

**UNILEÃO**  
**CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO**  
**CURSO DE BIOMEDICINA**

**INGRID EDUARDA ALVES MANGUEIRA**

**AÇÃO ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS  
FOLHAS DE *Cordia verbenacea* DC. EXPOSTA A IRRADIAÇÃO FORNO DE  
MICRO-ONDAS**

**JUAZEIRO DO NORTE**

**2019**

INGRID EDUARDA ALVES MANGUEIRA

**AÇÃO ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS  
FOLHAS DE *Cordia verbenacea* DC. EXPOSTA A IRRADIAÇÃO FORNO DE  
MICRO-ONDAS**

Projeto de pesquisa apresentado à  
Coordenação do Curso de Graduação  
em Biomedicina da Faculdade Leão  
Sampaio, como requisito para a  
obtenção do grau de bacharelado em  
Biomedicina.

Orientador: José Junior dos Santos  
Aguiar

Coorientador: Edinaldo Fagner  
Ferreira Matias

Coorientador: Carlos Everton Alves  
Mangueira

JUAZEIRO DO NORTE

2019

INGRID EDUARDA ALVES MANGUEIRA

**AÇÃO ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS  
FOLHAS DE *Cordia verbenacea* DC. EXPOSTA A IRRADIAÇÃO FORNO DE  
MICRO-ONDAS**

Projeto de pesquisa apresentado à Coordenação do  
Curso de Graduação em Biomedicina da Faculdade  
Leão Sampaio, como requisito para a obtenção do  
grau de bacharelado em Biomedicina.

Orientador Esp.: José Junior dos Santos Aguiar

Coorientador Dr.: Edinaldo Fagner Ferreira Matias

Coorientador Esp.: Carlos Everton Alves Mangueira

Data de aprovação: 13 de dezembro 2019 às 16:00

BANCA EXAMINADORA

---

Orientador prof<sup>o</sup> Esp. José Junior dos Santos Aguiar

**Orientador**

---

Coorientador Dr. Edinaldo Fagner Ferreira Matias

**Coorientador**

---

Coorientador Esp. Carlos Everton Alves Mangueira

**Coorientador**

---

Prof<sup>o</sup> Esp. Cícero Roberto Nascimento Saraiva

**Avaliador**

---

Prof<sup>o</sup> Msc: Francisco Antônio Vieira dos Santos

**Avaliador**

# ACÇÃO ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Cordia verbenacea* DC. EXPOSTA A IRRADIAÇÃO FORNO DE MICRO-ONDAS

Ingrid Eduarda Alves Mangueira<sup>1</sup>, José Junior dos Santos Aguiar<sup>1</sup>, Edinaldo Fagner Ferreira Matias<sup>2</sup>

## RESUMO

Este trabalho tem como objetivo verificar a atividade antibacteriana e moduladora da resistência à aminoglicosídeos, citotoxicidade do óleo essencial das folhas de *Cordia verbenacea* DC. e sua função biológica após exposição a irradiação micro-ondas. Trata-se de estudo experimental de carácter quali-quantitativo. A extração do óleo essencial das folhas de *Cordia verbenacea* (OECv) foi realizada pelo método de hidrodestilação. Os testes antibacterianos e modulatórios foram realizados pelo método de microdiluição frente a linhagens padrão e resistente de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. A citotoxicidade por fragilidade osmótica em eritrócitos (FOE) e *Artemia salina* (AS). Durante os teste o OECv sem exposição ao micro-ondas e OECv exposto 20s/40s/60s. Todos os testes foram realizados em triplicata e submetidos a análises estatísticas. Nos testes de ação antibacteriana OECv sem e com exposição ao micro-ondas não tiveram efeito clínico significativo com CIM>512ug/mL. Os resultados da atividade moduladora apresentaram sinergismo do OECv frente as cepas bacterianas testadas. O OECv exposto ao micro-ondas tiveram melhores resultados de inibição. Nos testes de osmolaridade os OECv expostos ao micro-ondas apresentaram menor citotoxicidade se destacando o OECv 60s. O mesmo ocorreu no teste de AS onde a CL50 dos OECv foram menos tóxicos a partir da concentração de 128ug/mL. Na avaliação anti-inflamatória do EOCv foi evidenciado diminuição na dosagem de proteínas totais e albumina, mas não sendo significativo para impedir a migração celular dos leucócitos. Estudos demonstram que OECv é utilizado na produção de fitoterápico, reforçando a baixa toxicidade e potencial anti-inflamatório e antibacteriano. Portanto, OECv sem exposição e os OECv (20s/40s/60s) apresentaram resultados clinicamente irrelevantes na CIM, porém uma ação satisfatória nos testes de modulação à aminoglicosídeos com destaque aos que foram expostos ao micro-ondas assim como também apresentaram menor citotoxicidade.

**Palavras-chave:** *Cordia verbenacea*. Irradiação Micro-ondas. Microdiluição. Anti-inflamatório

<sup>1</sup> Discente de Biomedicina, everton1\_ka@hotmail.com, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

<sup>2</sup> Docente Dr. do curso de Biomedicina, josejunior@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

<sup>2</sup> Docente Dr. do curso de Biomedicina, ednardo@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

## ABSTRACT

### **AÇÃO ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Cordia verbenacea* DC. EXPOSTA A IRRADIAÇÃO FORNO DE MICRO-ONDAS**

**Ingrid Eduarda Alves Mangueira<sup>1</sup>, Junior dos Santos Aguiar<sup>2</sup>, Edinaldo Fagner Ferreira Matias<sup>2</sup>**

This work aims to verify an antibacterial and modulating activity of aminoglycoside resistance, essential oil cytotoxicity of the leaves of *Cordia verbenacea* DC. and its biological function after exposure to microwave irradiation. This is an experimental study of a qualitative/quantitative character. An extraction of essential oil from the leaves of *Cordia verbenacea* (OECv) was performed by the hydrodistillation method. The antibacterial and modulatory tests were performed by the microdilution method against standard and resistant strains of *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*. A cytotoxicity by osmotic fragility in erythrocytes (FOE) and *Artemia salina* (AS). During the test the OECv without exposure to the microwave and OECv exposed 20s / 40s / 60s. All tests were performed in triplicate and submitted to statistical analysis. In the OECv antibacterial action tests with and without exposure to the microwave had no significant clinical effect with MIC > 512 µg/mL. The results of the modulating activity showed synergism of the OECv as bacterial strains tested. The OECv exposed to microwaves had better inhibition results. In the tests of osmolarity of the OECv exposed to the microwave presented lower cytotoxicity if highlighting the OECv 60s. The same is not an AS test where an OECv LC50 was less toxic from the concentration of 128 µg/mL. In the anti-inflammatory evaluation of OECv it was evidenced decreasing in the dosage of total proteins and albumin, but is not significant to prevent cellular migration of leukocytes. Studies demonstrate that OECv is used in phytotherapeutic production, reinforcing a low toxicity and anti-inflammatory and antibacterial potential. Please see us, please, there are no comments on this subject. CIM, but a satisfactory action in the testicles of modulation to aminoglycosides, highlighting the ones that are exposed to the microwaves as well as we present lower cytotoxicity.

**Key words:** Cordia verbenacea. Microwave Irradiation. Microdilution. Anti-inflammatory

<sup>1</sup> student course Biomedicine, everton1\_ka@hotmail.com, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

<sup>2</sup> Docente Dr. do curso de Biomedicina, josejunior@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

<sup>2</sup> Doctor of the Biomedicine course, ednardo@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

## 1-INTRODUÇÃO

Antigamente o uso de plantas medicinais era considerado o único recurso terapêutico viável para tratar a saúde da sociedade; contudo, os avanços técnicos-científicos foram se abrangendo e com isso inúmeros modos de tratamentos e curas das doenças foram surgindo, levando até uma melhor qualidade de vida dos enfermos e de seus familiares (ALVIM, N. A. T.; FERREIRA, M. A, 2003).

Para um melhoramento de tais enfermidades, temos como opção algumas classes de medicamentos como os antibióticos, onde os mesmos tem como objetivo eliminar ou impedir o crescimento de um agente infeccioso sem malefício ao hospedeiro. Essa ação pode advir de alguns mecanismos: a) intervenção na produção da parede celular do microorganismo, afetando os peptidoglicanos estruturais, por exemplo, penicilinas, cefalosporinas, a vancomicina e a bacitracina, b) interação na síntese de proteínas bacterianas: os aminoglicosídeos, as tetraciclínas, a eritromicina, entre outros e c) coibir a síntese de ácidos nucléicos: o metronidazol, as quinolonas, a rifampicina, as sulfonamidas e trimetoprima (GRAHAME-SMITH, DAVID GRAHAME, 2004)

Mesmo com todos os avanços medicinais, muito ainda se estuda acerca dos produtos naturais, pois os óleos essenciais são produtos de extração de plantas aromáticas (GONÇALVES et al., 2003; SILVA et al., 2003). Os óleos são elementos voláteis encontrados em muitos órgãos vegetais, e os seu metabolismo está conexo com várias funções fundamentais à sobrevivência vegetal, cumprindo papel imprescindível na defesa contra microrganismos, além disso podem ser utilizados de forma comum da população como perfumarias, cosméticos e alimentos (DE OLIVEIRA LIMA, IGARA et al, 2006).

Em meio a numerosos produtos naturais com atividade terapêutica comprovada destacamos a erva baleeira (*Cordia verbenacea* DC.), planta nativa do Brasil, característica da Mata Atlântica, encontrada na parte litorânea de São Paulo e Santa Catarina, cuja é bastante empregada na medicina popular devido seus atributos antiinflamatórios e cicatrizantes e também agregada para o tratamento de artrite, reumatismo, tendinite, dores musculares e contusões. Tanto óleos essenciais como flavonóides, com atividade antioxidante e antiinflamatória, concentram-se nas folhas da erva baleeira que dentre outras substâncias há em seus extratos o alfa-humuleno, um sesquiterpeno indicado como o princípio ativo da *C. verbenacea* de ação antiinflamatória (CARVALHO et al. 2004, SERTIÉ et al. 2005).

Assim como o avanço medicamentoso, a ciência-tecnologia avançou descobrindo acerca das ondas eletromagnéticas onde suas variações estão altamente difundida na nossa sociedade, desde a descoberta por Willem Conrad Roentgen: “radiação invisível” que chamou “raio-x” em 1895, Desde então muito se desenvolveu (ALVES, 2018).

Uma variação desses raios são as micro-ondas, bastante difundida nos eletrodomésticos (ex.: forno micro-ondas). As área da ciência médica e biológica estão usando o forno de micro-ondas para diversas aplicações como: “avaliar o extrato etanólico de própolis obtida por extração assistida por micro-ondas...” (VIERA, 2012), “Extração Assistida por Micro-ondas e Química Verde” (JARDIM, 2010), “POTENCIAL BIOLÓGICO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cordia verbenacea* DC. (BORAGINACEAE)” (MANGUEIRA, 2017).

Contudo, este trabalho tem por objetivo avaliar o potencial da atividade antibacteriana e moduladora da resistência à aminoglicosídeos, testada com óleo essencial das folhas de *Cordia verbenacea* DC. e sua função biológica exposta a irradiação do forno micro-ondas.

## **2 METODOLOGIA**

### **2.1 TIPO DE ESTUDO**

Trata-se de um estudo experimental de caráter quantitativo foi realizado no laboratório de microbiologia do Centro Universitário Dr. Leão Sampaio, localizado na cidade de Juazeiro do Norte – CE.

## 2.2 SELEÇÃO, COLETA E IDENTIFICAÇÃO DO MATERIAL VEGETAL

Folhas de *Cordia verbenacea* DC. foram coletadas no município de Crato, Ceará, Brasil, em área pública na encosta da Chapada do Araripe caracterizado por um clima tropical úmida, dando a vegetação desta região características da mata atlântica. Apresenta condições climáticas subúmidas com distribuições irregulares das chuvas, com grandes concentrações em poucos meses.

Realizou-se a identificação do material vegetal e uma exsicata da espécie foi depositada com o respectivo número de identificação no herbário Dardano de Andrade-Lima, (HCDAL) da Universidade Regional do Cariri (URCA) Campus Pimenta.

## 2.3 ÓLEOS ESSENCIAIS

2.3.1 Análise da composição química do óleo essencial das folhas de *Cordia verbenacea* DC.

### 2.3.1.1 Material Vegetal

Folhas de *Cordia verbenacea* DC. foram coletadas em agosto de 2019, o local de coleta e identificação da espécie foram descritas anteriormente.

### 2.3.1.2 Extração do óleo essencial

Amostras de folhas frescas foram submetidas ao processo de hidrodestilação, durante duas horas, num aparelho do tipo Clevenger de acordo com (MATOS et al., 1999). Os óleos essenciais serão recolhidos e em seguida retirados à umidade com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ), e mantido refrigerado a  $< 4^\circ \text{C}$ , até ser analisado.

## 2.4 TESTES ANTIBACTERIANOS

### 2.4.1. Preparo da solução inicial e das soluções de teste.

No preparo da solução inicial, o óleo essencial foi solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO), sendo observadas as seguintes proporções: 10mg de óleo solubilizados em 1mL DMSO, para obter uma concentração inicial de 10 mg/mL. Em seguida, esta solução foi diluída em água destilada atingindo concentração de 1024 $\mu$ g/mL e reduzindo a concentração de DMSO para 10% e a partir desta, efetuou-se diluições seriadas 1:2, durante o teste microdiluição, obtendo as concentrações de óleo variando de 512 a 8 $\mu$ g/mL e DMSO variando de 5-0,8% de concentração, onde DMSO nesta concentração não manifesta interferência na atividade antibacteriana avaliada, será realizado o teste por microdiluição.

## 2.5 Meios de cultura

Realizou-se nos ensaios biológicos os seguintes meios de cultura: *Heart Infusion Agar* - HIA (Difco Laboratories Ltda.), *Brain Heart Infusion* – BHI (concentração indicada pelo fabricante é 10%). Todos os meios de cultura foram preparados segundo as especificações do fabricante e esterilizados em autoclave de vapor quente.

## 2.6 MICRORGANISMOS

Os microrganismos utilizados nos testes foram obtidos através do Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz, Ministério da Saúde. Utilizou-se linhagens padrão de bactérias *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Escherichia coli* ATCC10536 e multirresistentes com perfil de resistência.

### 2.6.1 Preparo e padronização de inóculos bacterianos

Culturas de bactérias se mantiveram a 4°C em Heart Infusion Agar - HIA. Antes dos testes, as linhagens foram repassadas para o meio HIA e incubadas a 35°C por 24 horas. As linhagens bacterianas foram ativadas e inoculadas em Brain Heart Infusion - BHI na concentração recomendada pelo fabricante, e incubadas nas mesmas condições citadas anteriormente. Realizou-se a diluição de suspensões com crescimento bacteriano em BHI em concentração de 10% até a obtenção de 10<sup>5</sup> céls/mL (JAVADPOUR et al., 1996).

## 2.7 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (CIM)

Os ensaios para determinação da CIM dos extratos e frações foram efetuados através do Método de Microdiluição em Caldo, com concentrações variando de 512 a 8  $\mu\text{g/mL}$ .

### 2.7.1 Execução e leitura dos ensaios

Este método utilizou pequenos volumes de meios e de soluções preparadas a partir do óleo essencial, distribuídos em cavidades de microplacas estéreis. As soluções de testes tiveram de ser preparadas em concentração dobrada (1024  $\mu\text{g/mL}$ ) em relação à concentração inicial definida e volumes de 100  $\mu\text{L}$  e posteriormente diluídas seriadamente 1:1 em caldo BHI 10%. Em cada cavidade com 100  $\mu\text{L}$  do meio de cultura uma amostra de suspensão bacteriana foi diluída na proporção 1:10. Controles negativos com o meio de cultura, controles positivos (meio + inóculo) e controles de inibição utilizando solução em concentração de 512 a 8  $\mu\text{g/mL}$  foram incluídos nos ensaios. As placas preenchidas serão incubadas a 35°C por 24 horas (JAVADPOUR et al., 1996).

Para evidenciar a CIM das soluções frente as linhagens bacterianas, preparou-se uma solução indicadora de resazurina sódica em água destilada estéril na concentração de 0,01% (p/v). Após a incubação, 20  $\mu\text{L}$  da solução indicadora foram adicionados em cada cavidade e as placas passaram por um período de incubação de 1 hora em temperatura ambiente. A mudança de coloração azul para rosa devido à redução da resazurina indica o crescimento bacteriano (MANN; MARKHAM, 1998; PALOMINO et al., 1), auxiliando a visualização da CIM, definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano, evidenciado pela cor azul inalterada.

## 2.8 AVALIAÇÃO DA INTERFERÊNCIA DO ÓLEO ESSENCIAL SOBRE A RESISTÊNCIA AOS ANTIBIÓTICOS AMINOGLICOSÍDEOS

Para avaliar o óleo essencial como moduladores da ação antibiótica, a CIM de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) foram avaliados na presença e na ausência do óleo em microplacas estéreis. Os aminoglicosídeos foram

avaliados nas concentrações variando de 2500 a 2,5µg/mL. Todos os antibióticos testados foram obtidos junto a Sigma®.

### **2.8.1 Execução e leitura dos ensaios**

O óleo essencial foram misturado em caldo BHI 10% em concentrações subinibitórias, obtidas e determinadas após a realização do teste de avaliação da CIM, sendo que para o teste de modulação a concentração da solução do óleo essencial foi reduzida 8 (oito) vezes (CIM/8). A preparação das soluções de antibióticos foi realizada com a adição de água destilada estéril em concentração dobrada (5000 µg/mL) em relação à concentração inicial definida e volumes de 100 µL diluídas seriadamente 1:1 em caldo BHI 10%. Em cada cavidade com 100µL do meio de cultura conteu a suspensão bacteriana diluída (1:10). Os mesmos controles utilizados na avaliação da CIM para os extratos foram utilizados durante a modulação (SATO et al., 2004), modificado. As placas preenchidas no sentido alfabético e incubadas a 35°C por 24 horas e após esse período a leitura será evidenciada pelo uso de Resazurina, como citado anteriormente no teste de determinação da CIM. Todos os testes foram realizados em triplicatas para que fossem posteriormente submetidos à análise estatística.

## **2.9 MODELO ESTATÍSTICO PARA ANÁLISE DA MODULAÇÃO DA RESISTÊNCIA BACTERIANA À AMINOGLICOSÍDEOS**

Os resultados da CIM obtidos em triplicata nos testes de modulação da resistência bacteriana foram tabulados em planilha utilizando software Microsoft Excel 2010, e aplicou-se a fórmula de média geométrica e cálculo do desvio obtendo dados paramétricos e possíveis de submissão à análise estatística e teste de significância.

Para a análise estatística os dados expressos pela média geométrica e desvio padrão foram submetidos à análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de significância Bonferroni, considerando diferença significativa para quando  $< 0,001$ , utilizando o software GraphPad Prisma 5.0 (MATIAS, 2010)

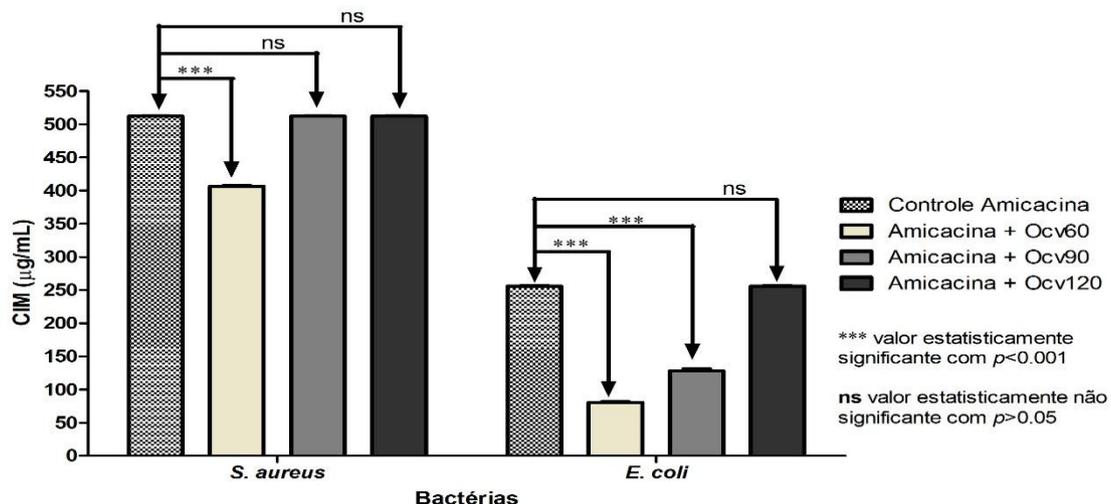
## 2.10 TESTES DE IRRADIAÇÃO MICRO-ONDAS

Para os testes de irradiação micro-ondas foram utilizadas concentrações da solução inicial (10mg de óleo solubilizados em 1mL DMSO, diluído em água destilada e atingindo concentração de 1024 $\mu$ g/mL) obteve-se concentrações de óleo variando de 512 a 8 $\mu$ g/mL, alíquotas dessa solução serão submetidas a um forno micro-ondas por períodos de tempos diferentes ( 60, 90 e 120 segundos) ao final da exposição foram repetidos os teste de microdiluição e modulação.

## 3 RESULTADO E DISCUSÃO

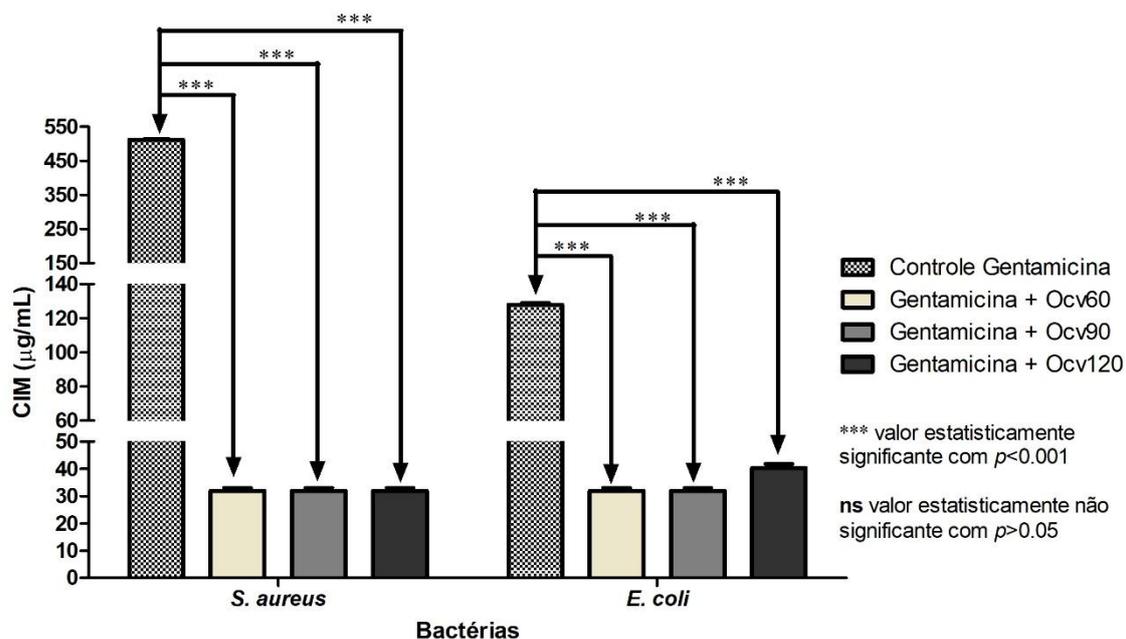
Para os testes de microdiluição da ação antibacteriana do óleo essencial de *Cordia verbenacea* (OECv) exposto ao micro-ondas os resultados foram clinicamente não significativo com CIM>512 $\mu$ g/mL. No estudo de Matias (2010) a ação antibacteriana do extrato hexânico de *Cordia verbenacea* obtiveram resultados de inibição até a concentração de 256 $\mu$ g/mL e 128 $\mu$ g/mL para *Staphylococcus aureus*-ATCC25923 e *Escherichia coli* 27 respectivamente, assim também com resultados que corroboram com o presente estudo onde o Extrato Metanólico de *Cordia verbenacia* não obtiveram resultados clinicamente significativos com CIM>1024 $\mu$ g/mL para as cepas testadas.

Os testes de modulação do óleo de *Cordia verbenacea* exposto ao micro-ondas com a amicacina frente a bactéria *S. aureus* no tempo de 60 segundos foi significativo quando comparados a mesma bactéria nos tempo de 90 e 120 segundos, apresentando sinergismo potencializando a ação do antibiótico (gráfico 1). Corrobora com o estudo de Mangueira (2017) onde foi observado um resultado semelhante no trabalho realizado com as plantas de *Cordia verbenacea* exposto a irradiação de microondas. Para a bactéria *E. coli* houve sinergismo para o OCV 60S e OCV 90S (gráfico 1).



A atividade antibacteriana de produtos naturais depende de diversos fatores, como: composição química da planta, processamento do vegetal, condições de estocagem e tipo do microrganismo em estudo (BERTINI et al., 2005).

O resultado dos testes de modulação do óleo exposto ao micro-ondas com a gentamicina foram clinicamente significativos, a inibição para as duas bactérias testadas foi maior que o controle. Os estudos mostram sinergismo a partir de uma substancia encontrada na composição química da planta, os flavonoides (GILBERT; FAVORETO, 2012 & Tieli, et al., 2005).



No processo convencional do aquecimento, a radiação infravermelha causa aquecimento do meio exterior para o interior, no processo de aquecimento por indução eletromagnética o material recebe um acréscimo de energia calorífera do interior para o exterior, onde as micro-ondas entram nessa classificação, ocorrendo um conjunto de mecanismos em escala atômica e molecular, entre os quais, sobressaem-se a condução dipolar (PECORARO, 1997).

## CONCLUSÃO

Esse processo pode ter relação com o sinergismo apresentado pelos aminoglicosídeos testados, eliminando as bactérias de acordo com a concentração utilizada. Mais estudos precisam ser realizados para elucidação dos resultados.

## REFERÊNCIAS

- ALVIM, N. ADAMS, Robert P. et al. **Identification of essential oil components by gas chromatography/mass spectrometry**. Carol Stream, IL: Allured publishing corporation, 2007. A. T.; FERREIRA, M. A. Cuidado de enfermagem pelas plantas medicinais. Figueiredo NMA, organizadora. **Práticas de enfermagem: ensinando a cuidar em saúde pública**. São Paulo (SP): Difusão Paulista de Enfermagem, p. 355-68, 2003.
- ALVES FILHO, Avelino. **Elementos Finitos—A base da tecnologia CAE**. Editora Saraiva, 2018.
- BERTINI, Luciana Medeiros et al. Perfil de sensibilidade de bactérias frente a óleos essenciais de algumas plantas do nordeste do Brasil. **Infarma**, v. 17, n. 3-4, p. 80-83, 2005.
- CARVALHO, Anna Maria Pessoa de. **Ensino de Ciências: unindo a pesquisa e a prática**. 2004
- DE OLIVEIRA LIMA, Igara et al. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 16, n. 2, p. 197-201, 2006.
- ESTEVES, Iracema et al. Gastric antiulcer and anti-inflammatory activities of the essential oil from *Casearia sylvestris* Sw. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 101, n. 1-3, p. 191-196, 2005.
- GILBERT, Benjamin et al. *Cordia verbenacea* DC Boraginaceae, 2012.
- GONÇALVES, Carlos Walter Porto. **Geografando: nos varadouros do mundo: da territorialidade seringalista (o seringal) à territorialidade seringueira (a reserva extrativista)**. Ibama, 2003.
- GRAHAME-SMITH, David Grahame. **Tratado de farmacologia clínica e farmacoterapia**. Guanabara-Koogan, 2004.

JARDIM, I. C. S. F. Extração em fase sólida: fundamentos teóricos e novas estratégias para preparação de fases sólidas. **Scientia Chromatographica**, v. 2, n. 1, p. 13-25, 2010.

JAVADPOUR, Maryam M. et al. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. **Journal of medicinal chemistry**, v. 39, n. 16, p. 3107-3113, 1996.

MANGUEIRA, Carlos EA. POTENCIAL BIOLÓGICO *in vitro* DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cordia verbenacea* DC. Trabalho de conclusão de curso do centro universitário doutor leão Sampaio, 2017.

MATIAS, Edinardo FF et al. Enhancement of antibiotic activity by *Cordia verbenacea* DC. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 29, n. 6, p. 1049-1052, 2010.

MATOS, Ione M. et al. Effects of tachykinin NK1 or PAF receptor blockade on the lung injury induced by scorpion venom in rats. **European journal of pharmacology**, v. 376, n. 3, p. 293-300, 1999.

MANN, C. M.; MARKHAM, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal of applied microbiology**, v. 84, n. 4, p. 538-544, 1998.

PECORARO, Édison; DAVOLOS, Marian Rosaly; JAFELICCI JÚNIOR, Miguel. Adaptações em forno de microondas doméstico para utilização em laboratório. **Química Nova**, p. 89-92, 1997.

SILVA, Vanessa Gomes da; AGOPYAN, Vahan. **Avaliação da sustentabilidade de edifícios de escritórios brasileiros: diretrizes e base metodológica**. 2003.

TICLI, Fábio K. et al. Rosmarinic acid, a new snake venom phospholipase A2 inhibitor from *Cordia verbenacea* (Boraginaceae): antiserum action potentiation and molecular interaction. **Toxicon**, v. 46, n. 3, p. 318-327, 2005.

VIERA, Vanessa Bordin et al. **OBTENÇÃO DO EXTRATO DE PRÓPOLIS ASSISTIDA POR MICRO-ONDAS, APLICAÇÃO EM LINGUIÇA TOSCANA E AVALIAÇÃO DA SUA CAPACIDADE ANTIOXIDANTE**, 2012.