

UNIVERSIDAD
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

COMPOSIÇÃO E ATIVIDADES
FOLHAS DE *Psidium*

DE VILA VELHA-ES

ÇÃO EM BIOTECNOLOGIA VEGETAL

E BIOLÓGICA DE EXTRATOS DE

um myrtoides (O. Berg)

MATHEUS CAM

VILA
FEVER

TIPOS DOS SANTOS

A VELHA
REIRO/2022

UNIVERSIDADE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO

COMPOSIÇÃO E ATIVIDADES
FOLHAS DE *Psidium*

MADE VILA VELHA

ÇÃO EM BIOTECNOLOGIA VEGETAL

E BIOLÓGICA DE EXTRATOS DE

um myrtoides (O. Berg)

MATHEUS CAM

VILA
FEVER

Dissertação apresentada à Universidade de Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Vegetal, para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Vegetal.

IPPOS DOS SANTOS

A VELHA

REIRO/2022

Catálogo na publicação elaborada

S237e	Santos, Matheus dos. Composição e atividade antimicrobiana de extrato de Psidium myrtilloides / M. Santos. 84 f. : il. Orientador: Rodrigo I. Scherer. Dissertação (Biotecnologia) – Universidade Federal de Lavras, 2022. Inclui bibliografia. 1. Biotecnologia. I. Scherer, Rodrigo. II. Santos, Matheus dos.
-------	---

prada pela Biblioteca Central / UVV-ES

ividade biológica de extratos de folhas de
Matheus dos Santos . – 2022.

go Scherer.
ecnologia vegetal) – Universidade Vila

s.

vegetal. 2. Biodiversidade. 3. Plantas
. Universidade Vila Velha. III. Título.

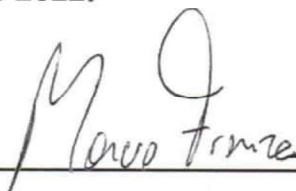
CDD 660.603

MATHEUS CAMPOS DOS SANTOS

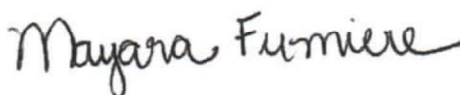
COMPOSIÇÃO E ATIVIDADE BIOLÓGICA DE EXTRATOS DE FOLHAS DE *Psidium myrtoides* (O. Berg).

Dissertação apresentada à Universidade de Vila Velha, como pré-requisito do Programa de Pós-graduação em Biotecnologia Vegetal, para obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia Vegetal.

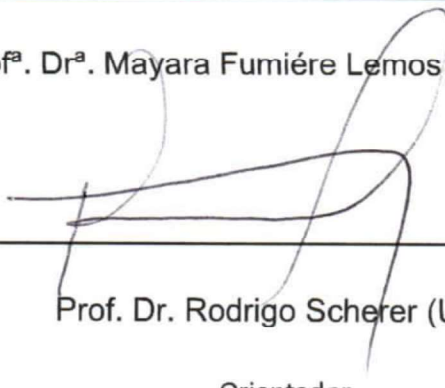
Aprovada em 24 de fevereiro de 2022.



Prof. Dr. Márcio Fronza (UVV)



Profª. Drª. Mayara Fumiére Lemos (MULTIVIX)



Prof. Dr. Rodrigo Scherer (UVV)

Orientador

AGRADECIMENTOS

A minha mãe, Marli Campos, que me apoiou brilhantemente na criação de seus filhos.

A minha irmã, Esther Campos, que me presenteou com o Joca, meu sobrinho, e me deu um exemplo de vida.

A toda minha família, que hoje me inspira.

À Luiza, minha companheira, por ser minha amiga e parceira. Você é muito importante pra mim.

Aos meus sogros que sempre me incentivaram. Sou cientista, rs.

Ao LABCROM, vocês são minha família. Meu processo de formação profissional e pessoal. Mayara, Thiago, Lian, Júlia, Henri. Você é meu exemplo.

Ao PPGBV, fiz amigos que vou levar pra vida.

Aos laboratórios de MICRO, tanto de Lian quanto de

Aos laboratórios de BN, tanto de Lian quanto de

ECIMENTOS

os, como mãe solteira fez seu papel
s.

s, que me sempre me apoiou e ainda nos
amo vocês.

ne vê como referência nos estudos.

arceira, geóloga e atleta de altinha nas horas
n, te amo.

me apoiaram e falam para todo mundo que

ha família. Estiveram comigo durante esse
pessoal. Arthur, Camile, Karla, Leandra,
es são feras.

levar pra vida.

to do biopráticas como da veterinária.

da família

Aos laboratórios de PN e cultura

Ao meu orientador, Rodrigo S
potencial durante esses dois anos e me

A FAPES pelo apoio financeiro e

E por fim, a mim mesmo, por ter

de células.

cherer, que me guiou e acreditou no meu
cio.

e a UVV pela infraestrutura e corpo docente.

conseguido encerrar mais esse ciclo.

“Definitivamente não
cada um de nós
constelações...” (K

ão somos iguais, e é maravilhoso saber que
que está aqui é diferente do outro, como
(renak, 2020, p. 33).

RESUMO

Universidade Vila Velha – ES, 2022.
Os extratos de folhas de *Psidium myrtoides*
Scherer.

ativas a partir da biodiversidade brasileira é
fármacos e valorização das espécies
foi produzir extratos brutos e suas frações a
quais investigou-se a composição química por
noides totais, o potencial antioxidante,
com antibiótico e antifúngicos. Uma hidrólise
quantificação de flavonoides em equivalentes
as maiores concentrações os extratos
(11mg/g). Esses dois extratos apresentaram
otais e atividade antioxidante. Quanto a
ânico obteve melhor ação da concentração
(64µg/mL) e *S. aureus* (32 µg/mL), além de
µg/mL. Para as fungos, todos os extratos

ter sido letal a *S. epidermidis* em 250 µg/mL. Os extratos de *Psidium myrtilloides* e *Psidium guajava* tiveram forte ação da CIM contra cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis*, inibindo o crescimento dos microrganismos em concentrações de 125 µg/mL (Santos et.al, 2012). O Etanol 80% teve CIM frente a *S. aureus* e *S. epidermidis* de 125 µg/mL. No método Checkboard, a interação das bactérias demonstrou a redução da CIM de 7x e 6x para *S. aureus* e *S. epidermidis*, respectivamente. Para os fungos, a interação do extrato de *Psidium myrtilloides* com a fluconazol apresentou redução de 7x e 6x da CIM do fluconazol para *C. albicans* e *C. glabrata*, respectivamente. A combinação Acetato de Etila/Anfotericina B apresentou redução da CIM de 4x para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*. A combinação anfotericina B diminuiu em 4, 7, 3 e 3 vezes a CIM para *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. guilliermondii*, respectivamente. Os resultados apresentados fornecem evidências para o potencial terapêutico para os extratos de *Psidium myrtilloides* e *Psidium guajava* em combinação com a combinação extrato/antibiótico-antifúngico para o tratamento de infecções bacterianas e fúngicas, especialmente em microrganismos, além de efeitos hepatoprotetores.

Palavras-chave: *Psidium myrtilloides*, *Psidium guajava*, CIM, antifúngico, antibiótico.

µg/mL. Para os fungos, todos os extratos de *Candida spp.* por terem inibido o crescimento em concentrações menores que 100 µg/mL (Concentração Inibitória Mínima) frente as leveduras nos valores inferiores a 16 µg/mL. A combinação de extrato Hexânico/Tetraciclina em 16 µg/mL apresentou o maior efeito inibitório do antibiótico em 9x para *S. epidermidis*. O extrato de Açaí e o Acetato de etila/Fluconazol apresentou o maior efeito inibitório para *C. glabrata* e *T. rubrum*. Enquanto a combinação de extrato de Açaí e Fluconazol apresentou a melhor ação sinérgica frente a *C. parapsilosis* e *T. rubrum*, e o valor da CIM para a maioria das cepas foi 16 vezes menor do que as vezes para as cepas. Os resultados sugerem a necessidade de investigar mecanismos de ação e o efeito sinérgico do acetato de atila e Etanol 80% *in vivo*. Por fim, o extrato de Açaí pode ser uma alternativa terapêutica a fim de diminuir a resistência dos fungos e nefrotóxicos causados pela anfotericina B. O efeito sinérgico observado com o extrato de Açaí e o Fluconazol, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*.

ABSTRACT

DOS SANTOS, Matheus Campos. V. **Composition and biological activity of** (O. Berg). Orientador: Advisor: PhD R

The bioprospecting of bioactive substances is necessary for the discovery of new drugs. The present work produced six extracts from *O. Berg*. The chemical composition by HPLC-UV and the presence of flavonoids, the antioxidant, antibacterial, antibiotics and antifungals. An acid hydrolysis and quantification in quercetin equivalents (62mg/g) and Ethanol 80% (11mg/g). The extracts showed higher concentrations of flavonoids. For the antibacterial activity, the hexane extract showed minimum inhibitory concentration (MIC) of 125 µg/mL, in addition to being lethal to

ABSTRACT

Universidade Federal do Rio de Janeiro – ES, March of 2022.
Antifungal and antioxidant activity of extracts of leaves of *Psidium myrtilloides*
Rodrigo Scherer.

Plants from the Brazilian biodiversity is a source of new compounds and the valorization of native species. The aim of this study was to investigate the chemical composition of the leaves of *P. myrtilloides*, investigated the antioxidant and tested in vitro the quantification of total phenols, and tested the antifungal, and synergistic potential with amphotericin B. Hydrolysis was performed on the extracts for 24h, in which the extracts of Ethyl Acetate and Hexane had the highest concentrations. These two solvents showed the highest concentrations of total flavonoids and antioxidant activity. As for the antifungal activity, the hexane extract obtained the best action of the tested fungi: *E. faecium* (64µg/mL) and *S. aureus* (32 µg/mL) and *S. epidermidis* at 256 µg /ml For fungi, all

extracts had strong MIC action against growth of microorganisms at concentrations. Ethanol 80% had MIC against yeast. Checkboard method, the Hexanic extract demonstrated a 9x reduction in the MIC of the interaction of Ethyl Acetate/Fluconazole. the MIC of fluconazole for *C. glabrata*. Acetate/Amphotericin B combination showed MIC of amphotericin B decreased by 4, 7, 3 and 4 for *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* and *C. guilliermondii* respectively. These results provide evidence to investigate mechanisms of action for the extracts of Ethyl Acetate and Hexanic extract/antibiotic-antifungal combination against and fungal infections, in order to reduce the side effects to the hepatotoxic and nephrotoxic effects of antifungal drugs.

Keywords: *Psidium myrtilloides*, Synergism, MIC, antifungal activity.

st *Candida* spp. because they inhibited the
ions lower than 100 µg/mL (Cos et.al, 2012).
s at values lower than 16 µg/mL. In the
extract/Tetracycline interaction in bacteria
of the antibiotic for *S. epidermidis*. For fungi,
azole extract showed a 7x and 6x reduction in
glabrata and *T. rubrum*. While the Ethyl
showed better synergistic action against *C.*
s and *T. rubrum*, and the MIC value for
and 3x for the strains. The presented results
nisms of action and the therapeutic potential
and Ethanol 80% in vivo. Finally, the
may be a therapeutic alternative to bacterial
the resistance of microorganisms, in addition
ts caused by amphotericin B.

sm, *C. glabrata*, *C. parapsilosis*, *T. rubrum*

LISTA D

- Figura1 - Fotos da espécie *P. myrtoides*
- Figura 2 - Distribuição de *P. mytoides* na
- Figura 3 - Fatores que influenciam na pr
- Figura 4 - Mapa de localização e coleta
- Figura 5 - Processo de extração dos ex
solventes
- Figura 6 - Cromatograma do ETOHdep
- Figura 7 - Cromatograma do ETOH dep
- Figura 8 - Cromatograma do ACET dep
- Figura 9 - Cromatograma do ACET dep

DE FIGURAS

.....	27
as regiões do Brasil	28
rodução de metabólitos secundários	30
da amostra, folhas de <i>P. myrtoides</i>	41
xtratos brutos e suas frações em diferentes	42
ois da Hidrólise ácida	50
ois da Hidrólise ácida	50
ois da Hidrólise ácida	51
ois da Hidrólise ácida	51

LISTA DE ABRE

AQS - Extrato aquoso as folhas de *P. m*

ACET - Extrato fracionado Acetato de E

C. albicans 102 - Candida albicans 102

C. albicans 146 - Candida albicans 146

C. glabrata - Candida glabrata

C. parapsilosis - Candida parapsilosis

C. tropicalis - Candida tropicalis

CIM - Concentração Inibitória Mínima

CBM - Concentração Bactericida Mínim

CFM - Concentração Fungicida Mínima

CLSI - Clinical and Laboratory Standard

EQA - Equivalentes de quercetina

DIC - Extrato fracionado diclorometano c

DMSO - Dimetilsufóxido

ETOH - Extrato Bruto etanol 80% das f

VIATURAS E SIGLAS

myrtoides O.Berg.

tila das folhas de *P. myrtoides* O.Berg.

a

s Institute

das folhas de *P. myrtoides* O.Berg.

lhas de *P. myrtoides* O.Berg.

ETOH - Extrato Bruto etanol 80% das folhas

HEX - Extrato Bruto hexânico das folhas

N-BUT - Extrato fracionado n-butanol das folhas

HA - Hidrólise Ácida

E. coli - *Escherichia coli*

E. faecium - *Enterococcus faecium*

S. aureus - *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis - *Staphylococcus epidermidis*

T. rubrum - *Trichophyton rubrum*

nas de *P. myrtoides* O.Berg.

s de *P. myrtoides* O.Berg.

s folhas de *P. myrtoides* O.Berg.

nidis

1. INTRODUÇÃO	
2. OBJETIVO GERAL.....	
2.1 OBEJTIVOS ESPECÍFICOS.....	
3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	
3.1 MATA ATLÂNTICA.....	
3. 2 PLANTAS MEDICINAS: SUA IMPO	
3.3 USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO	
3.4 MYRTACEAE	
3.4.1 O gênero <i>Psidium</i> spp	
3.4.2 <i>Psidium Myrtoides</i> (O. Berg)	
3.5 EXTRAÇÃO COM SOLVENTES ORG	
3.6 METABOLISMO DAS PLANTAS E S	
3.6.1 Terpenos	
3.6.2 Alcaloides	
3 6 3 Compostos Fenólicos	

SOMÁRIO

.....	17
.....	18
.....	18
.....	19
.....	19
RTÂNCIA NA SOCIEDADE	20
O BRASIL.....	22
.....	24
.....	25
.....	26
GÂNICOS.....	28
SEUS PRINCÍPIOS ATIVOS.....	29
.....	30
.....	31
.....	31

3.6.6 Compostos Fenólicos	
3.7 RADICAIS LIVRES	
3.8 BACTÉRIAS E RESISTÊNCIA	
3.8.1 Classe de antibacterianos	
3.9 FUNGOS E RESISTÊNCIA	
3.9.1 Classes de antifúngicos	
3.10 MECANISMO DE AÇÃO ANTIMICROBIAIS	
3.11 SINERGISMO ENTRE SUBSTÂNCIAS ANTIFÚNGICAS	
4. METODOLOGIA	
4.1 MATERIAL E MÉTODOS	
4.1.1 Coleta da amostra vegetal	
4.1.2 Extratos e fracionamento	
4.3 PERFIL DE COMPOSTOS FENÓLICOS	
4.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE	
4.4.1 Ensaio DPPH	
4.4.2 Ensaio ABTS	
4.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA	

.....	31
.....	32
.....	34
.....	35
.....	36
.....	37
ROBIANA DE PRODUTOS NATURAIS	39
NCIAS NATURAIS, ANTIBIÓTICOS E	
.....	40
.....	40
.....	40
.....	41
.....	41
COS POR HPLC-UV	43
.....	44
.....	44
.....	45
.....	45

4.5.1	Microrganismos
4.5.2	Concentração inibitória mínima
4.5.3	Concentração bactericida e fungicida
4.6	DETERMINAÇÃO <i>IN VITRO</i> DA ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
4.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA
5.	RESULTADOS
5.1	OBTENÇÃO DOS EXTRATOS
5.2	AVALIAÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS
5.3	FLAVONÓIDES TOTAIS
5.4	ATIVIDADE ANTIOXIDANTE
5.5	ATIVIDADE ANTIBACTERIANA
5.5.1	Concentração inibitória mínima (CIM)
5.6	ATIVIDADE ANTIFÚNGICA
5.6.1	Concentração inibitória mínima (CIM)
5.7	ENSAIO CHECKBOARD
5.7.1	Bactérias
5.7.2	Fungos

12

.....	45
.....	45
da mínima	47
VIDADE SINÉRGICA (CHECKBOARD)	47
.....	48
.....	48
.....	48
ENÓLICOS	49
.....	51
.....	52
.....	52
M) E bactericida mínima (CBM).....	52
.....	53
M) E Fungicida mínima (CFM).....	53
.....	54
.....	54
.....	55

6.1.2 Fungos	
6. DISCUSSÃO	
6.1 RENDIMENTO	
6.2 DETERMINAÇÃO DOS COMPOSTOS	
6.3 FLAVONÓIDES TOTAIS E ATIVIDADE	
6.4 ATIVIDADE ANTIBACTERIANA.	
6.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA	
6.6 SINERGISMO	
6.6.1 Extratos e Tetraciclina	
6.6.2 Extratos e Fluconazol	
6.6.3 Extratos e Anfotericina B	
7. CONCLUSÃO	
8. REFERÊNCIAS.....	
9. ANEXOS	

.....	58
.....	58
OS FENÓLICOS.....	59
DE ANTIOXIDANTES.....	60
.....	61
.....	62
.....	63
.....	63
.....	64
.....	65
.....	67
.....	68
.....	81

1. INTRODUÇÃO

Extratos de plantas nativas do Brasil possuem uma composição química complexa que apresentam potencial farmacológico. As substâncias secundárias são produzidas pelas plantas como mecanismo de defesa que confere vantagens adaptativas para a permanência no meio ambiente (Simões et al., 2015). Os órgãos vegetais de acordo com a metodologia utilizada (Lukitanshing et al., 2014) são ricos em flavonoides, taninos, saponinas dentre outros compostos que são importantes pelo seu potencial medicinal (Ferreira, 2016).

A medicina popular é amplamente utilizada e a população mundial faz uso de algum tipo de medicamento de preparo (Mehta et al., 2015). O uso de medicamentos é principalmente em países subdesenvolvidos, onde os tratamentos alopáticos e atendimentos primários de

O Brasil possui uma composição química para diversas atividades biológicas. Essas são produzidas a partir do metabolismo secundário vegetal, visando a sobrevivência e reprodução no intuito de garantir sua sobrevivência (Silva et al., 2017). Os compostos são extraídos com base em sua polaridade, solventes orgânicos e aquosos (Silva et al., 2020), sendo classificados em fenólicos, terpenos e alcalóides, entre outras. As substâncias bioativas extraídas das plantas possuem grande importância medicinal e terapêutica (Martins; Petropoulos;

tem sido amplamente utilizada no mundo. Estima-se que 80% da população mundial utiliza a planta medicinal nas suas inúmeras formas. Com o avanço da medicina ancestral e empírica ocorre o abandono da medicina moderna, por não terem acesso a medicamentos e serviços de saúde. Realizar pesquisas científicas sobre

esse conhecimento popular é importante para a identificação de plantas consumidas medicinalmente. A busca por novas moléculas químicas que possam ser usadas junto com as drogas sintéticas tem o intuito de reduzir a toxicidade e a resistência pelos microrganismos.

Drogas sintéticas são cada vez mais utilizadas no tratamento de diversas patologias humanas. Dentre elas, os antifúngicos, substâncias utilizadas para tratar infecções por fungos. Porém, o uso indiscriminado dessas drogas, sem o mecanismo de defesa, tem gerado resistência aos tratamentos convencionais (Araujo, 2019).

A resistência microbiana é considerada um dos maiores problemas de saúde pública, uma vez que esses microrganismos têm gerado sérias consequências. Dessa forma, é necessária a busca por novas drogas para tratar esses microrganismos, assim como a busca por drogas com o intuito de reduzir a toxicidade de drogas sintéticas.

te para confirmar o potencial terapêutico de
É necessário realizar a bioprospecção de
n ser uma alternativa ou até mesmo serem
já estabelecidas no mercado, no intuito de
s microrganismos.

mais estudadas além de produzidas para tratar
e elas, se destacam os antibióticos e
a tratar infecções causadas por bactérias e
do desses medicamentos, associado ao
istência nesses microrganismos, dificultando
(2005; Lee Ventola, 2015; Who, 2018).

considerada um problema de saúde pública, uma
ado novas cepas difíceis de serem tratadas.
novas substâncias que sejam eficazes sobre
associação com drogas convencionais no
sintéticas e a resistência antimicrobiana.

2. OBJETIVO GERAL

Extrair, caracterizar e avaliar o perfil químico dos extratos obtidos à atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos combinados a antibióticos.

2.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Obter extratos brutos e frações purificadas;
- Caracterizar o perfil químico dos extratos;
- Avaliar a atividade antioxidante dos extratos;
- Avaliar a atividade antibacteriana dos extratos;
- Avaliar a atividade antifúngica dos extratos;
- Avaliar a atividade sinérgica dos extratos.

potencial dos extratos de *P. myrtoides* frente
na. Além de observar a atividade sinérgica
e antifúngicos convencionais.

S
s das folhas de *P. myrtoides* O. Berg.;
os extratos e suas frações por HPLC;
e;
na;

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 MATA ATLÂNTICA

A Mata Atlântica é a formação florestal mais rica do Brasil, com cerca de 70.000.000 anos (Filho, 1987). Apesar de ser ameaçada pela alta diversidade e elevado nível de endemismo, e por sofrer com intensa degradação, a Mata Atlântica é considerada um dos hotspots mais ameaçados do mundo (MYERS et al. 2000). A Mata Atlântica é composta por diversas formações florestais, incluindo a Floresta Densa Atlântica, Floresta Ombrófila Densa, Floresta Estacional Semidecidual, Floresta Estacional Decidual, campos de altitude, brejos interioranos e campos de altitude (BRASIL, 2020). Localizada ao longo da costa brasileira, a Mata Atlântica também penetrava no interior do país, chegando a ocupar áreas de Santo, Rio de Janeiro, São Paulo, além de Minas Gerais, Paraná, Grande do Sul e Mato Grosso do Sul.

Historicamente, a Mata Atlântica

CA

lorestal mais antiga do Brasil, estabelecida a
 7). Por se tratar de um bioma caracterizado
 de endemismo (Fonseca 1985), e que vem
 Atlântica é considerada um dos biomas mais
 000). Sua vegetação inclui Floresta Ombrófila
 Mista, Floresta Ombrófila Aberta, Floresta
 estacional Decidual, manguezais, restingas,
 e encaves florestais do Nordeste (MMA,
 brasileira de norte a sul, a Mata Atlântica
 cobrindo a totalidade dos estados do Espírito
 de partes dos estados de Minas Gerais, Rio

a foi à primeira floresta a ser colonizada no

Brasil. Como o processo de colonização desenvolveu a partir das regiões próximas, séculos de contínuo desflorestamento econômicos em seu domínio. O resultado de sua cobertura original que resultou no bioma foi destacado por Mori; Boom; estado mais crítico de degradação no longo de 17 estados brasileiros, a Floresta territorial nacional, sendo o lar de 70% concentra-se 80% do PIB nacional (Florestais da Mata Atlântica”, 2021)

Considerando os novos estudos, aproximadamente 12,4% da floresta original de plantas, das quais oito mil são endêmicas (2021). O alto número de espécies endêmicas habitat, coloca esse bioma entre os 35 mais et al., 2000; Mittermeier et al. 2005).

ção e ocupação do território brasileiro se
nas do litoral, o bioma vem experimentando
o. Desde então, seguiram-se vários ciclos
do desses ciclos foi à supressão quase total
os remanescentes florestais existentes. Este
Prance, (1981) como a floresta tropical em
mundo. De uma área original distribuída ao
oresta Atlântica abrange cerca de 15% do
72% da população brasileira. Além disso,
(IBGE, 2014; “Atlas dos Remanescentes

s, esses remanescentes florestais totalizam
ginal e abrangem cerca de 15.700 espécies
nicas (Fundação SOS Mata Atlântica e INPE,
micas, juntamente com a perda acelerada de
hotspots de biodiversidade do mundo (Myers

O Espírito Santo destacou-se com a maior taxa de desmatamento, onde sua área de Mata Atlântica é a maior do Brasil (Mata Atlântica e INPE, 2021). De acordo com (Brasil, 2015) a diversidade de angiospermas compreende cerca de 16,5% da riqueza estimada de 32.109 táxons. Após a reavaliação do Espírito Santo, estima-se um total de 6.204 espécies, o que representa 16% na riqueza de espécies registrada e 8,3% das espécies nativas da Floresta Atlântica (8.3% do total registrado para o Estado).

O Brasil é detentor da maior diversidade de plantas medicinais (Silva et al., 2014), com cerca de 49.979 espécies. Entretanto, estudos com plantas medicinais são poucos (Fonseca, 2012), o que representa uma oportunidade para a saúde. Visto isso, o tema é relevante para produção de novos fármacos a partir de plantas medicinais, o que requer incentivo em pesquisas e desenvolvimento.

como um dos estados brasileiros com menor diversidade genética do mundo (Melo Carneiro, 2015). A atual lista de espécies da flora reconhecidas (Reflora, 2020) compreende 12,6% (Fundação SOS Mata Atlântica, 2015) do total de espécies no Brasil, com um número estimado para o Espírito Santo de 516 espécies endêmicas (Dutra; Alves-Araújo; Carrijo, 2015). O Espírito Santo abriga 32% das espécies nativas, representando um aumento de 8% anualmente para o Estado. O Espírito Santo possui o maior número de espécies endêmicas do Brasil, com 516 espécies endêmicas (Dutra; Alves-Araújo; Carrijo, 2015). O conhecimento de possíveis recursos do território brasileiro apresenta grande potencial para a conservação da biodiversidade. A partir de plantas, entretanto, é necessário o conhecimento de possíveis recursos do território brasileiro para a conservação da biodiversidade.

3. 2 PLANTAS MEDICINAS: SUA

O histórico do uso de plantas utilizada pela humanidade para tratar Bolzani; Barreiro, 2006). Essa técnica e registros de longa data (Tyler, 1996; Ko de ser utilizada até os dias atuais, base propagação de saberes empíricos por g

Os primeiros indícios de planta Egito, pela obra “*Ebers papyrus*”, um ma plantas, animais, minerais, prescrição e Dentre as espécies vegetais são men (*Cannabis Sativa* L.), Babosa (*Aloe v* (*Papaver somniferum*) (Newman; Cra Histórico et al., 2011).

Em contrapartida, outros autor foram registrados por volta de 3.000 an

A IMPORTÂNCIA NA SOCIEDADE

As fitoterapias medicinais é uma estratégia terapêutica para diversas patologias (Alves et al., 2010; Viegas Jr; 2010). A fitoterapia empregada é antiga, comprovada a partir de registros históricos (Silva, 1999; Zank; Peroni; De Araújo, 2015) além de ser baseada principalmente na experimentação e observação de efeitos (Silva; Nascimento, 2006).

As fitoterapias medicinais são datadas de 1500 a.C, no Egito, onde foi encontrado um papiro manuscrito com cerca de 700 drogas incluindo a descrição da forma de uso para o tratamento de doenças. Entre as plantas utilizadas para fins terapêuticos a maconha (*Cannabis sativa*), incenso (*Boswellia serrata*) e o ópio (*Papaver somniferum*) (Lipp; Snader, 2000; Cristina; Duarte, 2006; Silva, 2006).

Os chineses acreditam que os primeiros fitoterápicos foram utilizados há 2000 anos a.C na obra de Pen Ts'ao do chinês Shen Nong.

Nung, com a descrição de 365 plantas
séculos (Tyler, 1996; Anestesiologia, 20
documento, a qual é rica em alcaloid
antiasmática, sendo utilizada até os dias

Na idade média, os principais
Mesue (850 DC), "Canon Medicinæ"
Collectionis Simplicum Alimentorum E
1248). Juntas, essas obras compree
catalogadas (Petrovks, 2012; Rocha et

Até então, todas as constr
baseavam-se na observação, experimen
et al., 2017; Henrique; Luis; Maria, 2
método científico racional, o uso dessa
(BEARDSELL et al., 2017). O início do p
partir de indivíduos vegetais é marcado
somniferum em 1803 (Booth, 1998; Es
(Bulletin & Comptes, 1820; Olimpio

s medicinais que serviu de base durante 14
002) A efedra é uma das espécies citadas no
es derivados da fenilalanina e possui ação
s atuais (Boff et al., 2008).

prescritos são de "De Re Medica" de John
de Avicenna (980-1037) e "Liber Magnae
et Medicamentorum" de Ibn Baitar (1197 -
endem cerca de 1.000 espécies vegetais
al, 2015).

uções relativas às práticas terapêuticas,
ntação e o contato com a natureza (Beardsell
2021). Adiante, com o desenvolvimento do
s plantas torna-se cada vez mais sofisticado
processo de extração de substâncias ativas a
o com o isolamento da Morfina da *Papaver*
pecial, 2005) seguido da quinidina em 1820
ll, e com o (Steen, 2000)

(Pelletier, & Caventou, 1820; Oliveira; A

Enquanto a sociedade seguia s
farmacêutica induziu o aumento do uso
compostos de origem vegetal por falta
eficácia e dificuldade do controle físico-c

Por volta da década de 1950,
ativos (Brasil, 2005). Com os avanços
novos métodos de isolamento dos con
dessas substâncias presentes em ex
novamente a sua exploração (Silva; Nas
a OMS desenvolve o Programa de Me
área da medicina popular e alternativ
mesmo órgão, em 1978, passa a recon
profilática, curativa e paliativa (Gonç
publicas para o uso racional de terapias
OMS para serem incluídas nos sistema
científicos (Brasil, 2006).

buquerque; Stern, 2009).

e modernizando, o crescimento da indústria de fármacos sintéticos, os quais substituem os produtos naturais, com base em evidências de comprovações científicas quanto a sua eficácia química.

inicia-se uma tendência de isolar princípios ativos e científicos, o desenvolvimento de compostos naturais aperfeiçoou a identificação de extratos e óleos voláteis, o que viabilizou o crescimento (Brasil, 2006). Já no final da década de 70, a Medicina Tradicional, que elaborou políticas da saúde, incluindo a fitoterapia (Brasil, 2006). O aumento do uso dos fitoterápicos com finalidade terapêutica (Brasil, 2013). Desde então, políticas de saúde alternativas e coadjuvantes são criadas pela Organização Mundial da Saúde juntamente com estudos

Com o avanço da ciência e a popularização dos fitoterápicos, ocorre uma expansão do uso das plantas medicinais. Estima-se que o mercado mundial em 1996 chegou a arrecadar 14 milhões de dólares.

A partir dos anos 2000, a fitoterapia vem ganhando espaço na medicina alopática (Matsuda, 2002). No Brasil, os produtos aprovados até 2006 eram a partir de substâncias naturais (Mehta et al., 2015).

3.3 USO DE PLANTAS MEDICINAIS

O conhecimento do uso de plantas medicinais é fruto da sabedoria indígena, por serem os povos originários os primeiros a colonização (Vaz et al., 2002; Wajsbom, 2003). Com os imigrantes, o conhecimento indígena foi trazido para outros países. Por exemplo, Bertoni foi um botânico brasileiro que trouxe conhecimento sobre plantas medicinais para a Argentina, influenciando a cultura medicinal local.

promoção da eficácia, qualidade e segurança do mercado de medicamentos a base de plantas em dólares no mundo.

Estima-se que 50% dos medicamentos substâncias naturais (Newman & Cragg, 2007;

PLANTAS NO BRASIL

Plantas medicinais no Brasil é marcado pela origem dos originários que habitavam o território antes da chegada de povos europeus (Walker, 2013). Durante a chegada de povos europeus foi documentado e exportado para diversos países. O botânico do século XIX que registrou o vasto conhecimento pela tribo Guarani. Nesse contexto, houve a influência da cultura guarani na medicina popular.

grande influência da cultura europeia, como “*Systema Materiae Medicae Vegetabilis*”, com 470 espécies (Mello, 1980).

Junto aos colonizadores, os jesuítas produziram uma farmacopeia brasileira baseada na literatura sobre a flora brasileira encontrada em várias regiões do país, os quais passavam a ser conhecidos pelo Império português (Walker, 2013). O uso de uma espécie nativa da Amazônia, a *Curatella americana*, é registrado (Pereira, 1996).

A comprovação científica de muitos dos fitoterápicos, foi importante para a sua utilização, pois o acesso médico-hospitalar era restrito, na metade do século XX (Veiga-Junior, 2021). Posteriormente, em função do crescimento do uso de medicamentos a partir da década de 1970 ocorre uma nova ascensão

e africana no país, o que resulta em obras
tabilis Brasiliensis”, a qual descreve mais de

suítas também registraram o conhecimento
inais, suas indicações e forma de uso, e
(Calainho, 2005; Walker, 2013). A evolução
tribuiu para a comercialização de fitoterápicos
ssaram a serem os fármacos mais utilizados
Por exemplo, a água febrífuga, feita a partir
foi amplamente utilizada pelos portugueses

ecnologias ancestrais, junto à popularização
as comunidades de baixa renda visto que o
mesmo com o avanço da medicina alopática
; Pinto; Maciel, 2005; Henrique; Luis; Maria,
expansão da Indústria farmacêutica, há o
alopáticos, e somente a partir da metade da
são das medicinas alternativas, vistas como

uma opção mais natural para o tratamento (Valença, 2012; Bruning, 2012;)

No Brasil, a politização e regulamentação proporcionada pelo Sistema Único de Saúde foi um importante marco para o avanço do uso de plantas medicinais. Com a Resolução de Resolução, a implantação da fitoterapia na instância máxima de deliberação de políticas de Saúde) recomendou a introdução da fitoterapia no SUS (Brasil, 2006b).

A Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) regulamentou desde 1995, com a Resolução RDC nº 18 de 2004, com a qual as farmácias e drogarias devem apresentar dados de eficácia e segurança. Posteriormente, houve atualizações da legislação, como a RDC nº 18 de 2004, as quais se encontram em vigor. A Agência define fitoterápicos como medicamentos de origem vegetal, cuja sua eficácia e segurança são comprovadas. Esses medicamentos devem garantir a

ento de doenças (Sheldon, 1997; Batista &

a democratização do acesso à saúde e Saúde (SUS), criado em 1988, foi um de plantas medicinais. Foi previsto por meio apia nos serviços de saúde, e mais tarde a olíticas de saúde (Conferência Nacional de oterapia no SUS (Brasil, 1998; Brasil, 2006a;

Vigilância Sanitária elabora normas de portaria nº6, e estabelece que indústrias de eficácia e segurança dos medicamentos. regulamentação, como a RDC nº17 de 2000, ontram em vigor (Silva; Nascimento, 2006). A dicamentos provenientes da matriz vegetais são referenciadas por evidências científicas. qualidade, eficácia, composição padronizada

Esses medicamentos devem garantir a eficácia e segurança de uso para a população (A

O Ministério da Saúde, a fim de promover a recuperação da saúde desenvolveu em 2006 a Política Nacional de Fitoterápico (Brasil, 2011a) e Práticas Integrativas e Complementares (Brasil, 2011b), oferecendo aos usuários do SUS um acesso amplo à fitoterapia (Mattos, 2018;Ferreira; Menezes, 2021). Essas diretrizes regulamentam o uso de plantas do fortalecimento da agricultura familiar e, por fim, incentivar o desenvolvimento econômico (Brasil, 2006; Borges; Sales, 2018).

Com objetivo de subsidiar mais a política de saúde da Saúde aprovou a Relação Nacional de Plantas Medicinais do Único de Saúde (RENISUS), uma lista de plantas selecionadas por técnicos e pesquisadores para fitoterápicos representando as diversas regiões. Este documento serviu de base para um manual de Plantas Medicinais Essenciais, o qual s

qualidade, eficácia, composição padronizada (ANVISA, 2021).

Para garantir prevenção, tratamento e controle de doenças, em 2006 o Plano Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos Integrativas e Complementares (PICS), visando a atenção primária à saúde a partir da Estratégia de Saúde da Família (ESF) (Lima; Ghim; Checchi, 2020; Henrique; Luis; Maria, 2019), promoveu o uso racional das plantas medicinais, além de fomentar o uso sustentável dos recursos naturais e a pesquisa científica e inovação (Ministério Da Saúde, 2015a).

Em pesquisas sobre essa temática, o Ministério da Saúde elaborou o Livro Verde de Plantas Medicinais e Interesse ao Sistema Único de Saúde (SUS), que lista 71 espécies vegetais que foram selecionadas por pesquisadores da área de plantas medicinais e fitoterápicos em diferentes regiões brasileiras (Brasil, 2015a). Esse documento, o RENAME – Relação de Espécies Vegetais de Interesse ao SUS, selecionou os 12 fitoterápicos mais utilizados

pela população brasileira e disponibiliz
básica (Brasil, 2011; Brasil, 2015).

3.4 MYRTACEAE

Myrtaceae é considerada uma das famílias mais importantes da flora do Brasil (Beardsell et al, 1993; Wilson, 2011). No Brasil, há aproximadamente 132 gêneros e 6000 espécies, com distribuição pantropical e picos de diversidade na Amazônia e no Nordeste (Wilson, 2011; Bernardes et.al, 2018). No Rio de Janeiro, o território, representada por 29 gêneros e 100 espécies, é caracterizado por folhas simples, opostas, coriáceas, com glândulas translúcidas, sem estípulas, flores brancas, frutos carnosos e indeiscentes (Proença; Costa, 2018).

A família é constituída por gêneros de grande importância econômica e cultural no país (Menezes, 2015), como *Eucalyptus spp.*, *Melaleuca spp.*, *Corymbia spp.* e *Psidium spp.*. Além disso,

gêneros que se destacam quanto a sua
ais (Souza & Lorenzi 2005; Thornhill et al.,
ca spp., *Myrciaria spp.*, *Leptospermum spp.*,
e confusão com outras, como *Eugenia*

Syzygium spp. e *Psidium spp.*. Algumas espécies, da qual a madeira é utilizada para a fabricação de móveis, aromatizantes, outras como ornamentais, por exemplo, *Syzygium aromaticum* (L.) de “cravo-da-índia” ou cravo. Diversas espécies são utilizadas na fabricação de sucos, (“goiabeira” e “goiaba”), *Myrciaria cauliflora* L. (“Pitangueira”), *Syzygium sp.* (Frazon, 2009; Cascaes, 2015).

As espécies de Myrtaceae também são utilizadas no tratamento de diversas doenças, doenças hemorrágicas e infecciosas, com propriedades adstringentes. Além de a *Syzygium* (Do Nascimento et al., 2018), antimicrobiana (Durães; Paula; Naves, 2015).

As espécies são cultivadas, como *Eucalyptus* para a produção de papel, carvão e is e algumas são usadas como especiarias,) Merr. & L.M. Perry, popularmente chamada espécies produzem frutas comestíveis que geleias e doces, como *Psidium guajava* L. *ora* (Mart.) O. Berg (“jabuticabeira”), *Eugenia* p. (“Jambo”), mas nem todos são cultivados

ém são utilizadas na medicina popular para principalmente distúrbios gastrointestinais, om ação provavelmente relacionada às suas presentarem propriedades anti-inflamatórias obianas (Dias et al., 2019) e antioxidantes

3.4.1 O gênero *Psidium* spp.

O gênero *Psidium* é marcado por uma típica venação bronquidódroma, e flores racemosas, dicásio ou botrióides. Além disso, os frutos maduros variam de 4mm a 15mm; o cálice é de cupuliforme até caliptrato e, raramente, alternadas, de cor branca ou creme; hastes são arrançadas em 3 a 12 verticilos; ovário é intrusiva; frutos com muitas sementes. O fruto é coclear com cotilédones apicais (Tuler e

Em sua distribuição nativa, *Psidium* pode ocorrer desde o México até Buenos Aires, sendo distribuídas. No Brasil, ele ocorre em todas as regiões, com espécies, das quais 38 são consideradas endêmicas em três territórios marcados pela alta diversidade: o Nordeste, o Sul do Brasil e Paraguai. O que explica a diversidade de habitats e espécies é o

or apresentar folhas simples e opostas, com flores solitárias, axilares ou em pequenos racemos. Assim, as flores são pentâmeras e os botões florais possuem morfologia variável, oscilando até a forma de um tubo, sendo o tubo corolário, apendiculado; as pétalas são livres e há muitos estames, variando de 60 até 320, com o ovário ínfero, com 2 a 5 lóculos, com placentação axil, que apresentam testas ósseas e embrião (Silva et al., 2017).

Andradium é considerado um gênero neotropical, com distribuição na América do Sul, sendo mais comum no Brasil, com mais de 100 espécies conhecidas no território e é representado por mais de 60 espécies endêmicas (Reflora, 2020). Os principais centros de diversidade de espécies são o oeste das Índias; a América do Sul, onde essas três áreas apresentarem uma vasta diversidade de espécies adaptativas, ocorrendo em áreas

diversidade de habitats e espécies e o s
sob diferentes condições ambientais
incluindo água e temperaturas extremas

As diferentes condições ambien
do organismo vegetal durante a fase
plantas já estão adaptadas a esses
permanência no meio ambiente, seus ó
que possuem diversas propriedades fun
humanos. A riqueza de compostos fer
diretamente associados a diversas ativ

Essa fonte de compostos metal
representada por espécies comestíveis
Psidium guajava, conhecida popularm
medicina popular, já que essas plantas
mais que frutas cítricas em sua compos
antioxidante (Franzon et al., 2009; Med

Indicações terapêuticas das c
literatura. A espécie *Psidium acutangul*

seu sucesso adaptativo, ocorrendo em áreas como de estresses abióticos constantes, s (Coelho et al., 2004).

tais influenciam diretamente no crescimento vegetativa e reprodutiva. Visto que essas s fatores ambientais devido a sua longa rgãos são ricos em metabólitos secundários cionais tanto para si próprias como para nós nólicos, flavonoides, taninos e terpenos são dades biológicas (Medina et al., 2011).

bólicos está consolidada no grupo, porque é s, com frutos altamente apreciados, como a nente como a goiaba. Como também na possuem alto teor de vitamina C, até 5 vezes sição e com isso possuem elevada atividade eiros et al., 2015).

espécies do gênero já são relatadas na um DC. (goiaba araçá) é indicada para

diarreia e disenteria (Medicinales Aromáticas, 2019). A *Psidium cattleianum* (araçá do brejo) possui propriedades de estômago, doenças no sistema geniturinários, disenteria e doenças respiratórias (Noleto Dias et al., 2015). A *P. guineense* Sw. (araçá) trata a gripe, influenza, dor de estômago, diarreia e problemas respiratórios (Cruz, 2019; Charneau et al., 2016). Por isso, o óleo essencial auxilia em doenças como diarreia e dor de estômago (Noleto Dias et al., 2014).

Há estudos que abordam a atividade antimicrobiana de óleos essenciais de várias espécies do grupo *Psidium*. O óleo essencial das folhas tem sido relacionado com a atividade antimicrobiana (Do Nascimento et al., 2018), anti-inflamatória (Noleto Dias et al., 2015), e antimicrobiana (Noleto Dias et al., 2015) (Dias, et al., 2014). Já para extratos de folhas obtidos com o método da maceração, a atividade antimicrobiana é considerada baixa (Noleto Dias et al., 2015).

máticas, 2017; Pedrollo Et Al., 2016). A possui indicação terapêutica para diarreia, dor digestivo, dor de garganta, doenças respiratórias (Brito; Marín; Cruz, 2017; Yazbek Açá-mirin), atua no tratamento de disenteria, problemas intestinais (Beltreschi; De Lima; Da por fim, a *Psidium myrsinites* DC. (goiabinha) de estômago (Lozano et al., 2014; Ribeiro et

composição química de extratos e óleos, e a relação deles em atividades biológicas. relatado por apresentar atividades antioxidante natória (Do Nascimento et al., 2018) larvicida biana (Leão et al., 2019; Moniz et al., 2019; 2019; Moniz et al., 2019; Macedo et al., 2018). diferentes solventes, também foram relatadas et al., 2018. Documenta. Mamei. Kamele

atividades antioxidante (Senanayake et al., 2019; Saber et al., 2018; Scur et al., 2017). Possui propriedades anti-inflamatório (Houël et al., 2016) e é utilizada na culinária de Macaúbas-Silva et al., 2021; Morais-Braun et al., 2019).

3.4.2 *Psidium Myrtoides* (O. Berg)

A *Psidium myrtoides* (O. Berg) é conhecida popularmente como araçá-úna, ou simplesmente araçá. Possui vários sinónimos: *Psidium gigantenum* Mattos., *Eugenia orlandoi* (Mattos)., *Psidium myrtoides* Mattos., e *Guavaja myrtoides* (O.Berg) Kuntz.

A espécie é caracterizada por ser um arbusto de até 10 metros, com caule do tipo tronco e folhas coriáceas e papiráceas. Suas folhas são opostas e o período de floração é de abril a dezembro. As flores são abertas com quatro lobos; e os frutos são inicialmente verdes e quando maduras apresentam-se vermelhos (Reflora, 2021)(Figura 1).

et al., 2018; Dacoreggio; Moroni; Kempka, 2016; Sobral-Souza et al., 2019), antimicrobiana (Brito; Marín; Cruz, 2017; Lima et al., 2016; Saber et al., 2018).

g)
), é também conhecida como araçá-roxo, no Brasil. A espécie também tem como sinônimos *Guajava myrsinoides* (O. Berg) Kuntze., *myrsinoides* O.Berg., *Calycorectes orlandoi* Kuntze (Reflora, 2021).

ser uma árvore de grande porte de 6 a 12 metros de altura, com presença de cascas esfoliantes e lâminas foliares que se descolam e são provenientes do mesmo nó do caule. Seu crescimento é rápido, e no seu toco, onde suas flores apresentam botões, surgem frutos que são caracterizados por serem verdes na fase imatura e mudam para uma coloração roxa. (Tuler et al., 2017;

A distribuição *Psidium myrtoideum* no Sul do país (Figura 2), abrangendo Cerrado e Mata Atlântica (Reflora, 2020), pode ser explicada pela poliploidia presente no sistema competitiva associada a estratégias de sobrevivência no ecossistema e permanência no meio ambiente. A produção de metabólitos secundários contribui para a permanência desses organismos, uma vez que é uma adaptação complexa.

A composição química e algumas propriedades foram abordadas na literatura, porém pouco detalhadamente. Quanto ao óleo essencial, estudos identificados que apresentou *trans*- β -cariofileno (30,3%), além de outros constituintes além de comprovar a eficácia da planta (Forim et al., 2018), herbicida e antifúngica. Além disso, também há relatos, onde os compostos presentes no látex são majoritariamente

S é observada desde a região Nordeste até o os domínios fitogeográficos da Caatinga, 0). A ampla ocorrência dessa espécie pode nos indivíduos, que aumenta sua capacidade enológicas que asseguram o seu papel no mbiente (Tuler et al., 2019; Tuler et al., 2017). ários é de extrema importância para a vez que apresenta uma composição química

as propriedades biológicas de *P. myrtoides* já para extratos vegetais ainda não há estudos. ntificaram a composição química das folhas, 9%), α -humuleno (15,9%) como os principais ncia nas atividades antibacteriana e antimoral ngica (De Macêdo et al., 2020). Para frutos s β -cariofileno e limoneno (20,0% e 32,9%) e, como atividade anti-inflamatória

foram as substâncias majoritárias, antifúngica (Dias et al., 2019).

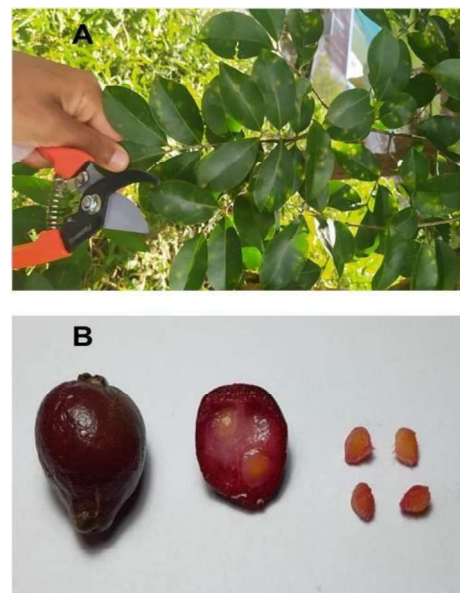


Figura 1. Fotos da espécie *P. myrtoides*. (A) Mão segurando uma paira de podar cortando um ramo de *P. myrtoides*; (B) Frutas de *P. myrtoides*; (C) Árvore de *P. myrtoides*

e apresentaram atividade antioxidante e



A): Folhas de *P. myrtoides*; (B): Fruto e sementes

. Fonte: Autor.



Figura 2. Distribuição de *P. myrtoides* no Brasil. (Vermelho): Maranhão; (Verde): Tocantins; (Amarelo): Ceará, Pernambuco, Rio de Janeiro, São Paulo; (Azul): Paraná. Modificado.



nas regiões do Brasil. (Rosa): Bahia, Ceará, Goiás; (Vermelho): Espírito Santo, Minas Gerais, Paraná e Rio Grande do Sul. Fonte: Reflora, 2020.

3.5 EXTRAÇÃO COM SOLVENTE

O processo de extração é a principal forma de obtenção de produtos secundários de uma espécie vegetal (Clark, 1985). Foi utilizado pela primeira vez em 1835 por Robiquet para extrair compostos de flores (Hui, 2007) e é considerado um método simples e eficiente. A massa, uma vez que o contato solvente é feito, é filtrada (Clark, 1985).

As substâncias presentes na massa são extraídas para um solvente líquido, no processo conhecido como extração líquido-líquido, onde ocorre a separação de fases imiscíveis (orgânica e aquosa) (Queiroz, 2001). O processo de extração é removida em um solvente concentrado (Danisco, 2001).

O rendimento do produto da extração depende do solvente usado com polaridade adequada para a natureza do composto químico, existindo

RES ORGÂNICOS

primeira etapa para a obtenção de metabólitos (Couto et.al, 2010). Este processo foi aplicado por Couto et al, 2010, que realizou a extração de compostos de uma matriz sólida por um processo físico-químico de transferência de massa. A extração da amostra leva a extração dessas substâncias

da matriz sólida são extraídas e dissolvidas em um solvente líquido, formando um sólido-líquido. Outra forma de extração é a partição da amostra em duas fases (Couto et al, 2010; Collins, 2001). A solução final após o processo é enviada para um evaporador para a obtenção de um extrato

A extração depende principalmente: da natureza da amostra, da temperatura, método de extração, presença de substâncias interferentes e razão de

volume de solvente para amostra (Kolek et al., 2010; Couto et al., 2010).

O solvente exerce grande influência sobre as substâncias serão obtidas e em qual quantidade. Substâncias apolares são solúveis em solventes apolares e compostos de alta polaridade são solúveis em solventes de acordo com a regra empírica de "o semelhante dissolve apolar" ou "o semelhante dissolve semelhante" (Bittencourt, 2013).

3.6 METABOLISMO DAS PLANTAS

A beleza da natureza é sustentada por organismos mais aptos. As plantas são organismos que vivem no espaço no ambiente defendendo de ataques e competirem pela disponibilidade de nutrientes. Os organismos vegetais desenvolveram mecanismos únicos para a obtenção de nutrientes e água.

eva et al., 2002; Wongkittipong et al., 2004;

uência no produto, pois pode alterar quais
quantidade (Falbkenberg, 2004). Os compostos
polares ou de baixa polaridade, enquanto os
eis em solventes também polares, o que está
grande utilidade: "polar dissolve polar, apolar
dissolve o semelhante" (Martins; Araújo;

PLANTAS E SEUS PRINCÍPIOS ATIVOS

atacada por uma guerra de sobrevivência dos
sésseis que evoluíram e competem por um
ataques de herbívoros e patógenos, além de
nutrientes. Milhões de anos depois, esses
um metabolismo sofisticado junto a uma
defesas e outras permitam defesa e fúrias

composição química complexa de substâncias próprias contra predadores (Ferreira & P

O metabolismo é representado por compostos que podem ser classificados em primárias são responsáveis por atuarem em função essencial para a vida da planta, como carboidratos, clorofila e lipídios que participam da respiração e transporte de solutos (W). São sintetizados a partir da necessidade da planta em patógenos e estresse ambiental (Simões

Os compostos secundários são produzidos em resposta à percepção do meio externo que colaboram com funções específicas como proteção contra herbívoros (Donangelo, 2006), atração de polinizadores e frutos e folhas. Essas substâncias são influenciadas por altitude, índice pluviométrico, idade da planta (2007; Simões et al., 2017)(Figura 3). O

substâncias que lhe permitem defesas químicas (Pinto, 2010).

do por reações químicas que sintetizam produtos como primárias ou secundárias. As plantas primárias no metabolismo primário, exercendo uma função na planta, como os aminoácidos, proteínas, carboidratos, atuam em eventos como a fotossíntese, respiração (Pink, 2010). Já o metabolismo secundário é específico para a adaptação da planta frente a condições ambientais (Santos et al., 2017).

As substâncias que auxiliam as plantas na defesa atuam com sua sobrevivência, desempenhando funções contra patógenos, luz ultravioleta (Farah; 2010). Além de atribuir coloração a flores, os pigmentos são influenciados pela sazonalidade, temperatura, umidade e a planta entre outros (Gobbo-Neto; Lopes, 2010). Os principais metabolitos secundários são os

terpenos, alcaloides e compostos fenólicos (Lopes et al., 2021; Kumar et al., 2022).

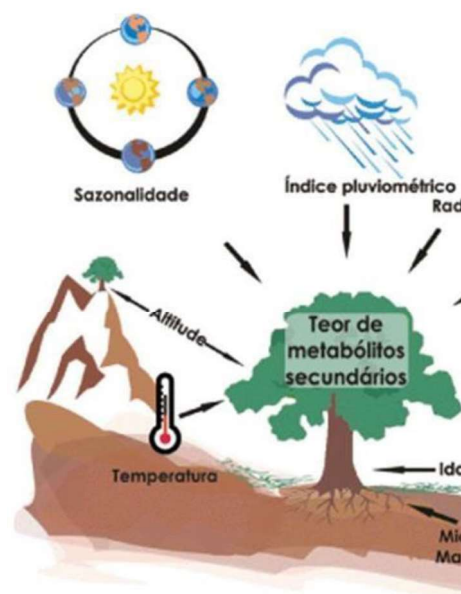
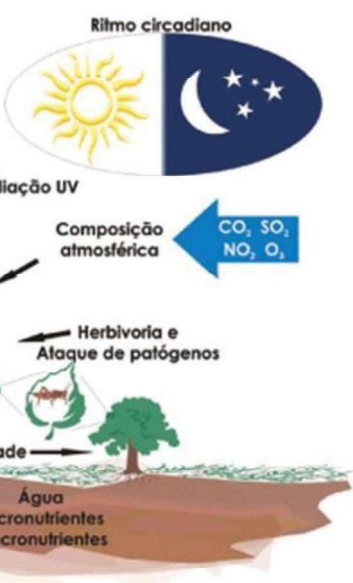


Figura 3. Fatores que influenciam na produção de metabólitos secundários (Lopes et al., 2007).

os (Taiz; Zeiger, 2009; Wink, 2010; Khanna



ução de metabólitos secundários. Fonte: Gobbo -

3.6.1 Terpenos

Os terpenos ou terpenoides são compostos orgânicos existentes (Croteau; Kutchan; Lewis, 2008) encontrados em membranas celulares (esterol, um triterpeno), pigmentos naturais e tetraterpênicos) e fitohormônios (giberilina que é um conífero) (Keszei; Brubaker; Foley, 2008). Essas unidades isoprênicas de cinco carbonos podem se decompor e se reordenar em anel (Prasanthi; Lakshmi, 2012).

As cadeias podem conter 10 carbonos (monoterpenos, C₁₀), 15 carbonos (sesquiterpenos, C₁₅), 20 átomos de carbono (diterpenos), 30 átomos de carbono (triterpenos) (Peres, 2012). São compostos sintetizados naturalmente e que não são encontrados em grupos, já que eles são produzidos a partir de isopentila (IPP) e difosfato de dimetilalil (DMAPP) a partir da Acetil-coenzima A (Acetil-CoA).

carbonos (monoterpenos, C₁₀), 15 átomos de carbonos (diterpenos, C₂₀), 30 átomos de carbonos (triterpenos, C₃₀) (Meyer, 2004) (Anexo 3). O isopreno é um composto que está diretamente ligado a produção desses terpenos a partir de seus precursores, difosfato de isopreno (DMAPP). No ciclo do IPP, a síntese inicia com a síntese do IPP (isopentenil difosfato), e posteriormente entra na rota do ácido mevalônico.

mevalônico no citoplasma, e do difosfato de piruvato em dois precursores diferentes, o piruvato ou o metilglucil-4-fosfato (MEP) nos plástidos (Yunes, 2007).

3.6.2 Alcaloides

Os alcaloides são compostos orgânicos que possuem um átomo de Nitrogênio (N) em suas moléculas, no estado de oxidação negativo (Henning, 2004). Eles constituem um grupo com mais de 15.000 compostos, que pode ser encontrado em 20% das plantas (Zeiger, 2004; Meyer; Soares; Tomba, 2004).

Esses produtos naturais de origem vegetal são derivados do metabolismo dos aminoácidos alifáticos (lisina, tirosina e triptofano) (Peres, 2004). Na natureza, eles são fundamentais na defesa contra predadores e na resistência à intoxicação após serem ingeridos (Neto, 2004).

ato de dimetilalilo (DMAPP) apresenta dois
gliceraldeído-3-fosfato, seguido da rota do
deos (BREITMAIER, 2006); Cechinel Filho;

orgânicos que apresentam pelo menos um
léculas (ACCAME, 2001) (Anexo 4), e um
riques ET.AL, 2004). Essas substâncias
000 metabólitos secundários nitrogenados e
s espécies vegetais (Dewick, 2002; Taiz &
013).

baixo peso molecular são derivados do
(ornitina e lisina) e aromáticos (fenilalanina,
s plantas, essas substâncias exercem papel
res (Taiz; Zeiger, 2006b), e podem causar
; Azevedo; Araújo, 2002).

Muitos alcaloides possuem atividade em sítios cerebrais possibilita seu uso como narcótico (Neto; Caetano, 2005). Como a morfina, um analgésico proveniente do opio, a cafeína de estimular apetite e é utilizada para tratar a síndrome de abstinência da nicotina (*coffea arabica*), a nicotina (*nicotina tabacum*) e de espasmos (*Atropa belladonna*) (Cabrera, 2005).

3.6.3 Compostos Fenólicos

Os compostos fenólicos são substâncias químicas formadas por um ou mais núcleos aromáticos substituídos por hidroxilas ou derivados. Os compostos fenólicos são encontrados em plantas e animais (Dai; Munper, 2010; Simões et al., 2010). Os compostos fenólicos são polímeros complexos de elevado peso molecular (Vaquero et al., 2007; Shahidi; Ambigaipalan, 2005).

Estima-se que este grupo possua cerca de 10.000 compostos, a partir do tipo e número de anel fenólico, e de sua substituição.

vidades farmacológicas, e sua afinidade por como calmante, analgésico e até mesmo como principais alcaloides, vale destacar a ópio (*papaver soniferum*), a quinina, capaz síndromas gripais (*Cinchona*, sp.), e a cafeína (*thea* sp.) e atropina que atuam na diminuição da dor (Pita, 2015).

substâncias que apresentam uma estrutura aromática, em que seus hidrogênios são substituídos por grupos funcionais (ésteres, ésteres e glicosídeos) (Pita, 2017), de uma simples molécula fenólica a um complexo molecular (Balange E Benjakul, 2009; Pita, 2015).

Foram mais de 8.000 moléculas identificadas a partir de plantas medicinais e apresenta ampla distribuição na natureza

(Farah; Donangelo, 2006; Martins; Petropoulos, 2019). Na identificação, essas substâncias fenólicas são divididas em flavonoides e não flavonoides. Os Flavonoides são as flavonas, flavanonas, isoflavonas e antracenos. Os fenólicos não flavonoides são representados por compostos derivados como estilbenos, cumarinas e lignanas (Farah; Donangelo, 2006; 2010; Liu et al., 2015; Martins; Petropoulos, 2019).

Os compostos fenólicos são muito importantes para a saúde variável (Angelo; Jorge, 2007) (Figura 1). A importância dessas substâncias está sendo cada vez mais estudada, especialmente em organismos vegetais, principalmente em frutas. Além disso, esses compostos são essenciais para a saúde humana, de grande interesse (Ahmad et al., 2016), atuando na membrana citoplasmática (Radojković et al., 2016; Sánchez-Salcedo et al., 2019) e antioxidantes na eliminação de radicais livres (Radojković et al., 2016; Sánchez-Salcedo et al., 2019).

Petropoulos; Ferreira, 2016). A partir da
as podem ser classificadas em dois grupos,
avonoides são representados por flavonóis,
tocianidinas/antocianinas. Já os compostos
sentados pelos ácidos fenólicos e outros
e taninos (Abe et al., 2007; Anastasiadi et al.,
los; Ferreira, 2016) (Anexo 5).

ultifuncionais devido a sua estrutura química
ra 4). O potencial farmacológico dessas
pesquisado, uma vez que são encontrados
te plantas superiores (angiospermas). Além
s na dieta humana sendo considerados de
devido a suas propriedades antimicrobianas
(Laudy, 2015; Onitsuka; Hamada; Okamura,
de radicais livres (Ahmad et al., 2016;
do et al., 2016).

3.7 RADICAIS LIVRES

Os radicais livres são moléculas que possuem um elétron não aparelhado em sua estrutura (David et al., 2015). A formação ocorre a partir de processos que desempenha funções biológicas importantes.

Os radicais livres são produzidos pelos sistemas enzimáticos das mitocôndrias, membranas celulares e citoplasma.

(David et al., 2015). Para manter esse equilíbrio, há mecanismos de defesa que evitam o desequilíbrio devido à excessiva formação de radicais livres.

Os fatores endógenos e exógenos, como a poluição, o estresse oxidativo (Barreiros; David; David, 2006) e a radiação, contribuem para a formação de radicais livres.

O estresse oxidativo é decorrente do excesso de compostos oxidantes e antioxidantes. O radical mais desemparelhado é o oxigênio e o nitrogênio. O oxigênio (EROS) e espécies reativas de oxigênio (EROs) são produzidos durante a produção de energia, fagocitose, resposta imune e processos de sinalização celular.

moléculas instáveis e altamente reativas, que
em seu orbital (Fang; Yang; Wu, 2002; Filipović
vir de um processo contínuo e fisiológico que
permanece constantes. Essa produção contínua de radicais
livres é uma função celular normal que ocorre nas
mitocôndrias e citoplasma (Alves et al., 2010; Filipović et al.,
2011). O equilíbrio entre a produção de radicais livres e sua
remoção é que atua em prol dessa manutenção. O
desequilíbrio na produção de radicais livres, acometido tanto por
doenças genéticas quanto por fatores ambientais, desencadeia um processo chamado estresse
oxidativo (Fang; Yang; Wu, 2002; Soares et al., 2015).
O estresse oxidativo é a consequência da existência de um desequilíbrio entre
a produção e a remoção de radicais livres. Os radicais livres, cujo elétron
desemparelhado, compreendem as espécies reativas de
oxigênio (ERO) e nitrogênio (ERN). Eles estão envolvidos na
regulação do crescimento celular, sinalização

intercelular e síntese de substâncias. Em excesso, essas espécies reativas podem interferir nas suas funções biológicas (Halliwell et al., 2010; “Halliwell; Whiteman, 2004; R

Diante do dano oxidativo em cé... relacionado ao caráter etiológico de v... transtornos neurodegenerativos, cardiov... 2009; Soares et al., 2015). Além disso... vezes podem reagir com lipídeos, prote... 2006). Para remover os radicais livres... sistema de defesa produz os antiox... substância que, presente em menores... sejam capazes de atrasar ou inibir a ox... al., 2010; Halliwell; Whiteman, 2004).

Essas substâncias antioxidante... um sistema de defesa enzimática, com... catalase (CAT) e glutatona peroxidase

biológicas importantes. Porém, quando em excesso, podem levar a oxidação de biomoléculas e a um estado de desequilíbrio homeostático (Barbosa et al., 2014).

Em células e tecidos, o processo em questão está associado a várias doenças, como diabetes, obesidade, doenças cardiovasculares e carcinogênicas (Machado et al., 2014). Assim, as espécies reativas em excesso, muitas vezes associadas a danos às proteínas e com o DNA (Barreiros; David; David, 2014), podem perturbar o equilíbrio no organismo, o que pode levar a doenças oxidantes e são definidos como qualquer espécie que reaja com o substrato oxidável, levando à oxidação deste de maneira eficaz (Barbosa et al., 2014).

As espécies reativas podem ter origens endógenas, a partir de reações metabólicas, ou exógenas, a partir de fontes externas, como as enzimas superóxido dismutase (SOD), catalase (CAT) e glutationa peroxidase (GPx), e a oxidação de lipídios (O₂),

catalase (CAT) e glutathiona peroxidase (GPx). Os compostos fenólicos (Figura 1A), compostos fenólicos e minerais. Tais compostos possuem a função de inibição da ação nociva dos radicais livres, no qual atuam na prevenção, impedindo a formação de novos radicais, varredura, bloqueando a ação e de estruturas lesadas (Barbosa et al., 2015; Ambigaipalan, 2015).

Os compostos antioxidantes possuem uma ampla gama de microrganismos. Compostos bioativos têm ganhado espaço na pesquisa devido principalmente antioxidantes, já que eles são importantes para a saúde humana. Entretanto, a eficiência dos compostos genéticos e ambientais, uma vez que eles são substâncias, compostos fenólicos tem sido estudados como antioxidante e podem ser uma alternativa (De Oliveira et al., 2008; De Oliveira et al., 2009; Bergamaschi et al., 2008).

(GPx); e exógenas, como vitaminas (C, E e S). Tanto os sistemas enzimáticos como o não enzimático atuam para prevenir e reduzir os danos causados pela ação dos radicais livres em três mecanismos de ação: (1) na forma de prevenção; (2) como forma de reparo; e (3) reparo, atuando na reconstituição de células danificadas (Oroian; Escriche, 2015; Shahidi, 2010).

Os antioxidantes podem ser encontrados em plantas, animais e microrganismos. Os provenientes de espécies vegetais têm grande importância devido ao seu potencial para atividades biológicas, pois combatem os radicais livres e trazem benefícios à saúde. A eficácia desses compostos irá depender de fatores como a concentração e a natureza dos metabólitos secundários. Dentre essas substâncias, os polifenóis se destacam quanto à sua atividade antioxidante, sendo muito mais eficazes que os antioxidantes sintéticos (Soares et al., 2010; Vieira et al., 2011).

3.8 BACTÉRIAS E RESISTÊNCIA

As infecções bacterianas foram tratadas até o início do século XX (Davies; Davies, 2010). Com o advento da chamada “Era do ouro” que revolveu o desenvolvimento dos antibióticos utilizados, salvando milhares de vidas (Davies; Davies, 2010).

Os antibióticos tiveram papel importante na medicina dos humanos, já que reduziram os índices de mortalidade (Piddock, 2012). O amplo espectro de ação e a baixa toxicidade seletiva foram responsáveis por sua fama (Mardigan et.al, 2016). Esses agentes foram considerados panaceia, ou seja, a cura de infecções bacterianas, apropriada ou não (World Health Organization, 2014).

Ao longo das décadas, o uso excessivo de antimicrobianos provocou a pressão seletiva, consequentemente o surgimento de bactérias resistentes em proporções epidêmicas (Gonzalez, 2014).

IA

umas das principais causas de mortes no mundo. Com a descoberta da penicilina, deu início a uma nova era na medicina, por ter iniciado o uso massivo de antibióticos na prevenção e tratamentos de doenças, o que levou a uma redução das mortes (Lewinsohn et al., 2010; Luepke et al., 2016).

Um dos fatores mais importantes no aumento da expectativa de vida é a redução dos índices de morte por infecções bacterianas. Isso ocorreu devido ao mecanismo de ação na célula bacteriana e a eficácia dos primeiros antibióticos. Os antibióticos foram considerados uma das maiores descobertas da medicina, independente de sua utilização ser adequada (Lewinsohn et al., 2010; Luepke et al., 2016).

O uso indiscriminado desses fármacos levou a uma seleção seletiva sobre microrganismos, e a emergência de bactérias com elevado padrão de resistência, o que tem causado um aumento das mortes (Lewinsohn et al., 2010; Luepke et al., 2016).

em proporções epidêmicas (Casellas, 2016).
A resistência ocorre de forma natural e os microrganismos são submetidos às pressões de tratamentos ineficazes, há agravamento de transmissão a outros indivíduos (WHO, 2016).

Os microrganismos desenvolvem resistência por ser uma capacidade intrínseca, por ser adquirida, esta acontece quando bactérias sofrem mutação ou a partir da transferência de genes entre a mesma espécie ou espécies diferentes (WHO, 2016). Com isso, ocorre uma alteração na permeabilidade da membrana, alteração no metabolismo, efluxo, mecanismo enzimático e alteração no alvo da droga (WHO, 2016).

A resistência antimicrobiana virou uma ameaça global, pelo aumento da mortalidade causada por doenças infecciosas. Sem a adoção de medidas efetivas, estima-se que até 2050 matarão 10 milhões de pessoas anualmente (By; Neill, 2016). No Brasil o cenário é preocupante, com a resistência antimicrobiana sendo uma das principais causas de morte em hospitais (Brasil, 2016).

al et al., 2011; Lee Ventola, 2015; Michael et al., 2014).
al e, ao longo do tempo, quando essas
substâncias usadas de forma incorreta e
o de infecções no corpo e aumento de risco
(O, 2018).

ram mecanismos de resistência que podem
er inerente de uma espécie bacteriana ou
rias alteram seu DNA através da indução de
o material genético (genes de resistência) da
(Macgowan; Macnaughton, 2017; ANVISA).
ermeabilidade de substâncias, na bomba de
ão no sítio de ação.

rou um problema de emergência de saúde
usada por bactérias resistentes, que chegam
no mundo (WHO, 2014). Caso não sejam
e que até 2050, bactérias multirresistentes
ente, sendo mais letal que câncer e diabetes
preocupante, visto que ocorrem cerca de 720

mil infecções bacterianas resistentes a tratamentos convencionas(Barros et al., 2012).

3.8.1 Classe de antibacterianos

Há uma diversidade de antimicrobianos utilizados em casos clínicos usados na prática. As drogas possuem mecanismos de ação variados devido principalmente a sua estrutura química. Os antibacterianos mais utilizados são os lactamicos, sulfonamidas e tetraciclinas.

β -lactamicos

O β -lactamicos é um grupo de antibacterianos cuja estrutura química contém o anel β -lactamico, que confere a classe sua atividade antimicrobiana. A estrutura química lateral define seu espectro de ação e suas propriedades farmacológicas. O mecanismo de ação dos β -lactamicos é a inibição da síntese do peptídeoglicano, que é responsável pela integridade estrutural da parede celular bacteriana.

a pelo menos um dos antimicrobianos

microbianos convencionais, ou seja, o que são
prevenção e tratamento terapêutico. Essas
o quando submetidos frente as bactérias,
química. As principais classes são os β -

antimicrobianos que possui em seu núcleo
re uma atividade bactericida. A sua estrutura
o de ação além de suas propriedades
desses compostos é interferir na síntese do
pela integridade da parede bacteriana. Os

compostos penetram a membrana externa e se ligam às proteínas ligadoras de penicilina, responsáveis pela síntese da parede celular (NICOLAOU, 2008; GUIMARÃES; MOREIRA, 2010). A resistência ocorre pela produção de β-lactamases antimicrobianas, e causa modificação da penicilina e diminuição da permeabilidade da membrana (Alcaine; Warnick; Wiedmann, 2007; Altieri, 2008).

Sulfonamidas

As sulfonamidas são substâncias sintéticas que atuam como sulfonilamida, com estrutura similar aos aminoácidos. Os antimicrobianos inibem o metabolismo do ácido fólico (DNA e RNA) pelo mecanismo de competição com o ácido fólico. Dependem da produção endógena, não são resistentes. A resistência a esses compostos ocorre através da produção de diidropteróico sintetase, o qual possui uma enzima que, seja, há diminuição da permeabilidade da membrana a essas substâncias (Walsh, 2004; ANVISA, 2010).

na da parede celular e ligam-se às proteínas pelo último processo da síntese bacteriana (MESSO; PUPO, 2010). Seu mecanismo de ação envolve a inibição das β-lactamases, enzimas que degradam os antibióticos estruturais nas proteínas ligadoras de ligação bacteriana ao agente antimicrobiano (Berthum, 2008; ANVISA, 2022).

Substâncias bacteriostáticas derivadas das aminas do ácido para-aminobenzoico. Esses agentes inibem a síntese do ácido fólico (importante para síntese de DNA e competitividade). Como as células bacterianas conseguem replicar seu material genético. A resistência pode ocorrer a partir de mutações que elevam a produção de ácido fólico, ou a partir de enzimas com pouca afinidade a esses agentes (ANVISA, 2022).

Tetraciclina

As tetraciclina são agentes bactericidas, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas. A droga penetra na célula bacteriana por difusão, em um processo ativo. Após entrarem na célula, ligam-se a porção 30S do RNA transportador e consequentemente inibem a síntese de proteínas, importante para o metabolismo da célula. A diminuição do acúmulo de droga no interior de plasmídeos ou transposons (Patrick, 2013).

3.9 FUNGOS E RESISTÊNCIA

Os fungos são amplamente distribuídos em ambientes e são fatores que ajudam na sua dispersão. Em um indivíduo saudável, quando encontram fatores locais ou sistêmicos, podem invadir o organismo e pode culminar em infecções fúngicas (Br...

A incidência de infecções fúngicas...

acteriostáticos de amplo espectro de ação, am-negativas. Essas substâncias penetram a processo que depende do gasto de energia. ação 30s do ribossomo, bloqueando a ligação mente impedindo a síntese proteica, que é a bacteriana. A resistência pode ocorrer pela rior da célula ou cromossômica, mediada por 3; ANVISA, 2022) (Anexo 6).

istribuídos na natureza e contam com vários Apesar de ser parte da microbiota de um n condições para sua reprodução, como adir tecidos e tornarem-se patogênicos, o que asil, 2014; Pigatto, 2019)

A incidência de infecções fúngicas tem aumentado nas últimas décadas, e tem sido considerado um dos maiores problemas de saúde pública, principalmente em pacientes imunocomprometidos (Meersseman et al., 2017; Nichelle; Zin, 2016). As mortes relacionadas por infecções fúngicas são a terceira maior causa de mortalidade no mundo, ficando atrás apenas das doenças cardiovasculares, do câncer e do trânsito e diabetes. As mortes por fungos representam 10% das mortes em pacientes hospitalizados (GAFFI, 2020). No Brasil, o ministério da Saúde estima que 1 em cada 10 indivíduos sofrem de alguma infecção fúngica. As infecções fúngicas são tratadas a partir da introdução de drogas antifúngicas em 1930. Ao longo do tempo, novas drogas foram desenvolvidas, tornando-se mais eficaz contra esses patógenos. Geralmente, o uso inadequado de drogas de tratamento, e o uso indiscriminado associado ao aumento da resistência, acarretar aos agentes etiológicos a resistência (Araujo, 2005).

A resistência fúngica é diferente da resistência bacteriana, uma vez que fungos não são capazes de adquirir resistência a antifúngicos como meio de adquirir resistência.

as aumentou consideravelmente nas últimas
um problema de saúde pública mundial,
prometidos (Bellmann; Smuszkiewicz, 2004;
mmermann, 2019). De acordo com a OMS
ões fúngicas foram à quinta maior causa de
penas de tuberculose, diarreia, acidentes de
os chegam a 2 milhões de pessoas todo ano
a saúde informa que mais de 3,8 milhões de
fúngica séria (Giacomazzi et al., 2016). Essas
le antifúngicos, criados no final da década de
as foram criadas para um tratamento mais
almente infecções fúngicas são de difícil
ociado à falha de um tratamento clínico pode
sistência frente aos antifúngicos modernos

te da que ocorre aos agentes bacterianos,
zes de inativar ou modificar os agentes
sistência, e por não haver transferência de

material genético célula a célula (Espinoza, 2014). A resistência é classificada a partir de duas perspectivas: intrínseca e adquirida (Mellado, 2014).

O mecanismo microbiológico por trás da resistência pode ser intrínseco ou mutacional, as quais dependem diretamente da origem da resistência. Resistente intrínseco quando ocorre em organismos resistentes anteriormente à exposição ao antifúngico. Resistência adquirida quando a resposta prévia do antifúngico (Alcazar et al., 2014) não resulta em resposta clínica ou falha no tratamento, refere-se à resistência adquirida após a terapia adequada, em que é clara a falha da terapia. Resistente. Suscetível quando há sucesso na terapia. Considerados tratados, porém em doses subótimas, ocorre o crescimento ou falha na inibição mesmo após a terapia adequada (Fuoli; Mellado, 2004; Sanguinetti; Postea, 2014).

A resistência em microrganismos ocorre devido a alterações nos antifúngicos utilizadas, porque cada organismo possui mecanismos de ação diferentes. Os mecanismos de ação mais comuns são: inibição das bombas de efluxo, alteração fenotípica

Pinel-Ingroff, 2008). A resistência pode ser
as, microbiológica e a clínica (Alcazar-Fuoli;

ode ser explicado pela resistência adquirida
tamente do microrganismo. Os fungos já são
da droga ou essa resistência aparece em
ar-Fuoli; Mellado, 2014). Já o mecanismo
e à persistência da infecção fúngica mesmo
ssificado o fungo em suscetível, tolerante ou
ucesso terapêutico; tolerante por serem
s elevadas e insertas; resistentes devido ao
mo após o tratamento terapêutico (Alcazar-
raro; Lass-Flörl, 2015).

smo será diferente entre as classes de
droga apresenta um mecanismo de ação
ais ocorrentes em fungos são através das
das ligantes as fármacos via compositórias

bombas de efluxo, alteração fenotípica e a diminuição da produção de fatores de virulência que diminuem a toxidade da droga e a eficácia (Kucukates et al., 2016; Sanglard et al., 2015; RAMASUBRAMANIAN, 2014).

3.9.1 Classes de Antifúngicos

Os antifúngicos são importantes para o tratamento principalmente em indivíduos imunocomprometidos, dividida a partir de três classes de antifúngicos: azóis, equinocandinas, cujos mecanismos de ação são:

Poliênicos

Os poliênicos são antifúngicos de amplo espectro de ação, de carbono divalentes, e distribuídos em duas classes: Anf B (Anf B) é uma das substâncias disponíveis, disponibilizada na década de 1950, a primeira com atividade fungicida, sendo uma droga reabsorvida e não viscerais. Seu mecanismo de ação se baseia na alteração da membrana fúngica, a qual altera sua integridade e os constituintes citoplasmáticos, as reações de oxidação e redução.

os ligantes ao fármaco, vias compensatórias
formação de biofilme (Espinel-Ingroff, 2008;
al., 2009; Srinivasan; Lopez-RIBOT; 2014)

es para o tratamento de infecções fúngicas,
prometidos. O tratamento pode ser realizado
gicos, que são os poliênicos, azóis e
ação são diferentes.

com estrutura química formada por átomos
n série com um anel lactâmico. A anfotericina
mais importantes neste grupo (Anexo 6),
qual possui amplo espectro antifúngico e
preferência no controle de infecções fúngicas e
dá a partir da ligação com o ergosterol da
a permeabilidade e promove a perda dos
es de oxidação e alterações metabólicas, o

que ocasiona a morte do fungo (Marras et al, 2014; Murray et al, 2014).

A resistência aos poliênicos faz com que a quantidade de ergosterol, a partir de genes que codificam ergosterol é substituído por outros esteróis com baixa afinidade (Espinell-Ingroff, 2014).

Azólicos

Os azólicos são antifúngicos com ação fungistática e são muito utilizados na clínica devido ao amplo espectro antifúngico. Sua estrutura química divide essa classe em dois grupos: triazóis (2 carbonos e 3 nitrogênios) e triazóis (2 carbonos e 3 nitrogênios). Um exemplo representativo nesse grupo, pois possui uma ação dos azólicos ocorre pela inibição da síntese na membrana da célula fúngica, e consequentemente a permeabilidade da membrana. Atuam no impedimento da formação da membrana.

rtinez, 2006; Spampinato; Leonardi, 2013;

z com que os microrganismos diminuam a
nes que sintetizam essa substância. Assim, o
róis que se ligam a esses poliênicos, porém
08; Kanafani; Perfect, 2008).

que apresentam majoritariamente atividade
clínica, devido a sua boa tolerância celular e
ura química apresenta um anel pentagonal,
: imidazólitos (3 carbonos e 2 nitrogênios) e
O Fluconazol é a triazólico (Anexo 6) mais
i ótima biodisponibilidade. O mecanismo de
da síntese do ergosterol, substância presente
e consequentemente há modificação da
modificando a síntese de lipídios e inibindo

enzimas que fazem parte do processo potencial para causar danos as células (2006; Pfaller et al., 2010; Roemer; Krysa

Por ser um dos antifúngicos mais comuns, a ocorrência de resistência a esse grupo pode ocorrer a partir da mutação do gene (ERG1) alterando o alvo do antifúngico ou causando a necessidade de uma maior concentração para ocorrer também a expressão de genes CDR1 e CDR2 (Espinel-Ingroff, 2008).

Equinocandinas

Por fim, as equinocandinas são caspofungina e micafungina, quimicamente semissintéticos, as quais possuem heptacosil lateral de ácidos graxos. Apresenta um mecanismo de ação na parede celular, da β -1,3-D-glucan, uma das principais componentes da parede celular fúngica. São empregadas de forma se

oxidativo, que irão gerar radicais livres com
s (Bassetti; Peghin; Timsit, 2016; Martinez,
an, 2014; Spampinato; Leonardi, 2013).

ais utilizados em infecções fúngica, há maior
de drogas. O mecanismo de resistência pode
11), que codifica a enzima 14- α -desmetilase
ausa a super expressão no mesmo gene,
ão do antifúngico no interior na célula. Pode
que atuam nas bombas de efluxo, como os

o uma classe composta por anidulafungina,
amente caracterizadas como lipopeptídeos
xapeptídeos cíclicos ligados a uma cadeia
plo espectro e forte atividade fungicida, com
onde inibi a enzima responsável pela síntese
is substâncias que confere rigidez a célula
cundária, para tratar casos de resistência a

Anf B ou azólicos, sendo raramente Peghin; Timsit, 2016; Larru; Zaoutis, 20

Como dito anteriormente, é raro O mecanismo de resistência pode ocorrer possui a função de codificar a β -1,3-D- pela síntese da β -1,3-D-glunaca, e co fúngica terá sua parede celular intacta (f

3.10 MECANISMO DE AÇÃO NATURAIS

Os produtos naturais, nesse co modernização de fármacos antimicrobi tradicionais se tornou uma problema substâncias antibacterianas, compostos essenciais são uma alternativa, por ação isolada ou sinérgica dessas subst

observados casos de resistência (Bassetti; 2013; Martinez, 2006).

o a resistência a essa classe de antifúngicos. ocorrer a partir da mutação do gene FKS1, que codifica a glucanase sintase. Essa enzima é responsável pela síntese da parede celular. Como não há inibição desta enzima, a célula sobrevive (Perlin, 2007).

2.1.2. USO ANTIMICROBIANA DE PRODUTOS

Neste contexto, representam uma alternativa para a terapia antifúngica, visto que a resistência aos fármacos é uma grande preocupação na prática de saúde global. A exemplo das plantas medicinais, que apresentam efeitos terapêuticos a partir da ação dos compostos ativos, que atuam em diversos mecanismos

de ação (Burt, 2004; Parreira; Lima, 2004). Os mecanismos de ação de p mais conhecidos envolvem a desestabilização da força próton motriz, coagulação do conteúdo da célula. Por ação em alvos específicos, o que pode envolver outros mecanismos de ação (Burt, 2004).

A ação antimicrobiana dos óleos essenciais aos terpenos que o constituem (Garcia, 2004) apresentam propriedades lipofílicas, sequestrando a membrana celular, desintegração das enzimas e prótons, degradação da parede celular (Lambert et al., 2001; Cristina et al., 2011).

Os compostos fenólicos atuam na membrana citoplasmática, a qual o anel aromático interfere na produção de ATP, lise da parede celular.

8).
produtos naturais frente aos microrganismos
integração da membrana citoplasmática,
triz, fluxo de elétrons, transporte ativo, e
prém, nem toda ação dos produtos naturais
de afetar outros sítios em consequência de
).

os essenciais está diretamente relacionada
reay; Hammer, 2011). Esses compostos
endo seu local de ação a bicamada lipídica.
compostos, sua ação permite a alteração da
estruturas, aumento da permeabilidade a íons
ar, e a lise celular (Guinoiseau et al., 2010;
9).

n como antimicrobianos em função de sua
co e o grupo hidroxila atuam na alteração da
o interfere no metabolismo energético de
r, inativação de enzimas e interação com as

bases nitrogenadas, inibindo a síntese de nucleotídeos (Kurek et al., 2011; Hendra et al., 2011; Kurek et al., 2011).

3.11 SINERGISMO ENTRE SUBSTÂNCIAS ANTIFÚNGICAS.

Durante seus respectivos mecanismos de ação, há uma interação entre as substâncias medicamentosas, podendo ser antagonista, indiferente e sinérgica.

A interação de antagonismo é observada quando duas substâncias, porque elas são suprimidas mutuamente, mesmo competindo entre si. A interação sinérgica é uma interação farmacológica entre os medicamentos que resulta na ação dos fármacos (Oliveira, 1986). A interação sinérgica é positiva, na qual a associação entre duas substâncias resulta em uma ação em relação à qual são utilizadas, resultando em uma maior eficácia, diminuição da toxicidade, diminuição da dose ou da manutenção da

de DNA e RNA. (Cowan, 1999; Fowler et al., 2011).

SUBSTÂNCIAS NATURAIS, ANTIBIÓTICOS E

canismos de ação, é possível ocorrer a mentosas, a qual pode ser classificada como

definida como negativa entre duas ou mais das na presença da outra, inibindo ou até ação indiferente é definida por não haver camentos, ou seja, não ocorre influência na A interação de sinergismo é definida como as ou mais substâncias resulta numa melhor as de forma isoladas. Com isso, há aumento redução da dose terapêutica e também a micromerismo (Oliveira, 1996; Van M...

diminuição do avanço de resistência do
Viljoen, 2011).

O sinergismo entre produtos naturais
A ação sinérgica já foi observada para
2017), *Escherichia coli* (Akinyele et
Enterococcus faecium(SAKAGAMI et
(Mirzaei et al., 2022).

Há também uma vasta literatura sobre
produtos naturais e antifúngicos. Foi
Candida albicans (Cleomaceae et al., 2008),
Candida glabrata (Rosato et al., 2008),
tropicalis (Rosato et al., 2008), *Candida*
Trichophyton rubrum (Pyun; Shin, 2006).

4. METODOLOGIA

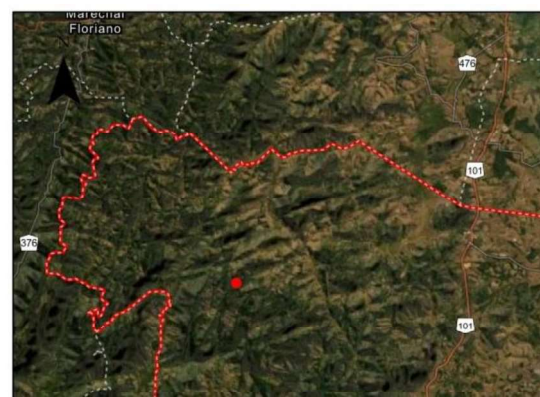
4.1 MATERIAL E MÉTODOS

microrganismo (Oliveira, 1986; Van Vuuren;
curais e antibióticos já é relatado na literatura.
cepas *Staphylococcus aureus* (Torres et.al,
al., 2017; Alayande; Pohl; Ashafa, 2018),
al., 2005) e *Staphylococcus epidermidis*

tura que comprova ação sinérgica entre
observado o sinergismo contra cepas de
2019; Endo et al., 2010; Sardi et al., 2016),
; SharifzadeH et al., 2017, 2018), *Candida*
dida parapsilosis (Rosato et al., 2008) e
).

4.1.1 Coleta da amostra vegetal

As folhas foram coletadas no Guarapari, Espírito Santo (-20° 32'32,3" botânica foi realizada na Universidade Schneider e o voucher da espécie Universidade Vila Velha. Folhas sadia 40°C em estufa de ventilação de ar armazenadas em embalagens âmbar.



distrito Buenos Aires, no município de
S; $-40^{\circ} 36'09,1''\text{W}$) (Figura 4). A identificação
Vila Velha (ES, Brasil), pela Dra. Solange
n° 2620 foi depositado no herbário da
s foram selecionadas e coletadas, secas a
forçada, trituradas em moinho de facas e



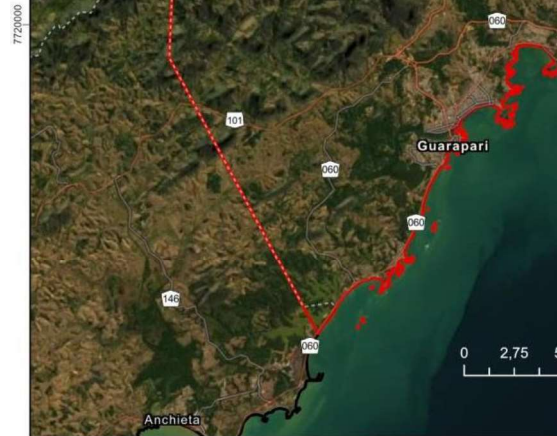


Figura 4. Mapa de localização e coleta da amostra.

4.1.2 Extratos e fracionamento

O processo de extração ocorreu por extração líquido-líquido. Primeiramente, 100 mL de hexano durante 60 minutos por hora. Em seguida, o extrato foi filtrado, e o processo de frações orgânicas foram reunidas e evaporadas. Em seguida, o resíduo vegetal desidratado.



amostra, folhas de *P. myrtooides*.

reiu em duas etapas, usando ultrassom e
, 200g de material foram extraídos com 500
or maceração assistida por ultrassom. Em
sso repetido com mais 500 mL de hexano. As
aporadas para obtenção da fração hexânica.
ordurado passou pelo mesmo processo de

dois ciclos de extração em ultrassom e o solvente foi evaporado para obtenção do extrato etanólico. O extrato foi liofilizado a -80°C overnight e liofilizados por 48h.

Para obtenção das frações diclorônicas, foi realizado o processo de extração líquido-líquido. 30 g do extrato etanólico foi solubilizado em 100 mL de água destilada. A solução foi transferida para funil de separação e extraída com alíquotas de 150 mL de diclorometano. As frações foram reunidas, filtradas com sulfato de sódio anidro e o mesmo procedimento foi realizado com o extrato restante. O procedimento realizado com n-butanol foi realizado com o mesmo procedimento realizado com n-butanol. O extrato foi coletado, congelado a -80°C e liofilizado. As frações foram armazenadas em capela para evaporação do solvente e congelamento em ultra freezer -80°C o restante do extrato em ultra freezer a -80°C (Anexo 1).

com etanol 80%, sendo o solvente também anólico. Os extratos foram armazenados a -

rometano, acetato de etila, n-butanol e água, líquido-líquido (Vogel, 1981). Uma alíquota de do em 1000 mL de água deionizada. Essa aração, onde foram realizadas três extrações metano (DCM). As frações orgânicas foram o e evaporadas em capela. Em seguida, o acetato de etila (ACET), e por fim, o mesmo ol (N-BUT). A fração aquosa restante foi zada por 48h. Todas as partições foram oração total dos solventes, seguido de vernight, liofilizado por 48h e armazenadas

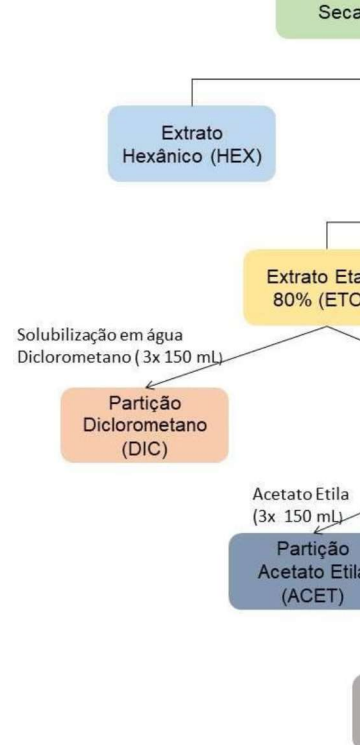
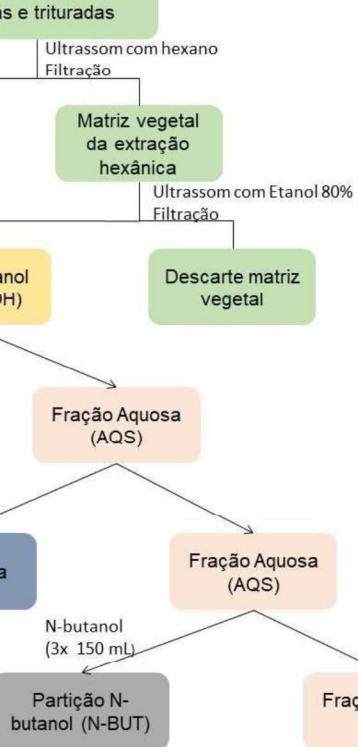


Figura 5. Processo de extração dos compostos por meio dos solventes.



os extratos brutos e suas frações em diferentes

4.2 FLAVONOIDES TOTAIS

A determinação do teor de flavonoides totais foi realizada segundo a metodologia de Chang (2007), com modificações. Em primeiro lugar, foram adicionados diretamente em cada poço 180 µL de solução de extrato e 180 µL de solução de NaNO₂ 2,5 %. Após seis minutos foram adicionados 180 µL de solução de citrato de sódio de cinco minutos, foram adicionados 50 µL de solução de ácido clorídrico para a formação do complexo flavonoides. A curva de calibração padrão foi elaborada com quercetina (100 µg/mL) e as leituras foram realizadas a 415 nm, todas as leituras foram realizadas em triplicata e os resultados expressos em mg equivalente a quercetina.

4.3 PERFIL DE COMPOSTOS FENÓLICOS

Para uma melhor identificação dos compostos fenólicos presentes no extrato, foi realizada a análise por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) acoplada a espectrometria de massas (MS). Para isso, pesou-se 100 mg de extrato e foi adicionado a 1 mL de ácido clorídrico (HCl 1M em etanol 80%), a qual permitiu a extração dos compostos. Após resfriamento, completou-se volume para 1 mL com água destilada. As amostras foram filtradas e injetadas no HPLC.

ronoides totais foi realizada segundo Xu e microplacas de 96 poços foram adicionados solução dos extratos ($0,2 \text{ g.mL}^{-1}$) e $15 \text{ }\mu\text{L}$ de n adicionados $15 \text{ }\mu\text{L}$ de AlCl_3 10% e, depois $10 \text{ }\mu\text{L}$ de NaOH 1M. Aguardou-se 10 minutos de-alumínio à temperatura ambiente. A curva Sigma Chemical co.) ($0,1$ - $100 \text{ }\mu\text{g.mL}^{-1}$). As as análises foram realizadas em triplicata equivalentes de quercetina (EQ).

FENÓLICOS POR HPLC-UV

oi realizada uma hidrólise ácida nos extratos. adicionado 80 mL uma solução etanólica ácida maneceu em refluxo a 75°C por 1h. Após o ara 100 mL com a solução ácida. Para a diluídos 1:1 (v/v) com água (YANG et al.

injeção, as amostras foram filtradas e
2019).

As análises dos compostos f
Ultimate 3000rs - Thermo Scienti
degaseificador, injetor automático e fo
Para separação, foi usada uma coluna C
35°C. As amostras foram diluídas em
filtradas (0,45 µm) e injetadas no HPLC
ácido acético 1% (A) e acetonitrila acidif
de 0,2 mL/min. Foi utilizado um gradient

Tabela 1. Gradiente de eluição.

Tempo (min)
0
25
40
50
51
60

diluídas 1:1 (v/v) com água (YANG et al.,
foram realizadas em um UHPLC (Dionex
fic) equipado com bomba quaternária,
rno de coluna, acoplado a um detector DAD.
C18 (100 x 2.1 mm, 1.8 µm - ACE Generix) a
fase móvel A na concentração 0,5 mg/mL,
C. A fase móvel utilizada foi uma solução de
ficada 1% com ácido acético (B), em um fluxo
e de eluição conforme a tabela 1.

A(%)	B(%)
95	5
85	15
70	30
60	40
95	5
95	5

A detecção dos compostos foi feita com o uso de um espectrofotômetro de onda de 259 e 370nm. A quercetina foi utilizada como padrão de retenção e espectro de absorção comparado com os compostos majoritários. Como foram obtidos espectros semelhantes à quercetina, os mesmos foram identificados como quercetina, através de uma curva de calibração em Chromeleon 7.

A quantificação foi realizada por comparação com a curva de quercetina com 10 pontos (diluição serial) variando de 100µg/ml. A curva de calibração também foi utilizada para verificar a linearidade. Os limites de detecção e quantificação foram calculados pela relação sinal/ruído, onde o limite de detecção é o analito que produz sinal de três vezes o ruído de fundo (LOQ).

4.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

4.4.1 Ensaio DPPH

eita com um detector DAD nos comprimentos
foi identificada nas amostras pelo tempo de
arando a um padrão autêntico, sendo um dos
m identificados outros picos com perfil
foram quantificados como equivalentes de
libração com o padrão, utilizando o software

por curva de padronização externa com a
ada) em triplicata na concentração inicial de
bém foi utilizada na avaliação da faixa de
(LOD) e de quantificação (LOQ) foram
e o LOD foi definido como a concentração do
a amplitude do ruído, e seis vezes para o

A atividade antioxidante dos extratos foi avaliada pelo método de sequestro do radical livre 2,2-difenil-1-picrilhidrazil (DPPH) (Scherer; Godoy, 2009) modificado. Em resumo, 20 µL das soluções dos extratos em dimetil sulfoxido (DMSO) foram adicionadas a uma solução metanólica de DPPH. As amostras foram testadas nas concentrações 0,5 mg/mL. Os controles foram adicionados 20 µL de DMSO. Todos os experimentos foram realizados em triplicata. As placas ficaram mantidas no escuro por 60min, e a leitura foi realizada à 517nm em um leitor de Microplate Reader, Molecular Devices. A atividade antioxidante foi calculada da seguinte forma: $IC_{50} = \frac{Abs_0 - Abs}{Abs_0 - Abs_{branco}} \times C_{branco}$, onde Abs é a absorbância, Abs₀ é a do branco e a C_{branco} é a concentração em diferentes concentrações. Os índices de atividade antioxidante (concentração que reduz 50% dos radicais) foram calculados a partir da equação da reta obtida da curva de dose-resposta (concentração correspondente). A ação antioxidante foi avaliada por

atos foram determinados através do método de 2,2-diphenil-1-picrilhidrazil (DPPH) de acordo com o protocolo de Brand-Williams et al. (1999). As microplacas de 96 poços foram adicionados diferentes concentrações em DMSO e 280 µL de extrato. A concentração de DPPH foi 40 µg/mL. Soluções dos extratos foram adicionadas em concentrações de 0,001 mg/mL até 0,001 mg/mL. No branco foram adicionados 280 µL de DMSO. Os testes foram realizados em três repetições e as placas foram mantidas no escuro em temperatura ambiente por 30 minutos antes de serem lidas no leitor de microplacas (Spectramax 190, Molecular Devices, CA, USA). A atividade de eliminação de radicais livres foi calculada através da seguinte equação: $I\% = [(Abs_0 - Abs_1) / Abs_0] \times 100$, onde a Abs_0 é a absorbância na presença do extrato e Abs_1 é a absorbância na ausência do extrato. Os dados foram utilizados para o cálculo de IR50 (concentração que reduz a atividade de eliminação de radicais livres em 50%), que foi calculado através da curva de calibração (concentração versus o índice de eliminação de radicais livres) expressa em IR50 (concentração que reduz a atividade de eliminação de radicais livres em 50%).

50% dos radicais livres), calculado através da curva de
calibração (concentração versus o índice de absorção).

4.4.2 Ensaio ABTS

A atividade antioxidante dos extratos foi avaliada pelo método do sequestro do radical livre ABTS de Rea et al. (2005). Inicialmente, forma-se o radical ABTS com a reação de 2,2'-azobis(2-amidino)propano dicloridato (ABTS) com persulfato de amônio (KPS) em solução com absorbância de $0,70 \pm 0,05$ a 436 nm. Para a reação foram adicionados 270 μ L do radical ABTS a 100 μ L dos extratos. Soluções dos extratos foram preparadas em finais: 0,2 mg/mL até 0,000625 mg/mL em DMSO. Após 6 minutos de reação no leitor de microplacas (Spectramax 190, Molecular Devices, USA). A atividade de eliminação de radicais livres foi calculada por $[(Abs0 - Abs1) / Abs0 \times 100]$, no qual Abs0 é a absorbância na presença do radical ABTS e Abs1 é a absorbância na presença do extrato. Os resultados foram expressos em ID50.

através da equação da reta obtida da curva de
(e correspondente).

Os dados foram determinadas através do método
de acordo com (Re et al., 1999) modificado.
que será diluído em etanol até obter-se uma
1, a 734nm. Em microplacas de 96 poços
ABTS e 30 μ L de cada concentração dos
n preparadas nas seguintes concentrações
L. No branco foram adicionados 30 μ L de
escuro, foi realizada a leitura em 734 nm no
Microplate Reader, Molecular Devices, CA,
dica: foi calculada da seguinte forma: $I\% =$
a absorvância Abs0 refere-se ao branco e
s extratos em diferentes concentrações. Os
(concentração que reduz 50% das radicaç

resultados foram expressos em IR50 (microgramas por mililitro livres), que foi calculado através da equação 1 (concentração versus o índice correspondente).

4.5 ATIVIDADE ANTIMICROBIAL

4.5.1 Microrganismos

Os extratos foram testados contra as cepas de *Staphylococcus aureus* ATCC 6569, *Escherichia coli* ATCC25923 e *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228. As testadas cepas de *Candida albicans* ATCC 90026, *Candida glabrata* 1M1C, *Candida tropicalis* ATCC 90026 e *Trichophyton rubrum*.

4.5.2 Concentração inibitória mínima

A determinação da CIM foi realizada de acordo com o protocolo do CLSI para fungos (2008), e M38-A2 para fungos leveduras (2008), e M38-A2 para fungos. As testadas nos microrganismos variaram de 100 a 1000 µg/mL.

(concentração que reduz 50% dos radicais
uação da reta obtida da curva de calibração
ndente).

NA

ra quatro cepas de bactérias (*Enterococcus*
coli ATCC8739, *Staphylococcus aureus*
midis CCCD S010). Adicionalmente foram
ATCC 10231, *Candida albicans* ATCC 146,
parapsilosis, *Candida tropicalis* 30M1 e

hima
ada pelo método de microdiluição em caldo,
M7-A9 (2015) para bactérias, M27-A3 para
gos filamentosos (2008). As concentrações
entre 1000 µg/mL até 0,25 µg/mL.

Para as bactérias foi preparado inóculo com turbidez equivalente a escala McFarland 0,5 (absorvância 0,125 no espectrofotométrico (espectrômetro T80, Beckman, São Paulo, Brasil) (Unido). Em seguida, o inóculo foi ajustado para as bactérias *Escherichia coli* ATCC8739, *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *Staphylococcus epidermidis* CCCC S010. Para *Enterobacteriaceae* foi utilizado o Caldo BHI. Quando a suspensão de bactérias foi ajustada a concentração final de bactérias foi de 5×10^5 UFC/mL.

Para as leveduras foi preparado inóculo com turbidez equivalente a escala McFarland 0,5 (absorvância 0,125 no espectrofotométrico). Em seguida o inóculo foi ajustado em concentração para as leveduras *Candida albicans* ATCC 10231, *Candida albicans* ATCC 90026, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis* 30M1. O inóculo foi inoculado no caldo a concentração final de 5×10^5 UFC/mL.

Para os fungos filamentosos foi utilizado o caldo de fermentação +Tween 40 a 0.05%, com turbidez equivalente a escala McFarland 0,5 (absorvância 0,125 no espectrofotométrico). Em seguida o inóculo foi ajustado em concentração para os fungos filamentosos *Aspergillus niger* ATCC 26455, *Aspergillus*

inóculo em solução salina 0,9% com turbidez (absorbância 0.08 a 0.13 a 625nm), por método 80+, PG Instruments, Leicestershire, Reino Unido. Quando ajustado em caldo de Mueller Hinton para *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Staphylococcus faecium*, o inóculo foi ajustado em solução salina 0,9% com turbidez (absorbância 0.08 a 0.13 a 625nm), por método 80+, PG Instruments, Leicestershire, Reino Unido. Quando ajustado em caldo de Mueller Hinton para *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Staphylococcus faecium*, o inóculo foi ajustado em solução salina 0,9% com turbidez (absorbância 0.08 a 0.13 a 625nm), por método 80+, PG Instruments, Leicestershire, Reino Unido.

Quando ajustado em caldo de Mueller Hinton para *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Staphylococcus faecium*, o inóculo foi ajustado em solução salina 0,9% com turbidez (absorbância 0.08 a 0.13 a 625nm), por método 80+, PG Instruments, Leicestershire, Reino Unido. Quando ajustado em caldo de Mueller Hinton para *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Staphylococcus faecium*, o inóculo foi ajustado em solução salina 0,9% com turbidez (absorbância 0.08 a 0.13 a 625nm), por método 80+, PG Instruments, Leicestershire, Reino Unido.

Quando ajustado em caldo de Mueller Hinton para *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e *Staphylococcus faecium*, o inóculo foi ajustado em solução salina 0,9% com turbidez (absorbância 0.08 a 0.13 a 625nm), por método 80+, PG Instruments, Leicestershire, Reino Unido.

(transmitância 65% a 70% a 530 nm). A
de obter concentração 0.4 a 5×10^4 UFC.

O ensaio foi realizado em micro
(inóculo do microrganismo testado e me
esterilidade (meio de cultura sem m
microrganismo e a soluções com os extr

Todas as análises foram em 3
incubadas a 35°C por 24h para bacté
35°C por 72h para fungos filamentosos
para minimizar as perdas do meio de c
adicionado 15 µL de risazurina a 0,01%
4h. A CIM do composto foi determinada
crescimento visível do microrganismo
coloração do corante resazurina (célul
enquanto que células vivas metabolizam

a suspensão foi diluída em caldo RPMI a fim
/mL.

oplaça de 96 poços, com controle positivo
eio de cultura a 2,5% de DMSO), controle de
microrganismo) e poços teste contendo o
ratos de *P. myrtoides*.

repetições e duplicatas. As placas foram
rias, a 35°C por 48h para as leveduras e a
s. Adicionalmente as placas foram seladas
cultura. Para a visualização do resultado, foi
% e em seguida incubados a 35°C por mais
a pela concentração mais baixa que inibiu o
o, que foi confirmado pela mudança na
las mortas permanecem coradas em azul,
n o corante que muda de cor para rosa).

4.5.3 Concentração bactericida e

Para determinar a concentração bactericida, o teste foi realizado de acordo com (CLSI, 1999). Para a determinação observado crescimento na determinação da CIM, foram inoculados Petri em meio de ágar Mueller-Hinton para *Staphylococcus aureus* ATCC25923 e ágar BHI para *Enterococcus faecium*, e para as demais bactérias. O teste foi realizado em triplicata e a ausência de crescimento de 99,9% (falta de crescimento) em células viáveis.

Para determinar as concentrações antifúngicas, o teste foi realizado de acordo com M27-A3 CLSI (2006) para fungos filamentosos. Alíquotas de 100 µL foram inoculadas na determinação da CIM para leveduras a 35°C por 48h e para os fungos filamentosos a 25°C por 72h. O CFM foi definido como diminuição de 99,9% de células viáveis.

Concentração fungicida mínima

Para determinar a concentração bactericida mínima (CBM) o ensaio foi realizado de acordo com o método descrito por Mouton (1997). Aliquotas de 20 µL dos poços onde não foi observado crescimento na CIM, foram semeadas em placas de Petri com meio de cultivo de MacConkey para *Escherichia coli* ATCC8739, e *Staphylococcus epidermidis* CCM 5010; e incubadas em estufa a 35°C por 24h para observação de crescimento. A CBM foi definida como diminuição de 99,5% das células viáveis.

Para determinar as concentrações fungicidas mínimas (CFM) o ensaio foi realizado de acordo com o método descrito por Mouton (2008) para leveduras e M38-A2 CLSI (2008) para fungos filamentosos. Aliquotas de 20 µL dos poços onde não foi observado crescimento foram semeadas em ágar sabouraud para fungos filamentosos ágar CSDA a 35°C por 72h. A CFM foi definida como diminuição de 99,5% (falta de crescimento) em células

4.6 DETERMINAÇÃO *IN VITRO* (CHECKBOARD)

O estudo da interação entre os e de acordo com o método do tabuleiro (2005). Com base nos valores da CIM o caldo Mueller Hinton dos extratos apresentaram concentrações que variaram de 1/128 para extratos e 1/256 para antibacterianos.

Em microplacas de 96 poços, foram adicionadas 50 µL das diluições do antibacteriano, e na hora seguinte foram adicionados 10 µL de suspensão bacteriana. As placas foram incubadas a 35°C por 24h e posteriormente adicionada resazurina a 0,01%, e em seguida incubadas por 2h.

Para os fungos, foram adicionados 50 µL das diluições do antifúngico. Em seguida foram adicionados 100 µL de suspensão de fungos.

extratos, antibiótico e antifúngico foi realizado o teste de xadrez (Checkboard method) (Lorian, 1996). As soluções de bactérias foram preparadas em solução salina e da Tetraciclina. As soluções obtidas foram diluídas a partir da CIM a concentrações subinibitórias de antibiótico/antifúngico (Anexo 11).

Foram adicionados na orientação vertical 50 µL de suspensão bacteriana e 50 µL dos extratos. Em seguida foram adicionados 50 µL de suspensão bacteriana contendo 5×10^5 UFC/mL. As placas foram incubadas a 35°C por mais 4h.

Foram adicionados numa placa de 96 poços na orientação vertical 50 µL de suspensão bacteriana e 50 µL dos extratos. Em seguida foram adicionados 50 µL de suspensão fúngica contendo 5×10^5 UFC/mL.

As placas foram incubadas a 35°C por 24 horas. Após a incubação, adicionou-se 15 µL de resazurina a 0,01%, e em seguida, o sistema foi incubado por 2 horas.

A interpretação destas interações foi realizada com base no Índice de Interação Sinérgica (IIS). A Concentração Inibitória Fracionada (FIC) foi calculada para cada combinação de associação antibacteriano e extrato / CIM do agente antibacteriano e extrato / CIM do agente antibacteriano. Os resultados foram interpretados como uma interação sinérgica quando $FIC \leq 0,5$, uma interação parcial quando $0,5 < FIC \leq 1,0$, uma interação indiferente quando $1,0 < FIC \leq 2,0$ e um efeito antagônico quando $FIC > 2,0$.

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi realizada utilizando o teste de Kruskal-Wallis, para dados não paramétricos, para revelar diferenças estatísticas entre as médias, utilizando um nível de significância de 5%.

Para a análise das correlações entre os dados, foi utilizado o teste de correlação de Pearson.

24h e para a leitura final foram adicionados
e incubados a 35°C por mais 4h.
s foi realizada através do cálculo Índice da
CI) pela seguinte equação $FICI = (CIM \text{ da}$
 $CIM \text{ de extrato}) + (CIM \text{ da associação}$
antibacteriano). Valores do $FICI \leq 0,5$ foram
rgica total; $0,5 < FICI \leq 0,75$ um sinergismo
do os valores do $FICI$ foram entre $0,75 < FICI$
 $FICI$ foi maior que 2,0 (FADLI et al., 2012).

experimentais foi realizada a partir do teste
amétricos, seguido do pós-teste de Duncan
re os extratos através do ranqueamento das
ncia de 5%.

da atividade antioxidante pelo método DPPH
linas totais foram determinadas e coeficiente

e ABTS com o teor de compostos fenólicos. Os dados foram analisados pelo teste de correlação de Pearson (r). Todas as análises foram realizadas no software SAS.

5. RESULTADOS

5.1 OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

Os rendimentos dos extratos obtidos a partir das folhas de *Passiflora* e suas frações estão apresentados na tabela 1. Os rendimentos do extrato bruto etanólico e aquoso das folhas foram de 1,2 e 1,5 g/g, respectivamente.

Os extratos foram submetidos à cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) para traçar o perfil químico dos compostos. Os cromatogramas típicos obtidos antes e após a extração são apresentados na figura 1.

cos totais foram determinados o coeficiente
s análises foram feitas utilizando o software

S

tidos a partir da extração dos extratos brutos
tabela 2. Pode-se observar o alto rendimento
frações.

à cromatografia líquida de alta eficiência
e cada extrato. As Figuras 6 a 9 mostram
após a hidrólise.

Tabela 2. Massa e rendimento das extrações das folhas. As partições foram realizadas a partir do extrato bruto.

EXTRATO BRUTO	MASSA (g)
Hexano	-
Etanol 80%	-
PARTIÇÕES	
Diclorometano	-
Acetato de etila	-
N-butanol	-
Água	-

5.2 AVALIAÇÃO DOS COMPOSTOS

Tanto nas Figuras 6 e 7, com o espectro de massa, foram observados praticamente todos picos encontrados na literatura para a quercetina, visto que após a hidrólise, o espectro de massa dos demais picos praticamente desapareceu. Os espectros dos picos eram similares ao espectro da quercetina. Além disso, também foi observado a presença de

es obtidas nos extratos brutos a partir de 200g de
 ir de 30g do extrato bruto de Etanol 80%.

OBITIDA (g)	RENDIMENTO (%)
6,37	3,18
33,6	16,8
4,17	13,9
10,46	34,86
8,06	26,86
15,97	53,23

TOS FENÓLICOS

omo nas Figuras 8 e 9, observamos que
 eram flavonoides glicosilados derivados de
 o pico de quercetina aglicona aumentou, e os
 ram. Além disso, os espectros de absorção
 o da quercetina aglicona. Após a hidrólise
 utros 5 compostos não identificados (Tabela

também foi observado a presença de 2), entretanto foram quantificados em e similaridade de espectros de absorção de

Tabela 3. Análise de compostos fenólicos m (mg/g de extrato) após a hidrólise ácida.

Composto	TR	UV (nm)	UVmáx	ETOH
A (NI)	36,2	259	254/370	0,57±0,
Quercetina	42,3	259	255/371	11,2±0,
B (NI)	47,3	259	265/365	0,61±0,
C (NI)	48,4	259	255/371	0,22±0,

(NI) compostos não identificados, mas qua tempo de retenção; UV Comprimento de on acetato de etila; DIC: fração diclorometano;

Em todos os extratos foram i hexânico. Nota-se que foram encontra no extrato obtido com acetato de etila, c Além disso, o composto A não identifica

outros 3 compostos não identificados (Tabela 1). Os compostos identificados foram equivalentes de quercetina por apresentarem os flavonoides (Anexo 2).

Os extratos de *P. myrtooides* através de HPLC-UV

	ACET	DIC	N-BUT	AQS
07	-	-	-	-
01	62,6±1,3	-	-	-
05	5,53±0,1	-	-	-
02	0,87±0,1	-	-	-

identificados em equivalentes de quercetina; (TR) ainda; ETOH: extrato etanólico 80%; ACET: fração N-BUT: fração n-butanol; AQS: fração aquosa.

identificados flavonoides, exceto no extrato dos valores elevados de quercetina aglicona chegando a 6,5% da composição do extrato. adado, mas quantificado como equivalente em

quercetina, chega a mais de 13% do total.
quercetina, correspondem a 22% do total.

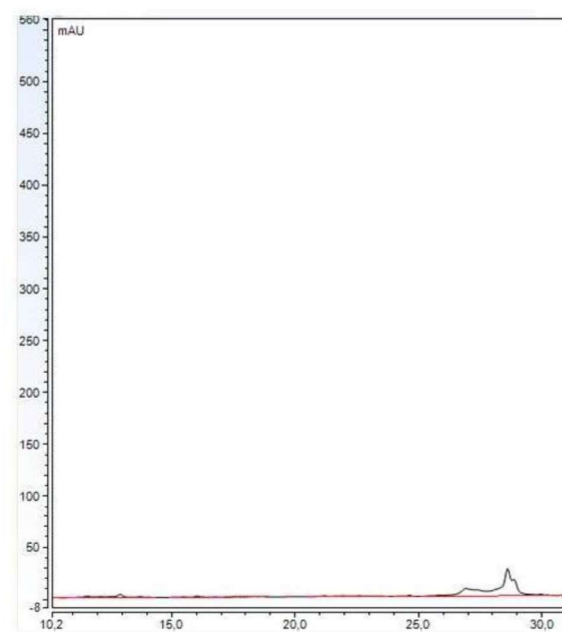
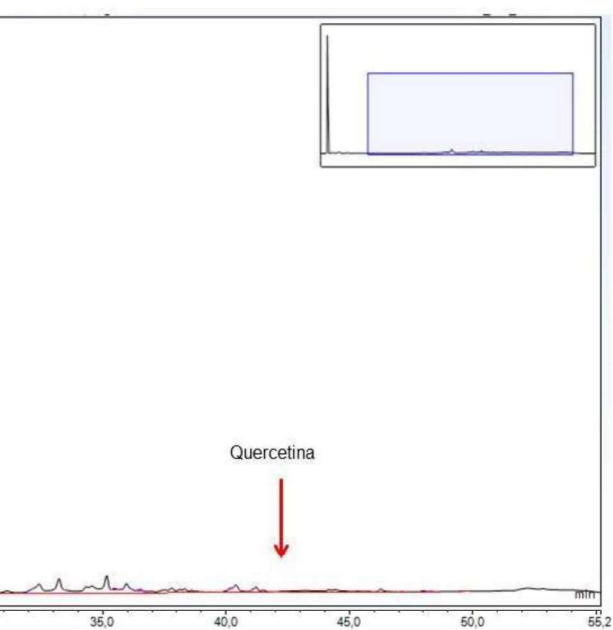


Figura 6. Cromatograma do extrato ETOH
nm.

tal do extrato, juntos, os compostos A, B e a
al do extrato.



antes da hidrólise ácida. Detector DAD em 259

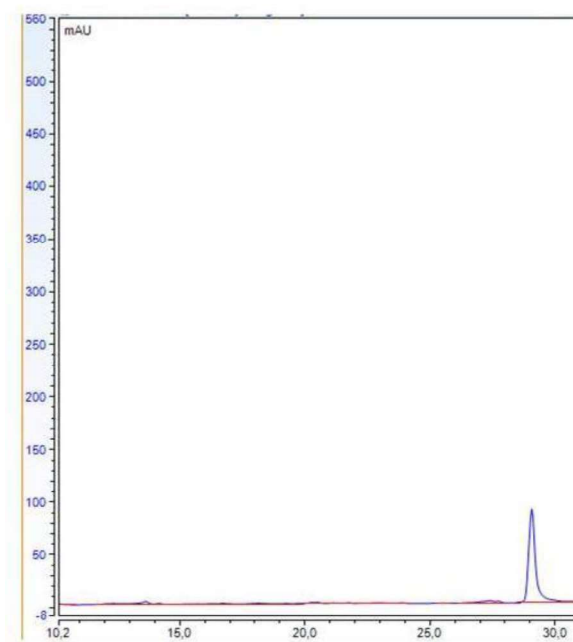
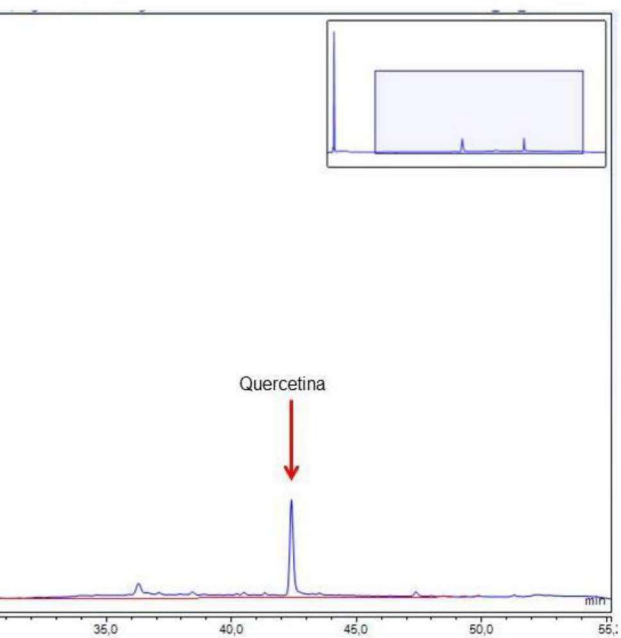


Figura 7. Cromatograma do extrato ETOH nm.



depois da hidrólise ácida. Detector DAD em 259

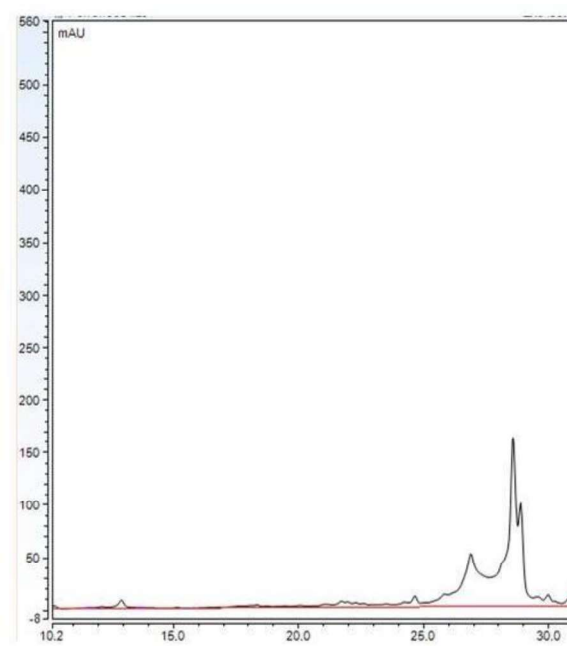
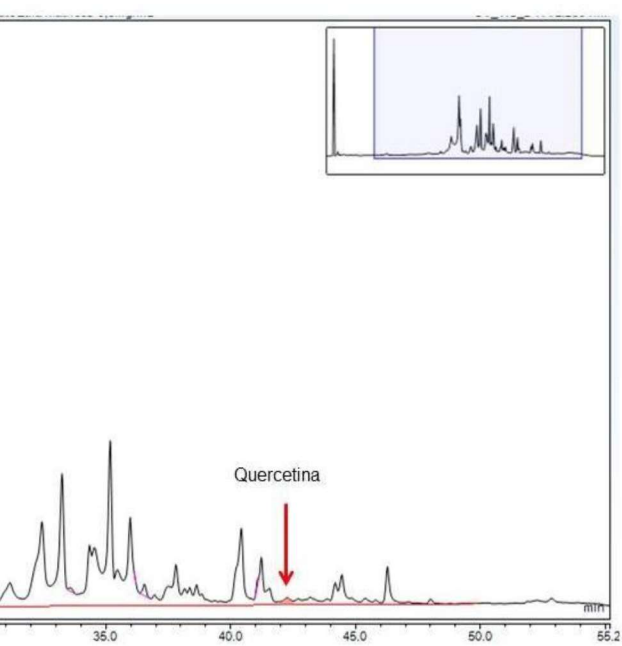


Figura 8. Cromatograma da fração acetato em 259 nm.



o de etila antes da hidrólise ácida. Detector DAD

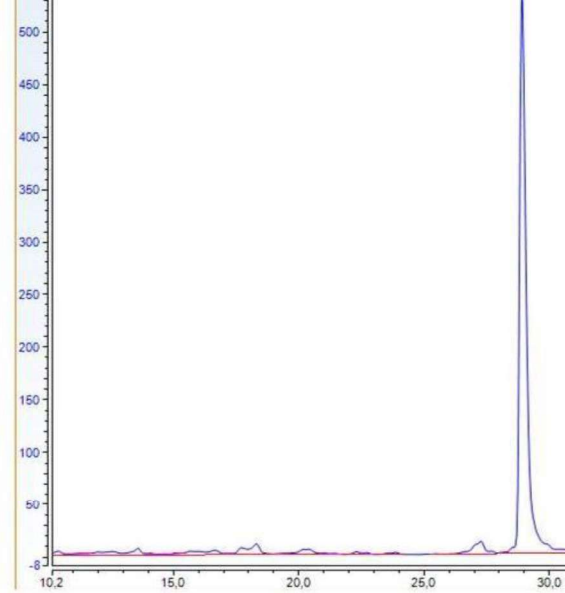
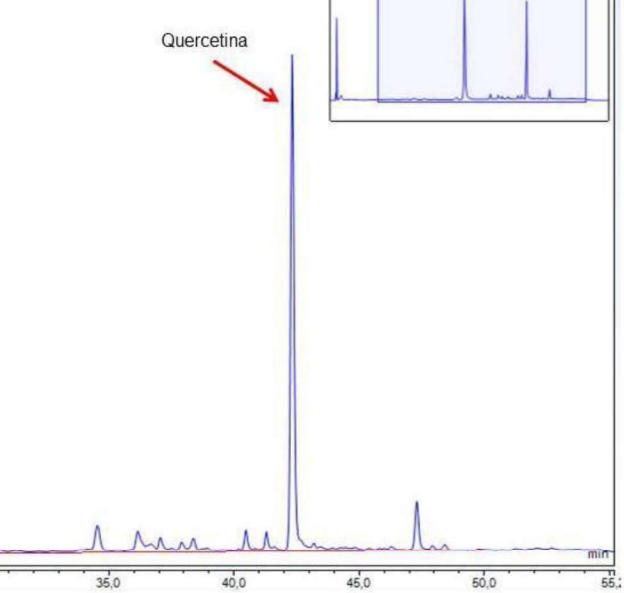


Figura 9. Cromatograma da fração acetato em 259 nm.

5.3 FLAVONÓIDES TOTAIS

A quantidade de flavonoides totais em diferentes solventes está descrito no



de etila depois da hidrólise ácida. Detector DAD

tais dos extratos das folhas de *P. myrtoides*
na Tabela 4. Pode-se observar que o extrato

acetato de etila apresentou o valor mais elevado quando comparado as frações e extratos brutos. A metodologia utilizado e a polaridade podem afetar a capacidade de redução do hidrogênio, que é aspecto-chave para a determinação consequentemente na capacidade antioxidante.

5.4 ATIVIDADE ANTIOXIDANTE

Foi determinada a capacidade de atividade antioxidante a partir de dois métodos antioxidantes. De acordo com os resultados da Tabela 4, todos os extratos apresentaram capacidade de radicais livres, com atividade mais forte no extrato de etila apresentou maior inibição do radical superóxido no método DPPH. Já no ABTS, os extratos apresentaram capacidade de eliminação de radicais livres e estes não apresentarem diferença significativa.

Tabela 4. Atividade Antioxidante dos extratos de etila e IP50. Determinação dos flavonóides totais.

is elevado ($p < 0,05$) $674 \pm 0,6$ mg/g, quando
s. Para (Rockenbach et al., 2008), o solvente
a transferência de elétrons e de átomos de
na extração de flavonoides totais e
oxidante.

E
e eliminação de radicais livres dos extratos a
químicos, DPPH e ABTS. Conforme os
tos apresentaram capacidade de eliminação
erte nas frações polares. O Extrato acetato de
al quando comparado aos outros extratos no
s ACET e ETOH se destacaram quanto a sua
vres quando comparado aos demais extratos,
nificativa ($p > 0,05$) entre si (Anexo 7).

atos nos ensaios DPPH e ABTS expressos em
expressos em mg/g do extrato

EXTRATOS	DPPH (IR50)
Hexano	85,3 ± 3,05 ^f
Etanol 80%	7,47 ± 0,36 ^c
Diclorometano	81,2 ± 0,59 ^e
Acetato de etila	6,38 ± 0,29 ^b
N-butanol	11,5 ± 0,35 ^d
Água	7,5 ± 0,48 ^c
Quercetina	3,93 ± 0,05 ^a

Letras diferentes na mesma coluna ap
(p<0,05%).

5.5 ATIVIDADE ANTIBACTERIA

5.5.1 Concentração inibitória mín

Os resultados da concentração
antibiótico convencional para as quatro
Tabela 5.

O extrato hexânico apresentou
de impedir o crescimento de três espéc

expressos em mg/g de extrato.

ABTS (IR50)	FLAVONÓIDES
93,3 ± 5,86 ^f	311 ± 1,89 ^f
5,76 ± 0,30 ^b	593 ± 0,37 ^b
85,7 ± 0,96 ^e	450 ± 1,13 ^e
5,81 ± 0,31 ^b	674 ± 0,56 ^a
8,29 ± 0,79 ^d	502 ± 0,12 ^c
6,98 ± 0,49 ^c	504 ± 1,83 ^c
1,15 ± 0,04 ^a	-

representam diferença significativa no valor de

NA

nima (CIM) E bactericida mínima (CBM)

inibitória mínima dos extratos, frações e do

o cepas de bactérias estão apresentados na

melhor potencial de inibição, pois foi capaz

cies de bactérias (*E. faecium*, *S. aureus*, *S.*

epidermidis), nas respectivas concentrações, sendo consideradas com forte ação para valores menor que 100 µg/mL, de acordo com a literatura.

Tabela 5. Concentração inibitória mínima de diferentes solventes testadas em bactérias.

Extratos	<i>E. coli</i>	<i>E. faecalis</i>
Hexano	-	-
Etanol 80%	-	-
Diclorometano	-	-
Acetato de etila	-	-
N-butanol	-	-
Água	-	-
Tetraciclina	0,0001	0,0001

Legenda: (-) Crescimento bacteriano.

Com relação à CBM, o único extrato

rações 64 µg/mL, 32 µg/mL e 128 µg/mL, para os microrganismos que apresentam a CIM e a classificação de COS et al., 2006.

a (µg/mL) dos extratos de *P. myrtoides* em gram (-) e gram (+).

<i>E. coli</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. epidermidis</i>
64	32	128
-	1000	-
-	256	-
-	100	-
-	-	-
-	-	-
0,0005	0,0002	0,002

no.

trato que apresentou atividade bactericida foi

o hexânico, e apenas contra estirpe S
extratos não apresentaram capacidade

5.6 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

5.6.1 Concentração inibitória mínima

Neste procedimento, os extratos foram testados em cinco leveduras e um fungo filarizante, apresentando excelentes concentrações de inibição, com as seguintes razões: (1) Os extratos apresentaram valores de 100 µg/mL para as cepas testadas, valores considerados microrganismos de acordo com (Cosentino, 2005), essa concentração é para CIM de 100 µg/mL, uma concentração capaz de inibir 100% dos microrganismos; (2) Os extratos ETOH, ACET e H₂O apresentaram IC100; (3) Os extratos ETOH, ACET e H₂O apresentaram os padrões utilizados (FCZ e ANF B) para

S. epidermidis (CBM = 0,2 mg/mL), demais bactericida (Anexo 9).

nima (CIM) E Fungicida mínima (CFM)

s e dois antifúngicos padrões foram testados mentoso. Todos os extratos apresentaram dados apresentados na Tabela 6, por três concentrações de inibição abaixo de 100 or considerado relevante e seletivo para et al., 2006); (2) O mesmo autor relata que IC50, e neste trabalho, considera CIM a lo crescimento do microrganismo, ou seja, AQS apresentaram CIM igual ou menor que ra *C. glabrata* e *C. parapsilosis*. (Anexo 8).

Tabela 6. Concentração inibitória mínima (MIC) de extratos de plantas e fungos filamentosos.

Extratos	<i>C. albicans</i> 102	<i>C. albicans</i> 146
Hexano	32	64
Etanol 80%	8	16
Diclorometano	32	32
Acetato de etila	8	128
N-butanol	8	32
Água	16	8
Fluconazol	0,5	0,5
Anfotericina B	0,06	0,25

Para determinar a CFM, os extratos foram testados a partir do MIC até 1024ug, os resultados das observadas ações letais em espécies de fungos filamentosos.

Tabela 7. Concentração fungicida mínima (FCM) de extratos de plantas e fungos filamentosos.

(µg/mL) em diferentes solventes testada em

ns	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>T. rubrum</i>
	2	4	8
	2	2	32
	4	4	512
	8	8	128
	4	4	128
	2	4	32
	2	2	4
	0,25	0,25	0,06

extratos foram testados em concentrações a
tados estão contidos na tabela 6, sendo
e *Candida* spp e *T. rubrum* (Anexo 10).

(µg/mL) dos diferentes solventes testados em

Extratos	<i>C. albicans</i> 102	<i>C. albicans</i> 103
Hexano	-	-
Etanol 80%	-	3
Diclorometano	256	-
Acetato de etila	-	-
N-butanol	128	6
Água	-	-

5.7 ENSAIO CHECKBOARD

5.7.1 Bactérias

Os valores para as concentrações inibitórias fracionadas da amostra foram determinados para as bactérias (*S. aureus*, *S. epidermidis* e *E. coli*). O extrato hexânico foi o único que apresentou atividade inibitória para as bactérias testadas, sendo elas *S. aureus* (IFIC:0,5) e *S. epidermidis* (IFIC:0,5).

Cepas 146	<i>C. glabrata</i>	<i>C. parapsilosis</i>	<i>T. rubrum</i>
-	8	128	-
32	32	8	-
-	4	64	-
-	-	32	-
64	-	32	-
8	4	8	32

rações inibitórias mínimas e o índice da associação Tetra/Extratos frente às cepas de *E. faecium*) estão apresentados na Tabela 7.

presentou sinergismo para três das quatro s (IFIC: 0,498), *S. epidermidis* (IFIC: 0,01), *E.*

Tabela 8. Avaliação *in vitro* das interações estirpes de bactérias. (Resultados expresso

Extrato	MIC(E)	MIC (T)	FIC(T)	FIC(E)
<i>Staphylo</i>				
HEX	32	0,25	8	0,062
ETOH	1024	0,25	512	0,125
DIC	256	0,25	128	0,007
ACET	100	0,25	100	0,25
<i>Staphyloco</i>				
HEX	128	2	16	0,007
<i>Enteroco</i>				
HEX	64	0,5	16	0,125

(MIC(E)): Concentração Inibitória Mínima
Mínima da Tetraciclina; (FIC(T)): Contração
Concentração Inibitória do Extrato; (FIC
Tetraciclina Calculada; (FIC(E)-Cal): Contr
(IFIC): Soma do FIC(T)-Cal e FIC(E)-Cal.

entre o antibiótico Tetraciclina/Extratos frente às
s em µg/mL).

FIC(T)-Cal	FIC(E)-Cal	IFIC	Atividade
<i>Staphylococcus aureus</i>			
0,25	0,248	0,498	Sinergismo Tetra
0,5	0,5	1	Aditividade
0,5	0,028	0,528	Aditividade
1	1	2	Indiferente
<i>Staphylococcus Epidermidis</i>			
0,125	0,0035	0,01	Sinergismo Tetra
<i>Staphylococcus faecium</i>			
0,25	0,25	0,5	Sinergismo

do Extrato; (MIC (T)): Concentração Inibitória
o Inibitória Fracionada da Tetraciclina; (FIC(E)):
C(T)-Cal): Contração Inibitória Fracionada da
ação Inibitória Fracionada do Extrato Calculada

5.7.2 Fungos

Para avaliar a atividade sinérgica de Fluconazol e Anfotericina B. As Tabelas 8 e 9 foram elaboradas em formato de checkboard.

Tabela 9. Avaliação *in Vitro* das interações entre as espécies de *Candida* spp. e *T. rubrum*. (Resumo)

Extrato	MIC		FIC	
	MIC(E)	(F)	FIC(F)	(E)
<i>Candida albicans</i>				
HEX	32	0,5	0,062	16
ETOH	8	0,5	0,5	8
DIC	32	0,5	0,5	32
ACET	8	0,5	0,25	0,5
N-BUT	8	0,5	0,125	0,125

ca frente às cepas de fungos (*Candida spp.* e
nados com os antifúngicos convencionais,
as 8 e 9 contêm os resultados do método

entre o antifúngico Fluconazol/Extratos frente às
sultados expressos em µg/mL).

FIC(F)-	FIC (E)-		
Cal	Cal	IFIC	Atividade
<i>Candida albicans 102</i>			
0,125	0,5	0,625	Aditivo para Hex
1	1	2	Indiferente
1	1	2	Indiferente
0,5	0,062	0,562	Aditivo para Acet
0,25	0,015	0,265	Sinergismo

AQS	16	0,5	0,125	0,125	
					Can
HEX	64	0,5	0,5	1	
ETOH	16	0,5	0,125	4	
DIC	32	0,5	0,001	32	
ACET	128	0,5	0,5	128	
N-BUT	32	0,5	0,5	32	
AQS	8	0,5	0,5	8	
					C
HEX	2	2	1	0,25	
ETOH	2	2	2	0,5	
DIC	4	2	0,5	0,125	
ACET	8	2	0,5	0,25	
N-BUT	2	2	1	0,5	
AQS	2	2	2	0,125	
					Ca
HEX	4	2	0,5	0,5	
ETOH	2	2	1	2	

0,25	0,007	0,257	Sinergismo
<i>Candida albicans 146</i>			
1	0,01	1	Aditividade para Ext
0,25	0,25	0,5	Sinergismo
0,002	1	1	Aditividade para Ext
1	1	2	Indiferente
1	1	2	Indiferente
1	1	2	Indiferente
<i>Candida glabrata</i>			
0,125	0,125	0,25	Sinergismo
0,25	0,25	0,5	Sinergismo
0,062	0,031	0,093	Sinergismo
0,062	0,031	0,093	Sinergismo
0,125	0,25	0,375	Sinergismo
0,25	0,062	0,312	Sinergismo
<i>Candida parapsilosis</i>			
0,25	0,125	0,375	Sinergismo
0,5	1	1,5	Aditividade

DIC	4	2	0,125	0,25
ACET	8	2	2	8
N-BUT	4	2	2	4
AQS	4	2	2	4
HEX	8	4	2	1
ETOH	32	4	4	1
DIC	512	4	12	4
ACET	128	4	32	0,003
N-BUT	28	4	6	0,25
AQS	32	4	2	1

(MIC(E)): Concentração Inibitória Mínima
Mínima do Fluconazol; (FIC(F)): Contração
Concentração Inibitória do Extrato; (FIC
Fluconazol Calculada; (FIC(F)-Cal): Contração
(IFIC): Soma do FIC(F)-Cal e FIC(E)-Cal.

O sinergismo variou entre as ce
extratos com os dois antifúngicos conve

0,062	0,062	0,125	Sinergismo
1	1	2	Indiferente
1	1	2	Indiferente
1	1	2	Indiferente
<i>T. rubrum</i>			
0,25	0,25	0,5	Sinergismo
0,125	0,25	0,375	Sinergismo
1	1	2	Indiferente
0,25	0,003	0,253	Sinergismo
0,125	0,062	0,187	Sinergismo
0,062	0,25	0,312	Sinergismo

do Extrato; (MIC (F)): Concentração Inibitória
o Inibitória Fracionada da Tetraciclina; (FIC(E)):
C(T)-Cal): Contração Inibitória Fracionada do
ação Inibitória Fracionada do Extrato Calculada

pas e também para a combinação dos
ncionais. O extrato ACET combinado ao FCZ

foi o mais eficaz frente *C. glabrata* (Anexo 10), apresentando uma redução da CIM do antifúngico no teste de difusão em agar isolado.

Com a ANF B, *C. glabrata* (Anexo 11) apresentou a maior redução de fármacos assim como *T. rubrum*. O extrato de *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *T. rubrum* diminuiu em 4, 7,3 e 3 vezes para as cepas de *C. albicans*, *C. glabrata* e *T. rubrum*, respectivamente.

Tabela 10. Avaliação *in Vitro* das interações entre os extratos de *Candida* spp. e *T. rubrum*. (I)

Extrato	MIC(E)	MIC (A)	FIC(A)	FIC(E)
HEX	32	0,06	0,003	8
ETOH	8	0,06	0,007	2
DIC	32	0,06	0,007	8
ACET	8	0,06	0,003	2
N-BUT	8	0,06	0,015	1

exo 12) e *T. Rubrum*, nos quais apresentaram
valor de 7 e 6 vezes menor do que quando

exo 13) foi mais sensível à ação dos
trato ACET obteve melhor resultado frente a
s e *T. rubrum*, o valor da CIM para a ANF B
pas, respectivamente.

entre o antifúngico Anfotericina B/Extratos frente
Resultados expressos em µg/mL).

)	FIC(A)-Cal	FIC(E)- Cal	IFIC	Atividade
<i>Candida albicans 102</i>				
	0,05	0,25	0,38	Sinergismo
	0,13	0,25	0,38	Sinergismo
	0,13	0,25	0,38	Sinergismo
	0,05	0,25	0,3	Sinergismo
	0,25	0,125	0,375	Sinergismo

AQS	32	0,06	0,015	8
Car				
HEX	64	0,25	0,06	16
ETOH	16	0,25	0,06	4
DIC	32	0,25	0,06	2
ACET	128	0,25	0,03	32
N-BUT	32	0,25	0,03	8
AQS	8	0,25	0,06	2
C				
HEX	2	2	0,25	0,125
ETOH	2	2	0,125	0,125
DIC	4	2	0,01	0,5
ACET	8	2	0,01	0,125
N-BUT	4	2	0,007	0,125
AQS	2	2	0,007	0,03
Ca				
HEX	4	2	0,5	1
ETOH	2	2	0,5	0,25
DIC	4	2	0,5	0,03

	0,25	0,25	0,5	Sinergismo
<i>Candida albicans 146</i>				
	0,25	0,25	0,5	Sinergismo
	0,25	0,25	0,5	Sinergismo
	0,25	0,03	0,28	Sinergismo
	0,13	0,25	0,38	Sinergismo
	0,13	0,25	0,38	Sinergismo
	0,25	0,25	0,5	Sinergismo
<i>Candida glabrata</i>				
	0,125	0,06	0,185	Sinergismo
	0,06	0,06	0,12	Sinergismo
	0,005	0,125	0,13	Sinergismo
	0,005	0,015	0,02	Sinergismo
	0,003	0,03	0,033	Sinergismo
	0,003	0,015	0,018	Sinergismo
<i>Candida parapsilosis</i>				
	0,25	0,25	0,5	Sinergismo
	0,25	0,125	0,375	Sinergismo
	0,25	0,007	0,257	Sinergismo

Extrato	MIC(E)	MIC (A)	FIC(A)	FIC(E)
ACET	8	2	0,25	1
N-BUT	4	2	0,25	0,5
AQS	4	2	0,5	0,5
HEX	8	0,06	0,015	1
ETOH	32	0,06	0,007	4
DIC	512	0,06	0,003	64
ACET	128	0,06	0,007	8
N-BUT	128	0,06	0,007	16
AQS	32	0,06	0,007	8

(MIC(E)): Concentração Inibitória Mínima do Extrato;
 (MIC(A)): Concentração Inibitória Mínima da Anfotericina B; (FIC(ANF B)): Cíndice de Inibição da Anfotericina B;
 (FIC(E)): Concentração Inibitória do Extrato; (FIC(ANF E)): Índice de Inibição da Anfotericina Calculada;
 (FIC(E)-Cal): Índice de Inibição do Extrato Calculada; (IFIC): Soma do FIC(T)-Cal e FIC(E)-Cal

FIC(A)-Cal	FIC(E)- Cal	IFIC	Atividade
0,125	0,125	0,25	Sinergismo
0,125	0,125	0,25	Sinergismo
0,25	0,125	0,375	Sinergismo
<i>T. rubrum</i>			
0,25	0,125	0,375	Sinergismo
0,13	0,125	0,255	Sinergismo
0,065	0,125	0,19	Sinergismo
0,13	0,06	0,19	Sinergismo
0,13	0,123	0,255	Sinergismo
0,12	0,25	0,38	Sinergismo

o Extrato; (MIC (ANF B)): Concentração Inibitória
 ontração Inibitória Fracionada da Anfotericina B;
 (FIC(T)-Cal): Concentração Inibitória Fracionada
 Concentração Inibitória Fracionada o Extrato
 C(E)-Cal.

6. DISCUSSÃO

6.1 RENDIMENTO

A matriz vegetal de *P. myrta* entre ultrassom e seguida pela ex diferentes rendimentos. Como ap 80% obteve maior rendimento, com material vegetal. Em trabalhos pré etanólico apresenta alto rendimento *abyssinica* (Kifle et al., 2021) e *Budd*

Os processos de extração c matriz vegetal, os quais irão reuni-lo sua utilização para outros fins. Para com ótimo rendimento, é preciso de do substrato, tempo, temperatura, solvente a ser utilizado (Franzen, 20

O etanol é produzido em esc acesso, com baixa toxicidade e po

oides passou por duas etapas, diferenciadas extração líquido-líquido, nos quais resultaram apresentado na Tabela 2, o extrato de Etanol a maior quantidade de compostos polares no óleos também foi observado que o extrato de extração, como das folhas de *Hagenia* *leja polystachya* (Getahun et al., 2021).

consistem na liberação dos componentes da os no mesmo concentrado, a fim de viabilizar alcançar um produto de melhor qualidade e definir métodos, características físico-químicas proporção de solvente/material vegetal e o (18; Lukitanshing et al, 2020).

cala mundial, tornando-o um solvente de fácil ssivelmente proveniente de materiais

renováveis. É caracterizado como associado à água, o que potencializa o espectro de ação e maior rendimento (Baqueta et al., 2017).

6.2 DETERMINAÇÃO DOS COMPOSTOS FENÓLICOS

Os compostos fenólicos foram determinados por cromatografia líquida de alta resolução (HPLC) em fase reversa, com detecção por espectroscopia UV-Vis. A quantidade de compostos fenólicos foi expressa em mg/g de extrato. Os dados são apresentados na tabela 3. Essa substância é encontrada no fruto do gênero *Psidium* spp. (Bezerra et al., 2020; Senanayake ET AL., 2018).

A quercetina é flavonoide encontrado em seus vários glicosídeos: quercetina-3-O-galactosídeo, isoquercitrina, quercetina-4'-glicosídeo (quercitrina) e rutina (quercetina-3-rutinoside). De acordo com a literatura, a quercetina é considerada uma das principais substâncias

um ótimo solvente, principalmente quando realiza sua função extratora ao ampliar seu conteúdo de extrato vegetal (Otta et al., 2017;

COMPOSTOS FENÓLICOS

determinados após o processo de hidrólise quercetina aglicona foi a substância de maior fração acetato de etila de acordo com os está presente em outras espécies do mesmo (20; Macaúbas-Silva et al., 2021; Ortega et al.,

contrado em espécies vegetais e pode ser os, como quercetina-3-glicosídeo (Q3G ou (Q4'G), quercetina-3,4'-diglicosídeo (Q3,4'G) (ordão com Yang et al., 2019, a hidrólise ácida a identificação foi realizada com o auxílio

foi aplicada na rotina para que sua quercetina fosse utilizada em produtos alimentícios compostos por uma molécula de quercetina e glicose, com propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias. Após a aplicação do método, os pesquisadores puderam observar que a conversão da quercetina em quercetina-3-O-glicose aumentou as atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, confirmando assim os dados deste trabalho.

A hidrólise ácida é um processo alternativo para determinação de flavonóides glicosídeos para cada flavonoide descrito nos padrões comerciais. (Hertog, 1992; Ho, 2002). O desfecho desse método pode ser influenciado pelo flavonoide, solvente utilizado, tempo de reação, do ácido empregado, temperatura da reação, e a hidrólise incompleta do glicosídeo, entre outros (Rodriguez-Amaya, 2008). Posteriormente, os dados são analisados a partir de métodos cromatográficos, como HPLC (MS), nos quais irão quantificar e identificar o flavonoide na amostra, ou extrato, como proposto neste trabalho.

antirritação fosse realizada, uma vez que a rutina e um grupo C3, e possui propriedades que possibilitam aos pesquisadores realizarem a hidrólise ácida na rutina, transformando-a em quercetina, aumentando suas propriedades antioxidante e anti-adipogênica, o que corrobora com

o processo de preparação de amostra, um método utilizado para flavonoides, visto que há uma ampla variedade de flavonoides e nem todos estão disponíveis dentro de uma mesma planta (Hoffmann-Ribani; Rodriguez-Amaya, 2008). O processo é influenciado pelo tipo de açúcar ligado ao flavonoide, a eficiência da extração da desglicosilação, concentração da amostra, método de extração, além da degradação ou mesmo oxidação da amostra. Não necessita de atenção (Hoffmann-Ribani; Rodriguez-Amaya, 2008). Portanto, essa amostra hidrolisada é analisada a partir de métodos como o UHPLC e pelo espectrômetro de massas para identificar os flavonoides agliconas presentes na amostra. Este trabalho.

Portanto, o método de hidrólise de flavonoides agliconas nos extratos, com esse é o primeiro estudo com aplicação de fracionados das folhas de *P. myrtooides*.

6.3 FLAVONÓIDES TOTAIS E A

Os extratos ACET e ETOH apresentaram maiores concentrações de flavonoides totais (Tabela 4). Estes tiveram um perfil de hidrólise, além de maiores concentrações no cromatograma (Figura 9 e 7). O alto teor de acetato de etila também foi encontrado (Es-Safi, 2022), assim como para o extrato de ETOH (Dibacto, 2021; Dibacto, 2021).

O extrato acetato de etila apresentou a maior concentração de flavonoides totais, com o solvente, a diversidade dos compostos e a quantidade de flavonoides totais.

e ácida foi eficaz para a determinação dos
em maior concentração no acetato de etila e
ação desse método em extratos brutos e

ATIVIDADE ANTIOXIDANTES

sentaram maior concentração de flavonoides
l químico mais complexo após o processo de
ntrações de substâncias presentes no
teor de flavonoides presente no extrato de
em outros trabalhos (Nurcholis, 2021; Fadil &
trato ETOH (Zhang et al, 2021; Long et.al,

da espécie *P. myrtoides* obteve maior
n $p < 0,05$. O alto teor é devido a polaridade do
bioativos encontrados no extrato e também
a massa molar e a natureza da hidrófilia/óide

pela elevada quantidade de quercetina (Dibacto, 2021). O extrato apresenta va e, portanto, tem um grande potencial a extrato em quercetina aglicona.

Após a identificação e quantifi potencial antioxidante desses extrato radicais livres. Portanto, realizaram-se c e ABTS, e novamente, ACET e ETOH (Tabela 4). Para o método DPPH, A enquanto para ABTS, não houve diferen

O IC50 para o DPPH (Tabe antioxidante sintético BHA (8,23 µg/mL) padrões já estabelecidos (Scherer & G diretamente relacionada diferentes estru DPPH, bem como a solubilidade, polar podem interferir na ação do extrato (compostos majoritários, como a quercet

expressa após o processo de hidrólise ácida
lores maiores que outras espécies do gênero
ser investigado, chegando a mais de 6% do

cação dessas substâncias, investigou-se o
s ricos em flavonoides na eliminação de
dois métodos padrão de antioxidantes, DPPH
se destacaram como os melhores extratos
ACET teve melhor resposta, com $P < 0,05$,
nça significativa.

la 4) dos extratos foram menores que o
) e o flavonoide isolado rutina (12,09 $\mu\text{g/mL}$),
today, 2009). Essa forte ação oxidante está
uturas estereoquímicas de $\text{ABTS}^{\cdot+}$ e radicais
idade e capacidade quelante de metais que
(Ita; Eduok, 2022). Além da presença dos
tina.

A quercetina tem se destacado para suas propriedades antioxidantes a hidroxilas capazes de sequestrar radicais (Beardsell et al., 2017). Apresentou atividade contra gentamicina *in vitro* e *in vivo* (Bustos et al., 2019), capacidade de interferir na replicação de vírus (Pierro et al., 2021). Essa substância também foi encontrada no gênero *Psidium*, como no extrato hidrometabólico (Do Nascimento et al., 2021), extrato de casca (Kempka, 2019), apresentando atividade antioxidante. Os resultados encontrados no presente estudo

Após os resultados obtidos nos testes de atividade antioxidante foi identificado que os extratos com maior atividade antioxidante que tinham melhor atividade antioxidante. O flavonoide – antioxidante, foi aplicado o

A Correlação de Person avaliou a correlação da radiação UV com a atividade antioxidante.

o em diversas pesquisas, as quais apontam partir da sua estrutura química composta por cais livres (Li et al., 2018; Xu et al., 2019; efeito no estresse oxidativo induzido pela t al., 2016), e no COVID-19, demonstrando a do SARS-CoV-2 (Derosa Et Al., 2020; Di está presente em extratos de espécies do metanólico das folhas de *P. guineense* (Felipe aquoso de *P. guajava* (Dacoreggio; Moroni; ade antioxidante e corroborando com os udo (Tabela 4).

métodos de flavonóides totais e antioxidante, iores teores de flavonóides também eram os ante. Portanto, para observar essa relação teste de correlação de Person.

ou os flavonoides totais e a capacidade de átes antioxidantes. Quando $R = 0.9575$

eliminação de radicais livres nos dois m para o DPPH e $R = -0,9502$ para flavonoides dos extratos e sua atividade foi negativo, pois quanto menor a conc antioxidante, o que corrobora com os es Fernandes et al., (2014).

Visto isso, confirma-se que contribuintes para a atividade antioxid fatores importantes no efeito benéfico c Xu, 2016). Devido a estrutura química Hidrogênio para os radicais livres, que g

Os métodos foram realizados *in* extratos em modelo *in vivo* para poder radicais livres num organismo animal.

6.4 ATIVIDADE ANTIBACTERIAL

Dos seis extratos testados, quat cepas bacterianas, com destaque para

etodos antioxidantes. O valor de $R = -0,9575$ e ABTS, demonstrou forte correlação entre e antioxidante. Nesta correlação, o valor de R entração do extrato, melhor sua capacidade estudos de Youwei; Jinlian; Yonghong (2008) e

e compostos fenólicos são importantes ante observada nos extratos, e são um dos desta planta (El Jemli et al., 2016; Islam; Yu; dos flavonoides, eles facilitam a doação de era estabilidade nessas moléculas.

vitro, portanto, deve-se investigar esses dois nos observar se há atuação na eliminação de

NA.

ro apresentaram atividade inibitória frente às a o hexano e acetato de etila. Esses dois

extratos apresentaram MIC menores que os controles. Também observaram o potencial de inibição dos extratos (Zhang et al., 2011; Eve, 2020; Akbar et al., 2020), a ação dos extratos (Degu et al., 2021; Ling et al., 2021).

A sensibilidade de bactérias submetidas a produtos naturais, pode ser afetada pela membrana externa formada de polipeptídeos (Zhang et al., 2016). A membrana externa e a membrana citoplasmática, impedem a chegada de substâncias ao citoplasma, evitando sua desintegração (Zhang et al., 2018; Guimarães et al., 2020).

Esse mecanismo de defesa pode impedir a forte ação inibitória do extrato na gram+ *S. aureus*. O solvente hexânico, composto por compostos apolares, como terpenos e ácidos graxos, pode danificar a membrana plasmática causando danos à integridade da membrana.

ue 100 µg para *S. aureus*, e outros estudos
oição do extrato hexânico (Akinyele & Okoh,
assim como o acetato de etila (Akbar, 2020;

s gram+ comparada as gram- quando
e ser ocasionada pela ausência de uma
ídios que é encontrada nas gram- (Mardigan
n, além da parede celular e membrana
das substâncias bioativas na membrana
ção, o que foi observado por outros autores
019).

esente nas bactérias gram- não foi capaz de
o hexânico na cepa *E. faecium*, assim como
nico tem a capacidade de extrair compostos
axos, cuja ação pode ser diretamente na
os e consequentemente o vazamento dos
do e o extrato hexânico pode ser um aliado

componentes intracelulares. Deste modo, os testes em modelo animal devem ser realizados, para avaliar a eficácia e a toxicidade.

6.5 ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

Os extratos testados apresentaram atividade antifúngica contra espécies de *Candida* (Tabela 6). Os valores de concentrações de inibição e letalidade foram determinados para *Candida*, além disso, essa concentração foi determinada para *C. glabrata* e *C. parapsilosis*.

A ação de extratos vegetais, como os extratos de *Curatella*, em outros trabalhos (Zhong et al., 2021; Zhang et al., 2020). Compostos secundários, como os flavonoides, possuem um anel aromático mais um grupo hidroxila, que interfere na membrana citoplasmática interferindo na síntese de ATP e lise da parede celular (Bennett; Farnham, 2000). Entre esses flavonoides, a quercetina foi um dos mais estudados.

o, o extrato hexânico pode ser uma aliado
a contra esse patógeno. Estudos em modelo
aliar seu potencial antibacteriano e quanto a

ram concentrações de inibição para todas as
ETOH destacou-se por apresentar menores
(CFM) para uma maior parcela de cepas de
ão foi igual ao fármaco padrão Fluconazol

em especial etanólicos, foi observada em
Tian & Pugen, 2018; Anibal et al., 2013).
noides, possuem em sua estrutura química o
la, nos quais podem atuar na alteração da
no metabolismo energético na produção de
Rosa; Simo, 2009; Kurek et al., 2011). Dentre
dos compostos de maior concentração no

extrato, essa substância pode induzir devido ao seu potencial antioxidante, co Eisenman; Mennerick, 2010; Kwun; Lee

O extrato ETOH foi o que apre espécies de microrganismo testadas. C extraindo uma grande variedade de co bioativos, temos a quercetina que dem espécies de *C. albicans* e *C. tropicalis* de outros compostos não identificados letal, o que pode vir a ser uma ação s extrato. Para aumentar as evidências ci estudos *in vivo*, no intuito de observar s

6.6 SINERGIMO

6.6.1 Extratos e Tetraciclina

O uso de antibióticos de for
resistentes. Visto isso, a ideia é con

a apoptose celular nas cepas de *Candida* como os achados de alguns autores (Dribben; , 2020; Rocha Da Silva et al., 2014).

sentou concentrações mais baixas frente às O solvente etanol 80% é de amplo espectro, compostos bioativos. Dentre esses compostos monstrou potencial antifúngico *in vitro* contra (Alves et al., 2014). Além disso, a presença foi importante para a forte ação inibitória e sinérgica entre as substâncias presentes no científicas a cerca desse extrato, é necessário sua segurança e eficácia

uma errônea pode acarretar em espécies
ação de antibióticos com o teste de

resistentes. Visto isso, avaliar a associação de plantas medicinais com antibióticos é uma forma de reduzir as chances de ativar bactérias. São relatados na literatura extratos vegetais e antibióticos, os quais indicam a combinação (Mhanna, 2008 ; Olajuyigbe et al., 2013)

Neste trabalho, a combinação de extratos com antibióticos apresentou uma expressiva redução da CIM frente à forma isolada, apresenta a CIM 8 vezes menor que o extrato hexânico. Resultados semelhantes foram encontrados (Enemchukwu & Oli, 2019; Akiniele et al., 2017; Zhao, 2001) do sinergismo de extratos com antibióticos. A combinação de extratos com outros grupos de antibióticos, e por exemplo, a síntese de peptídeooglicano a partir do antibiótico, e a combinação dos compostos dos extratos (Akiniele et al., 2017; Zhao, 2001)

Os mecanismos de ação da interação entre extratos e antibióticos incluem inibição sequencial de vias metabólicas, inibição de enzimas protetoras, combinação de agentes ativos

clação de antibióticos com extratos e uma
vação dos mecanismos de resistência de
estudos sobre a interação entre extratos
ram sinergia quando combinados (Adwan &

entre extrato hexânico e tetraciclina levou a
e a cepa *S. epidermidis*. A tetraciclina, de
maior quando comparada a interação com o
elhantes foram observados no estudo
al., 2017). Outros estudos trazem resultados
cos β -lactâmicos, como os de (Torres et al.,
). Estes apresentaram maior sinergismo do
de ser explicada pela inibição da síntese de
junto ao desconserto da membrana celular
et al., 2017).

eração extrato e antibiótico frente bactérias,
bioquímicas comuns, inibição de enzimas
ivos de membrana e uso de agentes

membranotrópicos para aumentar a difusão (Torres et al., 2005; Torres et al., 2017).

Staphylococcus aureus é um dos principais agentes causadores de infecções de pele, podendo causar supuração, formação de abscessos e até septicemia fatal em humanos. Esta bactéria é a causa da maioria das infecções de pele (Torres et al., 2017). A maioria das infecções de pele é tratada com meticilina e outros betalactâmicos (OMC). A meticilina é uma das duas causas mais frequentes de infecções de pele e corresponde a 9% de infecções sanguíneas (Torres et al., 2017).

Os resultados dos testes de sensibilidade mostraram que a combinação da tetraciclina com extratos de plantas pode oferecer uma alternativa interessante para o tratamento de infecções de pele. É necessário estudos *in vivo* para observar a eficácia da combinação utilizada na terapia de combinação.

6.6.2 Extratos e Fluconazol

Os testes AGFT combinados com

usão de outros antimicrobianos (Sokolova et

os patógenos mais importantes que podem
sos, uma variedade de infecções piogênicas
a bactéria foi considerada o agente causador
rres et al., 2017), e há cepas resistentes a
S, 2014). *Staphylococcus epidermidis* é uma
infecção hospitalar, e *Enterococcus faecium*
as (López-Luis et al., 2021).

nergismo aqui apresentados sugerem que a
o hexânico das folhas de *P. myrtoides* pode
contra esses microrganismos, portanto é
var os mecanismos de ação dos compostos

O extrato ACET combinado ao *Rubrum*, o qual apresentou redução da menor do que quando isolado.

O sinergismo entre extratos e o 2010; Santos et al., 2019; Moraes et al. catequina e quercetina com Fluconazol sp. resistentes ao Fluconazol. Verificou com o fármaco desencadeou apoptose e acúmulo de ROS (espécies reativas de 2014). Esse resultado corrobora com os atividade sinérgica entre extrato ACET e alta concentração de quercetina.

O Fluconazol é um antifúngico desestabilizando a membrana fúngica. na inibição da lanosterol 14 α azol-dem uma enzima do citocromo P450 essencial ergosterol (AH & Lucca, 1998). Quando fenólicos presentes acessam com maior

CZ foi o mais eficaz frente *C. glabrata* e *T.*
CIM do antifúngico no valor de 7 e 6 vezes

o fluconazol já é relatado na literatura (Endo,
, 2017). Em trabalho prévio, o sinergismo da
I foram avaliados usando cepas de *Candida*
ou-se que a associação desses flavonoides
se celular, despolimerização mitocondrial,
e oxigênio) e danos ao DNA (Alves et al.,
s achados deste trabalho, onde foi observada
e Fluconazol, além desse extrato apresentar

gico com atividade fungistática que atua
O mecanismo de ação desta droga consiste
etilase (um produto do gene ERG11), que é
cialmente envolvida na via biossintética do
ndo associado a extratos, os compostos
or facilidade o interior da célula, devido à

desintegração membrana plasmática. O extrato ACET é uma substância que atua no aumento de MDA, induzindo a produção de ROS e, eventualmente, a morte celular (2020).

Portanto, o sinergismo entre o extrato ACET e a Anfotericina B em estudos *in vivo* devem ser realizados para que possam ser inseridas em casos clínicos, já que a Anfotericina B tem ampla distribuição e por já apresentar o efeito fungicida sobre um fungo dermatófito.

6.6.3 Extratos e Anfotericina B

O extrato ACET obteve melhor resultado em relação a *T. parapsilosis* e *T. rubrum*, o valor da CIM foi menor para as cepas, respectivamente

O efeito sinérgico a partir da combinação do extrato ACET com a Anfotericina B foi observado na literatura, por Han (2007) em estudos de sinergismo entre a Anfotericina B e o extrato de *Acetabularia*.

O ACET é um extrato rico em quercetina, uma flavonol que atua como um agente antioxidante e Mg^{2+} causando uma disfunção mitocondrial resultando eventualmente a apoptose celular (Kwun; Lee, 2005).

Extratos e Fluconazol merecem atenção e estudos para que novas alternativas de tratamento sejam desenvolvidas, pois sabe-se que *C. glabrata* é um fungo oportunista, de crescimento rápido e capaz de causar casos de resistência, assim como *T. rubrum*, *C. albicans* e *C. parapsilosis*.

O resultado frente a *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *T. rubrum* para a ANF B diminuiu em 4, 7,3 e 3 vezes respectivamente.

A combinação entre ANF B e extratos já são estudadas (Silva et al., 2014), que avaliou a combinação entre extrato de *Quercus* e *Fluconazol* contra *C. albicans* in vitro e in vivo.

semente de uva e anfotericina B com (camundongos). Os autores relataram imunológica no que ajudou a resistirem al., (2011), observou em estudos *in vitro* para 0,06 µg/mL, evidenciando que o óleo a redução do antifúngico convencional. nossa pesquisa.

A ação da anfotericina B, antifúngicas, ocorre através da sua ligação permeabilidade que leva a liberação tendem a atuar com maior facilidade na crescimento dos fungos, como foi observado de *Lafoensia pacari* A. St-Hill (Silva Junior et al., 2019). Uma das substâncias bioativas é o colapso de espécies reativas de oxigênio (ROS), de *Scutellaria baicalensi* (Da et al., 2019).

Portanto, o fato de que os extratos tiveram ação sinérgica, em especial o A

tra cepas de *C. albicans* *in vitro* e *in vivo* am que os flavonoides tiveram indução à doença causada pelo fungo. Já Silva et al. (2010) observaram a redução do MIC de ANF B de 0,5 µg/mL para 0,125 µg/mL. Este resultado essencial foi de extrema importância para a pesquisa. Os estudos corroboram com os achados da literatura.

O fungo utilizado no tratamento de infecções fúngicas é o *C. albicans*, que possui uma membrana plasmática alterando sua permeabilidade, reduzindo o conteúdo intracelular. Os flavonoides atuam na parede celular contribuindo para inibição do crescimento fúngico observado no extrato da casca do caule de *P. myrtoides* (Silva et al., 2010). Outro mecanismo de ação observado foi a redução da produção de ergosterol nas células fúngicas através da produção de radicais livres, como foi observado no extrato das raízes de *P. myrtoides* (Silva et al., 2010).

Os extratos e suas frações das folhas de *P. myrtoides* foram testados contra *CET C. albicans*, *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (Silva et al., 2010).

e *T. rubrum* pode ter relevância clínica. Estudos pré-clínicos realizados para trazer uma alternativa a antifúngicos em concentrações de ANF B, pelo fato de serem utilizados no tratamento de infecções fúngicas e a ausência de nefrotoxicidade (Dupont et al., 1996).

a. Dessa forma, estudos *in vivo* devem ser a terapêutica para utilização de menores esse fármaco ser um fungicida base para o apresentar efeitos adversos como hepato e

7. CONCLUSÃO

A busca de substâncias a partir de plantas é uma das principais fontes para a descoberta de novos fármacos. Estudos sobre *Myrtus myrtooides* em diferentes atividades biológicas são encontrados na literatura. No presente trabalho, após a análise dos dados, concluiu-se que a espécie possui o maior teor de quercetina, com 6,5% da matéria seca, podendo ser uma fonte de extração, para isolamento da quercetina. O extrato hexânico na sua forma isolada pode ser uma alternativa ao uso de antifúngicos sintéticos. Em conjunto do extrato hexânico a tetraciclina pode ser utilizada. Nos fungos, o extrato etanólico se destaca, apresentando concentrações iguais a antifúngicos sintéticos, sendo potencial para ser um novo fármaco. A quercetina acomete milhares de pessoas anualmente, sendo uma das que mais apresentou interação positiva com as drogas, com concentrações de inibição de 100%.

tir da flora nativa é uma alternativa para a
os dos extratos e frações das folhas de *P.*
biológicas não haviam sido relatados na
hidrólise ácida, o extrato ACET apresentou
substância na sua composição, o que pode
r esse composto e inseri-lo no mercado. O
e também quando associado a tetraciclina
antibióticos para inibição de bactérias, e o uso
ciclina pode reduzir a resistência bacteriana.
acou na inibição de cepas de *Candida* sp. em
usados na clínica. Com isso, ele possui
no tratamento de infecções fúngicas que
nte. No efeito sinérgico, o extrato ACET foi o
com FCZ e ANF B para cepas de *Candida*
inferiores e antifúngicos isolados. Portanto,

sp., com concentrações de inibições
esses resultados fortalecem o pot
extrato/antifúngico para o tratamento
resistência fúngica acometida por fárm
equivocada. Além disso, a combinação
nefrotoxicidade causada pela ANF B.
clínica, devem ser realizadas para obse
novo fármaco no mercado para tratam
fúngicas.

superiores a antifúngicos isolados. Portanto, o potencial terapêutico da combinação entre antifúngicos e antibióticos no tratamento de infecções fúngicas e na redução da toxicidade dos fármacos padrones utilizados de forma isolada e a sinergia dos compostos poderá diminuir a hepatotoxicidade. Pesquisas mais avançadas, como *in vivo* e estudos de mecanismos de ação e produção de um novo fármaco terapêutico de infecções bacterianas e

8. REFERÊNCIAS

ABE, L. T. et al. Compostos fenólicos em cultivares de uvas *Vitis labrusca* L. e *Vitis rotundifolia* Michx. **Alimentos**, v. 27, n. 2, p. 394-400, 2007.

AHMAD, N. et al. Characterization of flavonoid compounds in fruits of selected wild plant species. **Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 1, p. 1-10, 2015.

AKINYELE, T. A. et al. In vitro antibacterial activity of extracts of *Cocos nucifera* husk and *Albizia lebbek* leaves. **Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 1, p. 11-16, 2015.

ALAYANDE, K. A.; POHL, C. Combination therapy between *Eucalyptus* and standard antibiotics against drug resistant *Staphylococcus aureus*. **Botany**, v. 118, p. 203-208, 1 set. 2018.

ALCAINE, S. D.; WARNICK, J. **Resistance in Nontyphoidal Salmonella**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7037801/pdf/7037801.pdf>. Acesso em: 10/03/2023.

ALCAZAR-FUOLI, L.; MELLADO, J. **Antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus* and its impact on clinical practice**. [s.d.].

fenólicos e capacidade antioxidante de Vitis vinifera L. **Ciencia e Tecnologia de** 7.

rization of free and conjugated phenolic ts. **Food Chemistry**, v. 190, p. 80-89, 2016.

ro assessment of the synergism between some standard antibiotics. **Asian Pacific** n. 4, p. 306-313, 1 abr. 2017.

. H.; ASHAFA, A. O. T. Significance of crispa (Thunb.) (leaf and stem bark) extracts resistant bacteria. **South African Journal of**

, L. D.; WIEDMANN, M. **Antimicrobial ellaJournal of Food Protection**. [s.l.: s.n.]. <<http://meridian.allenpress.com/jfp/article-780.pdf>>.

O, E. Current status of antifungal resistance

ALVES, C. T. et al. PRELIMINARY
identified in flowers from North Eastern
139-146, 2014.

ALVES, M. S. M. et al. Análise
chica (Humb. & Bonpl.) B. Verlt.
Farmacognosia, v. 20, n. 2, p. 215-221

ANASTASIADI, M. et al. Bioa
grapes, wines and vinification by-produ
their extracts. **Food Research Internati**

ANESTESIOLOGIA, M. A Farm
368-380, 2002.

ANGELO, P. M.; JORGE, N. C
breve revisão Phenolic compounds in f
Adolfo lutz, v. 66, n. 1, p. 1-9, 2007.

ARAUJO C. R; ET.AL. **Identifi**
por métodos manunais convencion
candida.Revista de Patologia Tropical,

Atlas dos Remanescentes Flore

BARBOSA, K. B. F. et al. Estres

RY Antifungal activity of phenolic compounds
n Portugal against Candida species. v. 9, p.

e farmacognóstica das folhas de Arrabidaea
, Bignoniaceae. **Revista Brasileira de**
, 2010.

active non-coloured polyphenols content of
cts: Evaluation of the antioxidant activities of
ional, v. 43, n. 3, p. 805-813, 2010.

macobotânica , Ainda tem Lugar na. v. 52, p.

Compostos fenólicos em alimentos – Uma
oods - A brief review. **Revista Institucional**

cação das leveduras do gênero Candida
is e pelo método cromógeno chromoagar
, 2005.

stais da Mata Atlântica. 2021.

sse oxidativo: conceito, implicações e fatores

modulatórios. **Revista de Nutrição**, v. 2

BARREIROS, A. L. B. S.; DA
Relations between the formation of rea
Quimica Nova, v. 29, n. 1, p. 113-123, 2

BARROS, L. M. et al. Preval
antimicrobiana de infecções hospitalare
público no Brasil. **Revista de Ciencias**
3, p. 429-435, 2012.

BASSETTI, M.; PEGHIN, M.; TI
Candidiasis. **Journal of Antimicrobial**

BEARDSELL, D. V. et al. DFT
ABTS° + and DPPH° by Myricetin, Q
Research, v. 24, n. 1, p. 435-444, 2017

BELLMANN, R.; SMUSZKIEWI
drugs: practical implications for optimi
[s.d.].

BELTRESCHI, L.; DE LIMA, R
knowledge of medicinal plants in a “qui
northeastern Brazil. **Environment, Dev**

3, n. 4, p. 629-643, ago. 2010.

VID, J. M.; DAVID, J. P. Oxidative stress: reactive species and the organism's defense. 2006.

lência de micro-organismo e sensibilidade s em unidade de terapia intensiva de hospital **Farmaceuticas Basica e Aplicada**, v. 33, n.

MSIT, J. F. The current treatment landscape: **Chemotherapy**, v. 71, p. ii13-ii22, 2016.

study of chemical reactivity of free radicals quercetin and Kaempferol. **Natural Product**

CZ, · PIOTR. Pharmacokinetics of antifungal ized treatment of patients. **Infection**, v. 45,

. B.; DA CRUZ, D. D. Traditional botanical lombola” community in the Atlantic Forest of **Development and Sustainability**, v. 21, n. 3, p.

1185-1203, 2019.

BENNETT, R. N.; ROSA, E. A. activities of phytochemicals against mul 757, 2009.

BEZERRA, C. F. et al. UPLC activity of fractions from Psidium guajaj 131, p. 421-427, 2020.

BFG - THE GROUP BRAZIL. Plant diversity in Brazil. **Rodriguesia**, v.

BOFF, B. D. S. et al. Artigo I Ephedra tweediana Fisch. v. 18, n. 3, p.

BORGES, F. V.; SALES, M. D. C. E FitoterãPicos No Brasil: Sua His **Acadêmico**, v. 16, n. 1, p. 13-27, 2018.

BRASIL.MINISTÉRIO DA S SAÚDE.DEPARTAMENTO DE ATENÇ **Integrativas e Complementares no SU**

BRASIL, O. Prevalência de infec clínicas da cidade de Veranópolis , Rio C

. S.; SIMO, M. Understanding antimicrobial
drug resistant bacteria and biofilms. p. 746-

C-MS-ESI-QTOF analysis and Anti-Candida
va L. **South African Journal of Botany**, v.

Growing knowledge: An overview of Seed
66, n. 4, p. 1085-1113, 2015.

Investigação da presença de efedrinas em
394-401, 2008.

. Políticas Públicas De Plantas Medicinais
tã“ria No Sistema De Saúde. **Pensar**

AÚDE.SECRETARIA DE ATENÇÃO À
ÃO BÁSICA. **Política Nacional de Práticas**
JS: uma ação de inclusão. [s.l: s.n.]. v. 11

ções fúngicas em um laboratório de análises
Grande do Sul. v. 51, n. 3, 2019.

BRITO, M. F. M. DE; MARÍN, E.
IN RURAL SETTLEMENTS OF A PRO
NORTHEAST BRAZIL. **Ambiente & So**

BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI
da fitoterapia e de plantas medicinais en
de cascavel e Foz do Iguaçu - Paraná: *A*
Saude Coletiva, v. 17, n. 10, p. 2675-26

BURT, S. Essential oils: th
applications in foods—a review. **Internat**
n. 3, p. 223-253, 1 ago. 2004.

BUSTOS, P. S. et al. Protectiv
oxidative stress in vitro and in vivo in b
activity. **Environmental Toxicology and**
2016.

BY, C.; NEILL, J. I. M. O. TA
GLOBALLY: FINAL REPORT AND RE
May, 2016.

CABRAL, C.; PITA, J. R. **Alc**
Medicamento. [s.l: s.n.].

...A.; CRUZ, D. D. DA. MEDICINAL PLANTS
 ...TECTED AREA IN THE LITTORAL OF
ciidade, v. 20, n. 1, p. 83-104, mar. 2017.

..., G. B. G.; VIANNA, C. M. DE M. A utilização
 ...m unidades básicas de saúde nos municípios
 ...A visão dos profissionais de saúde. **Ciencia e**
 ...685, 2012.

...eir antibacterial properties and potential
ional Journal of Food Microbiology, v. 94,

...ve effect of quercetin in gentamicin-induced
 ...lood cells. Effect on gentamicin antimicrobial
nd Pharmacology, v. 48, p. 253-264, 1 dez.

...ACKLING DRUG-RESISTANT INFECTIONS
 ...ECOMMENDATIONS THE REVIEW ON. n.

...alóides – Relevância na Farmácia e no

CALAINHO, D. B. Jesuitas e m
19, p. 61-75, 2005.

CHARNEAU, S. et al. In vitro in
activity against Plasmodium falciparum
gambiense. **Natural Product Research**

CLARK, N. A. Surface Memo
Surface Composition. v. 55, n. 3, 1985.

CLEOMACEAE, R. et al. Co
Infectious Diseases Chemical composition
of Tarenaya. **Comparative Immunology**
v. 64, n. December 2018, p. 14-19, 2019

CLSI. M26-A Methods for Dete
Agents; Approved Guideline This docum
lethal activity of antimicrobial agents. **CL**
n. September, 1999.

COS, P. et al. Anti-infective pot
stronger in vitro 'proof-of-concept'. **Jour**
290-302, 19 jul. 2006.

COWAN, M. M. Plant Prod
MICROBIOLOGY REVIEWS, v. 12, n. 4

medicina no Brasil colonial. **Tempo**, v. 10, n.

Investigation of Brazilian Cerrado plant extract
um, *Trypanosoma cruzi* and *T. brucei*
a, v. 30, n. 11, p. 1320-1326, 2016.

ry Effects in Liquid Crystals: Influence of

Comparative Immunology , Microbiology and
on and anti- *Candida* potencial of the extracts
gy, Microbiology and Infectious Diseases,
9.

etermining Bactericidal Activity of Antimicrobial
ment provides procedures for determining the
inical and Laboratory Standards Institute,

potential of natural products: How to develop a
rnal of Ethnopharmacology, v. 106, n. 3, p.

ucts as Antimicrobial Agents. **CLINICAL**
t, p. 564-582, 1999.

CRISTINA, A. et al. Antibacterial activity of essential oils of *Scutellaria* (Scutellaria root extract) components against *Staphylococcus aureus*. *Present in Essential Oils*. p. 1-12, 2019.

CRISTINA, M.; DUARTE, T. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais e Aromáticas Utilizadas no Brasil. [s.d.].

DA, X. et al. Antifungal activity of *Scutellaria* root extract components against *Aspergillus* spp. *Journal of Microbiology*, v. 9, n. 1, 2019.

DACOREGGIO, M. V.; MORCONE, G. Antimicrobial and allelopathic activities of *Psidium cattleianum* sabine leaves. *Biotropica*, v. 21, p. 101295, 1 set. 2019.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origin and evolution of the *Psidium* genus. *MICROBIOLOGY AND MOLECULAR EVOLUTION*, v. 26, p. 2172, 2010.

DE MACÊDO, D. G. et al. Seasonal variation in the antimicrobial and antifungal activity of *Psidium myrsinifolium*. *Botany*, v. 128, p. 9-17, 2020.

DEROSA, G. et al. A role for quercetin in the antimicrobial activity of *Psidium myrsinifolium* (19). *Phytotherapy Research*, 2020.

Antimicrobial Activity of Terpenes and Terpenoids

Atividade Antimicrobiana de Plantas Medicinais

Activity and mechanism of action of Ou-gon against pathogenic fungi. **Scientific Reports**,

RONI, L. S.; KEMPKA, A. P. Antioxidant, and surface disinfection of the extract of **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**,

Evolution of Antibiotic Resistance. **BIOLOGY REVIEWS**, v. 74, n. 3, p. 1092-

onality influence on the chemical composition of terpenoids O. Berg. **South African Journal of**

Quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-

DI PIERRO, F. et al. Potential c
of COVID-19: Results of a second, p
clinical trial. **International Journal of G**

DIAS, A. L. B. et al. Chemical
antiproliferative activities of the essential
Berg (Myrtaceae). **Natural Product Res**

DO NASCIMENTO, K. F.
antiproliferative and antimycobacterial
guineense Sw. and spathulenol. **Journ**
358, 10 jan. 2018.

DRIBBEN, W. H.; EISENMAN,
neuronal apoptosis by suppressing excit

DURÃES, E. R. B.; PAULA, J. A.
Aspectos Botânicos , Composição Qu
[s.d.].

DUTRA, V. F.; ALVES-ARAÚJO
of Espírito Santo: Using electronic tools
Forest biodiversity hotspot. **Rodriguesia**

EL JEMLI, M. et al. Radical-Sca
juniperus thurifera (L.), J. oxycedrus (L.

clinical benefits of quercetin in the early stage
pilot, randomized, controlled and open-label
General Medicine, v. 14, p. 2807-2816, 2021.

l composition and in vitro antibacterial and
l oil from the leaves of *Psidium myrtoides* O.
search, v. 33, n. 17, p. 2566-2570, 2019.

et al. Antioxidant, anti-inflammatory,
activities of the essential oil of *Psidium*
Journal of Ethnopharmacology, v. 210, p. 351-

L. N.; MENNERICK, S. Magnesium induces
ability. **Cell Death and Disease**, p. 63, 2010.

A. M. DE; NAVES, P. L. F. Gênero *Psidium*:
física e Potencial Farmacológico. p. 33-40,

D, A.; CARRIJO, T. T. Angiosperm Checklist
to improve the knowledge of an Atlantic
a, v. 66, n. 4, p. 1145-1152, 2015.

avenging activity and ferric reducing ability of
, *J. phoenicea* (L.) and *Tetralina articulata*

(L.). **Advances in Pharmacological Science**

ENDO, E. H. et al. Potent antifungal compounds isolated from pomegranate peels and seeds against *Candida albicans*. **Research in Microbiology**, v. 153, n. 1, p. 1-6, 2002.

ESPECIAL, A. Uma Breve História da Farmacologia. **Revista Brasileira de Farmacologia**, v. 48, n. 1, p. 1-14, 2005.

ESPINEL-INGROFF, A. **Mechanisms of Action of Antifungal Drugs**. **Yeasts and filamentous fungi** **Rev Iber Micología**, v. 28, n. 1, p. 1-14, 2002.

FANG, Y.; YANG, S.; WU, G. F. Antifungal activity of pomegranate peel extract against *Candida albicans*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, n. 02, p. 872-879, 2002.

FARAH, A.; DONANGELO, C. M. Antifungal activity of pomegranate peel extract against *Candida albicans*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 1, p. 23-36, 2006.

FERNANDES, M. R. V. et al. Antifungal activity of *Psidium guajava* L. spray dried extracts against *Candida albicans*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 62, n. 1, p. 39-44, 2014.

FILHO, H. D. F. L. Considerações sobre a utilização de plantas sub-tropicais do Brasil. **Ipef**, v. 35, n. 1, p. 1-14, 2002.

FLUORESCÊNCIA, M. et al. OSAR

ences, v. 2016, 2016.

ungal activity of extracts and pure compound
synergism with fluconazole against *Candida*
161, n. 7, p. 534-540, 1 set. 2010.

ória do Ópio e dos Opióides *. v. 55, p. 135-

isms of resistance to antifungal agents:
roam Micol. [s.l: s.n.].

Free Radicals, Antioxidants, and Nutrition. v.

M. Phenolic compounds in coffee 1. v. 18, n.

. Antioxidant and antimicrobial activities of
s. **Industrial Crops and Products**, v. 60, p.

ões sobre a florística de florestas tropicais e
1987, p. 41-46, 1987.

of the free radical scavenging potency of

FILIPOVIC, M. et al. QSAR
selected hydroxybenzoic acids and sim
18, n. 5, p. 492-498, 1 maio 2015.

FORIM, M. R. et al. Chemical
antiproliferative activities of the essential
Berg (Myrtaceae). **Natural Product Re**

FOWLER, Z. L. et al. Dev
Antimicrobial Agents. **PLoS ONE**, v. 6, n.

GAFFI. Report on activities for 2

GETAHUN, A. et al. In vivo e
extract and solvent fractions of buddl
wound healing activity in normal and c
100110, 1 set. 2021.

GIACOMAZZI, J. et al. The bu
Brazil. p. 145-150, 2016.

GOBBO-NETO, L.; LOPES, N.
INFLUÊNCIA NO CONTEÚDO DE ME
Gobbo-Neto e Norberto P. Lopes*. v. 30

GREAY, S. J.; HAMMER, K. A
mono- and diterpenes: anticancer and a

of the free radical scavenging potency of
of phenolics. **Comptes Rendus Chimie**, v.

composition and in vitro antibacterial and
oil from the leaves of *Psidium myrtilloides* O .
Research, v. 6419, p. 1-5, 2018.

Development of Non-Natural Flavanones as
n. 10, p. 25681, 2011.

2020. n. March 2021, 2020.

evaluation of 80% methanolic leaves crude
Polystachya fressin (buddlejaceae) for
diabetic mice. **Metabolism Open**, v. 11, p.

burden of serious human fungal infections in

P. PLANTAS MEDICINAIS: FATORES DE
METABÓLITOS SECUNDÁRIOS Leonardo
, n. 2, p. 374-381, 2007.

a. Recent developments in the bioactivity of
antimicrobial activity. 2011.

GUIMARÃES, D. O.; DA SILVA
**Importância terapêutica e perspectiva
de novos agentes***Química Nova*, 2010.

GUINOISEAU, E. et al. Cellular
Santolina corsica essential oils on Staphylococcus aureus

HALLIWELL, B.; WHITEMAN
**oxidative damage in vivo and in cell culture: what
the results mean?***British Journal of
Pharmacology*, , 2004.

HENDRA, R. et al. Flavonoid A
Parts of Phaleria macrocarpa (Scheff.)
3431, 2011.

HENRIQUE, F.; LUIS, R.; MARIN
relevância Use of medicinal plants: I
medicinales : Historia y relevancia. v. 20

HISTÓRICO, U. S. O. et al. AR
MEDICINAL PLANTS. 2011.

HOFFMANN-RIBANI, R.; RO
método para determinação de flavonó

MOMESSO, L.; PUPO, M. T. **Antibióticos: estratégias para a descoberta e desenvolvimento**. [s.d.].

ar effects induced by *Inula graveolens* and *Staphylococcus aureus*. [s.d.].

, M. **Measuring reactive species and oxidative stress in cells and tissues: Methods and applications**. *Journal of Pharmacology* British Journal of

Analyses and Antimicrobial Activity of Various Boerl Fruit. **Int. J. Mol. Sci**, v. 12, p. 3422-3432, 2021.

IA, P. **Uso de plantas medicinais: Histórico e relevância**. *Uso de las plantas* 21, p. 1-11, 2021.

ARTIGO SOBRE PLANTAS MEDICINAIS * ON

DRIGUEZ-AMAYA, D. B. **Otimização de métodos para a análise de ácidos e flavonas em frutas por cromatografia**

liquida de alta eficiência utilizando deli
de resposta. **Química Nova**, v. 31, n. 6,

HOUËL, E. et al. Wayanin and g
Psidium acutangulum Mart. ex DC
antimalarial decoction from the
Ethnopharmacology, v. 187, p. 241-24

ISLAM, T.; YU, X.; XU, B. Phen
chelating ability of edible mushrooms c
Science and Technology, v. 72, p. 423

ITA, B. N.; EDUOK, S. I. In v
Rhizophora racemosa G.F.W. Mey. ster
e01091, 1 mar. 2022.

KANAFANI, Z. A.; PERFECT
Mechanisms and Clinical Impact. •
Infectious Diseases, v. 46, p. 120-128,

KESZEI, ANDRAS; BRUBAKI
perspective on terpene variation in Austr

KHANNA, K. et al. Herbal
pandemic Covid-19 battle. **Phytomedic**

KIFLE, Z. D. et al. In vi

neamento estatístico e análise de superfície
p. 1378-1384, 2008.

guaijaverin, two active metabolites found in a
(syn. *P. personii* McVaugh) (Myrtaceae)
Wayana Amerindians. **Journal of**
8, 1 jul. 2016.

olic profiles, antioxidant capacities and metal
commonly consumed in China. **LWT - Food**
3-431, 1 out. 2016.

vitro antioxidant and antifungal activities of
m bark extracts. **Scientific African**, v. 15, p.

, J. R. Resistance to Antifungal Agents:
ANTIMICROBIAL RESISTANCE Clinical
2008.

ER, CURT; FOLEY J, W. A molecular
ralian Myrtaceae. p. 197-213, 2008.

immune-boosters: Substantial warriors of
ine, v. 85, p. 153361, 1 maio 2021.

vo hypoglycemic, antihyperglycemic and

antidyslipidemic effects of the solvent fraction of *Curatella* L.
Metabolism Open, v. 12, p. 100139, 1 October 2018.

KO, R. J. Causes of Herbal Poisoning. *Epidemiology and Infection*, v. 37, n. 6, p. 697-708, 1986.

KOLEVA, I. I. et al. Screening of Antimicrobial Activity of Herbal Extracts: A comparative study on three testing methods. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 12, n. 1, p. 8-17, 2002.

KUCUKATES, E. et al. Identification of Antimicrobial Activity of Herbal Extracts: testing with Sensititre YeastOne microdilution method. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 12, n. 1, p. 18-22, 2002.

KUMAR, A. et al. Role of herbal medicine in the management of COVID-19: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. **Journal of Traditional and Complementary Medicine**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2022.

KUREK, A. et al. New Antibacterial Compounds from *Curatella* L. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 12, n. 1, p. 3-12, 2011.

KWUN, M. S.; LEE, D. G. C. Mitochondrial dysfunction under the influence of *Candida albicans*. **Fungal Biology**, v. 124, n. 2, p. 105-115, 2000.

LAMBERT, R. J. W. et al. Antimicrobial Activity of Herbal Extracts: A comparative study on three testing methods. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 12, n. 1, p. 8-17, 2002.

actions of *Hagenia abyssinica* leaves in mice.
 lez. 2021.

ogy , and Clinical Evaluation of Suspected
 3, 1999.

of plant extracts for antioxidant activity: A
 ods. **Phytochemical Analysis**, v. 13, n. 1, p.

cation of *Candida* species and susceptibility
 lution panel to 9 antifungal agents. [s.d.].

al medicines in the management of patients
 and meta-analysis of randomized controlled
plementary Medicine, 11 jan. 2022.

erial Therapeutics and Strategies. v. 60, n. 1,

Quercetin-induced yeast apoptosis through
 accumulation of magnesium in *Candida*
 p. 83-90, 1 fev. 2020.

A study of the minimum inhibitory

concentration and mode of action
carvacrol. [s.l: s.n.].

LARRU, B.; ZAOUTIS, T. E. **Neonatology**, 2013.

LAUDY, A. E. Chemical composition of medicinal plants from Lamiaceae family. ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF SOME LAMIACEAE FAMILY. n. August, 2015.

LEÃO, K. M. M. et al. Physicochemical stability and antibacterial activity in novel systems containing buccal films. **Biotechnology Reports**, v. 24, 2019.

LI, F. et al. The simultaneous loading of curcumin and doxorubicin into poly(lactide-co-glycolide) based nanoparticles as effective antitumor agents. **Journal of Pharmaceutical Sciences International**, v. 111, p. 351-360, 1 set. 2015.

LIU, Y. et al. Role of plant-derived compounds in the elimination of bacteria. 2015.

LÓPEZ-LUIS, B. A. et al. Risk factors for vancomycin-resistant *Enterococcus faecalis* bacteraemia: A 10-year study. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 10, p. 1-6, 2017.

of oregano essential oil, thymol and

ewer antifungal agentsCurrent Opinion in

position and antibacterial activity of some
family CHEMICAL COMPOSITION AND
E MEDICINAL PLANTS FROM LAMIACEAE

ochemical characterization and antimicrobial
iriti oil and structured lipids nanoemulsions.

ading of catechin and quercetin on chitosan-
dant and antibacterial agent. **Food Research**
2018.

polyphenols in acrylamide formation and

sk factors and outcomes associated with
ecium and ampicillin-resistant Enterococcus
y in a tertiary-care centre in Mexico City.
stance, v. 24, p. 198-204, 1 mar. 2021.

LOZANO, A. et al. The ap pharmacopoeia in the Brazilian no **Ethnomedicine**, v. 10, n. 1, p. 1-17, 20

LUEPKE, K. H. et al. Past , Pres Increasing Bacterial Resistance , L Implications. v. 2050, 2016.

MACAÚBAS-SILVA, C. et al. phytochemicals from Psidium guineens 14, p. 2424-2428, 2021.

MACGOWAN, A.; MACNAUGH use. **Medicine**, v. 45, n. 10, p. 614-621,

MARTINEZ, R. Atualização n **Brasileiro de Pneumologia**, v. 32, n. 5

MARTINS, C. R.; ARAÚJO, W.; p. 1248-1255, 2013.

MARTINS, N.; PETROPOULOS composition and bioactive compounds o pre- and post-harvest conditions : A revi

MEDICINALES AROMÁTICAS

opacity hypothesis applied to a local
northeast. **Journal of Ethnobiology and**
14.

Present, and Future of Antibacterial Economics: Limited Antibiotic Pipeline, and Societal

Araçain, a tyrosol derivative and other
e Sw. **Natural Product Research**, v. 35, n.

TON, E. Antimicrobial therapy: principles of 1 out. 2017.

no uso de agentes antifúngicos. **Jornal**
p. 449-460, out. 2006.

BITTENCOURT, J. Quim. Nova, . v. 36, n. 8,

S, S.; FERREIRA, I. C. F. R. Chemical of garlic (*Allium sativum* L.) as affected by ew. v. 211, p. 41-50, 2016.

Discussion

MEDICINALES AROMATICAS,
2017.

MEERSSEMAN, W. et al. Inva
without Malignancy. [s.d.].

MEHTA, P. et al. Pharmacokine
medicinal plants—A comprehensive
Complementary Medicine, v. 5, n. 4, p.

MELO CARNEIRO, F. et al. TEN
MEDICINAIS NO BRASIL Trends of stu
75, 2014.

MESQUITA, S. S.; TEIXEIRA
Carotenoides: Propriedades , Aplicaç
Applications and Market Carotenoides:
n. 2, 2017.

MICHAEL, C. A. et al. The
consequences, and management. 2014

MIRZAEI, R. et al. Prevention,
alone and in combination with vanco
producer strains of methicillin-resistant
Pharmacotherapy, v. 147, p. 112670, 1

P. Boletín Latinoamericano y del Caribe de.

vasive Aspergillosis in Critically Ill Patients

tic profile of phytoconstituent(s) isolated from
review. **Journal of Traditional and**
. 207-227, 1 out. 2015.

NDÊNCIAS DOS ESTUDOS COM PLANTAS
dies for medicinal plants in Brazil. n. 2, p. 44-

, C. M. L. L.; SERVULO, F. C. Artigo
ões e Mercado Carotenoids: Properties ,
Propriedades , Aplicações e Mercado. v. 9,

e antimicrobial resistance crisis: causes,

inhibition, and degradation effects of melittin
mycin and rifampin against strong biofilm
Staphylococcus epidermidis. **Biomedicine &**
1 mar. 2022.

MONIZ, A. M. H. et al. Biological activity of *Psidium striatum* of the *Psidium* genus. **Transactions**, v. 75, n. September 2018.

MORAIS-BRAGA, M. F. B. *Psidium brownianum* Mart ex DC.: Chemical composition and association with fluconazole. **Microbial**

MORI, S. A.; BOOM, B. M.; Conservation of Eastern Brazilian Coast. p. 233, 1981.

NICHELE, S. M.; ZIMM **TERAPÊUTICO DE VORICONAZOL NO VORICONAZOLE**. p. 581-590, 2019.

NOLETO DIAS, C. et al. Chemical Composition of Essential Oils Extracted from Brazilian *L. (Diptera: Culicidae)*. 2015.

OLAJUYIGBE, O. O. et al. Evaluation of the Extract of *Ziziphus mucronata* Willd. subsp. *lanceolata* Clinically Important Bacteria Academic 2013, 2013.

al evaluation of essential oil from green fruits
na state, Brazil. **Chemical Engineering**
3, p. 379-384, 2019.

et al. Psidium guajava L. and Psidium
composition and anti - Candida effect in
Pathogenesis, v. 95, p. 200-207, 2016.

PRANCE, G. T. Distribution Patterns and
al Forest Tree Species. **Brittonia**, v. 33, n. 2,

HERMANN, E. S. MONITORAMENTO
O THERAPEUTIC DRUG MONITORING OF

Chemical Composition and Larvicidal Activity of
Legal Amazon Plants against Aedes aegypti

valuation of Combination Effects of Ethanolic
osp. mucronata Willd. and Antibiotics against
Editors. **The Scientific World Journal**, v.

OLIVEIRA, F. C. DE; ALBUQUERQUE, L. A. S. **pesquisas etnobotânicas no Brasil**. 2009.

ONITSUKA, S.; HAMADA, T.; **gold and silver nanoparticles from tea** **Biointerfaces**, v. 173, p. 242-248, 1 jan.

OROIAN, M.; ESCRICHE, I. **An** extraction and analysis. **Food Research**

ORTEGA, J. T. et al. **Glycosyla** **major inhibitors of HIV-1 Replication** 2017.

PARREIRA, A. G.; LIMA, W. G. **Ambientais Potencial antifúngico e antib** **Divinópolis / MG Antifungal and antiba** **Divinópolis / MG region**. p. 25-37, 2018.

PEDROLLO, C. T. et al. **Medicin** **Ethnobotanical survey and env** **Ethnopharmacology**, v. 186, p. 111-12

PERLIN, D. S. **Resistance to**

PETROVSKA, B. B. **Historical** **usagePharmacognosy Reviews**, 2012.

ERQUE, U. P. DE; STERN, V. Avanços nas
).

OKAMURA, H. Preparation of antimicrobial
a leaf extracts. **Colloids and Surfaces B:**
. 2019.

antioxidants: Characterization, natural sources,
International, v. 74, p. 10-36, 1 ago. 2015.

ted flavonoids from psidium guineense as
in vitro **Natural Product Communications**,

g. DE. Revista Ibero-Americana de Ciências
bacteriano de extratos vegetais da região de
bacterial potential of vegetable extracts of the

nal plants at Rio Jauaperi, Brazilian Amazon:
environmental conservation. **Journal of**
4, 20 jun. 2016.

echinocandin-class antifungal drugs. [s.d.].

review of medicinal plants'

PFALLER, M. A. et al. Geographical distribution of fluconazole and voriconazole susceptibility from the ARTEMIS DISK Global Antifungal Survey. **Microbiology and Infectious Disease**, v. 12, n. 12, p. 1659-1667, 2012.

PIDDOCK, L. J. V. The crisis in antifungal drug development: forward? p. 249-253, 2012.

PRASANTHI, D.; LAKSHMI, S. et al. Nanoparticles for enhancing transdermal delivery of alfluoride. **Pharmaceutical Technology & Research**, v. 4, n. 1, p. 1-10, 2012.

PYUN, M. S.; SHIN, S. Antifungal activity of essential oils against Trichophyton species and sensitivity to antifungal drugs. **Phytomedicine**, v. 13, n. 6, p. 394-400, 2008.

QUEIROZ, S. C. N.; COLLINS, C. H. et al. Concentração de compostos biológicos para posterior detecção de fungos. N. Queiroz, Carol H. Collins e Isabel C. de Souza. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 117, p. 1-10, 2017.

RADOJKOVIĆ, M. et al. Biological activity of Morus leaves extracts obtained by maceration. **Journal of Supercritical Fluids**, v. 117, p. 1-10, 2017.

hic variation in the frequency of isolation and
ilities of *Candida glabrata*: an assessment
tifungal Surveillance Program. **Diagnostic**
v. 67, n. 2, p. 162-171, 1 jun. 2010.

s of no new antibiotics — what is the way

P. K. Terpenes: Effect of lipophilicity in
zosin hydrochloride. **Journal of Advanced**
rch, [s.d.].

al effects of the volatile oils from *Allium* plants
synergism of the oils with ketoconazole.
12 jun. 2006.

S, C. H. MÉTODOS DE EXTRAÇÃO E/OU
OS ENCONTRADOS EM FLUIDOS
RMINAÇÃO CROMATOGRÁFICA Sonia C.
S. F. Jardim. v. 24, n. 1, p. 68-76, 2001.

gical activities and chemical composition of
eration and supercritical fluid extraction. **The**
, p. 50-58, 1 nov. 2016.

RE, R. et al. Antioxidant activity
decolorization assay. **Free Radical Bio**
1237, 1 maio 1999.

Redalyc.O USO TERAPÊUTIC
2015.

RIBEIRO, D. A. et al. Promisi
Cerrado area of Chapada do Ar
Ethnopharmacology, v. 155, n. 3, p. 15

ROBERT, L. ScienceDirect Lon
xanthine oxidase . Longe Une revue. v.

ROCHA DA SILVA, C. et al. S
Quercetin, or Epigallocatechin Gallat
Candida tropicalis Resistant to Fluconaz

ROCKENBACH, I. I. et al. In
polifenóis, antocianinas e atividade anti
vinifera) variedades Tannat e Ancelota S
anthocyanins, and antioxidant activity .
002600, p. 238-244, 2008.

ROEMER, T.; KRYSAN, D. J. A
unmet clinical needs, and new appro
medicine, 2014. Disponível em: <<http://>

y applying an improved ABTS radical cation
ology and Medicine, v. 26, n. 9-10, p. 1231-

O DA FLORA NA HISTÓRIA MUNDIAL.

ng medicinal plants for bioprospection in a
raripe, Northeastern Brazil. **Journal of**
522-1533, 29 set. 2014.

evity and aging . Role of free radicals and
62, p. 61-66, 2014.

synergistic Effect of the Flavonoid Catechin,
e with Fluconazole Induces Apoptosis in
cole. 2014.

fluência do solvente no conteúdo total de
oxidante de extratos de bagaço de uva (Vitis
Solvent Influence on total polyphenol content,
Food Science and Technology, v. 28, n.

Antifungal drug development: challenges,
achesCold Spring Harbor perspectives in
perspectivesinmedicine.cshlp.org/>

ROSATO, A. et al. The inhibitory activity of essential oils and their synergism with amphotericin B. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 117, p. 638, 1 ago. 2008.

SABER, F. R. et al. UPLC/QTOF-MS/MS analysis of the in-vivo hepatoprotective activity of their essential oils. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 105, p. 1029-1038, 1 mar. 2013.

SAKAGAMI, Y. et al. Antibacterial activity of essential oils against vancomycin resistant Enterococci. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 3, p. 203-208, 1998.

SÁNCHEZ-SALCEDO, E. M. et al. Chemometric analysis of white (Morus alba) leaves by using a non-targeted UHPLC-ESI/MS. **Journal of Chromatography B**, v. 945, p. 250-255, 1 dez. 2016.

SANGLARD, D. et al. Antifungal activity of essential oils against pathogens from the perspective of transmembrane proteins. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 117, p. 638, 1 ago. 2008.

SANGUINETTI, M.; POSTERANNA, M. et al. Antifungal resistance among Candida species: mechanism of action and synergism with essential oils. **Phytotherapy Research**, v. 12, n. 3, p. 203-208, 1998.

SARDI, J. DE C. O. et al. Synthesis of new essential oil derivative esters, and their synergism with amphotericin B. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 117, p. 638, 1 ago. 2008.

on of *Candida* species by selected essential
 ricin B. **Phytomedicine**, v. 15, n. 8, p. 635-

F/MS profiling of two *Psidium* species and the
 nano-formulated liposomes. **Food Research**
 mar. 2018.

bacterial activity of α -mangostin against
 (VRE) and synergism with antibiotics.
 22 mar. 2005.

. et al. (Poly)phenolic fingerprint and
 alba L.) and black (*Morus nigra* L.) mulberry
 C-MS approach. **Food Chemistry**, v. 212, p.

gal drug resistance mechanisms in fungal
 criptional gene regulation. [s.d.].

RO, B.; LASS-FL€ ORL, C. Antifungal drug
 mechanisms and clinical impact. 2015.

synthesis, antifungal activity of caffeic acid
 with fluconazole and nystatin against *Candida*

spp. **Diagnostic Microbiology and Infection** dez. 2016.

SCHERER, R.; GODOY, H. T. A. 2,2,2-trichloro-1,1-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. **Food Microbiology** 2009.

SCUR, M. C. et al. Antimicrobial activity of different plant extracts of *Psidium cattleianum* v. 76, n. 1, p. 101-108, 12 fev. 2016.

SHAHIDI, F.; AMBIGAIPALAN, S. **Antioxidant activity of beverages and spices: Antioxidant activity of Functional Foods** Journal of Funtion 2016.

SHARIFZADEH, A. et al. Synergistic effect of combination with itraconazole and nystatin on *Candida krusei* isolates. **Microbial Pathogenesis** 2018.

SHARIFZADEH, A. et al. Potentiation of thymol (thymol) alone and in combination with itraconazole on *Candida albicans*, *C. glabrata* and *C. krusei* n. 2, p. 294-299, 1 jun. 2018.

SILVA JUNIOR, I. F. et al. Evaluation of the action of *Lafoensia pacari* A. St.-Hil., L. on ellagic acid. **Revista Brasileira de Farmacologia** 2016.

Infectious Disease, v. 86, n. 4, p. 387-391, 1

antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-
J Chemistry, v. 112, n. 3, p. 654-658, 1 fev.

al and antioxidant activity of essential oil and
anum Sabine. **Brazilian Journal of Biology**,

**P. Phenolics and polyphenolics in foods,
activity and health effects - A review**Journal
al Foods, , 2015.

nergistic anticandidal activity of menthol in
statin against clinical *Candida glabrata* and
ogenesis, v. 107, p. 390-396, 1 jun. 2017.

tential effect of 2-isopropyl-5-methylphenol
with fluconazole against clinical isolates of
usei. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 28,

uation of the antifungal activity and mode of
ythraceae, stem-bark extracts, fractions and
armacognosia, v. 20, n. 3, p. 422-428, jul.

2010.

SILVA, M.; NASCIMENTO, E. *Plantas medicinais e fitoterápicos utilizados no Brasil*. v. 42, 2010.

SOARES, E. R. et al. Compostos de curcuma e inflamação: uma visão molecular da molécula. *Revista Brasileira de Farmacoterapia*. 2013.

SOBRAL-SOUZA, C. E. et al. Antifungal activity against the mercurium and aluminium brownianum Mart. ex DC. **Journal of Medicinal Plants**. maio 2019.

SPAMPINATO, C.; LEONARDI, L. Antifungal and Alternative Antifungal Agents. **BioMed Research International**. 2013.

SRINIVASAN, A.; LOPEZ-RIBERA, J. L. Overcoming antifungal resistance. 2014.

THORNHILL, A. H. et al. Interpretation of antifungal resistance using a dated molecular phylogeny. **Molecular Biology and Evolution**. p. 29-43, 2015.

TORRES, C. A. et al. Antibacterial activity of *Curcuma longa* L. against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. *Journal of Medicinal Plants*. 2013.

D. S. Informações toxicológicas de alguns
006.

s bioativos em alimentos , estresse oxidativo
nutrição. p. 64-72, [s.d.].

LC-MS analysis and cytoprotective effect
n toxicity by bioactive products of Psidium
Hazardous Materials, v. 370, p. 54-62, 15

D. and Resistance Mechanisms: Traditional
Med Research International, v. 2013, p. 13,

OT, J. L.; RAMASUBRAMANIAN, A. K.

preting the modern distribution of Myrtaceae
molecular Phylogenetics and Evolution, v. 93,

acterial synergism of extracts from climbers

belonging to Bignoniaceae family and C. bacteria. **Journal of Herbal Medicine**,

TULER, A. C. et al. Flora **Rodriguesia**, v. 68, n. 5, p. 1791-1805,

TULER, A. C. et al. Diversification (Myrtaceae) species with distinct ploidy 33, n. 4, p. 1101-1110, 2019.

VAN VUUREN, S.; VILJOEN **methods and approaches to st productsPlanta Medica**, 2011. Disponível

VAZ, P. et al. FLORA E VEGE CAMINHA NA Tarciso S . Filgueiras Introdução O descobrimento do Brasil primárias que podem ser divididas em 272, 2002.

VENTOLA, C. L. The Antibiotic **T journal**, v. 40, n. 4, p. 277-283, 2015.

VIEGAS JR, C.; BOLZANI, V. D. e a química medicinal moderna. **Química**

VOGEL, A. I. **Química Analítica**

commercial antibiotics against multi-resistant
v. 8, p. 24-30, 1 jun. 2017.

of Espírito santo: Psidium (Myrtaceae).
2017.

ion and geographical distribution of Psidium
levels. **Trees - Structure and Function**, v.

l, A. **Plant-based antimicrobial studies
udy the interaction between natural
vel em: <10.1055/s-0030-1250736>**

ET A ÇÃ O DO BRASIL N A CAR T A DE
^{1 3} Ariane Luna Peixoto ^{2 3} Intr odução
il está documen- tado em várias fontes
três grupos: cartas escr. v. 16, n. 3, p. 263-

Resistance Crisis - Causes and Threats. **P &**

A S.; BARREIRO, E. J. Os produtos naturais
ca Nova, v. 29, n. 2, p. 326-337, 2006.

a Qualitativa. 5. ed. [s.l: s.n.].

VON DÖHREN, H. Antibiotics: 2003. Washington, DC: ASM Press. 345
13, n. 11, p. 3059-3060, 2009.

XU, D. et al. **Antioxidant activity of medicinal plants and their application** *Molecules* <www.mdpi.com/journal/molecules>

YANG, J. et al. Conversion of ... Relation to Biological Activities. 2019.

YAZBEK, P. B. et al. Plants utilized in the treatment of malaria in the Fazenda, Núcleo Picinguaba, Ubatuba, São Paulo, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 24, p. 1-10, 1989.

YOUWEI, Z.; JINLIAN, Z.; YONG, Z. Study on the radical scavenging activities of some traditional Chinese medicines. **Science and Technology**, v. 41, n. 9, p. 1-5, 2000.

Actions, origins, resistance, by C. Walsh.
5 pp. \$99.95 (hardcover). **Protein Science**, v.

Activities of quercetin and its complexes for
s, 2019. Disponível em:

f Rutin to Quercetin by Acid Treatment in

lized as medicines by residents of Quilombo
ba, São Paulo, Brazil: A participatory survey.
4, p. 112123, 15 nov. 2019.

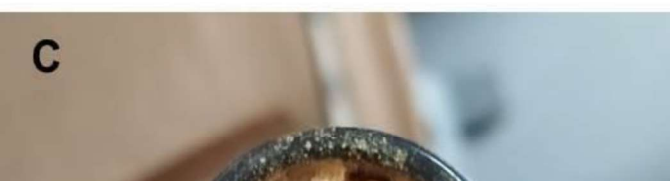
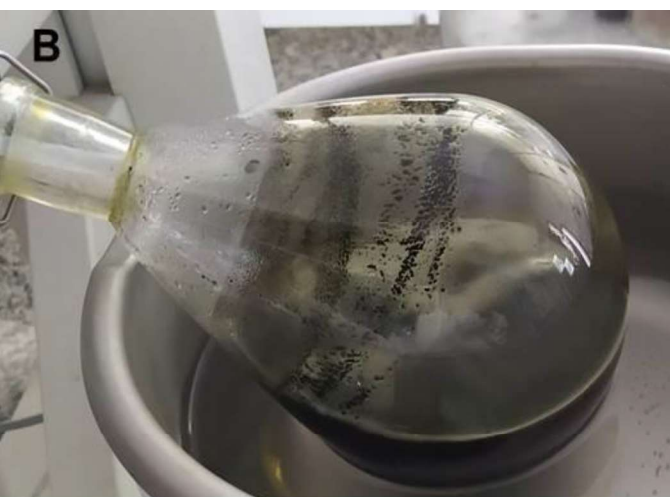
GHONG, P. A comparative study on the free
fresh flowers in southern China. **LWT - Food**
. 1586-1591, 1 nov. 2008.

9. ANEXOS

ANEXO 1. PROCESSO DE EXTRAÇÃO DE FRAÇÕES.



TRAÇÃO DOS EXTRATOS E SUAS



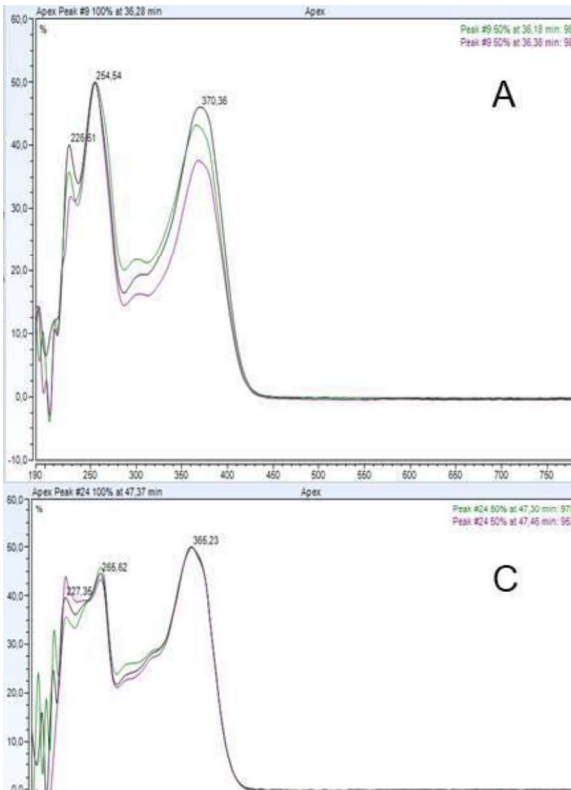


(A): Extração líquido-líquido; (B) Extrato n
Extrato liofinizado.

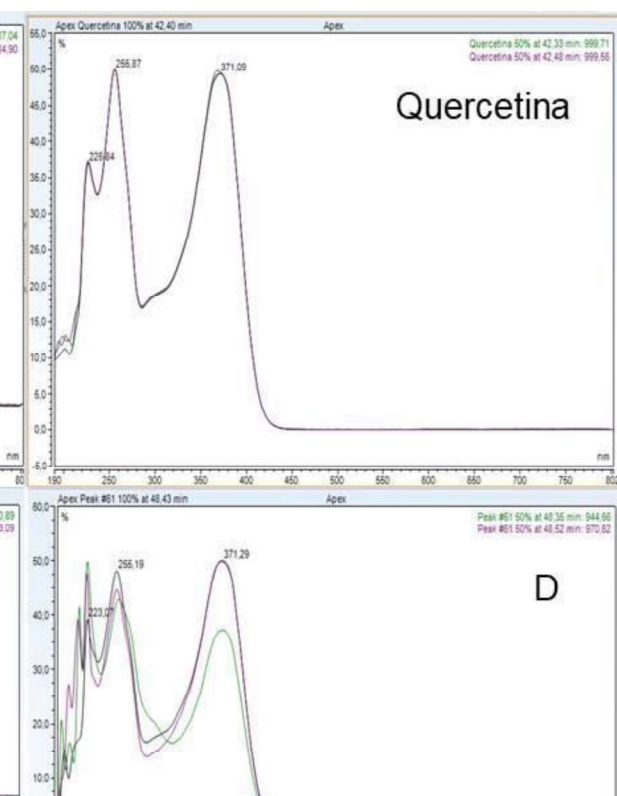


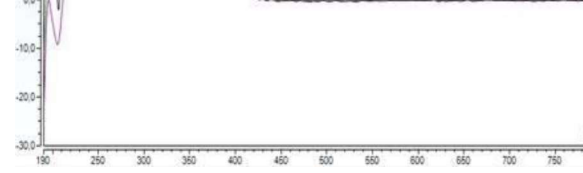
o rotaevaporador - eliminação do solvente; (C):

ANEXO 2. ESPECTRO DE ABS
PRESENTES NOS EXTRATOS APÓS A

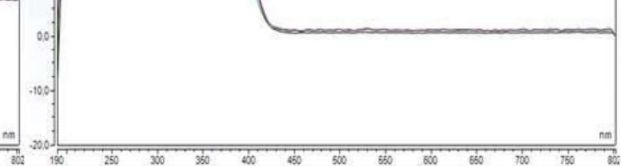


ORÇÃO DOS QUATRO COMPOSTOS
A HIDRÓLISE ÁCIDA.





(Letras: A, C, D): compostos não identificados de *P. myrtooides*. Detector DAD:259 nm



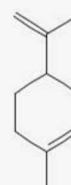
dos por HPLC nos extratos e frações das folhas

ANEXO 3. ESTRUTURA QUÍMICA DOS

TER



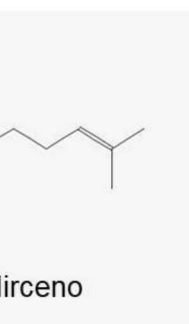
β-cariofileno



Limoneno

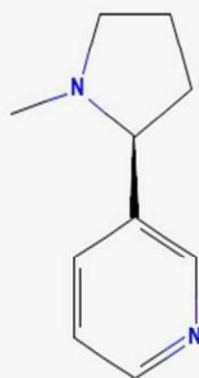
S TERPENOS.

RPENOS



ANEXO 4. ESTRUTURA QUÍMICA DOS

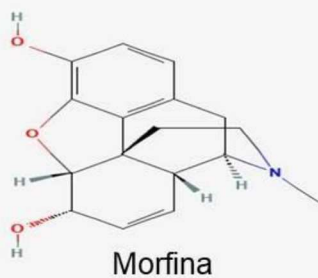
ALCA



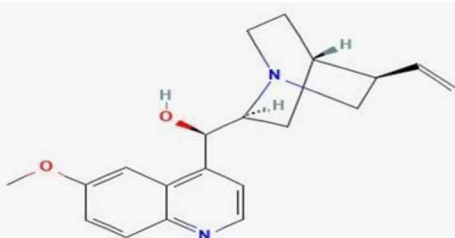
Nicotina

S ALCALOIDES.

ALÓIDES

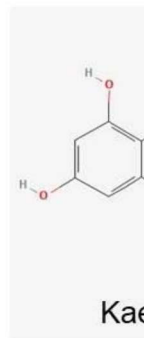
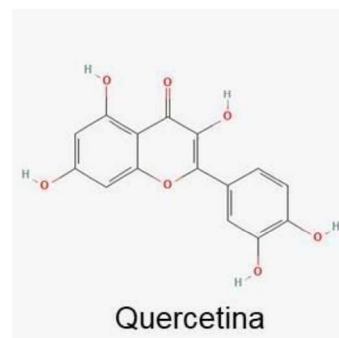


Morfina

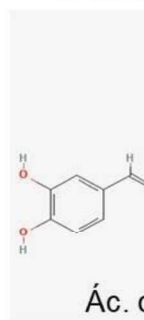


Quinina

Flav

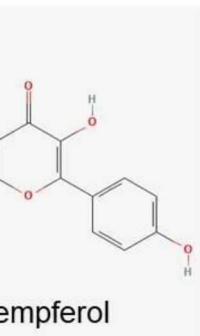


Não f

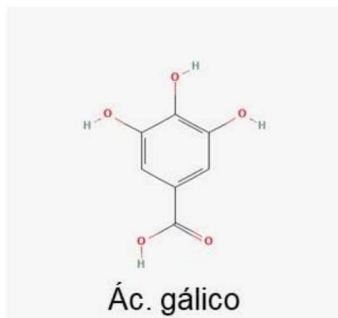
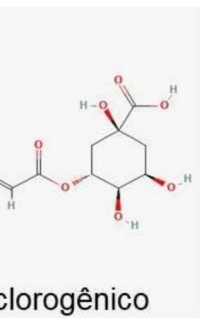


S COMPOSTOS FENÓLICOS.

onoides

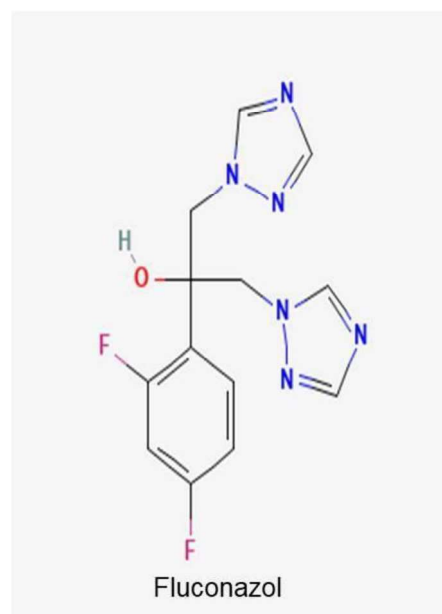


Flavonoides



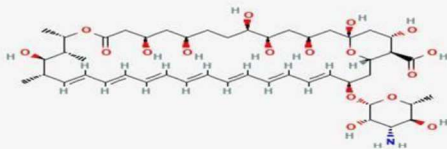
ANEXO 6. ESTRUCTURA QUÍMICA DE
(ANTIBIÓTICOS).

ANTIMIC

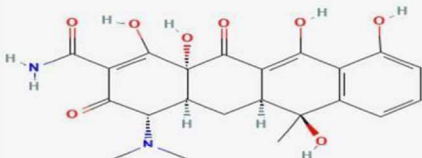


E ANTIMICROBIANOS (ANTIFÚNGICOS E

CROBIANOS

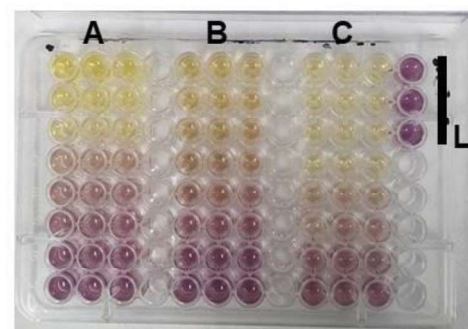
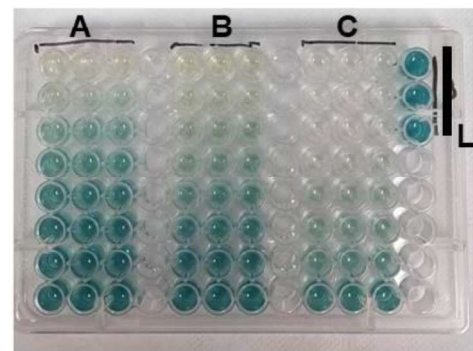


Anfotericina B



Tetraciclina

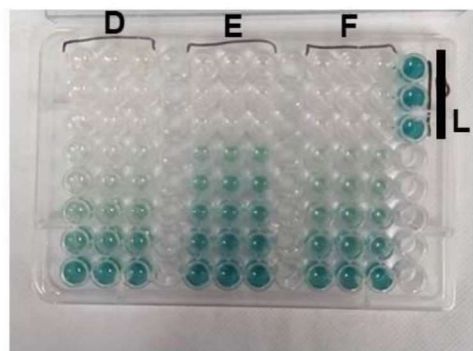
COLORIMÉTRICOS DEBBLE ARTS



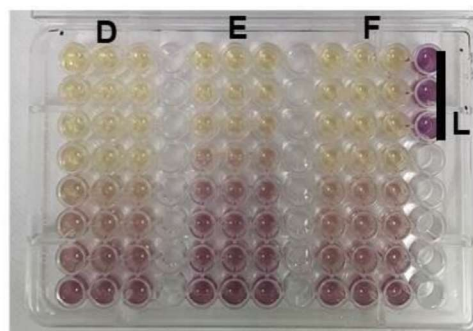
(A): Extrato HEX; (B): Extrato DIC; (C): Extrato BUT; (F): Extrato AQS; (L): Controle.

COLORIMÉTRICOS DPPH E ABTS.

SAIO ABTS



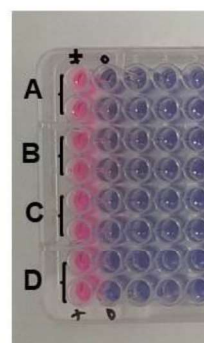
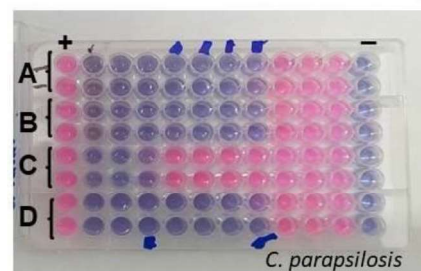
SAIO DPPH



Extrato ETOH; (D): Extrato ACET; (E): Extrato N-

ANEXO 8. CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA

CONCENTRAÇÃO

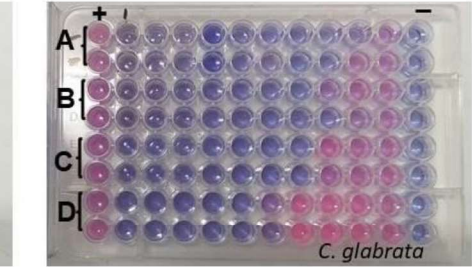


(A): Extrato HEX; (B): Extrato ETOH; (C): Extrato

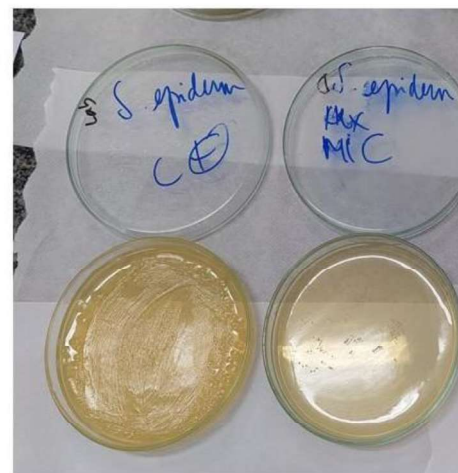
(-): Controle -; (Rosa): crescimento do fungo

RIA MÍNIMA - FUNGOS

O INIBITÓRIA MÍNIMA
(CIM)



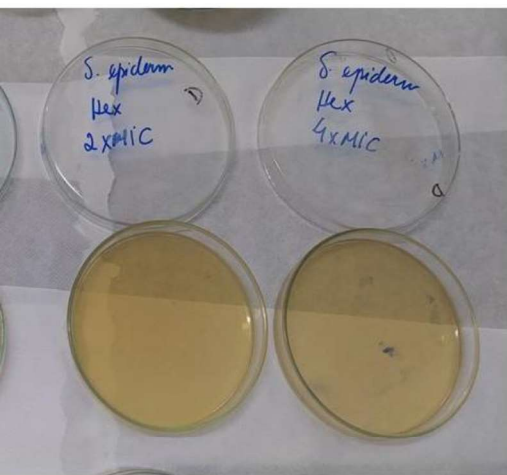
Extrato ACET; (D): Extrato AQS; (+): Controle +;
(-): Controle -; (Azul): inibição do fungo.



(C+): controle +; (CIM): concentração inibit
mínima; (4xCIM): 4x a concentração inibit
frente a cepa *S. epidermidis*.

ICIDA MÍNIMA.

BACTERICIDA MÍNIMA
(CBM)



ória mínima; (2xCIM): 2x a concentração inibitória

ória mínima - concentração letal do extrato HEX

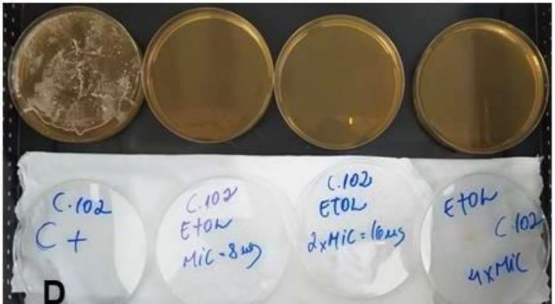
ANEXO 10. CONCENTRAÇÃO FUNGICIDA

CONCENTRAÇÃO
(



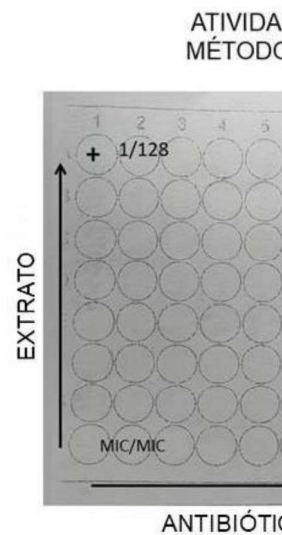
CIDA MÍNIMA.

O FUNGICIDA MÍNIMA
(CFM)



(A): *C. glabrata* e extrato AQS nas concentrações MIC, 2xMIC; (B): *C. glabrata* e extrato DIC nas concentrações MIC, 2xMIC; (C): *C. glabrata* e extrato DIC nas concentrações MIC, 2xMIC, 4xMIC; (D): *C. glabrata* e extrato DIC nas concentrações MIC, 2xMIC, 4xMIC. *Houve crescimento da

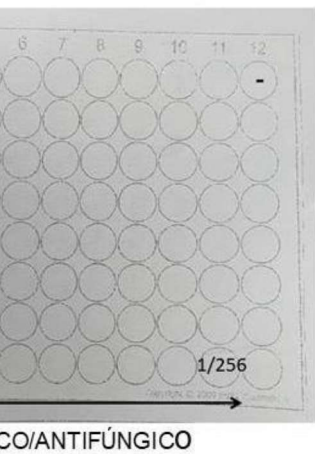
ANEXO 11. MÉTODO CHECKBOARD -



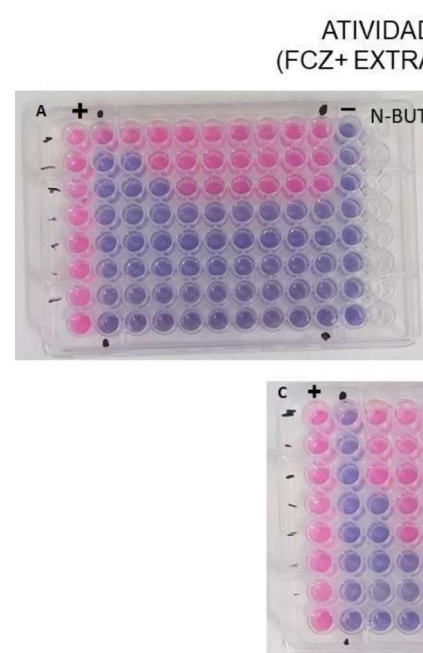
concentrações MIC, 2xMIC, 4xMIC; (B): *C. albicans* 102 e
C, 4xMIC; (C) *C. albicans* 102 e extrato AQS nas
albicans 102 e extrato ETOH nas concentrações
as espécies em todas as concentrações.

- TABULEIRO XADREZ.

DE SINÉRGICA:
CHECKBOARD



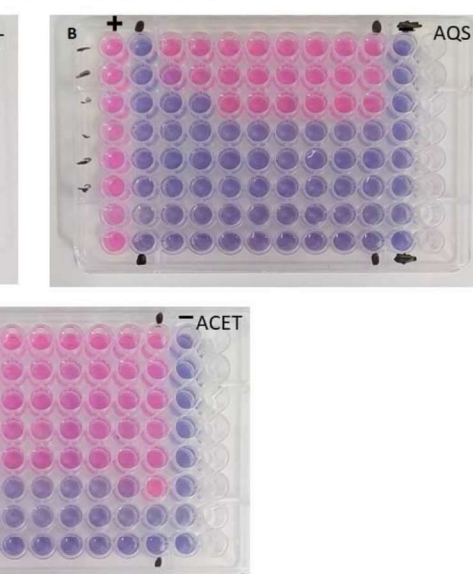
ANEXO 12. ENSAIO CHECKBOARD
FRENTE A *C. GLABRATA*.



(A): Extrato N-But; (B): Extrato AQS; (C):
(Rosa): crescimento do fungo; (Azul): inibiçã

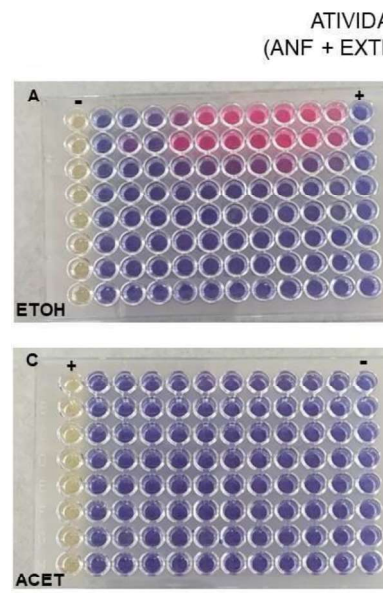
D ENTRE EXTRATOS E FLUCONAZOL

DE SINÉRGICA
ATOS – *C. glabrata*)



Extrato ACET; (+): Controle +; (-): Controle -;
ção do fungo.

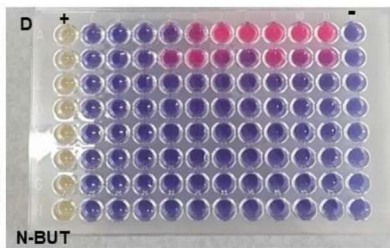
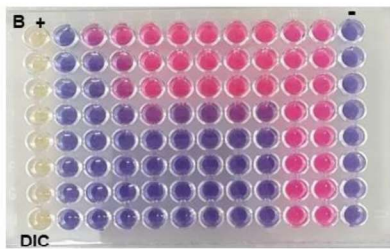
ANEXO 13. ENSAIO CHECKBOARD
FRENTE A *C. GLABRATA*.



(A): Extrato ETOH; (B): Extrato DIC; (C): Extrato ACET;
(-): Controle -; (Rosa): crescimento do fungo

ENTRE EXTRATOS E ANFOTERICINA B

ADE SINÉRGICA
RATOS - *C. glabrata*)



Extrato ACET; (D): Extrato N-BUT; (+): Controle +;
(-): Controle -; (Azul): inibição do fungo.