecanismos sofisticados de resistência a antibióticos, alguns deles são: a) modificações nas moléculas do antibiótico: elas são capazes de produzirem enzimas que inativam o medicamento adicionando estruturas químicas específicas ao composto, ou enzimas que destroem a própria molécula, tornando o antibiótico incapaz de interagir com seu alvo; b) diminuição da penetração de antibióticos: as bactérias desenvolveram mecanismos para impedir que o antibiótico atinja seu alvo intracelular ou periplásmico, diminuindo a captação da molécula antimicrobiana; c) bombas de efluxo: algumas bactérias desenvolveram a capacidade de expulsar um composto tóxico da célula; d)

mudanças no sítio alvo: evitando a ação do antibiótico no local alvo, incluindo a proteção do alvo (impedindo o antibiótico de atingir seu local de ligação) e, e) modificações no local do alvo que resultam em menor afinidade pela molécula do antibiótico, dentre outros (MUNITA; ARIAS, 2016, CHANDRA et al., 2017).

Dentre as bactérias mais comuns destacam-se *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. *S. aureus* é uma bactéria Gram-positiva que apresenta a maior taxa de resistência a antibióticos. *S. aureus* coloniza aproximadamente 30% da população mundial, é um patógeno humano oportunista causador de diversas infecções tais como infecções de pele, tecidos moles, osteoarticulares, bacteremia, pleuropulmonares e endocardite infecciosa (TONG et al., 2015). Um dos mecanismos de resistência de *S. aureus* é a produção de moléculas alvo alternativas que não são inibidas pelo antibiótico. Em paralelo, continua a produzir as moléculas alvo originais, contornando desse modo a inibição induzida pelo antibiótico (resistência a meticilina) (LOUREIRO et al., 2016).

Escherichia coli é uma bactéria Gram-negativa, oxidase-negativa, em forma de bastonete, da família Enterobacteriaceae. É capaz de crescer aeróbica e anaerobicamente, preferencialmente a 37 °C (CROXEN et al., 2013). É comensal do trato gastrointestinal de humanos desde as primeiras horas após o nascimento, coexistindo com seu hospedeiro por décadas em benefício mútuo. Naturalmente *E. coli* não causa infecções, exceto em indivíduos imunocomprometidos, ou quando as barreiras intestinais são corrompidas (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

E. coli pode ser classificada em três categorias: 1) organismos comensais que são residentes normais do trato gastrointestinal que não causam doenças; 2) cepas que causam doença intestinal diarreica (*E. coli* enteropatogênica, *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* enteroinvasiva e *E. coli* difusamente aderente) e 3) cepas que geralmente causam doenças fora do trato intestinal (POOLMAN, 2017).

E. coli patogênica é responsável pela diarreia aquosa e com sangue, diarreia infantil, diarreia do viajante, colite hemorrágica, síndrome hemolítica urêmica em animais, aves e humanos, através do ambiente de contaminação por alimentos e água de bebida (ALJOHANI et al., 2017). A resistência em *E. coli* a um dos medicamentos mais utilizados no tratamento de infecções do trato urinário (antibióticos da fluoroquinolona) é muito difundida. Existem países em muitas partes do mundo onde este tratamento é agora ineficaz em mais da metade dos pacientes (WHO, 2018a).

Pesquisas em antimicrobianos de origem natural têm sido amplamente investigados, sendo os de origem vegetal aqueles com mais dados disponíveis, tanto para bactérias quanto fungos. Tradicionalmente diversas espécies de plantas são usadas no tratamento de doenças infecciosas provocadas por bactérias. Plantas são ricas numa variedade muito grande de fitoquímicos, como taninos, terpenos, alcaloides, flavonoides, dentre outros, que apresentam atividades antibacterianas (KHAN et al., 2013). *Hibiscus rosa-sinensis* L. (VIGNESH; NAIR, 2018), *Ceiba pentandra* (L.) Gaertn. e *C. aesculifolia* (Kunth) Britten & Baker F. (MUÑOZ-CÁZARES et al., 2017) e *Sida corymbosa* (JACOB et al., 2018), são apenas algumas das espécies da família Malvaceae, das quais o potencial antibacteriano foi verificado.

Outras espécies de diversas famílias botânicas também tiveram atividade antibacteriana comprovada. As folhas de *Psidium guajava* L. contém substâncias capazes de inibir o crescimento microbiano de diversas cepas bacterianas, entre elas *E. coli* e *S. aureus* (KENNETH et al., 2017).

2.3.2 Fungos

Os fungos representam cerca de 7% de todas as espécies eucarióticas que habitam a Terra (MORA et al., 2011) e, assim como bactérias, desempenham um importante papel na decomposição de restos orgânicos do solo, mas também podem causar doenças em animais e vegetais (SIDRIM; ROCHA, 2004). Cerca de 600 espécies de fungos são patógenas a humanos e, apesar de as infecções fúngicas terem proporções que possam ser comparadas à pneumonia e malária, ainda são bastante negligenciadas (BROWN; DENNING; LEVITZ, 2012).

Desde os anos 1980 os fungos têm emergido como uma das maiores causas de doenças humanas, principalmente, em indivíduos imunocomprometidos e hospitalizados, sendo *Candida* spp. os principais fungos oportunistas causadores de mortes em todo o mundo (PFALLER; DIEKEMA, 2007).

Fungos deste gênero são unicelulares, leveduriformes e sua reprodução ocorre por brotamento. Normalmente são inofensivos, comportando-se como comensais, especialmente do trato gastrointestinal e geniturinário, podendo em virtude de fatores extrínsecos e intrínsecos sofrer um desequilíbrio populacional, passando a ter comportamento oportunista e, invadir e lesionar tecidos (SIDRIM; ROCHA, 2010).

Diversos fatores têm contribuído para o aumento das infecções causadas por *Candida*, tais como, o uso de cateteres intravenosos, quimioterapia citotóxica e o aumento no número de indivíduos imunocomprometidos (ORTEGA et al., 2011), além da utilização de antibióticos de

largo espectro, principalmente, aqueles da classe dos azóis (FERREIRA et al., 2005; QUIAO; LIU, LI, 2008). No ser humano, leveduras de *Candida* spp. atingem superfícies mucosas e cutâneas, chegando a causar candidíase oral, vaginal, onicomicose, intertrigo e, em alguns casos ser invasiva (MORAIS-BRAGA et al., 2013).

Inúmeros casos de resistência de fungos do gênero *Candida* têm sido reportados, principalmente ao antifúngico fluconazol, pertencente a classe dos azóis e antifúngico de primeira escolha no tratamento de infecções (BERKOW; LOCKHART, 2017; SHI et al., 2019; RODRIGUES et al., 2019). Apesar disso, pesquisas em desenvolvimento de medicamentos que combatam essa resistência são escassas. A maioria se concentra em resistência bacteriana, enquanto a resistência fúngica tem recebido menos atenção (DELARZE; SANGLARD, 2015).

Candida albicans é a espécie fúngica de maior prevalência na microbiota humana, colonizando de forma assintomática o trato gastrointestinal, reprodutor, cavidade oral e pele da maioria das pessoas, se tornando um patógeno oportunista em virtude de fatores internos e/ou externos do hospedeiro que levam ao crescimento desenfreado da população fúngica (NOBILE; JOHNSON, 2015).

C. albicans é a cepa fúngica mais encontrada em isolados clínicos e responsável pela maioria das infecções. Isso pode ser justificado pelos seus diversos mecanismos de virulência, tais como: alteração morfológica da forma de leveduras para hifas; expressão de adesinas e invasinas na superfície celular; trigmotropismo; formação de biofilmes; troca fenotípica e secreção de enzimas hidrolíticas (MAYER; WILSON; HUBE, 2013).

Apesar de *C. albicans* ainda ser a cepa fúngica mais difundida, outras espécies não-*albicans* têm ganhado destaque nos últimos anos. Uma delas é a *C. tropicalis* uma das espécies mais frequentes em candidoses depois de *C. albicans* e, geneticamente, a espécie de *Candida* mais semelhante a *C. albicans*. No Brasil, *C. tropicalis* é a segunda maior espécie do gênero encontrada em isolados clínicos, representando de 33-48% de todos os casos de candidemia (SILVA et al., 2012).

Produtos de origem natural, especialmente aqueles provenientes de plantas, têm sido usados por séculos na medicina tradicional para tratamento primário de infecções, incluindo as causadas por fungos do gênero *Candida*. Vários produtos advindos de plantas têm sido usados em pesquisas para o desenvolvimento de novos medicamentos ou alternativas no combate a infecções fúngicas. Produtos naturais são estereoquimicamente mais complexos e têm maior diversidade de sistemas de anéis devido ao longo processo de seleção evolutiva (ARIF et al., 2009). Essa maior complexidade tem se tornado uma aliada ao processo de descobrimento de novas substâncias com potencial anti-*Candida*, uma vez que a cepa tem maior dificuldade de

adaptação/resistência devido à heterogeneidade dos compostos (DAFERERA; ZIOGAS; POLISSIOU, 2003).

Uma quantidade significativa de espécies vegetais já foi estudada e as suas potencialidades no combate à resistência fúngica foram encontradas, principalmente, as cepas do gênero *Candida*. *Psidium guajava* L., é uma espécie amplamente estudada quanto a sua atividade anti-*Candida*, tanto isoladamente quanto em combinação com drogas antifúngicas (MORAIS-BRAGA et al., 2017; BEZERRA et al., 2018). *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf., é outra espécie com comprovada atividade contra *Candida*, especialmente quando combinada ao antifúngico fluconazol (RODRIGUES et al., 2019). *Piper caldense* C. DC. (BEZERRA et al., 2020), *Luehea paniculata* Mart. & Zucc. (CALIXTO JÚNIOR et al., 2015), *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants (BEZERRA et al., 2019a), dentre outras tantas, são espécies com potencial para a descoberta de substâncias ou desenvolvimento de produtos com atividade antifúngica.

2.3.3 Protozoários

“Doenças tropicais negligenciadas” é um termo utilizado para se referir a doenças que afetam, principalmente, populações de países pobres e em desenvolvimento, tornando-se um grande problema de saúde pública, uma vez que causam deficiências físicas e cognitivas no indivíduo (MENEZES et al., 2019). Estão presentes em cerca de 150 países e afetam cerca de 1 bilhão de pessoas que vivem na pobreza (WHO, 2018b).

No Brasil, dois exemplos de doenças negligenciadas são a doença de Chagas e a leishmaniose ambas causadas por protozoários flagelados pertencentes à família Trypanosomatidae e à classe Kinetoplastea — grupo intensamente estudado devido à sua importância médica e econômica, uma vez que causam doenças humanas, animais e em plantas cultivadas. Esse grupo é dividido em espécies monoxênicas (ciclo de vida em um único hospedeiro) e dioxênicas (ciclo de vida entre dois hospedeiros) (KOSTYGOV; VYACHESLAV, 2017).

Há notória necessidade de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas no combate às doenças negligenciadas, no entanto, o desenvolvimento de novos produtos esbarra na falta de interesse da indústria farmacêutica, que não é atraída financeiramente (DE KONING, 2017; ANDRADE et al., 2019). O tratamento de doenças parasitárias, como a doença de Chagas e a leishmaniose, é realizado com drogas clássicas, mas que, se desenvolvidas hoje,

não passariam pelos testes de segurança. Poucas instituições realizam pesquisas para tratamento de doenças negligenciadas, a maioria delas de iniciativa privada (DE KONING, 2017).

A doença de Chagas ou tripanossomíase americana, é causada pelo patógeno *Trypanosoma cruzi* e há dois mecanismos de transmissão dessa infecção, primário e secundário. Entre os mecanismos primários estão a transmissão pelo inseto vetor, transfusão sanguínea, transmissão oral, placentária ou congênita, e através do canal de nascimento no momento do parto. Os mecanismos secundários são: acidentes de laboratório, manuseio de animais infectados, ingestão de carne não cozida de animais infectados, transplantes de órgãos de doadores infectados com *T. cruzi*, transmissão sexual e, excepcionalmente, por infecção induzida ou criminal. Entretanto, esses mecanismos são considerados pouco frequentes (COURA, 2007).

A doença de Chagas se estende desde o Sul dos Estados Unidos ao Sul da Argentina e Chile, expondo nessa área cerca de 90 milhões de pessoas à doença. Acredita-se que cerca de 15 milhões de pessoas estejam infectadas com *T. cruzi* ou que sejam portadoras da doença (COURA; DIAS, 2009). Estima-se que a doença de Chagas cause a morte de cerca de 14 mil pessoas por ano (ALMEIDA; ALMEIDA; RAMALHO, 2017).

A Leishmaniose é um conjunto de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania* - parasitas de ciclo biológico heteroxênico, que tem como hospedeiro definitivo o ser humano (BEZERRA et al., 2019). Parasitas do gênero *Leishmania* são de grande importância médica e veterinária, uma vez que são transmitidas a hospedeiros suscetíveis por flebotomíneos dos gêneros *Phlebotomus* e *Lutzomyia* no Velho e no Novo Mundo, respectivamente. Cerca 30 espécies de *Leishmania* são conhecidas atualmente e destas 20 são patógenos humanos (DANTAS-TORRES, 2007).

Manifestações clínicas de infecções por *Leishmania* compreendem as formas visceral (LV) e tegumentar. A leishmaniose visceral é causada por *L. donovani* no subcontinente indiano, Ásia e África, *L. infantum* na bacia do Mediterrâneo e *L. chagasi* na América do Sul. Tipicamente a LV apresenta como sintomas febre intermitente, perda de peso, hepatoesplenomegalia maciça e deterioração progressiva do hospedeiro, hemorragias e edemas (MALTEZOU, 2010). As formas tegumentares da doença incluem as leishmanioses cutâneas (LC), difusas (DCL) e mucocutâneas (MCL), algumas infecções permanecem assintomáticas em diversos casos (PONTE-SUCRE et al., 2017). Algumas das principais espécies causadoras de leishmaniose tegumentar são *L. braziliensis*, *L. guyanensis*, *L. amazonenses*. *L. braziliensis* se distingue das demais por sua cronicidade, latência e tendência a metástases no hospedeiro humano (NOVAIS et al., 2009).

Dados da literatura têm reportado diversas espécies vegetais com potencial para combater os parasitas citados. *Connarus suberosus* Planch., planta típica do Cerrado, teve seu potencial investigado contra cepas de *Trypanosoma* spp., demonstrando ser efetiva contra os parasitas (CHARNEAU et al., 2016). Algumas espécies da família Asteraceae também foram investigadas quanto ao potencial anti-*Trypanosoma cruzi*, apresentando atividade comprovada (SELENER et al., 2019). *Malva sylvestris* L., pertencente a família Malvaceae, também demonstrou a atividade anti-tripanososomal via imunomodulação, reduzindo a contagem de parasitas no sangue de um camundongo infectado (DING et al., 2017).

Ziziphus joazeiro Mart., uma espécie endêmica da região semiárida do Brasil, demonstrou ser uma planta com potencial antiparasitário contra *L. brasilienses* e *L. infantum* (ANDRADE et al., 2019). Outras espécies com bioatividade contra parasitas de gênero *Leishmania* spp. são *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. e *Ximenia americana* L. Ambas conseguiram reduzir o desenvolvimento das formas promastigotas das parasitas, com valores significativos e baixa toxicidade (BEZERRA et al., 2019b; MENEZES et al., 2019), o que faz das espécies fontes potenciais de novas alternativas para o tratamento dessas enfermidades, uma vez que os medicamentos sintéticos utilizados causam enorme citotoxicidade para o hospedeiro.

2.4 FITOQUÍMICOS CONTRA A RESISTÊNCIA DE MICRO-ORGANISMOS

Plantas e outros organismos conseguem produzir uma variabilidade muito grande de substâncias com complexa estrutura química e que não aparentam funções específicas nesses organismos produtores. As plantas, em especial, produzem uma variada quantidade de produtos derivados dos seus metabolismos primário e secundário. O metabolismo primário ou basal inclui todos os processos necessários ao crescimento e desenvolvimento do indivíduo e é comum a todos os organismos vivos, enquanto os produtos derivados do metabolismo secundário costumam ser encontrados em apenas alguns grupos de organismos (SIMÕES et al., 2017).

Por muitos anos, o papel das substâncias oriundas do metabolismo secundário vegetal não foi reconhecido, já que elas não estão envolvidas nos processos necessários ao crescimento e desenvolvimento do vegetal, como fotossíntese, assimilação de nutrientes, respiração, etc. Sabe-se que os metabólitos secundários possuem funções ecológicas importantes. Eles atuam como proteção da planta contra herbívoros e microrganismos patogênicos; atraem agentes polinizadores e dispersores; além de atuar nas relações simbióticas entre plantas e microrganismos e na interação competitiva entre plantas (TAIZ; ZEIGER, 2013).

Muitas dessas substâncias apresentam efeitos biológicos e farmacológicos em outros grupos de organismos vivos (SIMÕES et al., 2017). Além disso, algumas substâncias atuam como modelos para a produção de fármacos sintéticos como, por exemplo, a procaína, a cloroquina e a tropicamida (PINTO et al., 2002).

Produtos naturais de plantas são usados pelas pessoas desde o início da história humana para o tratamento de doenças infecciosas causadas por bactérias, fungos e parasitas, além de outras doenças. Nos últimos anos, a pesquisa por medicamentos de origem natural tem crescido expressivamente. Estimasse que cerca de 40% dos medicamentos usados na medicina moderna sejam, direta ou indiretamente, derivados de plantas superiores. Em casos específicos como de antitumorais e antimicrobianos, 60% dos medicamentos disponíveis no mercado ou que estão em fase final de testes são de origem vegetal (CALIXTO, 2000).

Devido à grande diversidade em fitoquímicos, o modo de ação destes compostos ainda não é bem compreendido. No entanto, sabe-se que estes podem agir desde o nível molecular ao nível de comunidades. É por causa dessa grande variedade, que os metabólitos secundários extraídos de plantas têm se tornado promissores no combate à resistência a antibióticos (SINGH, 2017).

De acordo com Wink (2015), os metabólitos secundários estão associados a atividades biológicas de diversas formas, (a) modificação covalente de proteínas e bases de DNA — alguns grupos de metabólitos se ligam ao sítio enzimático e impedem a ligação do seu substrato, podendo “atacar” diversas proteínas em um mesmo organismo de forma não seletiva, atuando como “multitargets drugs” em doenças nas quais proteínas estão envolvidas; (b) modificação não covalente de proteínas — compostos fenólicos contém um ou mais grupos OH, que podem formar ligações iônicas ou de hidrogênio com uma proteína ou com seu sítio de ligação desestabilizando a flexibilidade estrutural e funcional da proteína, (c) interação com biomembranas. Esse é um modo que geralmente acontece com compostos lipofílicos, principalmente mono e sesquiterpenos, que, quando em alta concentração, podem ligar-se ao núcleo lipofílico da membrana e assim aumentar a permeabilidade. Muitos desses metabólitos apresentam atividades antimicrobiana e citotóxica, dentre outros mecanismos.

O mecanismo de ação de alguns fitoquímicos já foram elucidados, a exemplo da alicina de *Allium sativum* L. que age pela interação intracelular com tióis e inibição da síntese de RNA; os flavonoides de *Elaeagnus glabra* Thunb. que atuam na inibição da síntese de DNA em *P. vulgaris* e na inibição da síntese de RNA em *Staphylococcus aureus*; os peptídeos de *Moringa oleifera* L. que causam o rompimento da membrana celular de bactérias como *S. aureus* (incluindo *S. aureus* resistente a metilicina) e *Escherichia coli*; da piperina de espécies de *Piper*

spp. que inibem as bombas de efluxo; dos óleos essenciais de *Corydothymus capitatus* L., *Cinnamomum cassia* Presl. e de *Satureja montana* L. que causam danos a membrana celular bacteriana (SIMÕES et al., 2009).

A pressão para encontrar novos produtos antimicrobianos com novos modos de ação tem impulsionado a exploração de fontes vegetais para a identificação de novos e eficazes medicamentos, além disso, derivados vegetais, como extratos ou óleos essenciais, são formados por uma grande diversidade de substâncias que dificultam a adaptação microbiana, desacelerando o processo de resistência (SIMÕES et al., 2009, CALIXTO JUNIOR et al., 2015).

**3 THE GENUS *Sida* L. (MALVACEAE): AN UPDATE OF ITS TRADITIONAL USE,
PHARMACOLOGY AND PHYTOCHEMISTRY**

Manuscrito submetido ao periódico *South African Journal of Botany*

The genus *Sida* L. (Malvaceae): an update of its traditional use, pharmacology and phytochemistry

Felicidade Caroline Rodrigues, Antônio Fernando Morais de Oliveira

Universidade Federal de Pernambuco, Departamento de Botânica, Av. da Engenharia, s/n, Cidade Universitária, 50670-420, Recife, PE, Brazil

Abstract

Sida L. is one of the most diverse genera in the Malvaceae family and has species used in different countries of the world for the treatment of various diseases, with such ethnomedicinal use corroborated by pharmacological assays. The main objective of this study is to update the knowledge on the biological, pharmacological and phytochemical activities of the genus *Sida* since its last review published in 2015 in the Journal of Ethnopharmacology. Information on ethnobotanical, pharmacological and phytochemical studies of the genus *Sida* was collected through the Google ScholarTM, Medline[®], ResearchGate, Scopus[®] and Web of ScienceTM platforms, from data published between 2015 and 2019. The ethnomedicinal, ethnopharmacological and phytochemical importance of the genus *Sida* is described in this review and a total of 121 chemical constituents are listed, of which 89 are mentioned for the first time for the genus. Traditionally, *Sida* species have been used for the treatment of various diseases and pharmacological assays have supported their traditional use. *Sida* is one of the most biologically active genera in the Malvaceae family. Our findings showed that the best studied species of the genus are *S. acuta*, *S. cordifolia* and *S. rhombifolia*, corroborating previous studies. In recent years, several molecules have been identified in *Sida* species, some

of them unpublished for the genus, with possibilities to increase the spectrum of pharmacological activities of this genus.

Keywords: Bioactivity, Ethnobotany, Ethnopharmacology, Medicinal plants.

1. Introduction

The genus *Sida* L. is one of the most diverse in the Malvaceae family, with about 200 species distributed around the world, 189 of them occurring in the Americas, of which 113 are found in Brazil (Brandão et al., 2017). Recently, Yoshikawa, Duarte and González (2019) described a new species of the genus, *Sida uniaristata* González & Yoshikawa, from Brazil, increasing this number to 114 species. In Brazil, *Sida* is a native genus, with most of species known by the popular name “guanxuma” (Constantin et al., 2007; Souza and Lorenzi, 2012). Morphologically, *Sida* is distinguished from other Malvaceae genera by the presence of two main characteristics: I) a calyx commonly with 10 veins and II) schizocarp fruits with 5-10 one-seed-bearing mericarps (Fryxell, 1997; Brandão et al., 2017). For more taxonomic details see Brandão et al. (2017).

Some species of the genus *Sida* are considered invasive and/or weeds and may infest crops and damage agriculture (Ferreira et al., 1984). Other species have ethnomedicinal importance, being used to treat various diseases such as asthma, ulcers, parasite infections, headaches and inflammatory diseases among others (Dinda et al., 2015; Ahmed et al., 2018). Due to the versatile traditional uses, several works have been developed to investigate the substances responsible for the various biological and pharmacological activities (Jindal et al., 2012; Chaves et al., 2013; Biftu et al., 2014). According to the literature consulted, until 2015, 142 chemical constituents belonging to various classes had been reported for the genus. Alkaloids, flavonoids

and phytosteroids were predominant, with approximately 16%, 13% and 11% of all classes found, respectively. However, it is noteworthy that alkaloids and flavonoids are the constituents with the highest number of biological and pharmacological activities reported for the genus (Dinda et al., 2015).

Previous studies have demonstrated the pharmacological potential of various *Sida* species. *Sida alba* L., for example, has antibacterial activity (Konaté et al., 2012a). *Sida cordifolia* L. and *Sida acuta* Burm. f. presented analgesic potential (Konaté et al., 2012b). *Sida cordata* Burm.f. is hypoglycemic (Shah and Khan, 2014), and *Sida tiagii* Bhandari has anti-inflammatory and analgesic activity (Kumawat et al., 2012a; Kumawat et al., 2012b). According to Dinda et al. (2015), various formulations based on *Sida* representatives (e.g., *S. acuta*, *S. cordifolia* and *Sida rhombifolia* L.) contribute to weight loss, to combat neurological and rheumatic problems, and also act as antimalarial drugs. Some of these formulations have already been patented.

Given the large ethnomedicinal and pharmacological potential of the genus *Sida*, the aim of this study was to update the knowledge on the biological, pharmacological and phytochemical activities of the genus *Sida* since the last review published by Dinda et al. (2015).

2. Methodology

Methodologically, the keywords “*Sida*” in conjunction with “biological activity”, “pharmacology”, “bioactive”, “ethnomedicinal use”, “traditional use”, “ethnobotany”, “ethnopharmacology”, “toxicity”, “natural products” and “phytochemistry” were used to collect information available on the Google ScholarTM, Medline®, ResearchGate, Scopus® and Web of ScienceTM platforms published from 2015 to 2019. Patent databases were not consulted.

Species names were checked and confirmed on The Plant List©. When appropriate, species names, synonyms and authors have been corrected. The findings were categorized into ethnomedicinal use, antioxidant activity, antimicrobial potential, anti-inflammatory activity, toxicity, antiparasitic potential, anticancer activity, hypoglycemic activity, healing potential, analgesic activity, and other activities. The results are summarized in a table, where the isolated chemical constituents and their respective biological activities are listed.

3. Ethnomedicinal uses of *Sida*

Sida cordifolia is one of the most studied species of the genus. It is popularly known in Brazil as “malva-branca” (white mallow) and various parts of the plant are used to treat inflammatory diseases, blennorrhoea, asthma, nasal congestion and stomatitis (Ahmed et al., 2018). In India, *S. cordifolia* is used to treat rheumatism, Parkinson's disease, wounds and as a diuretic agent (Srinithya et al., 2016). Also in India, *S. cordifolia* roots are used to strengthen the central nervous system and treat neurological disorders such as hemiplegia, facial paralysis, sciatica, weight loss, cervical spondylosis, neuralgia, neurosis (Vassou et al., 2015), asthma, chronic dysentery and gonorrhoea (Pallela et al., 2018).

Sida acuta is a multipurpose species used in Colombia and Central American countries to treat malaria, diarrhoea, asthma, headache, cold, fever, skin diseases, urinary disease, ulcer, snake bite, facial paralysis, and also as an anti-fertility and sedative agent (George et al., 2017; Senthilkumar et al., 2018). In Ayurvedic medicine, the juice of *S. acuta* leaves is boiled in oil and applied to scrotal swellings and elephantiasis. In the Philippines, *S. acuta* leaves are used for poultice when treating wounds, and they also present anticancer activity (Senthilkumar et al., 2018).

Sida corymbosa R.E. Fr. is one of the plants most commonly used in traditional Nigerian medicine (Chukwuemeka et al., 2018). It is used to treat ulcers, wounds and to cure liver disease (Jacob et al., 2018). In India, *S. rhombifolia* is popularly used to treat hypertension, diabetes and gout; in Brazil, the species is popularly known as “mata-pasto”, “relógio” or “guanxuma” (Chaves et al., 2017) and is used to treat kidney and skin diseases, bleeding, toothache, diarrhea, gastritis and fever (Heinichen et al., 2017). In India, *Sida glutinosa* Roxb. (synonym of *Sida glutinosa* Cav.) is used to treat pulmonary tuberculosis and rheumatism (Das et al., 2016).

Sida tuberculata R.E. Fr. is widespread in southeastern Brazil and is used to treat hyperglycemia, hypercholesterolemia, inflammation and infections (Rosa et al., 2018a). In Cameroon, *Sida pilosa* Mill. (synonym of *Melochia pilosa* (Mill.) Fawc. & Rendle) is used for the treatment of intestinal helminthiasis. It is culturally recommended to macerate the entire plant in water and drink it until the disease is cured (Jatsa et al., 2018).

In Kantakinibala, India, *Sida spinosa* L. is used to treat ulcers, urinary and skin diseases, asthma, snake bites, arthritis, bronchitis, burning sensation, hemorrhoids, intermittent fever and general weakness (Sharma et al., 2018). *Sida planicaulis* Cav. (synonym of *S. acuta*) is a plant native to Brazil, but not endemic. This species is used in several Brazilian states to treat body pain (Sobreira et al., 2018). In Nepal, *Sida cordata* (Burm.f.) Borss.Waalk. is used in the form of juice applied to remove pus out of wounds (Paudel et al., 2018).

4. Biological and pharmacological activities of *Sida*

The genus *Sida* has been widely investigated regarding its pharmacological potential. To date, the most cited pharmacological activities for species of the genus are presented in Fig. 1. Based on the conducted studies, the genus *Sida* has considerable antioxidant potential. In fact, this pharmacological activity is the most reported in recent years, with 25% of the citations. It

is worth noting that the antioxidant potential of plant species has been extensively investigated in recent years due to their ability to reduce the existence of free radicals, which are responsible for the emergence of diseases such as cancer (Greenwell and Rahman, 2015; Zhang et al., 2015; Khurana et al., 2018). Based on popular use and pharmacological studies, it is clear that the aerial parts of the plants, especially the leaves, stand out as the most used organs in folk medicine, and consequently, also most investigated in pharmacological studies (Fig. 2).

4.1 Antioxidant activity

The aqueous extract of *Sida alnifolia* L. leaves has shown to have significant antioxidant activity (Attanayake et al., 2015). The ethanolic extract of *S. acuta* leaves reduced the effects of oxidative stress in rats (Nwankpa et al., 2015). Muneeswari et al. (2016, 2019) confirmed the antioxidant potential of different extracts of the aerial parts of *S. acuta* using as models the tests with DPPH (2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl), nitric oxide (NO), hydroxyl radical (OH•) and Ferric Reducing Antioxidant Power (FRAP). The ethanolic extract of *S. acuta* leaves significantly reduced the oxidative stress caused by monosodium glutamate in rats, reverting the stress to values similar to those in the control experiment (Owoeye and Salami, 2017).

In the study by Mah et al. (2017), *S. rhombifolia* extracts, especially ethyl acetate, showed antioxidant activity in DPPH• and FRAP assays. Similarly, Arciniegas et al. (2017) showed the antioxidant power of hexanic, methanolic and acetonic extracts of *S. acuta* and *S. rhombifolia*, as well as of isolated substances. The antioxidant potential of *S. rhombifolia* has also been confirmed by Ferro et al. (2019).

Siddiqui et al. (2016) investigated the antioxidant potential of *S. cordifolia* by the DPPH• and O₂^{•-} superoxide anion radical assays. The ethanolic extract of *S. cordifolia* decreased oxidative stress in the liver caused by alcohol induction (Rejitha et al., 2015). Gupta et al. (2016)

also found antioxidant activity in *S. cordifolia* using chronic and acute oxidative stress models in rats. The assays indicated significant efficacy as a non-toxic antioxidant capable of counteracting the negative effects of induced oxidative stress in animals. Ankad et al. (2015) tested the antioxidant activity of eight species of *Sida* and found significant results for root extracts of all species, being the best activity reported for *S. cordifolia*. Srinithya et al. (2016) used *S. cordifolia* leaf extract for the synthesis of silver nanoparticles, which demonstrated greater free radical scavenging activity than standard drugs. *Sida cordifolia* is a natural source of antioxidants, also evidenced by the DPPH assay (Zaman and Khalid, 2015; Mahato and Banerjee, 2017).

4.2 Antimicrobial potential

Some species of the genus *Sida* stand out for their pronounced antimicrobial activity. Infusions of *S. tuberculata* leaves and roots, for example, had significant clinical results against *Candida krusei* with minimal inhibitory concentration (MIC) ranging from 3.9 to 62.5 µg/mL for leaves and 1.95 to 31.25 µg/mL for the roots (Rosa et al., 2015).

Halilu et al. (2016) observed the antibacterial activity of *S. cordifolia* against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus subtilis*, corroborating previous studies of the species (Mahesh and Satish, 2008). In addition to exhibiting antibacterial activity, *S. cordifolia* has also shown significant results against the pathogenic fungus *Candida albicans* (Venkatachalam et al., 2019).

Recently, Bora (2016) demonstrated the antifungal activity of *Sida carpinifolia* L.f. (synonym of *S. acuta*) against three species of the genus *Candida*. In a series of studies with compounds isolated from *S. glutinosa*, Das et al. (2016), identified pentyl-10,12-dimethyl-11-hydroxioleate as responsible for antifungal activity on *Fusarium oxysporum*. Rai et al. (2017)

reported that chloroform extract from the aerial parts of *S. rhombifolia* had antifungal potential against *Aspergillus niger*.

In the study by George et al. (2017), the ethanolic extract of *S. acuta* demonstrated higher antimicrobial activity than ciprofloxacin. In this case, antibacterial activity was attributed to the alkaloids present in the species extract. *Sida acuta* also has considerable antibacterial activity against *S. aureus* strains (Chumpol et al., 2018).

Sida corymbosa extracts were evaluated against *S. aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Streptococcus pyogenes*. All pathogens except *E. coli* were susceptible to the methanolic extract of the plant, thus proving the antibacterial activity of the species (Jacob et al., 2018).

4.3 Anti-inflammatory activity

According to Tanumihardja et al. (2016), *S. rhombifolia* has anti-inflammatory effect on periapical lesions in rats. *Sida rhombifolia* extracts, notably *n*-hexane extract, also showed anti-inflammatory activity, presenting an IC₅₀ of 52.16 in nitric oxide (NO) assays, and an IC₅₀ of 146.03µg/mL in a protein denaturation inhibition model (Mah et al., 2017). *Sida Rhombifolia* also showed anti-inflammatory activity by inhibiting the enzyme cyclooxygenase (COX-1 and COX-2) (Tanumihardja et al., 2019). According to Azad et al. (2017), the methanolic extract of *S. rhombifolia* has a dose-dependent anti-inflammatory effect leading lower levels of blood sugar, inflammation and pain in mouse paw induced edema. Moderate anti-inflammatory activity of the acetone extract of *S. rhombifolia* and *S. acuta* has also been found (Arciniegas et al., 2017).

Sida cordifolia had a high anti-inflammatory activity. The activity evaluated was the inhibition of mediators that usually increase during anti-inflammatory activity (as products of

the arachidonic acid metabolism pathway). It was observed that *S. cordifolia* leaf extracts were able to inhibit the release of these mediators, consequently resulting in high anti-inflammatory activity (Martins et al., 2018). An indigenous formulation of *S. cordifolia* extracts also presented anti-inflammatory effect and antioxidant and antiarthritic activity (Ratheesh et al., 2017).

4.4 Toxicity

Extracts of *S. tuberculata* leaves and roots showed low toxicity against *Artemia salina* (Rosa et al., 2016). Silver nanoparticles synthesized from *S. cordifolia* extract showed lower cytotoxicity than commercial drugs (Srinithya et al., 2016).

The hexanic extract of *S. rhombifolia* showed strong toxicity against *A. salina*, while the methanolic and ethanolic extracts showed moderate activity (Mah et al., 2017). *Sida acuta* also showed cytotoxic activity (Kanthal, 2017). In the study by Nwankpa et al. (2018), *S. acuta* extracts showed toxicity in the kidneys of rats, with potential to induce renal dysfunction.

Sida carpinifolia, widely distributed in humid and shady areas of Brazil, is responsible for the poisoning of goats, horses, cattle and deer (Reis et al., 2019).

4.5 Antiparasitic potential

Jatsa et al. (2015) found that the aqueous extract and especially the n-butanolic fraction of *S. pilosa* showed strong antiparasitic activity against *Schistosoma mansoni*, with a CL₅₀ of 1.25 mg/mL. The remaining fractions showed 100% mortality only after 24 hours of exposure. In another study, Jatsa et al. (2016, 2018) found that the aqueous extract of *S. pilosa* dramatically

decreased the concentration of *S. mansoni* eggs in the liver and intestine of infected mice, thus representing a promising source against *S. mansoni*.

4.6 Anticancer activity

Anticancer activity of *S. cordifolia* using the *in silico* approach targeting Bcl-2 and VEGFR2 showed to be promising (Muthuraman et al., 2017). Silver nanoparticles synthesized from *S. cordifolia* leaves demonstrated anticancer activity against Ehrlich ascites carcinoma (EAC) and HT-29 cell lines (Srinithya et al., 2016). *Sida acuta* exhibited significant anticancer property in an *in vivo* model (Thondawada et al., 2016) and the chloroform extract from *S. acuta* showed anticancer activity against human A-431 squamous cell carcinoma and HeLa cervical carcinoma cell lines (Kanthal et al., 2017).

4.7 Hypoglycemic activity

The ethanolic extract of *S. rhombifolia* leaves showed dose-dependent inhibition of α -amylase and α -glucosidase, promoting glucose uptake and reducing blood glucose, thus demonstrating antidiabetic activity in rats (Bati et al., 2018). *Sida cordifolia* also demonstrated *in vitro* antidiabetic activity (Siddiqui et al., 2016). The methanolic, hexanic and ethyl acetate extracts of *S. acuta* and *S. rhombifolia* were evaluated for their antihyperglycemic activity against the yeast and mammalian α -glucosidase enzyme (Arciniegas et al., 2017). According to these authors, the acetone extract showed a higher inhibitory power over the yeast enzyme, but no significant results were seen in the inhibition of the enzyme in mammals.

4.8 Healing potential

The methanolic extract from the aerial parts of *S. cordifolia* significantly accelerated wound healing in diabetic rats (Pawar et al., 2016). *Sida rhombifolia* also showed potential for increased wound healing (Francis et al., 2018). The ethereal, acetate, methanolic and aqueous extracts of *S. cordifolia* accelerated the wound healing process in mice, thus conferring support for its traditional use (Kumar et al., 2019).

4.9 Analgesic activity

Sida rhombifolia leaves have analgesic activity, dose-dependently reducing acetic acid-induced pain in rats (Azad et al., 2017). Rosa et al. (2018a) proved the medicinal use of *S. tuberculata* leaves as an antinociceptive, reducing by about 70% the abdominal contractions caused by acetic acid in rats.

4.10 Other activities

A recent study showed that *S. rhombifolia* extract associated with the drug meloxicam is an alternative in the treatment of osteoarthritis (Sari and Marpaung, 2019). Shahed-Al-Mahmud et al. (2018) proved the ethnomedicinal use of *S. cordifolia* to control diarrhea. According to these authors, the hydroalcoholic root extract produced significant and dose-dependent protection against diarrhea in rats induced by castor oil and magnesium sulfate. Shah et al. (2017) demonstrated the protective effect of *S. cordata* in the kidneys of rats with induced nephrotoxicity.

The extracts of *S. acuta* had sedative, hypnotic and anxiolytic effects, proving that this species can cause alterations in the central nervous system and ascertaining its traditional use to treat nervous system diseases (Benjumea et al., 2016). The hexanic extract of *S. rhombifolia* showed anti-cholinesterase activity (Mah et al., 2017) and a vasodilator effect (Chaves et al., 2017).

Sida corymbosa has a hypolipidemic effect acting on the control of cholesterol levels, and can therefore prevent cardiovascular diseases (Chukwuemeka et al., 2018). The species also has antihemorrhagic properties (John-Africa and Aboh, 2015).

The photoprotective potential of *S. galheirensis* Ulbr. has been investigated, but no significant results were found. It is believed that the minimal activity was due to the low amount of flavonoids in the ethanolic extract of the species (Nunes et al., 2018).

5. Chemistry of the genus *Sida*

A total of 142 chemical constituents had been identified in the genus *Sida* until 2015. Our study has updated the list of substances since the last review published by Dinda et al. (2015). Now 121 further substances are reported, 89 of them described for the first time in *Sida*, increasing the number of molecules to 231 (Table 1). Terpenoids and fatty acids were the main classes, with the largest number of constituents reported in this update (Fig. 3).

Conclusion

Our review compiled information on traditional uses, pharmacological activities, and phytochemistry of species of the genus *Sida* from 2015 to present date. *Sida* is a genus of great ethnomedicinal importance worldwide, whose traditional uses have been supported by several

pharmacological studies through *in vitro* and *in vivo* assays. The studies have focused on some species of the genus, such as *S. acuta*, *S. cordifolia* and *S. rhombifolia*, while few works have been dedicated to other species, such as *S. galheirensis*. *Sida* species are traditionally used for the treatment of various diseases, especially ulcers, asthma, fever, pain, rheumatism and diarrhea. Phytochemical investigations have shown this genus is a potential source of bioactive substances. New substances discovered over the last few years further enhance the medicinal importance of species of this genus.

Authors' contributions

Felicidade Caroline Rodrigues structured and conducted the bibliographic survey of the study. Felicidade Caroline Rodrigues and Antônio Fernando Morais de Oliveira wrote, discussed and approved the final version of the manuscript.

Declaration of interest

There are no conflicts of interest to declare.

Acknowledgements

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brazil (CAPES) - Finance Code 001. FCR is grateful to the CAPES - Brazil for master's degree scholarships. AFMO is supported by researcher fellowship of CNPq.

References

- Ahmed, H., Juraimi, A.S., Swamy, M.K., Ahmad-Hamdani, M.S., Omar, D., Rafii, M.Y., Sinniah, U.R., Akhtar, M.S., 2018. Botany, Chemistry, and Pharmaceutical Significance of *Sida cordifolia*: A Traditional Medicinal Plant, in: Akhtar M., Swamy M. (Eds) Anticancer plants: Properties and Application. Springer, Singapore. https://doi.org/10.1007/978-981-10-8548-2_22
- Ankad, G., Bhagwat, S., Hegde, H., Subramanya, M., Upadhya, V., Pai, S., 2015. Total polyphenolic contents and in vitro antioxidant properties of eight *Sida* species from Western Ghats, India. *J. Ayurveda. Integr. Med.* 6, 24-28. <https://doi.org/10.4103/0975-9476.146544>
- Arciniegas, A., Pérez-Castorena, A.L., Nieto-Camacho, A., Kita, Y., Vivar, A.R., 2017. Anti-hyperglycemic, antioxidant, and anti-inflammatory activities of extracts and metabolites from *Sida acuta* and *Sida rhombifolia*. *Quim. Nova.* 40, 176-181. <http://dx.doi.org/10.21577/0100-4042.20160182>
- Attanayake, A.P., Jayatilaka, K.A.P.W., Pathirana, C., Mudduwa, L.K.B., 2015. Phytochemical screening and in vitro antioxidant potentials of extracts of ten medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus in Sri Lanka. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 12, 28-33. <http://dx.doi.org/10.4314/ajtcam.v12i4.5>
- Azad, A.K., Islam, O., Khairuzzaman, M., Ferdous, J., Shaheen, S.M., 2017. Hypoglycemic, analgesic and anti-inflammatory activities of methanol extract of *Sida rhombifolia* L. Leaves on Experimental Mice. *Int. J. Pharm. Sci. Scient. Res.* 3, 7-82. <https://doi.org/10.25141/2471-6782-2017-7.0082>
- Bati, K., Kwape, T.E., Chaturvedi, P., 2018. The inhibitory effect of an ethanol extract of *Sida rhombifolia* leaves on key carbohydrate hydrolyzing enzymes. *J. Complement. Med. Res.* 9, 1-10. <https://doi.org/10.5455/jcmr.20180424124516>

- Benjumea, D.M., Gómez-Betancur, I.C., Vásquez, J., Alzate, F., García-Silva, A., Fontenla, J.A., 2016. Neuropharmacological effects of the ethanolic extract of *Sida acuta*. *Rev. Bras. Farmacogn.* 26, 209-215. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2015.09.011>
- Biftu, A., Adane, L., Tariku, Y., 2014. Evaluation of antibacterial activities of compounds isolated from fruits of *Sida rhombifolia* Linn. *Middle East J. Sci. Res.* 22, 681-689. <https://doi.org/10.4172/2329-6836.1000101>
- Bora, L., 2016. Anticandidal activity of medicinal plants and *Pseudomonas aeruginosa* strains of clinical specimens. *J. Microbiol. Immunol. Infect.* 49, 276-280. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2014.10.002>
- Brandao, J.L., Baracho, G.S., Sales, M.F., Viegas Filho, M.P., 2017. Synopsis of *Sida* (Malvaceae, Malvoideae, Malveae) in the state of Pernambuco, Brazil. *Phytotaxa.* 307, 205-227. <https://doi.org/10.11646/phytotaxa.307.3.5>
- Chaves, O., Teles, Y., Monteiro, M., Mendes Junior, L., Agra, M.F., Braga, V., Silva, T.M.S., Souza, M.F.V., 2017. Alkaloids and Phenolic Compounds from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and Vasorelaxant Activity of Two Indoquinoline Alkaloids. *Molecules.* 22, 94-103. <https://doi.org/10.3390/molecules22010094>
- Chaves, O.S., Gomes, R.A., Tomaz, A.C.A., Fernandes, M.G., Mendes Junior, L.D.G., Agra, M.F., Braga, V.A., Souza, M.F.V., 2013. Secondary metabolites from *Sida rhombifolia* L. (Malvaceae) and the vasorelaxant activity of cryptolepinone. *Molecules.* 18, 2769-2777. <https://doi.org/10.3390/molecules18032769>
- Chinonso, B.A., Emeka, E.O., 2017. Investigating the extract constituents and corrosion inhibiting ability of *Sida acuta* leaves. *World. News. Nat. Sci.* 13, 63-81.
- Chukwuemeka, O.E., Priscilla, E., Benice, O., Kalu, A., Nwabunwanne, O.V., 2018. Effect of *Sida corymbosa* leaf extract on the serum lipid profile levels of alloxan-induced diabetic albino wistar rats in college of health sciences and technology, nnamdi azikiwe university,

- nnewi campus, anambra state, nigeria. World. J. Pharm. Res. 7, 51-59.
<https://doi.org/10.20959/wjpr201811-12442>
- Chumpol, W., Tavichakorntrakool, R., Lulitanond, A., Daduang, J., Saisud, P., Sribenjalux, P., Prasongwatana, V., Boonsiri, P., 2018. The antibacterial activity of the aqueous extract of *Sida acuta* Burm. F. Southeast. Asian. J. Trop. Med. Public. Health. 49, 285-291.
- Constantin, J., Oliveira Junior, R.S., Kajihara, L.H., Arantes, J.G.Z., Cavalieri, S.D., Alonso, D.G., 2007. Controle de diferentes espécies de guanxuma com aplicações seqüenciais de flumiclorac-pentil. Acta. Sci-Agron. 29, 475-480.
- Das, N., Saha, T., Dinda, B., 2016. A New Antifungal Aliphatic Fatty Acid Ester from the Aerial Parts of *Sida glutinosa*. Chem. Nat. Compd. 52, 388–390.
<https://doi.org/10.1007/s10600-016-1655-y>
- Dinda, B., Das, N., Dinda, S., Dinda, M., SilSarma, I., 2015. The genus *Sida* L.–a traditional medicine: Its ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological data for commercial exploitation in herbal drugs industry. J. Ethnopharmacol. 176, 135-176.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2015.10.027>
- Ferreira, M.B., Macedo, G.A.R., Buendia, J.P.L., 1984. Plantas daninhas com possibilidades de forrageiras para bovinos em condições de cerrado. Planta. Daninha. 7, 41-48.
<http://dx.doi.org/10.1590/S0100-83581984000100005>
- Ferro, D.M., Mazzutti, S., Vitali, L., Müller, C.M.O, Ferreira, S.R.S., 2019. Integrated extraction approach to increase the recovery of antioxidant compounds from *Sida rhombifolia* leaves. J. Supercritical. Fluids. 149, 10-19.
<https://doi.org/10.1016/j.supflu.2019.03.013>
- Francis, P., Masimba, P.J., Mwakigonja, A.R., 2018. Evaluation of the wound healing activity of formulated ointments and water preparation from *Sida rhombifolia* leaf extract. Tan. J. Health. Res. 20. <http://dx.doi.org/10.4314/thrb.v20i4.4>

- Fryxell, P.A., 1997. The American genera of Malvaceae II. *Brittonia*. 49, 204–269.
<https://doi.org/10.2307/2807683>
- Ganesh, M., Mohankumar, M., 2017. Extraction and identification of bioactive components in *Sida cordata* (Burm. f.) using gas chromatography–mass spectrometry. *J. Food. Sci. Tech.* 54, 3082-3091. <https://doi.org/10.1007/s13197-017-2744-z>
- George, M., Joseph, L., Aravind, A., 2017. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. *World. J. Pharma. Res.* 6, 1457-1462. <https://doi.org/10.20959/wjpr20177-8793>
- Greenwell, M., Rahman, P.K.S.M., 2015. Medicinal plants: their use in anticancer treatment. *Int. J. Pharm. Sci. Res.* 6, 4103. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6\(10\).4103-12](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.6(10).4103-12)
- Gupta, M., Paul, S., Karmakar, N., Sasmal, S., Chowdhury, S., 2016. Evaluation of antioxidant action of polyherbal formulation in oxidative stress induced animals by assessment of reactive oxygen species level—an *in vivo* study. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 40, 218-227.
- Halilu, M.E., Muhammad, I., Dangoggo, S.M., Farouq, A.A., Ahmed, A., Shamsuddeen A.A., Suleiman, M., Yahaya, M., 2016. Phytochemical and antibacterial screening of petroleum ether and ethanol extracts of *Sida cordifolia* leaves. *J. Chem. Soc. Nigeria.* 41, 137-142.
- Heinichen, O.Y., Helli6n-Ibarrola, M.C., Montalbetti, Y., Vel6zquez, A.M., D6lz-Vargas, J.H., Ibarrola, D.A., 2017. Behavioral profile and gastrointestinal evaluation of the hydro-alcoholic extract of *Sida rhombifolia* L. (tytych6 h6) in mice. *J. Appl. Pharm. Sci.* 7, 021-029. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2017.70703>
- Jacob, A.G., Ali, T., Imam, I.I., 2018. Antibacterial studies of the leaves extracts of *Sida corymbosa* (Malvaceae). *Fud. J. Sci.* 2, 169-175.
- Jatsa, H.B., Femoe, U.M., Njiaza, J., Tombe, D.S.T., Mbolang, L.N., Nkondo, E.T., Tchunte, L.A.T., Dimo, T., Kamtchouing, P., 2018. Efficacy of *Sida pilosa* Retz aqueous extract against *Schistosoma mansoni* – induced granulomatous inflammation in the liver and the

- intestine of mice: histomorphometry and gastrointestinal motility evaluation. *BMC. Complem. Altern. M.* 18. <https://doi.org/10.1186/s12906-018-2318-2>
- Jatsa, H.B., Pereira, C.A.J., Pereira, A.B.D., Negrão-Corrêa, D.A., Braga, F.C., Maciel, G.M., Castilho, R.O., Kamtchouing, P., Teixeira, M.M., 2015. In vitro evaluation of *Sida pilosa* Retz (Malvaceae) aqueous extract and derived fractions on *Schistosoma mansoni*. *Pharm. Pharmacy.* 6, 380-390. <https://doi.org/10.4236/pp.2015.68039>
- Jatsa, H.B., Russo, R.C., Pereira, C.A. J., Aguilari, E.C., Garcia, C.C., Araújo, E.S., Oliveira, J.L.R., Rodrigues, V.F., Oliveira, V.G., Alvarez-Leite, J.I., Braga, F.C., Tchunte, L.A.T., Kamtchouing, P., Negrão-Corrêa, D.A., Teixeira, M.M., 2016. Improvement of the liver pathology by the aqueous extract and the n-butanol fraction of *Sida pilosa* Retz in *Schistosoma mansoni*-infected mice. *J. Ethnopharmacol.* 180, 114–123. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.01.017>
- Jindal, A., Kumar, P., Jain, C., 2012. Antifungal activity of flavonoids of *Sida acuta* Burm f. against *Candida albicans*. *Int. J. Drug. Dev. Res.* 4, 92- 96.
- John-Africa, L.B., Aboh, M., 2015. Evaluation of the haemostatic activities of *Sida corymbosa* in rats. *Br. J. Pharmacol.* 5, 431-436. <https://doi.org/10.9734/BJPR/2015/15676>.
- Kanthal, L.K., 2017. Evaluation of in-vitro cytotoxic activity of chloroform extract of *Sida acuta* Burm. F. *Asian. J. Pharm. Clin. Res.* 10, 143. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2017.v10i2.14810>
- Konaté, K., Bassolé, I.H.N., Hilou, A., Aworet-Samseny, R.R., Souza, A., Barro, N., Dicko, H.M., Datté, J.Y., M'Batchi, B., 2012a. Toxicity assessment and analgesic activity investigation of aqueous acetone extracts of *Sida acuta* Burn f. and *Sida cordifolia* L. (Malvaceae), medicinal plants of Burkina Faso. *BMC. Complem. Altern. M.* 12, 120. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-12-120>

- Konaté, K., Hilou, A., Mavoungou, J.F., Lepengué, A.N., Souza, A., Barro, N., Datté, J.Y., M'Batchi, B., Nacoulma, O.G., 2012b. Antimicrobial activity of polyphenol-rich fractions from *Sida alba* L. (Malvaceae) against co-trimoxazol-resistant bacteria strains. *Ann. Clin. Microb. Anti.* 11, 5. <https://doi.org/10.1186/1476-0711-11-5>
- Pallela, P.N.V.K, Shameem, U., Kalyani, R.L., Pammi, S.V.N., Gil, Y.S., 2018. Ultra Small, mono dispersed green synthesized silver nanoparticles using aqueous extract of *Sida cordifolia* plant and investigation of antibacterial activity. *Microb. Pathogenesis.* 124, 63-69. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2018.08.026>
- Kumar, S., Lakshmi, P.K., Sahi, C., Pawar, R.S., 2019. *Sida cordifolia* accelerates wound healing process delayed by dexamethasone in rats: Effect on ROS and probable mechanism of action. *J. Ethnopharmacol.* 235, 279-292. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.07.003>
- Kumawat, R., Sharma, S., Vasudeva, N., Kumar, S. 2012a. In vivo anti-inflammatory potential of various extracts of *Sida tiagii* Bhandari. *Asian. Pac. J. Trop. Biomed.* 2, 947-952. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60342-6](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60342-6)
- Kumawat, R.K., Kumar, S., Sharma, S., 2012b. Evaluation of analgesic activity of various extracts of *Sida tiagii* Bhandari. *Acta Pol Pharm.* 69, 1103-1109.
- Khurana, R.K., Jain, A., Jain, A., Sharma, T., Singh, B., Kesharwani, P., 2018. Administration of antioxidants in cancer: debate of the decade. *Drug. Discov. Today.* 23, 763-770. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2018.01.021>
- Mah, S.H., Teh, S.S., Ee, G.C.L., 2017. Anti-inflammatory, anti-cholinergic and cytotoxic effects of *Sida rhombifolia*. *Pharm. Biol.* 55, 920-928. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1285322>
- Mahato, G., Banerjee, N., 2017. Phytochemical analysis and dpph antioxidant activity of two traditionally used plants occurring at purulia district of west Bengal, India. *Int. J. Pharm. Sci.* 8, 5315-5319.

- Mahesh, B., Satish, S., 2008. Antimicrobial activity of some important medicinal plant against plant and human pathogens. *World. J. Agricul. Sci.*, 4, 839-843.
- Martins, C.A.F., Campos, M.L., Irioda, A.C., Stremel, D.P., Trindade, A.C.L.B., Pontarolo, R. Anti-Inflammatory effect of *Malva sylvestris*, *Sida cordifolia*, and *Pelargonium graveolens* is related to inhibition of prostanoid production. *Molecules*. 22, 1883-1898. <https://doi.org/10.3390/molecules22111883>
- Muneeswari, P., Bhaskaran, S.K., Poornima, K., 2019. Identification of active pharmaceuticals of *Sida acuta* Burm. F. leaves using gc-ms and HPTLC fingerprinting. *Int. J. Pharm. Sci.* 10. 1194-1207. [https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10\(3\).1194-07](https://doi.org/10.13040/IJPSR.0975-8232.10(3).1194-07)
- Muneeswari, S.D.P., Perumal, P.C., Gopalakrishnan, V.K., Poornima, K., 2016. Phytochemical screening and free radical scavenging activity of chloroform extract of *Sida acuta* Burm. F. *Int. J. Pharm. Phytochem. Res.* 8, 663-667.
- Muthuraman, M.S., Sinsinwar, S., Vetrivel, U., 2017. Anticancer Activity of *Sida cordifolia* L.,— Insilico approach. *J. Pharm. Sci. Res.* 9, 1363- 1367.
- Nunes, A.R., Rodrigues, A.L.M., Queiróz, D.B., Vieira, I.G.P., Neto, J F.C., Junior, J.T. C., Tintino, S.R., Morais, S.M., Coutinho, H. D. M., 2018. Photoprotective potential of medicinal plants from Cerrado biome (Brazil) in relation to phenolic content and antioxidant activity. *J. Photo. Photo. B.* 189, 119-123. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.10.013>
- Nwankpa, P., Chukwuemeka, O.G., Uloneme, G.C., Etteh, C.C., Ugwuezumba, P., Nwosu, D., 2015. Phyto-nutrient composition and antioxidative potential of ethanolic leaf extract of *Sida acuta* in wistar albino rats. *Afr. J. Biotechnol.* 14, 3264-3269. <http://dx.doi.org/10.5897/AJB2015.14897>
- Nwankpa, P., Etteh, C.C., Ekweogu, C.N., Chikezie, P.C., Chukwuemeka, O.G., Egwurugwu, J.N., 2018. Effect of ethanol root and leave extracts of *Sida acuta* on some kidney function

- Indices and electrolytes in Albino Wistar rats. *Int. J. Curr. Microbiol. App. Sci.* 7, 2759-2766. <https://doi.org/10.20546/ijcmas.2018.702.336>
- Owoeye, O., Salami, O.A., 2017. Monosodium glutamate toxicity: *Sida acuta* leaf extract ameliorated brain histological alterations, biochemical and haematological changes in wistar rats. *Afr. J. Biomed. Res.* 20, 173-182.
- Paudel, N., Adhikari, D.C., Das, B.D., 2018. Some medicinal plants uses in ethnical group from Biratnagar, Eastern, Nepal. *American. Scientific. Res. J. Eng. Tech. Sci.* 41, 233-239.
- Pawar, R.S., Kumar, S., Toppo, F.A., Lakshmi, P.K., Suryavanshi, P., 2016. *Sida cordifolia* Linn. accelerates wound healing process in type 2 diabetic rats. *J. Acute. Med.* 6, 82-89. <https://doi.org/10.1016/j.jacme.2016.08.004>
- Rai, A., Prabhu, S.N., Udupi, V., Basaviah, R., Narayana, S.K.K., 2017. Phytochemical standardisation and antimicrobial effect of *Sida rhombifolia* Linn. aerial parts. *J. Ayu. Med. Sci.* 2, 269-273. <https://doi.org/10.5530/jams.2017.2.234>
- Ratheesh, M., Sandya, S., Pramod, C., Asha, S., Svenia, J.P., Premlal, S., GrishKumar, B., 2017. Anti-inflammatory and antioxidant effect of Kerabala: a value-added ayurvedic formulation from virgin coconut oil inhibits pathogenesis in adjuvant-induced arthritis. *Inflammopharmacology.* 25, 41-53. <http://dx.doi.org/10.1007/s10787-016-0298-8>
- Reis, M. O., Cruz, R. A. S., Oliveira, L. G. S., Bassuino, D. M., Schwertz, C. I., Bianchi, M. V., Sonne, L., Pavarini, S.P., Driemeier, D., 2019. Hydrallantois in cows naturally poisoned by *Sida carpinifolia* in Brazil. *J. Vet. Diagn. Invest.*, 31, 581-584. <http://dx.doi:10.1177/1040638719850610>
- Rejitha, S., Prathibha, P., Indira, M., 2015. Nrf2-mediated antioxidant response by ethanolic extract of *Sida cordifolia* provides protection against alcohol-induced oxidative stress in liver by upregulation of glutathione metabolism. *Redox. Rep.* 20, 2, 75-80. <https://doi.org/10.1179/1351000214Y.0000000108>

- Rosa, H.S., Camargo, V.B., Camargo, G., Garcia, C.V., Fuentesfria, A.M., Mendez, A.S., 2015. Ecdysteroids in *Sida tuberculata* RE Fries (Malvaceae): Chemical composition by LC–ESI-MS and selective anti-*Candida krusei* activity. Food. Chem. 182, 193-199. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2015.02.144>
- Rosa, H.S., Coelho, I.S., Silva, M.D., Fernandes, M.S., Bertelli, P.R., Minetto, L., Moura, S., Paula, F., Santos, A.R., Mendez, A.S.L., Folmer, V., 2018a. *Sida tuberculata* extract reduces the nociceptive response by chemical noxious stimuli in mice: Implications for mechanism of action, relation to chemical composition and molecular docking. Phytother. Res. 33, 224-233. <https://doi.org/10.1002/ptr.6220>
- Rosa, H.S., Koetz, M., Santos, M.C., Jandrey, E.H.F., Folmer, V., Henriques, A.T., Mendez, A.S.L., 2018b. Extraction optimization and UHPLC method development for determination of the 20-hydroxyecdysone in *Sida tuberculata* leaves. Steroids, 132, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2018.01.014>
- Rosa, H.S., Salgueiro, A.C.F., Colpo, A.Z.C., Paula, F.R., Mendez, A.S.L., Folmer, V., 2016. *Sida tuberculata* (Malvaceae): a study based on development of extractive system and in silico and *in vitro* properties. Braz. J. Med. Biol. Res. 49, 5282-5292. <http://dx.doi.org/10.1590/1414-431x20165282>
- Sari, I. P., & Marpaung, B., 2019. Effect of sidaguri (*Sida Rhombifolia* L) on Womac score assessment in osteoarthritis patients. Global Journal For Research Analysis. 8, 51-53.
- Senthilkumar, R.P., Bhuvaneshwari, V., Malayaman, V., Ranjithkumar, R., Sathiyavimal, S., 2018. Phytochemical Screening of Aqueous Leaf Extract of *Sida Acuta* Burm. F. and its Antibacterial Activity. J Eme. Tech. Innov. Res. 5, 474-478.
- Shah, N.A., Khan, M.R., 2014. Antidiabetic effect of *Sida cordata* in alloxan induced diabetic rats. BioMed. Res. Int. 2014, 1-10. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/671294>

- Shah, N.A., Khan, M.R., Nigussie, D., 2017. Phytochemical investigation and nephroprotective potential of *Sida cordata* in rat. BMC. Complem. Altern. M. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/671294>
- Shahed-Al-Mahmud, M., Jahan, T., Islam, M.D.T., 2018. Antidiarrheal activities of hydroalcoholic extract of *Sida cordifolia* roots in Wister albino rats. Orient. Pharm. Exp. Med. 18, 51-58. <https://doi.org/10.1007/s13596-017-0295-5>
- Sharma, V., Reddy, K R.C., Gautam, D.S., 2018. Phytochemistry and pharmacology of *Sida spinosa*. Int. J. Green. Pharm.12, 109-115.
- Siddiqui, M.A., Rasheed, S., Saquib, Q., Al-Khedhairy, A.A., Al-Said, M.S., Musarrat, J., Choudhary, M.I., 2016. In-Vitro dual inhibition of protein glycation, and oxidation by some Arabian plants. BMC. Complem. Altern. M. 16, 276-286. <http://dx.doi.org/10.1186/s12906-016-1225-7>
- Sobreira, A.L.C., Oliveira, N.R., Costa, D.A., Carmo, E.S., 2018. Prospecção fitoquímica e avaliação antimicrobiana de *Sida planicaulis* Cav. (Malvaceae) sobre leveduras potencialmente patogênicas. Ver. Verde. Agro. Des. Sust. 13, 356-360. <http://dx.doi.org/10.18378/rvads.v13i3.5967>
- Souza, V.C., Lorenzi, H., 2012. Botânica Sistemática: guia ilustrado para identificação das famílias de fanerógamas nativas e exóticas no Brasil, baseado em APG III, third edition.
- Srinithya, B., Kumar, V.V., Vadivel, V., Pemaiah, B., Anthony, S.P., Muthuraman, M.S., 2016. Synthesis of biofunctionalized AgNPs using medicinally important *Sida cordifolia* leaf extract for enhanced antioxidant and anticancer activities. Mater. Lett. 170, 101–104. <http://dx.doi.org/10.1016/j.matlet.2016.02.019>
- Tanumihardja, M., Mattulada, I.K., Natsir, N., Subehan, S., Mandey, F., Muslimin, L., 2019. Structural Assessment of Chemical Constituent of Sidaguri (*Sida rhombifolia* Linn) and Its

- Ability to Inhibit Cyclooxygenase. *Pesqui. Bras. Odontopediatria Clín. Integr.* 19, 1-7.
<http://doi.org/10.4034/PBOCI.2019.191.96>
- Tanumihardja, M., Natsir, N., Mattulata, I.K., Lukman, M., 2016. Potent anti-inflammatory effect of root of sidaguri (*Sida rhombifolia* L.) on rat periapical lesion model. *Int. J. Toxicol. Pharm. Res.* 8, 412-415.
- Thondawada, M., Mulukutla, S., Raju, K.R.S., Dhanabal, S.P., Wadhvani, A.D., 2016. In vitro and In vivo evaluation of *Sida acuta* burmf. (Malvaceae) for its anti-oxidant and anti-cancer activity. *Der. Pharma. Chemica.* 8, 396-402.
- Vassou, S.L., Kusuma, G., Parani, M., 2015. DNA barcoding for species identification from dried and powdered plant parts: A case study with authentication of the raw drug market samples of *Sida cordifolia*. *Gene.* 559, 86-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.gene.2015.01.025>
- Venkatachalam, D., Thavamani, S., Sebastian, A.C., Anju, V.B., Mathew, C., Leon, D., Thomas, J., Muhammed, M.M., 2019. Evaluation of Antimicrobial Activity of *Sida cordifolia* Leaf Extract. *South Asian Journal of Research in Microbiology.* 4, 1-7.
- Yoshikawa, V.N., Duarte, M.C., Gonçalez, V.M., 2019. *Sida uniaristata*, a New Species of *Sida* sect. *Sidae* L.(Malvaceae, Malvoideae) from Brazil. *Syst. Bot.* 44, 184-188.
<https://doi.org/10.1600/036364419X698001>
- Zaman, K.A., Khalid, A.A., 2015. Free radical scavenging activity of some Bangladeshi medicinal plants. *Pharm. Online.* 3, 29-32.
- Zhang, Y. J., Gan, R.Y., Li, S., Zhou, Y., Li, A. N., Xu, D.P., Li, H.B., 2015. Antioxidant phytochemicals for the prevention and treatment of chronic diseases. *Molecules.* 20, 21138-21156. <https://doi.org/10.3390/molecules201219753>

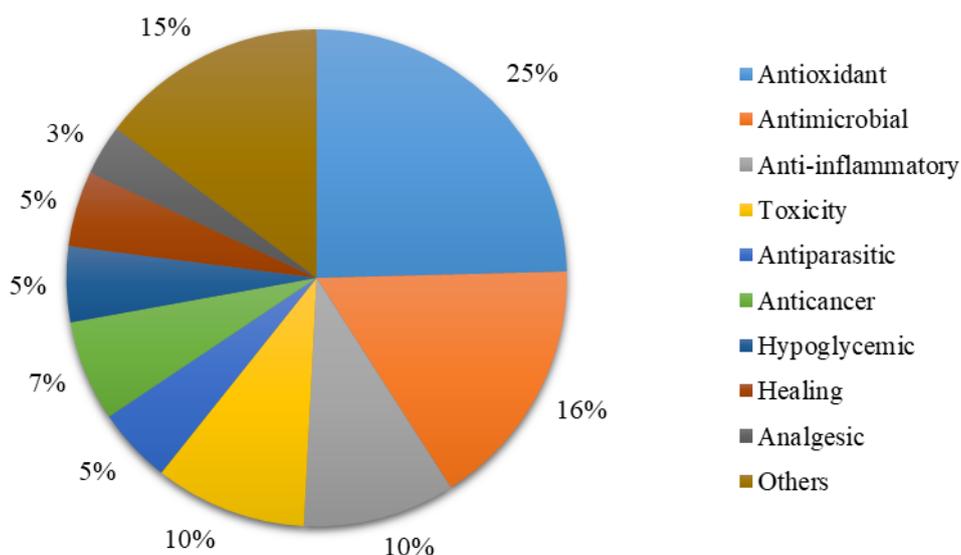


Fig. 1. Percentage of pharmacological studies with *Sida* species in the last 5 years (2015-2019).

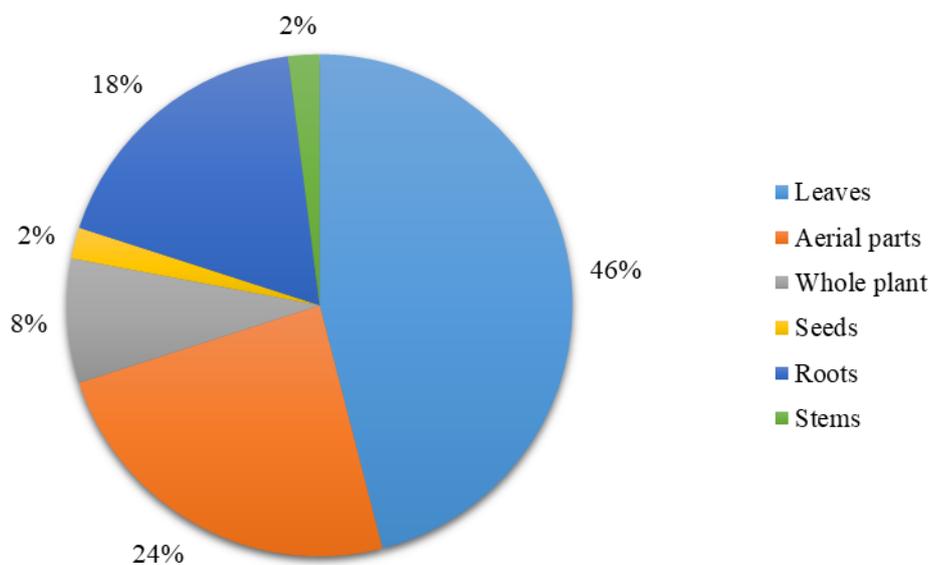


Fig. 2. Plant organs of species of the genus *Sida* used in the studies of biological and pharmacological activities in the last 5 years (2015-2019). Aerial parts are not discriminated by authors from studies.

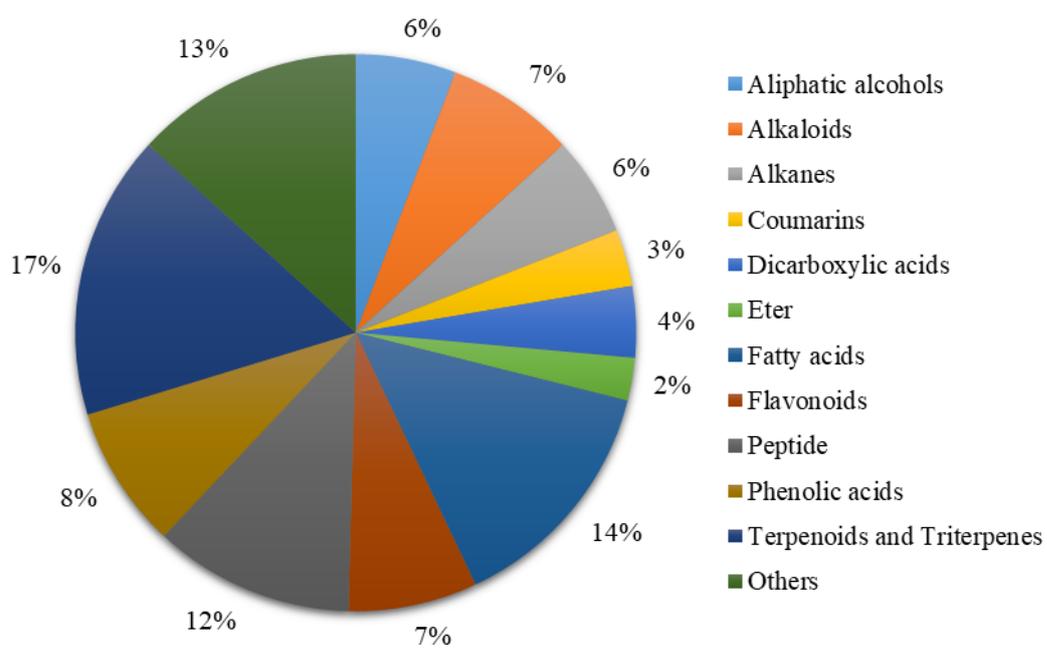


Fig. 3. Percentage of the main chemical classes found in species of the genus *Sida* in the last 5 years (2015-2019).

Table 1.

Substances identified in the genus *Sida* L. and their respective biological activities.

Classes/Compounds	Species	Used part	Biological activity	References
Aliphatic alcohols				
1 1-Heptatriacotanol*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial	Ganesh and Mohankumar (2017)
2 1-Hexadecanol, 2-methyl-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial	Ganesh and Mohankumar (2017)
3 Z,Z-2,5-Pentadecadien-1-ol*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)
4 3,7,11,15-Tetramethyl-2-hexadecan-1-ol	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial, anti-inflammatory	Ganesh and Mohankumar (2017)

5	1-Hexadecanol*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial	Ganesh and Mohankumar (2017)
6	2-Hexadecen-1-ol*	<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)
7	1-Decanol*	<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)

Alkaloids

8	Quindolinona	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	Vasorelaxant	Chaves et al. (2017)
9	11-Methoxy-quindoline	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	Vasorelaxant	Chaves et al. (2017)
10	Quindoline	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
11	Salt of cryptolepine	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
12	2-Piperidinone, N-[4-bromo-n-butyl]-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial, anti-inflammatory	Ganesh, Mohankumar (2017)
13	Vasicine	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Nociceptive	Rosa et al. (2018a)

14	N-Feruloyltyramine	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Anti- <i>Candida krusei</i> , Nociceptive	Rosa et al. (2015 e 2018a)
15	Norhaman	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant	Kumar et al. (2019)
16	Epinephrine	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant	Kumar et al. (2019)
Alkanes					
17	Cyclopentane*	<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)
18	Cyclohexane*	<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)
19	Tetracontane*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti- inflammatory, anti- cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
20	Tetrapentacontane*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti- inflammatory, anti- cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)

21	Dodecane, 2,6,10-trimethyl-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)
22	Octadecane, 1-(ethenyloxy)-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)
23	1-Iodo-2-methylundecane*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)

Coumarins

24	Scopoletin	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
25	Scoparone	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
26	Ethoxy-ferulate*	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
27	Bergenin*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant	Kumar et al. (2019)

Dicarboxylic acids

28	1,2-Benzenedicarboxylic acid, mono(2-ethylhexyl) ester	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Cytotoxic	Ganesh and Mohankumar (2017)
29	Citraconic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
30	Diglycolic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
31	Mucic acid	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Skin diseases	Kumar et al. (2019)
32	Terephthalic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant	Kumar et al. (2019)
Eter					
33	Diethylene glycol monododecyl ether*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Surfactant	Ganesh and Mohankumar (2017)
34	Diethyl oxaloacetate*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
35	4 hydroxyphenbutolol 4-[(2S)-3-(tert-butylamino)-2-hydroxypropoxy]-3-cyclopentylphenol*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)

Fatty acids

36	1,3-Decosenoic acid*	<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)
37	Palmitic acid	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
		<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)
38	Linoleic acid	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
39	Docosanoic acid	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)

40	Oleic acid	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Anti-inflammatory, anti-androgenic, anticancer, preservative, hypocholesterolemic	Ganesh and Mohankumar (2017)
41	Methoxy acetic acid, 4-tetradecyl ester*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial	Ganesh and Mohankumar (2017)
42	Octadecanoic acid*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
		<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory	Ganesh and Mohankumar (2017)
43	9,12-Octadecadienoic acid, methyl ester, (E,E)-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Hepatoprotective, antihistamine,	Ganesh and Mohankumar (2017)

				hypocholesterolemic, antieczemic	
44	9,12,15-Octadecadienoic acid, methyl ester, (Z,Z,Z)-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Anti-Inflammatory, Hypocholesterolemic, preventive cancer, hepatoprotective, nematicide, antihistamine, antieczemic, anti-Acne, 5-Alpha reductase inhibitor, anti-androgen	Ganesh and Mohankumar (2017)
45	9, ,12,15-Octadecatrienoic acid, 2-[(trimethylsilyl)oxy]-1- [[trimethylsilyl)oxy)methyl]ethyl ester, (Z,Z,Z)*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)

46	Eicosanoic acid*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
47	Nonanoic acid*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial	Ganesh and Mohankumar (2017)
		<i>S. rhombifolia</i>	Roots	Anti-inflammatory	Tanumihadja et al. (2019)
48	12-oxo-14,18-dihydroxy-9Z,13E,15Z-octadecatrienoic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
49	4-amino-4-deoxychorismic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
50	Undecanedioic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
51	Pentyl-10,12-dimethyl-11-hydroxyoleate*	<i>S. glutinosa</i>	Aerial parts	-	Das et al. (2016)

52	Z-3, 6, 6 trimetil-hept-2-en-1-ol	<i>S. rhombifolia</i>	Roots	Anti-inflammatory	Tanumihadja et al. (2019)
Flavonoids					
53	Kaempferol-3-O-b-D-(6''-E-p-coumaroyl)-glucopyranoside	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Anti- <i>Candida krusei</i>	Rosa et al. (2015)
54	Catechin	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antihyperglycemic	Shah et al. (2017)
55	Kaempferol	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
56	Kaempferol-3-O- β -D-glucose- α -D-rhamnose*	<i>S. rhombifolia</i>	Aerial parts	-	Chaves et al. (2017)
57	Kaempferol-3-(6-p-Coumaroyl) glucopyranoside*	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Nociceptive	Rosa et al. (2018a)
58	Duartin (-)*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant, Trypanosomicide	Kumar et al. (2019)
59	Duartin*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant, anti-inflammatory	Kumar et al. (2019)

60	Apiin(apigenin 7-O- apioglucoside)*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Anticarcinogenic, anti- acne, atopic dermatitis	Kumar et al. (2019)
61	2H-Pyran, 2-(7- heptadecynyloxy)tetrahydro-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial, anti- inflammatory, antioxidant	Ganesh and Mohankumar (2017)

Peptide

62	Leu Pro*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
63	Ala Pro His*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
64	Pro Lys*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
65	Ala Pro Ala*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
66	Ala Ala Val*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
67	Val Lys Gly*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
68	Trp Asp Val*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
69	Trp Lys Asp*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
70	Asp AspTrp*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
71	Phe His Gly*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)

72	Pro Trp Lys*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
73	Arg Pro*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
74	Trp Glu Pro*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
75	Trp Lys Asp*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
Phenolic acids					
76	Gallic acid*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antihyperglycemic	Shah et al. (2017)
77	Caffeic acid*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antihyperglycemic	Shah et al. (2017)
78	4-amino-4-deoxychorismic acid	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
79	2-Hydroxy-3,4-dimethoxybenzene acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
80	Homovanillic acid	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
81	Eudesmic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant, wound healing	Kumar et al. (2019)
82	Atrolactic acid (2-Hydroxy-2-phenylpropanoic acid)*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Skin diseases	Kumar et al. (2019)

83	Valerylsalicylate*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
84	2-Hydroxy-3-(4-methoxy ethyl phenoxy)-propanoic acid*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
85	3,4-dihydroxy mandelate*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
Terpenoids					
86	Stigmasterol	<i>S. cordifolia</i>	Leaves	Antibacterial	Halilu et al. (2016)
		<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
87	γ -Sitosterol*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
88	Sitostenone*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti-inflammatory, anti-cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)

89	Cholestan-3-ol, 2-methylene-, (3a,5a)-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial, anticancer, diuretic, anti-asthmatic, anti- arthritic	Ganesh and Mohankumar (2017)
90	Spiro[androst-5ene-17,1'- cyclobutan]-2'-one, 3-hydroxy-, (3a, 17a)-*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antimicrobial, anticancer, diuretic, anti-asthmatic, anti- arthritic, anti- inflammatory	Ganesh and Mohankumar (2017)
91	Ecdysona	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Nociceptive	Rosa et al. (2018a)
92	20-hydroxyecdysona	<i>S. tuberculata</i>	Leaves	Anti- <i>Candida krusei</i>	Rosa et al. (2015)
		<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Nociceptive	Rosa et al. (2018a)
		<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Wound healing	Kumar et al. (2019)
93	5,20-Hydroxyecdisterone derivative	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Anti- <i>Candida krusei</i>	Rosa et al. (2015)

94	20-Hydroxyecdysone-3-O- β -D-xylose	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Anti- <i>Candida krusei</i>	Rosa et al. (2015)
95	20-hydroxyecdysone-3-glucopyranoside*	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Anti- <i>Candida krusei</i> , Nociceptive	Rosa et al. (2015, 2018a)
96	5,20-dihydroxyecdysone	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Anti- <i>Candida krusei</i> , Nociceptive	Rosa et al. (2015, 2018a, 2018b)
97	20-hydroxyecdysone-3-deoxyhexose*	<i>S. tuberculata</i>	Leaves and roots	Nociceptive	Rosa et al. (2018a)
98	Phytol*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antinociceptive, antioxidant, anticancer, anti-inflammatory, antimicrobial, diuretic	Ganesh and Mohankumar (2017)
99	Cis-Z-a-Bisabolene epoxide*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Increase sexual hormonal activity	Ganesh and Mohankumar (2017)

100	8-epi-11-Hydroxyiridodial glucoside pentaacetate*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Wound healing	Kumar et al. (2019)
101	Monotropein	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	Antioxidant, cytotoxic	Kumar et al. (2019)
102	Plant juvenile hormone III*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
Triterpenes					
103	Lupenone*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti- inflammatory, anti- cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
104	Lupeol*	<i>S. rhombifolia</i>	Whole plant	Antioxidant, anti- inflammatory, anti- cholinesterase, cytotoxic	Mah et al. (2017)
105	Squalene*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antioxidant, antitumor	Ganesh and Mohankumar (2017)

Others

106	Vitamin D ₃ *	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)
107	Vitamin E*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)
108	3-Hexadecyloxy carbonyl-5-(2-hydroxyethyl)-4-methylimidazolium ion*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antifungal, antibacterial	Ganesh and Mohankumar (2017)
109	Deoxyguanosine*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
110	Guanosine*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
111	Succinoadenosine	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
112	6-Mercaptopurine	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
113	L-4-Hydroxy-3-methoxy- α -methylphenylalanine*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)

114	3-Trifluoroacetoxypentadecane*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antioxidant, Anti-nephrotoxicity	Ganesh and Mohankumar (2017)
115	Methyl 8-[2-(2-formyl-vinyl)-3-hydroxy-5-oxo-cyclopentyl]-octanoate*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
116	1,2-15,16-Diepoxyhexadecane*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	Antitumor, anti-inflammatory	Ganesh and Mohankumar (2017)
117	O-Acetylserine*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
118	Desmosine*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
119	Toluene*	<i>S. acuta</i>	Leaves	-	Chinonso and Emeka (2017)
120	<i>a</i> -D-Glucopyranoside, O- <i>a</i> -D-glucopyranosyl-(1.fwdarw.3)- <i>a</i> -D-fructofuranosyl*	<i>S. cordata</i>	Whole plant	-	Ganesh and Mohankumar (2017)

121 Maltotriose*	<i>S. cordifolia</i>	Aerial parts	-	Kumar et al. (2019)
-------------------------	----------------------	--------------	---	---------------------

* Substances reported for the first time in the genus *Sida* L.

4 ANÁLISE FITOQUÍMICA E POTENCIAL ANTIMICROBIANO E ANTIPARASITÁRIO DE *Sida galheirensis* ULBR. (MALVACEAE)

Artigo a ser submetido ao periódico *South African Journal of Botany*

Análise fitoquímica e potencial antimicrobiano e antiparasitário de *Sida galheirensis* Ulbr. (Malvaceae)

Resumo

O gênero *Sida* demonstra ser promissor na descoberta de novas substâncias que possam combater a resistência microbiana. Portanto, o objetivo desse estudo é analisar química e biologicamente o potencial de extratos obtidos das folhas de *Sida galheirensis* espécie endêmica da região semiárida do Brasil. A composição química foi analisada através da cromatografia líquida do tipo UPLC- QTOF-MS/MS. A atividade antimicrobiana foi determinada pelo método de microdiluição em caldo. O potencial antiparasitário foi avaliado contra as formas promastigotas de *Leishmania* spp. e epimastigotas de *Trypanossoma cruzi*. A caracterização química identificou seis constituintes no extrato etanólico e três no extrato acetato de etila. A atividade antimicrobiana intrínseca foi pré-clinicamente irrelevante para fungos e bactérias, porém o potencial para modificação de efeito do fármaco foi considerado significativo contra as cepas de *Staphylococcus aureus* com o antibiótico ofloxacina. Os extratos potencializaram significativamente o fluconazol. Para *Candida albicans* INCQS 40006 o extrato etanólico e acetato de etila tiveram IC₅₀ de 35,79 e 54,66, respectivamente, para *C. albicans* URM 5974 a IC₅₀ foi de 16,61 e 22,42. O extrato acetato também potencializou o efeito do fluconazol contra *Candida tropicalis* URM 4262 (IC₅₀ = 63,41). Os extratos apresentaram resultados significativos contra *Trypanossoma cruzi* com IC₅₀ de 341,3 e 227 µg/mL e nenhum resultado contra *Leishmania* em concentrações clinicamente relevantes. *S. galheirensis* é uma espécie que possui constituintes ativos que exercem efeito no combate à resistência de algumas linhagens de micro-organismos dos grupos dos fungos, bactérias e protozoários.

Palavras-chave: Antimicrobianos, produtos naturais, modulação, sinergismo.

1. Introdução

A resistência microbiana é um fator natural do processo evolutivo. No entanto, essa resistência tem sido adquirida muito rapidamente desde o surgimento dos antibióticos e, tem se tornado um dos principais problemas de saúde pública da atualidade, uma vez que o desenvolvimento de novos medicamentos não consegue acompanhar essa evolução (Gottesman et al., 2009; Sharma et al., 2016; Costa e Silva Junior, 2017). Esse é um processo bastante observado em bactérias, porém fungos e protozoários também têm causado enorme preocupação (Morais-Braga et al., 2016; De Koning, 2017).

A resistência bacteriana é dividida em intrínseca, quando acontecem mutações espontâneas ou extrínseca, quando há a transferência de genes de uma bactéria doadora a outra (Sharma et al., 2016). Já a resistência fúngica, tem se tornado um enorme problema de saúde pública, tendo em vista que novas classes de antifúngicos não são aprovadas desde 2006 (McCarthy et al., 2017). Doenças ocasionadas por protozoários, tais como a leishmaniose e doença de Chagas (tripanossomíase americana), têm clara necessidade clínica de desenvolvimento de novas drogas, uma vez que o tratamento para essas doenças é feito com medicamentos antigos e, que por consequência do uso excessivo durante anos, adquiriram resistência (De Koning, 2017). Outro problema que dificulta o desenvolvimento de medicamentos contra fungos e protozoários, é o fato de que esses são eucarióticos, assim como seres humanos, dificultando a definição de um alvo farmacológico no organismo e causando, por consequência, citotoxicidade no hospedeiro (Calixto-Júnior et al., 2015; De Koning, 2017).

Há uma crescente tentativa entre os pesquisadores de encontrar novas substâncias ou produtos que sejam capazes de inibir o desenvolvimento de microrganismos patogênicos resistentes e tratar com segurança, uma vez que muitos dos medicamentos utilizados hoje causam efeitos adversos no indivíduo (Gutiérrez et al., 2019). Uma perspectiva é o

desenvolvimento de produtos à base de plantas, que em virtude dos seus diferentes metabólitos secundários têm demonstrado potencial para combater infecções microbianas e parasitárias.

Farmacologicamente, o gênero *Sida* L. (Malvaceae) possui várias atividades biológicas reportadas, o que demonstra ser um gênero promissor no desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas (Dinda et al., 2015). Desta forma, levando em consideração a heterogeneidade química de *Sida* e, devido à posição filogenética das espécies do gênero, é levantada a hipótese que outras espécies do grupo, como *Sida galheirensis* Ulbr., apresentará atividades biológicas contra microrganismos patogênicos.

Medicinalmente, a espécie mencionada é utilizada na forma de decoctos ou xaropes para tratamento de tosse e coqueluche (Agra et al., 2007), problemas de estômago, febre, reumatismo e uso tópico em torceduras e dores nas articulações (Castro and Cavalcante, 2010). Além disso, um estudo químico e farmacológico evidenciou o potencial antioxidante da espécie, estando relacionado à presença de pelo menos dois flavonoides em seu extrato (Silva et al., 2006).

Com base nisso, devido à resistência microbiana e parasitária serem um problema de saúde que agrava todos os países, desenvolvidos ou não, este trabalho objetivou avaliar o potencial biológico de extratos foliares de *S. galheirensis* contra cepas de bactérias, fungos e protozoários patogênicos ao ser humano. Além disso, avaliamos se os extratos são capazes de modular a ação de fármacos padrão aos quais bactérias e fungos adquiriram resistência ao longo das últimas décadas. Uma análise química da espécie também foi realizada.

2. Material e Métodos

2.1 Coleta e identificação do material botânico

A coleta do material botânico foi autorizada pelo Sistema de Autorização e Informação em Biodiversidade – SISBIO com número de registro 63989-2 e foram registradas no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SisGen) sob cadastro AE9E8B0. As folhas de *Sida galheirensis* Ulbr. foram coletadas no município de Potengi no Sul do estado do Ceará, Brasil em maio de 2018 às 9:30 h sob as coordenadas S 07°03.823' W 040°02.531' (570 m de altitude). A espécie foi identificada pelo Me. Thales da Silva Coutinho e então depositada no Herbário Geraldo Mariz – UFP, da Universidade Federal de Pernambuco com o voucher UFP 83.869.

2.2 Preparação dos Extratos

As folhas de *S. galheirensis* foram desidratadas ao ar livre e, posteriormente em estufa para a retirada total de água. Aproximadamente 1 kg de folhas desidratadas foram trituradas e colocadas em *n*-hexano em extração exaustiva por 72 h, a fim de se retirar os compostos de baixa polaridade. Após filtração, o resíduo foi reextraído com acetato etila pelo mesmo período, seguido por uma nova reextração com etanol também pelo mesmo período. Os extratos em acetato de etila (EAESg) e etanol (EESg), após eliminação do solvente, foram estocados até os testes de bioatividade.

2.3 Identificação de compostos por cromatografia líquida ultraeficiente acoplada a espectrometria de massas (UPLC – QTOF-MS/MS)

Os extratos acetato e etanólico de *Sida galheirensis* foram dissolvidos em acetonitrila (1 mg/mL) e filtrados através de filtros de seringa (PTFE, poro de 0,2 µm e diâmetro de 13 mm, Millipore Millex). Cada amostra foi injetada (5 µL) no sistema UPLC (Waters Co., Milford,

MA, EUA). A análise UPLC instrumental foi realizada em uma coluna ACQUITY UPLC BEH (150 mm × 2,1 mm, 1,7 µm, Waters Co.) em um sistema UPLC Waters Acquity. A temperatura da coluna foi ajustada para 40 °C. O sistema de eluição com gradiente binário consistia em 0,1% de ácido fórmico em água (A) e 0,1% de ácido fórmico em acetonitrila (B), com um gradiente linear de 2 a 95% de B (0–15 min) e uma vazão de 0,4 mL/min (Andrade et al., 2019).

O modo ESI- foi adquirido na faixa de 110-1180 Da, com temperatura da fonte fixa a 120 °C, temperatura de dessolvatação 350 °C, fluxo do gás dessolvatação de 500 L/h, cone de extração de 0,5 V, voltagem capilar de 2,6 kV. Leucina encefalina foi utilizada como lock mass. O modo de aquisição foi MSE. O instrumento foi controlado pelo software Masslynx 4.1 (Waters Corporation). As atribuições precisas de massa e fórmula molecular foram obtidas com o software MassLynx 4.1 (Waters MS Technologies).

2.4 Ensaios antibacterianos

2.4.1 Cepas bacterianas e meios de cultura

Nos ensaios antibacterianos, cepas padrão foram usadas para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) (*Escherichia coli* ATCC 25922 e *Staphylococcus aureus* ATCC 22923) e cepas multirresistentes (*Escherichia coli* 06 e *Staphylococcus aureus* 10), para os ensaios de modulação de drogas. O perfil de resistência das cepas está descrito na Tabela 1.

As culturas bacterianas foram semeadas em Placas de Petri contendo *Heart Infusion Agar* (HIA) e colocadas na estufa a 37 °C para crescimento por 24 horas. Após esse período, foi realizado um arrasto de cada cultura microbiana e diluído em tubos de ensaio identificados, em triplicata. Após esse procedimento, foi testada a turbidez da solução com a solução padrão de McFarland.

Eppendorfs do teste foram preparados em triplicata para cada bactéria e para cada substância, cada um contendo 1350 μL de BHI (*Brain Herat Infusion*) a 10% + 150 μL do inóculo (correspondente a 10% da solução total) para a CIM.

Tabela 1. Origem e perfil de resistência a antibióticos dos isolados clínicos bacterianos. Fonte: Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular - LMBM - Universidade Regional do Cariri - URCA.

Bactéria	Origem	Perfil de resistência
<i>Escherichia coli</i> 06	Cultura de urina	Cefalotina, cefalexina, cefadroxil, ceftriaxona, cefepima, ampicilina-sulbactam, amicacina, imipenem, ciprofloxacina, levofloxacina, piperacilina-tazobactam, ceftazidima, meropenem, cefepima
<i>Staphylococcus aureus</i> 10	Cultura de esfregaço retal	Cefadroxil, cefalexina, cefalotina, oxacilina, penicilina, ampicilina, amoxicilina, moxifloxacina, ciprofloxacina, levofloxacina, ampicilina-sulbactam, amoxicilina / ac. clavulânico, eritromicina, claritromicina, azitromicina, clindamicina

2.4.2 Drogas, reagentes e preparo das soluções

Para o teste antibacteriano foram pesados 10 mg (10.000 μg) do extrato etanólico e do extrato acetato de etila e diluídos em 500 μL de dimetilsulfóxido (DMSO, Merck, Darmstadt, Alemanha). Essas soluções foram colocadas em tubos Falcon e acrescentado 8765 mL de água, perfazendo um total de 9765 mL de solução com concentração de inicial de 1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Os antibióticos de referência foram a ofloxacina e gentamicina, todos na concentração de 1024 $\mu\text{g}/\text{mL}$ diluídos em água destilada.

2.4.3 Concentração inibitória mínima - CIM

Tubos *eppendorfs* contendo 1350 μL do meio BHI e 150 μL do inóculo foram preparados para serem distribuídos na placa de microdiluição. A placa foi preenchida por adição de 100 μL desta solução em cada poço e, em seguida, procedeu-se a microdiluição seriada a partir de 100 μL do produto natural com concentrações variando de 4 a 512 $\mu\text{g/mL}$ dos extratos. O teste foi realizado em triplicata. As placas foram colocadas dentro da incubadora por um período de 24 horas a 37 °C. A atividade antibacteriana foi detectada pela adição de 20 μL de solução aquosa de resazurina a 0,01% em cada poço no final do período de incubação. O crescimento bacteriano foi monitorado pela redução irreversível da resazurina, caracterizada por uma mudança na cor do azul para o rosa. A CIM é definida como a menor concentração na qual nenhum crescimento microbiano é observado (Santos et al., 2019).

2.4.4 Determinação da atividade moduladora

O teste de modulação utilizado seguiu o método proposto por Coutinho et al. (2008), no qual os extratos foram testados a concentrações sub-inibitórias (CIM/8). Foram preparados *eppendorfs* contendo de 1500 μL contendo meio de cultura, 10% de inóculo e o produto natural na concentração sub-inibitória. A placa foi completada pela adição de 100 μL desta solução para cada poço. Em seguida, 100 μL dos antibióticos foram misturados com a primeira cavidade, no sentido alfabético da placa, procedendo-se a diluição seriada até a penúltima cavidade (1 a 512 $\mu\text{g/mL}$). A leitura foi realizada adicionando-se 20 μL de solução aquosa de resazurina.

2.5 Ensaio antifúngico

2.5.1 Cepas fúngicas e meios de cultura

No ensaio antifúngico foram utilizadas as cepas padrão de *Candida albicans* INCQS 40006 e *Candida tropicalis* INCQS 40042, obtidas do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde e os isolados clínicos *Candida albicans* URM 5974 e *Candida tropicalis* URM 4262 obtidos da Micoteca URM (University Recife Mycology) da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE).

As linhagens fúngicas foram inoculadas em placas de Petri contendo *Sabourand Dextrose Agar* (SDA, KASVI), logo em seguida foram incubadas em estufa durante 24 h a 37 °C. Foram retiradas pequenas alíquotas e transferidas para tubos de ensaio contendo 3 mL de salina 0,9% e comparadas a escala McFarland 0,5%. Para determinação da IC₅₀ foram preparados *ependorfs* com meio de cultura *Caldo Sabourand Dextrose* (CSD, HIMEDIA) duplamente concentrado (Morais-Braga et al., 2016), em quadruplicata.

2.5.2 Drogas, reagentes e preparo das soluções

Foram pesados 50 mg dos extratos para serem diluídos. Dimetilsulfóxido (DMSO 0,5%, Merck, Darmstadt, Alemanha) foi utilizado para a diluição dos extratos etanólico e acetato de etila. Para chegar a concentração mãe (4.096 µg/mL) desejada os extratos foram diluídos em água destilada estéril de modo que a concentração do DMSO não exerceu nenhuma atividade sobre o teste (Morais-Braga et al., 2016). O fluconazol, antifúngico de referência, foi diluído em água destilada estéril a concentração inicial de 4.096 µg/mL.

2.5.3 Determinação da IC₅₀

Tubos *ependorfs* contendo 1350 µL do meio CSD e 150 µL do inóculo foram preparados para serem distribuídos na placa de microdiluição. A placa foi preenchida por adição de 100 µL desta solução em cada poço e, em seguida, procedeu-se a diluição seriada a partir de 100 µL dos extratos, onde as concentrações variaram de 2048 a 2 µg/mL. A última cavidade da placa foi reservada para o controle de crescimento. Foi realizado o controle de diluição, no qual o inóculo foi substituído por salina e, além disso, foi preparado também o controle de esterilidade do meio de cultura. O teste foi realizado em quadruplicata. As placas foram colocadas dentro da incubadora por um período de 24 horas a 37 °C. A leitura foi realizada utilizando-se o espectrofotômetro ELISA (Thermoplate) com um comprimento de onda de 450 nm (Javadpour, 1996, com modificações; Morais-Braga et al., 2017). A IC₅₀ foi definida como a concentração capaz de inibir 50% do crescimento dos microrganismos.

2.5.4 Avaliação da atividade moduladora

O teste de modulação utilizado seguiu o método proposto por Coutinho et al. (2008), com pequenas modificações em relação às concentrações e controles, no qual os extratos foram testados em concentrações sub-inibitórias (CFM/16). Foram preparados *ependorfs* contendo de 1500 µL contendo meio de cultura, 10% de inóculo e o produto natural na concentração sub-inibitória. A placa foi completada pela adição de 100 µL desta solução para cada poço. Em seguida, 100 µL do antifúngico foi misturado com a primeira cavidade, no sentido alfabético da placa, procedendo-se a diluição seriada até a penúltima cavidade. As placas do teste antifúngico foram lidas em espectrofotômetro com leitor de ELISA (435 nm).

2.5.5 Determinação da concentração fungicida mínima – CFM

Em cada poço das placas do teste de microdiluição foi adicionada uma haste estéril, que após homogeneizar o meio contido na cavidade foi subcultivado em placas de Petri contendo ASD, através da transferência de uma pequena alíquota da solução teste (meio + inóculo + produto natural) para verificação da viabilidade celular. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas e verificadas quanto a atividade fungicida ou fungistática do produto natural sobre as colônias de *Candida*. A CFM foi definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento de colônia fúngica (Ernst et al., 1999, com modificações).

2.6 Atividade antiparasitária

2.6.1 Atividade antileishmanicida *in vitro*

O ensaio leishmanicida baseou-se no método desenvolvido por Mikus e Steverding com modificações. As formas promastigotas de *L. braziliensis* e *L. infantum* ($2,5 \times 10^5$ parasitas/poço) foram cultivadas em placas de microdiluição de 96 poços. Os extratos foram dissolvidos em dimetilsulfóxido (DMSO) e, diferentes diluições de até 200 mL do volume final foram adicionadas. Após 48 h a 26 °C, 20 µL de solução de resazurina foram adicionados e a redução da oxidação foi quantificada em espectrofotômetro a 570-595 nm. Cada concentração do teste (250, 500 e 1000 µg/mL) foi realizada em triplicata e a IC₅₀ e a porcentagem de antipromastigotas (%AP) foram calculadas seguindo a fórmula:

$$\%AP = [(AE-AEB) / (AC-ACB)] \times 100$$

Onde, AE = absorvância do grupo experimental; AEB = branco composto; AC = grupo controle de absorvância; ACB = meio de cultura em branco.

2.6.2 Atividade antitripanossoma *in vitro*

O ensaio tripanocida foi realizado em placas de microdiluição de 96 poços com culturas que não atingiram a fase estacionária (Vega et al., 2005). Os parasitas foram cultivados em 200 mL de RPMI médio e incubado com os extratos nas concentrações de 250, 500 e 1000 µg/mL a 28 °C por 72 h. Subsequentemente, 50 µl de solução de clorofenol vermelho-D-D-galactopiranosido foram adicionados, incubados a 37 °C por mais 6 h e depois lidos a 595 nm em espectrofotômetro. Cada concentração foi testada em triplicata. Foram calculadas a IC₅₀ e a porcentagem de antiepipimastigotas (%EA), seguindo a mesma fórmula do percentual antipromastigota (%AP).

2.7 Análise estatística

Os dados foram analisados por um teste ANOVA de uma via com o teste post hoc de Tukey. Valores de $p < 0,05$ e $p < 0,0001$ foram considerados significativos e altamente significativos. Os valores de IC₅₀ foram obtidos por regressão não linear. Toda a análise estatística foi realizada no software Graphpad Prism, versão 6.0.

3. Resultados

3.1 Identificação dos constituintes químicos - UPLC-ESI-QTOF-MS

A análise cromatográfica dos extratos de *S. galheirensis* foi determinada por UPLC-MS-ESI-QTOF no modo negativo. As substâncias caracterizadas estão resumidas nas Tabelas 2 e 3. Todas as substâncias foram identificadas pela interpretação de seus espectros de massas e, análise com dados publicados na literatura para a família Malvaceae.

A Tabela 2 mostra a presença de 6 constituintes no EESg sendo as substâncias **1** e **2** flavonoides, **3** uma antocianidina e as substâncias **4**, **5** e **6** ácidos graxos de cadeia longa.

A Tabela 3 mostra a presença de 3 constituintes no EAESg, **1** sendo uma antocianidina, **2** e **3** ácidos graxos.

Tabela 2. Identificação dos compostos no extrato etanólico de *Sida galheirensis* por Cromatografia Líquida Ultraeficiente Acoplada ao Sistema Quadrupolo/Tempo de Voo (UPLC – QTOF-MS/MS)

No.	Rt min	[M-H] ⁻ Observada	[M-H] ⁻ Calculada	Fragmentos principais (intensidade %) m/z	Fórmula Molecular	Ppm	Substância	Referências
1	4,65	463.0877	463.0877	463.0884; 301.0343	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₂	0.0	Hiperina	Bao et al., 2017
2	4,89	447.0937	447.0927	447.0880; 285.0385	C ₂₁ H ₁₉ O ₁₁	2.2	Kaempferol hexosídeo	Ezzat et al., 2016
3	5,16	285.0400	285.0399		C ₁₅ H ₉ O ₆	0.4	Cianidina	Ezzat et al., 2016
4	7,44	327.2184	327.2171	327.2187; 229.1431; 211.1307; 171.1011	C ₁₈ H ₃₁ O ₅	4.0	Ácido 9,12,13-trihidroxi- octadecadienoico	Bao et al., 2017
5	7,89	329.2320	329.2328	329.2328; 229.1423; 211.1319; 171.1001	C ₁₈ H ₃₃ O ₅	2.4	Ácido 9,12,13-trihidroxi- octadecenoico	Bao et al., 2017
6	12,07	277.2189	277.2168	277.2186; 116.9300	C ₁₈ H ₂₉ O ₂	7.6	Ácido linolênico	Bao et al., 2017

[M-H]⁻ Íon no modo negativo

Tabela 3. Identificação dos compostos no extrato acetato de etila de *Sida galheirensis* por UPLC – QTOF-MS/MS

No.	Rt min	[M-H] ⁻ Observada	[M-H] ⁻ Calculada	Fragmentos principais (intensidade %) <i>m/z</i>	Fórmula Molecular	Ppm	Substância	Referências
1	4,38	285.0403	285.0399		C ₁₅ H ₉ O ₆	1.4	Cianidina	Ezzat et al., 2016
2	7,29	329.2348	329.2328	329.2352; 229.1461; 211.1317; 171.1020.	C ₁₈ H ₃₃ O ₅	6.1	Ácido 9,12,13-trihidroxi- octadecenoico	Bao et al., 2017
3	12,17	279.2327	279.2324		C ₁₈ H ₃₁ O ₂	1.1	Ácido linoleico	Ezzat et al., 2016

3.2 Atividade antibacteriana e moduladora de fármacos

Como pode ser observado na Tabela 4 os extratos de *S. galheirensis* não apresentaram atividade antibacteriana nas concentrações avaliadas contra nenhuma das cepas padrão testadas, visto que a CIM foi $> 512 \mu\text{g/mL}$. Sabe-se que concentrações superiores a esta não apresentam relevância clínica.

Tabela 4. CIM em $\mu\text{g/mL}$ dos extratos das folhas de *Sida galheirensis* contra cepas bacterianas padrões.

Extratos testados	Bactérias	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	<i>S. aureus</i> ATCC 25923
EESg	> 512	> 512
EAESg	> 512	> 512

EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*.

A Fig. 1 mostra o efeito combinado dos extratos aos antibióticos contra a cepa *E. coli* 06. É possível observar que, quando associado à gentamicina, nenhum dos extratos foi capaz de modular o efeito do antibiótico de forma significativa. No entanto, quando associados à ofloxacina, ambos os extratos, etanólico e acetato de etila, atuaram de forma antagônica no efeito do antibiótico, reduzindo o seu potencial contra a cepa bacteriana. Na Fig. 2 é possível observar o efeito combinado contra a cepa *S. aureus* 10, na qual o antibiótico gentamicina também não resultou em dados significativos estatisticamente. No entanto, quando associados a ofloxacina é possível observar que os dois extratos testados em combinação demonstraram resultados melhores que o antibiótico testado isoladamente.

3.2 Atividade antifúngica

3.2.1 IC₅₀, CFM e curva de viabilidade celular

A Tabela 5 mostra os valores de IC₅₀ dos extratos, fluconazol e a combinação entre os dois, onde pode ser observado que os valores de EESg e EAESg não exibiram resultados significativos quando testados isoladamente, exceto para o EESg contra a cepa CA URM 5974 (16,61 µg/mL), que teve um valor aproximado ao do fluconazol (17,27 µg/mL). Houve potencialização do medicamento associado a ambos os extratos para a cepa CA INCQS 40006 (EESg = 35,79 µg/mL e EAESg = 54,66 µg/mL) e para o EAESg contra a cepa CT URM 4262 (63,41 µg/mL). Como observado na Tabela 6 a CFM dos extratos e fluconazol é > 2048, indicando, dessa forma, um efeito fungistático dos produtos.

Tabela 5: IC₅₀ (µg/mL) dos extratos de *Sida galheirensis* contra cepas de *Candida*.

Produtos testados	Cepas			
	CA INCQS 40006	CA URM 5974	CT INCQS 420042	CT URM 4262
Fluconazol (FCZ)	60,38	17,27	60,18	263,0
EESg	> 2048	16,61	> 2048	> 2048
EESg + FCZ	35,79	18,95	956,1	1642
EAESg	1254	1286	1.916	1880
EAESg + FCZ	54,66	22,42	1.567	63,41

EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Tabela 6: Concentração fungicida mínima (CFM) em µg/mL dos extratos de *Sida galheirensis* contra cepas de *Candida*.

Produtos testados	Cepas			
	CA INCQS 40006	CA URM 5974	CT INCQS 420042	CT URM 4262
Fluconazol (FCZ)	> 2048	> 2048	> 2048	> 2048
EESg	> 2048	> 2048	> 2048	> 2048
EESg + FCZ	> 2048	> 2048	> 2048	> 2048
EAESg	> 2048	> 2048	> 2048	> 2048
EAESg + FCZ	> 2048	> 2048	> 2048	> 2048

EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

É possível observar um possível efeito sinérgico do EESg associado ao fluconazol para CA INCQS 40006 entre as concentrações de 32 a 512 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 3), enquanto que para a cepa CA URM 5974 as curvas de viabilidade celular foram semelhantes (Figura 4). Para as cepas CT INCQS 40042 e CT URM 4262 houve um efeito antagônico entre EESg e o fluconazol, não foi possível inferir a IC_{50} em nenhum dos casos (Figuras 5 e 6).

Para o EAESg houve sinergismo entre o extrato e fluconazol para as cepas CA INCQS 40006 nas concentrações de 64 a 512 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 7) e CT URM 4262 entre 64 a 1024 $\mu\text{g/mL}$ (Figura 10). Para a cepa CA URM 5974 é possível observar que uma curva de viabilidade similar entre a combinação do EAESg e FCZ e o fluconazol testado isoladamente. Em CT INCQS 40042 houve um efeito antagônico significativo na redução de ação do antifúngico.

3.3 Atividade antiparasitária

Os resultados da atividade antitripanossoma e antileishmania são apresentados em sequência. Na Fig. 11 é possível observar que EAESg e EESg demonstraram atividade anti-epimastigota contra *T. cruzi* com IC_{50} de 227 e 341,3 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente. Quanto a

atividade antipromastigota, o EAESg teve atividade contra *L. braziliensis* na concentração de 1000 µg/mL, ou seja, sem relevância clínica (Fig. 12), enquanto EESg e EAESg não tiveram nenhuma atividade antipromastigota em nenhuma das concentrações testadas para *L. braziliensis* e *L. infantum* (Fig. 12 e 13).

4. Discussão

O gênero *Sida* é reconhecido por ter a presença das mais variadas classes de metabólitos secundários em sua composição, a exemplo de alcaloides, flavonoides e terpenoides (Dinda et al., 2015). Em *S. galheirensis* a presença de ácidos fenólicos, cumarinas, esteroides e, principalmente flavonoides, já foi reportada (Silva et al., 2006). Entretanto, substâncias ainda não referidas para a espécie foram identificadas no nosso trabalho como ácidos graxos e uma antocianidina.

Alguns dos compostos identificados em *S. galheirensis* são reportados na literatura por possuírem atividade biológicas. A hiperina, por exemplo, possui conhecida atividade antibacteriana e antiprotozoária (Kalegari et al., 2012; Patel et al., 2018; Djouossi et al., 2015). Cianidina (Cisowska et al., 2011; Borrás-Linares et al., 2015), ácido linolênico (Lee, 2002) e ácido linoleico (Dilika 2000), segundo a literatura, possuem atividade antimicrobiana, o que pode justificar o potencial encontrado na espécie em estudo.

Efeitos sinérgicos resultantes da combinação entre antibióticos e extratos vegetais já foram reportados em outros estudos tanto em bactérias Gram-positivas como negativas (Santos et al., 2019) quanto em fungos do gênero *Candida* (Rodrigues et al., 2019; Bezerra et al., 2020). Um estudo de Bettoni et al. (2006) verificou que o efeito sinérgico de extratos vegetais associados a fármacos de uso padrão é maior em drogas que têm como alvo molecular a síntese proteica, como a gentamicina, e que esse efeito é mais fraco quando combinado a fármacos

inibidores da síntese de ácidos nucleicos, como por exemplo a ofloxacina. Nosso estudo, no entanto, demonstrou resultados contrários, onde a gentamicina não apresentou sinergismo e, a ofloxacina teve um efeito sinérgico contra *S. aureus*, quando combinada aos dois extratos testados. Alguns fatores parecem estar envolvidos na obtenção desse resultado. O primeiro é que os Bettoni et al. (2006) realizaram o experimento com isolados clínicos e nosso trabalho avaliou cepas antibiótico-resistentes, sendo que *S. aureus* tem um perfil de resistência maior a drogas que atuam na síntese proteica que aqueles que atuam na síntese de ácidos nucleicos (Tabela 1). Outro fator importante seria a composição química da espécie em estudo que também pode ter influenciado esse resultado, uma vez que os Bettoni et al. (2006) não consideraram avaliar quimicamente os extratos e, portanto, os mecanismos desse sinergismo encontrados ainda não são bem reconhecidos.

A atividade antibacteriana observada neste estudo de EESg + Ofloxacina também pode ser atribuída à presença de flavonoides na composição do extrato. Flavonoides têm sido investigados quanto ao seu potencial modulador, sendo a classe dos flavonóis uma das menos estudadas do grupo. Contudo, foi sugerido que a ação da atividade dos flavonóis é resultante de uma série de combinações de mecanismos de ação, como a inibição da β -lactamase, inativação de bombas de efluxo, desestabilização da membrana plasmática, interrupção da síntese de PBP2 e, inibição da topoisomerase levando os microrganismos a morte celular (Cushnie e Lamb, 2011).

Quanto à atividade encontrada para a combinação entre EAESg + Ofloxacina esta pode estar relacionada à presença do ácido linoleico, visto que este tem demonstrado ser ativo contra bactérias Gram-positivas, como *S. aureus* (Raychowdhury et al., 1985). O mecanismo de ação do ácido linoleico ainda é pouco conhecido, porém um estudo de Zheng et al. (2005), demonstra que o ácido linoleico inibe a FabI, uma enzima importante na síntese bacteriana de ácidos

graxos essenciais para a produção de vários componentes contendo lipídios, incluindo as membranas celulares.

Calixto Júnior et al. (2015), analisaram o extrato das folhas de *Luehea paniculata* Mart. & Zucc., uma espécie da família Malvaceae, em combinação com o fluconazol e evidenciaram a capacidade moduladora do extrato, atribuindo essa atividade aos flavonoides identificados. Navaneethakrishnan et al. (2011), verificaram que o extrato etanólico de *Sida spinosa* possui atividade antimicrobiana e, que tem significância contra estirpes de *Candida albicans* quando comparado a anfotericina B. *Sida tuberculata* também teve o seu potencial contra cepas de *Candida* avaliadas, demonstrando ser efetiva contra *Candida krusei* e tendo seu potencial antibiofilme reconhecido (Rosa et al., 2015).

Um estudo recente analisou extratos de sementes de *Sida hermafrodita* como fonte potencial de atividade anti-*Candida* e demonstrou que o extrato causou uma diminuição significativa na atividade metabólica das células fúngicas, deformação das células com danos a parede celular e, distúrbios na brotação (Lewtak et al., 2019).

Embora algumas espécies de *Sida* tenham tido atividade anti-*Candida* avaliadas, até o presente momento nenhuma espécie teve seu potencial modulador investigado, sendo este o primeiro relato para o gênero. Nesse estudo, a potenciação do antifúngico fluconazol para as cepas CA INCQS e CA URM (ambos os extratos) e CT URM (para o EAESg) indica que *S. galheirensis* é uma espécie promissora no desenvolvimento de novos agentes antifúngicos.

Diversos estudos têm demonstrado o potencial modulador de extratos e/ou substâncias isoladas em sinergismo com o fluconazol contra estirpes de *Candida*. Essa atividade se deve ao fato de que essa combinação altera a permeabilidade da membrana da fúngica, favorecendo a passagem intracelular do antifúngico, inibindo dessa forma a síntese de ergosterol, um importante componente da membrana fúngica, e permitindo a acumulação de 14- α -metil-3,6-

diol um esteroi tóxico para a célula, causando um aumento da morte dos microrganismos (Cowen et al., 2014).

Como demonstrado neste estudo, *S. galheirensis* tem uma boa atividade antiparasitária, principalmente contra *T. cruzi*. O possível mecanismo de ação pode estar envolvido na inibição do estágio final da biossíntese de fosfatidilcolina, alterando a composição fosfolipídica da membrana celular (Anthony et al., 2005). Segundo a literatura, algumas espécies de *Sida* possuem atividade antiparasitárias como *S. pilosa* contra *Schistosoma mansoni* (Jatsa et al., 2015, 2016 e 2018) e *S. acuta* contra malária (Dinda et al., 2015). Extratos ou substâncias isoladas têm comprovado o uso medicinal de *S. acuta*, exibindo significativa atividade contra *Plasmodium falciparum* (Karou et al., 2003; Banzouzi et al., 2004) e *Plasmodium berghei* (Akele, 2013).

5. Conclusão

Neste trabalho a composição química e o potencial antimicrobiano e antiparasitário dos extratos de *S. galheirensis* foi investigado. A atividade antimicrobiana foi constatada através da modulação com fármacos padrão contra cepas bacterianas e fúngicas e, o potencial antiparasitário dos extratos testados demonstrou a eficácia contra *T. cruzi*. Flavonoides e ácidos graxos poderão ser os bioativos responsáveis pelas atividades encontradas.

Agradecimentos

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

Referências

- Agra, M.F., Baracho, G.S., Basílio, I.J.D., Nurit, K., Coelho, V.P., Barbosa, D.A., 2007 Sinopse da flora medicinal do cariri paraibano. *Oecolog. Brasiliensis*. 11, 323-330.
- Andrade, J.C., Silva, A.R.P., Santos, A.T.L., Freitas, M.A., Matos, Y.M.L.S., Morais-, M.F.B., Bezerra, C.F., Gonçalo, M.I.P., Gomez, M.C.V., Rolóm, M., Coronel, C., Ribeiro, P.V.R., Brito, E.S., Coutinho, H.D.M., 2019. Chemical composition, antiparasitic and cytotoxic activities of aqueous extracts of *Ziziphus joazeiro* Mart. *Asian. Pac. J. Trop. Bio.* 9, 222. doi:10.4103/2221-1691.259003
- Anthony, J. P., Fyfe, L., Smith, H., 2005. Plant active components – a resource for antiparasitic agents?. *Trends. Parasitol.* 21, 462–468. doi:10.1016/j.pt.2005.08.004
- Bao, L., Bao, X., Li, P., Wang, X., Ao, W., 2018. Chemical profiling of *Malva verticillata* L. by UPLC-Q-TOF-MSE and their antioxidant activity in vitro. *J. Pharmaceut. Biomed.* 150, 420-426. doi:10.1016/j.jpba.2017.12.044
- Akele, B., 2013. In vivo antimalarial activity of areal part extracts of *Gardenia lutea* and *Sida rhombifolia*. *Int .J. Res. Pharmacol. Pharmacot.* 2, 234-41.
- Betoni, J.E.C., Mantovani, R.P., Barbosa, L.N., Di Stasi, L.C., Fernandes Junior, A., 2006. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Mem. I. Oswaldo. Cruz.* 101, 387-390. Doi:10.1590/S0074-02762006000400007
- Bezerra, J.W.A., Rodrigues, F.C., Cruz, R.P., Silva, L.E., Amaral, W., Rebelo, R.A., Begnini, I.M., Bezerra, C.F., Iriti, M., Varoni, E.M., Coutinho, H.D.M., Morais-Braga, M.F.B., 2020. Antibiotic Potential and Chemical Composition of the Essential Oil of *Piper caldense* C. DC. (Piperaceae). *App. Sci. Basel.* 10, 631. doi:10.3390/app10020631

- Borrás-Linares, I., Fernández-Arroyo, S., Arráez-Roman, D., Palmeros-Suárez, P.A., Del Val-Díaz, R., Andrade-González, I., Fernández-Gutiérrez, A., Gómez-Leyva, J.F., Segura-Carretero, A., 2015. Characterization of phenolic compounds, anthocyanidin, antioxidant and antimicrobial activity of 25 varieties of Mexican Roselle (*Hibiscus sabdariffa*). *Ind. Crop. Prod.* 69, 385-394. doi:10.1016/j.indcrop.2015.02.053
- Calixto Júnior, J.T., Morais, S.M., Martins, C.G., Vieira, L.G., Morais-Braga, M.F.B., Carneiro, J.N.P., Machado, A.J.P., Menezes, I.R.A., Tintino, S.R., Coutinho, H.D.M., 2015. Phytochemical analysis and modulation of antibiotic activity by *Luehea paniculata* Mart. & Zucc. (Malvaceae) in multiresistant clinical isolates of *Candida* spp. *Biomed. Res. Int.* doi:10.1155/2015/807670
- Castro, A. S., Cavalcante, A., 2010. Flores da caatinga. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Instituto Nacional do Semiárido.
- Cisowska, A., Wojnicz, D., Hendrich, A.B., 2011. Anthocyanins as antimicrobial agents of natural plant origin. *Nat. Prod. Commun.* 6. doi:10.1177/1934578X1100600136
- Costa, A.L.P., Silva Junior, A.C.S., 2017. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*. 7, 45-57.
- Coutinho, H.D.M., Costa, J.G., Lima, E.O., Falcão-Silva, V.S., Siqueira-Júnior, J.P., 2008. Enhancement of the antibiotic activity against a multiresistant *Escherichia coli* by *Mentha arvensis* L. and chlorpromazine. *Chemotherapy*. 54, 328–330. doi:10.1159/000151267
- Cowen, L.E., Sanglard, D., Howard, S.J., Rogers, P.D., Perlin, D.S., 2014. Mechanisms of antifungal drug resistance. *Cold. Spring. Harb. Perspect. Med.* 10, 1-22. doi:10.1101/cshperspect.a019752

- Cushnie, T.T., Lamb, A.J., 2011. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int. J. Antimicrob.* 38, 99-107. doi:10.1016/j.ijantimicag.2011.02.014
- De Koning, H.P., 2017. Drug resistance in protozoan parasites. *Emerging Topics in Life Sciences.* 1, 627-632. *Emerg. Top. Life. Sci.* doi:10.1042/ETLS20170113
- Dilika, F., Bremner, P.D., Meyer, J.J., 2000. M. Antibacterial activity of linoleic and oleic acids isolated from *Helichrysum pedunculatum*: a plant used during circumcision rites. *Fitoterapia.* 71, 450-452. doi:10.1016/S0367-326X(00)00150-7
- Dinda, B., Das, N., Dinda, S., Dinda, M., SilSarma, I., 2015. The genus *Sida* L.–a traditional medicine: Its ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological data for commercial exploitation in herbal drugs industry. *J. Ethnopharmacol.* 176, 135-176. doi:10.1016/j.jep.2015.10.027
- Djouossi, M.G., Ngnokam, D., Kuate, J.R., Tapondjou, L.A., Harakat, D., Voutquenne-Nazabadioko, L., 2015. Antimicrobial and antioxidant flavonoids from the leaves of *Oncoba spinosa* Forssk.(Salicaceae). *BMC. Complem. Altern. M.* 15, 134. doi:10.1186/s12906-015-0660-1
- Ernst, E.J., Klepser, M.E., Ernst, M.E., Messer, S.A., Pfaller, M.A., 1999. In vitro pharmacodynamic properties of MK-0991 determined by time-kill methods. *Micology*, 75-80. doi:10.1016/S0732-8893(98)00130-8
- Ezzat, S.M., Salama, M.M., Seif el-Din, S.H., Saleh, S., El-Lakkany, N.M., Hammam, O.A., Salem, M.B., Botros, S.S., 2016 Metabolic profile and hepatoprotective activity of the anthocyanin-rich extract of *Hibiscus sabdariffa* calyces. *Pharm.* 54, 3172-3181. doi:10.1080/13880209.2016.1214739

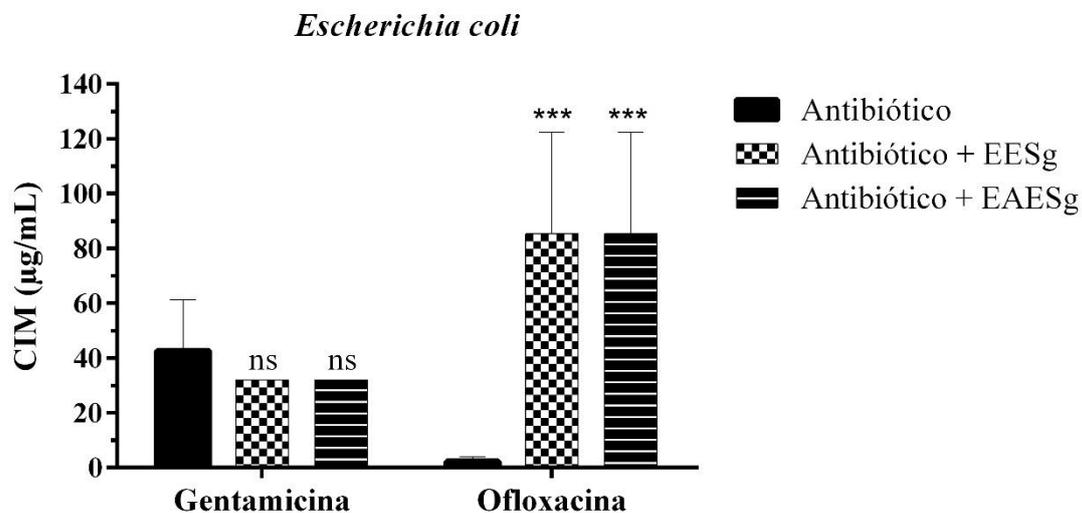
- Gottesman, B.S., Carmeli, Y., Shitrit, P., Chowders, M., 2009. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. *Clin. Infect. Dis.* 49, 869–875. doi:10.1016/S0732-8893(98)00130-8
- Gutiérrez, Y., Scull, R., Villa, A., Satyal, P., Cos, P., Monzote, L., Setzer, W., 2019. Chemical composition, antimicrobial and antiparasitic screening of the essential oil from *Phania matricarioides* (Spreng.) Griseb. *Molecules.* 24, 1615. doi:10.3390/molecules24081615
- Jacob, A.G., Ali, T., Imam, I.I., 2018. Antibacterial Studies Of The Leaves Extracts Of *Sida corymbosa* (Malvaceae). *Fudma J. Sci.* 2, 169-175.
- Javadpour, M.M., Juban, M.M., Lo, W.C., Bishop, S.M., Alberty, J.B., Cowell, S.M., Becker, C.L., McLaughlin, M.L., 1996. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. *J. Med. Chem.* 39, 3107–3113. doi:10.1021/jm9509410
- Kalegari, M., Miguel, M.D., Philippsen, A.F., Gaspari, J.F., Zanin, S.M.W., Lima, C.P., Miguel, O.G., 2012. Antibacterial, allelopathic and antioxidant activity of extracts and compounds from *Rourea induta* Planch. (Connaraceae). *J. Appl. Pharm. Sci.* 2, 61. doi:10.7324/JAPS.2012.2913
- Lee, J.Y., Kim, Y.S., Shin, D.H., 2002. Antimicrobial synergistic effect of linolenic acid and monoglyceride against *Bacillus cereus* and *Staphylococcus aureus*. *J. Agr. Food. Chem.* 50, 2193-2199. doi:10.1021/jf011175a
- Lewtak, K., Fiołka, M. J., Czaplewska, P., Macur, K., Kaczyński, Z., Buchwald, T., Szczuka, E., Rzymowska, J., 2019. *Sida hermaphrodita* seeds as the source of anti-*Candida albicans* activity. *Sci. Rep.* 9, 1-17. doi:10.1038/s41598-019-48712-1

- Mccarthy, M.W., Kontoyiannis, D.P., Cornely, O.A., Perfect, J R., Walsh, T.J., 2017. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. *J. Infect. Dis.* 216, 474–483. doi:10.1093/infdis/jix130
- Mikus, J., Steverding, D., 2000. A simple colorimetric method to screen drug cytotoxicity against *Leishmania* using dye Alamar Blue®. *Parasitol. Int.* 48, 265-259. doi:10.1016/S1383-5769(99)00020-3
- Morais-Braga, M.F.B., Carneiro, J.N.P., Machado, A.J.T., Sales, D.L., Santos, A.T.L., Boligon, A.A., Athayde, M.L., Menezes, I.R.A., Souza, D.S.L., Costa, J.G.M., Coutinho, H.D.M., 2017. Phenolic composition and medicinal usage of *Psidium guajava* Linn.: Antifungal activity or inhibition of virulence?. *Saudi J. Biol. Sci.* 24, 302-313. doi:10.1016/j.sjbs.2015.09.028
- Morais-Braga, M.F.B., Sales, D.L., Carneiro, J.N.P., Machado, A.J.T., Santos, A.T.L., Freitas, M.A., Martins, G.M.A.B., Leite, N.F., Matos, Y.M.L.S., Tintino, S.R., Souza, D.S.L., Menezes, I.R.A., Ribeiro-Filho, J., Costa, J.G.M., Coutinho, H.D.M., 2016. *Psidium guajava* L. and *Psidium brownianum* Mart ex DC.: Chemical composition and anti-*Candida* effect in association with fluconazole. *Microb. Pathog.* 95, 200-207. doi:10.1016/j.micpath.2016.04.013
- Navaneethkrishnan, S., Kumar, P.S., Satyanarayana, T., Mohideen, S., Kumar, G.K., 2011. Antimicrobial activity of ethanolic leaf extract of *Sida spinosa* Linn. (Malvaceae). *Asian. J. Plant. Sci.* 1, 65-67
- Patel, K., Kumar, V., Rahman, M., Verma, A., Patel, D.K., 2018. New insights into the medicinal importance, physiological functions and bioanalytical aspects of an important bioactive

- compound of foods 'Hyperin': Health benefits of the past, the present, the future. Beni-Suef Univ. J. Basic Appl. Sci. 7, 31-42. doi:10.1016/j.bjbas.2017.05.009
- Raychowdhury, M.K., Goswami, R., Chakrabarti, P., 1985. Effect of unsaturated fatty acids in growth inhibition of some penicillin-resistant and sensitive bacteria. J. Appl. Bacteriol. 59, 183-188. doi:10.1111/j.1365-2672.1985.tb03319.x
- Rodrigues, F.C., Santos, A.T.L., Machado, A.J.T., Bezerra, C.F., Freitas, T.S., Coutinho, H.D.M., Morais-Braga, M.F.B., Bezerra, J.W.A., Duarte, A. E., Kamdem, J.P., Boligon, A. A., Campos, M. M. A., Barros, L. M., 2019. Chemical composition and anti-*Candida* potencial of the extracts of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae). Comp. Immunol. Microb. 64, 14-19. doi:10.1016/j.cimid.2019.02.005
- Rosa, H.S., Camargo, V.B., Camargo, G., Garcia, C.V., Fuentefria, A.M., Mendez, A.S., 2015. Ecdysteroids in *Sida tuberculata* RE Fries (Malvaceae): Chemical composition by LC-ESI-MS and selective anti-*Candida krusei* activity. Food. Chem. 182, 193-199. doi:10.1016/j.foodchem.2015.02.144
- Santos, F.S.M., Bezerra, J.W.A., Kamdem, J.P., Boligon, A.A., Anraku, M.M., Silva, A. R.P., Fidelis, K.R., Leite, N.F., Pinho, A.I., Coutinho, H.D.M., Santos, J.E.G., 2019. Polyphenolic composition, antibacterial, modulator and neuroprotective activity of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf.(Cleomaceae). Asian. Pac. J. Trop. Bio. 9, 12. doi:10.4103/2221-1691.250264
- Sharma, V.K., Johnson, N., Cizmas, L., McDonald, T.J., Kim, H., 2016. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. Chemosphere. 150, 702-714. doi:10.1016/j.chemosphere.2015.12.084

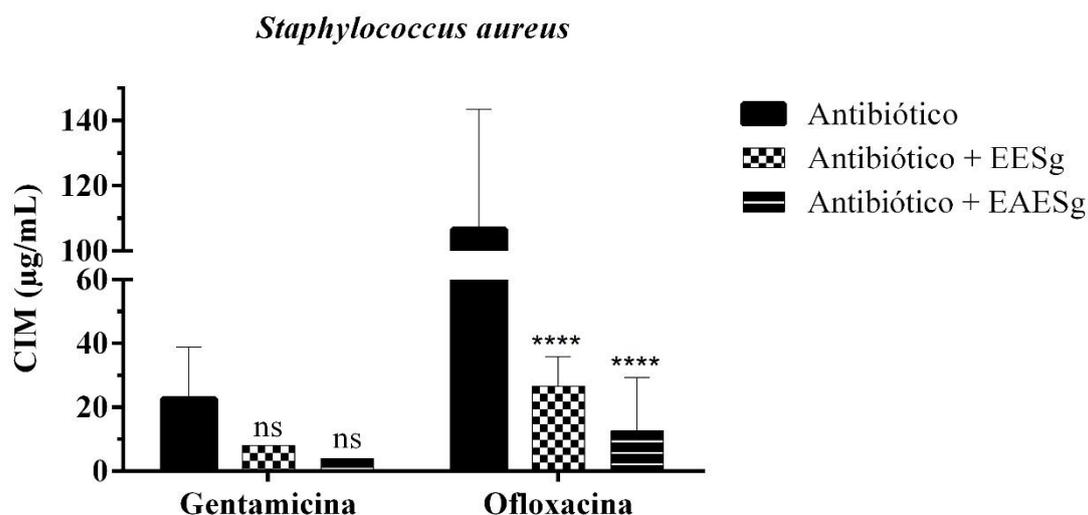
- Silva, D.A., Silva, T.M.S.D., Lins, A.C.D.S., Costa, D.A.D., Cavalcante, J.M.S., Matias, W.N., Souza, M.F.V., Braz Filho, R., 2006. Constituintes químicos e atividade antioxidante de *Sida galheirensis* Ulbr. (Malvaceae). *Quim. Nova.* 29, 1250-1254. doi:10.1590/S0100-40422006000600020
- Veja, C., Rolón, M., Martínez-Fernández, A. R., Escario, J. A., Gómez-Barrio, A., 2005. A new pharmacological screening assay with *Trypanosoma cruzi* epimastigotes expressing beta-galactosidase. *Parasitol Res*, 25, 296- 298. doi:10.1007/s00436-005-1300-3
- Zheng, C. J., Yoo, J.S., Lee, T.G., Cho, H.Y., Kim, Y.H., Kim, W.G., 2005. Fatty acid synthesis is a target for antibacterial activity of unsaturated fatty acids. *FEBS. Letters.* 579, 5157-5162. doi:10.1016/j.febslet.2005.08.028

Fig. 1. Efeito combinado dos antibióticos aos extratos das folhas de *Sida galheirensis* contra *Escherichia coli* 06.



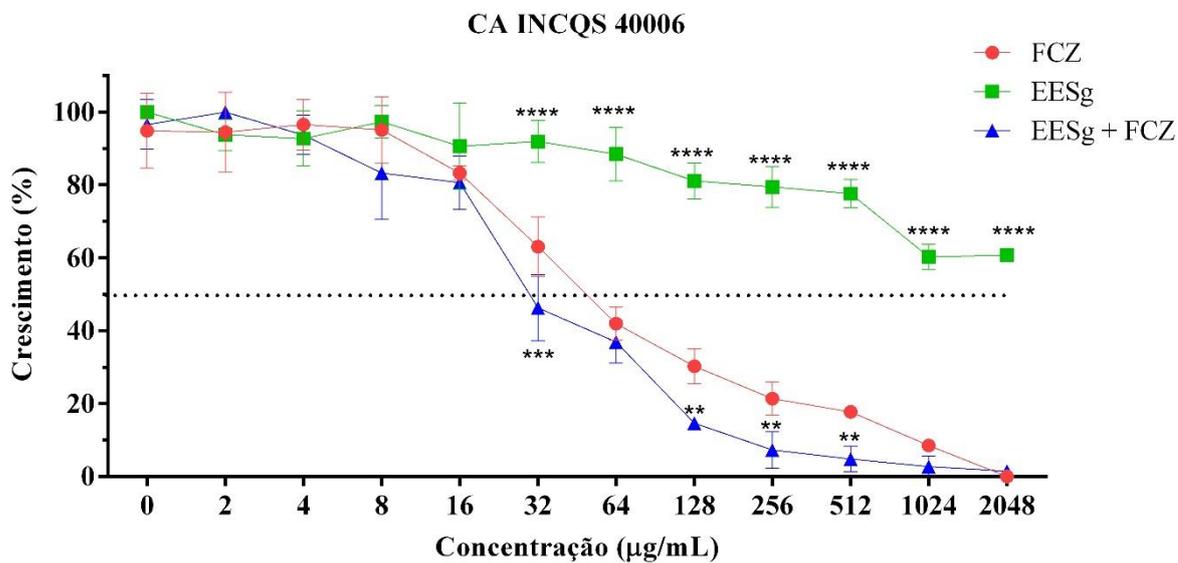
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; *** Estatisticamente significativo $p < 0,001$.

Fig. 2. Efeito combinado dos antibióticos aos extratos das folhas de *Sida galheirensis* contra *Staphylococcus aureus* 10. **** Estatisticamente significativo $p < 0,0001$.



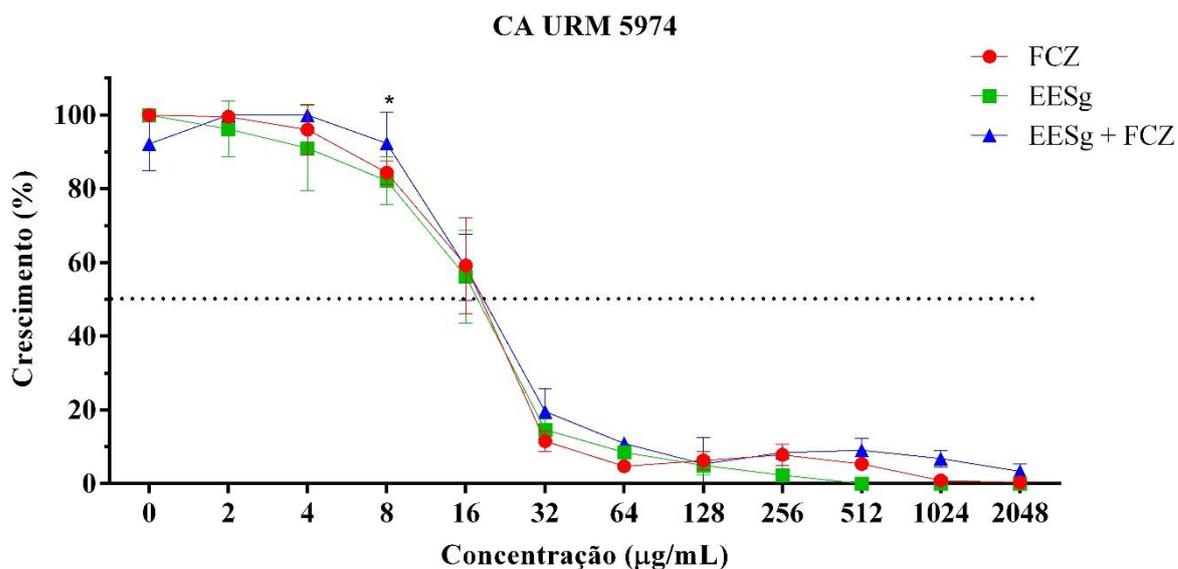
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; **** Estatisticamente significativo $p < 0,0001$.

Fig. 3. Curva de viabilidade celular do extrato etanólico de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida albicans* INCQS 40006.



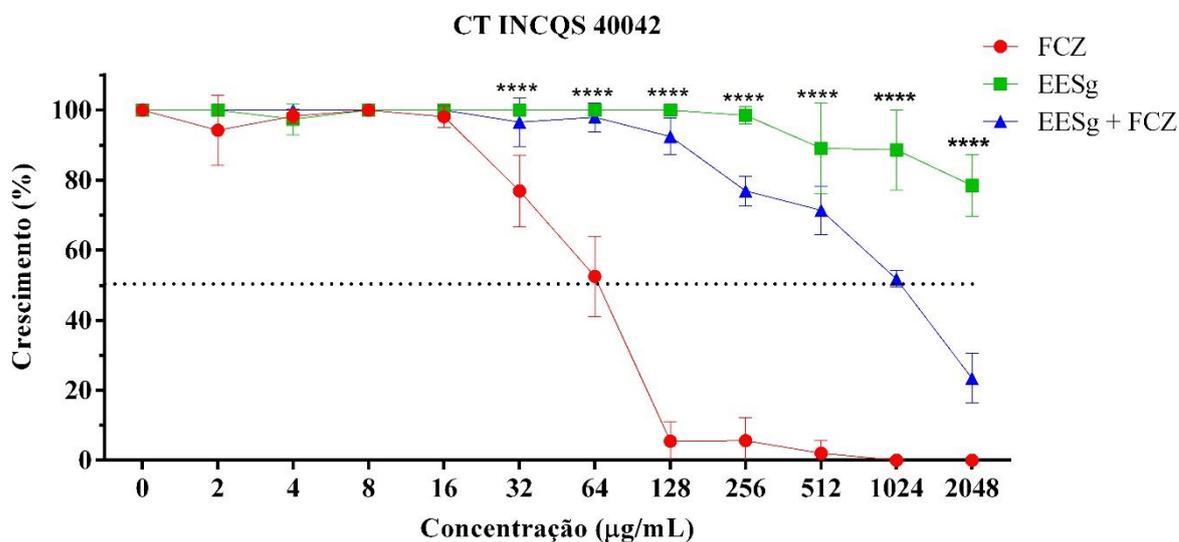
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Fig. 4. Curva de viabilidade celular do extrato etanólico de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida albicans* URM 5974.



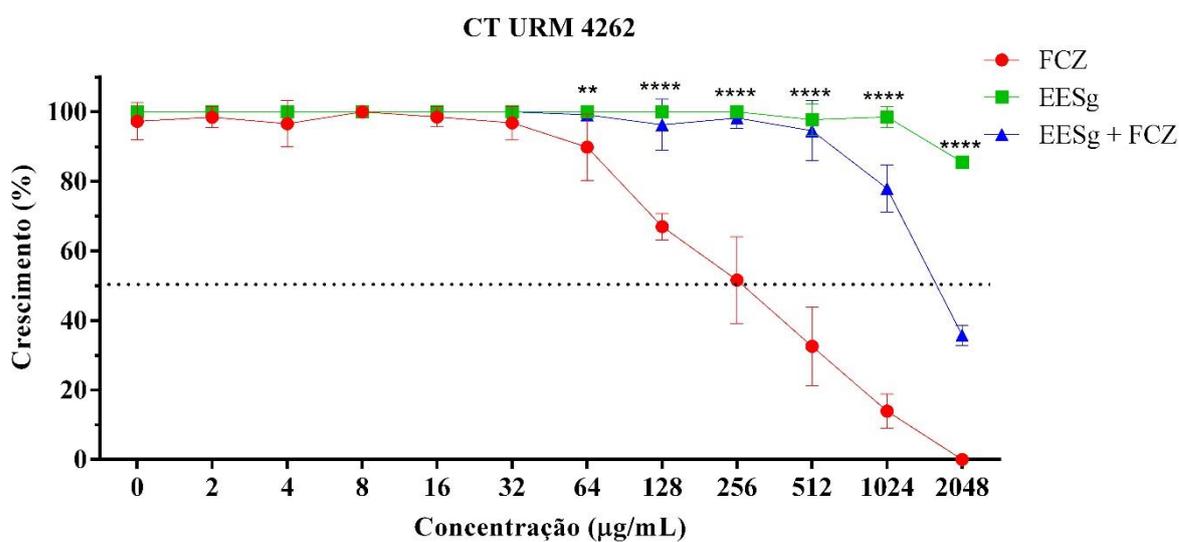
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Fig. 5. Curva de viabilidade celular do extrato etanólico de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida tropicalis* INCQS 420042.



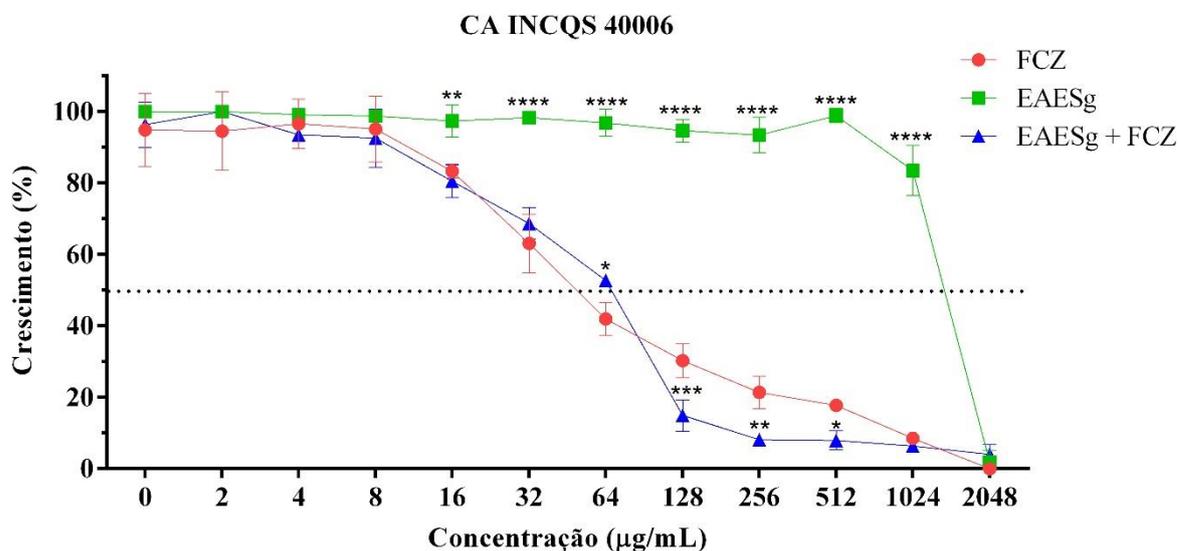
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Fig. 6. Curva de viabilidade celular do extrato etanólico de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida tropicalis* URM 4262.



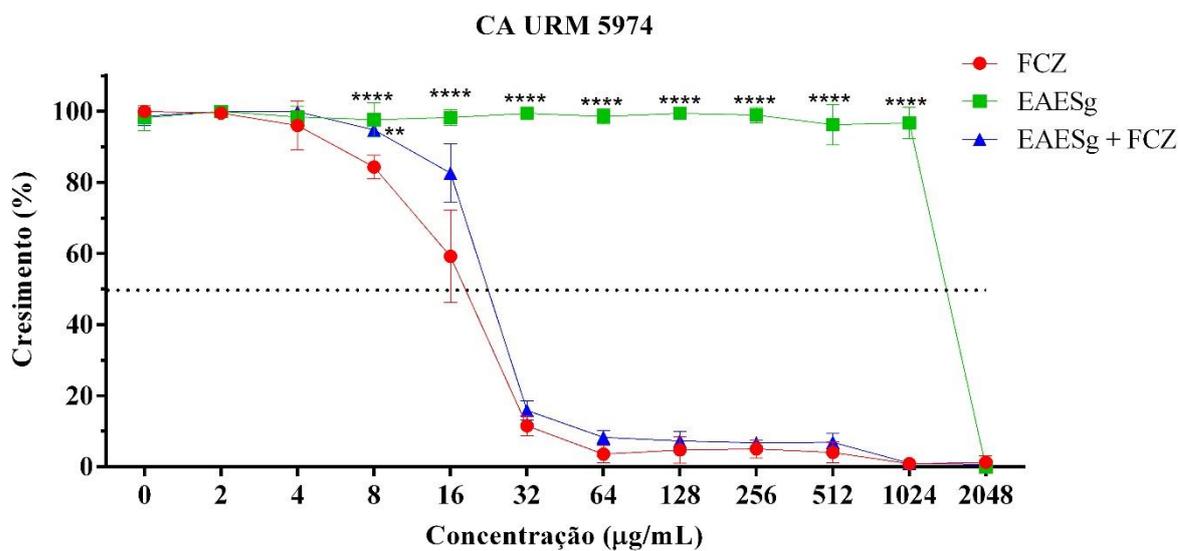
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Fig. 7. Curva de viabilidade celular do extrato acetato de etila de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida albicans* INCQS 40006.



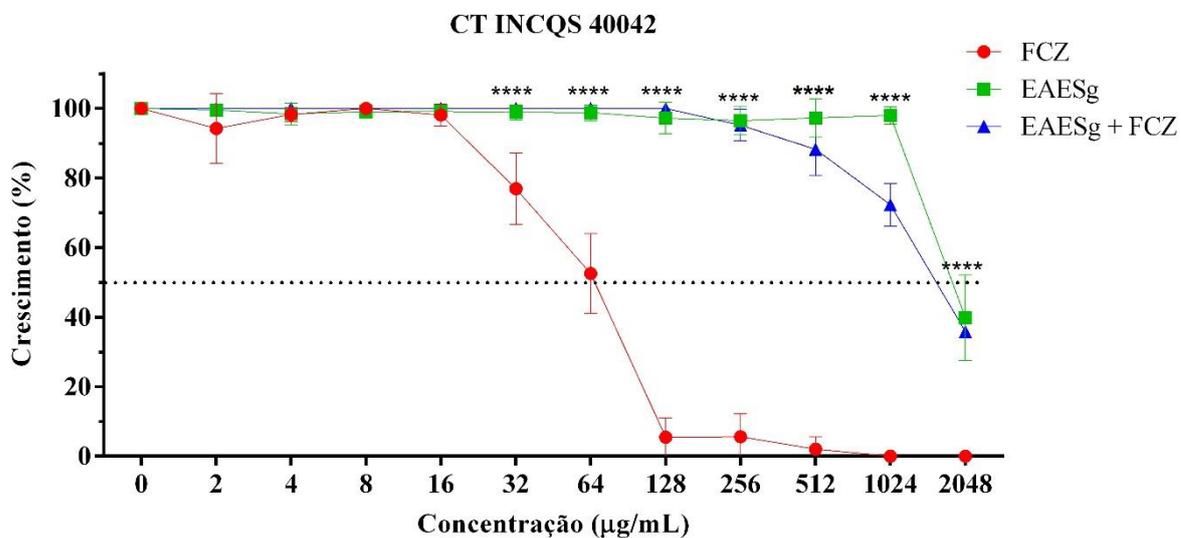
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Fig. 8. Curva de viabilidade celular do extrato acetato de etila de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida albicans* URM 5974.



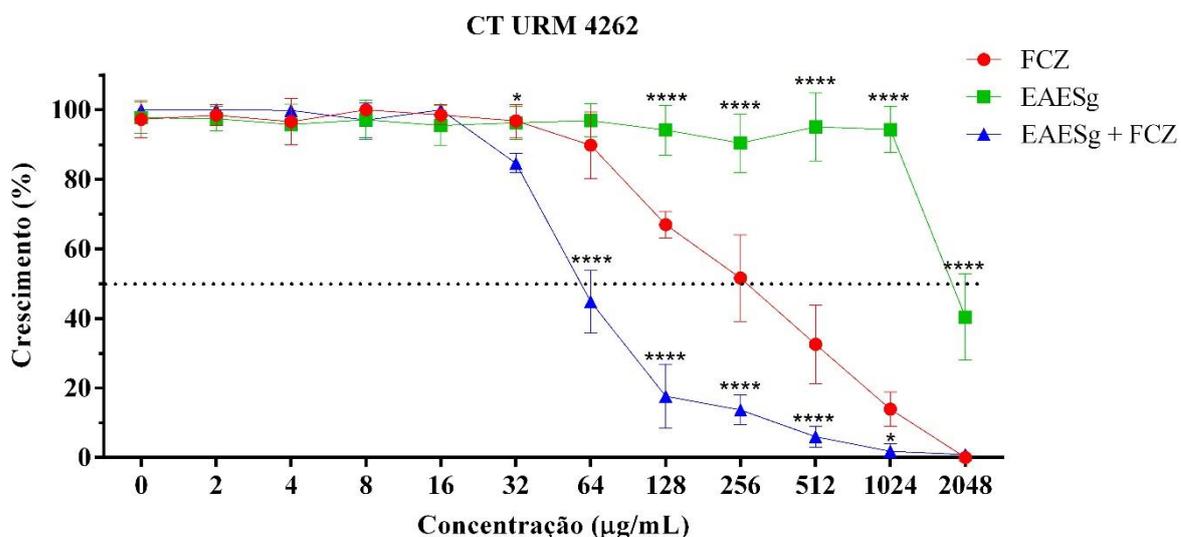
EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

Fig. 9. Curva de viabilidade celular do extrato acetato de etila de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida tropicalis* INCQS 40042.

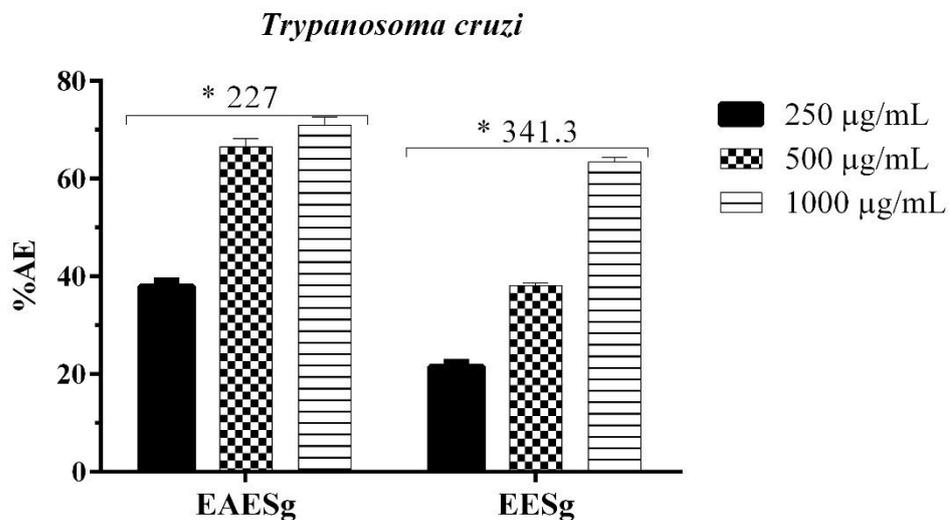


EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

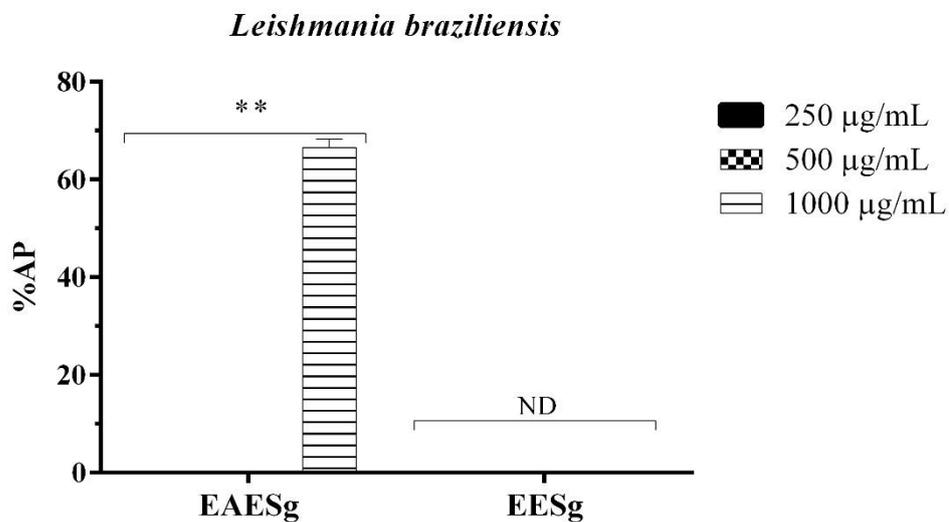
Fig. 10. Curva de viabilidade celular do extrato acetato de etila de *Sida galheirensis* e fluconazol contra cepas de *Candida tropicalis* URM 4262.



EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; FCZ - Fluconazol.

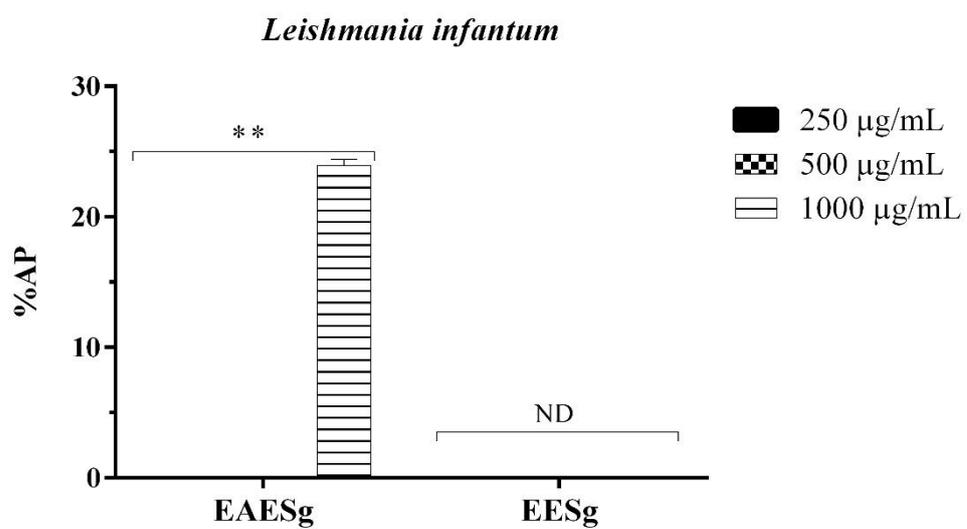
Fig. 11. Porcentagem antiépimastigota dos extratos de *Sida galheirensis*.

EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; * IC₅₀.

Fig. 12. Porcentagem antipromastigota dos extratos de *Sida galheirensis*.

EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; ** IC₅₀ > 1000µg/mL, ND – Não determinado.

Fig. 13. Porcentagem antipromastigota dos extratos de *Sida galheirensis*.



EESg – Extrato etanólico de *S. galheirensis*; EAESg – Extrato acetato de etila de *S. galheirensis*; ** $IC_{50} > 1000 \mu\text{g/mL}$, ND – Não determinado.

5 CONCLUSÕES

Essa dissertação traz resultados importantes quanto a importância etnomedicinal, farmacológica e bioativa do gênero *Sida*, especialmente sobre a espécie *Sida galheirensis* Ulbr.;

- ✓ *Sida* é um gênero extremamente diverso quanto as suas atividades biológicas e farmacológicas, podendo ser usado para os mais diversos tratamentos etnomedicinais com eficácia e com diversas espécies candidatas a possíveis fármacos;
- ✓ A fitoquímica do gênero *Sida* tem sido bastante investigada e, nos últimos 5 anos uma quantidade significativa de substâncias tem sido descobertas, essas são fontes potenciais de princípios bioativos;
- ✓ A análise cromatográfica por UPLC/MS permitiu a identificação de seis substâncias no extrato etanólico de *S. galheirensis*, sendo dois flavonóis, uma antocianidina e três ácidos graxos, identificados como hiperina, kaempferol hexosídeo, cianidina, ácido 9,12,13-trihidroxi-octadecadienoico, ácido 9,12,13-trihidroxi-octadecenoico e ácido linolênico; no extrato acetato de etila foram identificadas 3 substâncias, sendo elas uma antocinidina e dois ácidos graxos, a cianidina, ácido 9,12,13-trihidroxi-octadecenoico e ácido linoleico, respectivamente;
- ✓ A avaliação da atividade antibacteriana revelou a ação promissora dos extratos em associação com o antibiótico ofloxacina contra *Staphylococcus aureus*;
- ✓ O potencial antifúngico dos extratos foi determinado com sendo fungistático;
- ✓ O efeito combinado dos extratos ao antifúngico fluconazol demonstrou ser efetivo contra cepas de *Candida albicans* e *C. tropicalis*;
- ✓ Os extratos demonstraram ter ação contra o agente etiológico da doença de Chagas, podendo ser utilizado como medicamento no combate a resistência e efeitos colaterais do medicamento utilizado no tratamento da doença;

- ✓ Os dados apresentados representam a importância de em *Sida galheirensis* de forma a ampliar os conhecimentos do ponto de vista fitoquímico e bioativo visando que extratos e/ou substâncias isoladas possam ser utilizadas como medicamento ou como agente modulador de fármacos padrões.

REFERÊNCIAS

ALJOHANI, N.; ALMASAUDI, S. B.; KABLI, S. A.; AL-GARNI, S. M.; AHMED, M. M. M. Survey of pathogenic *Escherichia coli* in hospitals environment. **Advances in Environmental Biology**, v. 11, n. 12, p. 1-15, 2017.

ALKA, J.; PADMA, K.; CHITRA, J. Antifungal activity of flavonoids of *Sida acuta* Burm f. against *Candida albicans*. **International Journal of Drug Development and Research**, v. 4, n. 3, p. 92-6, 2012.

ALMEIDA, T. S. O.; ALMEIDA, T. S. O.; RAMALHO, S. N. L. Delineamento das doenças tropicais negligenciadas no Brasil e o seu impacto social. **Revista InterScientia**, v. 5, n. 2, p. 69-91, 2017.

AMORIM, B. S. Plantas de Mirandiba. In: **Malvaceae**. 2009.

ANDRADE, J. C., et al. Chemical composition, antiparasitic and cytotoxic activities of aqueous extracts of *Ziziphus joazeiro* Mart. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 9, n. 5, p. 222-226, 2019.b

ARIF, T.; BHOSALE, J. D.; KUMAR, N.; MANDAL, T. K.; BENDRE, R. S.; LAVEKAR, G. S.; DABUR, R. Natural products—antifungal agents derived from plants. **Journal of Asian natural products research**, v. 11, n. 7, p. 621-638, 2009.

ASSAM J. P. A.; DZOYEM, J.; PIEME, C. A.; PENLAP, V. B. In vitro antibacterial activity and acute toxicity studies of aqueous-methanol extract of *Sida rhombifolia* Linn. (Malvaceae). **BMC complementary and alternative medicine**, v. 10, n. 1, p. 40, 2010.

BANZOZI, J. T.; PRADO, R.; MENAN, H.; VALENTIN, A.; ROUMESTAN, C.; MALLIE, M.; BLACHE, Y.; PELISSIER, Y. Studies on medicinal plants of Ivory Coast: Investigation of *Sida acuta* for in vitro antiplasmodial activities and identification of an active constituent. **Phytomedicine**, v. 11, n. 4, p. 338-341, 2004.

BEZERRA, C. F.; ROCHA, J. E.; SILVA, M. K. N.; DE FREITAS, T. S., SOUSA, A. K., DOS SANTOS, A. T. L.; CARNEIRO, J. N. P.; MORAIS-BRAGA, M. F. B. Analysis by UPLC-MS-QTOF and antifungal activity of guava (*Psidium guajava* L.). **Food and Chemical Toxicology**, v. 119, p. 122-132, 2018.

BERKOW, E. L.; LOCKHART, S. R. Fluconazole resistance in *Candida* species: a current perspective. **Infection and drug resistance**, v. 10, p. 237, 2017.

BEZERRA, J. W. A.; COSTA, A. R.; DE FREITAS, M. A.; RODRIGUES, F. C.; SOUZA, M. A.; SILVA, A. R. P.; MORAIS-BRAGA, M. F. B. Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 65, p. 58-64, 2019a.

BEZERRA, J. W. A.; CORONEL, C.; GOMEZ, M. C. V.; ROLÓN, M.; NUNEZ, C. V.; SILVA, D. R.; SILVA, L. A.; RODRIGUES, F. C.; BOLIGON, A. A.; SOUZA, M. A.; SILVA, M. A. P.; LINHARES, K. V.; MORAIS-BRAGA, M. F. B. Evaluation of antiparasitary, cytotoxic and antioxidant activity and chemical analysis of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae). **South African Journal of Botany**, v. 124, p. 546-555, 2019b.

BEZERRA, J. W. A.; RODRIGUES, F. C.; PEREIRA DA CRUZ, R.; SILVA, L. E. D.; AMARAL, W.; ANDRADE REBELO, R.; MELO COUTINHO, H. D. M. Antibiotic Potential and Chemical Composition of the Essential Oil of *Piper caldense* C. DC.(Piperaceae). **Applied Sciences**, v. 10, n. 2, p. 631, 2020.

BORA, L. Anticandidal activity of medicinal plants and *Pseudomonas aeruginosa* strains of clinical specimens. **Journal of Microbiology, Immunology and Infection**, v. 49, p. 276-280, 2018.

BOVINI, M. G. 2015. *Sida* in Lista de Espécies da Flora do Brasil. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <http://floradobrasil.jbrj.gov.br/jabot/floradobrasil/FB9213>. Acesso em: 14 Nov, 2019

BRANDAO, J. L.; BARACHO, G. S.; SALES, M. F.; VIEGAS FILHO, M. P. Synopsis of *Sida* (Malvaceae, Malvoideae, Malveae) in the state of Pernambuco, Brazil. **Phytotaxa**, v. 307, p. 205-227, 2017.

BROWN, G. D.; DENNING, D. W.; LEVITZ, S. M. Tackling Human Fungal Infections. **Science**, v. 336, n. 6082, p. 647-647, 2012.

CALIXTO, J. B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). **Brazilian Journal of Medical and Biological research**, v. 33, n. 2, p. 179-189, 2000.

CALIXTO JÚNIOR, J. T.; MORAIS, S. M.; MARTINS, C. G.; VIEIRA, L. G.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; CARNEIRO, J. N. P.; MACHADO, A. J. P.; MENEZES, I. R. A.; TINTINO, S. R.; COUTINHO, H. D. M. Phytochemical analysis and modulation of antibiotic activity by *Luehea paniculata* Mart. & Zucc. (Malvaceae) in multiresistant clinical isolates of *Candida* Spp. **Biomed Research Internacional**, 2015.

CASTRO, A. S.; CAVALCANTE, A. **Flores da Caatinga**. Ministério da Ciência, Tecnologia e Inovação, Instituto Nacional do Semiárido, 2010.

CÉSPEDES, C. L.; AVILA, J. G.; MARTÍNEZ, A.; SERRATO, B.; CALDERÓN-MUGICA, J. C.; SALGADO-GARCIGLIA, R. Antifungal and antibacterial activities of Mexican tarragon (*Tagetes lucida*). **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 54, n. 10, p. 3521-3527, 2006.

CHANDRA, H.; BISHNOI, P.; YADAV, A.; PATNI, B.; MISHRA, A. P.; NAUTIYAL, A. R. Antimicrobial resistance and the alternative resources with special emphasis on plant-based antimicrobials—a review. **Plants**, v. 6, n. 2, p. 16, 2017.

CHARNEAU, S.; MESQUITA, M. L.; BASTOS, I. M. D.; SANTANA, J. M.; DE PAULA, J. E.; GRELLIER, P.; ESPINDOLA, L. In vitro investigation of Brazilian Cerrado plant extract activity against *Plasmodium falciparum*, *Trypanosoma cruzi* and *T. brucei gambiense*. **Natural product research**, v. 30, n. 11, p. 1320-1326, 2016.

CHUKWUEMEKA, O. E.; PRISCILLA, E.; BENICE, O.; KALU, A.; NWABUNWANNE, O. V. Effect of *Sida corymbosa* leaf extract on the serum lipid profile levels of alloxan-induced diabetic albino wistar rats in college of health sciences and technology, nnamdi azikiwe university, nnewi campus, anambra state, nigeria. **World Journal of Pharmaceutical Research**, 7, 51-59, 2018.

CHUMPOL, W.; TAVICHAKORNTRAKOOL, R.; LULITANOND, A.; DADUANG, J.; SAISUD, P., SRIBENJALUX, P., PRASONGWATANA, V., BOONSIRI, P. The antibacterial activity of the aqueous extract of *Sida acuta* Burm. F. **Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health**, v. 49, p. 285-291, 2018.

COSTA, A. L. P.; SILVA JUNIOR, A. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

COURA, J. R. Chagas disease: what is known and what is needed - A background article. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 102, p. 113-122, 2007.

COURA, J. R.; DIAS, J. C. P. Epidemiology, control and surveillance of Chagas disease: 100 years after its discovery. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 104, p. 31-40, 2009.

CROXEN, M. A.; LAW, R. J.; SCHOLZ, R.; KEENEY, K. M.; WLODARSKA, M.; FINLAY, B. B. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 4, p. 822-880, 2013.

DAFERERA, D. J.; ZIOGAS, B. N.; POLISSIOU, M. G. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. **Crop protection**, v. 22, n. 1, p. 39-44, 2003.

DANTAS-TORRES, F. The role of dogs as reservoirs of *Leishmania* parasites, with emphasis on *Leishmania (Leishmania) infantum* and *Leishmania (Viannia) braziliensis*. **Veterinary parasitology**, v. 149, n. 3-4, p. 139-146, 2007.

DAS, N.; SAHA, T.; DINDA, B. A New Antifungal Aliphatic Fatty Acid Ester from the Aerial Parts of *Sida glutinosa*. **Chemistry of Natural Compounds**, v. 52, p. 388-390, 2016.

DE KONING, H. P. Drug resistance in protozoan parasites. **Emerging Topics in Life Sciences**, v. 1, n. 6, p. 627-632, 2017.

DELARZE, E.; SANGLARD, D. Defining the frontiers between antifungal resistance, tolerance and the concept of persistence. **Drug Resistance Updates**, v. 23, p. 12-19, 2015.

DINDA, B.; DAS, N.; DINDA, S.; DINDA, M.; SILSARMA, I. The genus *Sida* L.—a traditional medicine: its ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological data for commercial exploitation in herbal drugs industry. **Journal of ethnopharmacology**, v. 176, p. 135-176, 2015.

DING, Y. B.; CHEN, J.; HUANG, L. X.; GONG, Y. L.; YUAN, F. H.; TU, J. W. Anti-trypanosomal effect of *Malva sylvestris* (Malvaceae) extract on a *Trypanosoma brucei brucei*-

infected mouse model of sleeping sickness. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, v. 16, n. 10, p. 2373-2378, 2017.

FERREIRA, M. E.; COLOMBO, A. L.; PAUSLEM, I.; REN, Q.; WORTMAN, J.; GOLDMAN, M. H.; GOLDMAN, G. H. The ergosterol biosynthesis pathway, transporter genes, and azole resistance in *Aspergillus fumigatus*. **Medical Mycology**, n. 43, n. 1, p. 313-319, 2005.

FONTENELLE, R. O. S.; MORAIS, S. M.; BRITO, E. H. S.; BRILHANTE, R. S. N.; CORDEIRO, R. A.; NASCIMENTO, N. R. F.; KERNTOPF, M. R.; SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. Antifungal activity of essential oils of *Croton* species from the Brazilian Caatinga biome. **Journal of applied microbiology**, v. 104, n. 5, p. 1383-1390, 2008.

GEORGE, M.; JOSEPH, L.; ARAVIND, A. Antibacterial activity of alkaloids from *Sida acuta*. **World Journal of Pharmaceutical Research**, v. 6, p. 1457-1462, 2017.

GOTTESMAN, B. S.; CARMELI, Y.; SHITRIT, P.; CHOWERS, M. Impact of quinolone restriction on resistance patterns of *Escherichia coli* isolated from urine by culture in a community setting. **Clinical Infectious Diseases**, v. 49, n. 6, p. 869–875, 2009.

GUTIÉRREZ, Y.; SCULL, R.; VILLA, A.; SATYAL, P.; COS, P.; MONZOTE, L.; SETZER, W. Chemical composition, antimicrobial and antiparasitic screening of the essential oil from *Phania matricarioides* (Spreng.) Griseb. **Molecules**, v. 24, n. 8, 1615, 2019.

HALILU, M. E.; MUHAMMAD, I.; DANGOGGO, S. M.; FAROUQ, A. A.; AHMED, A.; SHAMSUDDEEN A. A.; SULEIMAN, M.; YAHAYA, M. Phytochemical and antibacterial screening of petroleum ether and ethanol extracts of *Sida cordifolia* leaves. **Journal of Chemical Society of Nigeria**, v. 41, 2016.

HAMILL, F. A.; APIO, S.; MUBIRU, N. K.; BUKENYA-ZIRABA, R.; MOSANGO, M.; MAGANYI, O. W.; SOEJARTO, D. D. Traditional herbal drugs of Southern Uganda, II: literature analysis and antimicrobial assays. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 84, n. 1, p. 57-78, 2003.

ISLAM, M. E.; HAQUE, M. E.; MOSADDIK, M. A. Cytotoxicity and antibacterial activity of *Sida rhombifolia* (Malvaceae) grown in Bangladesh. **Phytotherapy Research: An**

International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives, v. 17, n. 8, p. 973-975, 2003.

JACOB, A. G.; ALI, T.; IMAM, I. I. Antibacterial studies of the leaves extracts of *Sida corymbosa* (Malvaceae). **Fudma Journal of Sciences**, v. 2, p. 169-175, 2018.

JATSA, H. B.; FEMOE, U. M.; NJIAZA, J.; TOMBE, D. S. T.; MBOLANG, L. N.; NKONDO, E. T.; TCHUENTE, L. A. T.; DIMO, T.; KAMTCHOUING, P. Efficacy of *Sida pilosa* Retz aqueous extract against *Schistosoma mansoni* – induced granulomatous inflammation in the liver and the intestine of mice: histomorphometry and gastrointestinal motility evaluation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, 2018.

JATSA, H. B.; FEMOE, U. M.; NJIAZA, J.; TOMBE, D. S. T.; MBOLANG, L. N.; NKONDO, E. T.; TCHUENTE, L. A. T.; DIMO, T.; KAMTCHOUING, P. Efficacy of *Sida pilosa* Retz aqueous extract against *Schistosoma mansoni* – induced granulomatous inflammation in the liver and the intestine of mice: histomorphometry and gastrointestinal motility evaluation. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 18, 2018.

JATSA, H. B.; PEREIRA, C. A. J.; PEREIRA, A. B. D.; NEGRÃO-CORRÊA, D. A.; BRAGA, F. C.; MACIEL, G. M.; CASTILHO, R. O.; KAMTCHOUING, P.; TEIXEIRA, M. M. In vitro evaluation of *Sida pilosa* Retz (Malvaceae) aqueous extract and derived fractions on *Schistosoma mansoni*. *Pharmacology & Pharmacy*, v. 6, p. 380-390, 2015.

JATSA, H. B.; RUSSO, R. C.; PEREIRA, C. A. J.; AGUILAR, E. C.; GARCIA, C. C.; ARAÚJO, E. S.; OLIVEIRA, J. L. R.; RODRIGUES, V. F.; OLIVEIRA, V. G.; ALVAREZ-LEITE, J. I.; BRAGA, F. C.; TCHUENTE, L. A. T.; KAMTCHOUING, P.; NEGRÃO-CORRÊA, D. A.; TEIXEIRA, M. M. Improvement of the liver pathology by the aqueous extract and the n-butanol fraction of *Sida pilosa* Retz in *Schistosoma mansoni*-infected mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 180, p. 114–123, 2016.

KAPER, J. B.; NATARO, J. P.; MOBLEY, H. L. T. Pathogenic escherichia coli. **Nature reviews microbiology**, v. 2, n. 2, p. 123, 2004.

KAROU, D.; DICKO, M. H.; SANON, S.; SIMPORE, J.; TRAORE, A. S. Antimalarial activity of *Sida acuta* Burm. f. (Malvaceae) and *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). **Journal of ethnopharmacology**, v. 89, n. 2-3, p. 291-294, 2003.

KENNETH, E.; PAUL, T.; ISTIFANUS, N.; UBA, U.; REJOICE, A.; VICTOR, O.; MOHAMMED, S. Phytochemical analysis and antibacterial activity of *Psidium guajava* L. leaf extracts. **GSC Biological and Pharmaceutical Sciences**, v. 1, n. 02, p. 013-019, 2017.

KONATÉ, K.; HILOU, A.; MAVOUNGOU, J. F.; LEPENGUÉ, A. N.; SOUZA, A.; BARRO, N.; DATTÉ, J. Y.; M'BATCHI, B.; NACOUлма, O. G. Antimicrobial activity of polyphenol-rich fractions from *Sida alba* L. (Malvaceae) against co-trimoxazol-resistant bacteria strains. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 11, n. 1, p. 5, 2012.

KONATÉ, K.; ZERBO, P.; OUÉDRAOGO, M.; DIBALA, C. I.; ADAMA, H.; SYTAR, O.; BRESTIC, M.; BARRO, N. Anti-nociceptive properties in rodents and the possibility of using polyphenol-rich fractions from *Sida urens* L. (Malvaceae) against of dental caries bacteria. **Annals of clinical microbiology and antimicrobials**, v. 12, n. 1, p. 14, 2013.

KOSTYGOV. A. Y.; VYACHESLAV Y. Revised classification of the subfamily Leishmaniinae (Trypanosomatidae). **Folia Parasitologica**, v. 64, n. 20, p. 1-5, 2017.

LEAL, I. R.; TABARELLI, M.; SILVA, J. M. C. **Ecologia e conservação da Caatinga**. Editora Universitária UFPE, 2003.

LOUREIRO, R. J.; ROQUE, F.; RODRIGUES, A. T.; HERDEIRO, M. T.; RAMALHEIRA, E. O uso de antibióticos e as resistências bacterianas: breves notas sobre a sua evolução. **Revista Portuguesa de Saúde Pública**, v. 34, n. 1, p. 77-84, 2016.

MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; VEIGA JR, V. F. Plantas Medicinais: A necessidade de estudos multidisciplinares. **Química nova**, v. 25, n. 3, p. 429-438, 2002.

MAHESH, B.; SATISH, S. Antimicrobial activity of some important medicinal plant against plant and human pathogens. **World journal of agricultural sciences**, v. 4, n. 5, p. 839-843, 2008.

MALTEZOU, H. C. Drug Resistance in Visceral Leishmaniasis. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, v. 2010, p. 1-8, 2010.

MARQUES, A. E. F. **Isolamento e caracterização estrutural de flavonoides de *Sida santaremnensis* H. Monteiro (Malvaceae) e avaliação do efeito anti-inflamatório e**

antitumoral. 2016. Dissertação (Mestrado em Ciências Naturais e Biotecnologia) - Universidade Federal de Campina Grande. Cuité, Paraíba, p. 89, 2016.

MAYER, F. L.; WILSON, D.; HUBE, B. *Candida albicans* pathogenicity mechanisms. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 119-128, 2013.

MCCARTHY, M. W.; KONTOYIANNIS, D. P.; CORNELLY, O. A.; PERFECT, J. R.; WALSH, T. J. Novel agents and drug targets to meet the challenges of resistant fungi. **Journal of Infectious Diseases**. 216, p. 474–483, 2017.

MENEZES, I. R. A.; et al. *Ximenia americana* L. enhances the antibiotic activity and inhibit the development of kinetoplastid parasites. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 64, p. 40–46, 2019.

MOMIN, M. A. M.; BELLAH, S. F.; RAHMAN, S. M. R.; RAHMAN, A. A.; MURSHID, G. M. M.; EMRAN, T. B. Phytopharmacological evaluation of ethanol extract of *Sida cordifolia* L. roots. **Asian Pacific journal of tropical biomedicine**, v. 4, n. 1, p. 18-24, 2014.

MORA, C.; TITTENSOR, D. P.; ADL, S.; SIMPSON, A. G. B.; WORM, B. How many species are there on Earth and in the ocean?. **PLoS Biol**, 2011.

MORAIS-BRAGA, M. F. B.; SOUZA, T. M.; SANTOS, K. K. A.; GUEDES, G. M. M.; ANDRADE, J. C.; TINTINO, S. R.; COSTA, J. G. M.; MENEZES, I. R.A.; SARAIVA, A. A. F.; COUTINHO, H. D. M. Atividade antibacteriana, antifúngica e moduladora da atividade antimicrobiana de frações obtidas de *Lygodium venustum* SW. **Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 12, n. 1, p. 38-43, 2013.

MORAIS-BRAGA, M. F. CARNEIRO, J. N.; MACHADO, A. J.; SALES, D. L.; SANTOS, A. T.; BOLIGON, A. A.; COUTINHO, H. D. M. Phenolic composition and medicinal usage of *Psidium guajava* Linn.: Antifungal activity or inhibition of virulence?. **Saudi journal of biological sciences**, v. 24, n. 2, p. 302-313, 2017.

MOREIRA, H. J. C.; BRAGANÇA, H. B. N. **Manual de identificação de plantas infestantes**. FMC Agricultural Products, SP, v. 326, 2011.

MUNITA, J. M.; ARIAS, C. A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, 2016.

MUÑOZ-CAZARES, N.; AGUILAR-RODRÍGUEZ, S.; GARCÍA-CONTRERAS, R.; SOTO-HERNÁNDEZ, M.; MARTÍNEZ-VÁZQUEZ, M.; PALMA-TENANGO, M.; PRADO-GALBARRO, F. J.; CASTILLO-JUÁREZ, I. Phytochemical screening and anti-virulence properties of *Ceiba pentandra* and *Ceiba aesculifolia* (Malvaceae) bark extracts and fractions. *Botanical Sciences*, v. 96, n. 3, p. 415-425, 2018.

NAVANEETHAKRISHNAN, S.; KUMAR, P. S.; SATYANARAYANA, T.; MOHIDEEN, S.; KUMAR, G. K. Antimicrobial activity of ethanolic leaf extract of *Sida spinosa* Linn. (Malvaceae). *Asian Journal of Plant Science and Research*, v. 1, n. 3, p. 65-67, 2011.

NOBILE, C. J.; JOHNSON, A. D. *Candida albicans* biofilms and human disease. *Annual review of microbiology*, v. 69, p. 71-92, 2015.

NOVAIS, F. O.; et al. Neutrophils and macrophages cooperate in host resistance against *Leishmania braziliensis* infection. *The journal of immunology*, v. 183, n. 12, p. 8088-8098, 2009.

NUNES, A. R.; et al. Photoprotective potential of medicinal plants from Cerrado biome (Brazil) in relation to phenolic content and antioxidant activity. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, v. 189, p. 119-123, 2018.

OBAH, I. E.; AKERELE, J. O.; OBASUYI, O. Antimicrobial activity of the ethanol extract of the aerial parts of *Sida acuta* Burm. f. (Malvaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, v. 6, n. 4, p. 809-813, 2007.

ORTEGA, M.; MARCO, F.; SORIANO, A.; ALMELA, M.; MARTÍNEZ, J. A.; LÓPEZ, J.; PITART, C.; MENSA, J. *Candida* species bloodstream infection: epidemiology and outcome in a single institution from 1991 to 2008. *Journal of Hospital Infection*, v. 77, n. 2, p. 157–161, 2011.

OUÉDRAOGO, M.; KONATÉ, K.; LEPENGUÉ, A. N.; SOUZA, A.; M'BATCHI, B.; SAWADOGO, L. L. Free radical scavenging capacity, anticandidal effect of bioactive compounds from *Sida cordifolia* L., in combination with nystatin and clotrimazole and their effect on specific immune response in rats. *Annals of clinical microbiology and antimicrobials*, v. 11, n. 1, p. 33, 2012.

PAWA, R. S.; JAIN, A.; SHARMA, P.; CHAURASIYA, P. K.; SINGOUR, P. K. In vitro studies on *Sida cordifolia* Linn for anthelmintic and antioxidant properties. **Chinese Medicine**, v. 2, n. 2, p. 47, 2011.

PENESYAN, A.; GILLINGS, M.; PAULSEN, I. Antibiotic Discovery: Combatting Bacterial Resistance in Cells and in Biofilm Communities. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 5286–5298, 2015.

PFALLER, M. A.; DIEKEMA, D. J. Epidemiology of invasive candidiasis: a persistent public health problem. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 20, n. 1, p. 133–163, 2007.

PINTO, A. C.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; LOPES, N. P.; EPIFANIO, R. A. Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química nova**, v. 25, n. 1, p. 45-61, 2002.

PONTE-SUCRE, A.; GAMARRO, F.; DUJARDIN J. C.; BARRETT M. P.; LÓPEZ-VÉLEZ, R.; GARCÍA-HERNÁNDEZ, R.; POUNTAIN, A. W.; MWENECHANYA, R.; PAPADOPOULOU, B. Drug resistance and treatment failure in leishmaniasis: A 21st century challenge. **PLoS neglected tropical diseases**, v. 11, n. 12, p. 6052, 2017.

POOLMAN, J. T. *Escherichia coli*. **International Encyclopedia of Public Health**, v. 2 p. 585–593, 2017.

QUIAO, J.; LIU, W.; LI, R. Antifungal resistance mechanisms of *Aspergillus*. **Japanese Journal of Medical Mycology**, v. 49, n. 3, p. 157-163, 2008.

RAI, A.; PRABHU, S. N.; UDUPI, V.; BASAVIAH, R.; NARAYANA, S. K. K. Phytochemical standardisation and antimicrobial effect of *Sida rhombifolia* Linn. aerial parts. **Journal of Ayurveda Medical Sciences**, v. 2, p. 269-273, 2017.

RODRIGUES, F. C.; SANTOS, A. T. L.; MACHADO, A. J. T.; BEZERRA, C. F.; FREITAS, T. S.; COUTINHO, H. D. M.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; BEZERRA, J. W. A.; DUARTE, A. E.; KAMDEM, J. P.; BOLIGON, A. A.; ANKARU, M. M.; BARROS, L. M. Chemical composition and anti-*Candida* potencial of the extracts of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf. (Cleomaceae). **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 64, p. 14–19, 2019.

ROSA, H. S.; CAMARGO, V. B.; CAMARGO, G.; GARCIA, C. V.; FUENTEFRIA, A. M.; MENDEZ, A. S. Ecdysteroids in *Sida tuberculata* RE Fries (Malvaceae): Chemical

composition by LC–ESI-MS and selective anti-*Candida krusei* activity. **Food chemistry**, v. 182, p. 193-199, 2015.

SARANGI, R. R.; MISHRA, U. S.; CHOUDHURY, P. K. Comparative in vitro antimicrobial activity studies of *Sida rhombifolia* Linn fruit extracts. **International Journal of PharmTech Research**, v. 2, n. 2, p. 1241-1245, 2010.

SELENER, M. G.; ELSO, O.; GROSSO, C.; BORGIO, J.; CLAVIN, M.; MALCHIODI, E. L.; CAZORLA, S. I.; REDKO, F.; SÜLSEN, V. P. Anti-Trypanosoma cruzi activity of extracts from Argentinean Asteraceae species. **Iranian Journal of Pharmaceutical Research**, v. 18, n. 4, p. 1854-1861, 2019.

SHARMA, T. Evaluation of antimicrobial and acute anti-inflammatory activity of *Sida cordifolia* Linn seed oil. **Journal of Cell and Tissue Research**, v. 10, n. 3, p. 2385, 2010.

SHARMA, V. K.; JOHNSON, N.; CIZMAS, L.; MCDONALD, T. J.; KIM, H. A review of the influence of treatment strategies on antibiotic resistant bacteria and antibiotic resistance genes. **Chemosphere**, 150, 702–714, 2016.

SHI, C.; LIU, J.; LI, W.; ZHAO, Y.; MENG, L.; XIANG, M. Expression of fluconazole resistance-associated genes in biofilm from 23 clinical isolates of *Candida albicans*. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 50, n. 1, p. 157-163, 2019.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Candidíase**. In: SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. *Micologia médica à luz de autores contemporâneos*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan. Cap. 25, p. 265-273, 2004.

SIDRIM, J. J. C.; ROCHA, M. F. G. **Micologia médica à luz de autores contemporâneos**. 1 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2010.

SILVA, D. A.; SILVA, T. M. S.; LINS, A. C. S.; COSTA, D. A.; CAVALCANTE, J. M. S.; MATIAS, W. N.; SOUZA, M. F. V. Constituintes químicos e atividade antioxidante de *Sida galheirensis* Ulbr. (Malvaceae). **Química Nova**, v. 29, n. 6, p. 1250-1254, 2006.

SILVA, MARIA I. G.; MELO, C. T.; VASCONCELOS, L. F.; CARVALHO, A. M.; SOUSA, F. Bioactivity and potential therapeutic benefits of some medicinal plants from the Caatinga

(semi-arid) vegetation of Northeast Brazil: a review of the literature. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n. 1, p. 193-207, 2012.

SILVA, S.; NEGRI, M.; HENRIQUES, M.; OLIVEIRA, R.; WILLIAMS, D. W.; AZEREDO, J. *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*: biology, epidemiology, pathogenicity and antifungal resistance. **FEMS microbiology reviews**, v. 36, n. 2, p. 288-305, 2012.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; DE MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. **Farmacognosia**: do produto natural ao medicamento. Artmed Editora, 2017.

SIMÕES, M.; BENNETT, R. N.; ROSA, E. A. S. Understanding antimicrobial activities of phytochemicals against multidrug resistant bacteria and biofilms. **Natural product reports**, v. 26, n. 6, p. 746-757, 2009.

SINGH, I. Antimicrobials in Higher Plants: classification, mode of action and bioactivities. **Chemical Biology Letters**, v. 4, n. 1, p. 48-62, 2017.

TACCONELLI, E.; et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 318-327, 2018.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia vegetal**. 5ª edição. Artmed, 2013.

TERNIKAR, S. G.; ALAGAWADI, K. R.; PASHA, I.; DWIVEDI, S.; RAFI, M. A.; SHARMA, T. Evaluation of antimicrobial and acute anti-inflammatory activity of *Sida cordifolia* Linn seed oil. **Journal of Cell and Tissue Research**, v. 10, n. 3, p. 2385, 2010.

TONG, S. Y.; DAVIS, J. S.; EICHENBERGER, E.; HOLLAND, T. L.; FOWLER, V. G. *Staphylococcus aureus* infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical microbiology reviews**, v. 28, n. 3, p. 603-661, 2015.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. In: Microbiologia. 2012.

TRENTIN, D. D. S.; GIORDANI, R. B.; ZIMMER, K. R.; SILVA, A. G.; SILVA, M. V.; CORREIA, M. T. S.; BAUMVOL, I. J. R.; MACEDO, A. J. Potential of medicinal plants from the Brazilian semi-arid region (Caatinga) against *Staphylococcus epidermidis* planktonic and biofilm lifestyles. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 137, n. 1, p. 327-335, 2011.

VAN VUUREN, S. F.; VILJOEN, A. M. The in vitro antimicrobial activity of toothbrush sticks used in Ethiopia. **South African Journal of Botany**, v. 72, n. 4, p. 646-648, 2006.

VENKATACHALAM, D.; THAVAMANI, S.; SEBASTIAN, A. C.; ANJU, V. B.; MATHEW, C.; LEON, D.; THOMAS, J.; MUHAMMED, M. M. Evaluation of Antimicrobial Activity of *Sida cordifolia* Leaf Extract. **South Asian Journal of Research in Microbiology**, p. 1-7, 2019.

VERAS, B. O.; et al. *Algrizea minor* Sobral, Faria & Proença (Myrteae, Myrtaceae): chemical composition, antinociceptive, antimicrobial and antioxidant activity of essential oil. **Natural product research**, p. 1-5, 2019.

VIGNESH, R. M.; NAIR, Bindu R. A study on the antioxidant and antibacterial potential of the mucilage isolated from *Hibiscus rosa-sinensis* Linn. (Malvaceae). **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**, v. 7, n. 2, p. 1633-1637, 2018.

WINK, M. Modes of action of herbal medicines and plant secondary metabolites. **Medicines**, v. 2, n. 3, p. 251-286, 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018a. **Antimicrobial Resistance**. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acessado em 21 de novembro de 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2018b. Doenças Tropicais Negligenciadas. http://www.who.int/neglected_diseases/diseases/en

WRIGHT, G. D. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. **Advanced drug delivery reviews**, v. 57, n. 10, p. 1451-1470, 2005.

YOSHIKAWA, V. N.; DUARTE, M. C.; GONÇALEZ, V. M. *Sida uniaristata*, a New Species of *Sida* sect. *Sidae* L. (Malvaceae, Malvoideae) from Brazil. **Systematic Botany**, v. 44, n. 1, p. 184-188, 2019.

ANEXO A - COMPROVANTE DE SUBMISSÃO DO ARTIGO

Your co-authored submission  Caixa de entrada x 

 **South African Journal of Botany** <Evisupport@elsevier.com> 11 de dez. de 2019 14:12  
para eu ▾

 inglês ▾ > português ▾ [Traduzir mensagem](#) [Desativar para: inglês x](#)

Dear Professor Rodrigues,

You have been listed as a Co-Author of the following submission:

Journal: **South African** Journal of Botany

Title: The genus *Sida* L. (Malvaceae): an update of its traditional use, pharmacology and phytochemistry

Corresponding Author: Antonio Fernando Morais de Oliveira

Co-Authors: Felicidade Caroline Rodrigues

Antonio Fernando Morais de Oliveira submitted this manuscript via Elsevier's online submission system, EVISE®. If you are not already registered in EVISE®, please take a moment to set up an author account by navigating to http://www.evise.com/evise/faces/pages/navigation/NavController.jspx?JRNL_ACR=SAJB

If you already have an ORCID, we invite you to link it to this submission. If the submission is accepted, your ORCID will be transferred to ScienceDirect and CrossRef and published with the manuscript.

Ativar o Windows
Acesse Configurações para ativar o W

ANEXO B - NORMAS PARA PUBLICAÇÃO NO PERIÓDICO SOUTH AFRICAN JOURNAL OF BOTANY

Disponível em:

<https://www.elsevier.com/journals/south-african-journal-of-botany/0254-6299/guide-for-authors>

INTRODUCTION

Official Journal of the South African Association of Botanists (<http://www.sabotany.com>)

The South African Journal of Botany publishes original papers that deal with the classification, biodiversity, morphology, physiology, molecular biology, ecology, biotechnology, ethnobotany and other botanically related aspects of plants

Types of Paper

Reviews, Short-Reviews, Research Papers and Technical Notes will be considered.

Reviews: Review articles will be by Editor-in-Chief invitation only, but suggestions for Review topics may be forwarded to the Editor-in-Chief for consideration.

Short-Reviews: are reviews updating the scientific community on important advances in the plant sciences. They are not longer than 6 printed pages with no more than 40 references.

Research Papers: should report the results of original research. The material should not have been previously published elsewhere.

Technical Notes: these will not exceed two printed pages and include only one table or one figure.

BEFORE YOU BEGIN

Ethics in publishing

Please see our information pages on Ethics in publishing and Ethical guidelines for journal publication.

Declaration of interest

All authors must disclose any financial and personal relationships with other people or organizations that could inappropriately influence (bias) their work. Examples of potential conflicts of interest include employment, consultancies, stock ownership, honoraria, paid expert testimony, patent applications/ registrations, and grants or other funding. Authors should complete the declaration of interest statement using this template and upload to the submission system at the Attach/Upload Files step. If there are no interests to declare, please choose: 'Declarations of interest: none' in the template. This statement will be published within the article if accepted. More information.

Submission declaration and verification

Submission of an article implies that the work described has not been published previously (except in the form of an abstract, a published lecture or academic thesis, see 'Multiple, redundant or concurrent publication' for more information), that it is not under consideration for publication elsewhere, that its publication is approved by all authors and tacitly or explicitly by the responsible authorities where the work was carried out, and that, if accepted, it will not be published elsewhere in the same form, in English or in any other language, including electronically without the written consent of the copyrightholder.