

Perfil Químico, Atividade Antibacteriana e Combinada do Extrato Etanólico da Folha e Casca de *Cedrela fissilis* Vell. (Cedro)

Chemical Profile of the Antibacterial and Modulatory Activity of the Ethanolic Extract from the Leaf and Nest of *Cedrela fissilis* Vell. (Cedro)

Ana Beatriz Tavares Nascimento^a; Maria de Fátima Guedes Monteiro^a; Dárcio Luiz de Sousa Júnior^b; Pedro Everson Alexandre de Aquino^c; Cícero Roberto Nascimento Saraiva^a; Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro^a; Rakel Olinda Macedo da Silva^a; Lívia Maria Garcia Leandro^{*a}

^aCentro Universitário Doutor Leão Sampaio. CE, Brasil.

^bUniversidade Federal do Cariri. CE, Brasil.

^cUniversidade Federal do Ceará. CE, Brasil.

*E-mail: liviamariagarcialeandro@hotmail.com

Resumo

O estudo com plantas medicinais tem impulsionado a busca por novas substâncias com capacidade antibacteriana, principalmente em decorrência do grande número de cepas resistentes a diversos antibióticos. O objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antibacteriana e modulatória do extrato etanólico da folha e da casca de *Cedrela fissilis* Vell. frente as cepas bacterianas padrões e multirresistentes de *Staphylococcus aureus* 358 e *Escherichia coli* 27. Trata-se de um estudo experimental de caráter quantitativo tendo como material para análise as folhas e cascas de *C. fissilis*, onde a partir do extrato etanólico de ambos os materiais foram analisados o perfil químico a fim de detectar metabólitos secundários presente nos mesmos, além disso, foi avaliada a Concentração Inibitória Mínima (CIM) por meio dos testes de microdiluição em caldo e análise da modulação de aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina). Os resultados obtidos demonstraram uma CIM de $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$ para ambos os extratos em todas as cepas testadas (*E. coli* e *S. aureus*). Os extratos apresentaram resultados significativos na atividade combinada, evidenciando que houve sinergismo entre o extrato da casca e das folhas, frente às cepas de *E. coli* 27, em associação com a gentamicina, reduzindo a CIM de 128 para $4 \mu\text{g/mL}$ e de 128 para $8 \mu\text{g/mL}$, respectivamente. Já sobre as cepas de *S. aureus* o sinergismo ocorre, novamente com os dois extratos, quando associado com a amicacina, tendo uma redução de sua CIM de 256 para $5 \mu\text{g/mL}$ (Casca) e 256 para $10 \mu\text{g/mL}$ (Folhas). Portanto, estudos futuros precisam ser realizados com intuito de elucidar os constituintes majoritários da planta para melhor entender a atividade da mesma.

Palavras-chave: *Cedrela fissilis* Vell. Microdiluição. Modulação. Perfil Químico. Plantas Medicinais.

Abstract

The study of medicinal plants has boosted the search for new substances with antibacterial capacity, mainly due to the large number of strains resistant to various antibiotics. The objective of this study was to evaluate the antibacterial and modulatory activity of the ethanolic extract of *Cedrela fissilis* Vell. leaf and bark against standard and multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* 358 and *Escherichia coli* 27. This is an experimental study of quantitative character having as material for analysis the leaves and barks of *C. fissilis*, where from the ethanolic extract of both materials the chemical profile was analyzed in order to detect secondary metabolites present in them, besides, it was evaluated the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) through the microdilution test in broth and analysis of the modulation of aminoglycosides (amikacin and gentamicin). The results obtained demonstrated an MIC of $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$ for both extracts in all tested strains (*E. coli* and *S. aureus*). The extracts presented significant results in the combined activity, evidencing that there was synergism between the bark and leaf extracts, against *E. coli* 27 strains, in association with gentamicin, reducing the MIC from 128 to $4 \mu\text{g/mL}$ and from 128 to $8 \mu\text{g/mL}$, respectively. On the other hand, on the *S. aureus* strains, the synergism occurs, again with both extracts, when associated with amikacin, having a reduction of its MIC from 256 to $5 \mu\text{g/mL}$ (Bark) and 256 to $10 \mu\text{g/mL}$ (Leaves). Therefore, future studies need to be carried out in order to elucidate the majority constituents of the plant to better understand its activity.

Keywords: *Cedrela fissilis* Vell. Microdilution. Modulation. Chemical Profile. Medicinal Plants.

1 Introdução

Com as inovações tecnológicas surgiram novos métodos de tratamento e cura de doenças, a exemplo, o uso dos medicamentos industrializados. Enquanto que as plantas medicinais permaneceram como forma alternativa de tratamento em várias partes do mundo, já que a utilização destas para o tratamento de doenças está difundido na cultura popular ao longo das gerações (NÓBREGA *et al.*, 2017).

Diante disso, os extratos vêm sendo obtidos de plantas e usados principalmente para a investigação dos seus potenciais biológicos nas pesquisas científicas, sendo são caracterizados

como frações voláteis naturais encontrados nas folhas, cascas, troncos, raízes, frutos, flores, sementes e resinas (SANTOS *et al.*, 2004).

A casca do cedro é utilizada popularmente na forma de chá, tal como fortalecedor, adstringente, antitérmico, quadros de diarreia e inflamações nas articulações (artrite). Também é recomendada para tratar corrimento vaginal, e a sua decocção ainda é usada para tratar ferimentos, úlceras e orquite (inflamação nos testículos). As folhas, quando desprendidas do galho, exalam um odor bastante desagradável (CARVALHO, 2005; VIEIRA *et al.*, 2016).

Esta espécie pertence à família Meliaceae, onde ocorre principalmente nas regiões Sul e Sudeste, tendo como principais constituintes químicos os limonoides, substância comumente encontrada nesta família, entretanto, nas suas folhas já foram identificados alguns sesquiterpenos como o β -cariofileno, Germacreno D e Elixeno, já na casca do caule a presença de compostos fenólicos são bem mencionados na literatura (DUTRA, 2018; PINHO, 2021).

As plantas estão cada vez mais substituindo ou sendo associados à medicamentos industrializados como o caso dos antibióticos que são substâncias empregadas no tratamento de infecções bacterianas que reduz a taxa de morbidade e mortalidade associadas a essas infecções (SANTOS *et al.*, 2021). Em contrapartida, o uso incorreto desses fármacos faz com que as bactérias desenvolvam mecanismos de defesa contra as substâncias dos agentes antibacterianos, e como resultado, o surgimento da resistência (COSTA; SILVA JUNIOR, 2017; SILVEIRA *et al.*, 2006).

Essa resistência é determinada pela capacidade das bactérias conseguirem desenvolver diferentes mecanismos fisiológicos que passam a ser regulados geneticamente para sobreviverem na presença do fármaco em seu habitat, a começar pelo bloqueio da penetração da droga até a destruição total ou parcial do mesmo (NASCIMENTO *et al.*, 2016).

Estudos mostram que as principais bactérias causadoras de infecções em ambientes hospitalares são: *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, que apresentam um alto grau de resistência, além de serem responsáveis por infecções hospitalares podendo evoluir para o óbito visto que a resistência bacteriana limita as opções de tratamento (MENEZES *et al.*, 2016; PORFÍRIO *et al.*, 2009; SANTOS, 2014).

As bactérias do gênero *Staphylococcus* sp. são visualizadas na microscopia como cocos Gram-positivos, apresentam-se aglomeradas em formato semelhantes a cachos de uva e, apesar de fazer parte da microbiota normal da pele humana, pode provocar doenças desde infecções leves à graves, como septicemia. *Escherichia coli* se apresenta em forma de bastonetes Gram-negativos e faz parte da flora intestinal, entretanto, assim como *S. aureus*, é considerado um microrganismo patogênico oportunista, causando infecção ou intoxicações alimentares (ROMERO, 2016; SANTOS *et al.*, 2007; SATO, 2017).

Nesta perspectiva, torna-se necessária a avaliação do perfil químico da atividade antibacteriana e modulatória do extrato etanólico da folha e casca de *Cedrela fissilis* Vell. visto que, as plantas medicinais representam muitas vezes uma forma alternativa de tratamento de doenças.

2 Material e Métodos

2.1 Coleta e obtenção do extrato etanólico

As folhas e cascas de *Cedrela fissilis* Vell. foram coletadas no município de Cedro-PE, Brasil. Foram triturados e posteriormente acondicionados em recipientes

individualizados contendo solvente (Etanol absoluto) superfície para submergir todo material vegetal por 72 horas, após esse período foi filtrado em papel filtro e levado ao evaporador rotativo a vácuo para a retirada do solvente e concentrado em banho-maria (BRASILEIRO *et al.*, 2006).

2.2 Prospecção fitoquímica

Os testes fitoquímicos foram realizados segundo a metodologia de (MATOS, 1997), no qual foram submetidos com a função de detectar os metabólitos secundários presentes no extrato etanólico. Para obter o resultado, foi observado a mudança de cor e a formação do precipitado, após a adição de reagentes específicos (FIRMO *et al.*, 2014).

2.3 Preparo das soluções e meios de cultura

No preparo da solução inicial, o extrato foi solubilizado em dimetilsulfóxido (DMSO-Merck, Darmstadt, Alemanha), foram observadas as seguintes proporções: 30 mg de extrato solubilizados em 1 ml de DMSO, obtendo uma concentração inicial de 30 mg/mL. Em seguida, esta solução foi diluída em água destilada estéril atingindo concentração de extrato de 1024 μ g/mL, reduzindo a concentração de DMSO para 10%. Foram utilizados nos ensaios biológicos os seguintes meios de cultura: *Agar Heart Infusion* - HIA (Difco LaboratoriesLtda.), *Brain Heart Infusion* - BHI (Concentração indicada pelo fabricante e a 10%). Os antibióticos utilizados foram amicacina e gentamicina, todos solubilizados em água destilada estéril (1024 μ g/mL).

2.4 Microrganismos e padronização dos inóculos

Foram utilizados nos testes linhagens padrões das seguintes bactérias: *Escherichia coli* (ATCC 10536) e *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), e multirresistentes da espécie *Escherichia coli* 27, *Staphylococcus aureus* 358, disponibilizadas pelo Centro Universitário Doutor Leão Sampaio.

Culturas de bactérias ficaram mantidas a 4 °C HIA. Antes dos testes, as linhagens foram cultivadas em meio HIA incubadas a 37 °C por 24 horas. As linhagens repicadas foram inoculadas em BHI e incubadas na mesma situação antes do teste. Suspensões com crescimento bacteriano foram diluídas até a obtenção de 10⁵ céls/mL (COCKERILL *et al.*, 2012).

2.5 Determinação da concentração inibitória mínima (CIM)

Os ensaios para determinação da CIM do extrato etanólico foram efetuados através do método de microdiluição em caldo, com concentrações variando de 512 a 8 μ g/mL. Foi utilizada uma concentração dobrada das soluções teste (1024 μ g/mL) em relação à inicial definida, sendo as placas de microdiluição preenchidas com o volume de 100 μ L que posteriormente foram diluídas seriadamente na proporção de 1:2 em caldo BHI 10%. Para cada cavidade, foram distribuídos 100 μ L do meio e

nesse diluído amostra da suspensão de bactéria na proporção 1:10. Os poços de cada placa continham um controle negativo (contendo somente o meio) e um controle positivo (meio + inóculo), assim como controles de inibição que utilizaram em sua composição antibióticos em concentrações variando de 512 a 8 µg/mL. As placas preenchidas foram incubadas durante 24 horas a uma temperatura de 37 °C (SANTOS *et al.*, 2021).

Para leitura da CIM das amostras, foi preparada uma solução de Resazurina sódica (Sigma) em água destilada estéril na concentração de 0,01% (p/v). Após a incubação, 20µL da solução indicadora foi adicionada em cada cavidade e após o período de 1 hora à temperatura ambiente, foi possível realizar a interpretação dos resultados. A mudança de coloração azul para rosa devido a uma reação de oxirredução da Resazurina, realizado durante o metabolismo bacteriano, indicando assim o crescimento bacteriano (COUTINHO *et al.*, 2008).

2.6 Avaliação da atividade combinada

Para verificar se os extratos poderiam interferir na ação dos antibióticos, a CIM da amicacina e gentamicina foi avaliada na presença e na ausência dos extratos em microplacas estéreis (COUTINHO *et al.*, 2009; MATIAS *et al.*, 2010). Os extratos foram diluídos em caldo BHI 10% em concentrações subinibitórias (CIM/8) e 100 µL diluídas de forma seriada 1:2 em caldo BHI 10%. Cada cavidade apresentou a suspensão bacteriana diluída de 1:10 e os mesmos controles utilizados na determinação da CIM para os extratos foram utilizados. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas, posteriormente foi adicionada resazurina para a leitura dos resultados (COUTINHO *et al.*, 2008).

2.7 Análise estatística

Os testes foram realizados em triplicata e os resultados foram expressos em média geométrica. Para análise estatística foi aplicada a análise de variância de duas vias ANOVA seguida do teste de Bonferroni utilizando o software GraphPad Prism 6.0.

3 Resultados e Discussão

Com relação às análises fitoquímica, o extrato da folha não apresentou metabólitos secundários, em contrapartida o extrato da casca revelou presença de metabólitos como o chalconas e auronas, taninos catéquicos e flavononas (Quadro 1).

Quadro 1 - Perfil químico do extrato etanólico da casca e folha de *Cedrela fissilis* Vell

	1	2	3	4	5	6	7	8
EECCF	-	-	-	+	-	-	+	+
EEFCF	-	-	-	-	-	-	-	-

1 - Fenóis; 2 - Antocianinas e Antocianidinas; 3 - Flavonas, Flavonóis e Xantonas; 4 - Chalconas e Auronas; 5 - Flavononóis; 6 - Leucoantocianidinas; 7 - Taninos Catéquicos; 8 - Flavononas; EECCF – Extrato Etanólico da Casca de *Cedrela fissilis*; EEFCF – Extrato Etanólico da Folha de *Cedrela fissilis*. + (Presença); - (Ausência).

Fonte: dados da pesquisa.

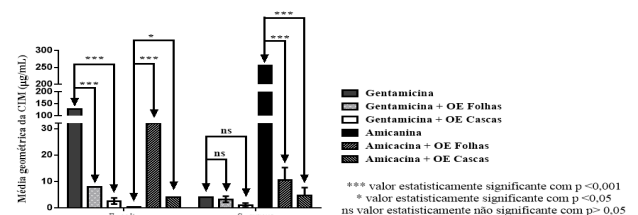
Testes fitoquímicos realizados por Carminate *et al.* (2014), os quais trabalharam com *C. fissilis*, analisaram compostos diferentes no extrato da casca, onde foram encontradas substâncias como saponinas, fenóis, taninos pirogálicos e triterpenóides, enquanto que para o extrato das folhas detectou-se a presença de taninos catéquicos.

Dentre os compostos fenólicos derivados de metabólitos secundários, destacam-se as chalconas e auronas que atuam como antibacteriano através da neutralização de radicais livres, isto devido ter na sua estrutura um anel aromático com um grupamento hidroxila substituindo pelo menos um hidrogênio (ÁVILA, 2008). Matte *et al.* (2015) relataram em seu estudo que devido os flavonoides possuem afinidade por proteínas, esses metabólitos atuam inibindo enzimas tanto em bactérias Gram-positiva como Gram-negativa.

Por sua vez Lovatto *et al.* (2012) relatam que outras espécies da família Meliaceae possuem outros metabólitos secundários, como o limonóide que são tetranotriterpenóides tendo como precursor um triterpeno, que perde quatro carbonos ao originá-lo. Estes compostos são capazes de impedir o crescimento ou a alimentação de insetos (MATIAS *et al.*, 2002).

Após realização do teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato etanólico da casca e folha de *Cedrela fissilis* Vell. frente as cepas multirresistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* foram obtidos resultados ≥ 1024 µg/mL. No gráfico da Figura 1 estão representados os resultados da combinação dos extratos com os antibióticos aminoglicosídeos.

Figura 1 - Concentração inibitória mínima (µg/mL) de antibióticos aminoglicosídeos na presença e na ausência do extrato etanólico das folhas e das cascas de *Cedrela fissilis* Vell frente a *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. EE – Extrato Etanólico



EE EE EE

Fonte: Dados da pesquisa.

Houve sinergismo entre os extratos com a gentamicina frente às cepas de *E. coli* 27, ocorrendo uma redução da CIM inicial do antibiótico de 128 para 4 µg/mL (Casca) e de 128 para 8 µg/mL (Folhas), porém houve antagonismo quando o mesmo foi associado com amicacina. Já perante as cepas de *S. aureus* 358 o sinergismo ocorre novamente com os dois extratos testados, mas quando associado com a amicacina, demonstrando uma redução da CIM de 256 para 5 µg/mL (Casca) e 256 para 10 µg/mL (Folhas)

Nota-se que os resultados obtidos nesse trabalho divergem dos descritos por Cortez (1998), onde o extrato hexânico do

caule apresentou atividade antibacteriana contra as cepas *S. aureus*. No entanto, Carminate *et al.* (2014) realizaram testes microbiológicos nos quais apenas o extrato etanólico da casca mostrou atividade antibacteriana.

Estudos que relacionam a atividade antibacteriana, plantas medicinais e o sinergismo com fármacos estão se tornando cada vez mais comuns, já que esta associação pode auxiliar em tratamentos de quadros infecciosos. Pesquisas em que há essa relação muitas vezes apresentam resultados satisfatórios, como foi observado o efeito sinérgico da combinação de antibióticos com o extrato da casca de *Pterodon emarginatus* Vogel sobre as cepas de *S. aureus* e *E. coli*, principalmente (BUSTAMANTE *et al.*, 2010; CRUZ *et al.*, 2016).

Segundo Freitas *et al.* (2013) as bactérias Gram positivas, como *Staphylococcus aureus*, geralmente são mais sensíveis aos antibióticos que bactérias Gram-negativas. Acredita-se que a ação antimicrobiana possa ser decorrente da alteração de diversas enzimas, incluindo aquelas envolvidas com a produção de energia e a síntese de componentes estruturais.

4 Conclusão

Diante do apresentado, o extrato etanólico das cascas de *Cedrela fissilis* Vell. apresentou alguns constituintes químicos, sendo uma fonte alternativa de produtos naturais com potencial antibacteriano significativo contra as cepas multirresistentes testadas, já que potencializam a atividade dos aminoglicosídeos.

Este estudo corrobora com o fato de que *Cedrela fissilis* Vell. possa vir a ser uma espécie promissora para atenuar a resistência bacteriana, principalmente a sua casca e folhas, no entanto, estudos futuros precisam ser realizados com intuito de elucidar os constituintes majoritários da planta para melhor entender a atividade da mesma. Os resultados obtidos servem como parâmetro para novas pesquisas acerca da espécie mencionada.

Referências

ÁVILA, H. P. *et al.* Structure–activity relationship of antibacterial chalcones. *Bioorg. Med. Chem.*, v.16, n.22, p.9790-9794, 2008. doi: 10.1016/j.bmc.2008.09.064.

BRASILEIRO, B.G. *et al.* Antimicrobial and cytotoxic activities screen in some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. *Rev. Bra. Ciênc. Farm.*, v. 42, n. 2, p.195-202, 2006. doi: 10.1590/S1516-93322006000200004.

BUSTAMANTE, K.G.L. *et al.* Evaluation of antimicrobial activity of crude ethanol extract from the bark of "sucupira branca" (*Pterodon emarginatus* Vogel)-Fabaceae. *Rev. Bras. de Plantas Medicinai*s, v. 12, n. 3, p. 341-345, 2010. doi: 10.1590/S1516-05722010000300012.

CARMINATE, B. *et al.* Investigação antibacteriana in vitro de extratos etanólicos das folhas e cascas de *Cedrela fissilis* Vell. *Ciênc. Nat.*, v.36, p.335–340, 2014. doi: 10.5902/2179460X13234.

CARVALHO, P.E.R. Cedro: Taxonomia e nomenclatura. Colombo: Embrapa Florestas. Colombo – PR, 2005.

COCKERILL, F.R. *et al.* *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Approved

Standard, v. 32, 2012.

CORTEZ, D.A.G. *et al.* Atividade antibacteriana de extratos do caule de *Cedrela fissilis* Vell. (Meliaceae). *Acta Sci. Health Sci.*, v.20, n.2, p.243-245, 1998. doi: 10.4025/actascihealthsci.v20i0.4483.

COSTA, A.L.P.; SILVA JUNIOR, A.C.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Cient. (UNIFAP)*, v.7, n.2, p.45-57, 2017. doi: 10.18468/estecien.2017v7n2.p45-57.

COUTINHO, H.D.M. *et al.* In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-MRSA strains. *Rev. Bras. Farmacog.*, v.18, n. 1, p. 670-675, 2008. doi: 10.1590/S0102-695X2008000500005.

COUTINHO, H.D.M. *et al.* Herbal therapy associated with antibiotic therapy: Potentiation of the antibiotic activity against methicillin – resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. *BMC Complement. Altern. Med.*, v.9, n.2, p.13, 2009. doi: 10.1186/1472-6882-9-13.

CRUZ, F.J.A. *et al.* Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora dos extratos metanólico e hexânico da folha de *Allium cepa*. *Rev. Ciênc. Salud.*, v. 14, n. 2, p. 191-200, 2016. doi: 10.12804/revsalud14.02.2016.04.

DUTRA, A.F. Identificação, caracterização e controle in vitro de *Phoma pedicelae* (Aveskamp, Gruyter & Verkley) associado à *Cedrela fissilis* Vell. Tese (Doutorado). Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2018. Disponível em: <https://repositorio.ufsm.br/handle/1/15107>.

FIRMO, W.D.C.A. *et al.* Estudo fitoquímico e avaliação da atividade antibacteriana de *Lafoensia pacari* (Lythraceae). *Publ. UEPG. Ciênc. Biol. Saúde*, v. 20, n. 1, p. 7-12, 2014. Disponível em: <https://revistas.uepg.br/index.php/biologica/article/view/6541/4240>.

FREITAS, M. A. *et al.* Avaliação in Vitro da atividade antimicrobiana do carvacrol através dos métodos de contato direto e gasoso. *Biosci. J.*, v.29, n.3, p.781-786, 2013. Disponível em: <https://seer.ufu.br/index.php/biosciencejournal/article/view/17128/12550>.

LOVATTO, P.B. *et al.* A utilização da espécie *Melia azedarach* L. (Meliaceae) como alternativa à produção de insumos ecológicos na região sul do Brasil. *RBA*, v.7, n.2, p.137- 149, 2012. Disponível em: <http://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/946641>.

MATIAS, E.F.F. *et al.* Enhancement of antibiotic activity by *Cordia verbenacea* DC. *Lat. Am. J. Pharm.*, v.29, n.6, p.1049-1052, 2010.

MATOS, F. J. A. Introdução à fitoquímica experimental. Fortaleza: UFC, 1997.

MATTE, A.K.; AK, A.R.; MATA, P.T.G. Triagem fitoquímica e avaliação da atividade antibacteriana de extratos das flores de *Sambucus nigra* L. (Caprifoliaceae). *Rev. Bras. Plantas Med.*, v. 17, n. 4, p. 1049-1054, 2015. doi: 10.1590/1983-084X/14_154.

MENEZES, J.M.R.; PORTO, M.L.S.; PIMENTA, C.L.R.M. PERFIL DA INFEÇÃO BACTERIANA EM AMBIENTE HOSPITALAR. *REV. CIÊNC. MÉD. BIOL.*, V.15, N.2, P.199-207, 2016. DOI: 10.9771/CMBIO.V15I2.15027.

NASCIMENTO, E.D.; MEDEIROS, C.M.M.; ARAÚJO, M.F.F. Contamination of semiarid potiguar reservoirs by harmful bacteria. *Rev. Amb. Água*, v.11, n.2, p.414-427, 2016. doi: [doi: 10.4136/ambi-agua.1801](https://doi.org/10.4136/ambi-agua.1801).

NÓBREGA, A. L. *et al.* A importância da orientação dos

- profissionais das equipes de saúde da família acerca do uso da fitoterapia. *Rev. Bras. Educ. Saúde*, v.7, n.1, p.43-48, 2017. doi: 10.18378/rebes.v7i1.3768.
- PINHO, A.M.N. Teores de compostos fenólicos nas cascas de *Handroanthus serratifolius*, *Tectona grandis*, *Cedrela fissilis* E *Azadirachta indica*. Belo Horizonte: Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia de Minas Gerais, 2021.
- PORFÍRIO, Z. *et al.* E. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de *Lafoensia pacari* A. St.-Hil., Lythraceae, frente a bactérias multirresistentes de origem hospitalar. *Rev. Bras. Farmacog.*, v. 19, n. 3, p. 785-789, 2009. doi: 10.1590/S0102-695X2009000500023.
- ROMERO, L.C.Z. Revisão bibliográfica sobre a emergência e disseminação de *Escherichia coli* resistentes aos carbapenêmicos. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro 2016.
- SANTOS, A.S. *et al.* Descrição de sistema e de métodos de extração de óleos essenciais e determinação de umidade de biomassa em laboratório. Embrapa Amazônia Oriental-Comunicado Técnico (INFOTECA-E), 2004.
- SANTOS, A. L. *et al.* *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J. Bras. Patol. Med. Lab.*, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007. doi: 10.1590/S1676-24442007000600005.
- SANTOS, D.I. *et al.* Perfil fitoquímico e atividade antibacteriana do extrato etanólico e do óleo essencial das folhas de *Cymbopogon citratus*. *Rev. Uningá*, v.58, p. eUJ3406, 2021. doi: 10.46311/2318-0579.58.eUJ3406.
- SANTOS, V.R.S. *et al.* Potencial antibacteriano do óleo essencial de *Lippia alba* Mill. associado a luzes de LED. *Infarma*, v.33, n.2, p.188-196, 2021. doi: 10.14450/2318-9312.v33.e2.a2021.pp188-196.
- SATO, R. A. Qualidade microbiológica e pesquisa de genes codificadores de fatores de virulência do *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus* e *Salmonella*, em sushis. Jaboticabal: UNESP, 2017.
- SILVEIRA, G. P. *et al.* Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Quím. Nova*, v.29, n.4, p.844-855, 2006. doi: 10.1590/S0100-40422006000400037.
- VIEIRA, M.R. *et al.* Manual Ilustrado de Pragas em Cedro (*Cedrela fissilis* Vellozo). 2016. Disponível em: <http://www.feis.unesp.br/Home/departamentos/fitossanidadeengenhariaruralesolos715/manual-ilustrado_cedro.pdf> Acesso em: 17 set. 2022.