

# INTERFERÊNCIA DO EXTRATO DE *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ) NA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE AMINOGLICOSÍDEOS

INTERFERENCE OF THE EXTRACT OF *Hymenaea courbaril* L. (JATOBÁ) IN THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF AMINOGLYCOSIDES

DOI: 10.16891/2317-434X.v8.e1.a2020.pp372-379

Recebido em: 01.10.2019 | Aceito em: 10.12.2019

**Cícera Janaine Camilo<sup>a\*</sup>, Carla de Fatima Alves Nonato<sup>a</sup>, Jader Teófilo Pires da Silva<sup>a</sup>, Fabíola Fernandes Galvão Rodrigues<sup>b</sup>, Gerson Javier Torres Salazar<sup>a</sup>, José Galberto Martins da Costa<sup>a</sup>**

Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais, Programa de Pós-Graduação em Bioprospecção Molecular, Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri - URCA<sup>a</sup>  
Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO<sup>b</sup>

\*E-mail: janainecamilo@hotmail.com

## RESUMO

*Hymenaea courbaril* L. (Jatobá) pertencente à família Fabaceae apresenta larga utilização no setor florestal, sendo seu caule o produto mais comercializado por apresentar madeira de alta densidade e resistência ao ataque de organismos decompositores no Brasil, essa espécie ocorre naturalmente deste o estado do Piauí até o Norte do Paraná. O Jatobá é muito utilizado na medicina para o tratamento de diferentes enfermidades. Esse trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antibacteriana e moduladora de aminoglicosídeos pelo extrato das cascas dos frutos do jatobá, e ainda realizar *screening* fitoquímico para averiguar as principais classes de metabólitos secundários presentes. Os ensaios frente às bactérias seguiram o método de microdiluição em caldo BHI. Os testes químicos foram realizados qualitativamente pela adição de ácidos e bases. Como resultado a análise antibacteriana do extrato mostrou-se eficiente para todas as linhagens, principalmente frente a espécie *Staphylococcus aureus*. A modulação dos antibióticos pelo extrato mostrou sinergismo contra todas as espécies bacterianas testadas, reduzindo significativamente os valores de CIM. A prospecção química revelou que o extrato do Jatobá, em estudo, contém compostos pertencentes à classes de flavonóides. Conclui-se que a espécie em estudo mostrou-se promissora como antimicrobiano natural, sendo importante a investigação quanto aos seus mecanismos de ação.

**Palavras-chave:** Modulação; *Staphylococcus aureus*; Fitoquímica.

## ABSTRACT

*Hymenaea courbaril* L. (Jatobá) belonging to the Fabaceae family has wide use in the forest sector, and its stem is the most commercialized product for presenting high density wood and resistance to attack of decomposing organisms in Brazil, this species occurs naturally from this state of Piauí. to the north of Paraná. Jatoba is widely used in medicine to treat different infirmity. The objective of this work was to evaluate the antibacterial and modulating activity of aminoglycosides by extracting the peel of jatobá fruits, and to perform phytochemical screening to investigate the main classes of secondary metabolites present. The bacterial assays followed the BHI broth microdilution method. Chemical tests were performed qualitatively by the addition of acids and bases. As a result the antibacterial analysis of the extract was efficient for all strains, especially against the species *Staphylococcus aureus*. Antibiotic modulation by extract showed synergism against all bacterial species tested, significantly reducing MIC values. Chemical prospecting revealed that the jatoba extract under study contains compounds belonging to the flavonoid classes. It is concluded that the species under study showed promise as a natural antimicrobial, being important to investigate its mechanisms of action.

**Keywords:** Modulation; *Staphylococcus aureus*; Phytochemistry.

## INTRODUÇÃO

A resistência adquirida por microrganismos aos antibióticos e a sua ação nefrotóxica, já confirmada, tem sido obstáculo ao tratamento de doenças causadas por patógenos (SILVA et al., 2010). Segundo Gurgel e Carvalho (2008), essa resistência se dá por quatro fatores: prescrição arbitrária de antimicrobianos, uso abusivo ou inadequado dessas drogas, facilidade na transmissão de patógenos resistentes e falta de um sistema de vigilância epidemiológica.

Uma alternativa aos efeitos indesejados causados pelos antimicrobianos e a resistência adquirida por microrganismo, assim como ao surgimento de novos patógenos resistentes, tem sido a obtenção de substâncias com ação antimicrobiana através de extratos de plantas (Pereira et al., 2015; OSTROSKY et al., 2008). Esses compostos têm demonstrado eficiência no controle de microrganismos, acreditando-se que sua ação esteja relacionada ao sinergismo de vários constituintes do produto natural (CARVALHO et al., 2014).

*Hymenaea courbaril* L. (Jatobá) pertencente à família Fabaceae é uma espécie com capacidade de adaptação em diferentes climas, possuindo assim ampla distribuição geográfica. No Brasil, ocorre naturalmente desde o estado do Piauí até o Norte do Paraná, podendo ser encontrado em matas de terra firme sob solo argiloso e pouco exigente em fertilidade (FERNANDES et al., 2005; BONA et al., 2016; NASCIMENTO et al., 2014).

O jatobá tem larga utilização no setor florestal tendo como produto mais comercializado a madeira devido à alta densidade e resistência ao ataque de organismos destruidores, sendo sua principal utilização a construção de móveis (DUARTE et al., 2016). Na medicina popular é utilizada para o tratamento de diversas enfermidades como anemia, azia, câncer e gastrite. Suas principais formas de uso são através do preparo de garrafada, lambedor, maceração e suco, sendo as cascas, frutos e raízes as partes vegetais mais utilizadas (ALMEIDA NETO et al., 2015).

Nesta perspectiva o uso do jatobá pode ser uma alternativa ao controle da resistência bacteriana, tendo em vista ser uma atividade que merece ser investigada, mas não foi relatada para a espécie em questão. Este trabalho oferece contribuição ao conhecimento químico-biológico da espécie *H. courbaril* realizando *screening* fitoquímico para averiguar as principais classes de metabolitos secundários, bem como a avaliação da atividade antibacteriana e moduladora do extrato etanólico das cascas do fruto, oferecendo perspectiva para uma alternativa ao controle da resistência bacteriana.

## METODOLOGIA

### Material vegetal e preparação do extrato

Os frutos do jatobá foram coletados no mês de fevereiro de 2016, no Parque de Exposição Pedro Felício Cavalcante no município de Crato, Ceará, Brasil, com coordenadas latitudinais 7°14'20.1" S e longitudinais de 39°24'53.1 W. Uma espécie foi depositada no Herbário Cariense Dárdano de Andrade Lima sob o número de registro 2767. Para preparação do extrato as cascas dos frutos (96g) foram previamente trituradas submetidas à maceração em etanol por 72h. Em seguida submetida a destilação dosolvente em evaporador rotativo sob pressão (15mmHg) reduzida e temperatura controlada a 50°C.

### Atividade antibacteriana

#### *Microrganismos*

Foram utilizadas quatro linhagens bacterianas, duas Gram-positivas: *Staphylococcus aureus* (ATCC- 2503) e *Streptococcus mutans* (ATCC- 0046) e duas Gram-negativas: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC- 15442) e *Escherichia coli* (ATCC- 25922).

#### *Concentração inibitória mínima (CIM)*

Previamente as bactérias foram ativadas em meio *Brain Heart Infusion Broth* (BHI 3,8%) durante 24 h a 35 ± 2°C. Logo após, procedeu-se a padronização do inóculo a uma suspensão de 1 x 10<sup>8</sup> UFC/mL (0,5 unidades de turbidez nefelométrica- escala McFarland). Em seguida, essa suspensão foi diluída a 1 x 10<sup>6</sup> UFC/mL em caldo BHI 10%, e volumes de 100µL foram adicionados e homogeneizados nos poços de uma placa de microdiluição acrescido de diferentes concentrações do extrato, resultando num inóculo final de 5 x 10<sup>5</sup> UFC/mL. O extrato foi diluído em dimetilsulfóxido (DMSO) e água destilada obtendo-se uma solução final de 1024µg/mL. Seguiram-se diluições seriadas nas placas em concentrações que variaram de 512 a 8µg/mL. Os testes foram realizados em triplicata e as placas incubadas a 35 ± 2°C, durante 24 h. As leituras foram realizadas por colorimétrica pela adição de 25µL do corante resazurina (0,01%) (COUTINHO et al., 2015).

#### *Efeito modulador de antibióticos*

Para análise do extrato como potencializador de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) seguiu-se a metodologia proposta por Coutinho et al., (2015). Todos os valores de CIM foram

testados, e realizados na presença e na ausência do extrato das cascas do fruto do jatobá.

## Screening fitoquímico

Para a determinação de classes de flavonoides, terpenos e alcaloides, soluções da amostra foram submetidas a adição de reagentes ácidos e básicos para a observação da mudança de cor e/ou formação de precipitado, indicando a classe de metabólito secundário (MATOS, 1997).

## Análise estatística

Os testes foram realizados em triplicata e expressos com a média geométrica. Para a análise estatística foi realizado um teste paramétrico seguido de análise de variância de duas vias seguido pelo teste de Bonferroni utilizando o software GraphPadPrism 6.0. Foram considerados relevantes valores com  $p < 0,05$ .

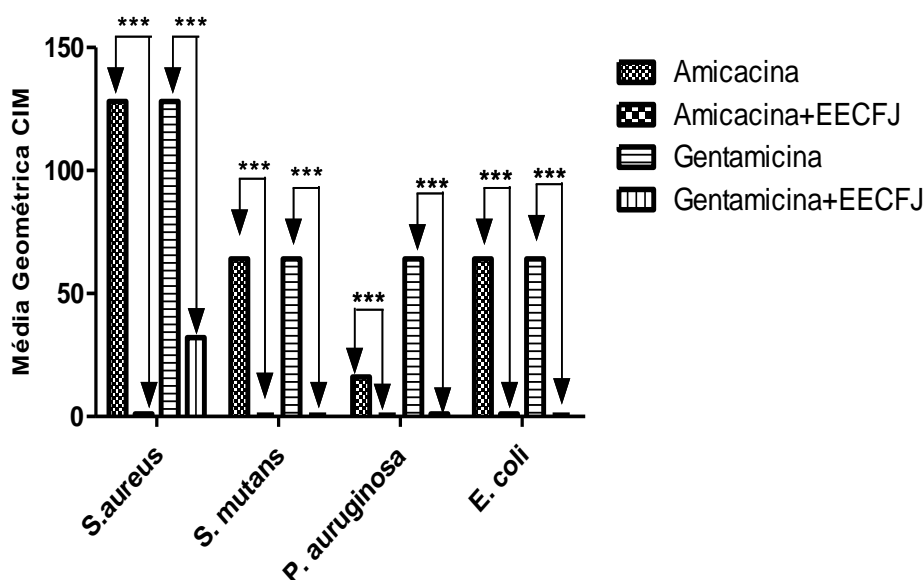
## RESULTADOS

Os resultados da concentração inibitória mínima mostraram melhores respostas para a espécie *Staphylococcus aureus* com valor de 128  $\mu\text{g/mL}$ . Enquanto que para *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Streptococcus mutans* os valores de CIM foram de 256  $\mu\text{g/mL}$ .

A modificação da atividade dos antibióticos pelo extrato do jatobá mostrou redução significativa nos valores de CIM em todas as cepas testadas, sendo que a combinação do extrato com a amicacina potencializou a atividade deste antibiótico de forma mais expressiva frente a *S. aureus* com redução do valor da CIM de 128  $\mu\text{g/mL}$  para 1  $\mu\text{g/mL}$  como mostrado na Figura 1.

A análise estatística mostrou ainda sinergismo na modulação da ação do antibiótico gentamicina pelo extrato para todas as cepas testadas, sendo que o efeito mais potente foi para as espécies *S. mutans* e *E. coli* com redução da CIM de 64  $\mu\text{g/mL}$  para 0,5  $\mu\text{g/mL}$ , reduzindo a concentração eficiente do antibiótico em sete vezes (Fig. 1).

**Figura 1.** Efeito modulador do extrato etanólico das cascas do fruto do jatobá (EECFJ) contra *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus mutans*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. \*\*\*Valores de significância estatística com  $p < 0,05$ .



Em relação ao *Screening* fitoquímico foi verificado a presença de importantes compostos

fenólicos, como flavonas, flavonóis e xantonas, pertencentes a classe dos flavonoides (Tabela 1).

**Tabela 1.** Screening fitoquímico do extrato etanólico das cascas dos frutos do jatobá

| Amostra             | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 |
|---------------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----|----|
| <i>H. courbaril</i> | + | - | - | - | + | + | - | + | + | +  | -  |

1: Fenóis; 2:Taninos condensados; 3:Taninos pirogálicos; 4:antocianinas e antocianidinas; 5: Flavonas, flavonóis e xantona; 6: flavononóis; 7: flavononas; 8: chalconas e auronas; 9: leucoantocianidinas; 10: catequinas;11 alcaloides. (+) presente e (-) ausente.

## DISCUSSÃO

Para Holetz et al., (2002) os extratos que apresentam concentrações de CIM de 100 a 500 µg/mL tem atividade antibacteriana moderada. Neste trabalho os valores obtidos estão entre os referidos pelo autor, dessa forma podemos dizer que o extrato conseguiu inibir de forma significativa o crescimento bacteriano.

De acordo com Novais et al., (2003) a espécie *H. stigonocarpa* Mart. possui atividade antibacteriana significativa contra as cepas de *S. aureus*, sendo esta espécie capaz de produzir halos de inibição de até 8 mm, impedindo o crescimento bacteriano. Assim como foi demonstrado neste estudo o jatobá também inibiu o crescimento das cepas de *S. aureus* pelo método de microdiluição em caldo BHI (NOVAIS et al., 2003).

Na pesquisa realizada por Peixoto et al., (2015) foi avaliada a ação do extrato da espécie *H. martiana* para o tratamento de mastite em cabras induzida por cepas de *S. aureus*, como resultado foi verificado redução significativa de unidades formadoras de colônias. Os autores atribuíram o resultado as classes de metabolitos secundários encontrados no mesmo estudo, sendo as principais: flavonoides, esteróides e terpenóides.

Garcia et al., (2011) avaliaram a concentração bactericida mínima do extrato das cascas do Jatobá frente as cepas de *S. aureus* e observaram que 98,1% das cepas foram inibidas. Esse resultado é concernente ao encontrado neste trabalho. No estudo de Martins et al., (2010) foi avaliada a atividade antibacteriana dos extratos da polpa e das cascas do Jatobá (*H. courbaril*) pelo método de microdiluição em caldo e obtiveram como resultado CIM de 350 µg/mL para os extratos das cascas frente as cepas de *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, enquanto que o extrato da polpa foi ativo contra as espécies *E. coli* e *P. aeruginosa*. Sendo estes resultados próximos aos encontrados neste estudo.

Em outro trabalho, diferentes frações do extrato de Jatobá foram submetidas a análise microbiológica frente a diferentes cepas de *S. aureus* sendo verificado que a fração aquosa obteve melhor resultado com valor de CIM de

64µg/mL (DIMECH et al., 2013).

Relatos indicam que a espécie *H. courbaril* possui atividade antibacteriana contra cepas de *E. coli* sendo registrado valor de concentração bactericida mínima de 127,71 µg/mL, estando a atividade associada à presença de diterpenos constituintes em espécies de *Hymenaea* sp. (FERNANDES et al., 2015).

A suscetibilidade dessa espécie ao extrato pode estar relacionada a sensibilidade que os microrganismos Gram-positivos têm a extratos, devido principalmente a ausência da camada de lipopolissacarídeos que protege a parede das bactérias Gram-negativas, acreditando-se que, a ação do extrato ocorra por interação entre os peptidoglicanos presentes na parede celular (RABÊLO et al., 2014).

A partir desta análise e comparativamente com outros trabalhos de espécies do gênero *Hymenaea* sp. verifica-se que há concordância nos resultados encontrados. Mostrando que, as espécies de jatobá possuem atividade antibacteriana frente a cepas de bactérias Gram-positivas e Gram- negativas por diferentes métodos testados.

Em relação a atividade moduladora de antibióticos vários estudos têm demonstrado a eficiência do uso de produtos naturais na modificação da atividade antimicrobiana, pois a diversidade de compostos encontradas em extratos permite menor adaptabilidade da cepa microbiana para o desenvolvimento de mecanismos de defesa, sendo que os extratos podem agir de forma sinérgica ou antagônica (LEANDRO et al., 2013; COSTA et al., 2008; TINTINO et al., 2013).

Já foi demonstrado que modificação da atividade dos aminoglicosídeos por produtos naturais tanto podem diminuir a toxicidade como aumentar a atividade bactericida de várias maneiras, onde destaca-se o aumento da permeabilidade da membrana, impedimento da síntese enzimática e bloqueio das reações químicas (MALVEZZI, 2010;TINTINO et al., 2015).

Em um estudo com o óleo essencial das cascas dos frutos *H. courbaril* foi demonstrada sua ação sinérgica com o antibiótico amicacina frente cepas de *S. aureus*. Sendo que, a ação do óleo ocorre através de modificações nos envoltórios celulares, assim como pela perda do material

intracelular e alterações na permeabilidade da membrana (SALES, 2014).

As cepas de *P. aeruginosa* mostram-se resistentes no teste de sensibilidade com aminoglicosídeos, sendo que esta espécie obteve percentual de sensibilidade de 59,4% e 48,6% para amicacina e gentamicina respectivamente (FIGUEIREDO et al., 2007). Em contrapartida este trabalho mostrou que a associação do extrato de jatobá a esses aminoglicosídeos potencializa sua ação em cinco e seis vezes para amicacina e gentamicina respectivamente, obtendo uma expressiva atividade moduladora.

Associado ao baixo poder terapêutico dos aminoglicosídeos como já foi demonstrado, um estudo realizado com modelos murinos mostrou que o uso crônico de amicacina provoca efeitos adversos relacionados a sua nefrotoxicidade, podendo provocar necrose celular, obstrução tubular e interrupção da membrana basal (SOUSA et al., 2009).

O sinergismo entre o extrato do jatobá e antibióticos mostrado nesta pesquisa pode diminuir os efeitos colaterais que esses fármacos possuem quando utilizados por longos períodos, assim como pode agir facilitando a entrada do fármaco na célula minimizando os problemas de permeabilidade de membrana encontrados em bactérias Gram-negativas.

Vários trabalhos associam à atividade antimicrobiana de extratos a presença de compostos fenólicos (FALCÃO et al., 2002; CARVALHO et al., 2014). Comparativamente, estudos anteriores fizeram uso da cromatografia em camada fina para analisar o extrato das cascas do Jatobá obtendo resultados positivos para compostos fenólicos e terpenos (GRANATO et al., 2005), corroborando com os resultados encontrados neste trabalho.

No estudo realizado por Puga, (2015) com diferentes frações das cascas dos frutos de jatobá foi verificado que o composto óxido de cariofileno está presente em todas as frações analisadas. Em outro trabalho por análise de controle de qualidade com tinturas da espécie *H. stigonocarpa* foi verificado qualitativamente por cromatografia em camada delgada a presença do flavonoide rutina (ALVES et al., 2011).

Em um estudo de revisão sobre a espécie *H. courbaril* foi verificada que a mesma é rica em compostos bioativos, incluindo terpenos, flavonóides e oligossacarídeos, além de ser citada por ter uma potente ação antimicrobiana (TAMAYO et al., 2008). Sendo esse estudo confirmador de dessa pesquisa.

Aleixo et al., (2015) estudando diferentes frações de *H. courbaril* identificaram a presença de alcaloides, cumarinas, terpenóides, flavonóides e taninos na fração etanólica. Nesse mesmo estudo foi verificada ação bactericida da fração acetato contra a espécie *S. aureus*.

Corroborando com os estudos realizados, Bessa et al., (2013) identificaram saponinas, fenóis, taninos, esteróides, triterpenos e flavonoides. Corroborando em parte com o nosso estudo.

A diferença na presença de compostos entre espécies pode estar relacionada aos métodos utilizados para extração de compostos, que podem influenciar em suas concentrações. Um exemplo foi mostrado por Oliveira et al., (2016) que estudando diferentes procedimentos de extração com a espécie *Hymenaea martiana* mostraram que a maceração foi o melhor método para se obter concentrações elevadas de compostos fenólicos.

De modo geral pode-se afirmar que, a composição química de um extrato vegetal está sujeita a variações de acordo com local de cultivo, estação e hora da coleta, características gerais da entomofauna, sazonalidade, temperatura, disponibilidade hídrica, radiação ultravioleta, entre outros fatores (OLIVEIRA et al., 2009; GLOBO-NETO et al., 2007).

Desse modo constata-se que, a associação do jatobá com amicacina e gentamicina possui alto potencial de inibição das cepas testadas, permitindo maior espectro de ação desses antibióticos frente a microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos, podendo essa espécie ser alternativa para o controle de infecções bacterianas a partir do seu uso como modulador de antibióticos, ou sozinho como agente antibacteriano.

Pode-se verificar ainda que, o jatobá possui classes importantes de metabólitos secundários que podem estar envolvidos na ação antibacteriana desempenhada por esta espécie. Com isso torna-se importante a realização de estudos químicos e biológicos mais aprofundados que possam definir o mecanismo de ação envolvido na atividade moduladora dessa espécie.

Diante desses relatos é notória a importância do uso de produtos naturais como o jatobá que sozinho ou associado a antibióticos possa potencializar a ação antimicrobiana.

## REFERÊNCIAS

ALEIXO, A. A.; CAMARGOS, V. N.; HERRERA, K. M. S.; ANDRADE, A. C. S. P.; SANTOS, M.; MIRANDA, V. C.; CARVALHO, R. S.; MAGALHÃES, J. T.; MAGALHÃES, J. C.; LIMA, L. A. R. S.; FERREIRA, J. M. S. Synergistic activity from *Hymenaea courbaril* L. and *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville against multidrug-resistant bacteria strains. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 9, n. 26, p. 741-748 2015.

ALMEIDA NETO, J. R.; BARROS, R. F. M.; SILVA, P, R. Uso de plantas medicinais em comunidades rurais da Serra do Passa-Tempo, estado do Piauí, Nordeste do Brasil.

**Revista brasileira de biociências**, v. 13, n. 3, p. 165-175, 2015.

ALVES, M. M.; PEREIRA, M. A. S.; PEREIRA, O. S.; FRANÇA, S. C.; BERTONI, B. W. Caracterização química de tinturas e extratos secos de plantas medicinais do Cerrado por cromatografia em camada delgada. **Scientia plena**, v. 7, n. 12, p. 1-8, 2011.

BESSA, N. G. F.; BORGES, J. C. M.; BESERRA, F. P.; CARVALHO, R. H. A.; PEREIRA, M. A. B.; FAGUNDES, R.; CAMPOS, S. L.; RIBEIRO, L. U.; QUIRINO, M. S.; CHAGAS JUNIOR, A. F.; ALVES, A. Prospecção fitoquímica preliminar de plantas nativas do cerrado de uso popular medicinal pela comunidade rural do assentamento vale verde – Tocantins. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 15, n. 4, p. 692- 707, 2013.

BONA, D. A. O.; KARSBURG, I. V.; GALLO R. Indução e identificação de poliploidia em *Hymenaea courbaril* L. var. *stilbocarpa* (Hayne) Lee et Lang. **Ciência Florestal**, v. 26, n. 4, p. 1331-1337, 2016.

CARVALHO, A. F.; SILVA, D. M.; SILVA, T. R. C.; SCARCELLI, E.; ANHANI, M. R. Avaliação da atividade antibacteriana de extratos etanólico e de ciclohexano a partir das flores de camomila (*Matricaria chamomilla* L.). **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 3, p. 521-526, 2014.

CARVALHO, C. A.; SANTANA, G. S.; AMARO, M. O. F.; LIMA, L. M.; PIRES, F. B.; PRÁ, V. D.; CARDOSO, A. S.; ROSA, M. B.; OLIVEIRA, L. L. Aspectos químicos e atividade antibacteriana de *Piptadenia gonoacantha* (Fabaceae). **Ciência e Natura**, v. 36, p. 732-744, 2014.

COSTA, V. C. O.; TAVARES, J. F.; AGRA, M. F.; FALCÃO-SILVA, V. S.; FACANALI, R.; VIEIRA, M. A. R.; MARQUES, M. O. M.; SIQUEIRA- JÚNIOR, J. P.; SILVA, M. S. Composição química e modulação da resistência bacteriana a drogas do óleo essencial das folhas de *Rollinia leptopetala* R. E. Fries. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n.2, p. 245-248, 2008.

COUTINHO, H. D. M.; FREITAS, M. A.; GODIM, C. N. F. L.; ALBUQUERQUE, R. R. S.; FERREIRA, J. V. A.; ANDRANDE, J. C. Actividad antimicrobiana de Geraniol e Cariofileno contra *Staphylococcus aureus*. **Revista cubana de plantas medicinais**, v. 20, n. 1, p. 98-105, 2015.

DIMECH, G. S.; SOARES, L. A. L.; FERREIRA, M. A.; OLIVEIRA, A. G. V.; CARVALHO, M. C.; XIMENES,

E. A. Phytochemical and Antibacterial Investigations of the Extracts and Fractions from the Stem Bark of *Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne and Effect on Ultrastructure of *Staphylococcus aureus* Induced by Hydroalcoholic Extract. **The Scientific World Journal**, p. 1-8, 2013.

DUARTE, M. M.; PAULA, S. R. P.; FERREIRA, F. R. L.; NOGUEIRA, A. C. Morphological characterization of fruit, seed and seedling and germination of *Hymenaea courbaril* L. (Fabaceae) ('Jatobá'). **Journal of seed science**, v. 38, n. 3, p. 204-211, 2016.

FALCÃO, E. P. S.; SILVA, N. H.; GUSMÃO, N. B.; RIBEIRO, S. M.; HONDA, N. K.; PEREIRA, E. C. Atividade antimicrobiana de compostos fenólicos do líquen *Heterodermia leucomela* (L.) Poelt. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 21, n. 1, p. 43-49, 2002.

FERNANDES, A. W. C.; AQUINO, S. A. M. C.; GOUVEIA, G. V.; ALMEIDA, J. R. G. S.; COSTA, M. M. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos de plantas do bioma caatinga em isolados de *Escherichia coli* de suínos. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 17, n.4, p. 1097-1102, 2015.

FERNANDES, T. T.; SANTOS, A. T. F.; PIMENTA, F. C. Atividade antimicrobiana das plantas *Plathymenia reticulata*, *Hymenaea courbaril* e *Guazuma ulmifolia*. **Revista de Patologia Tropical**, v. 34, n. 2, p. 113-122, 2005.

FIGUEIREDO, E. A. P.; RAMOS, H.; MACIEL, M. A. V.; VILAR, M. C. M.; LOUREIRO, N. G.; PEREIRA, R. G. *Pseudomonas Aeruginosa*: Frequência de Resistência a Múltiplos Fármacos e Resistência Cruzada entre Antimicrobianos no Recife/PE. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v.19, n. 4, p. 421-427, 2007.

GARCIA, C. S.; UEDA, S. M. Y.; MIMICA, L. M. J. Evaluation of in vitro antibacterial activity of hydro-ethanol from vegetable extracts against MRSA and MSSA *Staphylococcus aureus*. **Revista Instituto Adolfo Lutz**, v. 70, n. 4, p. 589-598, 2011.

GLOBO-NETO, L.; LOPES, N. P. Plantas medicinais: fatores de influencia no conteúdo de metabólitos secundários. **Química nova**, v. 30, n. 2, p. 374-381, 2007.

GRANATO, D.; NUNES, D. S.; MATTOS, P. P.; RIOS, E. M.; GLINSKI, A.; RODRIGUES, L. C.; ZANUSSO JÚNIOR, G. Chemical and Biological Evaluation of Rejects from the Wood Industry. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 48, p. 237-241, 2005.

GURGEL, T. C.; CARVALHO, W. S. A assistência farmacêutica e o aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. **Latin American Journal of Pharmacy**, v. 27, n. 1, 118-123, 2008.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, A. G.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. Screening of Some Plants Used in the Brazilian Folk Medicine for the Treatment of Infectious Diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.

LEANDRO, L. M. G.; AQUINO, P. E. A.; MACEDO, R. O.; RODRIGUES, F. F. G.; GUEDES, T. T. A. M.; FRUTUOSO, A. D.; COUTINHO, H. D. M.; BRAGA, J. M. A.; RIBEIRO, T. R. G.; MATIAS, E. F. F. Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória de extratos metanólico e hexânico da casca de *Sideroxylon obtusifolium*. **E- Ciênci**a, v. 1, n. 1, p. 1-13, 2013.

LEITE, L. H. I.; TINTINO, S. R.; FIGUEIREDO, F. G.; OLIVEIRA, C. D. M.; OLIVEIRA, L.; SIEBRA, A. L. A.; SAMPAIO, R. S.; BOLIGON, A. A.; SOUZA, D. O.; ATHAYDE, M. L.; COUTINHO, H. D. M.; COSTA, J. G. M.; MENEZES, I. R. A.; KERNTOPF, M. R. Composição química e estudo da atividade antibacteriana de *Bowdichia virgilioides* Kunth (Sucupira) – Fabaceae – Papilionoidae. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, v. 13, n. 5, p. 477-487, 2014.

MALVEZZI, C. K. **Atividade antimicrobiana de produtos naturais para obtenção de novos biofármacos: estudo dos extratos brutos e suas associações**. Tese (Doutorado em Ciências) – Universidade de São Paulo. Lorena-SP, 2010.

MARTINS, C. H. G.; SOUZA, F. R.; FONSECA, C.; CASEMIRO, L. A.; FURTADO, N. A. J. C.; AMBROSIO, S. R.; CUNHA, W. R. Determinação in vitro da Atividade Antibacteriana dos Extratos Brutos da Casca e Polpa Farinácea de *Hymenaea courbaril* L. **Investigação**, v. 10, p. 37-43, 2010.

MATIAS, E. F. F.; SANTOS, K. K. A.; ALMEIDA, T. S.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Atividade antibacteriana In vitro de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. **Revista brasileira de biociências**, v. 8, n. 3, p. 294-298, 2010.

MATOS, F. J. A. **Introdução a fitoquímica experimental**. 2ª ed. Edições Ufc, Fortaleza, 1997.

NASCIMENTO, H. H. C.; PACHECO, C. M.; LIMA, D.

R. M.; SILVA, E. C.; NOGUEIRA, R. J. M. C. Aspectos ecofisiológicos de mudas de *Hymenaea courbaril* L. em resposta a supressão de N, P e K. **Scientia Forestalis**, v. 42, n. 103, 315-328, 2014.

NOVAIS, T. S.; COSTA, J. F. O.; DAVID, J. M.; QUEIROZ, L. P.; FRANÇA F.; GIULIETTI, A. M.; SOARES, M. B. P.; SANTOS, R. R. Atividade antibacteriana em alguns extratos de vegetais do semi-árido brasileiro. **Revista brasileira de Farmacognosia**, v. 13, n. 3, p. 5-8, 2003.

OLIVEIRA, A. C.; VALENTIM, I. B.; GOULART, M. O. F.; SILVA, C. A.; BECHARA, E. J. H.; TREVISAN, M. T. S. Fontes vegetais naturais antioxidantes. **Química nova**, v. 32, n. 3, p. 689-702, 2009.

OLIVEIRA, F. G.; LIMA-SARAIVA, S. R.; OLIVEIRA, A. P.; RÂBELO, S. V.; ROLIM, L. A.; ALMEIDA, J. R. Influência do método extrativo na recuperação de compostos fenólicos em diferentes partes de *Hymenaea martiana* Hayne. **Pharmacognosy Research**, v. 8, p. 270-275, 2016.

OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M. K.; LIMA, M. E. L.; KANEKO, T. M.; NISHIKAWA, S. O.; FREITAS, B. R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008.

PEIXOTO, R. M.; ARAÚJO, R. M. P.; PEIXOTO, L. J. S.; BOMFIM, S. A. G.; SILVA, T. M. G.; SILVA, T. M. S. Tratamento de mastite de cabra experimentalmente induzida por *Staphylococcus aureus* utilizando uma formulação contendo extrato de *Hymenaea martiana*. **Revista de ruminantes pequenos**, v. 130, p. 229-235, 2015.

PEREIRA, A. A.; PICCOLI, R. H.; BATISTA, N. N.; CAMARGOS, N. G.; OLIVEIRA, M. M. M. Inativação termoquímica de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella enterica* Enteritidis por óleos essenciais. **Ciência rural**, v. 44, n. 11, p. 2022-2028, 2014.

PUGA, I. T. **Obtenção de produtos naturais a partir da casca do fruto do jatobá (*Hymenaea courbaril*)**. Trabalho de conclusão de Curso (Curso de Química) - Universidade de Brasília instituto de Química. Brasília, 2015.

RABÊLO, S. V. **Revisão de alcaloides do gênero Annona, estudo fitoquímico e avaliação da atividade biológica de Atemoia (*Annona cherimola* x *Annona***

*squamosa*). Dissertação (Mestrado em Recursos Naturais) – Universidade Federal do Vale do São Francisco. Petrolina-PE, 2014.

SALES, G. W. P. **Avaliação da atividade antimicrobiana e do mecanismo de ação do óleo essencial extraído da casca de frutos da *Hymenaea courbaril* L.** Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)- Universidade federal do Ceará- UFC, Fortaleza, 2014.

SILVA, C. V.; REIS, A. L. V.; FERRER, S. R.; GUERREIRO, H. M. N.; BARROS, T. F.; VELOZO, E. S. Avaliação da atividade antimicrobiana de duas espécies de Rutaceae do Nordeste Brasileiro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 3, p. 355-360, 2010.

SOUSA, V. B.; DUTRA, I. J. P.; LUCENA, H. F.; MEDEIROS, H. C. S.; GUERRA, G. C. B.; ARAÚJO JUNIOR, R. F.; ARAÚJO, A. A.; ALVES, M. S. C. F. Amikacin Induces Renal Morphohistological Alterations in Wistar Rats. **Arquivos de Medicina**, v. 23, n. 6, p. 205-208, 2009.

TAMAYO, L. M. A.; MARÍA, D. A. G.; YAMILÉ, J. G. Propiedades farmacológicas del Algarrobo (*Hymenaea courbaril* Linneaus) de interés para la industria de alimentos. **Revista Lasallista de Investigación**, v. 5, n. 2, p. 100-111, 2008.

TINTINO, S. R.; GUEDES, G. M. M.; CUNHA, F. A. B.; SANTOS, K. K. A.; MATIAS, E. F. F.; MORAIS-BRAGA, M. F.; ANDRADE, J. C.; SOUZA, E. S.; FREITAS, M. A.; ALENCAR, L. B. B.; COSTA, J. G. M.; COUTINHO, H. D. M. Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana e moduladora dos extratos etanólico e hexânico de bulbo de *Costus arabicus*. **Bioscience Journal**, v. 29, n. 3, p. 732-738, 2013.

TINTINO, S. R.; NETO, A. A. C.; MENEZES, I. R. A.; OLIVEIRA, C. D. M.; COUTINHO, H. D. M. Atividade antimicrobiana e efeito combinado sobre drogas antifúngicas e antibacterianas do fruto de *Morinda citrifolia* L. **Acta Biológica Colombiana**, v. 20, n. 3 193-200, 2015.