

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

DANIEL RODRIGUES DA SILVA

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DOS
EXTRATOS ETANÓLICOS DAS FOLHAS FRESCAS DE *Mimosa tenuiflora* (Mart.)
Benth (Fabaceae), *Spondias Purpurea* L. E *Spondias tuberosa* L. (Anacardiaceae).**

**Juazeiro do Norte-CE
2022**

DANIEL RODRIGUES DA SILVA

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DOS
EXTRATOS ETANÓLICOS DAS FOLHAS FRESCAS DE *Mimosa tenuiflora* (Mart.)
Benth (Fabaceae), *Spondias Purpurea* L. E *Spondias tuberosa* L. (Anacardiaceae).**

Trabalho de Conclusão de Curso – 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 (a): Ma. Rakel Olinda Macedo da Silva

Coorientador (a): Esp. José Walber Castro Gonçalves

**Juazeiro do Norte – CE
2022**

DANIEL RODRIGUES DA SILVA

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DOS
EXTRATOS ETANÓLICOS DAS FOLHAS FRESCAS DE *Mimosa tenuiflora* (Mart.)
Benth (Fabaceae), *Spondias Purpurea* L. E *Spondias tuberosa* L. (Anacardiaceae).**

Trabalho de Conclusão de Curso – 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(a): Ma. Rakel Olinda Macedo da Silva

Coorientador (a): Esp. José Walber Castro Gonçalves

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof(a): Ma. Rakel Olinda Macedo da Silva
Orientadora

Prof(a): Dr. Aracélio Viana Colares
Examinador 1

Prof(a): Ma. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Examinador 2

*Dedico esse trabalho a minha mãe **Inácia.***

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter me permitido chegar até aqui e realizar meu sonho.

A minha mãe Inácia por ter sido o meu pilar e sempre ter zelado por mim.

Ao meu pai que enquanto esteve comigo sempre me apoiou e se via orgulhoso do filho que me tornava.

A toda minha família pelo carinho e apoio sempre que precisei.

Ao meu grande amigo Wille Silva por todo o apoio quando resolvi morar nessa cidade e sua amizade e zelo sempre que necessitei.

Ao meu grande amigo Janclor por me acompanhar durante todos esses 4 anos de curso a quem compartilhei meus momentos difíceis e alegres e sempre se mostrou presente para me apoiar.

Aos meus colegas de estagio ao qual sempre me alegraram e motivaram durante a elaboração desse TCC.

Aos professores da UNILEÃO por todo o conhecimento transmitido durante essa jornada.

As minhas amigas Karina Cibele e Ana Paula por alegrarem os meus dias de estágio e me darem suporte sempre que necessitei nos meus testes para a elaboração desse TCC.

A minha grande orientadora Rakel Olinda e meu coorientador José Walber por todo suporte, correções e incentivo.

Ao laboratório Vicente Lemos por ter me cedido as bactérias utilizadas nos meus testes.

As técnicas do Laboratório de Microbiologia e multidisciplinar da UNILEÃO por toda a ajuda que necessitei.

A todos aqueles que participaram dessa jornada me incentivando sempre a continuar, amigos, colegas e familiares.

E por último agradeço a mim mesmo por nunca ter desistido, por seguir em frente mesmo nos momentos mais difíceis e por ter superado cada barreira para hoje me tornar a pessoa e profissional que sou e serei sempre exercendo essa linda profissão que é a Biomedicina.

Obrigado a todos.

PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DOS EXTRATOS ETANÓLICOS DAS FOLHAS FRESCAS DE *Mimosa tenuiflora* (Mart.) Benth (Fabaceae), *Spondias Purpurea* L. E *Spondias tuberosa* L. (Anacardiaceae).

Daniel Rodrigues da Silva¹; Rakel Olinda Macedo da Silva²; José Walber Castro Gonçalves²

RESUMO

Essa pesquisa teve como objetivo avaliar o efeito antibacteriano e modulador de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpurea* e *Spondias tuberosa*, vegetais típicos da caatinga frente *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603. patógenos responsáveis por inúmeras infecções. As folhas frescas foram colhidas na zona rural da cidade de Bodocó-PE e levadas para Juazeiro do Norte-CE onde foram avaliadas. Os extratos etanólicos foram produzidos através da trituração, dissolução e filtração das suas folhas, e em seguida submetidos a testes fitoquímicos para a determinação dos seus compostos secundários, detectados por meio da alteração de cor e formação de precipitado, onde foram observados flavononóis e flavononas nos extratos etanólicos de *S. tuberosa* e *S. purpurea* além de taninos condensados, flavonas, flavonóis e xantonas na avaliação fitoquímica da *M. tenuiflora*. O efeito antibacteriano dos extratos etanólicos dessas espécies frente à *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e a determinação da concentração inibitória mínima foram analisados por meio da técnica de contato direto com microdiluição em caldo assim como sua atividade moduladora frente as cepas resistentes, onde foi observado uma melhor atividade antibacteriana do extrato etanólico de *Spondias purpurea* frente as cepas padrão. Na avaliação da atividade moduladora foi observado sinergismo dos três extratos etanólicos frente a cepa resistente de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 produtora de KPC quando testados em associação com o aminoglicosídeo gentamicina e frente *Escherichia coli* 06, juntos ao antibiótico cefalotina, no entanto também foi observado efeito antagonico do aminoglicosídeo na avaliação com *Escherichia coli* 06. O efeito sinérgico apresentado da margem para novas pesquisas afim de melhorar a atividade farmacológica desses antibióticos no combate a infecções, possibilitando um melhor e mais eficaz tratamento contra microrganismos multirresistentes, assim como para mais estudos acerca do mecanismo de ação dos extratos ao induzir o sinergismo ou antagonismo juntos aos antibióticos avaliados.

Palavras-chave: Antibacteriano. Fitoquímico. *Mimosa tenuiflora*. *Spondias purpurea*. *Spondias tuberosa*.

CHEMICAL PROFILE AND ANTIBACTERIAL AND MODULATING ACTIVITY OF ETHANOL EXTRACTS FROM FRESH LEAVES OF *Mimosa tenuiflora* (Mart.) Benth (Fabaceae), *Spondias Purpurea* L. And *Spondias tuberosa* L. (Anacardiaceae).

Daniel Rodrigues da Silva¹; Rakel Olinda Macedo da Silva²; José Walber Castro Gonçalves²

¹Discente do curso de Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio. Dr268081@gmail.com

²Docentes do curso de Biomedicina do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

Rakelolinda@leaosampaio.edu.br; josewalber@leaosampaio.edu.br

ABSTRACT

This research aimed to evaluate the antibacterial and modulatory effect of *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpurea* and *Spondias tuberosa*, typical vegetables of the caatinga against *Escherichia coli* ATCC 25922 and *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, pathogens responsible for numerous infections. The fresh leaves were collected in the rural area of the city of Bodocó-PE and taken to Juazeiro do Norte-CE where they were evaluated. The ethanolic extracts were produced by grinding, dissolving and filtering their leaves, and then submitted to phytochemical tests to determine their secondary compounds, detected by means of color change and precipitate formation, where flavononols and flavonones were observed in the ethanolic extracts of *S. tuberosa* and *S. purpurea* in addition to condensed tannins, flavones, flavonols and xanthonones in the phytochemical evaluation of *M. tenuiflora*. The antibacterial effect of the ethanolic extracts of these species against *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* and the determination of the minimum inhibitory concentration were analyzed using the technique of direct contact with microdilution in broth, as well as its modulating activity against resistant strains, where a better antibacterial activity of *Spondias purpurea* ethanolic extract against standard strains. In the evaluation of the modulatory activity, synergism of the three ethanolic extracts was observed against the resistant strain of *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 producing KPC when tested in association with the aminoglycoside gentamicin and against *Escherichia coli* 06, together with the antibiotic cephalothin, however an antagonistic effect was also observed of aminoglycoside in the evaluation with *Escherichia coli* 06. The synergistic effect presented leaves room for further research in order to improve the pharmacological activity of these antibiotics in the fight against infections, enabling a better and more effective treatment against multidrug-resistant microorganisms, as well as for further studies on the mechanism of action of the extracts when inducing synergism or antagonism together with the antibiotics evaluated.

Keywords: Antibacterial. Phytochemical. *Mimosa tenuiflora*. Purple spondias. Tuberous Spondias.

1 INTRODUÇÃO

A utilização inadequada dos antibióticos vem causando o aumento da resistência bacteriana e pondo em risco a saúde humana (COSTA; JUNIOR, 2017). Durante esse período de pandemia provocada pelo vírus sars-cov2 que resultou na morte de milhares de pessoas em todo o mundo, observou-se crescente uso de antibióticos sem embasamento científico como forma profilática, como a Azitromicina utilizada em larga escala devido ao seu potencial imunomodulador resultando em uma exposição descontrolada dessa classe de antibióticos à bactérias, servindo como porta para a resistência bacteriana (FREIRES; RODRIGUES, 2022).

Como mecanismo de resistência, muitas bactérias produzem enzimas como a (ESBL) β -lactamases de espectro estendido e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) que promovem a resistência frente aos principais antibióticos, encontradas em bactérias como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015; WYRES, 2018).

O manuseio de plantas com propriedades medicinais, representa importante fonte alternativa frente a patógenos resistentes, pois possuem componentes metabólicos que podem desencadear uma resposta antimicrobiana frente esses microrganismos (SIQUEIRA et al., 2016). Entre muitas dessas espécies com essas propriedades estão *Spondias tuberosa*, *Spondias purpurea* e *Mimosa tenuiflora*. (ENGELS et al., 2012; OMENA et al., 2020).

Essas espécies vegetais apresentam componentes metabólitos secundários como ácidos fenólicos e flavonol de quercetina presentes na *S. purpúrea* (ENGERLS et al., 2012) e flavanoides e tanídeos encontrados na *M. tenuiflora* e *Spondias tuberosa* sendo esses compostos prováveis responsáveis pela ação antimicrobiana dessas plantas (FERREIRA, EVANGELISTA, 2021; RUFINO et al., 2010).

Devido ao aumento da resistência bacteriana provocada por muitos fatores como a automedicação nesse período de pandemia (FREIRES; RODRIGUES, 2022), estudos devem ser realizadas afim de encontrar novas opções terapêuticas frente a esses patógenos, uma vez que representam uma grande ameaça à saúde pública (BEZERRA et al., 2011; MESQUITA; PINTO; MOREIRA, 2017).

Dessa forma, pesquisas com extratos de plantas medicinais que possuem metabólicos com atividade antimicrobiana podem vir a ser base para o desenvolvimento de novos fármacos eficazes frente a esses patógenos (FERNANDES et al., 2015).

Dessa maneira, espécies vegetais da caatinga podem ser capazes de desencadear uma ação antibacteriana e moduladora de antibióticos frente a esses patógenos, diminuindo a sua concentração inibitória mínima e melhorando o efeito antibacteriano e modulador (BRASIL, 2022; MESQUITA; PINTO; MOREIRA, 2017).

Por meio disso, esse estudo tem como objetivo analisar os extratos etanólicos de *M. tenuiflora*, *Spondias tuberosa* e *S. purpúrea* frente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* afim de avaliar seu potencial antimicrobiano, contribuindo na busca de novas alternativas farmacológicas no combate a infecções por microrganismos multirresistentes, assim como servir de base para novas pesquisas frente as bactérias resistentes.

2 METODOLOGIA

2.1 TIPO DE ESTUDO E LOCAL DE ESTUDO

O presente estudo trata-se de uma pesquisa experimental de caráter qualitativo e quantitativo realizada nos laboratórios de microbiologia e multidisciplinar do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

2.2 SELEÇÃO, COLETA DO MATERIAL VEGETAL E ACONDICIONAMENTO

As folhas frescas de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpúrea* e *Spondias tuberosa* foram coletadas no período da manhã no município de Bodocó, PE durante o mês de março de 2022, acondicionadas em frascos de vidro e isopor contendo gelo e levadas para o município de Juazeiro do Norte, CE onde foi realizado este estudo.

2.3 OBTENÇÃO DO EXTRATO ETANÓLICO

Para preparação e obtenção dos extratos foram coletadas folhas que ainda frescas passaram pelo processo de trituração, tendo assim o aumento da superfície de contato, em seguida foram acondicionadas em um recipiente contendo solvente Etanol P.A suficiente para submergir todo material vegetal por 72h, sendo após esse período, filtrado em papel filtro e concentrado em condensador rotativo a vácuo e ultrathermal banho (BRASILEIRO et al., 2006).

2.4 PROSPECÇÃO FITOQUÍMICA

Os testes fitoquímicos foram realizados segundo a metodologia de Matos. (1997), com a função de detectar os metabólitos secundários presentes no extrato. Para obter o resultado, foi observado a mudança de cor e a formação do precipitado e de suas propriedades físico-químicas dos constituintes que compõem essas espécies, após a adição de reagentes específicos (NAOH e HCL) (FIRMO et al., 2014).

2.5 ANTIBIÓTICOS, MEIOS DE CULTURA E MICRORGANISMOS

Foram utilizados os antibióticos aminoglicosídeos Gentamicina e o Beta lactâmico Cefalotina, assim como os meios de cultura Ágar Mueller Hinton e Brain Heart Infusion Broth.

Os microrganismos utilizados nos testes foram obtidos através do Laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio e do laboratório Vicente Lemos. Foram utilizadas linhagens padrão das bactérias *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, resistentes *Escherichia coli* 06 e *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 produtora de K.P.C (isolado clínico). Perfil de resistência de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 produtora de K.P.C (isolado clínico) avaliado pelo antibiograma com disco-difusão. Resistente a: Imipenem, Meropenem, Amoxicilina + Ac clavulânico, Aztreonam, Ceftazidima, Cefoxitina, Cefepime e a Gentamicina.

2.6 PREPARO DAS SUBSTÂNCIAS

Foram pesadas 10 mg (10.000 µg) dos extratos a serem testados e colocados em eppendorf individualizados, diluídos em 0,5 mL de DMSO (sulfóxido de dimetilo). Essa primeira solução foi colocada em um tubo falcon e acrescentado mais 9,265 mL de água, perfazendo um total de 9,765 mL de solução com concentração de 1024 µg/mL para cada substância. Essa solução foi utilizada para os testes de CIM e modulação.

Os antibióticos utilizados no teste foram a Gentamicina e Cefalotina todos na concentração inicial de 1024 µg/mL.

2.7 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA POR CONTATO DIRETO

As culturas de bactérias foram semeadas em Placas de Petri contendo Ágar Mueller Hinton e colocadas na estufa a 37°C para crescimento por 24 horas. Após esse período, foram coletadas amostras de cada cultura microbiana e diluídas em solução salina. Após esse procedimento, foi testado a turbidez da solução com um controle de McFarland para atingir a escala de turvação 0,5 (aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL) (CLSI, 2012).

Para avaliar a atividade antibacteriana foram adicionados 100 µl dos inóculos e 900 µl de BHI em cada poço da placa de microdiluição e em seguida foi feita a microdiluição seriada

com 100 µL da solução do extrato, por coluna, variando nas concentrações de 512 µg/mL no primeiro poço a 0,5 µg/mL no último poço. As microdiluições foram realizadas em triplicata. As placas foram levadas à estufa por 24 horas a 37 °C. A determinação da CIM bacteriana foi feita utilizando-se a adição de 20 µL de resazurina em cada poço e observação ocular após 1 hora (NCCLS, 2003).

Para verificar a modulação do efeito antibacteriano foram utilizados os antibióticos cefalotina e gentamicina frente às cepas resistentes testadas, através do método proposto por Coutinho et al. (2008). Foram preparados tubos eppendorf, contendo em cada um deles o extrato em volume correspondente a concentração sub-inibitória (CIM/8), quantidade de BHI 10 % variável de acordo com o volume da concentração sub-inibitória e 150 µL da suspensão bacteriana (correspondente a 10% da solução). Para o controle foram preparados tubos eppendorf com 1,5 mL de solução contendo 1.350 µL de BHI (10 %) e 150 µL de suspensão de microrganismos. A placa foi preenchida no sentido numérico adicionando-se 100 µL desta solução em cada poço. Em seguida, foi feita a microdiluição seriada com 100 µL do antibiótico. As placas foram levadas à incubadora por 24 horas a 37 °C e a determinação da CIM bacteriana foi feita utilizando-se a adição de 20 µL de resazurina em cada poço e observação ocular após 1 hora. Todos os testes foram realizados em triplicata.

2.8 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram analisados através do programa estatístico Graph Pad Prism 7.0 e analisados através de um teste ANOVA de duas vias, utilizando a média geométrica das triplicatas como dado central e o desvio padrão da média. Em seguida foi feito um teste de Bonferroni post hoc (onde $p < 0,05$ é considerado significativo).

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A prospecção química dos extratos etanólicos das folhas de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpúrea* e *Spondias tuberosa* foram determinadas por meio de testes fitoquímicos, conforme apresentados na tabela 1, observados por meio da variação de cor e formação de precipitado.

Nos estudos realizados por Nascimento et al. (2006) e Bayoub et al. (2010) foram relatados que os extratos etanólicos possuem uma maior capacidade de inibir o crescimento

bacteriano, uma vez que resultam em uma extração mais adequada dos componentes polares dos vegetais que apresentam maior sinergismo entre seus princípios ativos e refletem no seu efeito antimicrobiano.

Tabela 1. Componentes metabólicos dos extratos etanólicos de *S. tuberosa*, *S. purpúrea* e *M. tenuiflora* avaliados e determinados por meio de testes fitoquímicos.

COMPONENTES METABÓLICOS	Extratos		
	<i>Spondias tuberosa</i>	<i>Spondias purpúrea</i>	<i>Mimosa tenuiflora</i>
Fenóis e taninos	Taninos condensados	Fenóis	Taninos condensados
Antocianinas, antocianidinas e flavonoides	Flavononóis	Flavononóis	Flavonas, flavonóis e xantonas
Leucoantocianidinas, catequinas e flavanonas	Flavononas	Flavononas	Taninos Catéquicos
Saponinas	Positivo	Positivo	Negativo
Alcaloides	Positivo	Positivo	Negativo

Fonte: Própria do Autor

Os testes para determinação de Fenóis e Taninos, Antocianinas, Antocianidinas e Flavonoides, Leucoantocianidinas, Catequinas e Flavanonas revelou a presença de flavononóis e flavononas nos extratos etanólicos de *S. tuberosa* e *S. purpúrea*, além de taninos condensados e fenóis respectivamente. Na avaliação fitoquímica da *M. tenuiflora* foi observado taninos condensados, flavonas, flavonóis e xantonas além de taninos catéquicos. Já os testes de determinação de saponinas e alcaloides apresentaram-se positivos nos extratos de *S. tuberosa* e *S. purpúrea* e negativos em *M. tenuiflora*.

Na avaliação feita por Araújo et al. (2008) e Rufino et al. (2010) em suas pesquisas com *Spondias tuberosa* identificaram componentes como antocianinas, flavonoides, carotenoides e ácido ascórbico em suas frutas além de flavonoides e taninos presentes também nas suas cascas. Já na determinação química do óleo das folhas de *S. purpúrea*, Engerls et al. (2012) e Murillo et al. (2010) observaram a presença de outros metabólicos como β -cariofilllenia e δ -cadinene demonstrando a variedade de componentes a serem observados através das muitas metodologias de extração.

Na análise química dos extratos secundários de *M. tenuiflora* realizado por Cruz (2013) foram encontrados os mesmos componentes identificados nesse trabalho (Tabela 1) como taninos condensados e catequinas sendo os compostos flavonoides e taninos prováveis responsáveis pela ação antimicrobiana dessa espécie (FERREIRA, EVANGELISTA, 2021) sendo sua eficácia avaliada por meio de ensaios biológicos in vitro (DUTRA et al., 2016).

Seguindo essa análise Baptista (2017) em seu trabalho, entende que os estudos baseados no potencial antibiótico desses vegetais com base nos fitoterápicos e seus compostos metabólicos contribui para a luta contra as infecções através da sua ação antimicrobiana frente às bactérias multirresistentes como *Escherichia coli* 06 e *Klebsiella pneumoniae* produtora de K.P.C.

A concentração Inibitória Mínima (CIM) realizada pela metodologia de microdiluição em caldo foi determinada para os extratos etanólicos de *S. tuberosa*, *S. purpúrea* e *M. tenuiflora* em diferentes concentrações frente as cepas padrão e resistente de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*, afim de avaliar a menor concentração do extrato capaz de inibir o crescimento bacteriano, sendo os resultados apresentados conforme a Tabela 2.

Tabela 2. Concentração Inibitória Mínima (CMI) em µg/mL dos extratos etanólicos de *S. tuberosa*, *S. purpúrea* e *M. tenuiflora* frente a cepas padrão e resistente de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae*.

Extratos	CIM (µg/mL)			
	<i>EC p</i>	<i>EC r</i>	<i>KP p</i>	<i>KPC r</i>
<i>Spondias tuberosa</i>	512 µg/mL	≥ 1024 µg/mL	≥ 1024 µg/mL	≥ 1024 µg/mL
<i>Spondias purpúrea</i>	512 µg/mL	≥ 1024 µg/mL	512 µg/mL	≥ 1024 µg/mL
<i>Mimosa tenuiflora</i>	≥ 1024 µg/mL	≥ 1024 µg/mL	512 µg/mL	≥ 1024 µg/mL

EC p = *Escherichia coli* ATCC 25922 padrão; *EC r* = *Escherichia coli* 06 resistente; *KP p* = *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603 padrão; *KPC r* = *Klebsiella pneumoniae* produtora de K.P.C resistente.

Fonte: Própria do Autor

De acordo com Sartoratto et al. (2004) e também abordado em Medeiros et al. (2019) a atividade antibacteriana pode ser avaliada em fraca para concentrações acima de 1500 µg/ml, moderada 600-1500 µg/ml e forte atividade nas concentrações observadas entre 50-500 µg/mL.

Desse modo, os testes realizados demonstraram melhores resultados nos extratos frente as cepas padrão avaliadas (Tabela 2), apresentando CIM de 512 µg/mL em alguns casos, sendo essa concentração de 512 µg/mL significativa se aproximando de uma forte atividade antibacteriana.

Como apresentado na Tabela 2 o extrato etanólico que melhor demonstrou resultado foi *Spondias purpúrea* frente as cepas padrão de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* apresentando uma CIM de 512 µg/mL e concentração de ≥ 1024 µg/mL quando testadas sob as cepas resistentes dessas bactérias. Essa atividade antibacteriana pode ser resultado da presença de compostos fenólicos nessa espécie, sendo citada em muitos artigos como responsáveis por suas propriedades antimicrobianas (MOURA et al., 2013).

Os extratos etanólicos de *S. tuberosa* e *M. tenuiflora* demonstraram também relevância apresentando uma concentração inibitória mínima de 512 µg/mL respectivamente, onde *S. tuberosa* inibiu o crescimento de *Escherichia coli* padrão com CIM de 512 µg/mL e apresentando concentração de ≥ 1024 µg/mL para as demais bactérias (figura 3). Já *M. tenuiflora* demonstrou efeito antibacteriano quando testada contra a cepa padrão de *Klebsiella pneumoniae* com CIM de 512 µg/mL e ≥ 1024 µg/mL frente as demais cepas avaliadas.

Os extratos que apresentaram concentrações de ≥ 1024 µg/mL podem ou não apresentar inibição frente as cepas testadas se aumentada a sua concentração. As cepas resistentes não inibidas pelos extratos testados foram submetidas a modulação afim de avaliar o potencial sinérgico entre extrato e antibiótico visando diminuir a CIM apresentada.

Em artigos realizados com *M. tenuiflora*, seu extrato apresentou efeito antimicrobiano frente *Escherichia coli* e cepas de bactérias Gram-positivas (DÍAZ-GÓMEZ et al., 2013; RAWDKUEN et al., 2012). No entanto nos testes realizados por essa pesquisa (Tabela 2) o extrato etanólico de suas folhas não demonstrou efeito antimicrobiano quando testado frente as cepas padrão e resistente de *Escherichia coli*, mas demonstrou potencial antimicrobiano contra *Klebsiella pneumoniae*.

Na investigação realizada com as folhas e caule de *M. tenuiflora* por Bezerra et al. (2011) utilizando a metodologia de disco difusão foi observado a formação de halos frente *E. coli* padrão usando o extrato a frio das suas folhas, no entanto os melhores resultados se deram com o extrato da casca dessa planta frente as cepas avaliadas no seu estudo, demonstrando o potencial antimicrobiano dos seus componentes que pode estar presente em outras partes dessa

espécie e observadas por meio da extração e avaliação dos extratos por outras metodologias empregadas e confirmada por meio dos resultados encontrados por Souza et al. (2008) onde o extrato acetato de etila adquirido do pó da casca de jurema-preta apresentou potencial antimicrobiano frente *E. coli*.

Ainda sobre os achados de Bezerra et al. (2011) onde foi observado atividade antimicrobiana das folhas de *M. tenuiflora* frente *E. coli* padrão e não observadas nesse trabalho (Tabela 2), pode ser indicativo conforme Costa; Hoscheid (2018) da seletividade distinta dos solventes utilizados na produção dos extratos que resultam em uma bioatividade desigual mesmo sendo uma mesma espécie vegetal devido aos diferentes componentes isolados.

Na aferição do efeito antimicrobiano dos extratos hidroalcolicos das folhas e raízes de *Spondias tuberosa* descrita por Santos et al. (2020) não foi observado atividade antimicrobiana frente as cepas padrão usadas como frente *E. coli* padrão, em contra partida Silva et al. (2012) e Siqueira et al. (2016) constataram boa atividade antibacteriana dessa espécie frente a bactérias Gram-negativas tal como Araújo et al. (2012) que enfatizou em seu manuscrito inibição desse extrato frente a sete espécies de Gram-negativas como *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*, resultado também presenciado por essa monografia (Tabela 2) ao averiguar concentração inibitória mínima de 512 µg/mL do extrato etanólico de *S. tuberosa* frente *E. coli* ATCC 25922 no entanto não vista contra a cepa padrão de *Klebsiella pneumoniae*.

Silva et al. (2012) em sua tese utilizando o extrato metanólico de *S. tuberosa* frente *Klebsiella pneumoniae* e outras Gram-negativas como *Pseudomonas aeruginosa* também verificou atividade antibacteriana do extrato frente a esses patógenos apresentando concentração inibitória mínima de 125 µg/mL.

Já o extrato etanólico das folhas de *Spondias purpúrea* foi a que melhor desempenhou atividade antibacteriana frente as cepas padrão de *E. coli* ATCC 25922 e *Klebsiella pneumoniae* (Tabela 2) por meio da metodologia de microdiluição em caldo onde apresentou CIM de 512 µg/ml, atividade também destacada por Santos; Santos; Marisco (2017) utilizando a metodologia de disco-difusão em seu estudo onde a infusão das folhas de *Spondias purpúrea* apresentou halos de inibição contra *S. aureus* e *E. coli* em concentrações de 100 e 200 mg/ml demonstrando seu potencial antimicrobiano.

Santos; Santos; Marisco (2017) ainda fitou que a infusão das folhas de *S. purpúrea* no teste CIM não se concretizou em inibição total das cepas avaliadas, no entanto houve inibição parcial (CL50) frente *K. pneumoniae* e *E. coli* em concentração de 25 mg/ml e 12,5 mg/ml,

essa inibição parcial apresentada pode ser resultante da infusão das folhas de *S. purpúrea* ao invés do extrato mais isolado como o extrato etanólico utilizado neste estudo.

Miranda-Cruz et al. (2012) e Alencar et al. (2015) ratificaram *S. purpúrea* como sendo uma promissora espécie com propriedades antibacterianas pois apresenta uma zona de atividade inibitória elevada frente a muitas bactérias como *Bacillus cereus* e efeito sinérgico frente a muitas cepas de bactérias Gram-positivas e negativas quando utilizada junto a antibióticos, tal atividade foi constatada neste artigo (Tabela 2) ao observar seu potencial antimicrobiano e modulador frente as cepas testadas.

Como denotado nessa dissertação a utilização dos extratos etanólicos puro das espécies avaliadas frente *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (Tabela 2) foi confirmada ação inibitória apenas nas cepas padrão desses patógenos, por meio disso as cepas resistentes foram submetidas a modulação por contato direto (COUTINHO et al, 2009) afim de avaliar o potencial modulador dos extratos junto aos antibióticos gentamicina e cefalotina.

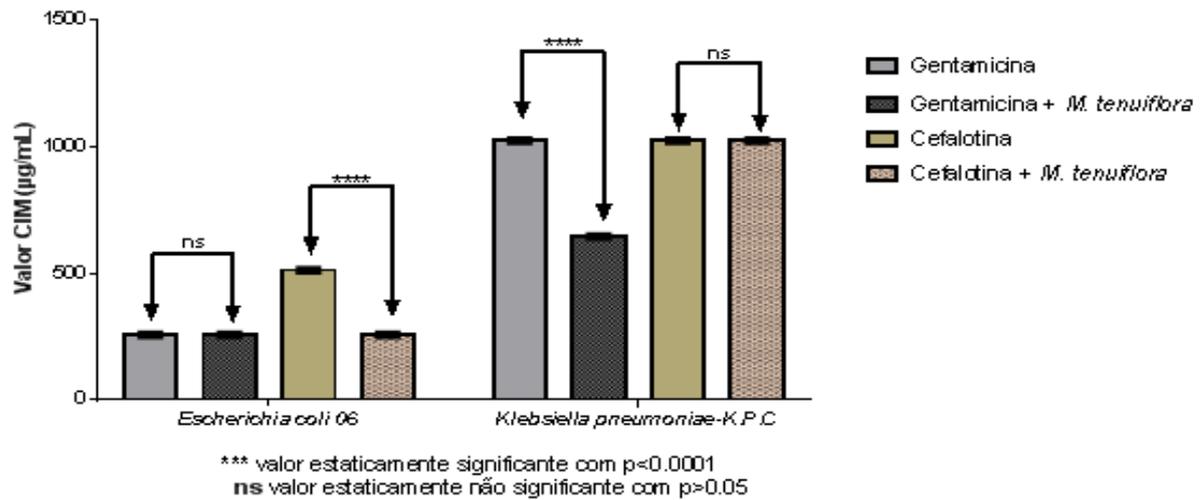
As pesquisas que visam analisar o potencial sinérgico de extratos de plantas medicinais e antibióticos vem crescendo gradativamente, sobre tudo pelo aumento da resistência bacteriana frente aos principais antimicrobianos utilizados (AHMED et al., 2010; SILVA et al., 2018).

A atividade sinérgica é observada quando os compostos presentes interagem entre si de maneira que ocorre aumento do efeito antimicrobiano apresentado, resultando em uma amplificação da atividade moduladora (NUCBE; FINNIE; VAN STADEN, 2012).

Como mecanismo de resistência, esses patógenos produzem enzimas como a (ESBL) β -lactamases de espectro estendido e *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) que promovem a resistência frente aos principais antibióticos utilizados (BAPTISTA, 2013; BLAIR et al., 2015; WYRES, 2018).

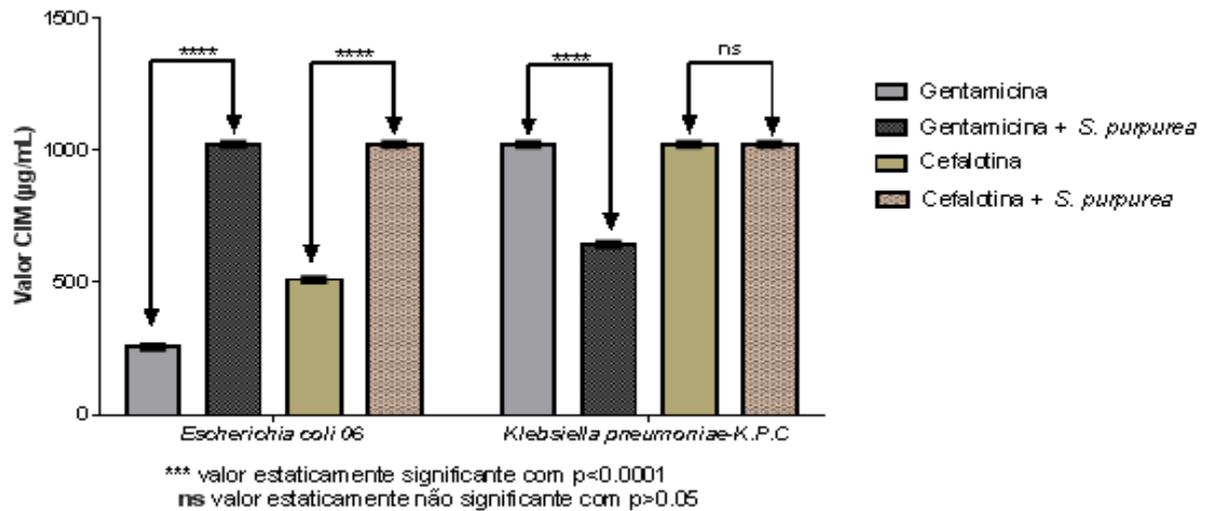
Assim, os extratos etanólicos de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpúrea* e *Spondias tuberosa* foram avaliados junto a antibióticos (Gráficos 1, 2 e 3) afim de observar seu efeito antimicrobiano e presença de compostos que possam modificar a atividade dos antibióticos testados, modulando-os e potencializando-os e assim diminuir a CIM apresentada frente a esses patógenos multirresistentes.

Gráfico 1: Concentração inibitória mínima (µg/mL) de antibióticos Gentamicina e Cefalotina na presença e ausência do extrato etanólico de *M. tenuiflora* frente a *Escherichia coli* 06 e *Klebsiella pneumoniae* produtora de K.P.C.



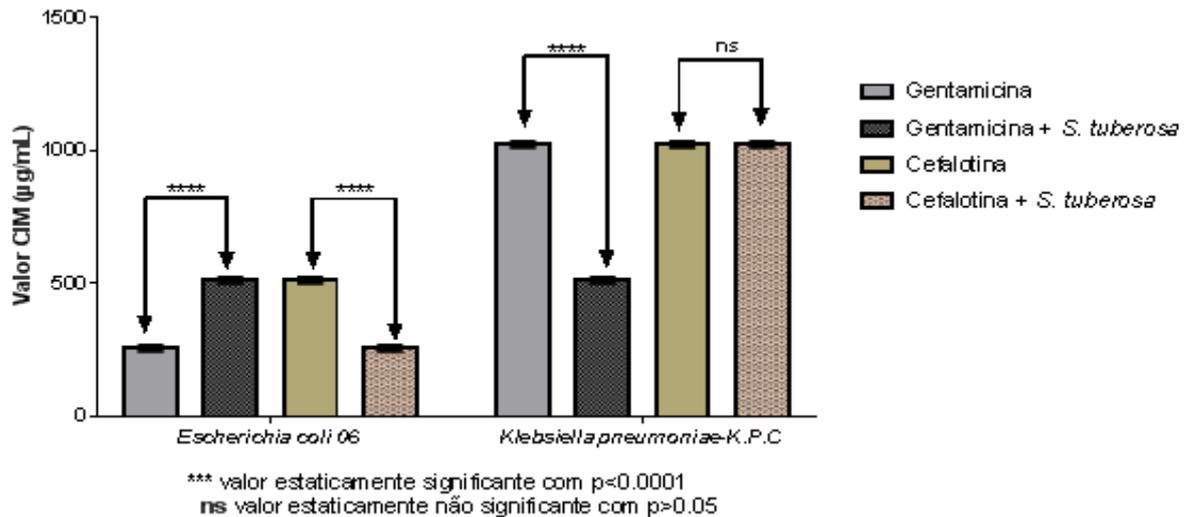
Fonte: própria do Autor

Gráfico 2: Concentração inibitória mínima (µg/mL) de antibióticos Gentamicina e Cefalotina na presença e ausência do extrato etanólico de *S. purpúrea* frente a *Escherichia coli* 06 e *Klebsiella pneumoniae* produtora de K.P.C.



Fonte: própria do Autor

Gráfico 3: Concentração inibitória mínima ($\mu\text{g/mL}$) de antibióticos Gentamicina e Cefalotina na presença e ausência do extrato etanólico de *S. tuberosa* frente a *Escherichia coli* 06 e *Klebsiella pneumoniae* produtora de K.P.C.



Fonte: própria do Autor

O efeito sinérgico foi o mais observado, onde houve sinergismo dos três extratos etanólicos junto a gentamicina frente *Klebsiella pneumoniae* produtora de KPC conforme os gráficos 1, 2 e 3 reduzindo a CIM apresentada, no entanto quando avaliados junto a cefalotina não foi observado modulação.

Já nos testes realizados com *Escherichia coli* multirresistente os melhores resultados se fizeram presentes quando testados os extratos etanólicos em associação com a cefalotina, resultando em sinergismo do antibiótico com os extratos de *Spondias tuberosa* e *M. tenuiflora* (Gráfico 1 e 3).

Porém quando averiguados os extratos junto a gentamicina foi apurado efeito antagônico resultando em um aumento da CIM, sobretudo no gênero *Spondias* onde *S. purpúrea* (Gráfico 2) junto a ambos os antibióticos analisados, apresentando aumento da CIM quando examinado junto a gentamicina demonstrando desta maneira antagonismo frente a cepa resistente de *Escherichia coli* assim como *S. tuberosa* (Gráfico 3) quando associada a gentamicina.

A atividade sinérgica dos extratos etanólicos de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpúrea* e *Spondias tuberosa* em conjunto com a gentamicina frente *Klebsiella pneumoniae* multirresistente é bastante relevante expondo a diminuição da CIM desse antibiótico (Gráficos 1, 2 e 3) onde consoante Santos (2011) essa ação moduladora dos extratos frente aos

aminoglicosídeos possibilita reduzir a dose desse antibiótico na terapêutica além de reduzir os efeitos adversos que possam ser causados pelo uso desses antimicrobianos, em complemento Brito (2010) e Moura (2013) relacionam a comparência dos compostos fenólicos, flavonoides e terpenos como metabólitos secundários responsáveis pela ação antibacteriana e moduladora desses extratos.

Seguindo essa linha, conforme Durante-Mangoni et al. (2009) os aminoglicosídeos como a gentamicina possuem ação-dependente e provocam danos renais e auditivos, onde a diminuição da CIM possibilita a redução desses efeitos, em concordância Silva et al. (2018) descreve que a associação dos extratos com a gentamicina permite também que esse antibiótico tenha ação terapêutica ativa mesmo frente a bactérias com o fenótipo de resistência aos aminoglicosídeos como *Klebsiella pneumoniae-K.P.C* e dificultando o desenvolvimento de resistência devido a junção dos extratos com o aminoglicosídeo.

Para Saraiva et al. (2011) e Shaer et al. (2019) os aminoglicosídeos que inibem a síntese proteica estão entre os antibióticos que mais apresentam sinergismo em associação a extratos naturais frente a microrganismos multirresistentes, isso também explica seu potencial sinérgico apresentado (Gráficos 1, 2 e 3), no entanto o mecanismo de ação que desencadeia esse efeito ainda não foi abordado na literatura.

As cefalosporinas de primeira geração possuem atividade antibacteriana estreita sendo utilizadas principalmente contra bactérias Gram-positivas, no entanto são eliminadas na urina ainda como metabólitos ativos possibilitando ação frente a infecções urinárias provocadas por bactérias Gram-negativas como *Escherichia coli* (CLIMENI et al., 2009).

Cepas de *E. coli* ainda apresentam baixa resistência as cefalosporinas, entretanto com o desenvolvimento de mecanismos de resistência como as enzimas ESBL que degradam esses antibióticos vem aumentando sua resistência a esses fármacos (SWEI et al., 2010; MEYER; PICOLI, 2011).

Logo o efeito sinérgico apresentado pela associação dos extratos de *Mimosa tenuiflora* e *Spondias tuberosa* com a Cefalotina frente *Escherichia coli* multirresistente (Gráficos 1 e 3) é bastante significativo uma vez que por se tratar de uma cefalosporina de primeira geração vem perdendo sua ação antibacteriana devido à resistência apresentada por esses patógenos (COSTA et al., 2019).

Na demonstração do efeito modulador dos extratos etanólicos utilizados nesse estudo foi visto antagonismo do gênero *Spondias* em associação com a gentamicina (Gráficos 2 e 3) onde *Spondias tuberosa* e *Spondias purpúrea* aumentaram a CIM apresentada frente

Escherichia coli resistente sobretudo pela espécie *Spondias purpúrea* resultando em efeito antagônico em associação tanto com a gentamicina como juntamente a cefalotina.

Santos et al. (2020) destacou que o efeito antagônico de *Spondias tuberosa* quando associado seu extrato hidroalcolólico aos antibióticos ampicilina e norfloxacina reduziu suas atividades frente a cepa resistente de *Escherichia coli*, todavia ao ser avaliado junto a outros aminoglicosídeos observou-se sinergismo com o extrato contra outros microrganismos multirresistentes.

Em conformidade, Santos; Mello (2017) e Andrade et al. (2019) alegam que a atividade antagônica apresentada pelos extratos do gênero *Spondias* em conjunto a gentamicina pode ser resultante da grande quantidade de metabólitos antioxidantes presentes em sua composição gerando um mecanismo de ação que resulta na redução da ação do antibiótico.

A maneira como os extratos etanólicos de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpúrea* e *Spondias tuberosa* interagem com os aminoglicosídeos e cefalosporinas ainda não foi descrita de maneira concreta na literatura, necessitando de mais estudos acerca do tema afim de entender como esses processos ocorrem gerando assim esses mecanismos de ação.

4 CONCLUSÃO

Os extratos etanólicos de *Mimosa tenuiflora*, *Spondias purpúrea* e *Spondias tuberosa* possuem atividade antimicrobiana, demonstrada frente as cepas padrão de *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* assim como potencial modulador ao apresentar sinergismo frente *Klebsiella pneumoniae* produtora de K.P.C diminuindo a CIM em associação com a gentamicina, tal qual como os extratos de *Spondias tuberosa* e *M. tenuiflora* junto a Cefalotina contra a cepa resistente de *Escherichia coli* aumentando sua atividade antimicrobiana e reduzindo a CIM apresentada.

No entanto, torna-se importante que novos estudos sejam realizados acerca do tema, afim de compreender como seus metabólitos de forma isolada, possibilitam esse mecanismo de ação em conjunto aos antimicrobianos testados, assim contribuindo no combate a resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

- AHMED, Z. et al. Synergistic Effect of *Salvadora persica* Extracts, Tetracycline and Penicillin against *Staphylococcus aureus*. **African Journal of Basic & Applied Sciences**, v. 2, n. 1-2, p. 25-29, 2010.
- ALENCAR, L. C. B. et al. Efeito modulador do extrato de plantas medicinais do gênero *Spondias* sobre a resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à Eritromicina. **Rev Ciênc Farm Básica Apl**, v.36 n.1, p.111-116, 2015.
- ANDRADE, J.C. et al. UPLC-MS-ESI-QTOF characterization and evaluation of the antibacterial and modulatory antibiotic activity of *Ziziphus joazeiro* Mart. Aqueous extracts. **South African Journal of Botany**, n.123, p.105-112, 2019.
- ARAÚJO, T. A. S. et al. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, p. 72–80, 2008.
- ARAÚJO, T. D. S. et al. Habitat influence on antioxidant activity and tannin concentrations of *Spondias tuberosa*. **Pharmaceutical Biology**, v.50, n.6, p.754-759, 2012.
- BAPTISTA, A. B. As bactérias multirresistentes hospitalares e as plantas medicinais. DESAFIOS - **Revista Interdisciplinar da Universidade Federal do Tocantins**, v. 4, n. 4, p. 1-2, 27 dez. 2017.
- BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos**. 2013. monografia (Dissertação de Mestrado) - Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa, 2013.
- BAYOUB, K. et al. Antibacterial activities of the crude ethanol extracts of medicinal plants against *Listeria monocytogenes* and some other pathogenic strains. **African Journal of Biotechnology**, v.9, n.27, p.4251-4258, 2010.
- BEZERRA, D. A. C. et al. Abordagem fitoquímica, composição bromatológica e atividade antibacteriana de *Mimosa tenuiflora* (Wild) Poiret e *Piptadenia stipulacea* (Benth) Ducke. **Acta Scientiarum Biological Sciences Maringá**, v. 33, n. 1, p. 99-106. 2011.
- BLAIR, J. M. et al. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Nature**, v.13, p.42- 51, 2015.
- BRASIL - MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE. **Caatinga**. Disponível em: <https://antigo.mma.gov.br/biomas/caatinga.html> Acesso em: 28 Jun. 2022.
- BRASILEIRO, B.G. et al. Antimicrobial and cytotoxic activities screening of some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. **Rev. Bras. Ciências Farmacêuticas**. v.42, n.2, p.195-202, 2006.
- BRITO, H. R. **Caracterização Química de Óleos Essenciais de *Spondias mombin* L., *Spondias purpurea* L. e *Spondias sp* (cajarana do sertão)**. 2010. monografia (Dissertação de Mestrado) - Universidade Federal de Campina Grande no CSTR – Centro de Saúde e Tecnologia Rural, p.67, 2010.
- CLIMENI, B. S. O. et al. Cefalosporinas: sua origem, uso e função em animais de grande e pequeno porte, **Revista científica eletrônica de medicina veterinária**, n.12, p.1-8, 2009.

- CLSI-Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: Approved Standard—Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: **Clinical and Laboratory Standards Institute**; 2012.
- CRUZ, M. P. **Isolamento e identificação de compostos bioativos de *mimosa hostilis Benth.*** 2013. Tese (Doutorado em Química) - Universidade Federal da Bahia, Salvador, Brasil, 2013.
- COSTA, A. L. P; JUNIOR, A. S. C. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v.7, n.2, p.45-57, 2017.
- COSTA, I. A. et al. Infecção do trato urinário causada por *Escherichia coli*: revisão de literatura. **SALUSVITA**, Bauru, v.38, n. 1, p. 155-193, 2019
- COSTA, J. C. F. D; Hoscheid, J. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana de extratos aquoso e etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya*. **Revista Fitos**, v.12 n.2, p.175-185, 2018.
- COUTINHO, H. D. M. et al. In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. **Rev. Bras. Farmacogn.** v.18, supl. p.670-675, 2008.
- COUTINHO, H. D. M. et al. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v.9, p.1-4, 2009
- DÍAZ-GÓMEZ, R. et al. Comparative antibacterial effect of gallic acid and catechin against *Helicobacter pylori*. **Food Science and Technology**, v.54, p.331 – 335, 2013.
- DUTRA, F.S.G. et al. Atividade antimicrobiana de extratos vegetais frente a bactérias de importância médica. **Perspectivas on-line: Ciências Biológicas e da Saúde**. v. 20, p.1-13, 2016.
- DURANTE-MANGONI, E. et al. we still need the aminoglycosides? **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.33, p.201–205, 2009.
- ENGELS, C. et al. "Caracterização de compostos fenólicos em jocote (*Spondias purpurea* L.) descasca por cromatografia líquida de ultra alto desempenho/espectrometria de massa eletrospray". **Food Research International**, v.46, n.2, p.557-562, 2012.
- FERNANDES, A. W. C et al. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos de plantas do bioma caatinga em isolados de *Escherichia coli* de suínos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n. 4, p. 1097-1102. 2015.
- FERREIRA, T. L; EVANGELISTA, A. J. J. *Mimosa tenuiflora* atividade antimicrobiana sobre bactérias e fungos de importância médica: uma revisão integrativa. **Arco Microbiol**, v.203, p.3399-3406, 2021.
- FIRMO, W. C. A. et al. Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana de *Lafoensia Pacari* (Lythraceae). **Revista Ciências Biológicas e da Saúde**. v.20, n.1, p.7-12, 2014.
- FREIRES, M. S; RODRIGUES JUNIOR, O. M. Bacterial resistance to indiscriminate use of azithromycin versus Covid-19: an integrative review. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 11, n. 1, p. e31611125035, 2022.
- MATOS, F. J. A. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2. ed. Fortaleza: UFC, 1997.

- MEDEIROS, M. A. A. et al. Avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial de *lavandula hybrida grosso* contra cepas de *Escherichia coli*. **Revista Saúde e Ciência online**, v. 8, n. 2, p.58-65, 2019.
- MEYER, G; PICOLI, S.U. Fenótipos de betalactamases em *Klebsiella pneumoniae* de hospital de emergência de Porto Alegre. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, Novo Hamburgo, v.47, n.1, p.25-31, 2011.
- MESQUITA, M. O. M; PINTO, T. M. F; MOREIRA, R. F. Potencial antimicrobiano de extratos e moléculas isolados de plantas da Caatinga: uma revisão, **Revista Fitos**, v.11, n.2, p.119-249, Rio de Janeiro- RJ, 2017.
- MIRANDA-CRUZ, E. et al. Actividad antimicrobiana de extractos de *Psidium friedrichsthalianum*L., *Pterocarpus hayesii*L., *Tynanthus guatemalensis*L. y *Spondias purpurea*L. **Boletim Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v.11, p. 354-361, 2012.
- MOURA, F. M. L. et al. Utilização de plantas do bioma caatinga no controle de patógenos de interesse na área de alimentos – uma revisão. **Acta Veterinaria Brasilica**, v.7, n.2, p.125-136, 2013.
- MURILLO, A. E. et al. "Triagem de legumes e frutas do Panamá para ricas fontes de luteína e zeaxantina". **Química alimentar**, v.122, n.1, p.167-172, 2010.
- NASCIMENTO, L.C.S. et al. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos vegetais de *Solanum paniculatum* L. sobre o crescimento de *Ralstonia solanacearum* In: congresso brasileiro de química, **Anais eletrônicos** n.46, p.16-19, 2006.
- NCCLS. **Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bactéria that grow aerobically; approved standart – Sixth Edition**. NCCLS document M7-A6 (ISBN 1-56238-486-4). NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA, 2003.
- NCUBE, B; FINNIE, J. F; VAN STADEN, J. In vitro antimicrobial synergism within plant extract combinations from three South African medicinal bulbs. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 139, p. 81– 89, 2012.
- OMENA, W. E. C. et al. Fracionamento biodirecionado da atividade alelopática da planta *mimosa tenuiflora* e identificação de seus compostos fenólicos. **EDUCTE: Revista Científica do Instituto Federal de Alagoas**, v.9, n.1, p.1075-1086, 2020.
- RAWDKUEN, S. et al. Antimicrobial activity of some potential active compounds against food spoilage microorganisms. **African Journal of Biotechnology**, v.11, p.13914-13921, 2012
- RUFINO, M. D. S. M. et al. Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. **Food Chem**, v.121, n.4, p.996-1002, 2010.
- SANTOS, A. T. L. et al. Antibacterial and antioxidant potential of *Spondias tuberosa* Arruda (Anacardiaceae) extracts. **Research, Society and Development**, v.9, n.12, p.e12791210845, 2020.
- SANTOS, F. O. **Atividades biológicas de Anacardium occidentale (Linn)**. 2011. monografia, (Dissertação de Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Zootecnia, Universidade Federal de Campina Grande p.57, 2011.

- SANTOS, R; SANTOS, R; MARISCO, G. Avaliação da atividade genotóxica, citotóxica e antimicrobiana da infusão das folhas de *Spondias purpurea* L. **Scientia Plena**, v. 13, n. 3, 2017.
- SANTOS, S.T; MELLO, J.C.P. Farmacognosia: da planta ao medicamento. **3 ed. Porto Alegre**: Ed.UFRGS/Ed.UFSC, v.24, p.517-543, 2017.
- SARAIVA, R. A. et al. Synergistic action between *Caryocar coriaceum* Wittm. fixed oil with aminoglycosides in vitro. **European Journal of Lipid Science and Technology**, v.113 n.8, p.967-972, 2011.
- SARTORATTO, A. et al. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v.35 n.4, p.275-280, 2004.
- SILVA, F. R. N. et al. Ação moduladora de extratos etanólicos de plantas medicinais sobre antibióticos em cepa de *Staphylococcus aureus* metilina-resistente, **Journal of Biology & Pharmacy and Agricultural Management**, v. 14, n. 4, out/dez 2018.
- SILVA, A. R. et al. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of two *Spondias* species from Northeastern Brazil. **Pharm Biol**, v.50, n.6, p.740-6, 2012.
- SIQUEIRA, S. E. M. et al. *Spondias tuberosa* (Anacardiaceae) leaves: profiling phenolic compounds by HPLC-DAD and LC-MS/MS and in vivo anti-inflammatory activity. **Biomed Chromatogr**, v.30, n.10, p.1656-65, 2016.
- SOUZA, R. S. O. et al. Jurema Preta (*Mimosa tenuiflora* [Willd.] Poir.): a review of its traditional use, phytochemistry and pharmacology. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v.51, n.5, p. 937-947, 2008.
- SHAEER, K. M. et al. Plazomicin: A Next-Generation Aminoglycoside. Pharmacotherapy: **The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy**, v.39, n.1, p.77-93, 2019.
- SWEI, D. L. et al. Infecção urinária em menores de 15 anos: etiologia e perfil de sensibilidade antimicrobiana em hospital geral de pediatria. **Revista Paulista de Pediatria**, v.28, n.4 pp.299-303, 2010.
- WYRES, K; HOLT, K. *Klebsiella pneumoniae* como um importante traficante de genes de resistência a drogas de bactérias ambientais a clinicamente importantes. **Curr Opin Microbiol**, v.45, p.131-139, 2018.