

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MURILO JOVINO DE ALENCAR

**AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS ETANÓLICOS DAS CASCAS
DE *Stryphnodendron rotundifolium* (Marth) E *Myracrodruon urundeuva* (fr. All)
FRENTE A BIOFILMES**

Juazeiro do Norte – CE
2018

MURILO JOVINO DE ALENCAR

**AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS ETANÓLICOS DAS CASCAS
DE *Stryphnodendron rotundifolium* (Marth) E *Myracrodruon urundeuva* (fr. All)
FRENTE A BIOFILMES**

Artigo científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dra. Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues

JUAZEIRO DO NORTE-CEARÁ

2018

MURILO JOVINO DE ALENCAR

**AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS ETANÓLICOS DAS CASCAS
DE *Stryphnodendron rotundifolium* (Marth) E *Myracrodruon urundeuva* (fr. All)
FRENTE A BIOFILMES**

Artigo científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção parcial do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Dra. Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dra. Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues (UNILEÃO)
Orientador

Prof. Dr. Aracélia Viana Colares (UNILEÃO)
Examinador I

Prof. Esp. Rakel Olinda Macedo da Silva (UNILEÃO)
Examinador II

**AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS ETANÓLICOS DAS CASCAS
DE *Stryphnodendron rotundifolium* (Marth) E *Myracrodrun urundeava* (fr. All)
FRENTE A BIOFILMES**

Murilo Jovino De Alencar¹; Fabiola Fernandes Galvão Rodrigues²

RESUMO

O objetivo do presente trabalho foi avaliar a atividade antimicrobiana dos extratos etanólicos das cascas da *Stryphnodendron rotundifolium* Marth e *Myracrodrun urundeava* fr. All frente ao biofilme multiespecies. Os extratos, foram preparados a partir de 500g das cascas secas, previamente triturados e submetidos a extração exaustiva a frio com etanol por 48 h. Após esse período o solvente foi destilado em rotaevaporador para obtenção do extrato bruto e calculado o rendimento. A atividade antimicrobiana foi realizada frete ao fungo *Candida albicans* e a bactéria *Streptococcus mutans* e frente ao biofilme multiespecie composto pelos dois microrganismos avaliados através da técnica de microdiluição. Os testes de sensibilidade apresentaram valores da CIM semelhantes para todos os microrganismos testados. Estudos já demonstraram o potencial antimicrobiano de diversos produtos extraídos da *M. urundeava*.e um efeito de sinergismo da *S. rotundifolium* Esse potencial se deve principalmente, a presença de metabolitos secundários que atuam na proteção natural do das plantas. Constatou-se que os extratos etenolicos das cascas de *S. rotundifolium* e *M. urundeava* não possuem atividade antimicrobiana nas concentrações testadas. Os resultados obtidos frente às cepas testadas, fazendo-se necessários, novos estudos que busquem elucidar o potencial antimicrobiano destas plantas.

Palavras-chaves: Biofilmes, *Myracrodrun urundelva*, *Stryphnodendron rotundifolium*

**ANTIMICROBIAL EVALUATION OF THE ETHANOLIC EXTRACTS OF THE
SITES OF *Stryphnodendron rotundifolium* (Marth) E *Myracrodrun urundeava* (fr. All)
FRONT A BIOFILMES**

ABSTRACT

The objective of the present work was to evaluate the antimicrobial activity of the ethanolic extracts from the barks of *Stryphnodendron rotundifolium* Marth and *Myracrodrun urundeava* fr. All in front of the multispecies biofilm. The extracts were prepared from 500g of the dried husks, previously comminuted and subjected to cold exhaustive extraction with ethanol for 48 h. After this time the solvent was distilled in a rotary evaporator to obtain the crude extract and the yield was calculated. The antimicrobial activity was carried out to the fungus *Candida albicans* and the bacterium *Streptococcus mutans* and to the multispecies biofilm composed by the two microorganisms evaluated through the microdilution technique. Sensitivity tests showed similar MIC values for all tested microorganisms. Studies have already demonstrated the antimicrobial potential of several products extracted from *M. urundeava* and a synergistic effect of *S. rotundifolium* This potential is mainly due to the presence of secondary metabolites that act in the natural protection of plants. It was observed that the ethenolic extracts of *S. rotundifolium* and *M. urundeava* barks do not have antimicrobial activity at the concentrations tested. The results obtained against the strains tested, making necessary, new studies that seek to elucidate the antimicrobial potential of these plants.

Keywords: Biofilms, *Myracrodrun urundelva*, *Stryphnodendron rotundifolium*

¹ Discente do curso de Biomedicina, muri.loalencar11@gmail.com, Centro universitário Leão Sampaio

² Docente do curso de biomedicina, fabiola@leaosampaio.edu.br, Centro universitário Leão Sampaio

1 INTRODUÇÃO

Os biofilmes são caracterizados por uma comunidade de microrganismos contido em uma matriz extracelular complexa que se aderem a superfícies bióticas e abióticas. As células presentes em biofilmes apresentam uma resistência elevada quando se trata de antibióticos convencionais, por conta da sua difusão lenta sobre as camadas do biofilme (COSTA et al., 2014; VERAS, 2011).

O fungo *Candida* é uma espécie do tipo oportunista, está presente frequentemente na microbiota humana. A espécie *C.albicans* por conta da sua capacidade de ocasionar infecções tanto superficiais como sistêmicas é a espécie responsável por maior número de morbidade e mortalidade em indivíduos infectados por fungos que se encontram Hospitalizados (BRAGRA et al., 2017).

Este fungo tem capacidade de formar biofilmes compostos por um complexo de células planctônicas, pseudo-hifas e hifas envoltas por uma matriz extracelular. Os biofilmes apresentam grande resistência aos tratamentos à base de antifúngicos convencionais, isso pois a matriz extracelular impossibilita a difusão completa dos fármacos (BRAGA et al., 2017).

Bacterias do tipo *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* e outras espécies de estreptococos bucais do grupo mutans são capazes de produzir enzimas denominadas glicosiltransferases, que hidrolizam a sacarose da dieta em glicose e frutose, e unem os resíduos de glicose entre si por meio de ligações glicosídicas para formar glucanos insolúveis permitirão aos microrganismos a capacidade de aderir às superfícies lisas dos dentes e formar a matriz do biofilme (SILVA et al., 2015).

O uso indiscriminado de antibióticos vem ocasionando o aumento da resistência microbiana, a capacidade de seleção de genes pelas bactérias a partir de antibióticos é a principal forma de adquirir essa resistência (SOUZA et al., 2013).

A utilização de produtos naturais na procura por princípios ativos capazes de dar origem a novos fármacos é uma alternativa amplamente estudada frente o problema o problema em questão, a resistência microbiana. Estes vem sendo usados como fonte de subsídio ou ainda medicamentos produzidos a partir de extratos vegetais ou fitoterápicos. As atividades farmacológicas promovidas pelos produtos naturais se devem à produção de metabólitos secundários, que atuam na preservação e defesa da planta (BAKKALI et al., 2008).

A espécie *Myracronduon urundeava* Fr. All popularmente conhecida como aroeira e a *Stryphnodendron rotundifolium* Mart popular barbatimão são plantas amplamente difundidas

na medicina tradicional sendo a *M.urundeuva* utilizada com variadas preparações como lambedores, chás, infusões, sabonetes, extratos e a *S.rotundifolium* para ferimentos, gastrite, inflamação vaginal e infecções (PEREIRA et al., 2014; VANDESMET et al., 2017).

O estudo realizado propôs a busca por uma nova possibilidade de combater biofilmes, já que as espécies vegetais utilizadas apresentam substâncias químicas como taninos e flavanóides que possuem atividade antimicrobiana comprovada (FIGUEREDO et al., 2013).

O objetivo do presente estudo foi avaliar a ação antimicrobiana dos extratos etanólicos de *Stryphnodendron rotundifolium* e *Mart Myracrodruron urundeuva* Fr. All frente a biofilmes multiespecie de *Candida albicans* e *Streptococcus mutans*.

2 MATERIAI E MÉTODOS

2.1 OBTENÇÃO DA AMOSTRA E IDENTIFICAÇÃO BOTÂNICA

A coleta do material vegetal da espécie *S.rotundifolium* foi realizada na Chapada do Araripe na cidade de Crato -CE e da espécie *M.urundeuva* em Ouricuri – PE, consequentemente, foi feita uma exsicata das partes aéreas das plantas em estudo e depositada no Herbário Caririense Dardano Lima da Universidade Regional do Cariri (URCA) para identificação botânica.

2.2 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

Os extratos foram preparados a partir de 500 g das cascas secas, previamente triturados e submetidos a extração exaustiva a frio com etanol por 48 h. Após esse período o solvente foi destilado em rotaevaporador para obtenção do extrato bruto (MATOS, 2009).

2.3 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA.

As linhagens de microrganismos utilizadas foram *Candida albicans* e *Streptococcus mutans*. A cepas bacterianas foram estocadas em ágar *Brain Heart Infusion* (BHI) e o fungo sob meio *Sabouraud*, de forma a conservarem inalteradas todas as suas características bioquímicas e perfil de sensibilidade a antimicrobianos.

Os extratos foram solubilizados inicialmente em água destilada e dimetilsulfóxido (DMSO) de forma a obter-se uma solução estoque de 1024 µg/mL. Os testes foram efetuados em triplicata. Para revelação dos resultados, foi preparada uma solução indicadora de resazurina sódica em água destilada na concentração de 0,01%.

As atividades antimicrobianas dos extratos foram avaliadas utilizando a metodologia de microdiluição em caldo, com base no documento M7-A6 (CLSI/NCCLS 2002). Previamente, as cepas dos microrganismos foram ativadas em meio *Brain Heart Infusion Broth* (BHI) durante 24 h a 35 ± 2 °C. Após este pré-cultivo ocorreu a padronização do inóculo, que consistiu na preparação de suspenções em BHI a 3,8%, com turvação correspondente a 0,5 da Escala McFarland (1×10^8 UFC/mL). Em seguida essas suspenções foram diluídas até 1×10^6 UFC/ mL em caldo BHI a 10%, e volumes de 100 µL foram então homogeneizados em placa de microdiluição com 96 poços, acrescido de diferentes concentrações dos extratos separadamente e em conjunto, resultando num inóculo final de 5×10^5 UFC/mL (CLSI/NCCLS,2002).

Após a incubação, 20 µL da solução indicadora foram adicionados em cada cavidade e as placas passaram por um período de incubação de 1 hora em temperatura ambiente. Ao final do período, a leitura foi feita baseada na coloração dos poços, sendo que os azuis indicam ausência de crescimento e os róseos indicam crescimento (MANN; MARKHAN, 1998; PALOMINO et al., 2002).

2.3.1 Avaliação da inibição de biofilmes e preparo do inóculo

Para determinação do efeito da inibição do biofilme foram empregadas cepas de *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* que foram inoculadas empregando-se como meio de cultura o caldo BHI e *Sabouraud*, respectivamente.

Após feita a suspenção dos microrganismos, 100 µL da mesma foram homogeneizados nos poços da placa de microdiluição, acrescido de diferentes concentrações dos extratos usados separadamente e em conjunto. Após a incubação, 20 µL da solução indicadora foram adicionados em cada cavidade e as placas passaram por um período de incubação de 1 hora em temperatura ambiente. Ao final do período, a leitura foi realizada.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na avaliação da atividade antimicrobiana do EEMU (extrato etanólico da casca de *M. urundeuva*) e EESR (extrato etanólico de *S. rotundifolium*) observou-se que não possuem capacidade inibitórias sobre os microrganismos testados, conforme mostrado nas tabelas 1,2 e 3.

Tabela 1. Concentração inibitória mínima do EEMU frente aos microrganismos.

Espécies	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida albicans</i>	≥ 1024
<i>Streptococcus mutans</i>	≥ 1024
Biofilmes multiespecie de <i>C. albicans</i> e <i>S. mutans</i>	≥ 1024

De acordo com a Tabela 1, os testes de sensibilidade para todos os microrganismos e os valores da CIM dos extratos obtiveram valores de $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$. Além disso, todos os controles apresentaram o padrão de crescimento esperado.

Os resultados apresentam divergências quando se refere ao extrato da *M. urundeuva* que comprovadamente contém atividade antifúngica e antibacteriana obtidos nos estudos de Alves et al. (2009).

Estudo conduzido por Sá et al. (2009) demonstrou que lectinas extraídas da entrecasca da *M. urundeuva*, possuem atividade antifúngica, essa propriedade está ligada à interferência das lectinas nos esporos germinativos, provavelmente em uma fase inicial do processo, em um estagio que precede a germinação (LIS; SHARON, 1980; SÁ et al., 2009). Extratos produzidos a partir das folhas de *M. urundeuva* também apresentaram atividade antifúngica contra estirpes de *Colletotrichum gloeosporioides* e *Corynespora cassiicola*, reduzindo em até 100% o crescimento fúngico (NARUZAWA; PAPA, 2011). Demonstrando assim que várias frações de extratos de variadas partes da planta possuem atividade antifúngica, porém o extrato etanólico da casca da *M. urundeuva* com as concentrações utilizadas no presente estudo não obteve resultado.

Tabela 2. Concentração inibitória mínima do EESR frente aos microrganismos.

Espécies	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
<i>Candida albicans</i>	≥ 1024
<i>Streptococcus mutans</i>	≥ 1024

Biofilme multiespécie de <i>C. albicans</i> e <i>S. mutans</i>	≥ 1024
--	-------------

De acordo com a Tabela 2 o resultado do obtido com o extrato de *S. rotundifolium* foi compatível com estudos de Oliveira.(2010) onde a espécie apresenta resultados antimicrobianos restritos apenas com seu extrato hidroalcoólico, mas a espécie apresenta capacidade moduladora eficiente, por isso foi utilizada em conjunto com o extrato da *M. urundeava*, por sua vez não obteve um resultado eficaz.

Tabela 3. Concentração inibitória mínima dos EEMU e EESR em conjunto frente ao biofilme.

Espécies	CIM ($\mu\text{g/mL}$)
Biofilme multiespecie de <i>C. albicans</i> e <i>S. mutans</i>	≥ 1024

Na Tabela 3 foi observado que não ocorreu inibição do biofilme. Menezes et al. (2010) demonstraram que o extrato aquoso da *M. urundeava* teve um efeito estatisticamente significativo sobre espécie de *Streptococcus mutans* em biofilme oral, desenvolvido em ratos, diminuindo a população de microrganismos cariogênica. Porem novamente o extrato da casca do presente estudo não obeteve resultado relevante frente a esse microrganismo.

Nos testes de sensibilidade para todos os microrganismos os valores da CIM dos extratos obtiveram valores de 1024 $\mu\text{g/mL}$. Além disso, todos os controles apresentaram o padrão de crescimento esperado.

Os ensaios para análise da ação antimicrobiana mostraram que os extratos etanólicos de *M. urundeava* (EEMU) e *S. rotundifolium* (EESR) não apresentaram eficácia contra os microrganismos utilizados nesse estudo. Os resultados apresentam divergências quando se refere ao extrato da *M. urundeava* que comprovadamente contem atividade antifúngica.

Considerando infecções causadas por leveduras, a espécie *C. albicans* é a mais frequentemente isolada em infecções fúngicas sistêmicas ou oportunistas, apresentando também capacidade de formar biofilmes. (BRAGA et al., 2017; COLOMBO et al., 2013; PFALLER et al., 2010).

Espécies do gênero *Candida*, como *C. albicans*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* são consideradas constituintes da microbiota da pele, mucosas oral, vaginal, intestinal e do trato respiratório superior dos seres humanos. Porém, apesar de fazerem parte da microbiota do homem, esses microrganismos tem a capacidade de causar infecções locais ou mesmo

sistêmicas quando ocorrem desequilíbrios na relação parasita-hospedeiro (HOFFMANN et al., 2013; NGUYEN; VISCOGLIOSI; DELHAES, 2015). Dentre os fatores de risco associados a candidíase, destacam-se o uso de cateteres intravenosos a longo prazo, períodos duradouros de hospitalização, imunossupressão por doença sistêmica ou terapias imunossupressoras (EGGIMANN et al., 2015; SILVA; DÍAZ; FEBRÉ, 2012).

Por conta de que os fungos serem organismos eucariontes, os recursos terapêuticos disponíveis no combate desses microrganismos são bastante escassos (SCORZONI et al., 2016). A literatura afirma ainda, que a resistência adquirida por espécies fúngicas, como *Candida* spp., é rara quando comparada a resistências adquiridas por bactérias, mas que quando esta ocorre é associada principalmente ao uso de antifúngicos em terapias profiláticas de longa duração (PFALLER, 2012). As espécies de *Candida* exibem diferentes graus de resistência aos antifúngicos utilizados na prática clínica. Por exemplo, enquanto *C. krusei* é intrinsecamente resistente ao fluconazol, a resistência primária ao fluconazol é menor para *C. albicans* (1,4 % - 4 %), *C. parapsilosis* (1% – 7,5%) e *C. tropicalis* (4,1% - 22 %) (GONÇALVES et al., 2016).

O surgimento de novas cepas bacterianas multirresistentes ao longo dos últimos anos, provocou o aumento dos casos de mortalidade e morbidade, além de elevação nos custos do tratamento farmacológico das infecções microbianas (COUTINHO; CORDEIRO; BRINGEL, 2005). Tal quadro, tornou a pesquisa de novos compostos bioativos alvo de grande interesse científico na busca de alternativas terapêuticas para as infecções microbianas (MATIAS et al., 2010).

De acordo com o estudo apresentado por Veras (2011) as células presentes em biofilmes elevam bastante sua resistência a produtos agressores. A utilização dos extratos em conjunto frente ao biofilme multiespecie foi uma alternativa de combater essa resistência, mas não houve resultado significativo.

A atividade antimicrobiana de *M. urundeuva* está relacionada, principalmente, com a presença de alguns metabólitos secundários, já tendo sido descrito comprovada a efetividade antimicrobiana de alguns destes (BANDEIRA, 2002; CARVALHO et al., 2017; CECÍLIO et al., 2016). A exemplo desses metabólitos, pode-se citar os taninos, que possuem características antimicrobianas e parecem estar associados com a hidrólise de uma ligação éster do ácido gálico, atuando na defesa natural do vegetal contra as infecções microbianas composto esse também apresentado no metabolismo secundário da *S. rotundifolium* (MATIAS et al., 2010; VANDESMET et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2011; COSTA et al 2011).

Embora diversos estudos tenham elucidado a atividade antimicrobiana dos produtos obtidos das mais diversas partes da *M. urundeuva* e um efeito eficaz de modulação e sinergismo da *S. rotundifolium*, o presente estudo mostrou que os extrato etanólicos da casca das mesmas nas concentrações testadas não obteve atividade antimicrobiana.

Vários estudos farmacológicos relacionados a *M. urundeuva* e *S. rotundifolium*, com extratos, óleos essenciais e decotos, demonstraram que além do potencial antimicrobiano, possuem capacidade de modular a ação de antimicrobianos (WINK, 2003; OLIVEIRA et al., 2011).

Como demonstrado no estudo conduzido por Silva (2015), mudanças como período, região e estação do ano da coleta das plantas para fabricação do extrato, podem determinar variações de resultado sendo esse um motivo plausível para a divergência encontrada nesse estudo.

Interação entre *Streptococcus mutans* e *Candida albicans* já foi relatada na literatura como potencializadora da aderência das espécies em biofilme (BARBIERI et al., 2007; BERTOLINI et al., 2014). Por esse motivo, o biofilme multiespécie desenvolvido *in vitro* no presente estudo utilizou como associação microbiana esses microrganismos.

5 CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo indicam que os extratos etanólicos das cascas de *M. urundeuva* e *S. rotundifolium* utilizados isoladamente e em conjunto nas concentrações testadas não apresentaram capacidade antimicrobiana frente aos microrganismo utilizados, sendo ineficientes comparados a extratos de outras partes das plantas e outras frações de extratos como hidroalcoolicos e aquoso, que comprovadamente possuem atividade antimicrobiana.

As espécies *M. urundeuva* e *S. rotundifolium* devem ser investigadas, a fim de isolar ou determinar os compostos que lhes confira bioatividade, além de elucidar seus possíveis mecanismos de ação e sua atividade *in vivo*.

REFERENCIAS

- ALVES, P. M. et al. Atividade antimicrobiana, antiaderente e antifúngica in vitro de plantas medicinais brasileiras sobre microrganismos do biofilme dental e cepas do gênero *Candida*. **Rev Soc Bras Med Trop**, p. 222-224, 2009
- BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils—a review. **Food and chemical toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.
- BANDEIRA, M. *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Aroeira-do-sertão): constituintes químicos ativos da planta em desenvolvimento e adulta. **Embrapa Semiárido**, 2002.
- BARBIERI. D. S. V. et al. Analysis of the in vitro adherence of *Streptococcus mutans* and *Candida albicans* **Braz J Microbiol.** São Paulo. 2007; 38(4)
- BERTOLINI. M. M. et al. *Candida albicans* biofilms and MMA surface treatment influence the adhesion of soft denture liners to PMMA. **Bra Oral Res.** São Paulo. 2014; 28(1)
- BRAGA, M. T. et al. Efeito dos compostos organocalcogêneos (PhSe)2 E (p-Cl-PhSe)2 sobre a viabilidade do Biofilme formado por *Candida albicans*. **Revista UniVap**, v.22, n. 40, 2017.
- CARVALHO, C. et al. Anti-Leishmania activity of essential oil of *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All.: Composition, cytotoxicity and possible mechanisms of action. **Experimental Parasitology**, v. 175, p. 59-67, 2017.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. CLSI. **Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts**: proposed standard. 3. ed. Wayne, PA: CLSI, 2002. M27-A2
- COLOMBO, A. L. et al. Brazilian guidelines for the management of candidiasis – a joint meeting report of three medical societies: Sociedade Brasileira de Infectologia, Sociedade Paulista de Infectologia and Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 17, n. 3, p. 283-312, 2013.
- COSTA, R. B. D. et al. Avaliação genética em progêneres de *Myracrodruon urundeuva* Fr. All. na região do Pantanal, estado do Mato Grosso. **Brazilian Journal of Agricultural Sciences/Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, v. 6, n. 4, 2011.
- COSTA, J. G. M., et al. Antioxidant effect of *Stryphnodendron rotundifolium* Martius extracts from Cariri-Ceará state (Brazil): potential, 2012
- COSTA, R. B. D. et al, A. Avaliação genética em progêneres de *Myracrodruon urundeuva* Fr. All. na região do Pantanal, estado do Mato Grosso. **Brazilian Journal of Agricultural Sciences/Revista Brasileira de Ciências Agrárias**, v. 6, n. 4, 2011.
- COSTA, J. G. M., et al. Increase in biofilm formation by *Escherichia coli* underconditions that mimic the mastitic mammary, **Ciencia rural**, v.44 n4, p 666, 2014

COUTINHO, H.D.M.; CORDEIRO, L.N.; BRINGEL, K.P. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria isolated from the population of Juazeiro do Norte - Ceará. **Revista Brasileira Ciências e Saúde**, 9: 127-138, 2005.

EGGIMANN, P. et al. Preventing invasive *Candida* infections. Where could we do better? **Journal of Hospital Infection**, v. 89, n. 4, p. 302-308, 2015.

FIGUEREDO, F. G. et al. Chemical composition and evaluation of modulatory of the antibiotic activity from extract and essential oil of *Myracrodroon urundeava*. **Pharmaceutical biology**, v. 52, n. 5, p. 560-565, 2013.

GONÇALVES, S. S. et al. Epidemiology and molecular mechanisms of antifungal resistance in *Candida* and *Aspergillus*. **Mycoses**. v. 59, p. 198-219. 2016.

HOFFMANN, C. et al. Archaea and fungi of the human gut microbiome: correlations with diet and bacterial residents. **PLoS One**, v. 8, n. 6, p. 1-12, 2013.

HOLLEY, R. A.; PATEL, D. Improvement in shelf-life and safety of perishable foods by plant essential oils and smoke antimicrobials. **Food Microbiol** 22:273–92, 2005.

LIS, H.; SHARON, N. The biochemistry of plants: a comprehensive treatise, vol. 6, Marcus, A., ed: **Academic Press**, New York London Google Scholar 1980.

MATOS, F. J. A. Introdução a fitoquímica. 2009. editora ufc

MATIAS, E. F. F. et al. (2010). Enhancement of antibiotic activity by *Cordia verbenacea* DC. **Latin Amer J Pham** 29: 1049–52. 2010.

MENEZES, T. E. C. D. et al. Protective efficacy of *Psidium cattleianum* and *Myracrodroon urundeava* aqueous extracts against caries development in rats. **Pharmaceutical biology**, v.48, n. 3, p. 300-305, 2010.

NARUZAWA, E.; PAPA, M. Antifungal activity of extracts from Brazilian Cerrado plants on *Colletotrichum gloeosporioides* and *Corynespora cassiicola*. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 13, n. 4, p. 408-412, 2011.

NGUYEN, L. D.; VISCOGLIOSI, E.; DELHAES, L. The lung mycobiome: an emerging field of the human respiratory microbiome. **Frontiers in Microbiology**, v. 6, p. 89, 2015.

OLIVEIRA. D R. **Contribuição ao estudo da bioprospecção farmacológica de plantas medicinais do nordeste brasileiro: barbatimão (*Stryphnodendron rotundifolium* Mart.)** Dicertação (Pós-graduação em Bioprospecção Molecular) - Universidade Regional do Cariri - URCA, 2010.

OLIVEIRA. D. R. et al. Antibacterial and modulatory effect of *Stryphnodendron rotundifolium*. **Pharmaceutical Biology**. V. 49, n 12, p. 1265-1270, 2011.

PEREIRA, P. S. et al. Uso da *Myracrodroon urundeava* Allemão (aroeira do sertão) pelos agricultores no tratamento de doenças. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 19, n. 1, p. 51-60, 2014.

PFALLER, M. A. et al. Results from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Surveillance Study, 1997 to 2007: a 10.5-Year Analysis of Susceptibilities of *Candida* Species to Fluconazole and Voriconazole as Determined by CLSI Standardized Disk Diffusion. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 48, n. 4, p. 1366-1377, 2010.

SÁ, R. A. et al. Antioxidant, Fusarium growth inhibition and Nasutitermes corniger repellent activities of secondary metabolites from *Myracrodruon urundeuva* heartwood. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 63, n. 4, p. 470-477, 6, 2009.

SALVAT, A.; et al. Screening of some plants from Borth Argentin for their antimicrobial activity. **Letters in Applied microbiology**, v. 32, n5, p.292-297, 2001

SCORZONI, L. et al. Searching new antifungals: The use of in vitro and in vivo methods for evaluation of natural compounds. **Journal of Microbiological Methods**, v. 123, p. 68-78, 2016.

SILVA V.; DÍAZ J. M. C.; FEBRÉ Y. N. Red De Diagnóstico En Micología Médica. Vigilancia De La Resistencia De Leveduras A Antifúngicos. **Rev. Chil. Infectol. Santiago** v.19 Supl.2 2002.

SPRATT, D. A. Na is vitro evolution of antimicrobial efficacy of irregants on biofilms of root canal isolates. **International Endodontic journal**, v.34, p. 300-307, 2001

VANDESMET, V. C.S. et al. The use of herbs against neglected diseases: Evaluation of in vitro leishmanicidal and trypanocidal activity of *Stryphnodendron rotundifolium* Mart. **Saudi journal of Biological Sciences**, v. 24, n. 6, p.1136-1141, 2017.

VERAS, H. N. H. **Caracterização química e avaliação da atividade antimicrobiana e antiinflamatória tópica do óleo essencial de *lippia sidoides* cham. (verbenaceae)**. Dissertação (Mestrado em Bioprospecção Molecular) - Universidade Regional do Cariri - URCA, 2011

WINK, M. Evolution of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. **Phytochemistry**, v. 64, n. 1, p. 3-19, 2003.