



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA,**  
**INOVAÇÃO E TECNOLOGIA PARA A AMAZÔNIA –**  
**CITA**

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS**  
**MEDICINAIS AMAZÔNICAS**

**PAULO ROBERTO PIRES DE SOUZA JÚNIOR**

RIO BRANCO - AC  
OUTUBRO - 2021

**PAULO ROBERTO PIRES DE SOUZA JÚNIOR**

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS AMAZÔNICAS**

Dissertação apresentada no Programa de Pós-graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia, da Universidade Federal do Acre, como requisito parcial para obtenção do grau de **Mestre em Ciências e Inovação Tecnológica**.

**Orientadora:** Dra. Clarice Maia Carvalho

**Co-orientadora:** Dra. Leila Priscila Peters

RIO BRANCO - AC  
OUTUBRO - 2021

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ACRE**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA, INOVAÇÃO E**  
**TECNOLOGIA PARA A AMAZÔNIA – CITA**

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS**  
**MEDICINAIS AMAZÔNICAS**

**PAULO ROBERTO PIRES DE SOUZA JÚNIOR**

PROJETO APROVADO EM: \_\_\_\_\_

---

Dra. Clarice Maia Carvalho  
Orientadora  
Universidade Federal do Acre

---

Dr. Rodrigo Asfury Rodrigues  
Membro Externo  
Centro Universitário Uninorte

---

Dra. Waldireny Rocha Gomes  
Membro Externo  
Universidade Federal do Amazonas

À minha amada filha Marina,  
Aos meus pais Paulo e Iranilda,  
Aos meus irmãos Raysa e Neto.

Dedico

## AGRADECIMENTOS

À Deus, fonte da sabedoria, sem Ele nada seria possível, por guiar meus passos, me conceder vida, e permitir a conquista desse título.

À Professora Dra. Clarice Maia Carvalho, pela orientação concedida durante a pesquisa, pela amizade construída com muito respeito durante a trajetória acadêmica, e por me abraçar e me acolher quando eu mais precisei, e me mostrou que o seu coração e seu lado humano são tão grandes quanto sua competência técnica, científica e profissional.

À Universidade Federal do Acre, e ao programa de Pós-Graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para a Amazônia (CITA).

Ao meu pai Paulo Roberto Pires de Souza, minha mãe Maria Iranilda Wanzeller de Souza, minha irmã Raysa Wanzeller Paulain, e meu irmão Hildo Alves de Souza Neto por me apoiarem em todos meus sonhos.

À minha amada filha Marina Diniz de Souza, por existir na minha vida, por entender os momentos de ausência, e por muitas vezes me acompanhar nas aulas do mestrado, apresentações de trabalho, e em algumas atividades laboratoriais.

Ao Parque Zoobotânico (PZ) da UFAC, na pessoa do técnico Ribamar, que sempre foi muito prestativo na identificação e coleta dos vegetais utilizados na pesquisa.

À Unidade de Tecnologia de Alimentos (UTAL), na pessoa do técnico Osmar, pela cessão de espaço físico e equipamentos para processamento dos vegetais.

Aos membros da equipe do Laboratório de Microbiologia da UFAC, em especial a Professora Leila, Geysel, Fernanda, Nathália e Gleison, pelos grandes ensinamentos e convivência durante a execução da pesquisa.

À todos que de alguma forma contribuíram para a execução deste trabalho.

Meus sinceros agradecimentos!

## RESUMO

O aumento da resistência de bactérias e fungos aos antimicrobianos convencionais disponíveis vem se tornando um problema de saúde global, gerando um impacto negativo sobre o tratamento destas infecções e com isto gera uma necessidade urgente de novas abordagens terapêuticas. Dentro desse contexto, os estudos com plantas representam prioridade na Amazônia, pela riqueza de sua flora. Desta forma, este trabalho tem como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana de plantas medicinais amazônicas contra bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e contra fungos do gênero *Candida*. O Capítulo I é uma revisão descritiva da espécie vegetal *Carapa guianensis*. Foram utilizados estudos obtidos nas plataformas de busca, Scielo, Pubmed, Lilacs, Science Direct e Google Acadêmico utilizando as palavras chaves “*Carapa guianensis*” ou “andiroba” para busca, sendo incluídos artigos de 1992-2020 que abordassem temas de uso tradicional, fitoquímica e atividade farmacológica. *C. guianensis* é uma planta medicinal de uso múltiplo, sendo a ela atribuídas diversas propriedades terapêuticas, como antileishmania, antibiótico, antifúngico, antiparasitário, antimalárico, analgésico e anti-inflamatório. O uso não se restringe apenas ao óleo da semente, mas também a outras partes da planta como flor, casca e folha. Estudos identificaram grande número de compostos químicos, variando conforme parte vegetal analisada, tais como tetranortriterpenóide, carapanolides, andirolides e guianolides, que possuem propriedades potenciais como antioxidantes e anti-inflamatórios. No Capítulo II é apresentado o trabalho sobre a avaliação da atividade antimicrobiana de plantas medicinais amazônicas. Para avaliação da atividade antimicrobiana foram realizadas as seguintes etapas: coleta de folha e caule das espécies andiroba, açai, breu-branco, carapanaúba, castanheira, copaíba, cumaru, embaúba, jambú, mata-pasto, mulateiro, murumuru, quebra-pedra, sacaca, sangue-de-dragão, saracura-mirá, sucuba, unha-de-gato, urucum, obtenção de extrato etanólico bruto (EEB) por maceração a frio do material vegetal, ensaio de atividade antimicrobiana utilizando teste de *cup plate* contra bactérias gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, e gram-negativas, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e contra *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis*, determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pelo método de microdiluição e Concentração Microbicida Mínima (CMM) por ensaio de re-inoculação em meio de cultura sólido. Dos 38 extratos vegetais estudados, 14 extratos (36,84%) apresentaram alguma atividade antimicrobiana a pelo menos um microrganismo testado. *K. pneumoniae* foi o microrganismo mais sensível frente aos antimicrobianos, e a *C. albicans* foi o mais resistente, sem sensibilidade a nenhum dos extratos. Os extratos que tiveram atividade contra maior quantidade de microrganismo foram de caule de castanheira contra *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*, e de folha de mulateiro contra *S. aureus*, *E. faecalis* e *K. pneumoniae*. O extrato com maiores halos de inibição foi de caule de castanheira contra *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. A CIM frente às bactérias teve como menor valor 0,048mg/mL para o extrato de caule de quebra-pedra contra *K. pneumoniae*. Em relação à atividade antifúngica, o menor valor de CIM foi 3,125 mg/mL, obtidos a partir de extrato de folha de quebra-pedra contra *C. guilliermondii*, caule de castanheira contra *C. krusei* e folha de mulateiro contra *C. tropicalis*. A CMM frente às bactérias teve como menor valor 0,192 mg/mL para extrato de caule de quebra-pedra contra *K. pneumoniae*, e para fungos foi 3,125 mg/mL para extrato de folha de mulateiro contra *C. tropicalis*. Conclui-se que as plantas amazônicas apresentam grande potencial farmacológico contra microrganismos patogênicos, sendo fundamentais pesquisas com ênfase em agentes naturais no combate à resistência microbiana.

**Palavras-chaves:** Andiroba; Castanheira; Mulateiro.

## ABSTRACT

The increasing resistance of bacteria and fungi to available conventional antimicrobials is becoming a global health problem, generating a negative impact on the treatment of these infections and thus generating an urgent need for new therapeutic approaches. Within this context, studies with plants represent a priority in the Amazon, due to the richness of its flora. Thus, this work aims to evaluate the antimicrobial activity of Amazonian medicinal plants against Gram-positive bacteria, Gram-negative bacteria and against *Candida* fungi. Chapter I is a descriptive review of the plant species *Carapa guianensis*. Studies obtained in search platforms, Scielo, Pubmed, Lilacs, Science Direct and Academic Google were used using the keywords "*Carapa guianensis*" or "andiroba" for search, including articles from 1992-2020 that addressed themes of traditional use, phytochemistry and pharmacological activity. *C. guianensis* is a medicinal plant with multiple uses, being attributed to it several therapeutic properties, such as antileishmania, antibiotic, antifungal, antiparasitic, antimalarial, analgesic and anti-inflammatory. The use is not only restricted to the seed oil, but also to other parts of the plant such as flower, bark and leaf. Studies have identified a large number of chemical compounds, varying according to the analyzed plant part, such as tetranortriterpenoids, carapanolides, andirolides and guianolides, which have potential properties as antioxidants and anti-inflammatory. Chapter II presents the work on the evaluation of the antimicrobial activity of Amazonian medicinal plants. To evaluate the antimicrobial activity, the following steps were carried out: leaf and stem collection of andiroba, açai, pitch, carapanaúba, Brazil nut, copaiba, cumaru, embaúba, jambu, pasture forest, mulateiro, murumuru, stonebreaker, sacaca, dragon's blood, saracura-mirá, sucuuba, cat's claw, annatto, obtaining crude ethanol extract by cold maceration of plant material, antimicrobial activity test using cup plate test against gram bacteria positive *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, and gram-negative, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, and against *Candida albicans*, *Candida guilliermondii*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* and *Candida tropicalis*, determination of the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) microdilution and Minimal Microbicide Concentration (MMC) by re-inoculation assay in solid culture medium. Of the 38 plant extracts studied, 14 extracts (36.84%) showed some antimicrobial activity to at least one microorganism tested. *K. pneumoniae* was the most sensitive microorganism to antimicrobials, and *C. albicans* was the most resistant, without sensitivity to any of the extracts. The extracts that had activity against the greatest amount of microorganism were chestnut stem against *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*, and mulatto leaf against *S. aureus*, *E. faecalis* and *K. pneumoniae*. The extract with the highest inhibition halos was chestnut stem against *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* and *C. krusei*. The lowest value of MIC against bacteria was 0.048mg/mL for the stone-breaker stem extract against *K. pneumoniae*. Regarding antifungal activity, the lowest MIC value was 3.125 mg/mL, obtained from stone break leaf extract against *C. guilliermondii*, chestnut tree stem against *C. krusei* and mulateiro leaf against *C. tropicalis*. The lowest value of CMM against bacteria was 0.192 mg/mL for stonebreaker stem extract against *K. pneumoniae*, and for fungi it was 3.125 mg/mL for mulatto leaf extract against *C. tropicalis*. It is concluded that Amazonian plants have great pharmacological potential against pathogenic microorganisms, and research with emphasis on natural agents to combat microbial resistance is essential.

**Keywords:** Andiroba; Chestnut tree; Mulatto.

## LISTA DE FIGURAS

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	
Figura 1. Mecanismos de Ação dos Antibióticos. ....	21
Figura 2. Mecanismos de Resistência Bacteriana frente aos fármacos. ....	24
<b>CAPÍTULO I - <i>Carapa guianensis</i> Aubl. (Andiroba): Traditional uses, phytochemical properties and pharmacology</b> .....	
Figure 1. <i>Carapa guianensis</i> . a. Adult individual; b. Leaves; c. Inflorescence; d. Flower; e. Fruit; f. Seed. ....	40
Figure 2. Geographical distribution of <i>Carapa guianensis</i> . ....	41
Figure 3. Main bioactive phytochemical compounds identified in <i>Carapa guianensis</i> – andirolides. ....	45
Figure 4. Main bioactive phytochemical compounds identified in <i>Carapa guianensis</i> – tetranortriterpenoid. ....	46
Figure 5. Main bioactive phytochemical compounds identified in <i>Carapa guianensis</i> – carapanolides. ....	47
Figure 6. Main bioactive phytochemical compounds identified in <i>Carapa guianensis</i> – carapanosins. ....	48
<b>CAPÍTULO II – Atividade antimicrobiana de extrato etanólico de plantas medicinais amazônicas</b>	
Figura 1. Localização das Coletas Vegetais. ....	64
Figura 2. Imagem, Nome científico e popular das plantas medicinais amazônicas utilizadas neste estudo. ....	65
Figura 3. Extratos etanólicos de plantas medicinais amazônicas com atividade antimicrobiana. ....	71

## LISTA DE TABELAS

	<b>Pág.</b>
<b>INTRODUÇÃO GERAL</b>	
Tabela 1. Nome popular, nome científico, uso popular, composição química e atividades biológicas de Plantas Medicinais Amazônicas. ....	15
Tabela 2. Linha de tempo de antibióticos introduzidos e o desenvolvimento de resistência bacteriana. ....	20
Tabela 3. Principais classes, composto e mecanismos de ação de antifúngicos....	27
<b>CAPÍTULO 1- <i>Carapa guianensis</i> Aubl. (Andiroba): Traditional uses, phytochemical properties and pharmacology.</b>	
Table 1. Taxonomic classification of <i>C. guianensis</i> . ....	40
Table 2. Plant part, Traditional usage and Form of use de <i>Carapa guianensis</i> .	42
Table 3. Main classes of chemical compounds identified in <i>Carapa guianensis</i> .	49
Table 4. Pharmacological activity, Tested substance, Model used, tested dose and results of studies with <i>C. guianensis</i> . ....	52
<b>CAPÍTULO 2 – Atividade antimicrobiana de extrato etanólico de plantas medicinais amazônicas.</b>	
Tabela 1. Parte vegetal, peso da amostra e rendimento do extrato de plantas medicinais amazônicas. ....	67
Tabela 2. Resultados da atividade antimicrobiana dos extratos de folha. ....	70
Tabela 3. Avaliação da concentração inibitória mínima e da atividade bactericida e fungicida de extratos vegetais. ....	72

## LISTA DE ABREVIATURAS

OMS	Organização Mundial da Saúde
KPC	<i>Klebsiella pneumoniae</i> Carbapenemase
SARM	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
TNTP	Tetranortriterpenoides
EEB	Extrato Etanólico Bruto
MH	Mueller Hinton
SB	Sabouraud
SD	Sabouraud Dextrose
DMSO	Dimetilsulfóxido
CCD	Cromatografia em Camada Delgada
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CMM	Concentração Microbicida Mínima

	<b>Pág.</b>
<b>1. INTRODUÇÃO GERAL</b> .....	11
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	14
<b>2.1 Plantas medicinais amazônicas.</b> .....	14
<b>2.2 Agentes etiológicos bacterianos e a sua relação com a saúde.</b> .....	16
<b>2.3 Antibacteriano e Resistência Bacteriana.</b> .....	19
<b>2.4 Agentes etiológicos fúngicos e a sua relação com a saúde.</b> .....	24
<b>2.5 Antifúngicos e Resistência Fúngica.</b> .....	26
<b>3. OBJETIVO.</b> .....	28
<b>3.1 Geral.</b> .....	28
<b>3.2 Específicos.</b> .....	28
<b>REFERENCIAS</b> .....	29
<b>CAPÍTULO I – <i>Carapa guianensis</i> Aubl. (Andiroba): Traditional uses, phytochemical properties and pharmacology.</b> .....	37
<b>INTRODUCTION.</b> .....	37
<b>METHODOLOGICAL REVIEW.</b> .....	38
<b>RESULTS AND DISCUSSION.</b> .....	39
<b>CONCLUSIONS.</b> .....	55
<b>ACKNOWLEDGEMENTS.</b> .....	55
<b>REFERENCES</b> .....	56
<b>CAPÍTULO II – Atividade antimicrobiana de extrato etanólico de plantas medicinais amazônicas.</b> .....	62
<b>INTRODUÇÃO.</b> .....	63
<b>MATERIAL E MÉTODOS.</b> .....	64
<b>RESULTADOS.</b> .....	69
<b>DISCUSSÃO.</b> .....	73
<b>CONCLUSÃO.</b> .....	76
<b>AGRADECIMENTOS.</b> .....	77
<b>REFERENCIAS.</b> .....	77

## 1. INTRODUÇÃO GERAL

A utilização e a busca de plantas com propriedades terapêuticas são atividades que acompanham o processo histórico da humanidade e são utilizadas nas várias práticas da fitoterapia, tanto na prevenção, quanto no tratamento das afecções em humanos, sendo diferentes espécies vegetais empregadas para o tratamento de doenças infecciosas (RIBEIRO, et al., 2014; ERDEM et al., 2015).

Estudos demonstraram interesse nos componentes químicos das plantas, especialmente os fitoquímicos secundários, glicosídeos, saponinas, flavonóides, esteróides, taninos, alcalóides e terpenos, que são compostos químicos não nutritivos conhecidos por exibir várias atividades, dentre elas antimicrobiana, e encontrados em vários órgãos da planta como raízes, folhas, cascas, flores, frutos e sementes (VANDAL et al., 2015; YANG et al., 2018).

Assim, as plantas medicinais constituem uma fonte ampla para obtenção de compostos com propriedades antimicrobianas comparáveis aos antibióticos, usados nos medicamentos modernos (REMPEL et al., 2019). Existem algumas plantas nativas que são usadas em determinados grupos populacionais por sua atividade antimicrobiana sem qualquer evidência científica, e é por isso que a triagem dessas plantas medicinais pode resultar na descoberta de novos compostos antimicrobianos (ABENDINI et al., 2014).

O Brasil possui uma extensão territorial que é equivalente à quase metade do continente sul-americano e qual abriga os seis biomas terrestres, o país que detém a maior biodiversidade do mundo, sendo estimado que cerca de 116.000 espécies animais e mais de 46.000 espécies vegetais já catalogadas. Isso representa cerca de 20% do total das espécies ao nível global (MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, 2020). Portanto, as plantas são uma valiosa fonte de agentes terapêuticos, além disso, os principais componentes de muitos medicamentos ainda são de origem natural ou estes produtos foram utilizados como modelo (KAGAN; FLYTHE, 2014).

A alta riqueza em espécies vegetais abriga também uma fonte de compostos bioativos, e dentre os diversos biomas, se destaca a Amazônia, também conhecida como maior floresta tropical úmida do mundo, e possui vasta riqueza em espécies, sendo reconhecida por sua alta diversidade vegetal (MORAES et al., 2019). Essa biodiversidade é acompanhada por uma longa aceitação das plantas medicinais e dos conhecimentos tradicionais associados pela população, a chamada medicina popular, além de fornecer medicações de baixo custo,

também há uma alta acessibilidade, sendo o conhecimento transmitido de geração em geração (SOUSA et al., 2019).

Em decorrência do aumento de microrganismos resistentes às múltiplas drogas antimicrobianas têm-se aumentado a procura de novas alternativas terapêuticas, ou seja, novos agentes para inibir a virulência microbiana e sua patogenicidade, pois esta resistência microbiana expressa por muitos patógenos está gerando uma crescente crise global de saúde (VALLE-JUNIOR et al., 2016).

Dentre os fatores relacionados à crescente resistência microbiana, observa-se não apenas o uso indiscriminado de antibióticos, mas também a influência genética e ambiental (ROCA et al., 2015). Outro agravante seria a utilização de antibióticos no ambiente, em baixas concentrações, favorecendo a seleção de clones bacterianos resistentes a múltiplos antibióticos, incluindo as principais classes de medicamentos utilizadas na clínica para o tratamento de infecções (NAZ et al., 2017).

Dentro desse contexto, o conceito de Saúde Única (*One Health*), proposto já na década de 90, remete a estratégias interdisciplinares e integrativas de promoção à saúde, em que a saúde humana, saúde animal (animais domésticos e de vida selvagem) são interdependentes e vinculadas à saúde dos ecossistemas. Neste cenário de resistência antimicrobiana, a rápida interação gênica entre as microbiotas intra e interespecíficas, a mobilidade humana global, a aproximação homem/animal e a complexidade da vida nos ecossistemas, devem ser consideradas (NGUYEN-VIET et al., 2017).

O surgimento de bactérias multirresistentes com alto potencial de disseminação, infectividade e patogenicidade pode causar superinfecções, e faz com que a antibioticoterapia convencional tenha um alcance limitado (BRITO et al., 2020). A procura por opções alternativas direciona atuais buscas para as plantas medicinais da etnofarmácia e seus subprodutos (SOUSA et al., 2019).

Com isso, os estudos com plantas utilizadas na medicina popular representam prioridade na Amazônia Brasileira pela variedade e riqueza da sua flora, as quais podem ser fontes de substâncias antimicrobianas (SANTOS et al., 2019). Este imenso patrimônio genético encontrado no Brasil tem, na atualidade, um valor econômico-estratégico em várias atividades, mas é no campo do desenvolvimento de novos medicamentos onde reside sua maior potencialidade, uma vez que existem inúmeros medicamentos obtidos direta ou indiretamente a partir destes produtos (DA COSTA; SILVA JÚNIOR, 2017).

Os produtos derivados de planta vêm sendo estudados de maneira mais intensa, buscando atividades biológicas em seus compostos secundários, como por exemplo antimicrobiano. Assim, o objetivo deste trabalho é avaliar a atividade antimicrobiana de plantas medicinais amazônicas.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1 Plantas medicinais amazônicas.

O conhecimento sobre o potencial terapêutico das plantas tem despertado o interesse científico, buscando através desse conhecimento, novos mecanismos para o controle e tratamento de diversas doenças (MARTINS DA SILVA et al., 2018). Pesquisas com este enfoque são de grande importância para o Brasil, pelo fato do país ser considerado um dos maiores reservatórios de biodiversidade do mundo e, além disso, a grande extensão territorial abriga diversos tipos de ecossistemas, cada um com suas particularidades, o que o torna fonte quase que inesgotável de moléculas a serem descobertas (PIRES et al., 2017).

Muitas das publicações que se referem a atividade antimicrobiana, foram baseadas em ensaios empíricos com base no conhecimento popular, sendo que apenas 1% das espécies vegetais estão sendo estudadas (BRANDÃO et al., 2020). No Brasil, o conhecimento do uso das plantas medicinais é o resultado de uma miscigenação cultural envolvendo africanos, europeus e indígenas, com introdução de espécies exóticas pelos colonizadores e escravos (MANGANELLI et al., 2018). Esse uso de plantas medicinais no cotidiano vem aumentando como alternativa nos tratamentos e cura de diversas doenças (GOMES MARQUES et al., 2020).

Várias pesquisas sobre determinadas espécies vegetais com propriedades antimicrobianas têm sido revistas e ampliadas na Região Amazônica, pela ampla biodiversidade da flora, abrigando milhares de espécies de plantas, distribuídas em grandes biomas, como a Amazônia (MENEGUELLI et al., 2020). Embora muitas indústrias químicas e farmacêuticas tenham produzido uma variedade de antimicrobianos no passado, cada vez mais se observa o aumento de microrganismos resistentes aos antimicrobianos disponíveis no mercado, e com isto, aumenta a busca de novas substâncias com atividades antimicrobianas (PIRES et al., 2020).

A caracterização fitoquímica dos extratos vegetais torna-se fundamental na avaliação da atividade antimicrobiana, visto o grande número de doenças infecciosas que acometem o homem e ao desenvolvimento de resistência dos microrganismos as drogas convencionais disponíveis atualmente (GONÇALVES et al., 2018). Estes produtos vegetais têm sido fontes para a descoberta e o desenvolvimento de agentes terapêuticos não somente para tratar doenças infecciosas, mas também para tratamento de câncer, imunodeficiência e outras doenças (LUZ SANTOS et al., 2019).

A Região Amazônica oferece um enorme potencial para a descoberta de novos compostos bioativos presentes em suas espécies vegetais (Tabela 1). Pesquisas direcionadas para a bioprospecção da quimiodiversidade são essenciais, por meio de uma abordagem etnofarmacológica, que consiste em combinar informações adquiridas junto a comunidades locais que fazem uso da flora medicinal com estudos químico-farmacológicos realizados em laboratórios especializados (SOARES DA SILVA et al., 2019).

**Tabela 1.** Nome popular, nome científico, uso popular, composição química e atividades biológicas de Plantas Mediciniais Amazônicas.

Nome popular	Nome científico	Uso popular	Composição química	Atividades biológicas	Referência
Andiroba	<i>Carapa guianensis</i>	Repelente Contusões Anti-Helmíntico	Limonóides Ácidos graxos Taninos	Analgésica Anti-inflamatória Anti-neoplásico	1
Açaí	<i>Euterpe oleracea</i>	Prevenção doenças cardiovasculares Trânsito instestinal Prevenção envelhecimento precoce	Flavonoides Isoflavonas Antocianidinas	Antioxidante Prevenção doenças cardiovasculares Anti-inflamatória	2
Breu-Branco	<i>Protium heptaphyllum</i>	Reumatismo Cicatrizante Expectorante	Flavonóides Catequinas Quecirtina	Anti-nociceptiva Anti-neoplásica Anti-inflamatória	3,4
Caranapaúba	<i>Aspidosperma discolor</i>	Perturbação no fígado Redutor de gorduras Anti-Malárico	Flavonóides Alcalóides Taninos	Antibacteriano Antifúngico Antioxidante	5,6,7
Castanheira	<i>Bertholletia excelsa</i>	Diarréia Menopausa Anti-inflamatório	Ácido graxos Catequina Ácido cítrico	Anti-cancerígeno Antioxidante Antiinflamatória	8,9
Copaíba	<i>Copaifera multijuga</i>	Anti-inflamatória Cicatrizante Antiasmático	Ácido oxycopaívic Ácido metacopaívico Sesquiterpenos	Antibacteriana Antiinflamatória Antiviral	10
Cumaru	<i>Dipteryx odorata</i>	Bronquite Resfriado Problemas Cardíacos	Ácidos graxos Ácido Carboxílico Flavonóides	Antifúngica Antiinflamatória Analgésica	11,12
Embaúba	<i>Cecropia pachystachya</i>	Tosse Bronquite Problemas renais	Isovitexina Orientina Isoorientina	Antibacteriano Hipoglicemiante Antiinflamatória	13
Jambú	<i>Acmella oleracea</i>	Dor de dente Gripe Inseticida	Ácido láurico Fitoesteróis Triperpenos	Antifúngica Antiinflamatória Analgésica	14,15
Mata-Pasto	<i>Senna obtusifolia</i>	Hipertensão Problemas de visão Proteção Hepática	Taninos Falvonas Catequinas	Antibacteriana Antioxidante Antiplasmodial	16
Mulateiro	<i>Calycophyllum spruceanum</i>	Infecções oculares Controle de manchas da pele Prevenção ao envelhecimento	Alcalóides Iridóides Antraquinonas	Antioxidante Antitripanosoma Fotoprotetora	17
Murumuru	<i>Astrocaryum murumuru</i>	Peles secas Alimentação (Palmito)	Ácido Láurico Ácido Oleico Ácido Palmítico	Afrodisíaco	18
Quebra-Pedra	<i>Phyllanthus niruri</i>	Analgésico Distúrbios Sistema Urinário Gripe	Alcalóides Taninos Flavonóides	Anti inflamatório Anticancerígeno Antioxidante	19
Sacaca	<i>Croton cajucara</i>	Diabetes Diarréia Antimalárica	Esteróides Flavonóides Diterpeno	Anti-inflamatório Analgésico Antiulcerogênico	20
Sangue-de-dragão	<i>Croton lechleri</i>	Antiinflamatório Cicatrizante Antidiarréico	Atequina, Epicatequina, Galocatequina	Anti-inflamatória Antibiótica Antioxidante	21
Saracura-mirá	<i>Ampelozizyphus amazonicus</i>	Antimalária Doenças do fígado Depurativo do sangue	Saponinas Ácido melalêucico Ácido betulínico	Antimalária (Profílica) Efeito antidiurético	22
Sucuuba	<i>Himatanthus sucuuba</i>	Antitumoral Úlceras Tuberculose	Flavonóides Fenóis Taninos	Acaricida Anti-inflamatório Antifúngico	23
Unha-de-Gato	<i>Uncaria tomentosa</i>	Processos degenerativos Úlceras gástricas Método contraceptivo	Flavonoides Ácido quinóvico Taninos	Antibacterianos Antiinflamatório Anticâncer	24
Urucum	<i>Bixa orellana</i>	Antigripal Antilipêmico Antiglicemiante	Beta-caroteno Cryptoxantina Luteína	Antimicrobiana Antioxidante Anti-inflamatória	25

1.WANZELER et al., 2018; 2.CEDRIM et al., 2018; 3.BANDEIRA et al., 2002; 4.VIEIRA-JR., et al. 2005; 5.TRINDA et al., 2016; 6.ROCHA et al., 2019; 7.BRIGÍDO et al., 2020; 8.BALBI et al., 2014; 9.VÁSQUEZ et al., 2014; 10.ALMEIDA et al., 2020; 11.MARTINS DE SOUZA et al., 2018; 12.URQUHART et al., 2020; 13.COSTA, HOSCHELD, 2018; 14.FAVORETO,GILBERT, 2010;15.COSTA TRINDADE, et al., 2020; 16.MAO et al., 2017; 17.SANTOS et al., 2016; 18.SANTOS VIANA et al., 2011; 19.OLIVEIRA et al., 2019; 20.MORAES DE SOUZA et al., 2020; 21.REMPEL et al., 2020; 22.OLIVEIRA et al., 2011; 23.SPRENGER et al., 2016; 24.NASCIMENTO et al., 2020; 25.MANGANELLI et al., 2018.

## 2.2 Agentes etiológicos bacterianos e a sua relação com a saúde.

As doenças de etiologia bacteriana constituem, a nível global, uma das principais causas de morbidade e mortalidade de curto e longo prazo, ocasionando elevado número de internações e mortes ao redor do mundo (BORGES et al., 2017). Aliado à alta prevalência desse tipo de doença há microrganismos capazes de adquirir resistência aos fármacos, o que eleva a taxa de mortalidade (DE SOUZA et al., 2020).

Do grupo das bactérias Gram-positivas, os principais gêneros causadores de infecções em humanos são dos gêneros *Bacillus*, *Enterococcus*, *Listeria*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* (PEREIRA et al., 2014). Esses gêneros são encontrados no solo, água, vegetação, animais e seres humanos, porém, algumas espécies são comumente encontradas em áreas específicas como, no caso de *S. aureus* que coloniza as narinas, mas também pode ser encontrada na microbiota normal da pele e mucosas (WUNDERINK et al., 2012). Essas espécies de *Staphylococcus* são responsáveis por um amplo espectro de doenças sistêmicas, incluindo infecções na pele, tecido mole, ossos e trato urinário, além de infecções oportunistas, sendo responsáveis por inúmeras infecções no âmbito hospitalar (SHANE et al., 2012)

*Enterococcus* spp. são um gênero de bactérias comensais, que podem ser encontradas em todos os ambientes naturais, estando também presente no intestino dos animais, e são consideradas bactérias oportunistas, isto é, são microrganismos que normalmente não causam doença em humanos saudáveis, no entanto são responsáveis por infecções em indivíduos imunocomprometidos (LIMA et al., 2020). No contexto hospitalar, a presença de *Enterococcus* pode ser detectada nos casos de infecções de feridas e do trato urinário, bacteremias e sepse (EKWANZALA et al., 2020). Recetemente, *Enterococcus faecium* tem se destacado mundialmente pela sua relação com infecções hospitalares (RUBIN et al., 2020).

*Streptococcus* spp. são comumente encontrados na mucosa da nasofaringe e orofaringe de seres humanos saudáveis, sendo o patógeno bacteriano mais comum em casos de otite média aguda e pneumonia, e o segundo mais importante em casos de meningite em crianças menores de 2 anos, sendo que nos Estados Unidos e Europa, 25 a 40 % dos casos de meningite são causados por esse agente etiológico (WEISER; FERREIRA, 2018).

Dentre as espécies do grupo das bactérias Gram-negativas que são mais comumente associadas às doenças em humanos, encontram-se a família da Pseudomonadaceae (*Pseudomonas*), Moraxellaceae (*Acinetobacter*) e a família Enterobacteriaceae, composta pelos membros dos gêneros *Citrobacter*, *Escherichia*, *Enterobacter*, *Yersinia*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Salmonella*, *Shigella* e *Serratia*, sendo que essas espécies podem ser encontradas em

diversos tipos de ambientes, estando presentes no solo, água, alimentos e colonizando o homem e animais (IGUCHI et al., 2014). Espécies destes gêneros têm emergido nas últimas décadas como os mais importantes patógenos responsáveis por um número significativo de infecções notáveis no âmbito hospitalar e nas comunidades, podendo causar diversos tipos de doenças, tais como bacteremia, dermatite, onicomicose, artrite, osteomielite, endoftalmite, miocardite, meningite, peritonite, miosite, pneumonite, infecção no trato urinário, infecção vascular, entre outras (YAPAR et al., 2014).

O gênero *Escherichia* pertence à família Enterobacteriaceae, cuja espécie mais pesquisada mundialmente é *E. coli*, devido à sua importância para a saúde pública e à sua recorrência em doenças entéricas, estando presente no trato intestinal de animais homeotérmicos, entre eles, o ser humano, habitando em condições de normalidade o intestino sem causar doenças (DINIZ; SANTOS, 2019). Apenas uma pequena parte das estirpes apresentam perfis de patogenicidade responsável por enfermidades, sendo seis os patótipos, grupos que apresentam diferentes mecanismos de virulência: *E. coli* enteropatogênica (EPEC), *E. coli* enterotoxigênica (ETEC), *E. coli* enteroinvasora (EIEC), *E. coli* enterohemorrágica (EHEC) ou *E. coli* produtora da toxina de Shiga (STEC), *E. coli* enteroagregativa (EAEC) e *E. coli* aderente difusa (DAEC) (DRUMOND et al., 2018).

A EHEC possui capacidade de se fixar ao hospedeiro, além de produzir as shiga-toxinas, que confere patogenicidade a linhagem, com surtos relacionados à ingestão de alimentos e água contaminados, provocando diarreia aquosa e colite hemorrágica aos infectados (ROSA et al., 2016). Apesar dos diferentes mecanismos de patogenicidade, em geral as cepas de *E. coli* provocam enterites, caracterizadas por vômitos e diarreia, atingindo principalmente a camada da população mais sensível imunologicamente (OLIVEIRA SOUZA et al., 2016)

Na infecção por *E. coli* enterohemorrágica pode haver a evolução do quadro clínico para a Síndrome Urêmica-Hemolítica, que leva a uma insuficiência renal e anemia hemolítica, que pode causar à morte do paciente (VAISBICH, 2014).

*Klebsiela* spp. faz parte da microbiota oral e flora intestinal normal, e sua virulência está associada à presença de uma cápsula polissacarídica, sistema de captação de ferro, fenótipo mucóide e lipopolissarídeo tóxico, e estas podem sobreviver por muito tempo na pele e em ambientes secos, como superfícies hospitalares (PERNA et al., 2015). Esta espécie é um importante patógeno hospitalar, com potencial para causar morbidade e mortalidade severa, sendo um oportunista isolado predominantemente de indivíduos hospitalizados,

imunodeprimidos e que possuem doenças de base como diabetes mellitus ou obstrução pulmonar crônica (DA SILVA et al., 2019).

Dentre as espécies do gênero *Klebsiella*, temos a bactéria *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase (KPC), também chamada de “Super-Bactéria”, tratada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como uma das três bactérias mais perigosas no mundo e o desenvolvimento de novos antibióticos foi apontado como prioridade crítica, considerando seu problema à nível mundial (AMIN et al., 2020). Essas bactérias ameaçam pacientes debilitados e imunocomprometidos em hospitais e podem causar infecções fatais, sendo essas bactérias resistentes a múltiplos antibióticos, como os carbapenêmicos que são antibióticos de terceira geração (PANDIMINI et al., 2017).

São considerados fatores de risco para obtenção de KPC: a longa permanência hospitalar, internação em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e/ou em outros estabelecimentos de longa permanência, elevado uso de antimicrobianos e a realização de procedimentos invasivos (PANG et al., 2018). As bactérias que produzem KPC possuem alguns mecanismos de defesa, como: mecanismos de permeabilidade, que é a alteração na porina da membrana celular externa, a qual altera a permeabilidade seletiva da célula; alteração do sítio ativo, em que um gene codificado substitui o alvo original, ou codifica uma enzima que inativa o alvo principal; bomba de efluxo, que retira o antibiótico do meio intra para o extracelular; mecanismo enzimático, que faz as enzimas degradarem os antibióticos (LORENZONI et al., 2017).

O desenvolvimento de resistência bacteriana aos antibióticos representa um problema de saúde em escala global, tanto que a OMS em 2017 desenvolveu um catálogo intitulado: “Agentes patogênicos prioritários resistentes aos antibióticos”, com as 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça para saúde humana, com objetivo de orientar e promover pesquisa e desenvolvimento de novos agentes antibióticos, como parte dos esforços da OMS para enfrentar a crescente resistência global aos medicamentos antimicrobianos (OPAS/OMS, 2017).

De acordo com OMS (2017) os microrganismos foram selecionados segundo o grau de severidade das infecções que causam, o seu poder de disseminação e a quantidade de antibióticos disponíveis que ainda são capazes de combatê-los. A lista foi dividida em três categorias de acordo com a urgência em que se necessitam novos antibióticos: prioridade crítica, alta ou média:

- ✓ Prioridade 1: CRÍTICA → *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenema; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenema; *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenema, produtoras de Beta-Lactamase de Espectro Estendido (ESBL).
- ✓ Prioridade 2: ALTA → *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina; *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina; *Helicobacter pylori*, resistente à claritromicina; *Campylobacter* spp., resistente às fluoroquinolonas; *Salmonellae*, resistentes às fluoroquinolonas; *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a cefalosporina, resistente às fluoroquinolonas;
- ✓ Prioridade 3: MÉDIA → *Streptococcus pneumoniae*, sem sensibilidade à penicilina; *Haemophilus influenzae*, resistente à ampicilina; *Shigella* spp., resistente às fluoroquinolonas.

### **2.3 Antibacteriano e Resistência Bacteriana.**

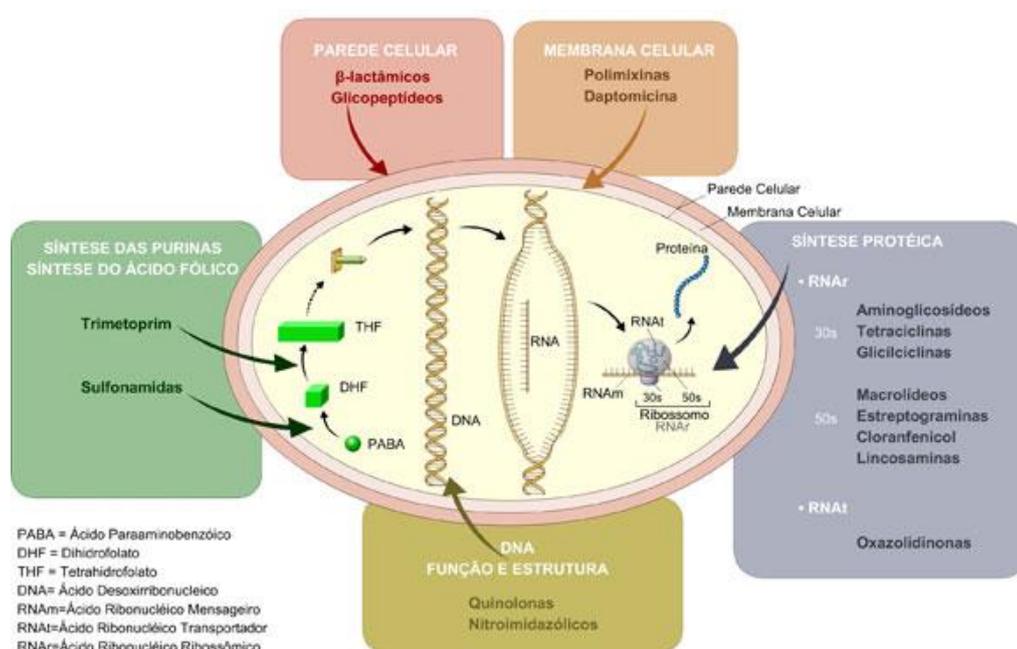
Os antibacterianos são representados por fármacos que inovaram o tratamento de diversas doenças oriundas de infecções bacterianas, e foram capazes de diminuir as taxas de morbidade e mortalidade vinculadas a estas enfermidades (DA COSTA; SILVA-JÚNIOR, 2017). São os fármacos mais bem-sucedidos, que foram introduzidas nos últimos 100 anos (Tabela 1), tendo salvado inúmeras vidas (LAWES, 2015).

**Tabela 2.** Linha de tempo de antibióticos introduzidos e o desenvolvimento de resistência bacteriana.

Droga e patógeno resistente	Ano	Ano	Antibiótico introduzido
Penicilina-R; <i>Staphylococcus</i>	1940	1943	Penicilina
		1950	Tetracilina
		1953	Eritromicina
		1960	Meticilina
Tetraciclina; <i>Shigella</i>	1959		
Meticilina; <i>Staphylococcus</i>	1962		
Penicilina; <i>Pneumococcus</i>	1965		
Eritromicina; <i>Streptococcus</i>	1968	1967	Gentamicina
		1972	Vancomicina
Gentamicina; <i>Enterococcus</i>	1979		
		1985	Imiperene e Cef tazidime
Ceftazidime; Enterobacteriaceae	1987		
vancomicina; <i>Enterococcus</i>	1989		
Levofloxacina; <i>Pneumonococcus</i>	1996	1996	Levofloxacina
Imiperene; Enterobacteriaceae extensivamente resistente; Tuberculose	1998		
	2000	2000	Linezolida
Linezolida; <i>Staphylococcus</i>	2001		
Vancomicina; <i>Staphylococcus</i>	2002		
		2003	Daptomicina
Pan-droga-resistente; <i>Actinobacter</i> e <i>Pseudomonas</i>	2004/2005		
Ceftriaxone; <i>Neisseiria gonorrhoeae</i>	2009		
Pan-droga resistente; Enterobacteriaceae Ceftarolina		2010	Ceftarolina
	2011		

Fonte: Adaptado de Ventola, 2015.

Os antibióticos podem ser classificados conforme os seus mecanismos de ação de acordo com a classe (Figura 1). Betalactâmicos e glicopeptídeos interferem ativamente na síntese de componentes da parede celular, sendo que no primeiro caso, os betalactâmicos, entre eles a penicilina, as cefalosporinas, carbapenemas, monobactamas bloqueiam a síntese de componentes que são necessários para a formação da camada de peptidoglicano (HOLMES et al., 2016). Já os glicopeptídeos, tendo como representantes, vancomicina e teicoplanina, agem sobre a D-alanina presente nos terminais de cadeias que formam a parede celular, o que afeta diretamente na sua estabilidade (CHEN et al., 2019).



**Figura 1.** Mecanismos de Ação dos Antibióticos.

Fonte: ANVISA, 2007.

Outro mecanismo de ação que se baseia nas diferenças na maquinaria ribossômica entre célula procarionte e eucarionte é usado por antibióticos das classes macrolídeos, aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol, estreptomicinas e oxagolídeos, e tais fármacos agem especificamente sobre as subunidades 30S ou 50S, interferindo, assim na síntese proteica (BALABAN, 2019). As fluorquinolonas interrompem a síntese de DNA, promovendo a quebra de DNA durante o processo de replicação, e o trimetoprima bloqueia a síntese de ácido fólico, substância imprescindível nas atividades metabólicas de algumas bactérias (ROSEMBERG et al., 2018).

Por último há ainda os antibióticos que são capazes de promover a desintegração da membrana bacteriana, e estão alocados nesta classe as polimixinas capazes de alterar a permeabilidade e promover, assim, o rompimento e conseqüentemente um extravasamento do conteúdo celular, e a daptomicina, que provoca despolarização da membrana, levando à morte do microrganismo (ENDIMIANI et al., 2020).

A resistência bacteriana é um processo natural e evolutivo, e envolve a capacidade dos organismos de sobreviver e crescer mesmo na presença de fármacos, onde os mais adaptados nesse processo se sobressaem e são selecionados (CAMPOY; ADRIIO, 2017). A resistência ao antibiótico consiste, ainda, em um fenômeno ecológico onde o patógeno responde adaptivamente, em decorrência da sua capacidade de sofrer mutações ou trocar material genético entre linhagens de mesma espécie ou de espécies diferentes, gerando uma alta capacidade de adaptação a diversos fatores ambientais, inclusive aos antibióticos (BLAIR et al., 2015).

Embora o fenômeno da resistência tenha sido relacionado principalmente com seus efeitos adversos na saúde humana, o desenvolvimento de resistência aos antibióticos é um processo resultante de bilhões de anos de evolução que ocorre independentemente da ação antrópica (KAINZ et al., 2020). Por outro lado, a introdução dos antibióticos no tratamento de doenças infecciosas intensificou a pressão seletiva, se tornando um dos fatores mais importantes no aparecimento de resistência aos antibióticos (ENDIMIANI et al., 2020).

As altas cargas bacterianas no ambiente clínico-hospitalar são propícias para o desenvolvimento de resistência, pois a proximidade permite às bactérias a realizar transferências de material genético dentro da comunidade (KANE-GILL et al., 2017). Mas há outros fatores que predispõe para os antibióticos tornarem-se ineficazes e beneficiam o surgimento de cepas resistentes, tais como aderência incipiente as boas práticas, uso exacerbado de antibióticos na agricultura, turismo global, saneamento básico precário, e conseqüente contaminação das vias hídricas, prescrição inadequada ou sobreprescrição de antibióticos de amplo espectro e baixa adesão a testes rápidos para guiar a prescrição (CHEN et al., 2019). Além disso, os usos de antibióticos de uso veterinário também contribuíram para a criação de cepas resistentes, principalmente de *Salmonella* sp., *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM), *Enterococcus* resistente à vancomicina, entre outros (WATKINS; BONOMO, 2020).

Todavia, a maioria dos antibióticos que são utilizados na medicina humana provém de microrganismos produtores de antibióticos que expõem outras espécies em seu ambiente local

a moléculas antimicrobianas (BLAIR et al., 2015). Com isso favorecem a seleção de espécies resistentes sob condições ambientais, além de favorecer o surgimento de resistência ou genes de imunidade nos organismos produtores (BALABAN et al., 2019). Embora isto seja um fenômeno natural, não é inócuo porque este reservatório de genes de resistência pode ser mobilizado e inclusive transferidos para patógenos que acometem humanos (RODRIGUES et al., 2018).

Enquanto durante o século XXI a resistência bacteriana encontrava-se mais limitada ao ambiente hospitalar, a mesma pode ser identificada em diversos ambientes e pode, inclusive, comprometer a saúde de indivíduos saudáveis, sendo que atualmente tenta-se contornar este problema através do uso de terapias associadas (MELO et al., 2020).

Do mesmo modo que há diversas classes de antibióticos, há também uma alta variabilidade dos mecanismos de resistência, que podem ser de dois tipos, intrínseca, também chamada de primária, ou ainda, adquirida ou secundária (ROSENBERG et al., 2018).

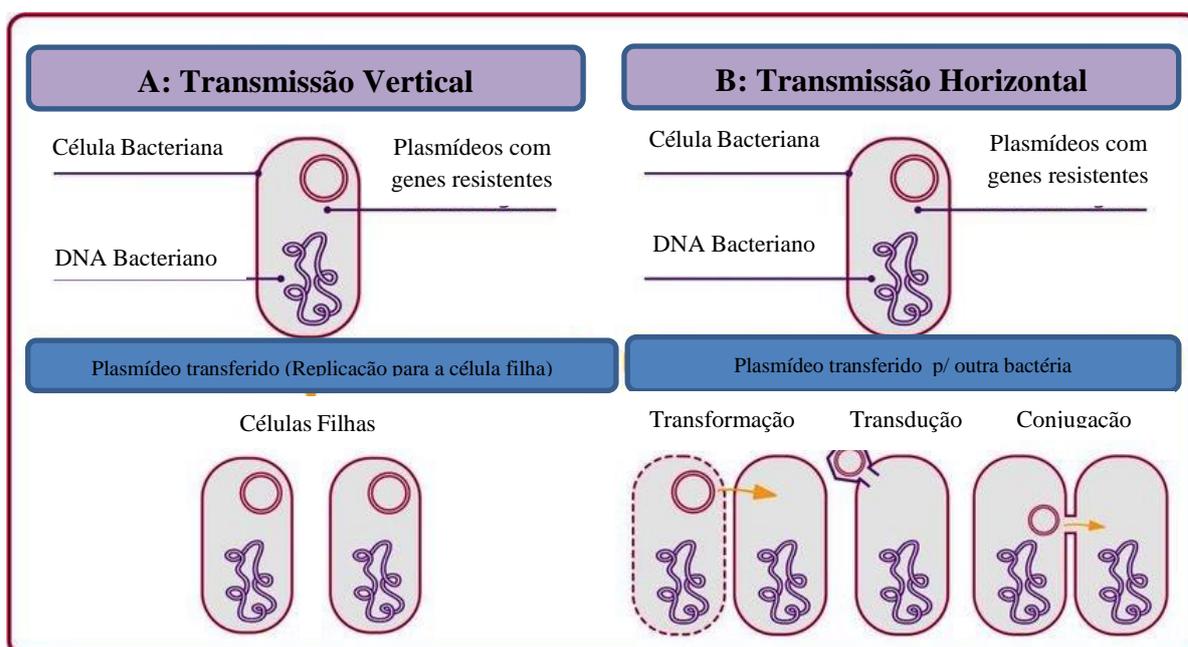
Na resistência primária, as bactérias possuem uma resistência natural contra uma ou mais classes de antibióticos, e na secundária, uma estirpe de bactéria, anteriormente susceptível, desenvolve a partir de mutação espontânea, ou aquisição de gene de outros microrganismos, a capacidade de se evadir da ação do fármaco (HOKKEN et al., 2019). A resistência se dá a partir de mutações espontâneas, estáveis, as quais são transmitidas verticalmente de geração a geração (ZACCHINO et al., 2017).

Ainda há a possibilidade de haver uma troca de material genético, genes de resistência, por transferência horizontal através de diferentes processos, como a conjugação, via plasmídios ou outro tipo de material genético móvel como integrons ou transposons (PÉREZ et al., 2017). Por transposição, que compreende a inserção aleatória de genes saltadores, transdução, processo que envolve a introdução de material genético a partir de um bacteriófago e transformação, que ocorre quando uma bactéria adquire material genético de outras bactérias que o liberaram no meio extracelular, o que ocorre por exemplo nos casos de lise celular (ROCA et al., 2015). Esses mecanismos permitem que uma bactéria possa adquirir uma resistência a um ou mais antibióticos sem ter estabelecido contato prévio com o fármaco (DA SILVA et al., 2019).

Uma vez adquirida a resistência, a pressão seletiva, expressa pelo uso de determinado antibiótico, faz com que as formas resistentes consigam sobreviver e se reproduzir, em detrimento das demais sendo que a característica é transmitida para as gerações futuras (BRITO et al., 2015).

Em resposta à emergência de resistência bacteriana, muitas pesquisas subsequentes se dedicaram ao refinamento de estruturas dos antibióticos já existentes. Assim, a primeira geração da penicilina (V) foi substituída por versões de segunda geração, como a meticilina e ampicilina, que mais adiante foram substituídas por moléculas de espectro estendido como piperacilina (ROSEMBERG et al., 2018). Outros estudos levaram a modificação semissintética das cefalosporinas sendo que a primeira geração, cefazolina, deu lugar a segunda com cefoxatina, e à terceira com ceftriaxona, sendo que atualmente já existem versões da quarta geração, cefipima (BALABAN et al., 2019). Já os macrolídeos, compostos totalmente naturais, como eritromicina, foi adaptada para darem origem a fármacos semi-sintéticos de segunda geração como azitromicina e claritromicina, e posteriormente aos denominados cetolídeos de terceira geração, tendo a telitromicina como exemplo (SILVA DUARTE et al., 2019).

**Figura 2.** Mecanismos de Resistência Bacteriana frente aos fármacos.



Fonte: SANSEVERINO et al., 2018. Adaptado pelo autor.

## 2.4 Agentes etiológicos fúngicos e a sua relação com a saúde.

Diferentemente das infecções bacterianas, infecções fúngicas tendem a ser oportunistas, e em condições normais, raramente comprometem a saúde de pessoas saudáveis, acometendo em sua maioria indivíduos imunocomprometidos, ou aqueles com doenças crônicas como câncer, asma ou transplantados, apresentam uma alta morbi-mortalidade, que pode variar, conforme tipo de fungo, entre 20-50% (HOOKEN et al., 2019; PERFECT; GHANNOUM, 2020). As micoses sistêmicas mais comuns são causadas por fungos do gênero *Candida*, sendo *C. albicans*, antes a mais prevalente, está perdendo espaço para *C. glabrata*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis* (COSTA DE OLIVEIRA; RODRIGUES, 2020).

Estima-se que infecções sistêmicas como candidíase possui uma mortalidade de 30-40%, e criptococose e aspergilose de 20-30% (CAMPOY; ADRIO, 2017). Fatores que influenciam na severidade do acometimento, incluem principalmente o tempo e a frequência de exposição (MOREIRA et al., 2017).

*C. albicans* é a espécie mais frequentemente isolada de infecções superficiais e invasivas em diversos sítios anatômicos e como causa de candidíase em todas as partes do mundo (ZACCHINO et al., 2017). É a espécie de *Candida* com maior conhecimento patogênico, devido à diversidade de fatores de virulência descobertos. Habitualmente se considera que a origem de *C. albicans* causadora de infecções seja a microbiota do trato digestório humano, como organismo comensal, porém, diversos casos têm sido relatados de forma horizontal (OLIVEIRA et al., 2020).

Infecções por *C. guilliermondii*, levedura haploide e comensal humana, ainda não são frequentes, porém é um agente de candidíase que vem sendo descrito como emergente, e muitos casos de infecção estão associados a onicomicoses, pacientes com câncer, neutropênicos, pacientes acometidos de cirurgias, transplantes, e em pacientes em tratamento intensivo (TAMURA et al., 2020).

*C. krusei* tem sido reconhecida como um patógeno fúngico resistente a um amplo repertório de antifúngicos, e muitos autores têm reportado um avanço em infecções por *C. krusei* entre pacientes que receberam terapia com fluconazol e anfotericina B (ROSEMBERG et al., 2018). Fenótipo de multirresistência exibido por *C. krusei* é um problema para o tratamento de pacientes em geral, principalmente grupos comprometidos, como neutropênicos, com hanseníase, com leucemia, HIV-positivo, dentre outros, e fungemias (RICARDO et al., 2020)

*C. parapsilosis* está associada a infecções por cateteres, com manifestações clínicas que incluem fungemias, endocardites, endoftalmites, artrites e peritonites, e estas infecções

usualmente ocorrem em associação a procedimentos invasivos ou dispositivos protéticos, e em alguns hospitais infantis (PERFECT; GHANNOUM, 2020). *C. parapsilosis* tem se tornado predominante em candidemias, sendo a espécie mais frequente em infecções na corrente sanguínea, sobretudo em neonatos, pacientes transplantados, associadas a cateteres, e pacientes que recebem nutrição parenteral e prévia terapia antifúngica (TÓTH et al., 2019).

*C. tropicalis* é a segunda ou terceira na causa de candidemias em adultos, especialmente em pacientes com linfoma, leucemia, complicações hematológicas malignas, diabetes mellitus e câncer (VIEIRA; NASCIMENTO, 2017). Em contraste, é raro encontrar esta espécie em neonatos, com colonização mucocutânea, porém, o potencial de transmissão nosocomial é considerado, e também se apresenta mais virulenta que *C. albicans* em pacientes com complicações hematológicas malignas e infecções disseminadas, portanto, com uma alta taxa de mortalidade (FAN et al., 2019).

## **2.5 Antifúngicos e Resistência Fúngica.**

Embora os estudos ainda foquem no desenvolvimento de antibacterianos, há um crescente interesse pelo desenvolvimento de novos antifúngicos, devido a sua alta morbimortalidade e o seu impacto elevado nos custos e o tempo prolongado das internações (BERTO et al., 2018). Apresentar dos antifúngicos eficazes tornaram-se mais difícil devido ao menor número de diferenças fisiológicas entre hospedeiro e fungo, por ambos serem eucariontes (SHARMA; CHOWDHARY, 2017). Por este motivo, deve-se buscar compostos que agem sobre proteínas, lipídeos, enzimas que possuem mínima similaridade com as humanas, e esta limitação explica o número menor de compostos antifúngicos que antibacterianos (GAURAV et al., 2020).

Os primeiros antifúngicos foram obtidos a partir de substâncias naturais, como no caso dos polienos e equinocandinas, embora tenha se observado a mudança para estudos com pequenas moléculas, capazes de interferir no metabolismo celular (GOUGHENOUR; RAPPLEYE, 2017). Até o presente momento mais de 1000 substâncias sintéticas estão sendo investigadas, porém sabe-se pouco ainda sobre os seus mecanismos de ação (ROSEMBERG et al., 2018).

São reconhecidas cinco classes de antifúngicos, azoles, echinocandinas, polienos e análogos de pirimidina, que são empregados tópicos ou sistemicamente, por via oral ou intravenosa, e apenas a classe das alilaminas é utilizado exclusivamente de maneira tópica (CAMPOY; ADRIANO et al., 2017), conforme apresentado no Quadro 3.

**Tabela 3.** Principais classes, composto e mecanismos de ação de antifúngicos.

Classe	Composto	Mecanismo de ação
Azoles	Fluconazole; Itraconazole; Voriconazole; Posaconazole; Isavuconazole; Ketoconazole.	Síntese de Ergosterol
Echinocandinas	Anidulafungina, caspofungina, micafungina	Biosíntese de 1,3 $\beta$ -glucano
Polienos	Amphotericin B; Nistatina, natamicina	Síntese de Ergosterol
Alilaminas	Terbinafina, naftifina	Biossíntese de Ergosterol
Análogos de Pirimidinas	flucitosina	Via de captação de pirimidina

Fonte: Hooken et al., 2019. Adaptado pelo autor.

Similar às bactérias, a frequência de infecções invasivas de origem fúngica e a resistência à medicação antifúngica, logo paralelamente o desenvolvimento de novas opções terapêuticas não acompanha essa tendência (GABARDI, 2016). Entre as drogas antifúngicas que mais receberam atenção são os compostos ativos sobre *C. albicans*, e outros do mesmo gênero como *C. tropicalis* e *C. glabrata* e bolores como *Aspergillus*, assim como o surgimento de linhagens multi-resistentes como já descritos para *C. auris* constituem uma potencial ameaça para a saúde pública (PERFECT; GHANNOUM, 2020).

Os mecanismos de resistência antifúngica se desenvolvem a partir de uma seleção natural do surgimento de características genéticas benéfica que se expressam através de adaptações fisiológicas aos compostos antifúngicos (MOREIRA et al., 2017). Essas adaptações dependem de processos como estabilidade genética, dinâmica populacional, plasticidade fenotípica, aneuploidia, heterocariontia, reprodução sexuada ou parasexual (REZENDE et al., 2017).

A plasticidade fenotípica é uma das principais responsáveis pela crescente resistência aos antifúngicos, e o fenômeno descreve a capacidade da célula de alterar seu metabolismo em resposta a mudanças nas condições, já que não são móveis e capazes de se evadir do ambiente desfavorável, contendo, por exemplo, compostos antifúngicos (BALABAN, 2019).

A expressão diferenciada do gene após exposição ao fármaco pode aumentar as chances de sobrevivência por meio da ativação de mecanismos compensatórios, dando ao

fungo tempo para gerar mutações de resistência, mantendo o crescimento e a reprodução (HOOKEN et al., 2019).

Em nível molecular, os fungos possuem três mecanismos principais para contornar a exposição ao antifúngico, os quais compreendem a diminuição da concentração efetiva da droga no meio intracelular, como bombas de efluxo, alteração do alvo da droga e a modificação da atividade metabólica para dispersar o efeito tóxico da droga (ROSEMBERG et al., 2018).

Outro mecanismo que dificulta a ação de fármacos é a capacidade de alguns fungos a formar biofilmes (MOREIRA et al., 2017). Estes se caracterizam por uma teia de polissacarídeos, carboidratos, proteínas e sinalizadores proteicos no meio extracelular que dificultam a capacidade de penetração do agente terapêutico, constituindo uma barreira de difusão (CAMPOY, ADRIO, 2017)

A resistência aos azoles é característica a quase todas as leveduras, de modo que a resistência é global (GABARDI, 2016). *Candida* spp. apresentam uma modificação no composto alvo das azoles, devido a uma mutação, onde embora o princípio ativo seja presente, não há afinidade (PERFECT; GHANNOUM, 2020).

### **3. OBJETIVO**

#### **3.1 Geral.**

- Avaliar a atividade antimicrobiana de plantas Amazônicas.

#### **3.2 Específicos.**

- Revisão de literatura de *Carapa guianensis* Aubl. (Andiroba): usos tradicionais, propriedades fitoquímicas e farmacologia.
- Avaliar a atividade antimicrobiana *in vitro* de extratos etanólicos de folhas e caules de plantas amazônicas.
- Determinar da concentração inibitória mínima e concentração microbicida mínima dos extratos com indicativo de atividade antimicrobia

### **REFERÊNCIAS**

ABEDINI, A. et al. In vitro antibacterial activity and phytochemical analysis of *Nicotiana tabacum* L. extracted in different organic solvents. **The Open Microbiology Journal**, v. 11, n. 4, p. 412-421, 2014.

ALMEIDA, J. E. S. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CIM) da oleorresina de copaíba. **Revista Uningá**, v. 57, n. 2, p. 12-22, 2020.

AMIN, C. E. et al. Fatores determinantes na infecção hospitalar por *Klebsiella pneumoniae* resistente a carbapenêmicos. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 5, p. 14320-14333, 2020.

BALABAN, N. Q. et al. Definitions and guidelines for research on antibiotic persistence. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 8, p. 441-448, 2019.

BALBI, M. et al. Castanha-do-pará (*Bertholletia excelsa* bonpl.): composição química e sua importância para saúde. **Visão Acadêmica**, v. 15, n. 2, p. 51-63, 2014.

BANDEIRA, P. N. et al. Metabólitos secundários de *Protium heptaphyllum* March. **Química Nova**, v. 25, n. 6, p. 1078-1080, 2002.

BERTO, C. et al. Bases of antifungal resistance: a commented review. **Revista UNINGÁ**, v. 55, n. 3, p. 52-71, 2018.

BLAIR, J. M. A. et al. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 52-41, 2015.

BRÍGIDO, H. P. C. et al. Atividade antimicrobiana de *Aspidosperma nitidum* Benth (Apocynaceae). **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 12, n. 10, p. 1-8, 2020.

BRITO, C. B. S. et al. The use of antibiotics and their relationship with multidrug-resistant bacteria in hospitals. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. 1-12, 2020.

BORGES, G. M. et al. Health transition in Brazil: regional variations and divergence/convergence in mortality. **Caderno de Saúde Pública**, v. 33, n. 8, p. 1-15, 2017.

CAMPOY, S.; ADRIO, J. L. Antifungals. **Biochemical Pharmacology**, v. 133, n. 15, p. 86-96, 2017.

CEDRIM, P. C. A. S. et al. Antioxidant properties of acai (*Euterpe oleracea*) in the metabolic syndrome. **Brazilian Journal Food Technology**, v. 21, n. 17, p. 1-7, 2018.

CHEN, Q. L. et al. Antibiotic Resistomes in Plant Microbiomes. **Trends in Plant Science**, v. 24, n. 6, p. 11-19, 2019.

COSTA DE OLIVEIRA, S.; RODRIGUES, A. G. *Candida albicans* Antifungal Resistance and Tolerance in Bloodstream Infections: The Triad Yeast-Host-Antifungal. **Microorganisms**, v. 8, n. 2, p. 1-19, 2020.

COSTA, J.C.; HOSCHEID, J. Perfil fitoquímico e avaliação da atividade antimicrobiana de extratos aquoso e etanólico de folhas de *Cecropia pachystachya*. **Revista Fitos**, v. 12, n. 2, p. 175-185, 2018.

COSTA TRINDADE, P. S. et al. Avaliação da Produção de Fitomassa e Sintomas de Deficiência na Cultura do Jambu [*Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen] Cultivado Sob Omissão de Macronutrientes e Ferro. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 3, n. 3, p. 1555-1571, 2020.

DA COSTA, A. L. P.; SILVA JÚNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45-57, 2017.

DA SILVA, E. L. et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenamase (kpc): bactéria multirresistente a antibióticos. **Revista Brasileira Interdisciplinar de Saúde**, v. 1, n. 1, p. 62-66, 2019.

DE SOUZA, H. P. et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, n. 10, p. 1-7, 2020.

DINIZ, A. M. M.; SANTOS, R. M. C. S. Frequency of *Escherichia coli* and *Klebsiella* spp. producing ESBL at University Hospital, in Manaus. **Journal of Epidemiology and Infection Control**, v. 9, n. 2, p. 129-133, 2019.

DRUMOND, S. N. et al. Identificação molecular de *Escherichia coli* diarreiogênica na Bacia Hidrográfica do Rio Xopotó na região do Alto Rio Doce. **Engenharia Sanitária Ambiental**, v. 23, n. 3, p. 579-589, 2018.

EKWANZALA, M. D. et al. Comparative genomics of vancomycin-resistant *Enterococcus* spp. revealed common resistome determinants from hospital wastewater to aquatic environments. **Science of The Total Environment**, v. 719, n. 1, p. 137-175, 2020.

ENDIMIANI, A. et al. The Evolving Role of the Clinical Microbiology Laboratory in Identifying Resistance in Gram-Negative Bacteria: An Update. **Infectious Disease Clinics**, v. 34, n. 4, p. 658-676, 2020.

ERDEM S. A. et al. Blessings in disguise: a review of phytochemical composition and antimicrobial activity of plants belonging to the genus *Eryngium*. **Journal of Faculty of Pharmacy Tehran University of Medical Sciences**, v. 23, n. 53, p. 15-36, 2015.

FAN, X. et al. Molecular mechanisms of azole resistance in *Candida tropicalis* isolates causing invasive candidiasis in China. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 885-891, 2019.

FAVORETO, R.; GILBERT, B. *Acmella oleracea* (L.) R. K. Jansen (Asteraceae) – Jambu. **Revista Fitos**, v. 5, n. 1, p. 83-91, 2010.

GABARDI, S. et al. Micafungin treatment and eradication of candiduria among hospitalized patients. **International Urology and Nephrology**, v. 48, n. 11, p. 1881-1885, 2016.

GAURAV, V. et al. Terbinafine Resistance in Dermatophytes: time to revisit alternate antifungal therapy. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 8, n. 15, p. 33-47, 2020.

GOMES MARQUES, W. P. et al. Medicinal plants used by riverside communities in the Amazon Estuary. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 74242-74261, 2020.

GONÇALVES, L. M. Ethnobotany of medicinal plants in the community of Macapazinho, Castanhal, Pará. **Cadernos de Agroecologia**, n. 13, n. 1, p. 1-6, 2018.

GOUGHENOUR, K. D.; RAPPLEYE, C. A. Antifungal therapeutics for dimorphic fungal pathogens. **Virulence**, v. 8, n. 2, p. 211-221, 2017.

HOKKEN, M. W. J. et al. Facilitators of adaptation and antifungal resistance mechanisms in clinically relevant fungi. **Fungal Genetics and Biology**, v. 132, n. 12, p. 103-254, 2019.

IGUCHI, A. et al. Genome evolution and plasticity of *Serratia marcescens*, an important multidrug-resistant nosocomial pathogen. **Genome biology and evolution**, v. 6, n. 8, p. 96-110, 2014.

KAGAN, I. A.; FLYTHE, M. D. Thin-layer Chromatographic (TLC) Separations and Bioassays of Plant Extracts to Identify Antimicrobial Compounds. **Journal of Visualized Experiments**, v. 85, n. 51, p. 1-8, 2014.

KAINZ, K. et al. Fungal infections in humans: the silent crisis. **Microbiology Cell**, v. 7, n. 6, p. 143-149, 2020.

KANE-GILL, S. L. et al. Clinical practice guideline: safe medication use in the ICU. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 9, p. 877-915, 2017.

LAWES, T. et al. Effects of national antibiotic stewardship and infection control strategies on hospital-associated and community associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections across a region of Scotland: a non-linear time-series study. **Lancet Infectious Diseases**, v. 15, n. 12, p. 1438-1449, 2015.

LIMA, F. L. O. et al. *Enterococcus* spp. resistant to vancomycin and its spread in infections in the hospital environment. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. 1-15, 2020.

LORENZONI, V. V. et al. Evaluation of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in a tertiary-level reference hospital in Rio Grande do Sul, Brazil. **Revista Sociedade Brasileira Medicina Tropical**, v. 50, n. 5, p. 685-688, 2017.

LUZ SANTOS, D. et al. Saberes tradicionais sobre plantas medicinais na conservação da biodiversidade amazônica. **Ciências em Foco**, v. 12, n. 1, p. 86-95, 2019.

MANGANELLI, L., et al. Estudo etnobotânico do uso de *Bixa orellana* L. (urucum) por agricultores do Extremo Sul da Bahia. **Revista Cubana Plantas Mediciniais**, v. 23, n. 3, p. 1-7, 2018.

MAO, R., et al. et al. Identification of seeds based on molecular markers and secondary metabolites in *Senna obtusifolia* and *Senna occidentalis*. **Botanical Studies**, v. 58, n. 43, p. 1-10, 2017.

MARTINS DA SILVA, B. J. et al. Medicinal plants from the Brazilian Amazonian region and their antileishmanial activity: a review. **Journal of Integrative Medicine**, v. 16, n. 4, p. 211-222, 2018.

MARTINS DE SOUZA, B. C. et al. Avaliação do teor de Cumarina e atividade antifúngica de frações de Óleo de Cumaru. **Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais**, v. 9, n. 6, p. 63-69, 2018.

MELO, R. C. et al. Gestão das intervenções de prevenção e controle da resistência a antimicrobianos em hospitais: revisão de evidências. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, n. 35, p. 1-10, 2020.

MENEGUELLI, A. Z. et al. Ethnopharmacological and botanical evaluation of medicinal plants used by Brazilian Amazon Indian community. **Interações**, v. 21, n. 3, p. 633-645, 2020.

MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE- MMA. Brasil. Biodiversidade. Disponível em :<https://www.gov.br/mma/pt-br/assuntos/biodiversidade>. Acesso em: 17 nov. 2020.

MORAES, L. L. C. et al. Ethno-knowledge of medicinal plants in a community in the eastern Amazon. **Revista de Ciências Agrárias**, v. 42, n. 2, p. 291-300, 2019.

MORAES DE SOUZA, A. A. et al. Study of quantification of phenolic compounds, evaluation of antioxidant and antimicrobial activities of the stem bark of the *Croton cajucara* BENTH. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 11, p. 1-23, 2020.

MOREIRA, L. S. et al. Estudo da resistência aos antifúngicos de leveduras isoladas de candidúrias de um hospital de médio porte. **Revista Univap**, v. 23, n. 43, p. 44-52, 2017.

NASCIMENTO, G. F. et al. Determination of total phenolic compounds and antioxidant activity of plant extracts: Cat's claw (*Uncaria tomentosa*); Indian Oli-Banum (*Boswellia serrata*); Gymnema (*Gymnema sylvestre*) and Artichoke (*Cynara scolymus*). **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 12, p. 96637-96656, 2020.

NAZ, R. et al. Antimicrobial activity, toxicity and anti-inflammatory potential of methanolic extracts of four ethnomedicinal plant species from Punjab, Pakistan. **BMC Complementary Alternative Medicine**, v. 17, n. 302, p. 2-13, 2017.

NGUYEN-VIET, H. et al. Reduction of antimicrobial use and resistance needs sectoral collaborations with a One Health approach: perspectives from Asia. **International Journal of Public Health**, v. 62, n. Suppl 1, p. 3-5, 2017.

OLIVEIRA, A. V. R. et al. *Candida albicans* um fungo oportunista. **Revista Saberes**, v. 14, n. 1, p. 1-11, 2020.

OLIVEIRA, D. R. et al. Estudo etnofarmacognóstico da saracura-mirá *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke, uma planta medicinal usada por comunidades quilombolas do Município de Oriximiná-PA, Brasil. **Acta Amazônica**, v. 41, n. 3, p. 383-392, 2011.

OLIVEIRA, V. A. et al. Aspectos atuais sobre a utilização da *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra) no tratamento da litíase renal. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 11, n. 15, p. 1-10, 2019.

OLIVEIRA SOUZA, C. et al. *Escherichia coli* enteropatogênica: uma categoria diarreio gênica versátil. **Revista Pan-Amazônica Saúde**, v. 7, n. 2, p. 79-91, 2016.

OPAS/OMS. Organização pan-americana da saúde/organização mundial da saúde. 2017. Disponível em: [http://www.paho.org/bra/index.php?option=com\\_content&view=article&id=5357:omspubli-ca-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticosurgentemente&itemid=812](http://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:omspubli-ca-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticosurgentemente&itemid=812). Acesso em: 09 de agosto de 2020.

PADMINI, N. et al. Extended spectrum  $\beta$ -lactamase producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: critical tools for antibiotic resistance pattern. **Journal Basic Microbiology**, v. 57, n. 6, p. 460-470, 2017.

PANG, F. et al. Factors associated to prevalence and treatment of carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections: a seven years retrospective study in three tertiary care hospitals. **Annals Clinical Microbiology Antimicrobials**, v. 17, n. 1, p. 13, 2018.

PEREIRA, V. C. et al. Characterization of the clonal profile of MRSA isolated in neonatal and pediatric intensive care units of 148 a University Hospital. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 13, n. 1, p. 50-57, 2014.

PÉREZ, D. Q. Resistencia antimicrobiana: evolución y perspectivas actuales ante el enfoque "Una salud". **Revista Cubana de Medicina Tropical**, v. 69, n. 3, p. 1-17, 2017.

PERFECT, J. R.; GHANNOUM, M. Emerging Issues in Antifungal Resistance. **Infectious Disease Clinics**, v. 34, n. 4, p. 921-943, 2020.

PERNA, T. D., et al. Prevalence of hospital infection with the bacteria *Klebsiella* in an Intensive Care Unit. **Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica**, v. 13, n. 2, p. 119-123, 2015.

PIRES, L. K. S. et al. O uso de plantas da Amazônia na produção de bioprodutos para tratamentos de pele. **Revista Investigação Biomédica**, v. 9, n. 1, p. 78-88, 2017.

PIRES, L. O. et al. Etnobotânica aplicada à seleção de espécies nativas amazônicas como subsídio à regionalização da fitoterapia no SUS: município de Oriximiná – PA, Brasil. **Revista Fitos**, v. 13, n. 4, p. 1-21, 2020.

REMPEL, C. et al. Effect of the cream based on *Croton lechleri* Müll. Arg. in the treatment of diabetic patients ulcers: a case study. **Cadernos UniFOA**, v. 15, n. 44, p. 1-15, 2020.

REZENDE, C. et al. Mecanismos de ação aos Antifúngicos. **Revista Unifev: ciência & tecnologia**, v. 2, n. 3 p. 311-316, 2017.

RIBEIRO, D. A. et al. Potencial terapêutico e uso de plantas medicinais em uma área de Caatinga no estado do Ceará, nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 16, n. 4, p. 912-930, 2014.

RICARDO, E. et al. Mechanisms of Acquired In Vivo and In Vitro Resistance to Voriconazole by *Candida krusei* following Exposure to Suboptimal Drug Concentration. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 64, n. 4, p. 1-6, 2020.

ROCA, I. et al. The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. **New Microbes New Infect**, v. 6, n. 15, p. 22-29, 2015.

ROCHA, A. N. et al. Assessment of different biological capacities of *Aspidosperma excelsum* Benth. **Journal of Multidisciplinary Engineering Science and Technology**, v. 6, n. 1, p. 9384-9390, 2019.

RODRIGUES, T. S. et al. Bacterial Resistance to Antibiotics in The Intensive Therapy Unit: Integrative Review. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, n. 13, p. 1-17, 2018.

ROSA, J. L. et al. Características da *Escherichia coli* Enterohemorrágica (EHEC). **Revista Acadêmica do Instituto de Ciências da Saúde**, v. 2, n. 1, p. 66-78, 2016.

ROSENBERG, A. et al. Antifungal tolerance is a subpopulation effect distinct from resistance and is associated with persistent candidemia. **Nature Communication**, v. 9, n. 15, p. 1-14, 2018.

RUBIN, I. M. C. et al. Association between vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* colonization and subsequent infection: a retrospective WGS study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 3, n. 16, p. 35-54, 2020.

SANSEVERINO, I. et al. State of the Art on the Contribution of Water to Antimicrobial Resistance. **Joint Research Center Technical Reports**, v. 1, n. 1, p. 1-108, 2018.

SANTOS, A. B.; RIBEIRO-OLIVEIRA, J. P.; CARVALHO, C. M. Sobre a botânica, a etnofarmacologia e a química de *Calycophyllum spruceanum* (Benth.) Hook. f. ex K. Schum. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 1, p. 383-389, 2016.

SANTOS, D. L. et al. Saberes tradicionais sobre plantas medicinais na conservação da biodiversidade amazônica. **Ciências em Foco**, v. 12, n. 1, p. 86-95, 2019.

SANTOS VIANA, C. A. et al. **Plantas da Amazônia: 450 espécies de uso geral**. Universidade de Brasília, EBook, p. 377-384, 2011.

SHANE, A. L. et al. Methicillin-resistant and susceptible *Staphylococcus aureus* bacteremia and meningitis in preterm infants. **Pediatrics**, v. 129, n. 4, p. 14-22, 2012.

SHARMA, C.; CHOWDHARY A. Molecular bases of antifungal resistance in filamentous fungi. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 50, n. 5, p. 607-616, 2017.

SILVA DUARTE, S. M. et al. Systematic Review of Resistance and Pharmacodynamics of Antibiotics. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 21476-21489, 2019.

- SOARES DA SILVA, T. L. et al. Knowledge on medicinal plant of traditional communities in Viseu/Pará: appreciation and conservation. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 14, n. 3, p. 72-83, 2019.
- SOUSA, R. L. et al. Óleo de andiroba: extração, comercialização e usos tradicionais na comunidade Mamangal, Igarapé-Miri, Pará. **Biodiversidade**, v. 18, n. 1, p. 68-81, 2019.
- SPRENGER, L. K. et al. Efeito acaricida in vitro do extrato hidroalcoólico de *Himatanthus sucuuba* contra *Rhipicephalus microplus*. **Archives of Veterinary Science**, v. 21, n. 2, p. 64-74, 2016.
- TAMURA, A. et al. *Candida guilliermondii* induced chorioretinitis in a patient with eating disorder. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 26, n. 11, p. 1129-1136, 2020.
- TÓTH, R. et al. *Candida parapsilosis*: from Genes to the Bedside. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 32, n. 2, p. 1-38, 2019.
- TRINDADE, R. C. S. et al. Estudo farmacobotânico das folhas de *Aspidosperma excelsum* Benth. (Apocynaceae). **Revista Fitos**, v. 10, n. 3, p. 220-372, 2016.
- URQUHART, C. et al. Antibiofilm activity of cumarina front *Pseudomonas aeruginosa*. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 77261-77268, 2020.
- VAISBICH, M. H. Síndrome Hemolítico-Urêmica na infância. **Jornal Brasileiro Nefrologia**, v. 36, n. 2, p. 208-220, 2014.
- VALLE JÚNIOR, D. L. et al. Layer Chromatography-Bioautography and Gas Chromatography-Mass Spectrometry of Antimicrobial Leaf Extracts from Philippine Piper betl L. against Multidrug-Resistant Bacteria. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 6, n. 15, p.1-7, 2016.
- VANDAL J. et al. Antimicrobial activity of natural products from the flora of Northern Ontario. **Pharmaceutical Biology**, v. 53, n. 6, p. 800-806, 2015.
- VÁSQUEZ, S. P. F. et al. Etnobotânica de plantas medicinais em comunidades ribeirinhas do Município de Manacapuru, Amazonas, Brasil. **Acta Amazônica**, v. 44, n. 4, p. 457-472, 2014.
- VENTOLA, C. L. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. **P&T: a peer-reviewed journal for formulary management**, v. 40, n. 4, p. 277-83, 2015.
- VIEIRA, F.; NASCIMENTO, T. Resistência a fármacos antifúngicos por *Candida* e abordagem terapêutica. **Revista Portuguesa Farmacoterapia**, v. 9, n. 1, p. 161-168, 2017.
- VIEIRA JUNIOR, G.M. et al. Resina de *Protium heptaphyllum*: Isolamento, caracterização estrutural e avaliação das propriedades térmicas. **Química Nova**, v. 28, n. 2, p. 183-187, 2005.
- WANZELER, A. M. V. et al. Therapeutic effect of andiroba oil (*Carapa guianensis*Aubl.) against oral mucositis: an experimental study in golden Syrian hamsters. **Clinical Oral Investigations**, v. 22, n. 5, p. 2069-2079, 2018.

WATKINS, R. R.; BONOMO, R. A. The Ongoing Challenge of Antimicrobial Resistance. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 34, n. 4, p. 649-944, 2020.

WEISER, J. N.; FERREIRA, D. M. *Streptococcus pneumoniae*: transmission, colonization and invasion. **Nature Reviews Microbiology**, v. 16, n. 32, p. 355-367, 2018.

WUNDERINK, R. G. et al. Linezolid in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* nosocomial pneumonia: a randomized, controlled study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 54, n. 5, p. 621-629. 2012.

YANG L. et al. Response of plant secondary metabolites to environmental factors. **Molecules**, v. 23, n. 4, p. 2-26, 2018.

YAPAR, N. Epidemiology and risk factors for invasive candidiasis. **Therapeutics and Clinical Risk Management**, v. 10, n. 15, p. 95-105, 2014.

ZACCHINO, S. A., et al. Plant phenolics and terpenoids as adjuvants of antibacterial and antifungal drugs. **Phytomedicine**, v. 37, n. 44, p. 27-48, 2017.

## CAPÍTULO I

***Carapa guianensis* Aubl. (Andiroba): Traditional uses, phytochemical properties and pharmacology**

Artigo submetido à revista Journal of Ethnopharmacology, Qualis A2 (novo qualis).

Paulo Roberto Pires de Souza Júnior<sup>1</sup>; Geysel Souza Santos, Leila Priscila Peters<sup>1,2</sup>, Clarice Maia Carvalho<sup>1,2</sup>; Waldireny Rocha Gomes<sup>3</sup>.

1 Programa de Pós-graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para Amazônia, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

2 Centro de Ciências Biológicas e da Natureza, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

3 Instituto de Saúde e Biotecnologia -ISB, Universidade Federal do Acre, Coari, Amazonas, Brasil.

## **ABSTRACT**

Amazonia hosts the highest biodiversity on the planet, including plant species. Thus, it is a rich source of natural plant compounds with medicinal potential and properties. Among the plants of interest is andiroba, *Carapa guianensis*, a tree species endemic to the neotropical region, and the traditional medicine indicates diverse usage of various parts of the plant. In this respect, the aim of this work was to carry out a review about the ethnopharmacological and phytochemical properties and biological activities that have been reported for *C. guianensis*. The search for articles was conducted on Pubmed, Lilacs, Science Direct and Google Scholar database, and the selected articles were those published between 1992-2019. There are diverse usages for *C. guianensis*, the seed oil being the most used plant part. Traditional use employs antileishmanial, antibiotics, antifungal, antiparasitic, analgesic and anti-inflammatory andiroba components. Several studies identified a great number of chemical compounds, which vary according to the plant part analyzed, such as tetranortriterpenoids, carapanolides, andirolides and guianolides, with potential antioxidant and anti-inflammatory properties. Thus, this review revealed the pharmacological potential of this plant species with scientific evidences that support their traditional use.

Keywords: Oil; limonoids; anti-inflammatory; antioxidant.

## **INTRODUCTION**

One of today's greatest challenges is to link the principles of preservation biology with rational exploration of native species. Thus, research efforts are increasingly aligned with the use of non-wood products for food, medicine, fiber and biofuel production (DA COSTA MORAES et al., 2019).

Amazonia, with its wide species biodiversity and richness, led the pharmaceutical and cosmetic industries to recognize its potential, and in the search for new bioactive principles, the medicinal plants already known by locals usually serve as the basis for scientific investigations (BURLANDO; CORNARA, 2017).

People's limited access to industrialized medicines has contributed to maintain the traditional knowledge alive and valued. It is estimated that in local markets in the Amazon region, 16-251 plant species with medicinal properties can be found (LIMA et al., 2016).

A plant that is traditionally used in Amazonia and of interest of researchers is *Carapa guianensis*, commonly known as andiroba, a species with a wide geographic distribution, occurring naturally in South America's tropical forests, and in the French Guiana, Venezuela, Ecuador, north of Central America and the Caribbean, Colombia, Peru and Trinidad-Tobago (HENRIQUES; PENIDO, 2014) countries. In Brazil, *C. guianensis* can be found endemically in the Amazon Region, in the states of Amazonas, Acre, Maranhão and Pará, as well as in some regions in northern Bahia (KLIMAS et al., 2007).

This study aimed to carry out a literature review on the traditional use, phytochemical properties and biological activities reported for the Amazon plant species *Carapa guianensis*.

## **METHODOLOGICAL REVIEW**

### **Search strategy**

Articles indexed and obtained from the search platforms, Scielo, Pubmed, Lilacs, Science Direct and Google Scholar were used. The keywords “*Carapa guianensis*”, “andiroba” were used for the search, and articles from 1992-2020 that addressed themes of traditional use, phytochemistry and pharmacological activity were included.

### **Data extraction**

Data extraction was done by reading abstracts of articles found through descriptors that addressed the “traditional use, part of the plant, form of use” of *Carapa guianensis*. Where applicable, the information collected from the selected articles included the name of the authors, biological part of the plant, compounds isolated from the plant, biological and pharmacological activity performed by any of the parts of plant extract extracts, the fraction of isolate used for biological activity/ pharmacological, experimental technique, concentration at which the experiment was conducted and data related to toxicity studies. Data were collected in an Excel spreadsheet and later modified according to the format of the current publication.

## **RESULTS AND DISCUSSION**

### **Botanical classification**

*Carapa guianensis* is a perennial tree of the family Meliaceae, subfamily Swietenioideae, which can reach up to 20-30 m in height and 1.2 m in trunk diameter, and is found throughout the Amazon region and southern Bahia (BURLANDO; CORNARA, 2017).

Due to sympatry and morphological similarities, other species of the genus *Carapa*, *C. procera*, can be mistaken for *C. guianensis* (NARDI et al., 2016). In general, the genuine *C. guianensis* (Figure 1 a) produces larger, heavier fruits and a greater number of seeds. Differences in flowers and in seedling characteristics can also be observed (PLOWDEN, 2004; STEFANO, 2015).

The cylindrical and thick trunk is covered by a fissured, scaly-looking bark of grayish-brown color (BOUFLER, 2004). The leaves of *C. guianensis* are compound, paripinnate, alternate, and have tips that can be elliptical or lanceolate (PEREIRA; TONINI, 2012). They can reach a size ranging from 80-110 cm in length, are composed of 12-18 units, glabrous, peninervous, dark green leaflets of 5-9 pairs with a flat or slightly raised midrib on the adaxial surface, and secondary veins of 9 to 12 pairs, straight, parallel, with short to moderate intersecondary veins, as well as oblique, obscure tertiary veins (Figure 1 b) (LORENZI, 1992).

Inflorescence of *C. guianensis* is of the axillary panicle, or thyrses type, comprising small flowers, 8-mm maximum length, sessile or subsessile, glabrous, sub-globose in shape, of white or cream color (Figure 1 c) (FERRAZ et al., 2002). Andiroba flower is 4-merous, that is, it has multiples of 4 (4 sepals, 8 petals and 16 stamens) (Figure 1 d) (BARROS et al., 2012). Inflorescences of 30cm in length appear at the branch extremities, and flowering of this species occurs asynchronously for a long period, which generally does not allow for self-pollination (WANZELER, 2018).

The fruit of *C. guianensis* varies from yellow-brown to grayish color, 5-11 cm in diameter, it has a globose to sub-globose shape and its capsule shelters 4-12 brown seeds, which are angular in shape due to the compression process in the interior of the fruit (Figure 1 e). This fruit can be dehiscent or not, but usually opens up when it falls to the ground (Figure 1 f) (SOUSA et al., 2019). Table 1 shows the taxonomic classification of *C. guianensis*.

**Table 1.** Taxonomic classification of *C. guianensis*.

<b>Reino</b>	Plantae
<b>Phylum</b>	Tracheophyta
<b>Class</b>	Magnoliopsida
<b>Order</b>	Sapindales
<b>Family</b>	Meliaceae
<b>Genus</b>	<i>Carapa</i>

---

**Species***Carapa guianensis*

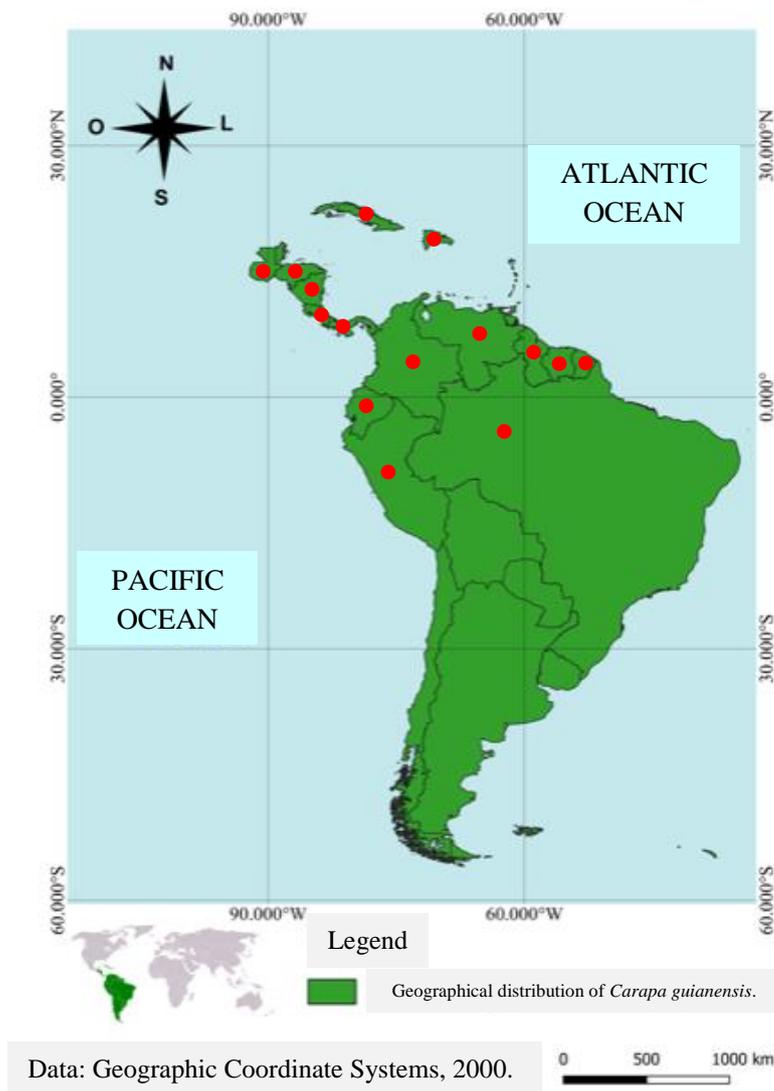
---



**Figure 1.** *Carapa guianensis*. a. Adult individual; b. Leaves; c. Inflorescence; d. Flower; e. Fruit; f. Seed.

### **Geographic Distribution**

*Carapa guianensis* was first recorded in Guianese territory by Aublet in 1775, and is an evergreen tree species largely distributed, which extends from northern Central America and the Caribbean to the southern region of the Amazon Forest (Figure 2), and is found in numerous countries, including French Guiana, Guyana, Trinidad, Nicaragua, Venezuela, Ecuador, Colombia, Peru, Suriname, Cuba, Dominica, Dominican Republic, Guadeloupe, Grenada, Martinique, Belize, Costa Rica, Guatemala, Honduras, Panama and Tobago (KENFACK, 2011; HENRIQUES; PENIDO, 2014).



**Figure 2.** Geographical distribution of *Carapa guianensis*.

Although *C. guianensis* can grow in dry land, it is more commonly found in *igapó* areas (blackwater flooded forests) and along riversides, in floodplains (NARDI et al., 2016). Due to its easy adaptation to tropical climates in other regions of the world, today it can also be found, as an exotic species, in South Africa and India (DA SIVA et al., 2009).

Its widespread geographical distribution as well as the regional and linguistic characteristics of local populations have contributed to the diverse names that *C. guianensis* received. Among the common names, we can cite: *andiroba* (crabwood), *andirova*, *iandiroba*, *male andiroba*, *andiroba-mansa*, *tangar*, *carapa*, *carapinha*, *cedro-macho* (male cedar), *tangaré*, *guinokrappa*, *caraba*, *igapo andiroba*, *red andiroba*, *mandiroba*, *mogno brasileiro*

(Brazilian mahogany), *purga de Santo Ignácio and andiroba-saruba* (MARQUES et al., 2016; INOUE et al., 2018).

### Traditional / Ethnopharmacological use

Due to its high plasticity and red color, *C. guianensis* timber is highly appreciated and widely used in the construction of houses, canoes and furniture (NARDI et al., 2016; BURLANDO; CORNARA, 2017).

Other parts of the plant, as well as their derivatives, are often used by Amazonia' local people in traditional medicine, either alone or combined with other plant drugs, for therapeutic purposes against several diseases (OLIVEIRA et al., 2018).

Table 2 presents summaries of medicinal properties attributed to *C. guianensis*, according to the plant part, traditional usage and form of use.

**Table 2.** Plant part, Traditional usage and Form of use de *Carapa guianensis*.

Plant part	Traditional usage	Form of use	Reference
Stem	Anti-inflammatory	Infusion	Hammer; Johns, 1993
	Healing	Infusion	Lima Silva, 2002
	Antipyretic	Infusion	Tavares, 2005
	Repellent	Infusion	Ferrari et al., 2007
	Analgesic	Infusion	Gomes, 2010
	Anti-bacterial	Infusion	Almeida, et al., 2012
	Antiviral	Infusion	Prophiro et al., 2012
	Diarrhea	Infusion	Vásquez et al., 2014
	Antiparasitic	Infusion	Oliveira et al., 2020
Leaf	Respiratory disorders	Infusion	Cassino, 2010
	Healing	Infusion	Linhares et al., 2014
	Antiparasitic	Infusion	Silva Leandro et al., 2017
	Anti-inflammatory	Infusion	Queiroz, 2019
	Anti-bacterial	Infusion	Sacramento, et al., 2019
Seed	Gastritis	Oil	Lara Pinto, et al., 2013
	Diabetes	Oil	Cajaíba, et al., 2016
	Healing	Oil	Barreto da Silva et al., 2017
	Anti-inflammatory	Oil	Furtado Santos et al., 2018
	Swelling in the body	Oil	Leal, et al., 2019
Flower	Repellent	Oil	Andrade, 2001
	Antimicrobial	Infusion	Pessoa, 2009
	Analgesic	Infusion	Gomes, 2010
	Anthelmintic	Infusion	Carvalho, 2011

So, tea made from leaves is used against inflammations and to accelerate wound healing, and fresh or dried bark is also used for this purpose (PENIDO et al., 2006; SOUSA et al., 2019).

The oil mixed with ash and cocoa husk is used as a repellent and insecticide (FERRARI et al., 2007; PARREIRA et al., 2018). The oil is still used against ticks, fleas, larvae, lice, scabs and insect bites (BARROS et al., 2012; ROMA et al., 2015). The fruit is used by some insects as an oviposition medium and for the nutrition of larvae until they reach the adult stage, and also for the treatment of wounds and therapeutic massages (ROSA et al., 2013; SILVA et al., 2015; ARAÚJO et al., 2017).

Additionally, *C. guianensis* has an antiviral (PROPHIRO et al., 2012), antibacterial (SILVA; ALMEIDA, 2014), antiparasitic (MIRANDA-JÚNIOR et al., 2012; OLIVEIRA et al., 2018), healing (NAYAK et al., 2010; BRITO et al., 2013), antioxidant (ARAÚJO-LIMA et al., 2018) and antiallergic (HENRIQUES; PENIDO, 2014) property.

Traditionally, andiroba seed oil is used by people living along rivers as a fuel for lamps, as furniture polish, as well as solvent for dyes and, when mixed with cocoa husk, to make soap used to treat skin infections (SILVA; ALMEIDA, 2014). The seed oil has also been reported as having several medicinal properties, such as anti-inflammatory, analgesic, antitumoral, antirheumatic action, to treat bruises, swelling, diabetes, psoriasis, as a repellent and also for veterinary purposes, being effective against ticks, mosquitoes, fleas, lice and scab, and also for cosmetic and healing purposes (SAKAMOTO et al., 2014, BURLANDO; CORNARA et al., 2017)

In addition, the pure oil is used to make *lambedor*, a popular “syrup”, mixed with bee honey, lemon, orange, *sebo de holanda* (animal tallow), castor oil and salt, largely used to treat respiratory problems, flu syndrome, dry or productive cough, sinusitis and pharyngitis (SOUSA et al., 2019).

In addition to the seed oil, the oil from flower also has healing and repellent properties. (ANDRADE et al., 2001).

### **Chemical compositions of the species**

The literature describes a great number of chemical compounds already isolated from *C. guianensis*, and understanding the plants’ chemical constitution involves an interaction between the microorganisms and the metabolite classes present in the plants, and due to the great diversity of compounds, phytochemical testing is essential to verify the presence of such compounds and their effects (SOARES et al., 2016).

With respect to the composition of the leaves, trunk and root of *C. guianensis*, all parts of this plant have, to some degree, phenols, tannins and saponins (AMORIM et al., 2020). In general, there is a low prevalence of saponins, and tannin and phenol concentrations

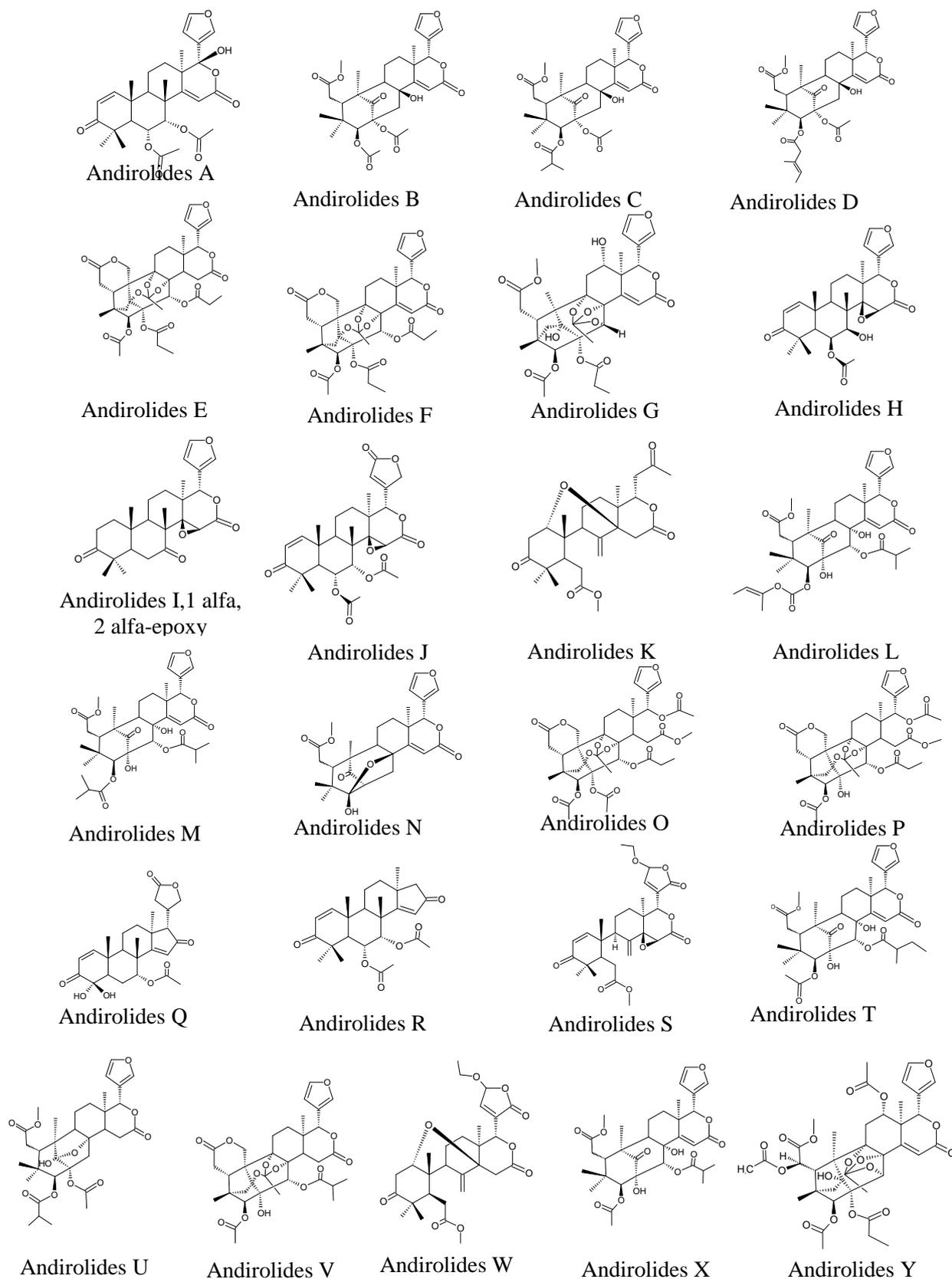
are more commonly found in the root. In addition to these three components, average contents of steroids and triterpenoids were also observed (OLIVEIRA et al., 2018). The flowers and leaves are rich in cyclic sesquiterpenes, such as bicyclogermacrene, germancrene B, D and alpha-tubulin (KLAUCK et al., 2015)

The bark of *C. guiananensis* is rich in phenols, tannins and anthraquinones (SILVA; ALMEIDA, 2014). Among the diverse medicinal properties of phenols, we can cite the antioxidant activity, which contributes to prevent cardiovascular diseases, neoplasia and neurological diseases, as well as anti-inflammatory and antiplatelet aggregation properties (JESUS et al., 2017). Tannins, in turn, in addition to being an antioxidant, can also exert some antibacterial activity on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* (NASCIMENTO et al., 2019).

The main components of *C. guiananensis* oil are fatty acids with limonoids and phytosteroids (JESUS et al., 2017). Studies carried out to determine the phytochemical composition of andiroba oil indicate oleic acid (46.8% - 55.35%) as the main component, followed by palmitic acid (37.95% - 39%) and linoleic acid (4.21%) (LUZ et al., 2019). In smaller proportions, the oil contains small quantities of myristic, stearic and palmitoleic acid and alpha-cubalene, in addition to squalene, stigmasterol and phytosterol (PORFÍRIO-DIAZ et al., 2020). In even smaller quantities, other compounds were identified such as triterpenes, flavonoids (naringenin), coumarin (scopoletin), benzoic acid derivatives, and long-chain fatty acids (BURLANDO; CORNARA, 2017).

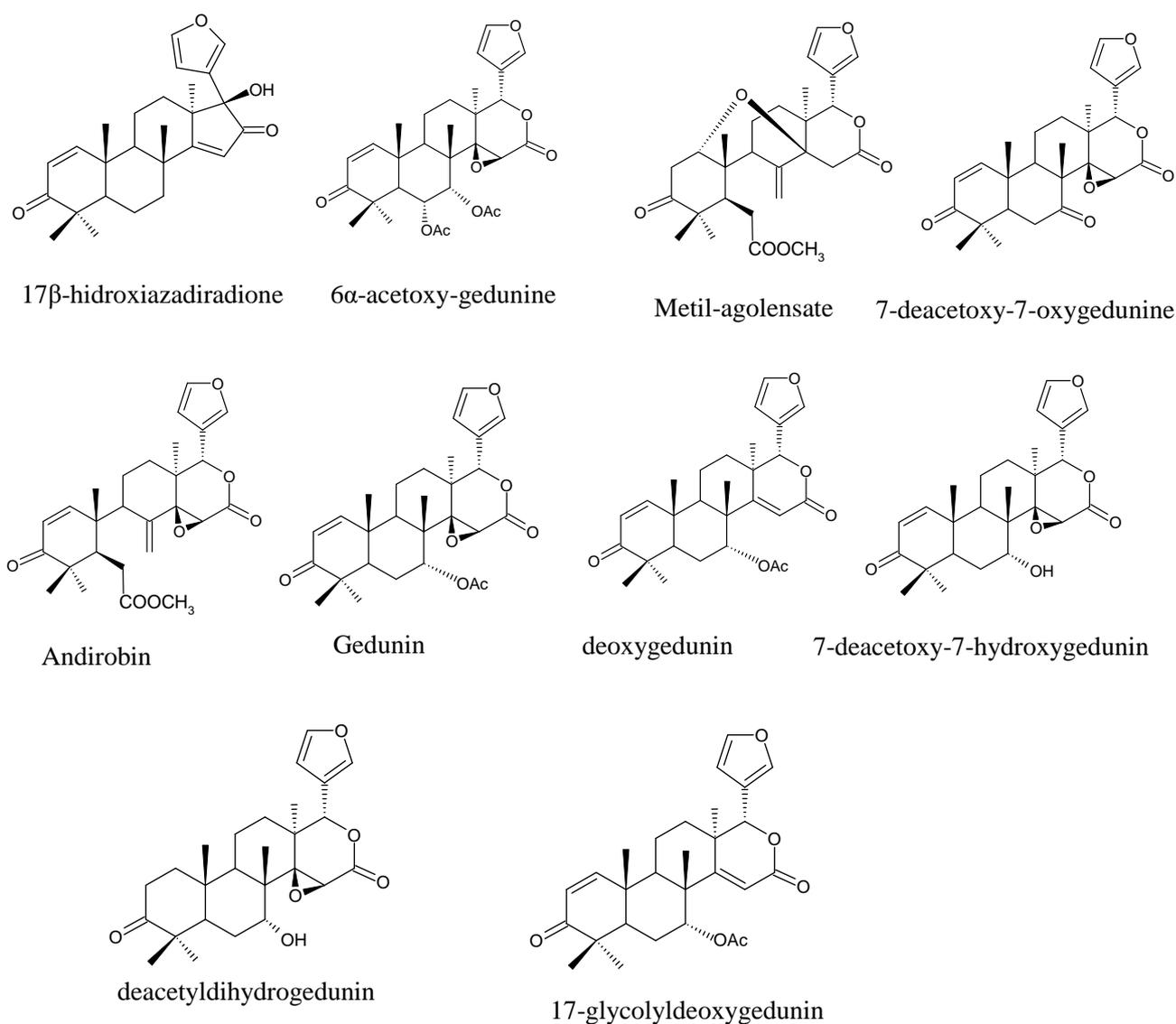
The oil from *C. guiananensis* flower is traditionally used as a repellent, antimalarial, antiallergic and analgesic substance. The following chemical compounds were isolated from this flower: andirolides A-G, H-P and Q-V, carapanolides A and B, guianolides A and B and carapanolides CJ and TX (MIYAKE et al., 2015).

In addition, the seeds and other parts of *C. guiananensis* contain compounds, the limonoids, which confer a bitter taste to the plant. This property gave rise to the name of the plant, andiroba, which refers to its bitter property (IGUCHI et al., 2017). Among the limonoids, tetranortriterpenoids are secondary metabolites often found in representatives of the Meliaceae family (OLIVEIRA et al., 2018). Limonoids can be divided into 4 subclasses: tetranortriterpenoid, carapanolides, andirolides and guianolides A and B, and also a newly discovered type of the non-fragmaline limonoid type, the carapanosines (MARQUES et al., 2016) (Figure 3).



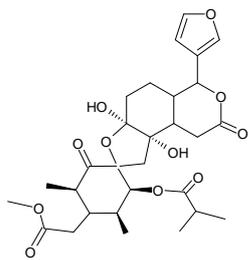
**Figure 3.** Main bioactive phytochemical compounds identified in *Carapa guianensis* – andirolides.

Fonte: Marques et al., 2016.

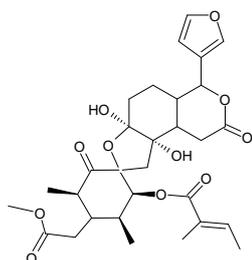


**Figure 4.** . Main bioactive phytochemical compounds identified in *Carapa guianensis* – tetranortriterpenoid.

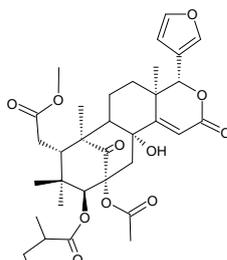
Fonte: Marques et al., 2016; De Silva Oliveira et al., 2018.



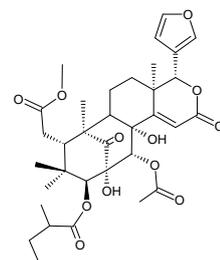
Carapanolides A



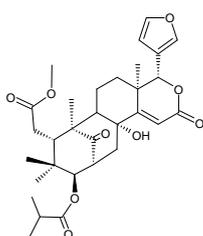
Carapanolides B



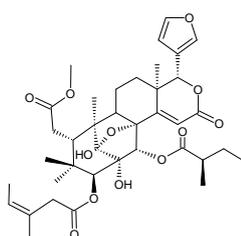
Carapanolides C



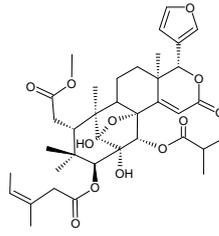
Carapanolides D



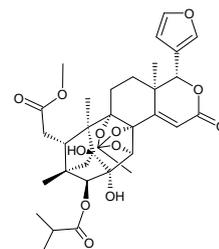
Carapanolides E



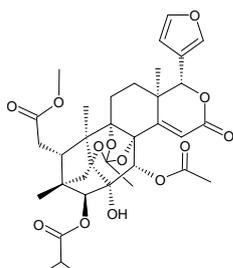
Carapanolides F



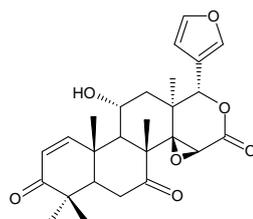
Carapanolides G



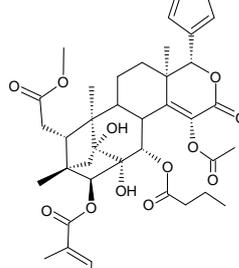
Carapanolides H



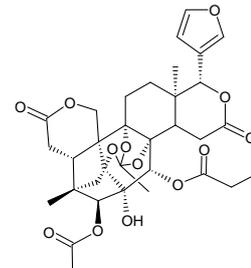
Carapanolides I



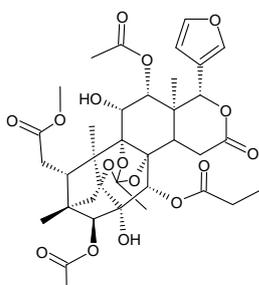
Carapanolides J



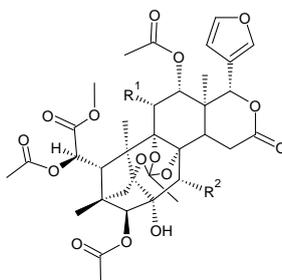
Carapanolides K



Carapanolides L



Carapanolides M



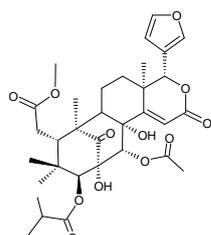
Carapanolides U

Carapanolide N:  $R_1=OAc$ ,  $R_2=2\text{-methylpropanoyl}$

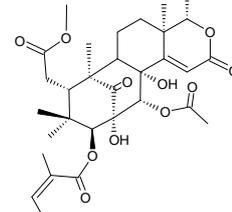
Carapanolide O:  $R_1=OH$ ,  $R_2=2\text{-methylpropanoyl}$

Carapanolide P:  $R_1=OH$ ,  $R_2=propanoyl$

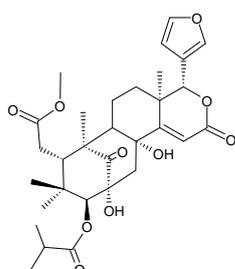
Carapanolide Q:  $R_1=H$ ,  $R_2=propanoyl$



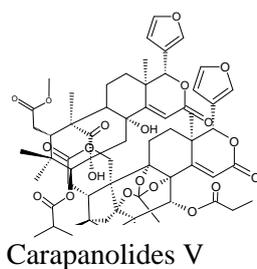
Carapanolides R



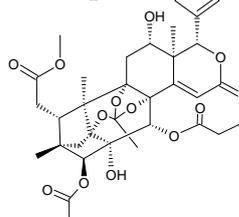
Carapanolides S



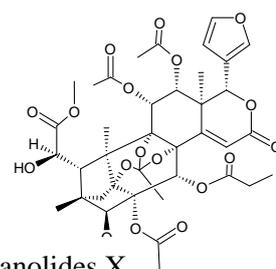
Carapanolides T



Carapanolides V



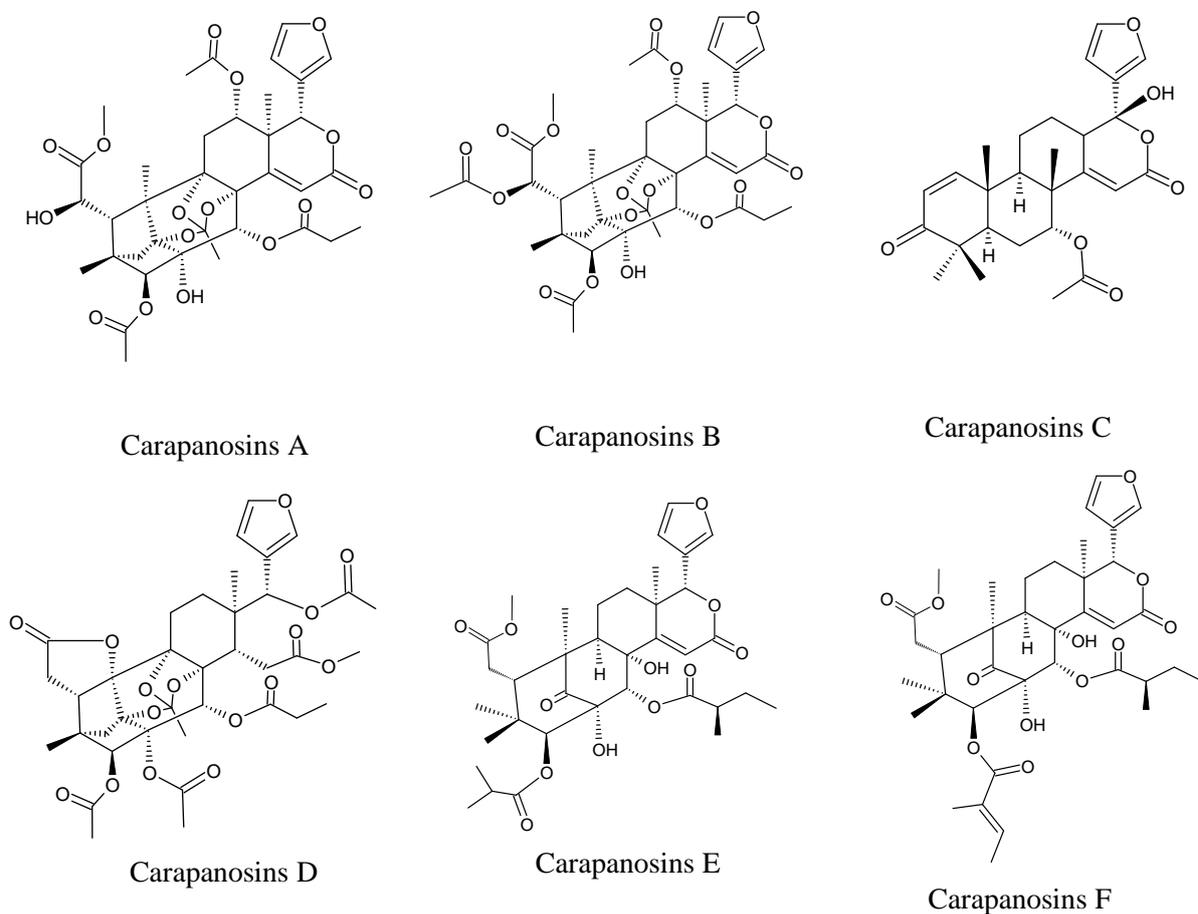
Carapanolides W



Carapanolides X

**Figure 5.** Main bioactive phytochemical compounds identified in *Carapa guianensis* – carapanolides.

Fonte: Marques et al., 2016.



**Figure 6.** Main bioactive phytochemical compounds identified in *Carapa guianensis* – carapanosins.

Fonte: Higouchi et al., 2017; Takanobu Inoue et al., 2018.

Table 3. Main classes of chemical compounds identified in *Carapa guianensis*.

Class	Subclass	Reference
Limonoids	Tetranortriterpenoid	
	deoxygedunine	Ninomiya et al., 2016
	7-deacetoxy-7-hydroxygedunine	Sakamoto et al., 2014
	deacetyldihydrogedunine	Marques et al., 2016
	andirobin	Pereira, 2018
	gedunin	Oliveira et al., 2018
	17-glycolyldeoxygedunine	Marques et al., 2016
	11 $\beta$ -hydroxygedunine	Tanaka et al., 2011
	6 $\alpha$ ,11 $\beta$ -diacetoxygedunine	Silva Oliveira et al., 2018
	6 $\alpha$ -acetoxygedunine	Inoue et al. 2012
	methyl angolensate	Arrebola et al. 2012
	17 $\beta$ -hydroxy azadiradion	Ambrozin et al. 2006
	Epoxygedunin	Porfírio-Dias et al., 2019
	Derived from Deoxylactone	
	7-deacetoxy-7-hydroxygedunine	Sakamoto et al., 2014
	7 $\alpha$ deactetoxy-7 $\alpha$ hydroxygedunine	Silva Oliveira et al., 2018
		No phragmalins
Carapanosins A-C		Iguchi et al., 2017
Carapanosins D-F		Inoue et al., 2018
Mexicanolide		
Carapanoside E e F		Ohmori et al., 2018
Carapanolides		
A-Z		Miyake et al., 2015 Matsui et al., 2014
Andirolides		
A-Y		Sakamoto et al., 2014 Kajimoto et al., 2013
Guianolides		
A e B	Marques et al., 2016 Kikuchi et al., 2017	
Fatty acids	Palmitic acid	Oliveira et al., 2018
	Linoleic acid	Silva, 2018
	Oleic acid	Bataglione et al., 2014
	Stearic acid	Novelo et al., 2015
Phytosterols	Stigmasterol	Jesus et al., 2017
	Phytosterol	Porfírio-Dias et al., 2019
Tannins	Flavan 3-ol	Silva; Almeida, 2014
	Flavan 3,4-diol	Parente et al., 2017
	Gallic acids	Marques et al. 2016
	Ellagic acids	Soares et al., 2016
Phenols	Flavonoids (anthocyanins, flavonols)	Andrade, 2019
	Phenolic acids (benzoic acids, cinnamic)	Ambrozin et al., 2006
	Coumarin	Nunomura et al., 2016

### Pharmacological activity

An evidence of the increased interest in phytopharmacological compounds is the great number of patents registered for components derived from *Carapa guianensis*. By the late 1990s, ten patents were filed, more than half of them by the pharmaceutical industry. Recent studies are examples of the potential medicinal properties of *C. guianensis* (AMARAL, FIERRO, 2013).

The use of plant-based antiparasitic medicines have attracted much interest because of the harmful side effects of synthetic anti-helminthic drugs, such as the prolonged residual effect of the drug in the body of animals and in the environment after being excreted, as well as the high level of resistance to deworming drugs (Table 4) (AMORIM et al., 2020).

The oil of *C. guianensis* also has an antifungal activity against *Cladosporium* sp., *Fusarium* sp., *Periconia* sp. and *Botrytis* sp., and a fungistatic property was also observed against *Aspergillus nomius* and *A. fumigatus* in the first 24 hours after application, but the activity was not long-lasting (FARAIS et al., 2016; DIAS, 2019).

The oil also has larvicidal and insecticidal potential with application of nanoemulsion dosages against *Aedes aegypti* larvae, and also effective against flies (*M. domestica* and *H. irritans*), *A. albopictus* and ticks such as *Rhipicephalus sanguineus* and *A. nitens* (JESUS et al, 2017; MENEGUETTI et al., 2019).

Limonoids are the most promising compounds for therapeutic uses, as can be seen in Table 1. Although the limonoid group is quite large, including tetranortriterpenoids, carapanolides, andiolides and guianolides A and B, studies demonstrate that most of the pharmacological properties such as the antiallergic, anti-inflammatory, analgesic and antimalarial action are attributed to tetranortriterpenoids (MARQUES et al., 2016). These compounds act as an inhibitor of prostaglandin E, a substance involved in triggering allergic reactions and as an inflammatory mediator (RIBEIRO et al., 2018).

Researches have demonstrated that limonoids can diminish allergic reactions, having as mechanism of action the reduction of histamine and ovalbumin levels as well as the inhibition of eosinophile migration and lymphocyte activation (AMORIM et al., 2020).

Nitric oxide (NO) plays a role in the regulation of blood pressure and in distribution of blood flow, taking into account that overexpression can cause tissue damages, organic dysfunctions and even death. Studies identified four limonoids capable of diminishing the

production of nitric oxide, among them, a new type of gedunine the carapanolides J – L (MATSUI et al., 2014). In addition to the inhibitory action on NO release attributed to carapanolides E and F, these compounds also showed *in vitro* a high potential for inhibition of macrophages (DIAS et al., 2019).

The hepatoprotective effect of limonoids present in the oil of seeds and flowers was examined in mice, and with a dose of 25 mg/kg, it was capable of inhibiting macrophages and reducing the sensitivity of hepatocytes to the cytotoxic agent utilized, and the reduced inflammatory response and lower recruiting were attributed to the inhibition of mediators such TNF-alpha and nitric oxide. As substances that contributed to this property, gedunine, 6-alpha acetoxy-gedunine, and the 7-deacetoxy-7-oxogedunine were identified (NINOMIYA et al., 2016).

Carapanolides are compounds isolated from the seed that have antineoplastic activity, especially for leukemia. *In vitro* studies demonstrated that carapanolides A, B, C, D, E and I exhibited a moderate activity against neoplastic cell lines, and the J type was identified as a potential inhibitor of nitric oxide, substance involved in the process of control of blood pressure. The researchers also described five new carapanolides (T-X), mentioning that they may have an anti-inflammatory potential (MIYAKE et al., 2015; MARQUES et al., 2016).

An *in vitro* assay examined the action of the oil extracted from andiroba seeds on a certain cell line of diffuse gastric adenocarcinoma, and the results showed that 1mg/ml led to a significant increase of apoptosis 24 and 48h after exposure (PORFÍRIO et al., 2019).

Other study tested andiroba fractionated oil, and an antileishmanial activity was attributed to two compounds, 11-beta-hydroxygeduin and 6-alpha-1-beta-dioxygeduin (OLIVEIRA et al., 2018).

Andirolides are compounds isolated from flowers, and today 23 kinds of andirolides are known, to which the letters A-Y were assigned, and which demonstrated significant cytotoxic activity against some lines of cells involved in leukemia (TANAKA et al., 2012, SAKAMOTO et al., 2013). H-type andirolides were associated with antimalarial activities, particularly against *Plasmodium falciparum* (MARQUES et al. 2016).

The antimalarial effect of andiroba oil was described in an *in vitro* study with limonoid-rich fractions in erythrocyte cultures infected by *P. falciparum*, and both fractions and the pure oil demonstrated an antimalarial effect, and the action was attributed to 6-alpha-acetoxygeduin and 7-deacetoxy-7-oxogeduin (MIRANDA JÚNIOR et al., 2018).

The antileishmanial potential against intracellular promastigote and amastigote forms of *L. amazonenses* and *L. infantum* and toxicity against peritoneal macrophages were found in limonoid fractions obtained from *C. guianensis* as well as in two limonoids, 11-beta hydroxygeduin and 6-alpha-11-beta diacetoxygeduin, according to the *in vitro* experiment carried out by Oliveira et al. (2018),

Other *in vitro* study evaluated the effect of 7-deacetoxy-7-oxogeduin obtained from andiroba seed oil on the lipid metabolism in adipocytes. According to the authors, limonoid contributed to reduce accumulation of intracellular triglycerides and diminish, at an early stage, adipocyte differentiation. In other previous studies, 7-deacetoxy-7-oxogeduin, or CG 1 as it is also called, has already been associated with antimalarial, antiallergic, anti-inflammatory and antioxidant effects (MATSUMOTO et al., 2019).

**Table 4.** Pharmacological activity, Tested substance, Model used, tested dose and results of studies with *C. guianensis*.

Pharmacological activity	Tested substance	Model used	Tested dose	Results	Reference
Antimicrobial	Alcoholic extract of andiroba bark.	Culture of <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> e <i>E. coli</i> .	1250, 1000, 500, 250, 100, 10 e 1 µg/mL	Low antimicrobial activity against <i>Klebsiella pneumoniae</i> , and no activity against <i>S. aureus</i> and <i>E. coli</i> strains	Silva; Almeida, 2014
Antiadipogenic	Deacetoxy-7-oxogedunine Limonoid obtained from andiroba oil	Mice adipocytes	0–10 µM	Less intracellular triglyceride accumulation and decreased gene expression linked to lipogenesis and adipogenesis	Matsumoto et al., 2019a
	Limonoids obtained from andiroba oil	Mices	20mg/kg	Decreased adipogenesis, weight gain and triglyceride levels and insulin resistance	Matsumoto et al., 2019b
Anti-inflammatory	TNPT	Mices	100-200mg/kg	Prior oral administration of TNPT inhibits synovial edema for up to 8 days Dexamethasone-like effect	Penido et al., 2006
Anti-allergic	TNPT	Splenocyte stimulation, Cell proliferation assay; Cytotoxicity;	5-100 mg/ml	There was an inhibitory effect on eosinophils and T lymphocytes	Ferrari et al., 2007

		Murine Thymus Endothelial Cell Line; Mice Peritoneal Eosinophils			
Anthelmintic	Andiroba seed oil	Cultivations of nematodes of the genus <i>Haemonchus</i> , <i>Oesophagostom</i> and <i>Trichostrongylus</i>	100-1000mg/ml	Highly effective for <i>Haemonchus</i> and <i>Oesophagostomum</i> and moderately effective for <i>Trichostrongylus</i>	Farias et al., 2016
Antineoplastic	Andiroba seed oil	Diffuse gastric adenocarcinoma cells	0.01, 0.1, 1, 10 e 100 µg/mL and 1 mg/mL	Cells treated with andiroba oil showed an increase in apoptosis, suggesting the antineoplastic action of oil	Porfírio-Dias et al., 2019
Anti-plasmodium	Andiroba oil limonoid-rich fractions (gedunin 6α-acetoxypedunin, 7-deacetoxy-7-oxygedunin, 7-deacetylgedunin, 1,2-diidro-3β-hydroxi-7-deacetoxy-7-oxogedunin e andirobin).	Erythrocytes parasitized by <i>P. falciparum</i> clones	820, 82, 8.2, 0.82 e 0.082 µg/mL para óleo; 100, 50, 25, 12.5, 6.25 e 3.125 µg/mL for fractions	Both the oil and the fractions showed significant antiplasmodium action	Miranda Júnior et al., 2017
Healing	<i>C. guianensis</i> bark extract	Wistar rats	Topical application of 200mg/kg bodyweight	Faster re-epithelialization of the wound compared to the control group	Nayak et al., 2010
Nitric Oxide Inhibitor	Carapanolides J-L from andiroba seed	Nitric oxide inhibition assay with mices peritoneal macrophages	Concentrations 100, 30, 10, or 3 µM	They identified 4 limonoids that effectively inhibit the production of nitric oxide	Matsui et al., 2014
Collagen Synthesis	Andiroba oil	Human fibroblast cell culture; cell viability assay	10-100 µg/ml	At concentrations of 10-100 µg/ml, andiroba oil promotes, in vitro, significant collagenogenesis	Morikawa et al., 2018

### Antimicrobial activity

Although commonly used in traditional medicine to treat infections, the antimicrobial and antifungal effectiveness of *C. guianensis* seems to be limited. Silva et al. (2014) found only a minor microbial activity against *K. pneumoniae* and no activity against *S. aureus* and *E. coli* strains, which corroborates other previous studies, such as the one by Corrêa (2007),

who assessed the antimicrobial potential against *S. mutans* and did not find any inhibitory effect on the pathogen, as well as the study by Menezes et al. (2009), who investigated the antifungal potential against *C. albicans* and did not find evidences of such property.

### **Antiadipogenic action**

The antiadipogenic activity of compounds contained in andiroba oil was identified, both *in vitro* and *in vivo*, and the main mechanism of action involves the inhibition of lipo- and adipogenesis-related genes, which also reflects positively on the control of triglyceride levels and glycemia and weight loss, and, especially, the effect was attributed to limonoid Deacetoxy-7-oxogedunine (CG1) (MATSUMOTO et al., 2019).

### **Anti-inflammatory action**

The use of andiroba oil in traditional medicine is widespread and, in fact, this oil is highly effective in inhibiting or ameliorating the inflammatory process (PENIDO et al., 2006). Inflammation is understood as a tissue and vascular response to a local injury or lesion caused by physical, chemical and biological events (BRITO et al., 2013). The main agents responsible for anti-inflammatory action are tetranortripernoids (TNTPs), among them 6-acetooxygedunine and 7-deacetoxy-7-oxogedunine. According to Henriques & Penedo (2012), intra-articular injection with zymosan induces the expression of RNAm for ET-1 preparation, leading to the production of TNF-alpha, LTBB4 and IL-6, to neutrophil influx and forms an edema action and hyperalgesia (HENRIQUES; PENEDO, 2012). TNTPs, on this regard, have the ability to interrupt this chain of events, exhibiting a long-lasting effectiveness similar to the standard treatment with corticoids (PENIDO et al., 2006).

### **Antiallergic action**

The five TNTPs (6a-acetoxiygedunine, 7-deacetoxy-7-oxogedunine, andirolide, gedunine and methyl-angolensate) were effective in reducing the release of cytokines and chemokines involved in the allergic process, each compound acting in a different way (FERRARI et al., 2011). In addition, TNTPs act mainly in the reduction of lymphocytes T, and on the IL-2 activation, proliferation and production and on NFB and NFAT translocation induced by a-CD3 mAb (PENIDO et al., 2006).

### **Anthelmintic action**

Nematodes that parasitize intestines are a frequent and serious problem in livestock, mainly sheep and goats, causing massive economic losses, and the control of these parasites is commonly carried out using synthetic anthelmintics which, however, have a reduced action range because this parasite rapidly develops resistance against said substances (DE AMORIM et al., 2020). Thus, alternatives that involve the use of plant drugs have been increasingly investigated. Studies demonstrated that supplementation with andiroba oil at doses of 10-100 mg/kg can be effective to reduce the parasitic load but depends on the exact type of nematode, and the oil was promising against *Haemonchus* and *Oesophagostomum*, but moderately effective against the parasite of genus *Trichostrongylus* (FARIAS et al., 2016).

### **Antineoplastic action**

The use of natural substances that act selectively on some types of neoplasia are certainly beneficial in chemoprevention and antineoplastic therapy, as cancer is, globally, one of the main causes of morbidity/mortality. Treatment consists mostly of the use of chemotherapy and radiotherapy, which in turn cause severe side effects (DA COSTA et al, 2019). Cancer cells treated with andiroba oil exhibited an increased apoptosis, suggesting an antineoplastic action of this oil (PORFÍRIO-DIAS et al., 2019).

### **Anti-plasmodium**

The growing resistance to antimicrobials also causes some concern regarding antimalarial drugs, and alternatives have been sought for plant-derived therapeutics. It is estimated that 76 species of Amazonian plants are considered to have antimalarial properties. Thus, studies show that the andiroba oil has action against *Haemonchus* sp and *Oesophagus* sp. (MIRANDA JÚNIOR et al. 2012; MENEGUETTI et al. 2019).

## **CONCLUSIONS**

*Carapa guianensis* is a medicinal plant with multiple uses, which is attributed to therapeutic properties. The use is not restricted only to seed oil, but also to components such as flower, bark and leaf. Many of the chemical compounds have been or are being investigated. Researches point to the real therapeutic value, especially anti-inflammatory, which is mainly due to the limonoids.

## **ACKNOWLEDGEMENTS**

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) - RENNOFITO (Rede Norte Nordeste de Fitoprodutos) for research funding.

## REFERENCES

AMARAL, L. F. G.; FIERRO, I. M. Profile of medicinal plants utilization through patent documents: the andiroba example. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 4, p. 716-719, 2013.

AMBROZIN, A. R. P. et al. Limonoids from andiroba oil and *Cedrelafissilis* and their insecticidal activity. **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v. 17, n. 3, p. 542-547, 2006.

AMORIM, S. L. et al. Prospecção fitoquímica da *Carapa guianensis* (Meliaceae) e *Uncariaguianensis* (Rubiaceae) com vista á atividade anti-helmíntica sobre nematódeos gastrintestinais de pequenos ruminantes. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 1, p. 133-142, 2020.

ANDRADE, E. H. et al. Volatiles from the leaves and flowers of *Carapa guianensis* Aubl. **Journal of Essential Oil Research**, v.1, n. 6, p. 436-438, 2001.

ARAÚJO, A. L. et al. Effects of topical application of pure and ozonized andiroba oil on experimentally induced wounds in horses. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, v. 54, n. 1, p. 66-74, 2017.

ARAÚJO-LIMA, C. F. et al. Antioxidant activity and genotoxic assessment of crabwood (Andiroba, *Carapa guianensis* Aublet) seed oils. **Oxidative medicine and cellular longevity**, v. 18, n. 1, p. 1-11, 2018.

ARREBOLA, D. F. A. et al. Genotoxic assessment of the *Carapa guianensis* Aublet seed oleaginous extract in Balb/c mice micronucleus assay. **Revista de Toxicología en Línea**, v. 39, n. 1, p. 1-13, 2012.

BARROS, F. N. et al. In vitro efficacy of oil from the seed of *Carapa guianensis* (andiroba) in the control of *Felicola subrostratus*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 22, n. 5, p. 1130-1133, 2012.

BATAGLION, G. A. et al. Comprehensive characterization of lipids from Amazonia vegetable oils by mass spectrometry techniques. **Food Research International**, n. 54, n. 12, p. 472-481, 2014.

BOUFLEUER, N. T. Aspectos ecológicos de andiroba (*Carapa guianensis* Aublet., Meliaceae), como subsídio ao manejo e conservação. 2004. 89p. [Dissertação], **Universidade Federal do Acre**- Rio Branco, 2004.

BRITO, N. B. et al. Efeitos do óleo de andiroba (*Carapa guianensis*) na função hepática de ratos submetidos à isquemia e reperfusão normotérmica do fígado. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 40, n. 6, p. 476-479, 2013.

BURLANDO, B.; CORNARA, L. Revisiting Amazonian plants for skin care and disease. **Cosmetics**, v. 4, n. 3, p. 15-23, 2017.

CORREA, R. F. Efeitos antimicrobianos, antiácidos e removedores de biofilme de algumas espécies vegetais amazônicas sobre o *Streptococcus mutans*. [Dissertação], **Universidade Federal do Amazonas**- Manaus, 2007.

COSTA MORAES, L. L. et al. A Ethno-knowledge of medicinal plants in a community in the eastern Amazon. **Revista de Ciências Agrárias**, v. 42, n. 2, p. 291-300, 2019.

DA SILVA, V. et al. Isolation of Limonoids from seeds of *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae) by high-speed countercurrent chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 20, n. 1, p. 77-81, 2009.

DIAS, J. Potencial anti-fúngico dos óleos fixos de *Copaifera* sp., *Carapa guianensis* Aubl. E *Dipteryx odorata* (Aubl.) Willd. Sobre *Aspergillus nomius* Kurtzman, Horn & Hesseltine e *Aspergillus fumigatus* Fresenius isolados de *Bertholletia excelsa* Humb. & Bonpland e avaliação da toxicidade aguda em Daniorerio. 2019. 216 p. [Dissertação] (**Mestrado em Biotecnologia e Biodiversidade**, Universidade Federal do Amapá – Macapá, 2019).

FARIAS, O. R. et al. Óleo essencial de andiroba (*Carapa guianensis* Aubl.) e copaíba (*Copaifera langsdorffii* Desf) sobre a sanidade e fisiologia de sementes de feijão macassar (*Vigna unguiculata* L. Walp). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 18, n. 3, p.53-64, 2016.

FERRARI, M. et al. Determinação do fator de proteção solar (FPS) *in vitro* e *in vivo* de emulsões com óleo de andiroba (*Carapa guianensis*). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 4, p. 626-630, 2007.

FERRAZ, I. D. K. et al. Sementes e plântulas de andiroba (*Carapa guianensis* aubl. e *Carapa procera* d. c.): Aspectos botânicos, ecológicos e tecnológicos. **Acta Amazônica**, v. 32, n. 4, p. 647-661, 2002.

HENRIQUES, M. G.; PENIDO, C. The Therapeutic Properties of *Carapa guianensis*. **Current Pharmaceutical Design**, v. 20, n. 6, p. 850-856, 2014.

IGUCHI, K. et al. Carapanosins A–C from seeds of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) and their effects on LPS-activated NO production. **Molecules**, v. 22, n. 3, p. 2-9, p. 96-110, 2017.

INOUE, T. et al. Carapanosins D–F from the Seeds of Andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) and Their Effects on LPS-Activated NO Production. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 55-64, 2018.

JESUS, F. L. et al. Preparation of a nanoemulsion with *Carapa guianensis* aublet (Meliaceae) oil by a low-energy/solvent-free method and evaluation of its preliminary residual larvicidal activity. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, n. 1, p. 1-8, 2017.

- KAJIMOTO, T. et al. Andriolides Q-V from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Fitoterapia**, v. 90, n. 9, p. 20-29, 2013.
- KENFACK, D. A synoptic revision of *Carapa* (Meliaceae). **Harvard Papers in Botany**, v.6, n. 2, 171-231, 2011.
- KIKUCHI, T. et al. Guianolactones A and B, Two Rearranged Pentacyclic Limonoids from the Seeds of *Carapa guianensis*. **Chemistry: An Asian Journal**, v. 12, n. 23, p. 3000-3004, 2017.
- KLAUCK, V. et al. In vitro repellent effect of tea tree (*Melaleuca alternifolia*) and andiroba (*Carapa guianensis*) oils on *Haemotobia irritans* and *Chrysomya megacephala*flies. **Tropical Biomedicine**, v. 32, n. 1, p. 160-166, 2015.
- KLIMAS, C. A. et al. Population structure of *Carapa guianensis* in two forest types in the southwestern Brazilian Amazon. **Forest Ecology and Management**, v. 250, n. 3, p. 256-265, 2007.
- LIMA, P. G. C. et al. Perspectives on medicinal plants in public markets across the Amazon: a review. **Economicbotany**, v. 70, n. 1, p. 64-78, 2016.
- LORENZI, H. **Arvores brasileiras: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil**. 1ª. Ed. Nova Odessa: Instituto Plantarum, 1992. 385p.
- MARQUES, J. A. et al. Pharmacological activity and isolated substances from *Carapa guianensis* Aubl. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 8, n. 3, p. 75-91, 2016.
- MATSUI, Y. et al. Carapanolides J–L from the seeds of *Carapa guianensis* (andiroba) and their effects on LPS-activated NO production. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 7130-7140, 2014.
- MATSUMOTO, C., et al. A limonoid, 7-deacetoxy-7-oxogedunin (CG-1) from andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) lowers the accumulation of intracellular lipids in adipocytes via suppression of IRS-1/Akt-mediated glucose uptake and a decrease in GLUT4 expression. **Molecules**, v. 24, n. 9, p. 1668-1687, 2019.
- MATSUMOTO, C., et al. Limonoid 7-Deacetoxy-7-oxogedunin from Andiroba, *Carapa guianensis*, Meliaceae, Decreased Body Weight Gain, Improved Insulin Sensitivity, and Activated Brown Adipose Tissue in High-Fat-Diet-Fed Mice. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 67, n. 36, p. 10107–10115, 2019.
- MENEGUETTI, N. F. S. P. et al. Biotechnological potential of the *Carapa guianensis*, *Bertholletia excelsa* and *Copaifera* spp. oils. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 13, n. 17, p. 413-422, 2019.
- MENEZES, T. O. A. et al. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 38, n. 3, p. 185-191, 2009.

MIRANDA JÚNIOR, R. N. C. M.. et al. Antiplasmodial activity of the andiroba (*Carapa guianensis* Aubl., Meliaceae) oil and its limonoid-rich fraction. **Journal of ethnopharmacology**, v. 142, n. 2017, p. 679-683, 2017.

MIYAKE, T. et al. Carapanolides T–X from *Carapa guianensis* (andiroba) seeds. **Molecules**, v. 20, n. 11, p. 20955-20966, 2015;

MORIKAWA, T. et al. Collagen synthesis-promoting effects of andiroba oil and its limonoid constituents in normal human dermal fibroblasts. **Journal of oleo science**, v. 67, n. 10, p. 1271-1277, 2018.

NARDI, M. et al. Artisanal extraction and traditional knowledge associated with medicinal use of crabwood oil (*Carapa guianensis* Aublet.) in a Peri-Urban Várzea environment in the Amazon estuary. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2016, n. 32, p. 1-13, 2016.

NASCIMENTO, G. O. et al. Lipidomic profiles from seed oil of *Carapa guianensis* Aubl. and *Carapa vasquezii* Kenfack and implications for the control of phytopathogenic fungi. **Industrial Crops and Products**, v. 129, n. 29, p. 67-73, 2019.

NAYAK, B. S. et al. Investigation of the wound healing activity of *Carapa guianensis* (meliaceae) bark extract in rats using excision, incision, and dead space wound models. **Journal of Medicinal Food**, v. 13, n. 5, p. 1141-1146, 2010.

NINOMIYA, K. et al. Hepatoprotective limonoids from andiroba (*Carapa guianensis*). **International Journal of Molecular Sciences**, v. 17, n. 4, p. 591-602, 2016.

NOVELO, Z. et al. Extraction, chemical characterization and antioxidant activity of andiroba seeds oil obtained from pressurized n-butane. **Industrial Crops and Products**, v. 76, n. 12, p. 697-701, 2015.

NUNOMURA, R. D. C. S. et al. Limonoides isolados dos frutos de *Carapa guianensis* Aublet (Meliaceae). **Química Nova**, V. 35, N. 10, P. 1936-1939, 2012.

OHMORI, S. et al. Carapanosins D-F from the Seeds of Andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae) and Their Effects on LPS-Activated NO Production. **Molecules**, v. 23, n. 7, p. 1775-1778, 2018.

OLIVEIRA, I. D. S. et al. *Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) seed oil: chemical composition and antileishmanial activity of limonoid-rich fractions. **BioMed Research International**, v. 2018, n. 1, p. 1-10, 2018.

OLIVEIRA, I. D. S. D. S., et al. *Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) seed oil: chemical composition and antileishmanial activity of limonoid-rich fractions. **Scientia Naturalis**, v. 2, n. 1, p. 133-142, 2020.

PARENTE, F.R., et al. Análise fitoquímica e microbiológica da atividade do extrato bruto etanólico da Andiroba, *Carapa guianensis* Aubl. **Biota Amazonia Open Journal System**, v. 4, n. 4, p. 10-14, 2014.

PARREIRA, D. S. et al. Quantifying the harmful potential of ten essential oils on immature *Trichogramma pretiosum* stages. **Chemosphere**, v. 199, p. 670-675, 2018.

PENIDO, C. et al. Antiinflammatory effects of natural tetranortriterpenoids isolated from *Carapa guianensis* Aublet on zymosan-induced arthritis in mice. **Inflammation Research**, v. 55, n. 11, p. 457-464, 2006.

PEREIRA, T. B. Derivados semissintéticos a partir dos limonoides isolados das sementes da andiroba (*Carapa guianensis* –Meliaceae) e sua atividade antimalárica contra *Plasmodium* spp. [Tese]. Manaus: **Universidade Federal do Amazonas**; 2018.

PEREIRA, M. R. N.; TONINI, H. Fenologia da andiroba (*Carapa guianensis*, aubl., meliaceae) no sul do estado de roraima. **Ciência Florestal**, v. 22, n. 1, p. 47-58, 2012.

PLOWDEN, C. The ecology and harvest of Andiroba seeds for oil production in the Brazilian Amazon. **Conservation & Society**, v. 2, n. 2, p. 251–272, 2004.

PORFÍRIO-DIAS, C. L. et al. Andiroba oil (*Carapa guianensis* Aubl) shows cytotoxicity but no mutagenicity in the ACPP02 gastric cancer cell line. **Journal of Applied Toxicology**, v. 40, n. 7, p. 1060-1066, 2020.

PROPHIRO, J. S. et al. Evaluation of time toxicity, residual effect, and growth-inhibiting property of *Carapa guianensis* and *Copaifera* sp. in *Aedes aegypti*. **Parasitology Research**, v. 110, n. 2, p. 713–719, 2012.

RIBEIRO, V. P. et al. Brazilian medicinal plants with corroborated anti-inflammatory activities: A review. **Pharmaceutical biology**, v. 56, n. 1, p. 253-258, 2018.

ROMA, G. C. et al. Morphological and cytochemical changes in synganglion of *Rhipicephalus sanguineus* (Latreille, 1806) (Acari: Ixodidae) female ticks from exposure of andiroba oil (*Carapa guianensis*). **Microscopy Research and Technique**, v. 76, n. 7, p. 687–696, 2015.

ROSA, J. M. et al. Andiroba oil (*Carapa guianensis* Aubl) in the capture of the fruit fly (*Anastrepha fraterculus* Wiedemann) in Feijoa (*Acca sellowiana* (Berg) Burret). **IDESIA**, v. 31, n. 3, p. 97-101, 2013.

SAKAMOTO, A. et al. Andiolides W–Y from the flower oil of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Fitoterapia**, v. 100, n. 12, p. 20-29, 2014.

SANTOS, D. L. et al. Saberes tradicionais sobre plantas medicinais na conservação da biodiversidade amazônica. **Ciências em Foco**, v. 12, n. 1, p. 86-95, 2019.

SILVA, C. E. S. et al. Effect of *Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) and *Orbignyaphalerata* (Babassu) in colonic healing in rats. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, v. 42, n. 6, p. 339-406, 2015.

SILVA, F. R. P.; ALMEIDA, S. S. M. S. Análise fitoquímica e microbiológica da atividade do extrato bruto etanólico da Andiroba, *Carapa guianensis* Aubl. **Biota Amazônia, Macapá**, v. 4, n. 4, p. 10-14, 2014.

SILVA, L. R. Propriedades físico-químicas e perfil dos ácidos graxos do óleo da andiroba. **Nativa**, v. 6, n. 2, p. 147-152, 2018.

SILVA OLIVEIRA, I. S. et al. *Carapa guianensis* Aublet (Andiroba) Seed Oil: Chemical Composition and Antileishmanial Activity of Limonoid-Rich Fractions. **BioMed Research International**, v. 2018, n. 1, p. 1-9, 2018.

SOARES, N. P. et al. Técnicas de prospecção fitoquímica e sua importância para o estudo de biomoléculas derivadas de plantas. **Enciclopédia biosfera**, v. 13 n. 24; p. 991-1010, 2016.

SOUSA, R. L. et al. Óleo de andiroba: extração, comercialização e usos tradicionais na comunidade Mamangal, Igarapé-Miri, Pará. **Biodiversidade**, v. 18, n. 1, p. 34-53, 2019.

TANAKA, Y. et al. Absolute stereostructure of Andirolides A-G from the flower of *Carapa guianensis* (Meliaceae). **Tetrahedron**, v. 67, n. 4, p.782-792, 2011.

TANAKA, Y. et al. Andirolides H-P from the flower of andiroba (*Carapa guianensis*, Meliaceae). **Tetrahedron**, v. 68, n. 18, p. 3669-3677, 2012.

WANZELER, A. M. V. et al. Therapeutic effect of andiroba oil (*Carapa guianensis* Aubl.) against oral mucositis: an experimental study in golden Syrian hamsters. **Clinical oral investigations**, v. 22, n. 5, p. 2069-2079, 2018.

## CAPÍTULO II

### ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE EXTRATO ETANÓLICO DE PLANTAS MEDICINAIS AMAZÔNICAS

Paulo Roberto Pires de Souza Júnior<sup>1</sup>; Geysel Souza Santos<sup>2</sup>, Leila Priscila Peters<sup>1,3</sup>, Clarice Maia Carvalho<sup>1,4</sup>.

<sup>1</sup> Programa de Pós-graduação em Ciência, Inovação e Tecnologia para Amazônia, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

<sup>2</sup> Programa de Pós-graduação em Biodiversidade e Biotecnologia da Rede Bionorte, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

<sup>3</sup> Centro de Ciências da Saúde e Desporto, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

<sup>4</sup> Centro de Ciências Biológicas e da Natureza, Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil.

#### RESUMO

Nas últimas décadas tem sido constatado um aumento na incidência de infecções, tanto de origem fúngica, quanto bacteriana, implicando no surgimento de um grave problema de saúde pública. Por isso, houve uma crescente e constante busca por opções terapêuticas alternativas, entre quais tem sido investigado o potencial antimicrobiano de diversas plantas com propriedades medicinais. Nesse contexto, a região amazônica, como detentora da maior biodiversidade do planeta, dispõe de uma alta variabilidade de plantas com compostos potencialmente ativos. Assim, o presente estudo teve por objetivo avaliar a atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de plantas medicinais amazônicas.

Foram coletados folhas e caules de andiroba, açaí, breu-branco, carapanaúba, castanheira, copaíba, cumaru, embaúba, jambú, mata-pasto, mulateiro, murumuru, quebra-pedra, sacaca, sangue-de-dragão, saracura-mirá, sucuuba, unha-de-gato e unicum. O material vegetal foi seco em estufa de ar circulante a 40 °C, triturado e extraído por maceração a frio com etanol 92° por três vezes. Os extratos obtidos foram secos em capela de exaustão e a partir desses preparados extratos na concentração de 100 mg/mL para realização dos ensaios de atividade antimicrobiana. Os extratos foram testados utilizando o teste de difusão em poço *cup plate* contra bactérias gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, e gram-negativas, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, e contra *Candida albicans*, *C. guillemontii*, *C. krusei*, *C. parapsilosis* e *C. tropicalis*. Para avaliação da concentração inibitória mínima (CIM) foi utilizado o método de microdiluição. A Concentração Microbicida Mínima (CMM) foi obtida por re-inoculação da CIM em meio sólido. Do total de 38 extratos de plantas medicinais amazônicas analisados, 14 (36,8%) extratos tiveram atividade antimicrobiana a pelo menos um dos microrganismos testados, e nenhum extrato teve atividade contra todas as espécies bacterianas analisadas. O extrato de caule de castanheira apresentou atividade contra o maior número de microrganismos, três bactérias (*S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*) e três fungos (*C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. krusei*). O extrato de folha de mulateiro teve atividade contra três microrganismos, extrato de caule de saracura-mira contra dois, e os demais extratos somente contra um microrganismo. *K. pneumoniae* foi o microrganismo mais sensível, sendo inibida por sete extratos, e o mais resistente foi *C. albicans* que não foi sensível a nenhum extrato. Os menores valores para CIM foram observadas para os extratos de caule de quebra-pedra contra *K. pneumoniae* (0,048 mg/mL), caule de saracura-mirá contra *S. pneumoniae* (1,562 mg/mL), caule de copaíba e sucuuba contra *K. pneumoniae* (3,125 mg/mL), caule da castanheira contra *C. krusei* (3,125 mg/mL), folha de quebra-pedra contra *C. guillemontii* (3,125 mg/mL) e folha de mulateiro contra *C. tropicalis* (3,125 mg/mL). Os menores valores de CMM foram observadas para os extratos de caule de quebra-pedra contra *K. pneumoniae* (0,192 mg/mL), folha de mulateiro contra *C. tropicalis* (3,125 mg/mL), caule de saracura-mirá contra *S. pneumoniae* (6,25 mg/mL). As plantas medicinais amazônicas analisadas no presente estudo apresentaram atividade antimicrobiana, com destaque para castanheira, sendo este o primeiro relato para esta espécie vegetal.

**Palavras-chave:** castanheira, saracura-mirá, quebra-pedra, mulateiro.

## INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é uma opção terapêutica importante, apresentando uma longa história de interações do ser humano com o meio ambiente, e até hoje há diversas plantas nativas que continuam a serem utilizados por grupos populacionais de modo empírico, devido as suas atividades farmacológicas, como a ação antimicrobiana (MELRO et al., 2020). Visto isso, a triagem de plantas medicinais pode ser capaz de contribuir para a descoberta de novos compostos, com princípios ativos eficazes contra patógenos microbianos de interesse a saúde (FONSECA et al., 2020).

A região amazônica apresenta grande diversidade biológica e sociocultural, sendo representada pelos povos indígenas e populações tradicionais, que possuem inestimável acervo de conhecimentos tradicionais sobre a biodiversidade regional (MARQUES et al., 2020). E a realização de estudos com plantas utilizadas por estes grupos étnicos, e também na medicina tradicional é considerada prioritária na Amazônia Brasileira devido à grande riqueza de sua flora, que podem ser utilizadas para obtenção de substâncias antimicrobianas (PEREIRA et al., 2020).

Em contrapartida ao uso de plantas com fins terapêuticos eficazes, mesmo que de forma empírica, contra diversas patologias pelos povos tradicionais, observa-se o surgimento de bactérias multirresistentes com alto potencial de disseminação, infectividade e patogenicidade que é capaz de resultar em superinfecções, nas quais a antibioticoterapia convencional possa ter apenas um alcance limitado (DE SOUZA et al., 2020).

Com este constante aumento da resistência microbiana aos antibióticos e antifúngicos é necessário buscar por opções terapêuticas com compostos ativos que exploram novas vias de ação (PERFECT; GHANNOUM, 2020). Isto direciona para atuais buscas por plantas medicinais da etnofarmácia e seus subprodutos (SOUSA et al., 2019).

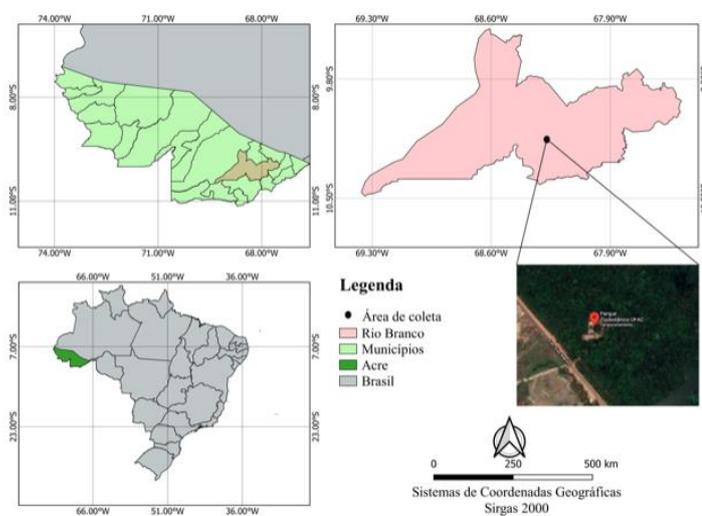
O uso de coadjuvantes naturais possuem propriedades que fazem com que certos compostos sirvam como antimicrobianos, entre os quais se destacam os polifenóis, que possuem como principal característica a capacidade de se ligar às macromoléculas como glicoproteínas e proteína, e os terpenóides que possuem alta capacidade de penetrar na membrana celular, característica atribuída à sua alta lipofilia (ZACCHINO et al., 2017; ROUMY et al., 2019).

Assim, o objetivo do presente trabalho é avaliar a atividade antimicrobiana de plantas medicinais amazônicas frente a bactérias e fungos patogênicos.

## MATERIAL E MÉTODOS

### Coleta de Material Vegetal

Para a obtenção dos extratos foram coletados folha e caule de 19 plantas medicinais amazônicas (Tabela 1) durante os meses de janeiro e fevereiro de 2020 no Parque Zoobotânico e Viveiro da Universidade Federal do Acre, Rio Branco, Acre, Brasil (S 09° 57.429' W 067° 52.412'). Apenas o Jambú foi adquirido de uma grande rede de supermercados local.



**Figura 1.** Localização das Coletas Vegetais.



Científico: *Acmella oleracea*  
Popular: Jambú



Científico: *Ampelozizyphus amazonicus*  
Popular: Saracura-Mirá



Científico: *Aspidosperma discolor*  
Popular: Carapanaúba



Científico: *Astrocaryum murumuru*  
Popular: Murumuru



Científico: *Bertholletia excelsa*  
Popular: Castanheira



Científico: *Bixa orellana*  
Popular: Urucum



Científico: *Calycophyllum spruceanum*  
Popular: Mulateiro



Científico: *Carapa guianensis*  
Popular: Andiroba



Científico: *Cecropia pachystachya*  
Popular: Embaúba



Científico: *Copaifera multijuga*  
Popular: Copaíba



Científico: *Croton cajucara*  
Popular: Sacaca



Científico: *Croton lechleri*  
Popular: Sangue-de-Dragão



Científico: *Dipteryx odorata*  
Popular: Cumaru



Científico: *Euterpe oleracea*  
Popular: Açai



Científico: *Himatanthus sukuuba*  
Popular: Sukuuba



Científico: *Phyllanthus niruri*  
Popular: Quebra-Pedra



Científico: *Protium heptaphyllum*  
Popular: Breu-Branco



Científico: *Senna obtusifolia*  
Popular: Mata-Pasto



Científico: *Uncaria tomentosa*  
Popular: Unha-de-Gato

**Figura 2.** Imagem, Nome científico e popular de plantas medicinais amazônicas.

### Obtenção do Extrato Etanólico Bruto (EEB)

Para elaboração de EEB, folha e caule das plantas foram secas em estufa de circulação forçada à temperatura de 40 °C, trituradas em moinho de facas e pesadas em balança semi-analítica.

Para produção dos extratos, o material vegetal foi macerado em etanol 92,8% (1 L) por 24 h, por três vezes (SANTI et al., 2014). Os extratos obtidos foram secos até completa evaporação do solvente e peso constante em capela de ar circulante. Os extratos obtidos foram armazenados em frascos de vidro, pesados para cálculo do rendimento e armazenados a temperatura ambiente.

**Tabela 1.** Parte vegetal, peso da amostra e rendimento do extrato de plantas medicinais amazônicas.

Planta	Parte Vegetal	Peso material seco (g)	Rendimento Extrato (g)	Rendimento para 100g (g)
Andiroba	Folha	15,7	0,794	5,122
	Caule	34,0	1,295	3,808
Açaí	Folha	23,2	1,119	4,823
	Caule	42,5	0,672	1,581
Breu-branco	Folha	53,2	2,178	4,093
	Caule	47,8	1,275	2,667
Carapanaúba	Folha	45,7	2,155	4,715
	Caule	127,4	4,233	3,322
Castanheira	Folha	43,1	2,356	5,466
	Caule	16,8	5,321	31,672
Copaíba	Folha	110,4	6,716	6,083
	Caule	84,9	4,750	5,594
Cumaru	Folha	35,1	2,879	8,202
	Caule	52,4	1,923	3,669
Embaúba	Folha	33,9	2,792	8,235
	Caule	36,8	0,172	0,467
Jambú	Folha	32,7	1,760	5,382
	Caule	29,6	0,732	2,472
Mata-Pasto	Folha	39,9	1,697	4,253
	Caule	33,7	1,030	3,056
Mulateiro	Folha	58,9	6,384	10,838
	Caule	43,7	0,365	0,835
Murumuru	Folha	45,2	0,472	1,044
	Caule	61,3	1,647	2,686
Quebra-pedra	Folha	34,9	1,721	4,931
	Caule	83,8	3,088	3,684
Sacaca	Folha	26,6	0,997	3,748
	Caule	21,7	0,248	1,142
Sangue-de-dragão	Folha	29,3	2,570	8,771
	Caule	52,1	1,948	3,738
Saracura-mirá	Folha	40,5	1,643	4,056
	Caule	55,8	3,992	7,154
Sucuuba	Folha	48,8	4,622	9,471
	Caule	55,5	1,893	3,410
Unha-de-gato	Folha	58,9	5,349	9,081
	Caule	49,3	1,786	3,622
Urucum	Folha	27,5	1,598	5,810
	Caule	36,6	0,862	2,355

Os extratos obtidos foram solubilizados em dimetilsulfóxido (DMSO) na concentração de 100 mg/mL para realização dos ensaios antimicrobianos.

#### Atividade Antimicrobiana pelo Teste de difusão em poço em meio sólido

As linhagens de bactérias utilizadas neste estudo foram três bactérias gram-positivas, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Streptococcus pneumoniae* ATCC 49619, e duas bactérias gram-negativas, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883. Para avaliação da atividade antifúngica foram utilizados

de cinco espécies de *Candida*, *C. albicans* ATCC 90028, *C. guilliermondii* ATCC 6260, *C. krusei* ATCC 6258, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. tropicalis* ATCC 28707.

Para preparação dos inóculos microbianos, as bactérias foram inoculadas em placas de Petri com meio ágar Mueller Hinton (MH) e os fungos em placa de Petri com meio ágar Sabouraud (SB), que foram incubados por 24 h a uma temperatura de 37 °C, em condições aeróbicas.

Após esse período de incubação, foram coletadas colônias isoladas com auxílio de alça, e transferidas para tubos com solução salina estéril NaCl 0,9%, (p/v) até obter uma turbidez correspondente a 0,5 na escala de McFarland, aproximadamente  $1 \times 10^8$  UFC/mL, para as colônias bacterianas, e para os fungos a turbidez correspondente à escala de McFarland de 1,0, aproximadamente  $1 \times 10^8$  UFC/mL (CLSI, 2009a). A partir dessa suspensão foram realizados os testes antibacterianos e antifúngicos.

Foi utilizado o teste descrito por CLSI (2009b), que consiste na aplicação de inóculo microbiano com aproximadamente  $1 \times 10^8$  UFC/mL com auxílio de um *swab* esterilizado sobre superfície da placa de Petri com meio ágar MH para bactérias e SB para fungos. Após foram realizados poços medindo 5 mm de diâmetro nos meios inoculados e inserido 20 µL dos extratos vegetais solubilizados em DMSO, realizando três repetições para cada extrato vegetal. As placas foram mantidas a 4 °C por 24h para difusão dos extratos e então incubadas por 24 h a 37 °C. Após a incubação, os diâmetros dos halos de inibição de crescimento microbiano ao redor de cada poço foram mensurados em milímetros com régua de antibiograma.

### **Concentração Inibitória e Microbicida Mínima**

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos com atividade antimicrobiana foi realizada utilizando a técnica de microdiluição, utilizando microplacas de 96 poços estéreis. Para atividade antibacteriana, foram distribuídos 100 µL de caldo MH em todos os poços da placa, e em seguida, adicionados 100 µL de cada extrato na concentração de 200 mg/mL no poço teste para diluição em série, resultando em uma concentração inicial de 100 mg/mL. Seguindo o processo de diluição seriada por oito vezes, sendo homogeneizado e transferido 100 µL para o próximo poço, e assim sucessivamente, resultando em concentrações final de 1,562 µg/mL. A droga controle, Cloranfenicol 30 µg/mL, foi diluída de forma semelhante aos extratos.

Foram adicionados 5 µL do inóculo correspondente a cada cepa testada exceto para o controle negativo segundo norma M7-A5 (CLSI, 2003). O controle negativo continha somente 100 µL de caldo MH, e o controle positivo 100 µL de caldo MH e 5 µL de inóculo. As microplacas foram incubadas a 37 °C por 24 h, após esse período foi adicionado em cada poço 20 µL do reagente Resazurina (0,30 mg/mL), que indica crescimento microbiano quando muda a coloração azul para o vermelho (RISS et al., 2016).

Para avaliação da CIM dos extratos com atividade antifúngica, foram distribuídos 100 µL de caldo Sabouraud Dextrose (SD) em todos os poços da placa, adicionando 100 µL do extrato na concentração de 200 mg/mL, resultando em uma concentração inicial de 100 mg/mL, e seguirá o processo de diluição seriada por oito vezes, sendo homogeneizado e transferido 100 µL para o próximo poço, assim sucessivamente, resultando na concentração final de 1,562 µg/mL. A droga controle, Cetoconazol 50 µg/mL, da mesma maneira que o extrato.

Foi adicionado 5 µL de inóculo de *Candida* spp. em todos os poços, exceto para o controle negativo, segundo norma M27-A2 (CLSI, 2002). O controle negativo foi somente 100 µL de caldo SD, e o controle positivo 100 µL de caldo SD e 5 µL inóculo. As microplacas foram incubadas a 37 °C por 48 h, após esse período foi adicionado em cada poço 20 µL do reagente Resazurina (0,30 mg/mL), que indica crescimento microbiano quando muda a coloração azul para o vermelho (RISS et al., 2016).

Para avaliação da Concentração Microbicida Mínima (CMM) foram inoculados 20 µL do poço da microplaca da concentração inibitória mínima dos extratos testes e duas concentrações superiores (PHILLIPS, 1991). A confirmação da ação bacteriostática/bactericida e/ou fungistática/fungicida das diluições foi feita a partir do plaqueamento da diluição específica e nas duas concentrações imediatamente superior no meiode cultura ágar MH para bactéria e SD para fungo. As placas foram incubadas a 37 °C por 24h e analisadas com observação da presença de crescimento microbiano.

## **RESULTADOS**

### **Atividade antimicrobiana**

Do total de 38 extratos de plantas medicinais amazônicas avaliadas, 14 (36,8%) extratos, 7 de folha e 7 de caule, tiveram atividade antimicrobiana (Tabela 2). Nenhum extrato teve atividade antimicrobiana contra todos os microrganismos analisados, e a *C. albicans* foi o único microrganismos resistente a todos os extratos.

Os extratos que tiveram atividade contra maior quantidade de microrganismos foram de caule de castanheira contra *S. aureus*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. A folha de Mulateiro contra *S. aureus* e *E. faecalis*, e contra *K. pneumoniae*. O extrato de caule de Castanheira teve os maiores halos de inibição contra as cândidas *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*.

*K. pneumoniae* foi o microrganismo mais sensível, sofrendo ação de 9 extratos, seguido do *S. aureus* com ação de 6 extratos. O único extrato com atividade inibitória para a *E. coli* foi da folha da castanheira, para *E. faecalis* foi da folha do mulateiro, e para *S. pneumoniae* foi do caule da saracura-mirá.

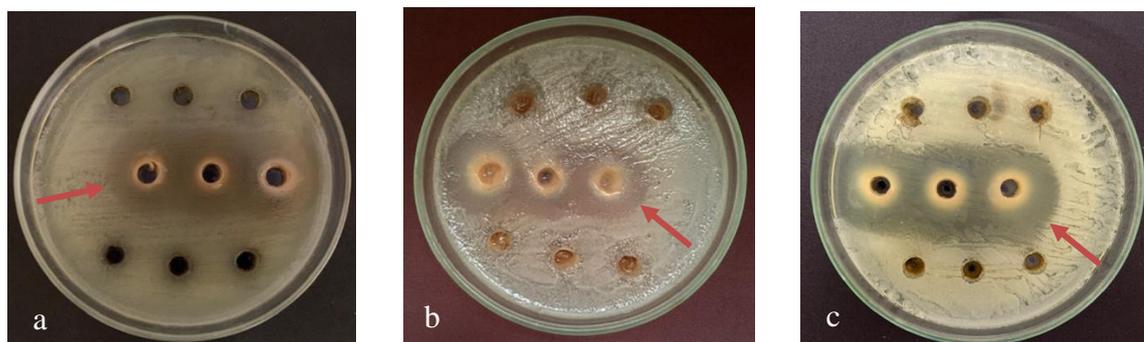
Em relação aos fungos também nenhum extrato apresentou uma ação antimicrobiana contra todas as espécies estudadas. A mais ampla ação foi constatada para o extrato do caule de castanheira que se mostrou eficaz contra *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei* com destaque por terem sido os maiores halos inibitórios observados pelo estudo.

O extrato da folha de quebra-pedra também apresentou boa atividade frente as espécies *C. tropicalis* e *C. guilliermondii*.

**Tabela 2.** Atividade antimicrobiana de plantas medicinais amazônicas.

Planta	Parte da planta	Microrganismo patogênico								
		Sau	Spn	Efa	Eco	Kpn	Ctro	Cpar	Ckru	Cgui
Andiroba	Caule	-	-	-	-	10±2	-	-	-	-
Castanheira	Caule	16±2	-	-	5±1	12±2	20±2	30±2	20±2	-
Copaíba	Caule	-	-	-	-	12±2	-	-	-	-
Mata-pasto	Caule	10±2	-	-	-	-	-	-	-	-
Mulateiro	Folha	10±1	-	12±3	-	14±1	-	-	-	-
Murumuru	Folha	-	-	-	-	10±2	-	-	-	-
Quebra-pedra	Folha	-	-	-	-	-	10±1	-	-	10±2
	Caule	-	-	-	-	10±3	-	-	-	-
Sacaca	Folha	12±2	-	-	-	-	-	-	-	-
Saracura-mirá	Folha	-	-	-	-	5±1	-	-	-	-
	Caule	10±1	10±1	-	-	-	-	-	-	-
Sucuuba	Caule	-	-	-	-	12±2	-	-	-	-
Unha-de-gato	Folha	12±2	-	-	-	-	-	-	-	-
Urucum	Folha	-	-	-	-	12±2	-	-	-	-
Clorafenicol	30	38±0	48±0	43±0	46±0	48±0	-	-	-	-
	µg/mL									
Cetoconazol	50	-	-	-	-	-	43±0	43±0	42±0	43±0
	µg/mL									

Sau: *Staphylococcus aureus*; Spn: *Streptococcus pneumoniae*; Efa: *Enterococcus faecalis*; Eco: *Escherichia coli*; Kpn: *Klebsiella pneumoniae*; Cal: *Candida albicans*; Ctro: *Candida tropicalis*; Cpar: *Candida parapsilosis*; Ckru: *Candida krusei*; Cgui: *Candida guilliermondii*.



**Figura 3.** Extratos etanólicos de plantas medicinais amazônicas com atividade antimicrobiana. **Castanheira.** a. Extrato Caule, Microrganismo *Kpn*; b. Extrato Caule, Microrganismo *Ctro*; c. Extrato Caule, Microrganismo *Cpar*

### Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Microbiana Mínima (CMM)

Frente às bactérias gram-positivas, a CIM variou entre 1,562 e 100 mg/mL, o menor valor foi 1,562 mg/mL para o extrato de caule de saracura-mirá contra *S. pneumoniae* e o maior valor de 100 mg/mL para os extratos de caule de mata-pasto, caule de saracura-mirá e folha de unha de gato contra *S. aureus*.

Os menores e os maiores valores de CMM também pertenceram a esses extratos contra essas bactérias, sendo que o extrato de caule de saracura-mirá obteve valor de CMM 6,25 mg/mL<sup>-1</sup> contra *Streptococcus pneumoniae* e os extratos de caule de mata-pasto, caule de saracura-mirá e folha de unha de gato obtiveram valores de CMM = 300 mg/mL<sup>-1</sup>.

Já contra as gram-negativas, os menores valores de CIM e CMM pertenceram aos extratos de caule quebra pedra, sucuba e copaíba, ambas contra *Klebsiella pneumoniae*. Os maiores valores de CIM e CMM foram obtidos a partir do extrato de folha de murumuru contra *Klebsiella pneumoniae*.

Em relação a atividade antifúngica, o menor valor de CIM foi 3,125 mg/mL<sup>-1</sup>, obtidos a partir de extratos de folha de quebra pedra contra *Candida guilliermondii*, caule de castanheira contra *Candida krusei* e folha de mulateiro contra *Candida tropicalis*. O maior valor foi obtido a partir do extrato de caule de castanheira contra *Candida tropicalis*. Quanto aos valores de CMM, o menor foi obtido a partir do extrato de folha de mulateiro contra *Candida tropicalis*. e o maior valor corresponde ao extrato de caule de castanheira contra *Candida tropicalis*. (Tabela 3).

**Tabela 3.** Avaliação da concentração inibitória mínima e da atividade bactericida e fungicida de extratos vegetais.

Planta	Parte da planta	Microrganismo Patogênico																	
		<i>Sau</i>		<i>Spn</i>		<i>Efa</i>		<i>Eco</i>		<i>Kpn</i>		<i>Cgu</i>		<i>Ckr</i>		<i>Ctr</i>		<i>Cpa</i>	
		CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM	CIM	CMM
Andiroba	Caule	-	-	-	-	-	-	-	-	6,25	25	-	-	-	-	-	-	-	-
Castanheira	Caule	25	100	-	-	-	-	6,25	25	6,25	25	-	-	3,125	12,5	100	200	12,5	50
Copaíba	Caule	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Mata-pasto	Caule	100	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Mulateiro	Folha	12,5	50	-	-	12,5	50	-	-	12,5	50	-	-	-	-	-	-	-	-
Murumuru	Folha	-	-	-	-	-	-	-	-	25	100	-	-	-	-	-	-	-	-
Quebra-pedra	Folha	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	12,5	-	-	-	-	-	-
	Caule	-	-	-	-	-	-	-	-	0,048	0,192	-	-	-	-	-	-	-	-
Sacaca	Folha	6,25	25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Saracura-Mirá	Folha	-	-	-	-	-	-	-	-	6,25	25	-	-	-	-	-	-	-	-
	Caule	100	200	1,562	6,25	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sucuuba	Caule	-	-	-	-	-	-	-	-	3,125	12,5	-	-	-	-	-	-	-	-
Unha de gato	Folha	100	200	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Urucum	Folha	-	-	-	-	-	-	-	-	6,25	25	-	-	-	-	-	-	-	-
Cloranfenicol	30 µg/mL	0,117	0,234	0,234	0,234	6,25	6,25	0,937	0,937	0,117	0,234	-	-	-	-	-	-	-	-
Cetoconazol	50 µg/mL	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,25	12,5	0,097	0,390	0,390	0,780	0,195	0,195

CIM; CMM = mg/mL; *Sau*: *Staphylococcus aureus*; *Spn*: *Streptococcus pneumoniae*; *Efa*: *Enterococcus faecalis*; *Eco*: *Escherichia coli*; *Kpn*: *Klebsiella pneumoniae*; *Cgu*: *Candida guilliermondii*; *Ckr*: *Candida krusei*; *Ctr*: *Candida tropicalis*; *Cpa*: *Candida parapsilosis*.

## DISCUSSÃO

O reino vegetal é responsável pela maior parcela da diversidade química registrada na literatura, especialmente no Brasil, onde estão aproximadamente 20 % de todas as espécies de plantas conhecidas (FREITAS et al., 2018). Assim, a pesquisa com plantas de uso etnofarmacológico consolidado na Amazônia representa uma alternativa para o combate à patógenos, sobretudo àqueles resistentes (SILVA et al., 2015).

Os extratos etanólicos das doze espécies vegetais amazônicas avaliadas apresentaram atividade antimicrobiana. Os extratos de caule de *B. excelsa* (castanheira), folha de *C. spruceanum* (mulateiro), folha de *P. niruri* (quebra-pedra) e caule de *A. amazonicus* (saracura-mirá) se destacaram por inibirem o crescimento de mais de um microrganismo. Já os extratos de folha de *U. tomentosa* (unha-de-gato), *C. cajucara* (sacaca), *B. orellana* (urucum), *A. murumuru* (murumuru) e caule de *S. obtusifolia* (mata-pasto), *C. mutijulga* (copaíba), *H. succuuba* (sucuuba) e *C. guianensis* (andiroba) inibiram pelo menos um microrganismo.

O extrato etanólico do caule de castanheira inibiu o crescimento das bactérias Gram-positiva, *S. aureus*, e Gram-negativa, *K. pneumoniae* e *E. coli*, além dos fungos *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*. Outros trabalhos analisando o extrato hidroetanólico (6,25-800 µg/ml) de castanheira também verificaram atividade antibacteriana contra *S. aureus*, como neste trabalho, além das bactérias *Helicobacter pylori*, *Streptococcus pyogenes*, e dos fungos *Aspergillus terreus*, *Aspergillus fumigatus*, *Criporococcus neoformans* e *Candida glabrata* (SILVA et al., 2015).

O extrato bruto hidroalcoólico da casca da castanheira foi avaliada frente à *K. pneumoniae*, apresentando halos de inibição de 14,53 mm de diâmetro na concentração de 25 mg/mL, 15,41 mm na concentração de 50 mg/mL e 19,48 mm na concentração de 100 mg/ml. O mesmo extrato também foi avaliado contra *E. coli*, com médias dos halos de inibição de 12,48 mm na concentração 25 mg/mL, 16,43 mm na concentração 50 mg/mL e 16,98 mm na concentração 100 mg/mL (CAMPOS et al., 2011).

Dentre as atividades da Castanheira são relatadas: atividade antiplasmódica in vitro e antiparasitária contra *Trypanosoma cruzi* (CAMPOS et al., 2005), além de atividade anti-inflamatória e antioxidante de seu óleo (BARATA et al., 2020). Essa gama de atividades biológicas já descritas para castanheira é justificada pela presença de metabólitos importantes como triterpenos, saponinas, esteroides, tocoferóis, ácidos fenólicos, flavonoides e derivados,

sequiterpenos, norisoprenoides, derivados de ácido graxos, cumarinas, xantonas e depsídeos (SILVA et al., 2015).

Os extratos das folhas de mulateiro tiveram atividade antimicrobiana contra as bactérias Gram-positivas *S. aureus*, *E. faecalis* e a Gram-negativa *K. pneumoniae*. Ao avaliar o efeito dos extratos etanólicos e metanólicos da casca e da folha de *C. spruceanum*, foram observadas melhores taxas de inibição nos tratamentos extrato etanólico da casca (250 mg/mL) contra *P. aeruginosa* com halo de inibição de 28,7 mm, extrato etanólico da folha (250 mg/mL) contra *P. aeruginosa* com halo de inibição de 24,3 mm, extrato metanólico de caule (250 mg/mL) contra *S. aureus* com halo de inibição de 30,3 mm e extrato etanólico da folha (250 mg/mL) contra *S. aureus* com halo de inibição de 29 mm (ROCA CAPCHA, 2019). Outro estudo relata a atividade antimicrobiana do extrato etanólico de folhas de mulateiro contra *S. aureus* e *C. albicans* (MATHEWS FERNANDEZ, 2007).

O extrato do caule de quebra-pedra se destacou ao inibir *K. pneumoniae* com valor de CIM de 0,048 mg/mL e CMM de 0,192 mg/mL. Já o extrato de folha de quebra pedra obteve CIM de 3,125 mg/mL e CMM de 12,5 mg/mL contra *C. guilliermondii*. Ao avaliar o efeito do extrato hidroalcoólico de quebra pedra contra 16 estirpes distintas de *Candida spp.*, foram observados valores de CIM de 0,03 mg/mL-1 e CFM de 16 mg/mL-1 contra *C. krusei*, CIM de 0,12 mg/mL-1 e CFM de 32 mg/mL-1 frente *C. guilliermondii* e CIM de 0,5 mg/mL1 e CFM de 64 mg/mL-1 contra *C. albicans* (MAIA et al., 2020). Ao avaliar a atividade antibacteriana de saponinas e alcalóides extraídos de quebrapedra contra *E. coli*, *S. aureus*, *Salmonella spp.*, *B. subtilis*, *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*, foi observado um efeito sinérgico entre saponinas e alcalóides em inibir o crescimento dessas bactérias (AJIBADE et al., 2014).

O extrato do caule de saracura-mirá se destacou ao inibir *S. pneumoniae* com valor de CIM de 1,562 mg/mL e CMM de 6,25 mg/mL. Já o extrato de folha de saracura-mira obteve CIM de 6,25 mg/mL e CMM de 25 mg/mL contra *K. pneumoniae*. Lopez et al. (2001) avaliou as ações antibacteriana e antifúngica do extrato metanólico de folhas secas de saracura-mirá na concentração de 100 mg / mL de folhas secas de saracura-mirá contra *C. albicans*, *Bacillus subtilis*, *Streptococcus faecalis*, *S. aureus*, *Escherichia coli*, *K. pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium* e *Mycobacterium phlei*. Outro estudo avaliou o extrato metanólico das folhas de saracura-mirá quanto à atividade inibidora do crescimento contra a bactéria intestinal humana *Bifidobacterium longum*. A partir de análises do extrato bruto da raiz e do caule de saracura-mirá foi observado como principais compostos triterpênicos, o

lupeol, o ácido betulínico, a betulina, o ácido melaleucico e fitoesteróides para os quais são apontadas pelo menos 23 atividades, dentre as quais, antimalárico, antihelmíntico e anti-viral (DINIZ et al., 2009). Também foi observada a presença do lapachol, substância conhecida por sua propriedade anti-inflamatória, analgésica, antibiótica, antimalarial, antitripanossoma, antiulcerogênica, bactericida, fungicida, além de ser um reconhecido antitumoral e anticarcinômico (ARAÚJO et al., 2002).

Os extratos de folha de unha-de-gato, sacaca, urucum, murumuru e caule de matapasto, copaíba, sucuuba e andiroba inibiram pelo menos um microrganismo. Outros estudos relataram atividade antimicrobiana de extratos de caules, folhas destas espécies vegetais amazônicas. Copaíba teve atividade contra *S. aureus* (SANTOS et al., 2008; SANTOS et al., 2013; ALENCAR et al., 2015; VIEIRA et al., 2018), *E. faecalis* (SANTOS et al., 2008; ABRAÃO et al., 2015), *S. pneumoniae*, *K. pneumoniae*, *E. coli* (ABRÃO et al., 2015), *C. krusei* (ALENCAR et al., 2015), *S. mutans*, *S. sanguinis* (VASCONCELOS et al., 2008), *Bacillus cereus* (SANTOS et al., 2013), *Bacillus subtilis* (SANTOS et al., 2008) e *Candida glabrata* (ALENCAR et al., 2015). Também já foi avaliada a atividade antibacteriana de murumuru contra *S. aureus* (HOVORKOVÁ et al., 2018), sucuuba contra *C. albicans* (MOREL et al., 2006) e *S. aureus* (MOSTAFA et al., 2018), sacaca contra *S. aureus*, *C. albicans* (AZEVEDO et al., 2012) e *S. mutans* (FREIRES et al., 2015), andiroba contra *S. aureus* (BRITO et al., 2001; MECCIA et al., 2013), *E. faecalis* (SANTOS et al., 2008; MECCIA et al., 2013; DE MIRANDA et al., 2019) e *E. coli* (BRITO et al., 2001) e unha de gato contra *E. faecalis*, *S. aureus*, *E. coli*, *Bacillus cereus*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus epidermidis* (SVOBODOVÁ, 2006).

As bactérias gram negativas foram mais suscetíveis aos extratos etanólicos das espécies avaliadas, se comparadas às bactérias gram positivas. Somente a bactéria gram-negativa *K. pneumoniae* teve seu crescimento inibido pelos extratos de nove espécies amazônicas, dentre as quais castanheira, mulateiro, urucum, saracura-mirá, murumuru, copaíba, sucuuba, andiroba e quebra pedra. Todas essas espécies possuem compostos lipofílicos como terpenóides, que estão envolvidos na ruptura da membrana bacteriana e podem ser encontrados em algumas famílias botânicas como Lecythidaceae, Meliaceae, Bixaceae, Fabaceae e Lecythidaceae (WINSKA et al., 2019). Já as espécies com atividade mais específica contra bactérias gram positivas, como unha de gato, sacaca e mata pasto são ricas em alcalóides ou lipídios (KUREK et al., 2019). Isso provavelmente é resultado de diferenças

na estrutura celular da parede entre as bactérias gram positivas e gram negativas, uma vez que a membrana externa gram-negativa contém lipopolissacarídeos, que atuam como uma barreira para muitas substâncias ambientais, incluindo antibióticos (ROUMY et al., 2020).

## CONCLUSÃO

As plantas amazônicas apresentam potencial farmacológico contra microrganismos patogênicos, sendo fundamentais pesquisas com ênfase em agentes naturais no combate à resistência microbiana.

O extrato do caule de castanheira inibiu o crescimento das bactérias Gram-positiva, *S. aureus*, e Gram-negativa, *K. pneumoniae* e *E. coli*, além dos fungos *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e *C. krusei*.

O extrato da folha de mulateiro tiveram atividade antimicrobiana contra as bactérias Gram-positivas *S. aureus*, *E. faecalis* e a Gram-negativa *K. pneumoniae*.

O extrato do caule de quebra-pedra se destacou ao inibir *K. pneumoniae*. A folha de quebra-pedra contra *C. tropicalis* e *C. guilliermondii*.

O extrato do caule de saracura-mirá se destacou ao inibir *S. pneumoniae* e *S. aureus*. Já o extrato de folha de saracura-mira contra *K. pneumoniae*.

## AGRADECIMENTOS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) / Instituto Nacional de Ciência e Tecnologia (INCT) - RENNOFITO (Rede Norte Nordeste de Fitoprodutos) for research funding.

## REFERÊNCIAS

ABRÃO, F. et al. *Copaifera langsdorffii* oleoresin and its isolated compounds: antibacterial effect and antiproliferative activity in cancer cell lines. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, n. 1, p. 1-10, 2015.

AJIBADE, V. A. Comparison of antibacterial activity of crude alkaloid and saponin extract from *Phyllanthus niruri*. **Biological Sciences-PJSIR**, v. 57, n. 1, p. 41-45, 2014.

ALENCAR, E. M. et al., Chemical Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation of Natural Oil Nanostructured Emulsions. **Journal of Nanoscience and Nanotechnology**, v. 15, n. 1, p. 880-888, 2015.

ARAÚJO, E. et al. Lapachol: segurança e eficácia na terapêutica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 12, p. 57-59, 2002.

ASWINI, E. V. et al. ROLE OF PHYTOCHEMICALS IN DIURESIS MANAGEMENT. 2020.

AZEVEDO, Mariana MB et al. Antimicrobial activity of the essential oils from the leaves of two morphotypes of *Croton cajucara* Benth. **Journal of Essential Oil Research**, v. 24, n. 4, p. 351-357, 2012.

BRITO, M. V. H. Efeito do óleo de andiroba em cultura de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*: estudo in vitro. **Revista Paraense Medicina**, v. 15, n. 1, p. 36-40, 2001.

CAMPOS, M. B. et al. Análise qualitativa fitoquímica e atividade antimicrobiana do extrato bruto hidroalcoólico da casca de *Bertholletia excelsa* Humb. & Bomple (Lecytidaceae) frente a microrganismos gram-negativo. **Ciência Equatorial**, v. 1, n. 2, p. 2011.

CARNEIRO, A. L. B. et al. Potencial citotóxico e antimicrobiano de plantas da reserva florestal Adolpho Ducke, Manaus-AM. 2015.

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bactéria That Grow Aerobically; Approved Standard- Eighth Edition. Wayne, CLSI document M07-A8, 2009b.

CLSI, Clinical and Laboratory Standards Institute. Performance Standards for Antimicrobial Disk Susceptibility Test; Approved Standand-Tenth Edition. Wayne, CLSI document M02-A10, 2009a.

DE MIRANDA, M. do C. M. et al. Antibacterial Activity of Phytochemical extracts and endophytic fungi of *Carapa guianensis* against *Enterococcus faecalis* in endodontic infections an in vitro study. **The Open Dentistry Journal**, v. 13, n. 1, 2019.

DE SOUZA, H. P., et al. Doenças infecciosas e parasitárias no Brasil de 2010 a 2017: aspectos para vigilância em saúde. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 44, n. 10, p. 1-7, 2020.

DINIZ, L. R. L. et al. Effect of triterpene saponins from roots of *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke on diuresis in rats. **Journal of ethnopharmacology**, v. 123, n. 2, p. 275-279, 2009.

DOOKIE, R. et al. Estudo fitoquímico e ação antimicrobiana de *Calycophyllum spruceanum* (Mulateiro). **Brazilian Journal of Development**, v. 7, n. 5, p. 53676-53688, 2021.

FERREIRA A. M. et al. Utilização dos ácidos graxos no tratamento de feridas: uma revisão integrativa da literatura nacional. **Rev. Esc. Enferm.** 46(3): 752-760. 2012.

FONSECA, S. A., et al. Plantas Medicinais: Difusão do conhecimento e práticas farmacêuticas magistrais. **Revista Extensão**, v. 4, n. 1, p. 128-142, 2020.

FREIRES, I. A. et al. Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. **Molecules**, v. 20, n. 4, p. 7329-7358, 2015.

FREITAS, F. LM et al. Potential increase of legal deforestation in Brazilian Amazon after Forest Act revision. **Nature Sustainability**, v. 1, n. 11, p. 665-670, 2018.

HOVORKOVÁ, P. et al. Determination of in vitro antibacterial activity of plant oils containing medium-chain fatty acids against gram-positive pathogenic and gut commensal bacteria. **Czech Journal of Animal Science**, v. 63, n. 3, p. 119-125, 2018.

HUANG C.B., GEORGE B., EBERSOLE J. L. Antimicrobial activity of n-6, n-7 and n-9 fatty acids and their esters for oral microorganisms. **Archives of oral biology**. 55: 555-560. 2010.

KIM, M. K. et al. Growth-inhibiting effects of Brazilian and oriental medicinal plants on human intestinal bacteria. **Journal of Applied Biological Chemistry**, v. 43, n. 1, p. 54-58, 2000.

KUREK, J. Introductory chapter: alkaloids-their importance in nature and for human life. In: **Alkaloids-Their Importance in Nature and Human Life**. IntechOpen, 2019.

LOPEZ, A. et al. Antiviral and antimicrobial activities of Colombian medicinal plants. **Journal of ethnopharmacology**, v. 77, n. 2-3, p. 189-196, 2001.

MAIA, F. C. et al. **Efeito do extrato hidroalcoólico de *Phyllanthus niruri* L. (quebra-pedra) sobre células planctônicas e em biofilme de *Candida albicans***. Dissertação de mestrado. 2020.

MARQUES, W. P. G., et al. Plantas medicinais usadas por comunidades ribeirinhas do Estuário Amazônico. **Brazilian Journal of Development**, v. 6, n. 10, p. 74242-74261, 2020.

MATHEWS FERNÁNDEZ, J. **Actividad bactericida y fungicida de extractos crudos de cuatro especies forestales**. Tese de doutorado. 2007.

MATOS, F. J. A., et al. **Introdução à Fitoquímica Experimental**. 2a ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997, 141p.

MECCIA, G. et al. Chemical composition of the essential oil from the leaves of *Carapa guianensis* collected from Venezuelan Guayana and the antimicrobial activity of the oil and crude extracts. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 11, p.1641-1642, 2013.

MELRO, J. C. L., et al. Ethnobotanical study of Medicinal plants used by the population assisted by the “Programa de Saúde da Família” (Family Health Program) in Marechal Deodoro - AL, Brazil. **Brazilian Journal of Biology**, v. 80, n. 2, p. 410-423, 2020.

MENEGUETTI, N. F. S. P.; DE OLIVEIRA MENEGUETTI, D. U.; SIVIERO, A. Biotechnological potential of the *Carapa guianensis*, *Bertholletia excelsa* and *Copaifera* spp. oils. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 13, n. 17, p. 413-422, 2019.

MIRANDA, G. S., et al. Atividade antibacteriana in vitro de quatro espécies vegetais em diferentes graduações alcoólicas. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v.15, n.1, p.104-111, 2019.

MOREL A. F. et al. Study on the antimicrobial activity of *Hymatanthus sucuba*. **Fitoterapia**, v. 77, p. 50-53, 2006.

MOSTAFA, A. A. et al. Antimicrobial activity of some plant extracts against bacterial strains causing food poisoning diseases. **Saudi J Biol Sci.**, v. 25, n. 2, p. 361-366, 2018.

NCCLS document M27-A2 [ISBN 1-56238-469-4]. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite

OLIVEIRA, T. L., et al. Atividade Antifúngica de Extratos Isolados de *Streptomyces* spp. Obtidos em Solos Paraibanos Contra Leveduras do Gênero *Candida* spp. Biofar, **Revista de Biologia e Farmácia**, v. 9, n. 1, p. 51-58, 2013.

PEÇANHA, L. M. T. et al. Immunobiologic and antiinflammatory properties of a bark extract from *Ampelozizyphus amazonicus* Ducke. **BioMed research international**, v. 2013.

PEREIRA, L. A., et al. Valor de uso, indicações terapêuticas e perfil farmacológico e etnofarmacológico de duas espécies do gênero *Piper* L. em uma comunidade quilombola na Amazônia Oriental Brasileira. **Brazilian Journal of Development.**, v.6, n. 7, p. 52027-52039, 2020.

PERFECT, J. R.; GHANNOUM, M. Emerging Issues in Antifungal Resistance. **Infectious Disease Clinics**, v. 34, n. 4, p. 921-943, 2020.

RIBEIRO, P. R. E. et al. Antimicrobial activity and acetylcholinesterase inhibition of oils and Amazon fruit extracts. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 14, n. 3, p. 88-97, 2020.

RISS, T. L., et al. Cell Viability Assays. 2013 May 1 [Updated 2016 Jul 1]. In: Sittampalam GS, Coussens NP, Brimacombe K, et al., editors. Assay Guidance Manual

ROCA CAPCHA, M. F. **Actividad bactericida y fungicida de tres tipos de extractos de hoja y corteza de capirona** (*Calycophyllum spruceanum* (benth) hook f. ex schumann). Universidad Nacional Agraria de la Selva, p.152, 2019.

ROUMY, V. et al. Plant therapy in the Peruvian Amazon (Loreto) in case of infectious diseases and its antimicrobial evaluation. **Journal of ethnopharmacology**, v. 249, p. 112411, 2020.

SANTI, M. M. et al. Determinação do perfil fitoquímico de extrato com atividade antioxidante da espécie medicinal *Cordia verbenacea* DC. por HPLC-DAD. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v.16, n.2, p.256-261, 2014.

SANTOS, A. O. et al. Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 103, n.3, p. 277-281, 2008.

SANTOS, E. C. G. et al. Effects of *Copaifera duckei* Dwyer oleoresin on the cell wall and cell division of *Bacillus cereus*. **Journal of Medical Microbiology**, v. 62, n.7, p. 1032-1037, 2013.

SILVA, L. I. da et al. Antimicrobial and antioxidant activities of selected plants used by populations from Juruena Valley, Legal Amazon, Brazil. **Int J Pharm Pharm Sci**, v. 9, p. 179-91, 2017.

SILVA, L. I. da et al. **Avaliação da atividade antimicrobiana, antioxidante e análise fitoquímica preliminar de plantas medicinais utilizadas pelas populações da região do Vale do Juruena e microrregião no Norte Araguaia, Mato Grosso, Brasil**. 2015.

SIMÕES, C. M. O., et al. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFSC, 2004. 1102p.

SOUSA, R. L., et al.. Óleo de andiroba: extração, comercialização e usos tradicionais na comunidade Mamangal, Igarapé-Miri, Pará. **Biodiversidade**, v. 18, n. 1, p. 68-81, 2019. **Standard-Eighth** Edition. NCCLS document M2-A8 [ISBN 1-56238-485-6]. NCCLS, 940

SVOBODOVÁ, B. **Antimicrobial activity of Peruvian medicinal plants**. Dissertação de mestrado. Faculty of Science, department of organic and nuclear chemistry, p. 90, 2006.

TOMCHINSKY, B. et al. Etnobotânica de plantas antimaláricas no médio Rio Negro, Amazonas, Brasil. **Acta Amazonica**, v. 47, n. 3, p. 203-212, 2017.

**Translational Sciences**; 2004. West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 1987-1898 USA, v. 23, n. 1, 2003.

TYAGI T., AGARWAL M. Phytochemical screening and GC-MS analysis of bioactive constituents in the ethanolic extract of *Pistia stratiotes* L. and *Eichhornia crassipes* (Mart.) solms. **Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry**. 6(1): 195-206. 2017.

VASCONCELOS, K. R. F. et al. Avaliação in vitro da atividade antibacteriana de um cimento odontológico à base de óleo-resina de *Copaifera multijuga* Hayne. **Revista Brasileira de farmacognosia**, v. 18, p. 733-738, 2008.

VIEIRA, R. G. Leite et al. In vitro studies of the antibacterial activity of *Copaifera* spp. oleoresins, sodium hypochlorite, and peracetic acid against clinical and environmental isolates recovered from a hemodialysis unit. **Antimicrobial Resistance & Infection Control**, v. 7, n. 1, p. 1-13, 2018.

WIŃSKA, K. et al. Essential oils as antimicrobial agents—myth or real alternative. **Molecules**, v. 24, n. 11, p. 2130, 2019.

ZACCHINO, S. A., et al. Plant phenolics and terpenoids as adjuvants of antibacterial and antifungal drugs. **Phytomedicine**, v. 37, n. 44, p. 27-48, 2017.

## CONCLUSÕES GERAIS

Os extratos etanólicos de plantas amazônicas apresentam atividade antimicrobiana de contra bactérias Gram-positivas, bactérias Gram-negativas e contra fungos do gênero *Candida*. Do total de 38 extratos de plantas medicinais amazônicas avaliadas, 14 (36,8%) extratos, 7 de folha e 7 de caule, tiveram atividade antimicrobiana. Os extratos de caule de castanheira, folha de mulateiro, folha de quebra-pedra e caule de saracura-mirá inibirem o crescimento de mais de um microrganismo.

No capítulo II da revisão de literatura conclui-se que a utilização da andiroba uso não se restringe apenas ao óleo da semente, mas também a outras partes da planta como flor, casca e folha. Resultados de estudos evidenciam grande número de compostos químicos, variando conforme parte vegetal analisada, tais como tetranortriterpenóide, carapanolides, andirolides e guianolides, que possuem propriedades potenciais como antioxidantes e anti-inflamatórios.

Nesse contexto, a região amazônica, como detentora da maior biodiversidade do planeta, dispõe de uma alta variabilidade de plantas com compostos potencialmente ativos.