



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Biociências

ADRIANY RAMOS RIBAS

**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS ANTIOXIDANTE E
ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Mimosa ophthalmocentra*
Mart. ex Benth**

Recife
2025

ADRIANY RAMOS RIBAS

**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS ANTIOXIDANTE E
ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Mimosa ophthalmocentra*
Mart. ex Benth**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Orientadora: Prof. Dra. Vera Lúcia de
Menezes Lima

Coorientadora: Msc. Layza Fernanda
Gomes Bezerra

Recife

2025

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Ribas , Adriany Ramos.

Avaliação das propriedades biológicas antioxidantes e antimicrobianas do extrato das folhas de *Mimosa ophthalmocentra* Mart. ex Benth / Adriany Ramos Ribas . - Recife, 2025.

77 : il., tab.

Orientador(a): Vera Lúcia de Menezes Lima

Coorientador(a): Layza Fernanda Gomes Bezerra

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Biomedicina, 2025.

Inclui referências.

1. Produtos naturais . 2. Sistema redox . 3. Antimicrobianos . 4. Resistência . I. de Menezes Lima , Vera Lúcia . (Orientação). II. Gomes Bezerra , Layza Fernanda . (Coorientação). IV. Título.

610 CDD (22.ed.)

ADRIANY RAMOS RIBAS

**AVALIAÇÃO DAS PROPRIEDADES BIOLÓGICAS ANTIOXIDANTE E
ANTIMICROBIANA DO EXTRATO DAS FOLHAS DE *Mimosa ophthalmocentra*
Mart. ex Benth**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação em
Biomedicina da Universidade Federal de
Pernambuco, como pré-requisito à
obtenção do título de Bacharel em
Biomedicina.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Orientador: Prof. Dra. Vera Lúcia Menezes Lima
UFPE / Departamento de Bioquímica

Avaliador: Prof.Dr. João Ricardhis Saturnino de Oliveira
UFPE / Departamento de Bioquímica

Avaliadora: Me. Akíria Ohana Torreão
UFPE / Departamento de Patologia

Dedico este trabalho a Deus, fonte de toda força e sabedoria, que me sustentou nos momentos mais difíceis e nunca permitiu que eu desistisse. Sem Ele, nada sou; com Ele, tudo se torna possível. Que esta conquista seja para a honra e glória do Seu nome.

AGRADECIMENTO

Agradeço primeiramente a Deus, que com Sua graça e imenso amor investiu em mim, mesmo quando eu parecia um projeto fadado ao fracasso. Ao Deus que me viu em minhas limitações e desvanecios e, ainda assim, decidiu acreditar em mim, conduzindo-me da periferia de São Paulo para a realização dos Seus planos na minha vida. Minha gratidão ao Deus que nunca me abandonou nas madrugadas de estudo e que sempre me lembrava: *“Não te mandei Eu? Esforça-te e tem bom ânimo.”* A Ele, que é poderoso para fazer infinitamente mais do que pedimos ou pensamos, sejam a glória, a honra e o poder pelos séculos dos séculos. Amém.

À minha orientadora, Prof.^a Dra. Vera Lúcia Menezes Lima, pela confiança depositada em mim enquanto iniciante na pesquisa científica e por todas as suas instruções. À minha coorientadora, Me. Layza Fernanda Gomes Bezerra, pelo apoio e contribuições a este trabalho, e por sempre ser essa pessoa empática e brilhante. Agradeço também a todo o apoio do Laboratório de Doenças Prevalentes e Negligenciadas (LAB-DPN).

À banca examinadora, pelo tempo dedicado à avaliação deste trabalho, pelas contribuições concedidas e por serem grandes impulsionadores da minha paixão pela Bioquímica e Biologia Molecular.

Estendo minha gratidão à minha família, que, apesar das minhas imperfeições, me ajudou a chegar até aqui. À minha mãe, que mesmo distante fisicamente, sempre esteve tão presente em todos os momentos. À minha irmã, minha maior incentivadora, que nunca duvidou do meu potencial e sempre me encorajou a ser minha melhor versão. Ao meu irmão, que nunca me deixou só, cuidando de mim e de coisas que, para muitos, parecem simples. Ao meu cunhado e amigo Luciano, que sempre me direcionou e ampliou meus horizontes. À Silvânia, minha tia Môh, que sempre me instruiu para buscar o melhor e me incentivou quando muitos descreditaram de mim.

Agradeço às minhas amigas: Sibelly que sempre esteve comigo e nunca me deixou sozinha; nas noites mais escuras, Deus usou sua amizade e carinho para me sustentar. À minha grande amiga Bruna, a quem tenho como mãe na fé; nunca esquecerei do seu cuidado, dos conselhos e do acolhimento. Obrigada pelo apoio e amor.

Agradeço também aos meus amigos (irmãos) companheiros de faculdade: Filipe, Jairo, Karine, Lucas, Manoella e Miguel. Vocês foram, com certeza, a melhor parte dessa louca experiência. Obrigada pela paciência, parceria e amor. Minha trajetória seria indiscutivelmente triste sem vocês — em especial à Manoella, que me acompanhou desde o início dessa jornada.

A todos que, de alguma forma, contribuíram para o desenvolvimento deste trabalho, deixo registrada minha gratidão e carinho.

“Dá vigor ao cansado e multiplica a forças ao que não tem nenhum vigor. Os jovens se cansarão e se fadigarão, e os jovens certamente cairão. Mas os que esperam no Senhor renovarão as suas forças e subirão com asas como águias; correrão e não se cansarão; caminharão e não se fadigarão.”

RIBAS, Adriany Ramos. **Avaliação das propriedades biológicas antioxidante e antimicrobiana do extrato das folhas de *Mimosa ophthalmocentra* Mart. Ex Benth.** 2025. 76 folhas. Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Biomedicina) – Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2025.

RESUMO

Os fármacos atualmente disponíveis apresentam limitações no tratamento de infecções microbiológicas. Nesse cenário, os compostos derivados do metabolismo secundário de vegetais vêm se destacando como alternativa terapêutica promissora. O gênero Mimosa apresenta, segundo a literatura, reconhecida ação antimicrobiana; porém a espécie Mimosa ophthalmocentra carece de investigação científica. Esse estudo tem por objetivo avaliar o potencial antioxidante e antimicrobiano do extrato das folhas de M. ophthalmocentra. As folhas foram coletadas em Taquaritinga do Norte (PE) e submetida à extração à quente em sistema Soxhlet, utilizando os solventes ciclohexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol. A caracterização fitoquímica permitiu selecionar o extrato acetato de etila para os subsequentes ensaios. Para avaliação antioxidante, utilizou-se o método de sequestro do radical DPPH e a capacidade antioxidante total pela metodologia de fosfomolibdênio. A investigação da ação antimicrobiana foi testada pela concentração mínima inibitória (CIM) e concentração mínima bactericida (CMB), juntamente com a análise de proteção frente a Tenébrio Molitor inoculados com suspensão bacteriana. Além disso, analisamos a citotoxicidade prévia frente ao potencial lesivo de membrana eritrocitária e células mononucleares isolados de circulação periférica. Os resultados demonstraram a presença de compostos fenólicos, flavonoides e taninos, associados a expressiva atividade antioxidante, atividade antimicrobiana dose-dependente e baixa citotoxicidade. No modelo in vivo, observou-se efeito protetor, evidenciado pelo aumento da sobrevivência larval. Dessa forma, o extrato configura-se como uma matriz bioativa promissora, com potencial terapêutico adjuvante, sendo recomendados estudos futuros para elucidar seus mecanismos de ação e avaliação em modelos mais complexos.

Palavras-chave: produtos naturais; fitoquímica; sistema redox; resistência antimicrobiana.

RIBAS, Adriany Ramos. **Evaluation of the biological, antioxidant, and antimicrobial properties of the leaf extract of *Mimosa ophthalmocentra* Mart. ex Benth.** 2025. 76 pages. Final Paper (Undergraduate Degree in Biomedicine) – Federal University of Pernambuco, Recife, 2025.

ABSTRACT

Currently available drugs present limitations in the treatment of microbiological infections. In this context, compounds derived from the secondary metabolism of plants have emerged as promising therapeutic alternatives. According to the literature, the genus Mimosa exhibits recognized antimicrobial activity; however, the species Mimosa ophthalmocentra remains insufficiently investigated. This study aimed to evaluate the antioxidant and antimicrobial potential of leaf extracts from M. ophthalmocentra. Leaves were collected in Taquaritinga do Norte (PE, Brazil) and subjected to hot extraction using a Soxhlet system with cyclohexane, chloroform, ethyl acetate, and methanol as solvents. Phytochemical characterization allowed the selection of the ethyl acetate extract for subsequent assays. Antioxidant activity was assessed by the DPPH radical scavenging method and total antioxidant capacity using the phosphomolybdenum assay. Antimicrobial activity was evaluated by determining the minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC), in addition to an in vivo protection assay using Tenebrio molitor larvae inoculated with a bacterial suspension. Furthermore, preliminary cytotoxicity was assessed through erythrocyte membrane damage and peripheral blood mononuclear cell viability assays. The results demonstrated the presence of phenolic compounds, flavonoids, and tannins, which were associated with pronounced antioxidant activity, dose-dependent antimicrobial effects, and low cytotoxicity. In the in vivo model, a protective effect was observed, evidenced by increased larval survival. Therefore, the ethyl acetate extract constitutes a promising bioactive matrix with adjuvant therapeutic potential, and further studies are recommended to elucidate its mechanisms of action and to evaluate its effects in more complex experimental models.

Keywords: natural products; phytochemistry; redox system; antimicrobial resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Referencial teórico

FIGURA 1. REPRESENTAÇÃO DAS FORMAS MORFOLÓGICAS E ARRANJOS BACTERIANOS.	22
FIGURA 2. ILUSTRAÇÃO DAS CARACTERÍSTICAS DAS PAREDES CELULARES DE BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS E GRAM-POSITIVAS.	24
FIGURA 3. ESQUEMA DO CICLO CELULAR DA FORMAÇÃO DE BIOFILME BACTERIANO EM CINCO ETAPAS.	27
FIGURA 4. REPRESENTAÇÃO DA FORMAÇÃO DE BIOFILME POR <i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i> EM DISPOSITIVO IMPLANTÁVEL.	30

Metodologia

FIGURA 5. FOLHAS DE <i>MIMOSA OPHTHALMOCENTRA</i> COLETADAS EM TAQUARITINGA DO NORTE (PE).	38
FIGURA 6. ESQUEMATIZAÇÃO DA METODOLOGIA DE CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM).	45
FIGURA 7. REPRESENTAÇÃO DA METODOLOGIA DA DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO MÍNIMA BACTERICIDA (CMB).	46
FIGURA 8. REPRESENTAÇÃO DA METODOLOGIA DA AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE PROTETORA DO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DE <i>MIMOSA OPHTHALMOCENTRA</i> EM LARVAS DE <i>TENEbrio MOLITOR</i> INOCULADAS COM SUSPENSÃO BACTERIANA.	47

Resultados e Discussão

FIGURA 9. GRÁFICO COM RESULTADO DO PERCENTUAL DE HEMÓLISE (%) INDUZIDO PELO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DE <i>MIMOSA OPHTHALMOCENTRA</i> EM ERITRÓCITOS, DEMONSTRANDO A ATIVIDADE HEMOLÍTICA EM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DO EXTRATO.	52
--	----

FIGURA 10. GRÁFICO COM RESULTADOS EXPRESSOS DA VIABILIDADE CELULAR (%)	
DE PBMCs (CÉLULAS MONONUCLEARES DO SANGUE PERIFÉRICO) APÓS	
EXPOSIÇÃO AO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS DE <i>MIMOSA</i>	
<i>OPHTHALMOCENTRA</i>	53
FIGURA 11. GRÁFICO COM RESULTADOS EXPRESSOS DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA	
MÍNIMA (CIM) (%) DO EXTRATO DE ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS DE <i>MIMOSA</i>	
<i>OPHTHALMOCENTRA</i> FRENTE A <i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i>	54
FIGURA 12. ENSAIO DE CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA (CMB) DO EXTRATO	
ACETATO DE ETILA DAS FOLHAS DE <i>MIMOSA OPHTHALMOCENTRA</i> FRENTE A	
<i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i>	55
FIGURA 13. GRÁFICO DOS RESULTADOS EXPRESSOS DA TAXA DE SOBREVIVÊNCIA DE	
TENEBRIO MOLITOR INFECTADO COM <i>STAPHYLOCOCCUS EPIDERMIDIS</i> APÓS	
TRATAMENTO COM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DO EXTRATO DE ACETATO DE	
ETILA DAS FOLHAS DE <i>MIMOSA OPHTHALMOCENTRA</i>	56

LISTA DE TABELAS

TABELA 1. RENDIMENTO DA EXTRAÇÃO À QUENTE DO PÓ DAS FOLHAS DE <i>MIMOSA</i> <i>OPHTALMOCENTRA</i> SEGUINDO A SÉRIE ELUOTRÓPICA DE SOLVENTES.	48
TABELA 2. QUANTIFICAÇÃO DE METABOLITOS SECUNDÁRIOS PRESENTES NOS EXTRATOS DAS FOLHAS DE <i>M. OPHTALMOCENTRA</i>	49
TABELA 3. ATIVIDADE SEQUESTRADORA DO RADICAL DPPH E CAPACIDADE ANTIOXIDANTE TOTAL PELA REDUÇÃO ÍON METÁLICO.....	50

LISTA DE ABREVIações E SIGLAS

CAT	Capacidade Antioxidante Total
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CMB	Concentração Bactericida Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute (Instituto de Padrões Clínicos e Laboratoriais)
c-MYC	Proto-oncogene c-Myc (Fator de Transcrição c-Myc)
DAMPs	Damage-Associated Molecular Patterns (Padrões Moleculares Associados a Dano)
DMSO	Dimethyl Sulfoxide (Dimetilsulfóxido) DPPH – 2,2-difenil-1-picrilhidrazil
DNA	Deoxyribonucleic Acid (Ácido Desoxirribonucleico-ADN)
EDTA	Ácido etilenodiamino tetra-acético
GSH	Glutathione Reduzida
GPx	Glutathione Peroxidase
HIF-1 α	Hypoxia-Inducible Factor 1 alpha (Fator Induzível por Hipóxia 1- α)
IL-1 β	Interleucina-1 beta
IL-2	Interleucina-2
IL-4	Interleucina-4
MAPK	Mitogen-Activated Protein Kinase (Proteína Quinase Ativada por Mitógeno)
MHC I	Complexo Principal de Histocompatibilidade classe I
METC	Cadeia Transportadora de Elétrons Mitocondrial
mtROS	Espécies Reativas de Oxigênio Mitocondrial
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato
NF-K β	Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (Fator Nuclear Kappa B)
NK	Natural Killer
NO	Óxido Nítrico
NOX	NADPH Oxidase
OXPHOS	Fosforilação Oxidativa
PAMPs	Padrões Moleculares Associados a Patógenos
PBS	Tampão Fosfato Salino

PBMC	Peripheral Blood Mononuclear Cells (Células Mononucleares do Sangue Periférico)
PRRs	Receptores de Reconhecimento de Padrões
RNS	Espécies Reativas de Nitrogênio
ROS	Espécies Reativas de Oxigênio
SIRS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
SOD	Superóxido Dismutase
STAT-1	Signal Transducer and Activator of Transcription 1(Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição 1)
TLRs	Receptores do Tipo Toll
TNF	Tumor Necrosis Factor (Fator de Necrose Tumoral)
TRAF-6	Tumor Necrosis Factor Receptor-Associated Factor 6 Receptor (Fator de Necrose tumoral Associado a Factor 6)
UFC	Unidade Formadora de Colônia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	19
2 REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1 BACTÉRIAS	21
2.1.1 Morfologia Bacteriana	21
2.1.2 Fatores de virulência bacteriana	25
2.1.3 <i>Staphylococcus</i> spp.	27
2.1.3.1 <i>Staphylococcus epidermidis</i>	29
2.2 MODULAÇÃO REDOX NA FISIOLÓGIA CELULAR E IMUNOLÓGICA	31
2.2.1 Sistema Redox e a Manutenção da Homeostase Celular	31
2.2.2 Interações Redox no Imunometabolismo	32
2.2.2.1 Modulação Redox na Infecção Microbiana	33
2.2.2.2 Estresse Oxidativo e Desregulação Imunológica	34
2.3 PLANTAS MEDICINAIS	35
2.3.1 Caatinga	36
2.3.2 Gênero Mimosa	37
2.3.2.1 Mimosa opthalmocentra	37
3 OBJETIVOS	40
3.1 Objetivo geral	40
3.2 Objetivos específicos	40
4 METODOLOGIAS	41
4.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS	41
4.2 AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA	41
4.2.1 Fenóis e Taninos	41
4.2.2 Flavonoides	41
4.3 AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE	42
4.3.1 Método do 2,20-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)	42
4.3.2 Ação antioxidante total (CAT) - Fosfomolibdênio.....	42
4.4 CITOTOXICIDADE PRELIMINAR	43
4.4.1 Método Hemolítico	43

4.4.2 Viabilidade celular em polimorfonucleares (PBMC)	44
4.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN VITRO	44
4.5.1 Microrganismos	44
4.5.2 Concentração Inibitória Mínima (CIM)	45
4.5.2 Concentração Mínima Bactericida (CMB)	45
4.6 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN VIVO	46
4.6.1 Modelo de infecção usando larvas <i>Tenebrio molitor</i>	46
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	48
5.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS	48
5.2 QUANTIFICAÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	49
5.3 AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE	50
5.4 CITOTOXICIDADE PRELIMINAR	51
5.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	53
6 CONCLUSÃO	58
7 REFERÊNCIAS.....	59

1 INTRODUÇÃO

Infecções bacterianas são processos patológicos ocasionados por diversas cepas bacterianas, com aspecto clínico amplo, a depender do sistema comprometido, que varia desde quadros assintomáticos até casos graves como estado febril, desorientação e comprometimento sistêmico (Calderaro et al., 2022). Essas infecções configuram-se como uma das principais causas de mortalidade hospitalar, representando um grande desafio à saúde pública (Liyanarachchi et al., 2022).

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que, em 2019, aproximadamente 6 milhões de óbitos foram associados à infecção bacteriana em escala global (Murray et al., 2022;). Dessas, 1,27 milhão foram diretamente atribuídas à resistência aos antimicrobianos, ressaltando a crescente perda de eficácia dos fármacos convencionais utilizados na prática clínica (World Health Organization, 2024; Zhang et al., 2024).

Entre os principais agentes etiológicos envolvidos em infecções, principalmente hospitalares, destacam-se o gênero *Staphylococcus spp.*, frequentemente associados a quadros críticos, como a sepse, e reconhecidos por possuírem elevada resistência a antimicrobianos (Nouri et al., 2020). Um exemplo é a espécie *Staphylococcus epidermidis*, bactéria comensal da pele que tem a capacidade de formar biofilmes, além de dispor de um arsenal gênico para resistência intrínseca aos antimicrobianos (Alsolami et al., 2023; Moris et al., 2022).

Para conter a infecção, a resposta imunológica ativa o recrutamento de leucócitos que, em seu mecanismo de defesa, geram espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS). Contudo, a superexpressão dessas moléculas promove o estresse oxidativo, condição caracterizada pelo desequilíbrio metabólico acarretando danos oxidativos às estruturas celulares essenciais, contribuindo para a inflamação exacerbada e, em casos graves, para a evolução de síndromes sistêmicas como sepse (Andrès et al., 2022; Preau et al., 2021). Dessa forma, a modulação da inflamação e combate da infecção depende, não apenas de intervenção antimicrobiana, mas de alternativas terapêuticas que também visem o reestabelecimento do equilíbrio redox (Morris et al., 2022).

Apesar da ampla diversidade de antimicrobianos disponíveis, múltiplas limitações relacionadas à farmacodinâmica e a necessidade de esquemas terapêuticos complexos, aliado ao avanço da resistência microbiana, reforçam a

necessidade de explorar novas estratégias terapêuticas (Shi et al., 2023). Nesse cenário, produtos naturais, especialmente de origem vegetal, vêm sendo visados por apresentarem ações biológicas com potencial para mediar tanto no combate a infecções quanto na modulação do estresse oxidativo (Jo et al., 2024).

No Brasil, há uma ampla diversidade de plantas medicinais consideradas potenciais alternativas terapêuticas para o tratamento de enfermidades. Nesse contexto, o bioma da Caatinga destaca-se por sua biodiversidade e endemismo, sendo descrito como uma fonte de plantas de farmacologia relevante. O que se dá especialmente devido aos metabólitos secundários, como os compostos fenólicos, entre eles flavonoides e taninos, que são de reconhecida ação biológica (Ganem et al., 2020; Pérez-González e Jiménez-Arellanes, 2021). Dentre os gêneros vegetais presentes no bioma, destaca-se o gênero *Mimosa*, com diversas espécies descritas na literatura, como a *Mimosa pudica*, amplamente estudada por suas propriedades antioxidante e antimicrobiana (Mandal et al., 2022; Rizwan et al., 2022).

Entretanto, ainda há espécies do gênero que permanecem pouco investigadas. Entre elas, *Mimosa ophthalmocentra*, desponta por seu uso tradicional no alívio de feridas e tratamento de bronquiolite e tosse, porém, apesar da relevância etnofarmacológica, os mecanismos de ação ainda não foram elucidados (Silva et al., 2023). Dessa forma, a *M. ophthalmocentra* apresenta-se como uma promissora possibilidade biotecnológica, ao reunir propriedades antimicrobianas e ação antioxidante capazes modular o estresse oxidativo decorrente da resposta inflamatória, limitando o dano tecidual e contendo a infecção. Além de corroborar para a elucidação de espécies nativas do bioma Caatinga.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 BACTÉRIAS

Na transição do feudalismo para o capitalismo, pouco se compreendia sobre a origem das doenças, esse desconhecimento favoreceu o surgimento de teorias como a miasmática, que atribuía as comorbidades à poluição do ar (Palma, 2024). Entretanto, com o avanço da urbanização e o aumento da imigração, os processos infecciosos passaram a ter maior impacto epidemiológico sobre a população (Barata, 2024). Somente no final do século XIX, com o avanço das instituições de ensino e com o fortalecimento da ciência moderna, se iniciou a chamada “*era bacteriológica*”, marcada pela descoberta da etiologia das infecções causadas por microrganismos, especialmente as bactérias (Camargo, 2021).

Com a consolidação da teoria bacteriológica houve uma evolução significativa na compreensão das doenças infecciosas, proporcionando investigações detalhadas dos patógenos e os mecanismos envolvidos nos distúrbios da regulação fisiológica (Gerassimov, 2025). Além disso, compreendeu-se que as características morfológicas e estruturais contribuem diretamente para o desenvolvimento da fisiopatologia e para a dinâmica da patogenicidade promovida pelos invasores, ressaltando a importância das pesquisas microbiológicas na elucidação da patogênese e na formulação de estratégias terapêuticas de combate (Soni; Sinha; Pandey, 2024).

2.1.1 Morfologia Bacteriana

As bactérias são organismos procariontes unicelulares, estruturalmente mais simples em comparação as células eucarionte, com notável diversidade morfológica, metabólica e ecológica (Ahsan; Akram; Iftikhar, 2024). No meio ambiente, desempenham papéis fundamentais nos ciclos biogeoquímicos, como na produção de gases e na decomposição de matéria orgânica, promovendo a transformação e o reaproveitamento da energia contida nesses biocompostos (Raza et al., 2023).

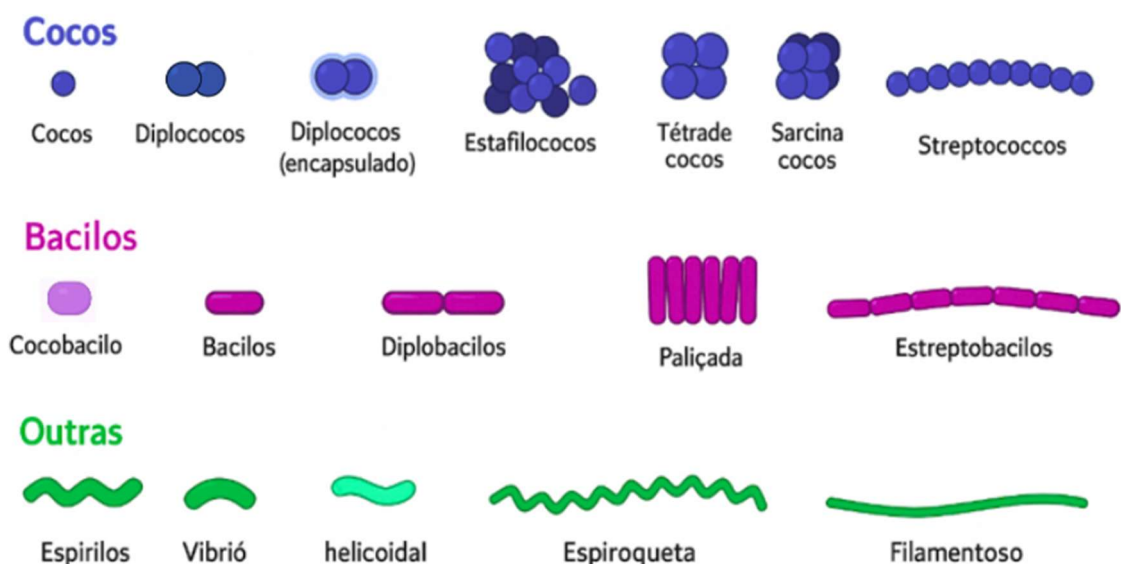
No organismo humano, integram a microbiota com funções importantes na regulação homeostática, as quais variam conforme o sítio de habitação. Atuam

auxiliando em processos fisiológicos, no trato gastrointestinal, por exemplo, facilitam a digestão de macromoléculas (Simonson; Simonson; Nobécourt, 2025). Entretanto, quando em situações de disbioses como imunossupressão, síndrome metabólica e doença crônica agem mediando processos patológicos (Blifernez-Klassen et al., 2021).

Taxonomicamente, as bactérias pertencem ao Domínio *Bacteria*, grupo que se incluem organismos vivos procariontes, os quais são caracterizadas pela ausência de organelas internas e de núcleo organizado (Ferraz; Klepa; Hungria, 2022). Morfologicamente, as bactérias apresentam parede celular composta majoritariamente por peptidoglicano e reprodução assexuada, aspecto fundamental para a distinção em relação a outros microrganismos (Uluçay, 2023).

Outro aspecto relevante da morfologia bacteriana é a diversidade de formas e arranjos que podem assumir. As principais descritas incluem cocos (esféricos), bacilos (bastonetes) e espirilos (espiralados) (Tortora et al., 2024). Essas formas, por sua vez, podem assumir arranjos como diplococos, estreptococos ou estafilococos, que resultam da combinação entre o plano de divisão celular e o grau de adesão mantido entre as células-filhas após a citocinese (Figura 1) (Tsotetsi et al., 2020).

Figura 1. Representação das formas morfológicas e arranjos bacterianos.



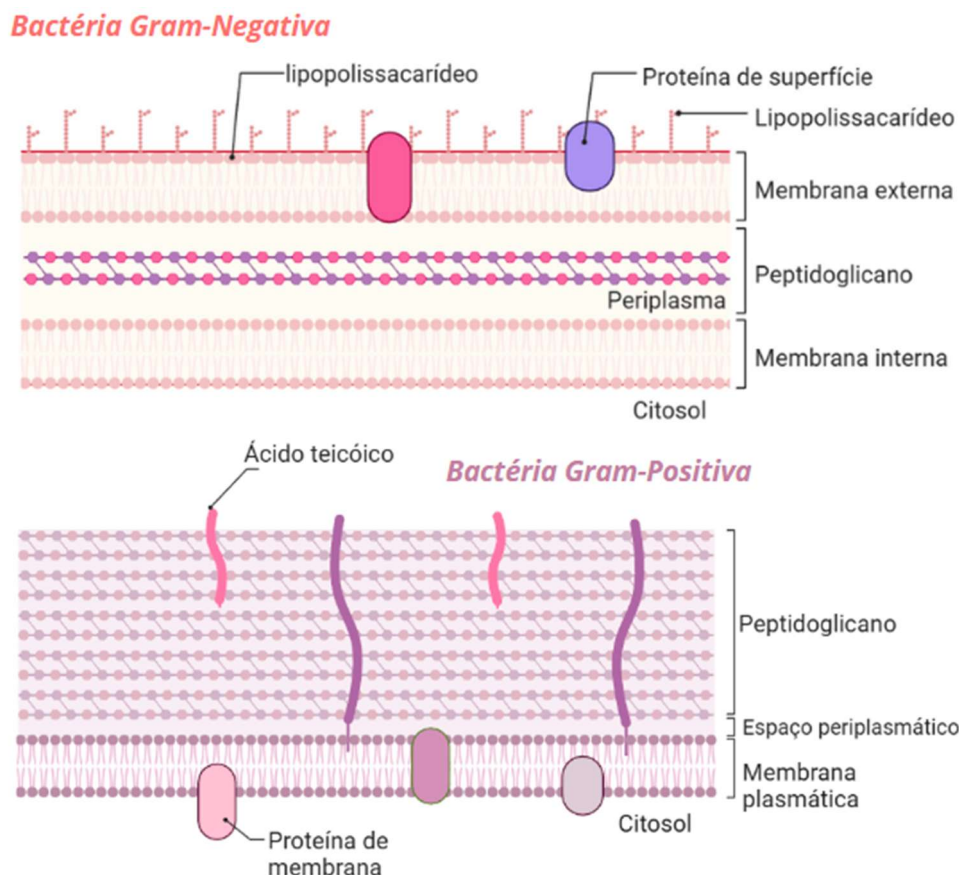
Fonte: Adaptado de Tortora et al. (2024). Representação das formas morfológicas das bactérias, como cocos, bacilos e formas espiraladas, e seus arranjos característicos, incluindo diplococos, estreptococos e estafilococos.

Diante dessa diversidade morfológica, a identificação bacteriana tornou-se essencial para a determinação do agente etiológico. Nesse sentido, um marco nesse processo foi a elaboração em 1884, do método colorimétrico de Gram pelo pesquisador Hans Christian Gram (Ulucay; Gormez; Ozic, 2022). A metodologia permite a diferenciação das bactérias com base nas características morfológicas do envelope celular, classificando-as em dois grupos distintos: Gram-positivas assumem coloração roxo-violeta característica, e Gram-negativas, com coloração de aspecto vermelho-rosada (Tripathi; Sapra, 2020).

Em bactérias Gram-positivas, observa-se uma membrana citoplasmática composta por uma bicamada lipídica aderida ao citoplasma, sobre a qual dispõe uma parede celular espessa e polimerizada, formando a estrutura externa (Figura 2) (Pasquina et al., 2020). Essa parede é composta predominantemente por peptidoglicano (ou mureína), um polímero formado por ligações covalentes entre as fitas de N-acetilglucosamina e ácido N-acetilmurâmico. Os ácidos teicoicos reforçam essa estrutura tornando a parede celular rígida e conferem carga negativa na superfície, além de contribuir com adesão, colonização e patogenicidade (Torrens; Canva, 2024).

As bactérias Gram-negativas apresentam uma estrutura celular mais complexa, composta por uma membrana interna, o periplasma, e uma membrana externa (Figura 2) (Guest; Silhavy, 2023). As duas membranas são compostas por bicamadas lipídicas, as quais delimitam o espaço periplasmático, compartimento localizado entre essas membranas (Riana, 2023). A face interna da membrana interna está em contato com o periplasma, enquanto o folheto externo da membrana externa forma a superfície desses organismos, sendo composto por lipopolissacarídeos (LPS) (Sun et al., 2022).

Figura 2. Ilustração das características das paredes celulares de bactérias Gram-Negativas e Gram-Positivas.



Fonte: Adaptado de Sun et al. (2022). Estrutura comparativa da parede celular de bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. A parte superior representa a parede celular Gram-negativa, composta por membrana externa, lipopolissacarídeos (LPS) e fina camada de peptidoglicano. Na parte inferior, observa-se a parede celular Gram-positiva, caracterizada por espessa camada de peptidoglicano e presença de ácidos teicoicos.

Embora a parede celular exerça, em síntese, o papel de proteção ao meio interno da célula bacteriana, suas funções não se limitam a esse aspecto. Essa estrutura atua como um fator crucial para o estabelecimento da infecção, contribuindo para o potencial de virulência desses microrganismos (Abdulateef; Owaif; Hussein, 2023). Ademais, diversos outros mecanismos são empregados além dos aspectos estruturais para estabelecer a infecção, componentes bioquímicos e moleculares são mobilizados para favorecer a colonização e estabilidade dos patógenos (Hidalgo et al., 2022).

2.1.2 Fatores de Virulência Bacteriana

Um ponto indispensável para a compreensão do desenvolvimento das doenças causadas por microrganismos é o potencial virulento, uma vez que as bactérias apresentam mecanismos patogênicos (Bhattacharya; Mukherjee, 2020). Esses mecanismos estão associados a promoção da sobrevivência do patógeno em diferentes ambientes hospedeiros. Atuam facilitando a invasão tecidual, colonização e evasão das respostas imunes, corroborando para o estabelecimento da infecção (Hajam; Liu, 2024).

Nesse sentido, o ponto inicial da patogênese bacteriana é a capacidade de adesão dos patógenos ao tecido hospedeiro. Tanto Gram-negativas quanto Gram-positivas possuem um arsenal vasto de proteínas de superfície ancoradas em suas paredes celulares, as quais exercem um papel fundamental nesse processo (Feng et al., 2023; Vaca et al., 2020). Entre essas estruturas destacam-se as fímbrias (ou pili) que estão envolvidas diretamente na aderência às células do hospedeiro, na motilidade bacteriana, na formação de biofilme e na modulação da resposta imunológica (Pecoraro et al., 2023).

Esses patógenos também apresentam a capacidade de sintetizar enzimas que favorecem a invasão tecidual, atuando sobre componentes da matriz extracelular. Um exemplo clássico ocorre nas infecções por *Streptococcus* do grupo A, que produzem hialuronidases e collagenases responsáveis pela degradação da matriz e pela facilitação da bacteremia (Dokashi et al., 2020). Além disso, diversas bactérias expressam enzimas capazes de inativar fármacos antimicrobianos caracterizando a resistência bacteriana, ressaltando principalmente as enzimas de classe A, as beta-lactamaes, que hidrolisam o grupo funcional do antibiótico, tornando-o ineficaz (Darby et al., 2023).

Outrossim, tais microrganismos também são dotados de um arcabouço de toxinas classificadas em endotoxinas e exotoxinas. As exotoxinas são polipeptídeos expelidos com finalidade de romper as barreiras de proteção do sistema imune inato, como a pele, virulência evidenciada principalmente em Gram-positivas (Sheehan; Sadlier; O'Brien, 2022). Microrganismos Gram-negativos, por sua vez, apresentam endotoxinas, presentes em sua composição como os LPS na parede celular, sendo liberados durante a lise bacteriana frequentemente induzida pela ação de macrófagos (Wang et al., 2023).

Os LPS constituem os principais componentes da membrana externa das bactérias Gram-negativas, dispondo de três domínios estruturais: o lipídeo A, o núcleo oligossacarídeo e o antígeno O (Shadan et al., 2023). Além de exercerem função estrutural e de barreira, os LPS também atuam como potentes fatores imunogênicos, induzindo a expressão de citocinas pró-inflamatórias, incluindo fator de necrose tumoral alfa (TNF α), interleucina (IL-8), quimiocina ligante do motivo C-C 4 (CCL4), ativados via receptor do tipo Toll-Like 4 (TLR4) (Kikuchi-Ueda et al., 2021).

Além desses mecanismos, as células bacterianas adquiriram uma cápsula, majoritariamente composta por polissacarídeos, capaz de proteger a célula contra a fagocitose e mascarar os antígenos de superfície, reduzindo a ativação de resposta imune (Gao et al., 2024). Dessarte, essa aptidão bacteriana fornece proteção contra fatores ambientais e da defesa do hospedeiro, caracterizando-se como imunomodulador da resposta imune, uma vez que essa estrutura possibilita a camuflagem às células do sistema imunológico especializadas no reconhecimento de antígenos associados a patógenos presente, por exemplo, na espécie *Streptococcus pneumoniae* (Hsieh; Allen, 2020).

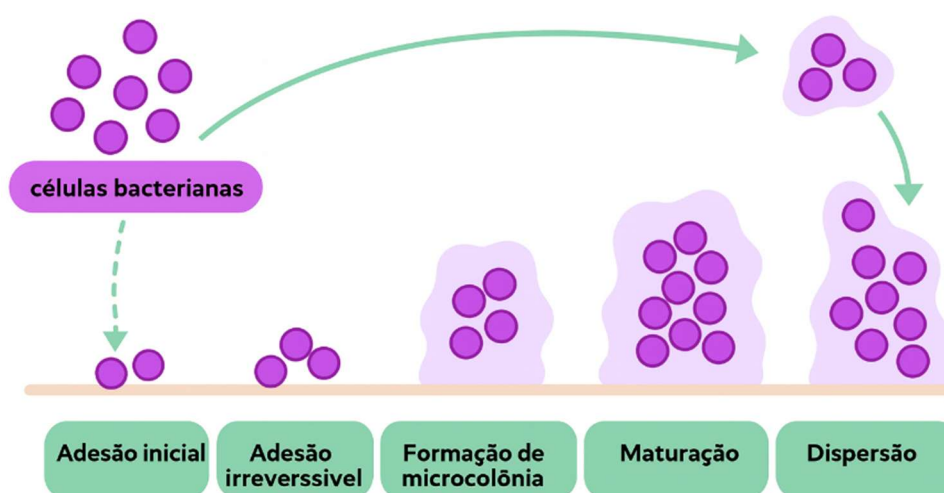
Outro fator de patogenicidade importante para a sobrevivência desses microrganismos é a síntese de redes poliméricas, conhecidas como biofilmes. A produção de biofilme é um contribuinte importante para a resistência a antimicrobianos estando associada a quadro clínico inflamatório crônico, uma vez que, mesmo após a morte dos patógenos pelos fármacos, o biofilme continua a estimular o sistema imunológico (Arias et al., 2025; Liu; Prentice; Webber, 2024).

A matriz que promove a formação do biofilme é composta de polissacarídeo extracelular, DNA exógeno, proteínas e lipídeos que reduzem a ação dos fármacos utilizados ao combate da infecção, tornando o tratamento menos eficaz. Além de proteger os microrganismos dos danos químicos, essa matriz auxilia na comunicação intercelular, difusão de gases, e na liberação de enzimas extracelulares necessária a nutrição bacteriana (Clemente et al., 2020). Esses processos culminam na disseminação de bactérias desprendidas do biofilme, contribuindo para a manutenção da infecção e para a resistência ao tratamento (Schulze et al., 2021)

Embora o desenvolvimento desses polímeros seja complexo, há alguns processos bem estabelecidos nesse ciclo, sendo distribuídos em cinco etapas principais: adesão inicial, fixação irreversível, formação de microcolônias, maturação e dispersão do biofilme (Figura 3) (Sauer et al., 2022). Uma vez maturado, as células

bacterianas incorporadas ao biofilme podem se desprender da superfície e passarem a colonizar outros sítios corpóreos podendo levar a quadros graves, como sepse (Rumbaugh; Sauer, 2020).

Figura 3. Esquema do ciclo celular da formação de biofilme bacteriano em cinco etapas.



Fonte: Adaptado de Rumbaugh; Sauer, (2020). Representação esquemática das etapas de formação do biofilme bacteriano. As esferas em tons de roxo representam as bactérias, enquanto a matriz extracelular evidencia a organização tridimensional típica de biofilmes em superfícies possui coloração lilás.

Em síntese, os fatores de virulência constituem elementos indispensáveis para a disseminação da infecção bacteriana, que garante ao patógeno a segurança na sobrevivência e disseminação da infecção (Abdulateef; Owaif; Hussein, 2023). A compreensão dessas estratégias apresenta-se com maior relevância diante de gêneros com elevado impacto clínico, como evidenciado no *Staphylococcus* spp., com destaque de espécies com complexidade por alinhar estratégias virulentas e ações adaptativas notáveis (Silva et al., 2024).

2.1.3 *Staphylococcus* spp.

O gênero *Staphylococcus* spp. é composto por cocos gram-positivos da família *Staphylococcaceae*. São microrganismos anaeróbios facultativos, com maior taxa de crescimento em condições aeróbias, apresentando arranjos microscópico típico em “cachos de uva” (Madhaiyan; Wirth; Saravanan, 2020). Possuem tropismo para a pele e mucosas, atuando predominantemente como comensais. Entretanto, em situações de desequilíbrio microbiológico e imunossupressão do hospedeiro, podem assumir caráter oportunista e desenvolver infecções (Singudu; Oguttu; Qekwana, 2023)

Clinicamente, os estafilococos são classificados de acordo com a produção de coagulases (enzimas ativam o fibrinogênio), sendo coagulase positiva (CoPS) e coagulase negativa (CoNS) ambos com ampla diversidade de cepas bactérias (Hisirová et al., 2025). Entre as CoNS destaca-se *Staphylococcus epidermidis*, amplamente associado a infecções de elevada complexidade, sobretudo as que se relacionam com dispositivos médicos (Michels et al., 2021).

O gênero inclui espécies de grande relevância a saúde pública, uma vez que apresentam capacidade de desenvolver resistência a múltiplas drogas (RMD), adquiridas tanto em ambientes de assistência à saúde, quanto como resposta seletiva ao uso indiscriminado de antibiótico (Rio-Tinto et al., 2024). Um dos mecanismos de resistência predominantes é a resistência induzida a meticilina (MRS), mediada pelo gene *mecA*, localizadas no cassette cromossômico estafilocócico *SCCmec*, o qual confere resistência aos fármacos beta-lactâmicos (Alsolami et al., 2023). Além disso, as espécies de *Staphylococcus* spp. sintetizam polímeros extracelulares, que forma uma barreira física e química que reduz a penetração dos antimicrobianos, corroborando para persistência e cronicidade das infecções (François; Schrenzel; Gotz, 2023; Modak et al., 2025).

Em decorrência da crescente resistência antimicrobiana, os tratamentos convencionais apresentam eficácia reduzida frente ao gênero, culminando na elevada taxa de mortalidade hospitalar associada a *Staphylococcus* spp. (Serra et al., 2023). Dentre as espécies, *Staphylococcus epidermidis* vem ganhando notoriedade, sendo frequentemente implicado em infecções de quadros reservados, caracterizados especialmente pela multirresistência a diversos antimicrobianos e pela formação de biofilmes, características predominantes desse gênero bacteriano (Zalewska et al., 2021).

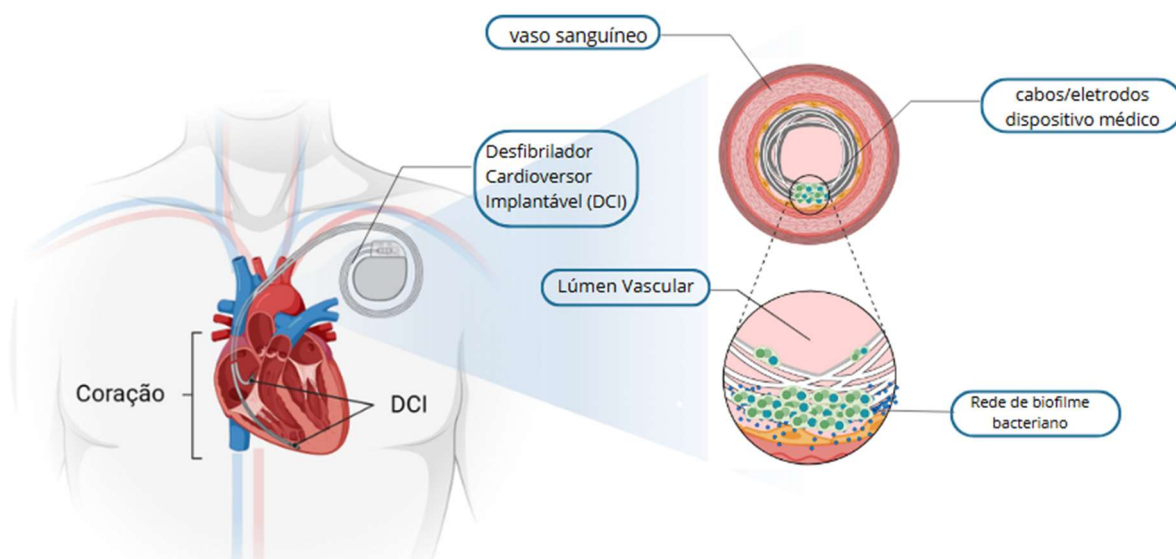
2.1.3.1 *Staphylococcus epidermidis*

Os CoNS, especialmente *Staphylococcus epidermidis*, dificilmente são implicados em infecções sem disbioses ou imunodepressão prévia. Esses microrganismos integram a microbiota natural da pele humana, abrigando de 10 a 24 cepas distintas de *S. epidermidis* de forma comensal (Burke; Zedez; O'gara, 2024). Apesar disso, a espécie apresenta potencial patogênico, principalmente na colonização e proliferação residente em biomateriais, associado a infecções articulares protéticas (IAPs) (Vadillo et al., 2024).

Conforme mencionado anteriormente, a espécie raramente está envolvida em infecções ocasionadas em indivíduos sem comprometimento prévio da homeostase. Entretanto, *S. epidermidis* apresenta-se uma das principais causas de infecções nosocomial da corrente sanguínea, sendo responsável por 30% a 40% desses quadros clínicos (Siciliano et al., 2023). Esse processo, inicia com a aderência bacteriana na superfície cutânea, em seguida, a migração dos microrganismos para o dispositivo, alcançam o lúmen vascular e, posteriormente tomam a circulação, desencadeando a bacteremia (Ghareib et al., 2024).

As infecções são amplamente relacionadas a dispositivos médicos, tais como implantes ortopédicos, drenos ventrículo-peritoneais, sondas vesicais, válvulas cardíacas protéticas e marcapassos. Isso ocorre, pela capacidade de sintetizar biofilme da espécie, com esses materiais sendo um microambiente ideal para a colonização e persistência bacteriana (Figura 4) (Moris et al., 2022).

Figura 4. Representação da formação de biofilme por *Staphylococcus epidermidis* em dispositivo implantável.



Fonte: A Autora (2025). Formação de biofilme por *Staphylococcus epidermidis* na superfície de dispositivo implantável cardíaco, destacando o trajeto do eletrodo no lúmen vascular e a aderência bacteriana ao material.

A espécie dispõe de perfil significativo de resistência a meticilina (MRSE), observado não apenas em ambientes hospitalares, mas também comunitários. Essa resistência se estende a outras classes de antimicrobianos, incluindo beta lactâmicos, macrolídeos, tetraciclina, aminoglicosídeos, fluoroquinolonas, cefalosporinas e quinolonas configurando um cenário de multirresistência, condizente com a descrição do gênero (Alsolami et al., 2023; Mirzaei et al., 2022).

Além disso, fármacos como teicoplanina e rifampicina, usados em combinação com outros medicamentos para tratamento de infecções associadas a dispositivos médicos, também têm demonstrado suscetibilidade reduzida frente a este patógeno (Ba et al., 2023). Outro aspecto relevante, são os relatos casos de herteroresistência que vem sendo reportada no uso de vancomicina, apresentando crescimento bacteriano dentro da faixa intermediária do fármaco. Esse achado indica um processo inicial de adaptação e evolução rumo à resistência, sendo a vancomicina a principal opção utilizada em cepas resistentes (Pouget et al., 2023; Siciliano et al., 2023).

Nesse contexto, a multirresistência da espécie, aliada a capacidade de sintetizar biofilme, frequentemente evolui com respostas inflamatórias intensa, marcada pela superexpressão de espécies reativa, das quais a de nitrogênio se sobressai (Hu et al., 2023). Tais fatores reforçam a urgência no desenvolvimento de

estratégias terapêuticas com abordagens complementares voltadas ao manejo das infecções causadas pela espécie (Oliveira; Saraiva; Carvalho, 2023).

2.2 MODULAÇÃO REDOX NA FISIOLOGIA CELULAR E IMUNOLÓGICA

2.2.1 Sistema Redox e a Manutenção da Homeostase Celular

O sistema redox é responsável pela execução de reações de oxirredução, as quais ocorrem por meio da transferência de elétrons entre moléculas doadoras (agente redutor) e moléculasceptoras (agente oxidante), executando ações essenciais não apenas no metabolismo celular, como também está presente na regulação da resposta imunológica (Cai; Xia; Zhang, 2024).

Em condições fisiológicas, o organismo gera espécies reativas como subprodutos do metabolismo celular, sendo a maior parte dessas espécies derivada da cadeia transportadora de elétrons mitocondrial (METC), durante o processo de fosforilação oxidativa (OXPHOS) (Sies; Maillou; Jakob, 2024). Quando ocorre aumento da permeabilidade mitocondrial, essas espécies podem ser liberadas no citosol, onde, por meio de mecanismos de transdução de sinal, induzem respostas inflamatórias e promovem danos a macromoléculas biológicas (Liu et al., 2023).

Os organismos aeróbios, utilizam o oxigênio em seus processos metabólicos, desenvolveram um sistema antioxidantes capazes de manter o equilíbrio entre agentes oxidantes e redutores no ambiente celular, assegurando a homeostase redox (Sies; Jones, 2020). Durante o metabolismo aeróbico, a geração de radicais derivados do oxigênio, conhecidos como espécies reativas de oxigênio (ROS), é inevitável. Assim, os mecanismos redox celulares atuam na regulação dessas espécies, prevenindo o acúmulo de oxidantes e, conseqüentemente, o estabelecimento do estresse oxidativo (Jomova et al., 2024).

Dentre os radicais gerados como subprodutos destacam-se o superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), radical hidroxila (OH) e as espécies reativas de nitrogênio (RNS), como o óxido nítrico (NO) e o peroxinitrito ($ONOO^-$) (Hong *et al.*, 2024). Para a estabilização dessas, o organismo dispõe de mecanismos endógenos de defesa antioxidante, como a glutathiona reduzida (GSH) e as enzimas antioxidantes superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx) que

modulam os níveis de radicais livres e preservam a homeostase redox no ambiente celular (Halliwell, Barry, 2024).

2.2.2 Interações Redox no Imunometabolismo

O corpo humano apresenta mecanismos especializados de defesa contra agentes invasores, com o intuito de restabelecer a homeostase fisiológica por meio da atuação coordenada da imunidade inata e adaptativa (Soares; Caroline, 2023). As células imunes inatas expressam receptores responsáveis pelo reconhecimento de padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), codificados na linhagem germinativa, denominados receptores de reconhecimento de padrões (PRRs). Esses receptores também reconhecem padrões moleculares associados a danos endógenos (DAMPs) (Zong et al., 2024). Por outro lado, a imunidade adaptativa atua de forma mais específica, promovendo a eliminação direcionada dos invasores por meio da ação dos linfócitos T e B. Estes últimos são responsáveis pela produção de anticorpos, que facilitam a fagocitose e a neutralização de microrganismos (Wang et al., 2024).

Essas respostas imunes, tanto inatas quanto adaptativas, são influenciadas pelo estado metabólico e interações redox das células envolvidas. Além disso, os processos de oxirredução exercem papel direto na regulação da proliferação, diferenciação e sobrevivência de células do sistema imunológico, como linfócitos T, linfócitos B, macrófagos e neutrófilos (Muri; Kopf, 2021). Essa interdependência entre metabolismo celular e função imunológica deu origem ao campo do imunometabolismo, que busca compreender como as vias metabólicas modulam as respostas imunes e inflamatórias (Sies; Mailloux; Jakob, 2024).

Conforme mencionado anteriormente, a sinalização de ROS em níveis fisiológicos desempenha papéis essenciais na regulação da resposta imune, um desses é a modulação de proteínas envolvidas na ativação de linfócitos T, como tirosina fosfatases e quinases associadas ao receptor de células T (Prasad et al., 2024). Além disso, as ROS também atuam como reguladores da inflamação, influenciando na expressão gênica de fatores de transcrição como HIF-1 α e c-MYC. Esses fatores estão associados à ativação de vias metabólicas nas células T, especialmente a glicólise, e modulam a expressão de citocinas como IL-2 e IL-4,

forneendo um ambiente pró-oxidativo, favorecendo a ativação e proliferação celular (Muri; Kopf, 2021; Sicong et al., 2024).

Em contraste aos linfócitos T, que dependem de níveis críticos de ROS para serem ativados, as células B podem ser ativadas e diferenciadas sem atuação direta das espécies, sendo reguladas por outras vias de sinalização (Mousa; Jones, 2021). Os macrófagos por sua vez, apresentam alta sensibilidade as espécies reativas de oxigênio e nitrogênio, que modulam diretamente as vias de sinalização STAT-1, MAPKs e NF- κ B, promovendo um ambiente inflamatório (Liu et al., 2023)

Ademais, as células naturais killer (NK) reconhecem células infectadas e exercem citotoxicidade contra os invasores (Vojdani et al., 2024). Em níveis controlados, o sistema redox contribui para a proliferação e ativação das células NK, promovendo a liberação de perforina e granzima B, proteínas responsáveis por destruir células-alvo, além de as favorecem a citólise mediada por células NK frente a patógenos (Di Carlo; Sorrentino, 2024; Morris et al., 2022).

Um mecanismo indispensável para eliminação de patógenos é a fagocitose empregada por células dendríticas e outros fagócitos. Durante esse processo ocorre a geração de agentes oxidantes, como subprodutos, que, em níveis balanceadas são essenciais para apresentação cruzada de antígenos via MHC classe I à linfócitos T CD8 (Mausonneuve; Manoury, 2023; Prasad et al., 2021). Além disso, o ROS mitocondrial (mtROS) regula os níveis de inflamassoma induzindo a transcrição de IL-1 β , promotor da inflamação, ressaltando a importância do sistema redox na modulação da resposta inflamatória (Checa; Aran, 2020).

2.2.2.1 Modulação Redox na Infecção Microbiana

Na infecção bacteriana ocorre o reconhecimento dos PAMPs via sinalização de receptores tipo Toll- like (TLRs), presente na membrana dos fagócitos, a ativação desses receptores desencadeia uma série de reações intracelulares, principalmente a translocação de NF- κ B para a transcrição de genes pro-inflamatórios (Li; Wu, 2021). Paralelamente os TLRs estimulam a enzima NADPH oxidase (NOX) a produzir ROS, enquanto o fator 6 associado a receptor de TNF (TRAF-6) aumentar a produção de mtROS, amplificando a sinalização pró-inflamatória mediado por via MAPK (Li; Chang, 2021).

Presente em neutrófilos e macrófagos, células da imunidade inata, a NOX gera uma explosão respiratória, liberando ROS e RNS, que agem como citotóxicos promovem a ruptura das membranas dos patógenos, levando-os a morte (Munteanu et al., 2024). Assim, uma vez que há ativação e fagocitose de patógenos ocorre a indução da produção de radicais livres, que atuam como quimiotáticos no recrutamento intenso de mediadores imunológico, estabelecendo um ciclo de retroalimentação positiva (*feedback* positivo) (Kracun et al., 2025).

Entretanto, essas espécies reativas deletérias são altamente inespecíficas e, apesar de serem benéficas, quando produzidas em excesso podem danificar componentes celulares do próprio organismo, desencadeando um desequilíbrio redox (Dagah et al., 2024). Esse desequilíbrio estimula a ativação massiva de células imunológicas, culminando na inflamação exacerbada e estresse oxidativo. Assim, embora as reações do metabolismo redox sejam necessárias para o combate a microrganismos, é fundamental que essas interações moleculares mantenham a homeostase celular (Bellanti et al., 2025; Sun et al., 2020).

2.2.2.2 Estresse Oxidativo e desregulação Imunológica

O estresse oxidativo ocorre quando os sistemas antioxidantes endógenos são incapazes de neutralizar o excesso de ROS e de RNS, resultando em um desbalanço dos agentes oxidantes e antioxidantes, com o acúmulo daqueles no meio intracelular (Pooja; Shweta; Patel, 2025). Na ausência desse controle, os oxidantes interagem com as biomoléculas, como DNA, lipídios e proteínas, provocando danos estruturais e funcionais que contribuem para o desenvolvimento de diversas fisiopatologias, incluindo câncer e diabetes (Zhang, 2021).

No contexto de contaminação bacteriana, o desequilíbrio redox intensifica a autoinflamação, que, em vez de eliminar patógenos, compromete a integridade tecidual e favorece o crescimento e a proliferação microbiana (Hu et al., 2023). Dessa forma, o estresse oxidativo se não adequadamente controlado durante a infecção pode gerar quadros graves como da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) evoluindo, em casos extremos, para falências múltiplas de órgãos em detrimento da sepse (Joffre; Hellman, 2021).

Apesar da disponibilidade ampla de antibióticos capazes de eliminar bactérias, há uma escassez de medicamentos voltados para a neutralização dos agentes oxidantes gerados pelo desequilíbrio redox durante a inflamação exacerbada que ocorre no combate à infecção (Abelli et al., 2022). Esses danos oxidativos, se não sanados, podem resultar em perdas das funções fisiológicas dos tecidos. Dessa forma, ressalta-se a necessidade de novas estratégias terapêuticas que associe propriedades antimicrobianas e antioxidantes a fim de restabelecer o equilíbrio redox e, conseqüentemente, preservar a integridade tecidual (Shao et al., 2023).

2.3 Plantas Medicinais

A descoberta da morfina no século XIX, um alcaloide isolado de fonte natural, marcou o início da farmacologia moderna e impulsionou o desenvolvimento de novos medicamentos derivados de produtos naturais, entre eles os fitoterápicos (Wawrosch; Zotchev, 2021). Embora os primeiros fármacos derivados de espécies vegetais tenham chegado ao mercado na década de 1820, o uso de plantas medicinais como recurso terapêutico é uma prática ancestral (Chaachouay; Zidane, 2024).

Dessa forma, a utilização empírica das espécies vegetais baseia-se em conhecimentos populares, transmitidos ao longo das gerações. Essas técnicas, empregadas desde os tempos remotos, exerceram e ainda exerce, um papel fundamental na saúde pública (Bispo et al., 2021). As raízes desses saberes estão fundamentadas principalmente nas culturas dos povos indígenas, africanos e europeus, os quais compilaram um conjunto de conhecimentos voltados para o restabelecimento da saúde e bem-estar social (Freitas et al., 2024).

Nesse sentido, embora inicialmente desprovidos de embasamento científico, atualmente as propriedades biológicas de muitas espécies vegetais vêm sendo amplamente estudadas, evidenciando o potencial terapêutico presente na biodiversidade vegetal (Howe et al., 2020). Assim, o potencial das plantas está diretamente relacionado à produção de metabólitos secundários (Silva et al., 2024).

Essas espécies vegetais apresentam uma organização metabólica complexa, subdividida em duas vias principais: o metabolismo primário (central), voltado para a manutenção da regulação funcional, e o metabolismo secundário (especializado), que desempenha funções inerentes a sobrevivência (Salam et al., 2023). Em condições

de pressões ecológicas, principalmente abióticas, como déficit hídrico e insolações, as plantas acionam o sistema de defesa mediado pelo metabolismo secundário. Esse sistema gera metabolitos com capacidade de preservar a integridade celular e restabelecer a homeostase vegetal (Khan et al., 2025; Rabeh; Hnini; Oubohssaine, 2025).

Uma exemplificação disso ocorre em condições de estresse hídrico, nas quais a planta aciona por meio do metabolismo secundário, a regulação positiva de genes envolvidos na síntese de agentes antioxidantes, como os compostos fenólicos, com o intuito de limitar a ação deletéria dos radicais livres, estabilizando essas moléculas reativas (Ramoroson et al., 2022). Os metabolitos secundários de vegetais distribuem-se em um grupo diversificado de compostos, como alcaloides, fenólicos, terpenoides e flavonoides, amplamente associados a propriedades antioxidantes e antimicrobianas na literatura científica, como evidenciado em *Camellia fascicularis* (Kumar et al., 2023; Tang et al., 2024).

2.3.1 Caatinga

Um dos fatores determinantes para a produção de metabolitos derivados do metabolismo secundário é a localização geográfica da planta, visto que domínios fitogeográficos mais desafiadores à sobrevivência tendem a estimular a ativação desses compostos (Pereira; Teixeira; Medeiros, 2021). A Caatinga, bioma exclusivamente brasileiro, caracteriza-se por condições climáticas semiáridas singulares e por uma biodiversidade altamente adaptada às condições adversas. Essas condições incluem elevada incidência solar, escassez hídrica, solos rasos e o clima árido, que favorecem a síntese de compostos bioativos pelas espécies vegetais que habitam esse ecossistema (Luana et al., 2022).

Por apresentar elevada biodiversidade e alto grau de endemismo, a Caatinga abriga predominantemente espécies arbustivas e arbóreas que constituem uma importante fonte de compostos de interesse terapêutico. O bioma consolida-se como um campo promissor para pesquisas voltadas à identificação de espécies com potenciais ações biológicas (Souza; Córdula; Cavalcanti, 2024). Plantas como *Myracrodruon urundeuva*, *Cnidoscolus quercifolius*, *Mimosa caesalpiniiifolia* e *Libidibia ferrea* são exemplos de espécies presentes nesse ambiente amplamente estudadas

por suas propriedades anti-inflamatórias e anticancerígenas, evidenciando o potencial terapêutico da região (Oliveira et al., 2025).

2.3.2 Gênero *Mimosa*

Dentre os gêneros presentes na Caatinga, destaca-se *mimosa*, pertencente à família *Fabaceae*. Esse gênero dispõe de grande biodiversidade, com cerca de 600 espécies distribuídas pela América do Sul (Jordão et al., 2021). As plantas pertencentes a esse grupo possuem mecanismos morfofisiológicos de adaptação notáveis em ambientes desafiadores com a Caatinga, visando essencialmente, a fixação biológica de nitrogênio e a conservação de água (Klepa et al., 2021).

As espécies do gênero *Mimosa* são amplamente reconhecidas por sua composição de metabólitos secundários, apresentando elevada concentração de compostos bioativos, como taninos, flavonoides e fenóis, substâncias com propriedades terapêuticas conhecidas (Hernandez et al., 2021). Plantas como *M. tenuiflora* e *M. acutistipula* são descritas na literatura científica por expressarem significativa atividade biológica associada a esses compostos, dentre os quais os fenólicos, especialmente os flavonoides, se destacam (Bezerra et al., 2023; Ferreira; Evangelista, 2021).

Ademais, apesar do reconhecimento científico notório do gênero *Mimosa*, o grupo ainda permanece pouco explorado, considerando o grande número de espécies que o compõe. Estima-se que, das espécies descritas apenas 25 disponham de pesquisas voltadas para suas propriedades biológicas (Rizwan et al., 2022). Assim, evidencia-se a importância de investigar espécies que, embora tradicionalmente utilizadas como plantas medicinais, configuram-se com inéditas na pesquisa científica quanto às suas propriedades farmacológicas (Majeed et al., 2021).

2.3.2.1. *Mimosa ophthalmocentra*

Entre as espécies do gênero *Mimosa* pertencentes ao domínio fitogeográfico da Caatinga, destaca-se a *Mimosa ophthalmocentra* Mart. ex Benth., endêmica no

Brasil. Popularmente conhecida como jurema-de-imbira, utilizada no setor madeireiro, apresentando uma madeira delgada, de coloração acinzentada com manchas amareladas características (Castro et al., 2023; Souza, 2022).

A espécie apresenta folhas compostas por pequenos folíolos e pecíolos recobertos de resina, principalmente as folhas novas. Essa resina, considerada comestível, é tradicionalmente empregada no tratamento de gripes, além de conferir à planta potencial forrageiro, sendo utilizada na alimentação de caprinos (Souza et al., 2023). A *M. ophthalmocentra* é amplamente utilizada por populações do interior do Nordeste brasileiro, tanto na preparação de bebidas tradicionais, como o “vinho de jurema”, quanto na medicina popular no tratamento de feridas, bronquiolite e tosse (Silva et al., 2023).

Figura 5. Folhas de *Mimosa ophthalmocentra* coletadas em Taquaritinga do Norte.



Fonte: A Autora (2025).

Apesar de ser difundida e utilizada pela população regional com base em saberes tradicionais, a *M. ophthalmocentra* ainda é subexplorada cientificamente. Na literatura há estudos voltados à anatomia madeireira, tipologia de germinação e fenologia, entretanto, são escassos ou inexistentes estudos que abordem o perfil fitoquímico e suas possíveis implicações biológicas (Freitas et al., 2022; Mariano et al., 2025).

Posto isso, por pertencer a um gênero bem elucidado na literatura e apresentando expressivas quantificações fitoquímicas, a espécie desponta como uma

promissora alternativa biotecnológica (Bezerra et al., 2022; Bezerra et al., 2023). A investigação da ação terapêutica dos extratos de *M. ophthalmocentra* apresenta-se como um recurso potencial para o desenvolvimento de terapias voltadas à mitigação de danos oxidativo, bem como à atuação no combate a microrganismos (Majeed et al., 2021).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar as atividades antioxidante, antimicrobiana e citotóxica do extrato das folhas de *Mimosa ophthalmocentra*, visando explorar as ações biológicas da espécie.

3.2 Objetivos específicos

- a) Quantificar os metabólitos secundários presentes no extrato das folhas de *Mimosa ophthalmocentra*;
- b) Avaliar a atividade antioxidante do extrato das folhas de *Mimosa ophthalmocentra* com ensaio 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH) e fosfomolibdênio;
- c) Avaliar a citotoxicidade do extrato das folhas de *M. ophthalmocentra* com ensaio hemolítico e viabilidade em células mononucleares do sangue periférico (PBMC);
- d) Determinar a atividade antimicrobiana do extrato das folhas de *M. ophthalmocentra* por meio das concentrações inibitória mínima (CIM) e bactericida mínima (CBM);
- e) Analisar o índice de sobrevivência de *Tenebrio molitor* infectados e tratados com o extrato das folhas de *M. ophthalmocentra*.

4 METODOLOGIAS

4.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS

Foram utilizadas as folhas de *M. ophthalmocentra* coletadas no Sítio da Serra dos Bois, Taquaritinga do Norte-Pernambuco (7°48'40.9'S36°10'26.5'W), confeccionando exsicata para realização da identificação no herbário Dárdano de Andrade Lima do Instituto Agrônomo de Pernambuco (IPA).

As folhas foram devidamente limpas, secas e trituradas. Foram utilizados 100 g do pó das folhas para a extração a quente com o auxílio do equipamento Soxhlet adicionando 1000 mL dos solventes ciclohexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol, seguindo uma série eluotrópica em ordem crescente de polaridade. O sistema permaneceu em aquecimento contínuo por 24 e 48 horas. Ao final, os solventes foram removidos em rotaevaporador, obtendo-se os extratos brutos correspondentes.

4.2 AVALIAÇÃO FITOQUÍMICA

4.2.1 Dosagem total de compostos fenólicos e taninos

A quantificação dos compostos fenólicos e taninos foi realizada de acordo com a metodologia descrita por Li et al. (2008). Foram utilizados 20 µL dos extratos, previamente diluído em metanol (1 mg/mL a 0,125 mg/mL), juntamente com 100 µL do reagente de Folin-Ciocalteu (diluído 1:10 em água destilada). Após 3 minutos, adicionou-se solução de carbonato de sódio a 7,5%. As amostras foram mantidas em repouso por 2 horas, protegidas da luz devido à fotossensibilidade da reação, à temperatura ambiente. A leitura da absorbância foi realizada em comprimento de onda de 735 nm para os compostos fenólicos e 725 nm para compostos tânico. As curvas de calibração foram construídas com padrões de ácido gálico e ácido tânico, respectivamente, em concentrações variando de 10 a 100 µg/mL

4.2.2 Dosagem flavonoides

A quantificação do teor de flavonoides foi realizada com base no método descrito por Woisky e Salatino (1998). Os extratos foram previamente diluídos em metanol (1 mg/mL a 0,125 mg/mL) e, em seguida, 100 µL de cada amostra foram adicionados a 100 µL da solução de cloreto de alumínio (AlCl_3), previamente preparada em etanol a 2%. A mistura foi incubada por 30 minutos em ambiente escuro e à temperatura ambiente, após esse período, a absorbância foi medida no comprimento de onda de 420 nm. As curvas de calibração foram contruídas utilizando quercetina nas concentrações de 10 a 100 µg/mL. O teor de flavonoides foi expresso em miligramas de equivalentes de quercetina (EQ) por grama de extrato. Todos os ensaios foram realizados em triplicata.

4.3 AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE

4.3.1 Atividade sequestradora do radical 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl (DPPH)

A análise da atividade antioxidante por sequestro do radical livre DPPH foi realizada com base no protocolo de Brand-Williams et al. (1995), com adaptações. Os extratos foram inicialmente diluídos em metanol em diferentes concentrações (1,0–0,031 mg/mL). A solução de DPPH foi previamente calibrada em metanol até alcançar absorbância entre 0,600 e 0,800 a 517 nm. Em seguida, 40 µL da amostra foram adicionados a 250 µL da solução de DPPH em metanol. A mistura foi incubada por 30 minutos, no escuro e à temperatura ambiente. Após a reação, a absorbância foi medida no comprimento de onda de 517 nm. Utilizou-se quercetina como controle positivo e o controle negativo composto por 40 µL do diluente mais 250 µL da solução de DPPH. Todos os ensaios foram realizados em triplicata, e a porcentagem de sequestro do radical livre (SRL) foi determinada com a fórmula: $\text{SRL (\%)} = [(\text{Abs controle} - \text{Abs amostra}) / \text{Abs controle}] \times 100$.

4.3.2 Capacidade antioxidante total (CAT)

A capacidade antioxidante total foi determinada conforme Pietro *et al.* (1999), com adaptações. Para a preparação do reagente, três soluções foram feitas separadamente: ácido sulfúrico 600 mM, fosfato de sódio 28 mM e molibdato de amônio 4 mM. Os reagentes foram misturados em volumes iguais imediatamente antes do uso, formando a solução de fosfomolibdênio. Em seguida, 100 µL dos extratos diluídos em metanol (1 mg/mL a 0,125 mg/mL) foram adicionados a 1 mL da solução de fosfomolibdênio. A mistura foi incubada por 90 minutos em banho-maria seco a 95 °C. Após esse período, a absorbância foi medida em comprimento de onda de 695 nm. O ácido ascórbico foi utilizado como controle positivo e o controle branco 1 mL de solução e 0,1 mL do metanol. Os experimentos foram realizados em triplicata, e a capacidade antioxidante total (CAT%) foi calculada pela equação: $CAT = (Abs\ controle - Abs\ amostra) / (Abs\ controle) \times 100$. Onde: Abs corresponde à Absorbância.

4.4 CITOTOXIDADE PRELIMINAR

4.4.1 Avaliação toxicológica pelo método Hemolítico

Para a mensuração da hemólise causada pelo extrato de *Mimosa ophthalmocentra*, foi utilizada a metodologia descrita por Sobrinho et al. (2016). Os eritrócitos humanos foram coletados em tubos contendo anticoagulante (EDTA), seguindo para centrifugação à 2500 rpm por 10 minutos, com posterior descarte do plasma. Em seguida, os eritrócitos foram lavados com solução salina (NaCl 0,9%), repetindo-se o processo de centrifugação três vezes. Após as lavagens, foi preparada uma suspensão de eritrócitos a 0,5% em solução salina. A amostra do extrato foi diluída em salina nas concentrações de 2 mg/mL a 0,125 mg/mL. A 1,1 mL da suspensão de hemácias foram adicionados 400 µL da amostra do extrato vegetal. Os controles utilizados foram Triton X-100 a 1% (controle positivo) e solução salina (controle negativo). A amostra foi incubada a 37°C por 1 hora. Após esse período, os tubos foram centrifugados novamente por 10 minutos a 2500 rpm, e a absorbância dos sobrenadantes realizada em espectrofotômetro no comprimento de onda de 540 nm. Os resultados foram expressos como porcentagem (%) de hemólise induzida pelo extrato, calculada pela fórmula: $Hemólise\ (\%) = [(Abs\ tratado - Abs\ não\ tratado) / (Abs\ Triton - Abs\ não\ tratado)] \times 100$. Onde: Abs corresponde à Absorbância.

4.4.2 Viabilização celular pelo método de Trypan Blue

Para a realização do método de Trypan Blue, inicialmente foi realizado o isolamento das células mononucleares do sangue periférico (PBMC). Para isso, coletaram-se 2 mL de sangue em tubos contendo anticoagulante (EDTA ou heparina). Em seguida, 4 mL de sangue foram diluídos em tampão PBS, adicionados a uma solução de sacarose a 40% e centrifugados a 1000 rpm por 45 minutos. Após a formação de quatro camadas, a camada contendo os PBMC foi cuidadosamente transferida, e realizaram-se duas lavagens com 8 mL de PBS. O precipitado celular obtido foi utilizado, conforme descrito na metodologia de Nagaraja et al. (2018). Posteriormente, aplicou-se a metodologia descrita por Ahmadi et al. (2020), na qual os PBMC foram ressuspensos em PBS na proporção 1:1. A essa suspensão, adicionaram-se 25 µL da suspensão celular, 25 µL das amostras das folhas de *M. ophthalmocentra* e 50 µL de Trypan Blue a 0,5%. O controle positivo foi composto por 25 µL de peróxido de hidrogênio (H₂O₂), 25 µL de DMSO a 5%, 25 µL de PBMC e 25 µL de Trypan Blue. O controle negativo foi preparado da mesma forma, substituindo-se os 25 µL de H₂O₂ por PBS. A amostra foi incubada em banho-maria a 25°C por 3 minutos. Em seguida, a viabilidade das células mononucleares foi avaliada em câmara de Neubauer sob microscopia óptica, utilizando-se 10 µL da amostra e dos controles. A viabilidade celular foi expressa em porcentagem, de acordo com a fórmula: % Viabilidade = (nº de células viáveis / nº total de células) × 100.

4.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN VITRO

4.5.1 Microrganismos

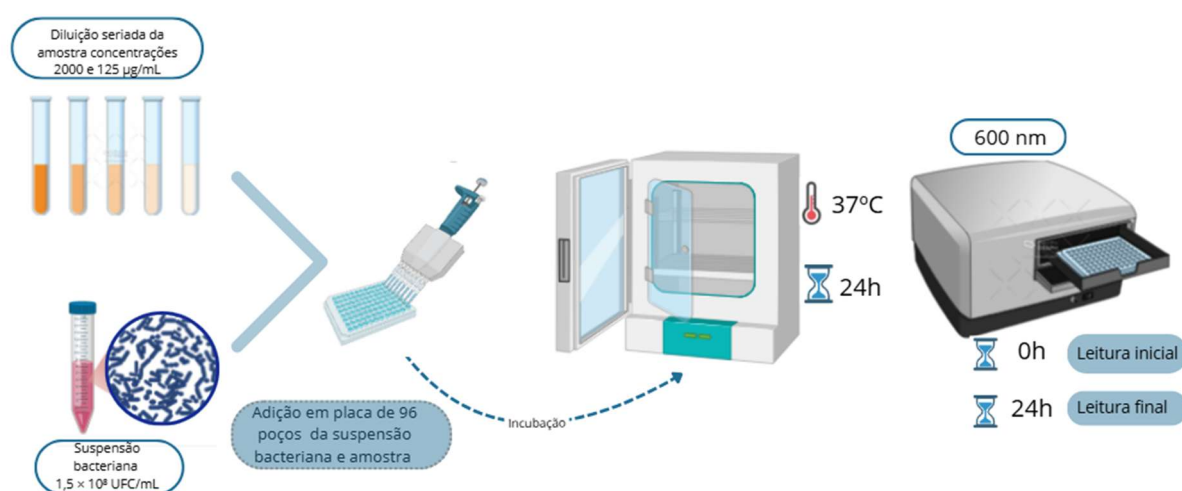
Para os ensaios de atividade antimicrobiana, foram utilizados microrganismos provenientes da Coleção de Culturas do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco. As linhagens foram mantidas em meio ágar Mueller-Hinton, sob condições apropriadas de conservação. A atividade do extrato foi avaliada por meio da determinação da Concentração Mínima Inibitória (CMI) e da

Concentração Mínima Bactericida (CMB), conforme descrito nas metodologias específicas.

4.5.2 Concentração Inibitória Mínima (CIM)

As concentrações mínimas inibitórias foram determinadas por meio do método de microdiluição em caldo Mueller-Hinton, conforme as diretrizes estabelecidas pelo CLSI (2020). As suspensões bacterianas foram padronizadas com base na escala de turbidez 0,5 de McFarland, equivalente a aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL, realizando-se o ajuste do inóculo por leitura de absorbância, no comprimento de onda de 600 nm, com valores entre 0,08 e 0,13. A amostra foi solubilizada em água para injeção, e submetida a diluições seriadas, obtendo-se concentrações finais entre 2000 e 125 µg/mL. Após o preparo das placas, as amostras foram incubadas por 24 horas a 37 °C. Ao término da incubação, a absorbância foi medida a 600 nm para avaliação da atividade antimicrobiana.

Figura 6. Esquematização da metodologia de Concentração Inibitória Mínima (CIM).

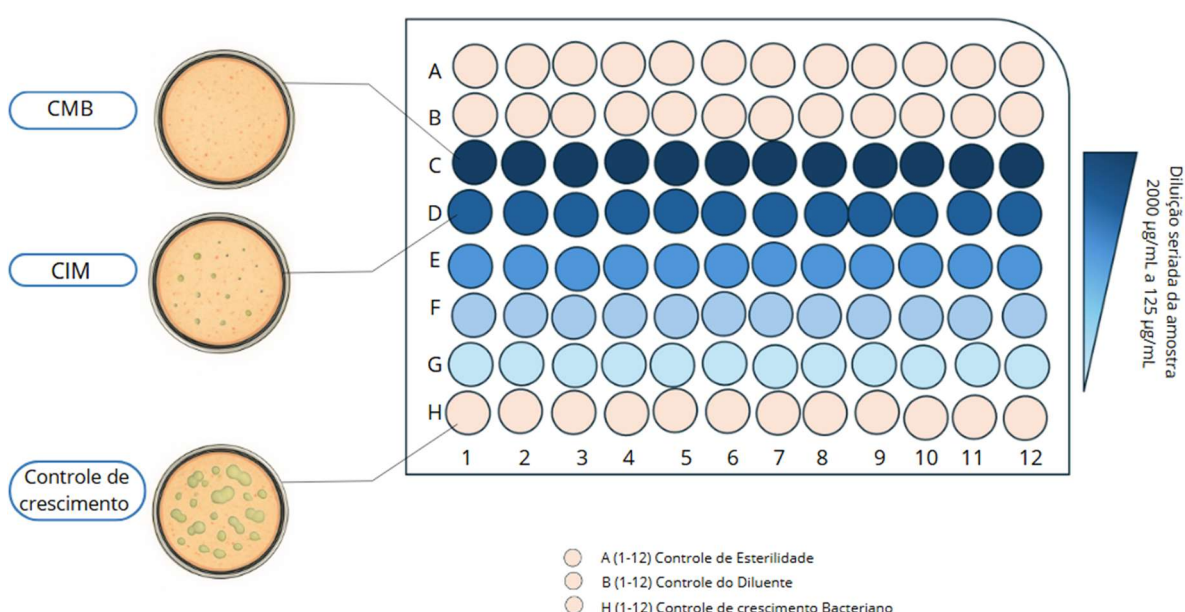


Fonte: A Autora (2025).

4.5.3 Determinação da concentração mínima bactericida (CMB)

Para determinar a Concentração Mínima Bactericida (CMB), alíquotas de 10 µL de cada poço que apresentou inibição no teste de CIM foram assepticamente transferidas para placas de Petri contendo Ágar Mueller-Hinton. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. A menor concentração do extrato capaz de impedir qualquer crescimento visível de colônias bacterianas no meio sólido foi considerada como a CMB, confirmando a ação bactericida, conforme descrito por Gullo et al. (2012).

Figura 7. Representação da metodologia da determinação da concentração mínima bactericida (CMB).



Fonte: A Autora (2025).

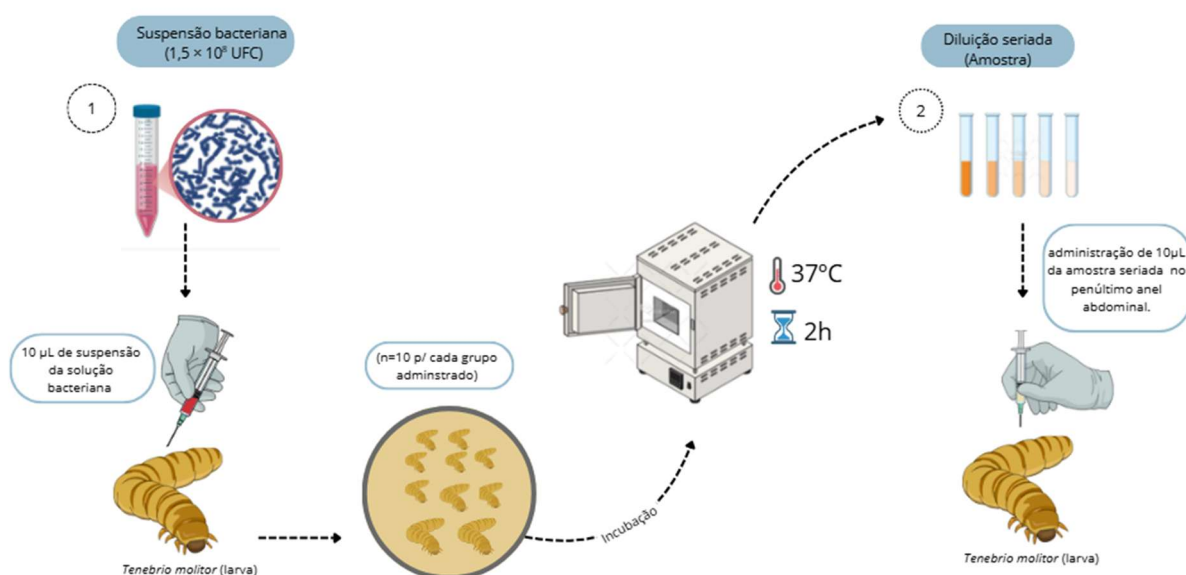
4.6 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA IN VIVO

4.6.1 Modelo de infecção usando larvas molitor de Tenébrio

O potencial antimicrobiano in vivo foi avaliado utilizando o modelo experimental com larvas de *Tenebrio molitor*, baseado em Colasso et al. (2020), com modificações. As larvas foram separadas em grupos (n = 10/grupo) e higienizados com álcool 70%. Cada larva recebeu 10 µL de suspensão bacteriana ($1,5 \times 10^8$ UFC/larva), previamente ajustada conforme descrito anteriormente. A

inoculação foi realizada pela membrana ventral, entre o penúltimo e o terceiro segmento abdominal, direcionando a agulha em sentido caudal. Após a inoculação, as larvas foram incubadas a 37 °C. Após 2 h, grupos de larvas foram administrados 10µL do extrato em diferentes doses. A sobrevivência foi avaliada diariamente por ausência de movimento. Utilizamos larvas inoculadas com o microrganismo e tratados com PBS como controle negativo, enquanto larvas não infectadas com controle positivo. A morte de todas as larvas do grupo experimental ou a transição para a forma de pupa determinará o final do experimento.

Figura 8. Representação da metodologia da avaliação da atividade protetora do extrato de acetato de etila de *Mimosa ophthalmocentra* em larvas de *Tenebrio molitor* inoculadas com suspensão bacteriana.



Fonte: A Autora (2025).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS BRUTOS

A extração dos extratos brutos foi realizada a quente utilizando o equipamento Soxhlet, empregando como solventes ciclohexano, clorofórmio, acetato de etila e metanol, em ordem crescente de polaridade conforme a escala eluotrópica. A extração a quente possibilita o esgotamento eficiente da matriz vegetal, favorecendo a solubilização de compostos desde os mais apolares até os mais polares, além de garantir maior rendimento e preservar a integridade dos metabólitos devido ao controle de temperatura (Shukla; Odedra; Jadeja, 2025).

Além disso, o método empregado (sequência de solventes) permite uma extração sequencial exaustiva dos compostos presentes na matriz vegetal, fundamental para fracionar seletivamente os constituintes fitoquímicos. Permitindo, assim, a obtenção de extratos com perfis químicos distintos e maior representatividade dos diferentes grupos de metabólitos e consequentemente maior rendimento (Sun et al., 2025).

Após a extração, os extratos foram filtrados em papel filtro qualitativo (Unifil, 80 g/m²) e submetidos a rotaevaporação para a eliminação dos solventes, resultando na obtenção de quatro extratos de *Mimosa ophtalmocentra*: ciclohexano (ECX-FMO), clorofórmio (ECL-FMO), acetato de etila (EAE-FMO) e metanol (EME-FMO). Obtendo-se amostras secas e pesadas, cujos rendimentos estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1. Rendimento da extração a quente do pó das folhas de *Mimosa ophtalmocentra* seguindo a série eluotrópica de solventes.

Extrato	ECX-FMO	ECL-FMO	EAE-FMO	EME-FMO
Rendimento (g)	5,24	5,29	4,85	19,08

Rendimentos (g) dos extratos brutos obtidos das folhas de *Mimosa ophtalmocentra* por extração a quente em Soxhlet utilizando diferentes solventes (ECX-FMO = extrato em ciclohexanona das folhas de *M. ophtalmocentra*; ECL-FMO = extrato em clorofórmio das folhas de *M. ophtalmocentra*; EAE-FMO = extrato em acetato de etila das folhas de *M. ophtalmocentra*; EME-FMO = extrato em metanol das folhas de *M. ophtalmocentra*).

5.2 QUANTIFICAÇÃO DE METABÓLITOS SECUNDÁRIOS

Na quantificação fitoquímica dos extratos brutos ECX-FMO, ECL-FMO, EAE-FMO e EME-FMO, identificou-se elevado teor de fenóis, taninos e flavonoides, compostos reconhecidos por sua atividade biológica frente a agentes microbianos (Tang et al., 2024). Esses metabólitos derivados do metabolismo secundário são naturalmente sintetizados como mecanismos de defesa contra agentes nocivos, e vêm sendo amplamente estudados por suas propriedades antibacterianas e antioxidantes (Stan et al., 2021).

Tabela 2. Quantificação de metabólitos secundários presentes nos extratos das folhas de *M. opthalmocentra*.

Extrato (1 mg/mL)	Fenóis (mgEGA/g)	Taninos (mgEAT/g)	Flavonoides (mgEQ/g)
ECX-FMO	66,20 ± 0,02	40,19 ± 0,00	52,73 ± 0,01
ECL-FMO	145,22 ± 0,01	87,49 ± 0,01	93,87±0,01
EAE-FMO	174,94 ± 0,01	105,59 ± 0,00	80,14 ± 0,03
EME-FMO	239,90 ± 0,06	124,96 ± 0,05	29,95 ± 0,01

Os resultados estão expressos em miligramas de equivalente por g do material (mg/g), com base nos padrões: (mgEGA/g) miligramas equivalentes de ácido gálico por grama; (mgEAT/g) miligramas equivalentes de ácido tânico por grama e (mgEQ/g) miligramas equivalentes de quercetina por grama.

A composição fitoquímica dos extratos de *M. opthalmocentra* expressos corroboram com a descrição do gênero *Mimosa* na literatura, uma vez que espécies da mesma família apresentam perfil semelhante de metabólitos. Na avaliação das folhas de *Mimosa acutistipula*, por exemplo, foram relatados teores totais de fenóis 72,12 ± 0,06 (mgEGA/g), teores totais de taninos 57,70 ± 0,06 (mgEAT/g) e teores totais de flavonoides 65,15 ± 0,06 (mgEQ/g) no extrato ciclohexano (Bezerra et al.,

2022). evidenciando um padrão fitoquímico semelhante com o observado no presente estudo.

Para os ensaios subsequentes, selecionou-se o extrato em acetato de etila (EAE-FMO), que apresentou composição equilibrada de metabólitos secundários, destacando-se principalmente pelos elevados teores de flavonoides ($80,14 \pm 0,03$ mgEQ/g). Dessa forma, o EAE-FMO revelou-se promissor por apresentar níveis relevantes de flavonoides, composto amplamente associado a atividade antimicrobiana (Kauffmann; Castro, 2023).

5.3 AVALIAÇÃO ANTIOXIDANTE

O extrato EAE-FMO apresentou IC_{50} de $156 \mu\text{g/mL}$ no ensaio DPPH, valor necessário para se reduzir 50% do radical, indicando atividade antioxidante relevante (Tabela 3). Esse efeito pode estar relacionado, sobretudo, a mecanismos de transferência de elétrons, responsáveis pela estabilização do radical DPPH. Esse achado é consistente com os resultados reportados por Majeed et al. (2021), que observaram valores semelhantes na fração em acetato de etila das folhas de *Mimosa tenuiflora*.

Tabela 3. Atividade sequestradora do radical DPPH e capacidade antioxidante total pela redução íon metálico.

Extrato	DPPH (IC_{50})	CAT
EAE-FMO	$156 \mu\text{g/mL}$	$48,50 \pm 0,01\%$
Ácido Gálico	$< 30 \mu\text{g/mL}$	—
Ácido Ascórbico	—	$100 \pm 0,00\%$

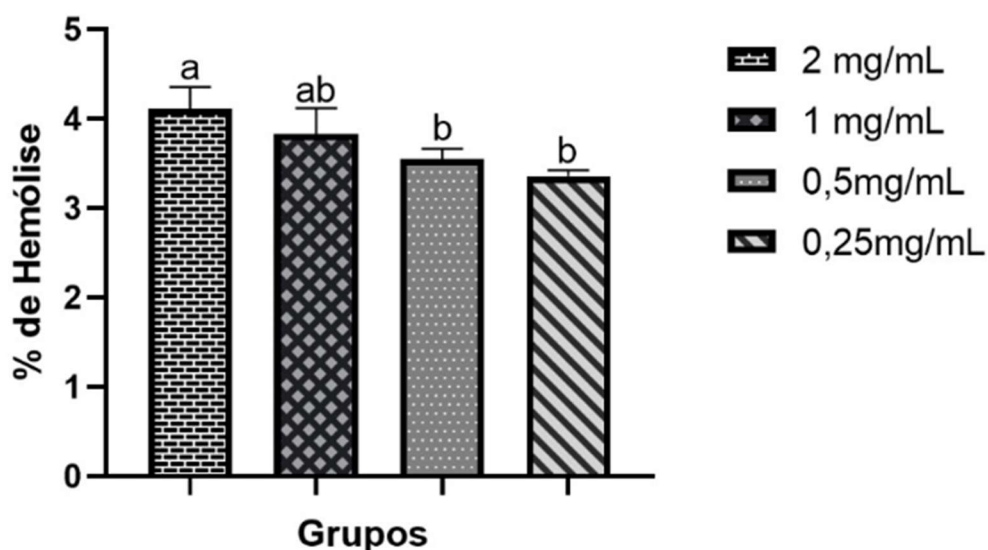
DPPH (IC_{50}): concentração ($\mu\text{g/mL}$) necessária para inibir 50% dos radicais livres DPPH; CAT (%): capacidade antioxidante total, expressa em porcentagem relativa ao padrão de ácido ascórbico (100%); ácido gálico e ácido ascórbico foram utilizados como padrões de referência antioxidante.

No teste fosfomolibdênio (CAT) a atividade antioxidante total do EAE-FMO correspondeu a $48,50 \pm 0,01\%$, sugerindo a presença de metabólitos com capacidade redutora (Tabela 3). Indicando que esse efeito discorre pela ação do extrato de promover a redução do molibdênio, reação característica de biocompostos como fenóis, taninos e flavonoides. Esses resultados corroboram com estudos anteriores, como o de Safriani et al. (2021), que demonstram que compostos fenólicos dispõe de atividade antioxidante atuam tanto na neutralização de radicais livres, quanto como agentes imunomoduladores.

5.4 CITOTOXICIDADE PRELIMINAR

Visando explorar a citotoxicidade induzida pelo EAE-FMO, foi avaliada por meio dos ensaios hemolítico e análise de viabilidade celular em PBMCs. No ensaio hemolítico observou-se que o percentual de hemólise induzida pelo extrato manteve-se baixo em todas as concentrações testadas (2; 1; 0,5; 0,25 mg/mL), não excedendo 5% de hemólise (Figura 9). A análise estatística demonstrou que, com o aumento gradual das concentrações ocorreu um aumento proporcional no grau de hemólise, o que explica a diferença significativa observada entre o grupo de 2 mg/mL e os grupos de menor concentração (0,5; 0,25 mg/mL). Ainda assim, nenhuma das concentrações testadas produziu hemólise clinicamente relevantes, demonstrando que o extrato apresenta baixo potencial hemolítico.

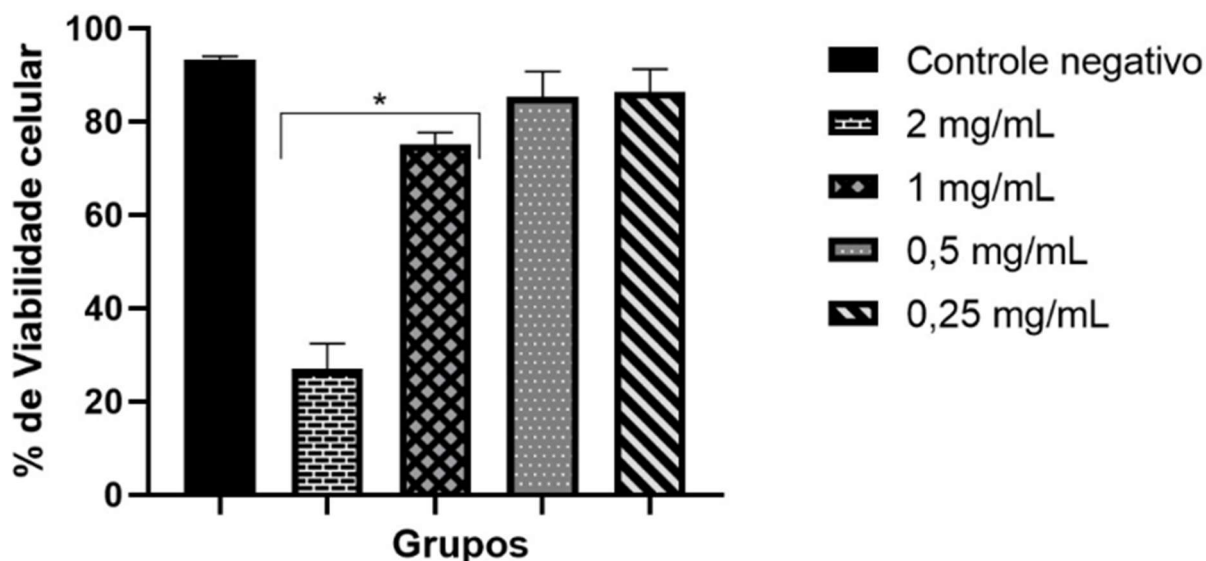
Gráfico 1. Resultado do percentual de hemólise (%) induzido pelo extrato de acetato de etila de *Mimosa ophthalmocentra* em eritrócitos, demonstrando a atividade hemolítica em diferentes concentrações do extrato.



A análise estatística foi realizada utilizando One-Way ANOVA, seguida de análise do teste de Tukey ($p < 0,05$). Letras distintas indicam diferença significativa entre os grupos.

Adicionalmente, a viabilidade celular em PBMCs (células mononucleares) foi analisada a fim de avaliar os efeitos do extrato sobre células do sistema imunológico. Observou-se a ausência de citotoxicidade significativa na maior parte das concentrações testadas. Apenas a maior dose (2 mg/mL) apresentou redução acentuada da viabilidade celular, com $29,35 \pm 4,4\%$, diferindo do controle. A partir de 1 mg/mL observou-se valores próximos ao controle com viabilidade de $74,82 \pm 2,0\%$, sem diferenças estatísticas quando comparada às concentrações de 0,5 e 0,25 mg/mL, todas mantendo perfis de viabilidade superiores a 80%. Esse comportamento sugere que, embora concentrações elevadas possam comprometer a integridade celular, as demais doses apresentaram perfil de segurança favorável.

Gráfico 2. Resultados expressos da viabilidade celular (%) de PBMCs (células mononucleares do sangue periférico) após exposição ao extrato de acetato de etila das folhas de *Mimosa ophthalmocentra*.



A análise estatística foi realizada utilizando One-Way ANOVA, seguida de análise do teste de Tukey ($p < 0,05$), em que * significam diferença estatística entre a concentração de 2 mg/mL e 1 mg/mL.

Dessa forma, os parâmetros avaliados indicam que o extrato acetato de etila das folhas de *M. ophthalmocentra* apresenta perfil de segurança, caracterizado pela ausência de risco hemolítico e citotoxicidade mínima em concentrações ≤ 1 mg/mL. Entre as concentrações analisada, a dose de 1 mg/mL se destaca como parâmetro seguro e funcional, oferecendo margem adequada para aplicações biológicas e reforçando o potencial terapêutico do extrato.

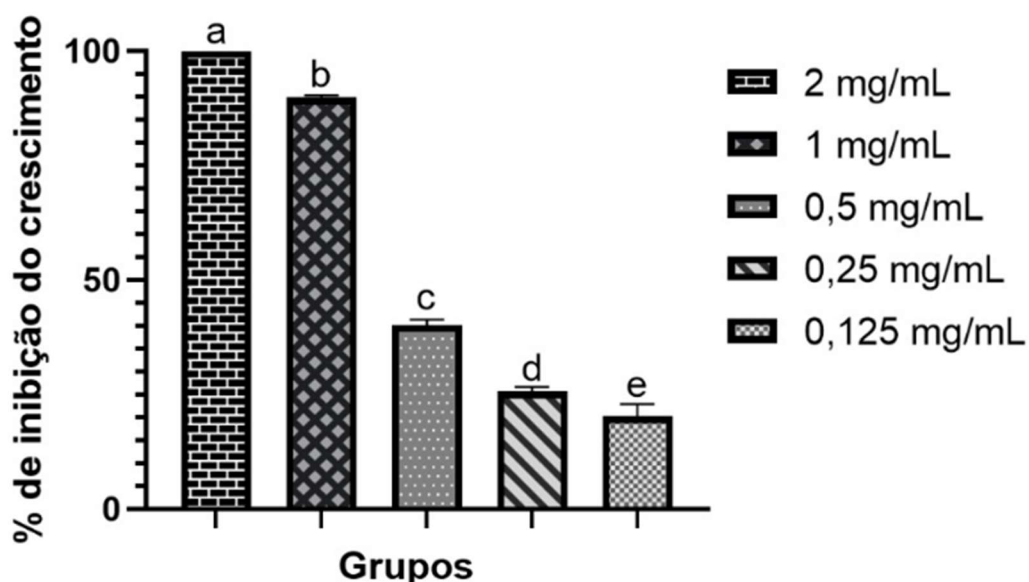
5.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA

A avaliação do potencial antimicrobiano *in vitro* do EAE-FMO evidenciou atividade expressiva na inibição do crescimento bacteriano de *Staphylococcus epidermidis*, diretamente relacionados à concentração do extrato (Figura 11). A maior concentração testada (2 mg/mL) promoveu inibição total do crescimento bacteriano, enquanto a atividade antimicrobiana reduziu-se progressivamente em concentrações menores indicando uma relação dose-dependente. Esse padrão também se refletiu na análise estatística, que mostrou diferenças significativas entre os grupos conforme

a variação de concentração, reforçando que o aumento da dose está associado a efeitos antimicrobianos mais intensos.

A concentração de 1 mg/mL apresentou taxa de inibição de $89,85\% \pm 0,52$, evidenciando forte atividade antimicrobiana e apontando para uma faixa de uso terapêutico seguro. Esses resultados revelam que o extrato apresenta efeito bactericida em concentrações elevadas e atividade bacteriostática em concentrações menores, limitando a multiplicação bacteriana.

Gráfico 3. Resultados expressos da Concentração Inibitória Mínima (CIM) (%) do extrato de acetato de etila das folhas de *Mimosa ophthalmocentra* frente a *Staphylococcus epidermidis*.



A análise estatística foi realizada utilizando One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$), em letras distintas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

Figura 9. Ensaio de Concentração Bactericida Mínima (CMB) do extrato acetato de etila das folhas de *Mimosa ophthalmocentra* frente a *Staphylococcus epidermidis*.



Fonte: A Autora, (2025). Posições: 1 – controle do extrato (CE); 2 – controle do diluente (CD); 3 a 7 – extrato em concentrações decrescentes de 2000, 1000, 500, 250 e 125 $\mu\text{g/mL}$, respectivamente; 8 – controle de crescimento (CC), contendo apenas o microrganismo e o meio de cultura.

A determinação da concentração bactericida mínima (CBM) evidenciou efeito o bactericida na concentração de 2 mg/mL e bacteriostático em 1 mg/mL , correspondente à CIM (Figura 12). Esses achados reforçam o potencial do extrato como agente antimicrobiano, atuando por mecanismos distintos conforme a concentração empregada. Na maior concentração (2 mg/mL), o efeito bactericida pode estar relacionado à ruptura da parede e/ou membrana bacteriana, com alteração de permeabilidade, promovendo o extravasamento de componentes intracelulares, como proteínas, ácidos nucleicos e íons (Ferreira; Evangelista, 2021).

Esses efeitos podem estar associados à presença dos metabólitos secundários, especialmente os flavonoides por atuarem contra bactérias Gram-positivas (Yuan et al., 2021). O grupo de Zhang et al. (2025) demonstrou que flavonoides podem comprometer a integridade da membrana de *Staphylococcus epidermidis* resistente a antimicrobianos, promovendo danos estruturais e funcionais, o que reforça a plausibilidade de mecanismos semelhantes contribuírem para a atividade observada.

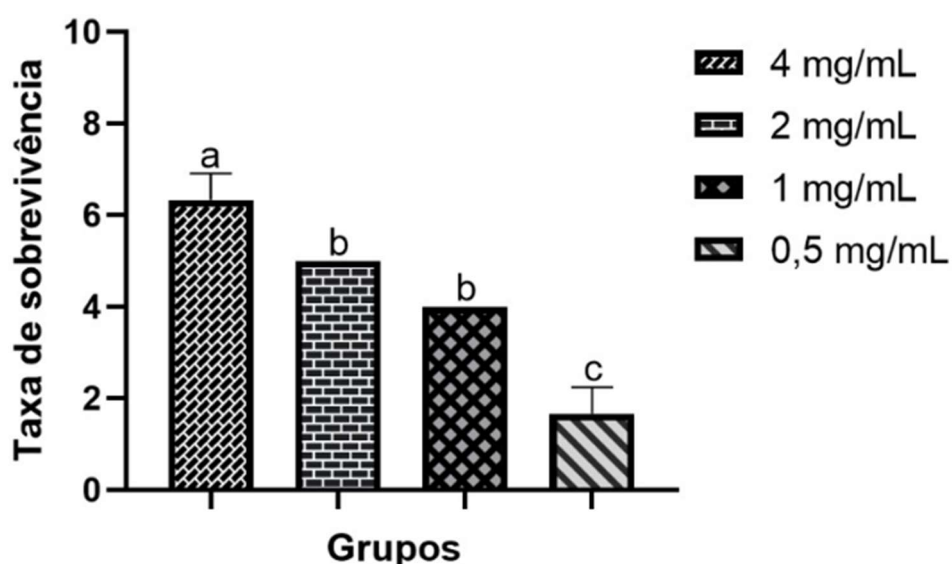
Nas concentrações intermediárias (1 mg/mL – 0,125 mg/mL), o extrato acetato de etila mostrou efeito bacteriostático, possivelmente por inibir a divisão celular bacteriana, interferir na síntese proteica, na produção de adenosina trifosfato (ATP)

ou ainda desregular vias enzimática intrínsecas ao crescimento celular, mantendo a bactéria em estado de latência metabólica (Mawuko et al., 2025; Pérez-Flores et al., 2025).

No ensaio realizado com *T. molitor* infectados por *S. epidermidis*, o extrato EAE-FMO também demonstrou comportamento dose-dependente (Figura 13). A análise estatística revelou que o grupo tratado com 4 mg/mL exibiu taxa de sobrevivência significativamente maior que os grupos tratados com 2 mg/mL e 1 mg/mL. Já a concentração 0,5 mg/mL apresentou a menor taxa de sobrevivência, diferindo de todos os demais grupos.

A concentração 4 mg/mL demonstrou uma taxa de sobrevivência de aproximadamente 65%, enquanto as taxas de sobrevivência diminuíram progressivamente com a redução das doses, indicando que o extrato exerce efeito protetor significativo contra a infecção por *Staphylococcus epidermidis* em *Tenebrio molitor*.

Gráfico 4. Resultados expressos da taxa de sobrevivência de *Tenebrio molitor* infectado com *Staphylococcus epidermidis* após tratamento com diferentes concentrações do extrato de acetato de etila das folhas de *Mimosa ophthalmocentra*.



A análise estatística foi realizada utilizando One-Way ANOVA, seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$), em letras distintas indicam diferença estatística significativa entre os grupos.

A correlação entre maior sobrevivência larval e concentrações mais elevadas do extrato pode estar relacionada à atividade bactericida previamente demonstrada *in vitro*, sugerindo que o extrato além de inibir a multiplicação bacteriana, auxilia na

preservação da integridade das células hospedeiras durante a infecção. Nas doses intermediárias e baixas (2; 1; 0,5 mg/mL) notou-se a redução progressiva do efeito protetor, reforçando que, nessas doses o extrato apresenta efeito bacteriostático, limitando a proliferação do patógeno, sendo consistente com os resultados obtidos nos ensaios *in vitro*.

6 CONCLUSÃO

A partir dos achados deste estudo, o extrato de acetato de etila das folhas de *Mimosa ophthalmocentra* (EAE-FMO) demonstrou altas quantidades de compostos bioativos, como fenóis, flavonoides e taninos, associados a uma expressiva atividade antioxidante. A avaliação toxicológica indicou baixa citotoxicidade, com reduzida atividade hemolítica e manutenção da viabilidade de células imunológicas, sugerindo um perfil de segurança favorável.

Além disso, o EAE-FMO exibiu atividade antimicrobiana dose-dependente, com ação bactericida em concentrações mais elevadas e efeito bacteriostático em doses intermediárias, resultado corroborado pelo modelo in vivo, no qual o aumento das concentrações promoveu maior sobrevivência larval. Dessa forma, o extrato configura-se como matriz bioativa promissora com potencial terapêutico adjuvante, sendo recomendados estudos futuros para elucidação de mecanismos de ação e avaliação em modelos mais complexos.

7 REFERÊNCIAS

ABELLI, Joaquin et al. Potential antioxidant multitherapy against complications occurring in sepsis. **Biomedicines**, v. 10, n. 12, p. 3088, 2022.

ABDULATEEF, Sura A.; OWAIF, Hasan A. Aal; HUSSEIN, Mohanad H. Importance of virulence factors in bacterial pathogenicity: a review. **Int. J. Med. Sci. Clin. Res. Stud**, v. 3, n. 4, p. 765-769, 2023.

AHMADI, et al. Phytochemical composition and in vitro safety evaluation of Ziziphora clinopodioides Lam. ethanolic extract: Cytotoxicity, genotoxicity and mutagenicity assessment. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 266, p. 113428, 2021.

AHSAN, Marium; AKRAM, Muhammad; IFTIKHAR, Momina. Tansif Ur Rehman, Francisco Garcia-Sierra, et al,(2024), Bacteria. **International Journal of Clinical Epidemiology**, v. 3, n. 5.

ANDRÉS, Celia María Curieses et al. The role of reactive species on innate immunity. **Vaccines**, v. 10, n. 10, p. 1735, 2022.

ARIAS, Laís Salomão et al. Mechanisms of Antimicrobial Resistance in Biofilms. In: **Microbial Biofilm Dynamics**. CRC Press. p. 19-30.

BA, Xiaoliang et al. Cryptic susceptibility to penicillin/ β -lactamase inhibitor combinations in emerging multidrug-resistant, hospital-adapted *Staphylococcus epidermidis* lineages. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 6479, 2023.

BARATA, Rita Barradas. Investigação de surtos e epidemias: transformações na teoria, nos conceitos e nas práticas do século XVIII ao século XXI. **Saúde e Sociedade**, v. 33, n. 1, p. e220310pt, 2024.

BELLANTI, Francesco et al. Redox Imbalance in Inflammation: The Interplay of Oxidative and Reductive Stress. **Antioxidants**, v. 14, n. 6, p. 656, 2025.

BEZERRA, Layza Fernanda Gomes. **Atividades biológicas de Mimosa acutistipula (Mart.) Benth. e Mimosa tenuiflora (Willd.) Poir.** 2022. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

BEZERRA, Layza Fernanda Gomes et al. Antioxidant, anti-inflammatory and analgesic activity of *Mimosa acutistipula* (Mart.) Benth. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 303, p. 115964, 2023.

BHATTACHARYA, Sayak; MUKHERJEE, Joydeep. Microbial Infections and Virulence Factors. In: **Model Organisms for Microbial Pathogenesis, Biofilm Formation and Antimicrobial Drug Discovery**. Singapore: **Springer Singapore**, 2020. p. 1-18.

BISPO, Wilka Messner da Silva et al. Perceptions and use of medicinal plants by an elementary and high school community in Vila Velha, Espírito Santo, Brazil. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 57, p. e19115, 2021.

BRAND-WILLIAMS, W.; et al. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. **LWT-Food science and Technology**, v. 28, n. 1, p. 25-30, 1995.

BLIFERNEZ-KLASSEN, Olga et al. Phytoplankton consortia as a blueprint for mutually beneficial eukaryote-bacteria ecosystems based on the biocoenosis of *Botryococcus* consortia. **Scientific Reports**, v. 11, n. 1, p. 1726, 2021.

BURKE, Órla; ZEDEN, Merve S.; O'GARA, James P. The pathogenicity and virulence of the opportunistic pathogen *Staphylococcus epidermidis*. **Virulence**, v. 15, n. 1, p. 2359483, 2024.

CAI, Luwei; XIA, Mengxue; ZHANG, Fang. Redox regulation of immunometabolism in microglia underpinning diabetic retinopathy. **Antioxidants**, v. 13, n. 4, p. 423, 2024.

CALDERARO, Adriana et al. Respiratory tract infections and laboratory diagnostic methods: a review with a focus on syndromic panel-based assays. **Microorganisms**, v. 10, n. 9, p. 1856, 2022.

CAMARGO, Alexandre de Paiva Rio. Estatísticas sanitárias e interdependência social na Primeira República. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 28, p. 1007-1035, 2021.

CASTRO, Danielle Charles et al. Quanto da flora ameaçada no domínio da caatinga está abrigada em unidades de conservação: Estudo de caso em Pernambuco. 2023.

CHAACHOUAY, Noureddine; ZIDANE, Lahcen. Plant-derived natural products: a source for drug discovery and development. **Drugs and Drug Candidates**, v. 3, n. 1, p. 184-207, 2024.

CHECA, Javier; ARAN, Josep M. Reactive oxygen species: drivers of physiological and pathological processes. **Journal of Inflammation research**, p. 1057-1073, 2020.

CLEMENTE, Antonio et al. Rapid detection of *Pseudomonas aeruginosa* biofilms via enzymatic liquefaction of respiratory samples. **ACS sensors**, v. 5, n. 12, p. 3956-3963, 2020.

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 30th ed. CLSI supplement M100**. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2020.

COLASSO, A.H.M et al. The latex of *Euphorbia tirucalli* inhibits staphyloxanthin production and protects *Tenebrio molitor* larvae against *Staphylococcus aureus* infection. **Natural product research**, v. 34, n. 24, p. 3536-3539, 2020. *Complementary and Alternative Medicine*, v. 2012, 2012.

DAGAH, Omer MA et al. Exploring Immune Redox Modulation in Bacterial Infections: Insights into Thioredoxin-Mediated Interactions and Implications for Understanding Host–Pathogen Dynamics. **Antioxidants**, v. 13, n. 5, p. 545, 2024.

DA SILVA SANTOS, Paulo César et al. Psidium cattleianum Sabine: a bibliometric approach focused on its bioactive properties and applications. **Forests, Trees and Livelihoods**, v. 33, n. 3, p. 207-230, 2024.

DARBY, Elizabeth M. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 5, p. 280-295, 2023

DE FARIAS, Altair Seabra et al. Therapeutic resources used by traditional communities of the Brazilian Amazon: A scoping review. **Rural and Remote Health**, v. 24, n. 4, p. 1-14, 2024.

DE OLIVEIRA SILVA, Maria Regina et al. Anti-inflammatory and antineoplastic potential of caatinga plants: a review. **Revista Ouricuri**, v. 15, n. 1, p. 03-30, 2025.

DEKABORUAH, Elakshi et al. Human microbiome: an academic update on human body site specific surveillance and its possible role. **Archives of microbiology**, v. 202, p. 2147-2167, 2020.

DE SOUZA, Natacha Oliveira et al. Mimosa ophthalmocentra Mart. ex Benth. Fabaceae. In: **Ethnobotany of the Mountain Regions of Brazil**. Cham: Springer International Publishing, 2023. p. 517-522.

DI CARLO, Emma; SORRENTINO, Carlo. Oxidative stress and age-related tumors. **Antioxidants**, v. 13, n. 9, p. 1109, 2024.

DOKOSHI, Tatsuya et al. Hyaluronan degradation by Cemip regulates host defense against Staphylococcus aureus skin infection. **Cell reports**, v. 30, n. 1, p. 61-68. e4, 2020.

FENG, Yuting et al. Geometric constraint-triggered collagen expression mediates bacterial-host adhesion. **Nature Communications**, v. 14, n. 1, p. 8165, 2023.

FERNÁNDEZ CALDERÓN, María Coronada et al. Biofilm formation and role of other pathogenic factors in the virulence of *Staphylococcus epidermidis* clinical isolates. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 15, p. 1630341, 2025.

FERRAZ HELENE, Luisa Caroline; KLEPA, Milena Serenato; HUNGRIA, Mariangela. New insights into the taxonomy of bacteria in the genomic era and a case study with rhizobia. **International journal of microbiology**, v. 2022, n. 1, p. 4623713, 2022.

FERREIRA, Thaís L.; EVANGELISTA, Antonio JJ. Mimosa tenuiflora's antimicrobial activity on bacteria and fungi from medical importance: An integrative review. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 6, p. 3399-3406, 2021.

FORMAN, H. J.; ZHANG, H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. **Nature Reviews Drug Discovery**, Londres, v. 20, n. 9, p. 689–709, set. 2021.

FRANÇOIS, Patrice; SCHRENZEL, Jacques; GÖTZ, Friedrich. Biology and regulation of staphylococcal biofilm. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 6, p. 5218, 2023.

FREITAS, Valéria Bezerra de et al. Armazenamento de sementes de *Mimosa ophthalmocentra* Mart. Ex. Benth em diferentes embalagens e ambientes no Cariri Paraibano. 2022.

GANEM, Khalil Ali et al. Mapeamento da vegetação da caatinga a partir de dados ópticos de observação da terra—oportunidades e desafios. **Revista Brasileira de Cartografia**, v. 72, p. 829-854, 2020.

GAO, S. et al. Bacterial capsules: occurrence, mechanism, and function. **npj Biofilms and Microbiomes**, [s.l.], v. 10, n. 1, p. 21, 13 mar. 2024.

GERASSIMOV, Daniil S. Great Short History of Microbiology Development as a Science. **arXiv preprint arXiv:2505.09658**, 2025.

GHAREIB, Mohamed Medhat et al. Evaluation of chlorhexidine and povidone iodine activity against biofilm forming Staphylococcus epidermidis clinical isolates. **Microbes and Infectious Diseases**, v. 5, n. 1, p. 190-200, 2024.

GUEST, Randi L.; SILHAVY, Thomas J. Cracking outer membrane biogenesis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research**, v. 1870, n. 2, p. 119405, 2023.

GULLO, Fernanda P. et al. Antifungal activity of maytenin and pristimerin. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, n. 1, p. 340787, 2012.

HAJAM, Irshad Ahmed; LIU, George Y. Linking S. aureus Immune Evasion Mechanisms to Staphylococcal Vaccine Failures. **Antibiotics**, v. 13, n. 5, p. 410, 2024.

HALLIWELL, Barry. Understanding mechanisms of antioxidant action in health and disease. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 1, p. 13-33, 2024.

HERNANDEZ, Christopher et al. Mimosa tenuiflora aqueous extract: Role of condensed tannins in anti-aflatoxin B1 activity in Aspergillus flavus. **Toxins**, v. 13, n. 6, p. 391, 2021.

HIDALGO, Beatriz Acuña et al. Decomposing virulence to understand bacterial clearance in persistent infections. **Nature communications**, v. 13, n. 1, p. 5023, 2022.

HISIROVÁ, Simona et al. Resistance Genes and Virulence Factor Genes in Coagulase-Negative and Positive Staphylococci of the Staphylococcus intermedius Group (SIG) Isolated from the Dog Skin. **Microorganisms**, v. 13, n. 4, p. 735, 2025.

HOU, Kaijian et al. Microbiota in health and diseases. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 7, n. 1, p. 135, 2022.

HONG, Yuhang et al. Sinalização de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo: regulação transcricional e evolução. **Antioxidantes**, v. 13, n. 3, p. 312, 2024.

HOWES, Melanie-Jayne R. et al. Molecules from nature: Reconciling biodiversity conservation and global healthcare imperatives for sustainable use of medicinal plants and fungi. **Plants, People, Planet**, v. 2, n. 5, p. 463-481, 2020.

HSIEH, Samantha A.; ALLEN, Paul M. Immunomodulatory roles of polysaccharide capsules in the intestine. **Frontiers in immunology**, v. 11, p. 690, 2020.

HU, Yibao et al. Crosstalk of ferroptosis and oxidative stress in infectious diseases. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, p. 1315935, 2023.

JO, Du-Min et al. Green Medicine: Advancing Antimicrobial Solutions with Diverse Terrestrial and Marine Plant-Derived Compounds. **Processes**, v. 12, n. 11, p. 2316, 2024.

JOFFRE, Jérémie; HELLMAN, Judith. Oxidative stress and endothelial dysfunction in sepsis and acute inflammation. **Antioxidants & redox signaling**, v. 35, n. 15, p. 1291-1307, 2021.

JOMOVA, Klaudia et al. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: Antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants. **Archives of Toxicology**, v. 98, n. 5, p. 1323-1367, 2024.

JORDÃO, Lucas Sá Barreto et al. New Species of Mimosa (Leguminosae) from Brazil. **Systematic Botany**, v. 46, n. 2, p. 339-351, 2021.

KAUFFMANN, Angélica Correa; CASTRO, Vinicius Silva. Phenolic compounds in bacterial inactivation: a perspective from Brazil. **Antibiotics**, v. 12, n. 4, p. 645, 2023.

KELLGREN, Therese et al. Completed genome and emergence scenario of the multidrug-resistant nosocomial pathogen *Staphylococcus epidermidis* ST215. **BMC microbiology**, v. 24, n. 1, p. 215, 2024.

KHAN, Ameer et al. Plant secondary metabolites—Central regulators against abiotic and biotic stresses. **Metabolites**, v. 15, n. 4, p. 276, 2025.

KIKUCHI-UEDA, Takane et al. *Acinetobacter baumannii* los regulate the expression of inflammatory cytokine genes and proteins in human mast cells. **Pathogens**, v. 10, n. 3, p. 290, 2021.

KLEPA, Milena Serenato et al. Molecular diversity of rhizobia-nodulating native *Mimosa* of Brazilian protected areas. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 9, p. 5533-5545, 2021.

KRAČUN, Damir et al. NADPH oxidases: redox regulation of cell homeostasis and disease. **Physiological reviews**, v. 105, n. 3, p. 1291-1428, 2025.

KUMAR, Sumit et al. Role of plant secondary metabolites in defence and transcriptional regulation in response to biotic stress. **Plant stress**, v. 8, p. 100154, 2023.

LI, Danyang; WU, Minghua. Pattern recognition receptors in health and diseases. **Signal transduction and targeted therapy**, v. 6, n. 1, p. 291, 2021.

LI, H., et al. Antioxidant properties in vitro and total phenolic contents in methanol extracts from medicinal plants. **LWT-Food Science and Technology**, v. 41, n. 3, p. 385-390, 2008.

LI, Pengwei; CHANG, Mingxian. Roles of PRR-mediated signaling pathways in the regulation of oxidative stress and inflammatory diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 14, p. 7688, 2021.

LIU, Jiatong et al. Biomateriais de eliminação de espécies reativas de oxigênio (ROS) para doenças anti-inflamatórias: do mecanismo à terapia. **Revista de hematologia e oncologia**, v. 16, n. 1, p. 116, 2023.

LIU, Shiyu et al. ROS fine-tunes the function and fate of immune cells. **International Immunopharmacology**, v. 119, p. 110069, 2023.

LIYANARACHI, Kristin Vardheim et al. Incidence, recurring admissions and mortality of severe bacterial infections and sepsis over a 22-year period in the population-based HUNT study. **PloS one**, v. 17, n. 7, p. e0271263, 2022.

LUNA, Ewerton Moraes et al. Antioxidant potential of the Caatinga flora. **Phytomedicine Plus**, v. 2, n. 2, p. 100240, 2022.

MAISONNEUVE, Lucie; MANOURY, Bénédicte. In Vitro and In Vivo Assays to Evaluate Dendritic Cell Phagocytic Capacity. In: **Dendritic Cells: Methods and Protocols**. New York, NY: Springer US, 2023. p. 279-288.

MA, Sicong et al. Cellular metabolism regulates the differentiation and function of T-cell subsets. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 21, n. 5, p. 419-435, 2024.

MACKINNON, M. C. et al. Evaluation of the health and healthcare system burden due to antimicrobial-resistant Escherichia coli infections in humans: a systematic review and meta-analysis. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 9, p. 1-22, 2020.

MADHAIYAN, Munusamy; WIRTH, Joseph S.; SARAVANAN, Venkatakrishnan Sivaraj. Phylogenomic analyses of the Staphylococcaceae family suggest the reclassification of five species within the genus Staphylococcus as heterotypic synonyms, the

promotion of five subspecies to novel species, the taxonomic reassignment of five *Staphylococcus* species to *Mammaliicoccus* gen. nov., and the formal assignment of *Nosocomiicoccus* to the family *Staphylococcaceae*. **International journal of systematic and evolutionary microbiology**, v. 70, n. 11, p. 5926-5936, 2020.

MAJEED, Ismat et al. A comprehensive review of the ethnotraditional uses and biological and pharmacological potential of the genus *mimosa*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 14, p. 7463, 2021.

MANDAL, Ashok Kumar et al. In Vitro Antioxidant and Antimicrobial Potency of *Mimosa pudica* of Nepalese Terai Region: Insight into L-Mimosine as an Antibacterial Agent. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, n. 1, p. 6790314, 2022.

MARIANO, Bruno Fabio et al. Avaliação de diferentes tratamentos pré-germinativos e biometria em sementes de *Mimosa ophtalmocentra* Mart. ex Benth. 2025.

MAWUKO, Courage Venunye et al. Antibacterial efficacy of *Mimosa pudica* against selected human pathogens: A comprehensive study. 2025.

MICHELS, Ricarda et al. Update on coagulase-negative staphylococci—what the clinician should know. **Microorganisms**, v. 9, n. 4, p. 830, 2021.

MIRZAEI, Rasoul et al. The issue beyond resistance: Methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* biofilm formation is induced by subinhibitory concentrations of cloxacillin, cefazolin, and clindamycin. **PLoS One**, v. 17, n. 11, p. e0277287, 2022.

MODAK, Safa et al. A Comprehensive Phenotypic Characterization of Biofilm-Producing Coagulase-Negative Staphylococci: Elucidating the Complexities of Antimicrobial Resistance and Susceptibility. **Cureus**, v. 17, n. 2, 2025.

MORIS, Vivien et al. What is the best technic to dislodge *Staphylococcus epidermidis* biofilm on medical implants?. **BMC microbiology**, v. 22, n. 1, p. 192, 2022.

MORRIS, Gerwyn et al. Redox regulation of the immune response. **Cellular & Molecular Immunology**, v. 19, n. 10, p. 1079-1101, 2022.

MOUSA, Hani S.; JONES, Joanne L. The Yin and Yang of intracellular reactive oxygen species following T-cell activation. **Brain**, v. 144, n. 10, p. 2909-2911, 2021.

MUNTEANU, Constantin et al. Homeostase redox, microbiota intestinal e epigenética em doenças neurodegenerativas: uma revisão sistemática. **Antioxidantes**, v. 13, n. 9, p. 1062, 2024.

MURRAY, Christopher JL et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

MURI, Jonathan; KOPF, Manfred. Redox regulation of immunometabolism. **Nature Reviews Immunology**, v. 21, n. 6, p. 363-381, 2021.

NAGARAJ, et al. Separation and Optimisation of a Sucrose Density Gradient Centrifugation Protocol for Isolation of Peripheral Blood Mononuclear Cells (PBMC). **Asian Journal of Research in Biochemistry**, v. 3, n. 2, p. 1-4, 2018.

NOURI, Fatemeh et al. Prevalence of common nosocomial infections and evaluation of antibiotic resistance patterns in patients with secondary infections in Hamadan, Iran. **Infection and drug resistance**, p. 2365-2374, 2020.

OLIVEIRA, Ana S.; SARAIVA, Lúcia M.; CARVALHO, Sandra M. *Staphylococcus epidermidis* biofilms undergo metabolic and matrix remodeling under nitrosative stress. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1200923, 2023.

OLIVEIRA, Ygor Lucena Cabral et al. Antimicrobial activity and phytochemical screening of *Buchenavia tetraphylla* (Aubl.) RA Howard (Combretaceae: Combretaceae). **The Scientific World Journal**, v. 2012, 2012.

PALMA, Monique. A influência da teoria miasmática na construção do Hospital Geral de Santo António no Porto, século XIX. **História, Ciências, Saúde-Manguinhos**, v. 31, p. e2024053, 2024.

PASQUINA-LEMONCHE, L. et al. The architecture of the Gram-positive bacterial cell wall. **Nature**, v. 582, n. 7811, p. 294-297, 2020.

PECORARO, Camilla et al. Recent developments in the inhibition of bacterial adhesion as promising anti-virulence strategy. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 5, p. 4872, 2023.

PEREIRA, Fillipe de Oliveira; TEIXEIRA, Anna Paula de Castro; DE MEDEIROS, Francinalva Dantas. Do essential oils from plants occurring in the Brazilian Caatinga biome present antifungal potential against dermatophytoses? A systematic review. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 18, p. 6559-6578, 2021.

PÉREZ-GONZÁLEZ, Mariana Zuleima; JIMÉNEZ-ARELLANES, María Adelina. Biotechnological processes to obtain bioactive secondary metabolites from some Mexican medicinal plants. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 16, p. 6257-6274, 2021.

PÉREZ-FLORES, Jesús Guadalupe et al. Plant antimicrobial compounds and their mechanisms of action on spoilage and pathogenic bacteria: A bibliometric study and literature review. **Applied Sciences**, v. 15, n. 7, p. 3516, 2025.

PRASAD, Ankush et al. Free radical-mediated protein radical formation in differentiating monocytes. **International journal of molecular sciences**, v. 22, n. 18, p. 9963, 2021.

PRASAD, Sujata et al. Gut redox and microbiome: charting the roadmap to T-cell regulation. **Frontiers in immunology**, v. 15, p. 1387903, 2024.

PREAU, Sebastien et al. Disfunção energética na sepse: uma revisão narrativa. **Annals of Intensive Care** , v. 11, p. 1-21, 2021.

PRIETO, P.; et al. Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. **Analytical biochemistry**, v. 269, n. 2, p. 337-341, 1999.

POOJA, Gori; SHWETA, Singh; PATEL, Pratixa. Oxidative stress and free radicals in disease pathogenesis: A review. **Discover Medicine**, v. 2, n. 1, p. 104, 2025.

POUGET, Cassandra et al. Effect of antibiotic exposure on Staphylococcus epidermidis responsible for catheter-related bacteremia. **International journal of molecular sciences**, v. 24, n. 2, p. 1547, 2023.

RAMAROSON, Marie-Louisa et al. Role of phenylpropanoids and flavonoids in plant resistance to pests and diseases. **Molecules**, v. 27, n. 23, p. 8371, 2022.

RAZA, Taqi et al. Unraveling the potential of microbes in decomposition of organic matter and release of carbon in the ecosystem. **Journal of Environmental Management**, v. 344, p. 118529, 2023.

RAINA, Satish. Lipopolysaccharides: Regulated Biosynthesis and Structural Diversity. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 8, p. 7498, 2023.

RIO-TINTO, A. et al. Increase in methicillin-resistant Staphylococcus spp. colonization among pregnant individuals during COVID-19 pandemic. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 14961, 2024.

RIZWAN, Komal et al. Phytochemistry and diverse pharmacology of genus mimosa: a review. **Biomolecules**, v. 12, n. 1, p. 83, 2022.

RUMBAUGH, Kendra P.; SAUER, Karin. Biofilm dispersion. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 10, p. 571-586, 2020.

SAFRIANI, Novi et al. Immunomodulatory and antioxidant activities of select Indonesian vegetables, herbs, and spices on human lymphocytes. **International Journal of Food Science**, v. 2021, n. 1, p. 6340476, 2021.

SALAM, Uzma et al. Plant metabolomics: an overview of the role of primary and secondary metabolites against different environmental stress factors. **Life**, v. 13, n. 3, p. 706, 2023.

SAUER, Karin et al. The biofilm life cycle: expanding the conceptual model of biofilm formation. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 10, p. 608-620, 2022.

SATI, Hatim et al. The WHO Bacterial Priority Pathogens List 2024: a prioritisation study to guide research, development, and public health strategies against antimicrobial resistance. **The Lancet infectious diseases**, 2025.

SCHULZE, Adina et al. Biofilms by bacterial human pathogens: Clinical relevance-development, composition and regulation-therapeutical strategies. **Microbial Cell**, v. 8, n. 2, p. 28, 2021.

SERRA, Nicola et al. Staphylococcus aureus and coagulase-negative staphylococci from bloodstream infections: frequency of occurrence and antimicrobial resistance, 2018–2021. **Life**, v. 13, n. 6, p. 1356, 2023.

SHADAN, Afreen et al. Deciphering the virulence factors, regulation, and immune response to *Acinetobacter baumannii* infection. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1053968, 2023.

SHEEHAN, J. R.; SADLIER, C.; O'BRIEN, B. Bacterial endotoxins and exotoxins in intensive care medicine. **BJA education**, v. 22, n. 6, p. 224-230, 2022.

SHI, Zhenfeng et al. A comprehensive overview of the antibiotics approved in the last two decades: retrospects and prospects. **Molecules**, v. 28, n. 4, p. 1762, 2023.

SHUKLA, Kavan; ODEDRA, Kunal; JADEJA, B. A Evaluation of the optimal extraction method between hot and cold extraction for *Plumeria pudica* Jacq., 2025.

SICILIANO, Valentina et al. Difficult-to-treat pathogens: a review on the management of multidrug-resistant *Staphylococcus epidermidis*. **Life**, v. 13, n. 5, p. 1126, 2023.

SIES, Helmut; JONES, Dean P. Reactive oxygen species (ROS) as pleiotropic physiological signalling agents. **Nature reviews Molecular cell biology**, v. 21, n. 7, p. 363-383, 2020.

SIES, Helmut; MAILLOUX, Ryan J.; JAKOB, Ursula. Fundamentals of redox regulation in biology. **Nature Reviews Molecular Cell Biology**, v. 25, n. 9, p. 701-719, 2024.

SIGUDU, Themba T.; OGUTTU, James W.; QEKWANA, Daniel N. Prevalence of *Staphylococcus* spp. from human specimens submitted to diagnostic laboratories in South Africa, 2012–2017. **Southern African Journal of Infectious Diseases**, v. 38, n. 1, p. 477, 2023.

SILVA, Viviane Alexandre da et al. Superação de dormência em sementes de *Mimosa ophthalmocentra* Mart. Ex Benth. Durante o armazenamento. 2023.

SILVA, Nathália Cristina Cirone et al. Virulence and antimicrobial resistance genes detected in *Staphylococcus* spp. isolated from clinical and non-clinical mastitis using whole-genome sequencing. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 45, n. 2, p. 393-410, 2024.

SIMONSON, Mathilde; SIMONSON, Thomas; NOBÉCOURT, Estelle. An overview of basic pathophysiological interactions between gut bacteria and their host. **Frontiers in Nutrition**, v. 12, p. 1565609, 2025.

SOARES, Caroline Leal Rodrigues et al. Biochemical aspects of the inflammatory process: A narrative review. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 168, p. 115764, 2023.

SOBRINHO, Antonio Carlos Nogueira et al. Chemical composition, antioxidant, antifungal and hemolytic activities of essential oil from *Baccharis trinervis* (Lam.) Pers. (Asteraceae). **Industrial Crops and Products**, v. 84, p. 108-115, 2016.

SONI, Jyoti; SINHA, Sristi; PANDEY, Rajesh. Understanding bacterial pathogenicity: a closer look at the journey of harmful microbes. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, p. 1370818, 2024.

SOUZA, Cleyton dos Santos. Miniestaquia de *Mimosa tenuiflora* (Jurema preta), *Piptadenia retusa* (Jurema branca) e *Mimosa ophthalmocentra* (Jurema de embira). 2022.

SOUZA, Zion N.; CÓRDULA, Carolina R.; CAVALCANTI, Isabella MF. The potential usage of Caatinga natural products against multi-drug-resistant bacteria. **Fitoterapia**, v. 172, p. 105752, 2024.

SUN, Lizhe et al. Innate-adaptive immunity interplay and redox regulation in immune response. **Redox biology**, v. 37, p. 101759, 2020.

SUN, Jiawei et al. Physical properties of the bacterial outer membrane. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 4, p. 236-248, 2022

SUN, Shicai et al. Impact of extraction techniques on phytochemical composition and bioactivity of natural product mixtures. **Frontiers in Pharmacology**, v. 16, p. 1615338, 2025.

STAN, Diana et al. Natural compounds with antimicrobial and antiviral effect and nanocarriers used for their transportation. **Frontiers in pharmacology**, v. 12, p. 723233, 2021.

TANG, Jiandong et al. Secondary metabolites with antioxidant and antimicrobial activities from *Camellia fascicularis*. **Current Issues in Molecular Biology**, v. 46, n. 7, p. 6769-6782, 2024.

TENORE, G. C. *et al.* Antioxidant peptides from “Mozzarella di Bufala Campana DOP” after simulated gastrointestinal digestion: In vitro intestinal protection, bioavailability, and anti-haemolytic capacity. **Journal of Functional Foods**, v. 15, p. 365-375, 2015.

TORTORA, Gerard J. *et al.* **Microbiologia**. Artmed Editora, 2024.

TRIPATHI, Nishant; SAPRA, Amit. Gram staining. 2020.

TORRENS, Gabriel; CAVA, Felipe. Mechanisms conferring bacterial cell wall variability and adaptivity. **Biochemical Society Transactions**, v. 52, n. 5, p. 1981-1993, 2024.

TSOTETSI, Lerato *et al.* Isolamento e identificação de bactérias termofílicas produtoras de xilanase a partir de pilhas de compostagem e otimização da produção de xilanase. **Jornal de Pesquisa em Biotecnologia**, v. 11, 2020.

ULUCAY, Orhan; GORMEZ, Arzu; OZIC, Cem. Identification, characterization and hydrolase producing performance of thermophilic bacteria: geothermal hot springs in the Eastern and Southeastern Anatolia Regions of Turkey. **Antonie van Leeuwenhoek**, p. 1-18, 2022.

ULUÇAY, Orhan. Microorganisms and Diversity of Bacteria. **Research on Mathematics and Science. Özgür Publications**, 2023.

VACA, Diana J. *et al.* Interaction with the host: the role of fibronectin and extracellular matrix proteins in the adhesion of Gram-negative bacteria. **Medical microbiology and immunology**, v. 209, n. 3, p. 277-299, 2020.

VADILLO-RODRÍGUEZ, Virginia *et al.* Anti-biofilm perspectives of propolis against staphylococcus epidermidis infections. **Biomolecules**, v. 14, n. 7, p. 779, 2024.

VAN TEESELING, Muriel CF; DE PEDRO, Miguel A.; CAVA, Felipe. Determinants of bacterial morphology: from fundamentals to possibilities for antimicrobial targeting. **Frontiers in microbiology**, v. 8, p. 1264, 2017.

VOJDANI, Aristo et al. Natural killer cells and cytotoxic T cells: complementary partners against microorganisms and cancer. **Microorganisms**, v. 12, n. 1, p. 230, 2024.

WANG, Min et al. Ativação e disfunção endotelial induzida por lipopolissacarídeos bacterianos: um novo paradigma preditivo e terapêutico para sepse. **Revista Europeia de Pesquisa Médica**, v. 28, n. 1, p. 339, 2023.

WANG, Ruyuan et al. The interaction of innate immune and adaptive immune system. **MedComm**, v. 5, n. 10, p. e714, 2024.

WAWROSCH, Christoph; ZOTCHEV, Sergey B. Production of bioactive plant secondary metabolites through in vitro technologies—status and outlook. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 105, n. 18, p. 6649-6668, 2021.

WOISKY, R. G.; SALATINO, A. Analysis of propolis: some parameters and procedures for chemical quality control. **Journal of apicultural research**, v. 37, n. 2, p. 99-105, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global research agenda for antimicrobial resistance in human health. 2024.

YUAN, Ganjun et al. Antibacterial activity and mechanism of plant flavonoids to gram-positive bacteria predicted from their lipophilicities. **Scientific reports**, v. 11, n. 1, p. 10471, 2021.

ZALEWSKA, Adriana et al. Epidemiological analysis of antimicrobial resistance in *Staphylococcus epidermidis* in Scotland, 2014–2018. **Microbial Drug Resistance**, v. 27, n. 4, p. 485-491, 2021.

ZHANG, Chi et al. Burden of infectious diseases and bacterial antimicrobial resistance in China: a systematic analysis for the global burden of disease study 2019. **The Lancet Regional Health–Western Pacific**, v. 43, 2024.

ZHANG, Zhijin et al. Research Progress on the Antibacterial Activity of Natural Flavonoids. **Antibiotics**, v. 14, n. 4, p. 334, 2025.

ZONG, Yao et al. Disfunção mitocondrial: mecanismos e avanços na terapia. **Transdução de sinal e terapia direcionada**, v. 9, n. 1, p. 124, 2024.