

## Atividades antifúngicas e antibacterianas da planta medicinal jatobá (*Hymenea courbaril* Linneaus) de ocorrência no cerrado brasileiro: uma revisão

Antifungal and antibacterial activities of the medicinal plant jatobá (*Hymenea courbaril* Linneaus) occurring in the Brazilian cerrado: a review

Actividades antifúngicas y antibacterianas de la planta medicinal jatobá (*Hymenea courbaril* Linneaus) en el cerrado brasileño: una revisión

Recebido: 29/12/2022 | Revisado: 05/01/2023 | Aceitado: 06/01/2023 | Publicado: 09/01/2023

**Jhonatas Emílio Ribeiro da Cruz**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9361-6909>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [jhonatas\\_emilio@hotmail.com](mailto:jhonatas_emilio@hotmail.com)

**Iris Isabela da Silva Medeiros Guimarães**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2772-735X>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [irisismguimaraes@unipam.edu.br](mailto:irisismguimaraes@unipam.edu.br)

**Karine Cristine de Almeida**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1758-3957>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [karineca@unipam.edu.br](mailto:karineca@unipam.edu.br)

**Natália de Fátima Gonçalves Amâncio**

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4006-8619>  
Centro Universitário de Patos de Minas, Brasil  
E-mail: [nataliafga@unipam.edu.br](mailto:nataliafga@unipam.edu.br)

### Resumo

Atualmente 700.000 pessoas morrem a cada ano devido a infecções com microrganismos multirresistentes e esse número deve aumentar para dez milhões de mortes por ano até 2050. Nesse contexto, a busca por novos compostos antimicrobianos derivados de plantas medicinais, mais eficazes e acessíveis, como terapia alternativa para o tratamento bacteriano ou fúngico é de suma importância. O objetivo desta revisão é fornecer um extenso resumo das propriedades antibacterianas e antifúngicas *in vitro* da planta medicinal jatobá (*Hymenea courbaril* L.) comumente utilizada no bioma Cerrado brasileiro para tratar infecções. Além disso, documentar informações sobre as partes da planta avaliada, o tipo de extrato, métodos, microrganismos e metabólitos secundários usadas para a espécie. Uma busca sistemática da literatura foi realizada usando os bancos de dados eletrônicos PubMed, Scielo, Google Scholar, EBSCO e Bireme, de 2010 até a data. Dos 47 títulos identificados pela busca, 20 estavam adequados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão. Os resultados mostraram que a parte da planta mais utilizada foram a casca (50%), seguido das folhas (17%). Certos compostos como fisetina, fisetinediol,  $\alpha$ -cadinol, óxido de cariofileno, espatulenol e taxifolina, isolado de *H. courbaril*, têm se mostrado ativos e devem ser mais estudados a fim de desenvolver drogas eficazes contra bactérias e fungos. Conclui-se que esta revisão será útil para estudos futuros, pois fornece informações úteis para a seleção de extratos de jatobá clinicamente importantes e suas potenciais propriedades antifúngicas e antibacterianas.

**Palavras-chave:** Cerrado; Jatobá; Plantas medicinais; Antibacteriano; Antifúngico.

### Abstract

Currently, 700,000 people die each year due to infections with multidrug-resistant microorganisms and this number is expected to increase to ten million deaths per year by 2050. In this context, the search for new antimicrobial compounds derived from medicinal plants, more effective and accessible, as an alternative therapy for bacterial or fungal treatment is of paramount importance. The aim of this review is to provide an extensive summary of the *in vitro* antibacterial and antifungal properties of the medicinal plant jatobá (*Hymenea courbaril* L.) commonly used in the Brazilian Cerrado biome to treat infections. In addition, document information about the evaluated plant parts, the type of extract, methods, microorganisms and secondary metabolites used for the species. A systematic literature search was performed using electronic databases PubMed, Scielo, Google Scholar, EBSCO, and Bireme, from 2010 to date. Of the 47 titles identified by the search, 20 were suitable according to the inclusion and exclusion criteria. The results showed that the most used part of the plant was the bark (50%), followed by the leaves (17%). Certain compounds such as fisetin, fisetinediol,  $\alpha$ -cadinol, caryophyllene oxide, spathulenol and taxifolin, isolated from *H.*

*courbaril* L., have been shown to be active and should be further studied in order to develop effective drugs against bacteria and fungi. It is concluded that this review will be useful for future studies, as it provides useful information for the selection of clinically important jatobá extracts and their potential antifungal and antibacterial properties.

**Keywords:** Cerrado; Jatobá; Medicinal plants; Anti-bacterial; Antifungal.

### Resumen

Actualmente, 700.000 personas mueren cada año por infecciones con microorganismos multirresistentes y se espera que esta cifra aumente a diez millones de muertes por año para 2050. En este contexto, la búsqueda de nuevos compuestos antimicrobianos derivados de plantas medicinales, más efectivos y accesible, como la terapia alternativa para el tratamiento de bacterias o hongos es de suma importancia. El objetivo de esta revisión es proporcionar un resumen extenso de las propiedades antibacterianas y antifúngicas *in vitro* de la planta medicinal jatobá (*Hymenea courbaril* L.) comúnmente utilizada en el bioma del Cerrado brasileño para tratar infecciones. Además, documentar información sobre las partes de la planta evaluadas, el tipo de extracto, métodos, microorganismos y metabolitos secundarios utilizadas para la especie. Se realizó una búsqueda bibliográfica sistemática utilizando las bases de datos electrónicas PubMed, Scielo, Google Scholar, EBSCO y Bireme, desde 2010 hasta la fecha. De los 47 títulos identificados por la búsqueda, 20 eran adecuados según los criterios de inclusión y exclusión. Los resultados mostraron que la parte más utilizada de la planta fue la corteza (50%), seguida de las hojas (17%). Ciertos compuestos como la fisetina, el fisetinediol, el  $\alpha$ -cadinol, el óxido de cariofileno, el espatulenol y la taxifolina, aislados de *H. courbaril*, han demostrado ser activos y deben estudiarse más a fondo para desarrollar fármacos eficaces contra bacterias y hongos. Se concluye que esta revisión será útil para futuros estudios, ya que proporciona información útil para la selección de extractos de jatobá clínicamente importantes y sus posibles propiedades antifúngicas y antibacterianas.

**Palabras clave:** Cerrado; Jatobá; Plantas medicinales; Antibacteriano; Antifúngico.

## 1. Introdução

As doenças infecciosas são as causas mais importantes de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Aproximadamente 700.000 pessoas morrem a cada ano devido a infecções com microorganismos multirresistentes e esse número deve aumentar para dez milhões de mortes por ano até 2050 (Shankar, 2016; Vu et al., 2016).

Os medicamentos antimicrobianos atualmente disponíveis estão tornando-se progressivamente mais ineficientes, e as opções de tratamento estão cada vez mais limitadas devido ao surgimento de mecanismos de resistência bacteriana contra esses agentes terapêuticos. Assim, a identificação de novos medicamentos é uma necessidade urgente (WHO, 2017). O desafio clínico de tratar infecções causadas por bactérias e fungos torna-se ainda maior, pois além do desenvolvimento de resistência, há ainda toxicidade relacionada a esses medicamentos e alto custo financeiro de tratamento (Hickl et al., 2018).

Nesse contexto, a busca por novos compostos antimicrobianos derivados de plantas medicinais, mais eficazes e acessíveis, como terapia alternativa ou complementar para o tratamento de infecções bacterianas ou fúngicas resistentes é de suma importância. Embora o perfil de toxicidade da maioria das plantas medicinais não tenha sido totalmente avaliado, os medicamentos derivados de produtos vegetais ou fitoterápicos são geralmente mais seguros do que seus equivalentes sintéticos (Staszowska-Karkut & Materska, 2020). Assim, as espécies comumente usadas na fitoterapia que contêm componentes biologicamente ativos são uma boa alternativa, devido à variedade de metabólitos secundários vegetais e suas potenciais atividades antimicrobianas (Kuethe, 2010).

As plantas medicinais tem sido tradicionalmente utilizadas em muitas partes do mundo como alternativa à medicina tradicional, no tratamento de doenças humanas, devido as suas atividades antimicrobiana (Menezes et al., 2016). No mundo em desenvolvimento, a maioria das pessoas (75%) depende de plantas para suas necessidades médicas primárias, inclusive para cicatrização de feridas e como agentes antibacterianos (Richwagen et al., 2019). Muitos extratos isolados de plantas têm demonstrado atividade biológica, justificando a investigação de sua potencial atividade antimicrobiana (da Cruz et al., 2019).

Plantas nativas do Cerrado, uma savana tropical das terras altas cobrindo quase 2.000.000 km<sup>2</sup> na região centro-oeste do Brasil, têm sido amplamente utilizados na medicina popular (da Cruz et al., 2019; Klink & Machado, 2005). No Cerrado, aproximadamente 40% da flora é endêmica. O número de plantas vasculares é maior do que o encontrado na maioria das

regiões do mundo. O bioma possui uma das maiores estruturas vegetais, com mais de 7.000 espécies de plantas nativas e abundante diversidade biológica, ocupando 24% da área do Brasil (Klink & Machado, 2005). Esta região é caracterizada por uma enorme variedade de plantas, que têm sido foco de vários relatórios de pesquisa, incluindo a triagem de diversos extratos e óleos essenciais com potencial atividade antifúngica e antibacteriana (Almeida-Apolonio et al., 2019; Barroqueiro et al., 2016).

O jatobá (*H. courbaril* Linneaus), espécie relatada no bioma Cerrado, pertencente à família Fabaceae, é uma planta arbórea de 15 a 20 metros de altura que possui potencial medicinal. No que diz respeito ao uso medicinal, o chá preparado a partir da casca da planta é utilizado para o tratamento do sistema urinário. A polpa da fruta é usada para tratar diarreia e úlceras da boca. A infusão das folhas é usada para bronquite, especialmente em crianças, provavelmente em função de suas propriedades antimicrobianas. O jatobá também é usado popularmente para cistite, hepatite, prostatite, problemas estomacais e também para tratar micoses de unhas (Boniface et al., 2017; Hussain et al., 2012).

Embora as informações sobre os usos medicinais de jatobá (*H. courbaril* L.) estejam amplamente disponíveis, atualmente não há uma revisão abrangente ligando seu uso tradicional medicinal com evidências científicas recentes, especialmente no que diz respeito à sua atividade fitoquímica e farmacológica *in vitro*. As informações aqui reunidas destinam-se a documentar as atividades antibacterianas e antifúngicas desta planta usando diversas metodologias de triagem *in vitro*. Dado que as plantas do Cerrado fazem parte da medicina tradicional brasileira e são utilizadas para tratar sintomas de doenças infecciosas (como as causadas por patógenos bacterianos e fúngicos) entre outras doenças, a relevância etnomédica desta revisão é clara.

Este artigo tem como objetivo fornecer uma atualização sobre pesquisas passadas e atuais a respeito da atividade antimicrobiana da planta jatobá (*H. courbaril*), o que pode fornecer direcionamento para pesquisas futuras e o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos ou protótipos para o desenvolvimento de um novo fitofármaco. Além disso, este estudo também identificará lacunas no conhecimento atual deste campo, fornecendo uma linha de base para futuras atividades de pesquisa.

## 2. Metodologia

### 2.1 Estratégia de pesquisa

A revisão narrativa de literatura busca trazer tópicos consolidados e novas perspectivas sobre um tema em questão, sendo de fundamental importância na área da saúde, e principalmente no campo da medicina (Chaney, 2021). As revisões narrativas, como esta, visam apresentar uma compreensão abrangente sobre os dados disponíveis na literatura acerca de um tema ou tópico específico, sendo direcionada por protocolos específicos, além disso, busca identificar omissões ou lacunas e obter novos *insights* a partir da identificação de conexões não óbvias anteriormente desconhecidas, desenvolvendo assim novas concepções (Butler et al., 2016; Chaney, 2021). Como protocolo para o delineamento da revisão, além da escolha do tema, são selecionados bancos de dados para a pesquisa bibliográfica, sendo determinados critérios de inclusão e exclusão para os trabalhos alinhados com o tema proposto, assim como delimitadas palavras-chave para o direcionamento da seleção das publicações de interesse.

O presente estudo consiste de uma revisão narrativa da literatura. A revisão narrativa foi realizada em seis etapas: 1) identificação do tema e seleção da questão norteadora da pesquisa; 2) estabelecimento de critérios para inclusão e exclusão de estudos e busca na literatura; 3) definição das informações a serem extraídas dos estudos selecionados; 4) categorização dos estudos; 5) avaliação dos estudos incluídos na revisão narrativa e interpretação e 6) apresentação da revisão.

Na etapa inicial, para definição da questão de pesquisa utilizou-se da estratégia PICO (Acrônimo para *Patient*, *Intervention*, *Comparison* e *Outcome*). Assim, definiu-se a seguinte questão central que orientou o estudo: “A planta

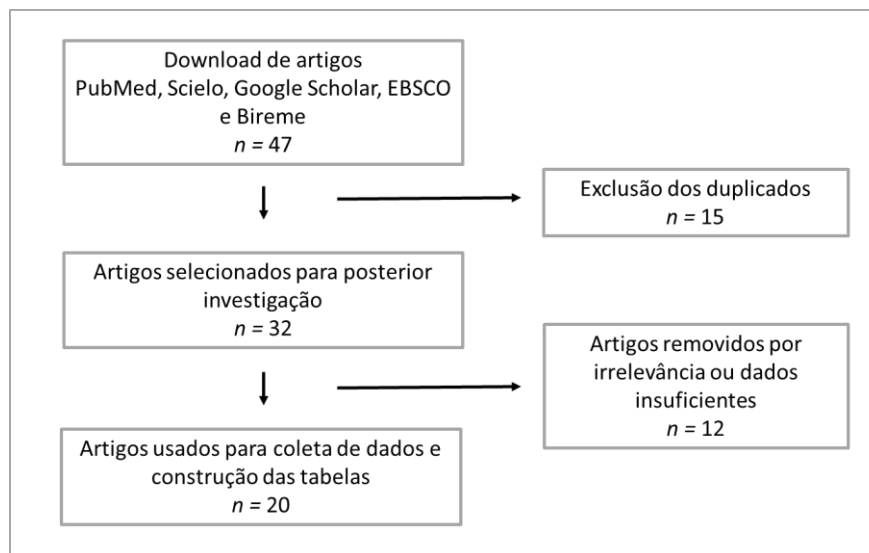
medicinal do cerrado *Hymenaea courbaril* “jatobá” possui atividade antimicrobiana contra bactérias e fungos de importância médica?

Para responder a esta pergunta, foi realizada a busca de artigos envolvendo o desfecho pretendido utilizando as terminologias cadastradas nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCs) criados pela Biblioteca Virtual em Saúde desenvolvido a partir do *Medical Subject Headings* da *U.S. National Library of Medicine*, que permite o uso da terminologia comum em português, inglês e espanhol. Os descritores utilizados foram: uso medicinal da planta jatobá, *H. courbaril*, atividade antifúngica, ação antibacteriana. Para o cruzamento das palavras chaves utilizou-se os operadores booleanos “and”, “or” ou/e “not”.

Realizou-se um levantamento bibliográfico por meio de buscas eletrônicas nas seguintes bases de dados: Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), *National Library of Medicine* (PubMed), *EbscoHost* (EBSCO) e Google Scholar. A Figura 1 apresenta o protocolo de trabalho dos artigos de pesquisa selecionados. Os nomes científicos e taxonomia das espécies selecionadas foram verificados no banco de dados 'theplantlist.org'. Tabelas, gráficos e um mapa de painel foram construídos usando o MS Excel/Word (2019). Diferentes artigos usaram unidades diferentes para descrever concentrações e inibição, então as unidades foram convertidas usando uma calculadora online ([www.physiologyweb.com/calculators/](http://www.physiologyweb.com/calculators/)).

A Tabela 1 consiste em parte da planta utilizada medicinalmente, tipo de extrato utilizado nos ensaios, microrganismos para os quais é utilizada para tratar infecção, zona de inibição (mm) e/ou concentração inibitória mínima (CIM) ( $\mu\text{g/mL}$ ), compostos isolados, método de ensaio e artigo de referência. Já a Tabela 2 contém dados sobre os efeitos tóxicos relatados para a planta medicinal jatobá. Todos os dados de concentração e dosagem mostrados nas tabelas são medidos em  $\text{mg/mL}$ .

**Figura 1** - Fluxo de trabalho de pesquisa dos índices selecionados.



Fonte: Autoria própria (2023).

## 2.2 Critérios de exclusão e inclusão

A busca foi realizada no mês de setembro de 2022. Como critérios de inclusão, limitou-se a artigos escritos em inglês, português e espanhol, a partir do levantamento da literatura mais recente, de 2010 até 2022, com o intuito de encontrar informações sobre a planta nativa do Cerrado (jatobá) com potenciais propriedades antifúngicas e/ou antibacterianas testadas com métodos e tecnologias modernas. Resenhas e artigos que não continham metodologia ou resultados claros ou

suficientemente detalhados foram excluídos. Além disso, foram excluídos artigos que não estavam disponíveis gratuitamente na íntegra.

### 3. Resultados e Discussão

#### 3.1 Plantas medicinais utilizadas no tratamento de bactérias e fungos no Cerrado

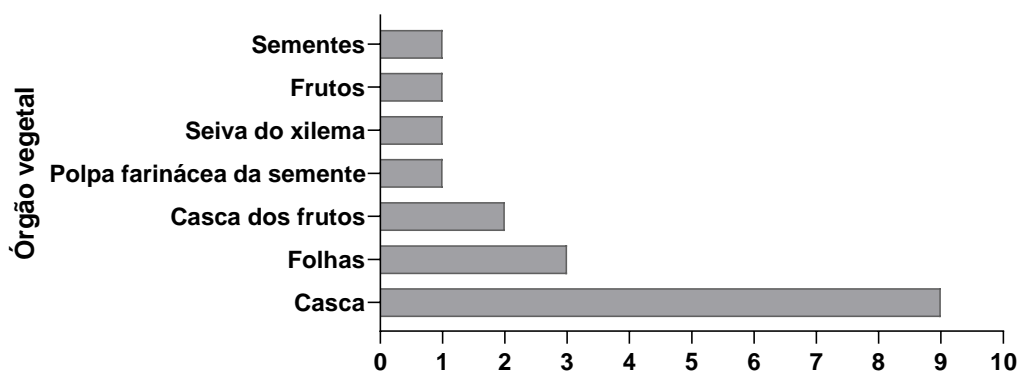
Muitas espécies de plantas no Cerrado brasileiro (savana) são amplamente usadas na etnomedicina. A flora do Cerrado oferece uma grande biodiversidade de espécies com moléculas bioativas com potencial para a prevenção/tratamento de infecções bacterianas e fúngicas (da Costa et al., 2014; da Cruz et al., 2019).

As plantas do gênero *Hymenaea* (Fabaceae) apresentam distribuição Neotropical, com espécies distribuídas na África Oriental e nas Américas Central e do Sul. No Brasil, as plantas deste gênero são usadas na medicina tradicional para tratamento de feridas, inflamações, infecções bacterianas, reumatismo, anemia, distúrbios respiratórios, pulmonares, estomacais, bronquite e doenças da próstata. Diversos compostos já foram identificados, tais como o ácido isocítrico, ácido isopimárico, ácido oleico, ácido protocatecuíco, terpenos, cumarinas, flavonoides, taninos e compostos fenólicos, comprovando atividade antibacteriana, antifúngica, anti-inflamatória e antidiarreica, confirmando que espécies de *Hymenaea* spp. apresentam eficácia potencial na medicina tradicional (Oliveira et al., 2018).

O jatobá (*H. courbaril* L.), é uma planta arbórea que possui potencial madeireiro, alimentar e medicinal. Possui compostos terpênicos e fenólicos que agem como antifúngicos e antibacterianos e na medicina popular é empregada no tratamento da bronquite, asma, deficiência pulmonar e laringite (Tiago et al., 2020).

Na Tabela 1 é possível verificar que a presente revisão relatou um total de 20 artigos relacionados à planta medicinal jatobá (Fabaceae) mostrando evidências experimentais de propriedades antibacteriana e antifúngica *in vitro*. Com base nessas informações, tornou-se evidente que a parte mais utilizada da planta foram a casca (50%), seguido das folhas (17%) e casca dos frutos (11%). Por outro lado, note-se que na Figura 2 as sementes, frutos, seiva do xilema, polpa farinácea das sementes foram usados uma vez cada (5,5%).

**Figura 2** - Parte vegetal utilizadas em testes com resultados positivos.



Fonte: Autoria própria (2023).

Nesta revisão destacamos os extratos com resultados positivos e é possível inferir que o solvente utilizado na extração, pode interferir no resultado, visto que em estudos feitos com a casca do jatobá (*H. courbaril* L.) onde o extrato

aquoso utilizado na concentração de 20%, 40% e 60% não tiveram o mesmo efeito antibacteriano do extrato na concentração de 80 e 100% frente à bactéria *Klebsiella pneumoniae* (Pedroso et al., 2019).

**Tabela 1** - Evidências experimentais de propriedades antibacterianas e antifúngicas *in vitro* da planta jatobá (*H. courbaril* L.).

Parte Usada	Tipo de Extrato	Patógeno Testado	Concentração (mg/mL)	Inibição (mm)	MIC (µg/mL)	Microrganismo	Classe de Compostos	Referências
Casca	Extrato bruto hidroetanólico	<i>Acinetobacter baumannii</i> (cepa clínica)	N/A	N/A	750	Bactéria	Alcaloides, cumarinas, flavonoides, esteroides, triterpenóides e taninos.	Aleixo et al., 2015
		<i>Klebsiella pneumoniae</i> (cepa clínica)			1000			
		<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (cepa clínica)			-			
		<i>Escherichia coli</i> (cepa clínica)			250			
		<i>Staphylococcus aureus</i> (cepa clínica)			500			
		<i>Enterococcus faecalis</i> (cepa clínica)			125			
Casca	Fração hexano (F1)	<i>A. baumannii</i> (cepa clínica)	N/A	N/A	-			
		<i>K. pneumoniae</i> (cepa clínica)			-			
		<i>P. aeruginosa</i> (cepa clínica)			-			
		<i>E. coli</i> (cepa clínica)			750			
		<i>S. aureus</i> (cepa clínica)			-			
		<i>E. faecalis</i> (cepa clínica)			125			
Casca	Fração acetato de etila (F3)	<i>A. baumannii</i> (cepa clínica)	N/A	N/A	-			
		<i>K. pneumoniae</i> (cepa clínica)			-			
		<i>P. aeruginosa</i> (cepa clínica)			-			
		<i>E. coli</i> (cepa clínica)			500			
		<i>S. aureus</i> (cepa clínica)			125			

		<i>E. faecalis</i> (cepa clínica)			125			
Casca dos frutos	Extrato bruto hidroetanólico	<i>S. aureus</i> (ATCC® 6538P)	N/A	N/A	0,625	Bactéria	Flavonóides, taninos catéquicos, alcalóides, heterosides digitálicos e triterpenóide	Alencar et al., 2020
		<i>S. aureus</i> (ATCC® 14458)			2,5			
		<i>S. aureus</i> (ATCC® 33591)			5,0			
Casca do tronco	Extrato aquoso	<i>Cryptococcus neoformans</i> (ATCC® 32608)	4 mg/mL	13	N/A	Fungo	ND	Barbosa Junior et al., 2015
		<i>C. neoformans</i> (ATCC® 32608)	40 mg/mL	17				
		<i>C. neoformans</i> (ATCC® 32608)	100 mg/mL	18				
Sementes	Fração (F1) Sulfato de amônio 30%	<i>S. aureus</i>	N/A	-	N/A	Bactéria	ND	Brito et al., 2016
		<i>E. coli</i>		-				
	Fração (F2) Sulfato de amônio 60%	<i>S. aureus</i>		-				
		<i>E. coli</i>		-				
Frutos	Extrato bruto etanólico	<i>S. aureus</i> (ATCC® 2503)	N/A	N/A	128	Bactéria	Fenóis, flavonas, flavonóis, xantona, flavononóis, chalconas, auronas, catequinas	Camilo et al., 2020
		<i>Streptococcus mutans</i> (ATCC® 0046)			256			
		<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 15442)			256			
		<i>E. coli</i> (ATCC® 25922)			256			
Frutos	Extrato bruto etanólico + Gentamicina	<i>S. aureus</i> (ATCC® 2503)			1			

		<i>Streptococcus mutans</i> (ATCC® 0046)			0,5			
		<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 15442)			0,5			
Folhas	Óleo essencial obtido por hidrodestilação	<i>E. coli</i> (ATCC® 25922) <i>Candida tropicalis</i> (URM-6741)	N/A	N/A	0,625	Fungo	Óxido de cariofileno, Espotulenol, $\alpha$ -Cadinol, $\alpha$ -Copaeno	Costa et al., 2017
		<i>C. krusei</i> (URM-6391)			1,25			
		<i>C. albicans</i> (URM-6543)			1,25			
		<i>C. parapsilosis</i> (URM-6557)			1,25			
		<i>C. glabrata</i> (URM-6393)			0,625			
Seiva do xilema fresca	Hexano/acetato de etila	<i>Microsporium gypseum</i>	N/A	N/A	128	Fungo	Fisetina, fisetinediol, fustina, e taxifolina	Costa et al., 2014
		<i>Trichophyton mentagrophytes</i>			128			
		<i>Trichophyton rubrum</i>			128			
		<i>Trichophyton tonsurans</i>			256			
		<i>Cryptococcus gattii</i>			256			
		<i>Cryptococcus neoformans</i>			64			
Fisetina	Hexano/acetato de etila	<i>M. gypseum</i>			128			
		<i>T. mentagrophytes</i>			128			
		<i>T. rubrum</i>			64			
		<i>T. tonsurans</i>			128			
		<i>C. gattii</i>			128			
		<i>C. neoformans</i>			128			
Casca	Extrato bruto hidroetanólico	<i>E. coli</i>	N/A	N/A	127	Bactéria	ND	Fernandes et al., 2015
Casca do galho	Extrato bruto hidroetanólico	<i>S. aureus</i> ATCC® 25923	N/A	N/A	3330	Bactéria	ND	Garcia et al., 2011



Casca do galho	Extrato bruto hidroetanólico	<i>S. aureus</i> ATCC® 25923	N/A	13	N/A		ND	
Casca do tronco	Extrato bruto hidroetanólico 70%	<i>E. coli</i> enteropatogênica		28		Bactéria	ND	Gonçalves et al., 2011
		<i>Shigella sonnei</i>		R				
		<i>Salmonella spp.</i>		R				
Casca	Extrato bruto etanólico	<i>S. aureus</i> (cepa clínica)	N/A	N/A	350	Bactéria	ND	Martins et al., 2010
		<i>E. coli</i> (cepa clínica)			350			
		<i>P. aeruginosa</i> (cepa clínica)			350			
		<i>E. faecalis</i> (cepa clínica)			> 400			
Polpa farinácea da semente		<i>S. aureus</i> (cepa clínica)			> 400			
		<i>E. coli</i> (cepa clínica)			350			
		<i>P. aeruginosa</i> (cepa clínica)			350			
		<i>E. faecalis</i> (cepa clínica)			> 400			
Cascas secas dos frutos maduros	Óleo essencial obtido por hidrodestilação	<i>S. aureus</i> ATCC® 6538P	N/A	N/A	0,28 % v/v	Bactéria	$\alpha$ -cubebeno, Espotulenol, $\beta$ -elemeno, Óxido de cariofileno	Sales et al., 2014
Casca do tronco	Extrato bruto etanólico 95%	<i>S. aureus</i> ATCC® 14458	N/A	N/A	0,28 % v/v	Bactéria	ND	Sá et al., 2011
		<i>E. faecalis</i>			187,5			
		<i>Klebsiella spp.</i>			135,5			
		<i>Salmonella spp.</i>			145,8			
		<i>S. aureus</i>			104,2			
		<i>P. aeruginosa</i>			125			
		<i>Rhodococcus equi</i>			156,3			
		<i>Listeria spp.</i>			291,7			
		<i>Corynebacterium spp.</i>			62,5			
		<i>Aeromonas spp.</i>			62,5			

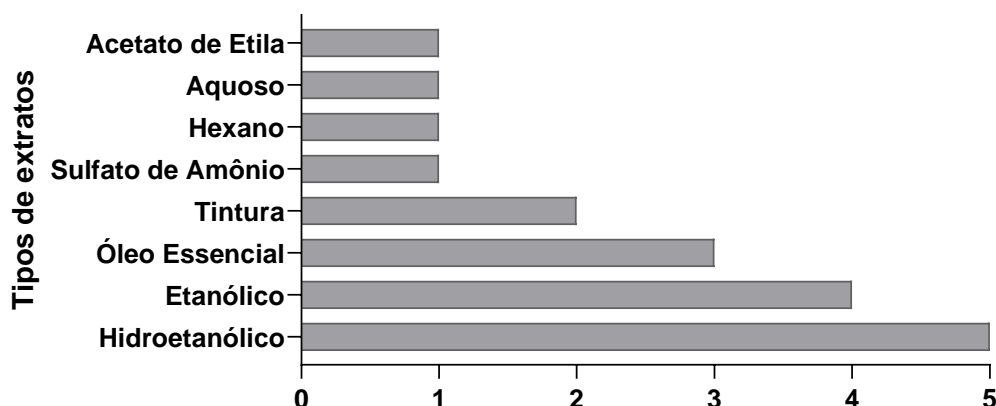
		<i>Proteus spp.</i>			281,3			
		<i>Yersinia enterocolitica</i>			62,5			
		<i>Staphylococcus epidermidis</i>			62,5			
		<i>Staphylococcus intermedius</i>			62,5			
		<i>Streptococcus agalactiae</i>			291,7			
		<i>Streptococcus suis</i>			125			
		<i>Nocardia spp.</i>			104,2			
		<i>Vibrio spp.</i>			67,71			
		<i>Micrococcus spp.</i>			104,2			
		<i>Staphylococcus caprie</i>			208,3			
		<i>Edwadiasiella spp.</i>			83,3			
Casca do tronco	Tintura	<i>E. coli</i>	N/A	11,7	N/A	Bactéria	Compostos fenólicos, alcaloides e taninos	Silva et al., 2022
Folhas	Tintura	<i>E. coli</i> (cepa clínica)	N/A	R	N/A	Bactéria	ND	Sousa et al., 2019
		<i>K. pneumoniae</i> (cepa clínica)		R				
		<i>P. aeruginosa</i> (cepa clínica)		R				
		<i>S. aureus</i> (cepa clínica)		R				
Casca do tronco	Extrato bruto etanólico 100%	<i>K. pneumoniae</i> (ATCC® 13883)	20 µL	10	N/A	Bactéria	ND	Vasconcelos et al., 2019
		<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 90271)		-				
		<i>S. aureus</i> (ATCC® 49775)		-				
	Extrato bruto etanólico 80%	<i>K. pneumoniae</i> (ATCC® 13883)	20 µL	8				
		<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 90271)		-				
		<i>S. aureus</i> (ATCC® 49775)		-				
	Extrato bruto etanólico 60%	<i>K. pneumoniae</i>	20 µL	-				

		(ATCC® 13883)						
		<i>P. aeruginosa</i> (ATCC® 90271)		-				
		<i>S. aureus</i> (ATCC® 49775)		-				
Folhas	Óleo essencial obtido por hidrodestilação	<i>S. aureus</i> ATCC® 43300 (MRSA)	N/A	N/A	1024	Bactéria	δ-Elemene δ-Selineno δ-Cadineno Germacreno B	Veras et al., 2020
		<i>S. aureus</i> ATCC® 29213 (MSSA)			512			
		<i>P. aeruginosa</i> ATCC® 27853			4			
		<i>K. pneumoniae</i> ATCC® 700603			8			
		<i>C. tropicalis</i> ATCC® 750			256	Fungo		
		<i>C. krusei</i> ATCC® 6258			512			

Legenda: ATCC: *American Type Culture Collection*; CBM: Concentração Bactericida Mínima; CIM: Concentração Inibitória Mínima; MSSA: *Staphylococcus aureus* suscetível à metilina; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à metilina; (-) ausência de atividade; N/A: não se aplica; ND: não determinado; v/v: volume/volume; R: resistente. Fonte: Autoria própria (2023).

Note-se na Figura 3 que em relação aos extratos utilizados, o mais recorrente, nos resultados positivos aqui levantados, foi o extrato hidroetanólico (28%), seguido do extrato etanólico (22%) e óleo essencial (17%), os demais citados foram utilizados uma vez cada. O uso de etanol é particularmente adequado para a extração de compostos vegetais devido à solubilidade dos compostos polifenólicos em etanol (Pobiega et al., 2019), porém, o comportamento de solubilidade de cada composto a ser isolado deve ser levado em consideração, a fim de definir o método adequado de acordo com o objetivo do estudo.

**Figura 3** - Tipos de extratos vegetal e solvente utilizados em testes com resultados positivos.



Fonte: Autoria própria (2023).

Na Tabela 1 verifica-se que foram citadas 65 cepas de 39 espécies diferentes de microrganismos que apresentaram alguma sensibilidade a extratos vegetais de jatobá, 11 espécies de fungos, 15 espécies de bactérias Gram-positivas e 13 espécies de bactérias Gram-negativas.

### 3.2 Atividade antibacteriana de plantas medicinais no Cerrado

De acordo com o presente estudo, os extratos de jatobá foram testados contra bactérias patogênicas mencionados na Tabela 1, em concentrações variando de 4 a 100 mg/mL, que mostraram fortes zonas de inibição de 8 a 28 mm. O extrato hidroetanólico (70%) da casca do tronco de *H. courbaril* apresentou a maior atividade antibacteriana (zona de inibição de 28 mm) contra a cepa Gram-negativa, *E. coli* enteropatogênica (Gonçalves & Filho, 2011). Esse achado é digno de nota, uma vez que a bactéria *E. coli*, que está presente no intestino humano, continua a ser a principal causa de mortalidade relacionada à sepse grave em pacientes hospitalizados, sendo muitas vezes resistente aos antibióticos e causando complicações fatais (Ruginã, 2018).

Por outro lado, o extrato hidroetanólico das cascas de *H. courbaril* apresentou a maior atividade antibacteriana (concentração inibitória mínima de 125 µg/mL) contra a cepa Gram-positiva, *E. faecalis* (Aleixo, 2015). Nesta planta, a atividade antibacteriana pode estar fortemente associada à presença de taninos. As propriedades antibacterianas dos taninos são bem conhecidas. Uma de suas ações moleculares é formar complexos com proteínas por meio de ligações de hidrogênio e ligações covalentes (Cowan, 1999). Assim, pode ocorrer a inibição de enzimas essenciais para o metabolismo bacteriano, levando à morte do microrganismo.

O estudo antibacteriano de diferentes extratos de plantas medicinais tradicionalmente usados no Cerrado demonstrou que os valores de concentração inibitória mínima (CIM) variam consideravelmente, de 0.5 a 3330 µg/ml. Essa variação pode ser explicada pelos vários ensaios usados para detectar a atividade antibacteriana nos artigos revisados. A sensibilidade não era semelhante entre os vários estudos ou com base no mesmo princípio, assim, os resultados podem ser profundamente influenciados pelo método usado para operar o ensaio antibacteriano (Cos et al., 2006).

Os medicamentos fitoterápicos são uma boa fonte de diferentes compostos químicos que podem fornecer linha de base para o desenvolvimento de novos agentes curativos contra bactérias patogênicas. Nota-se que na Tabela 1 que certos compostos como óxido de cariofileno, δ-selineno, espatulenol, α-cadinol, α-copaeno, fisetina, α-cubebeno, fisetinediol, fustina,

taxifolina,  $\delta$ -cadineno e germacreno B, isolados do óleo essencial das folhas, seiva do xilema fresca e cascas secas do fruto maduro de jatobá, foram responsáveis pela atividade antibacteriana mencionada.

Os taninos, extraídos da casca de jatobá mostraram inibição contra a bactéria *A. baumannii* com CIM de 750  $\mu\text{g/ml}$ . O patógeno oportunista *A. baumannii* é cada vez mais responsável por infecções adquiridas em hospitais. O aumento da prevalência de *A. baumannii* resistente a colistina e resistência intermediária à tigeciclina é motivo de preocupação, uma vez que nenhuma outra opção de tratamento estará disponível caso esses medicamentos se tornarem ineficazes (Lowe et al., 2018). Desse modo, sugere-se que os taninos podem ser uma classe de fitoquímicos promissora no combate ao *A. baumannii*.

Os compostos fenólicos e os flavonoides extraídos do extrato bruto dos frutos de jatobá mostraram atividade antibacteriana máxima contra *S. aureus* (ATCC<sup>®</sup> 2503) com CIM de 128  $\mu\text{g/ml}$  (Camilo et al., 2020). Os mecanismos considerados responsáveis pela toxicidade fenólica a patógenos bacterianos incluem a inibição de enzimas, talvez por meio da reação com grupos sulfidríla ou por interações não específicas com proteínas, o que leva à inativação da função da proteína. Possíveis áreas alvo nas células bacterianas são enzimas ligadas à membrana e aderências expostas à superfície. Fenóis podem também fornecer substratos inacessíveis a patógenos bacterianos (Naz et al., 2007). Os flavonoides têm atividade antimicrobiana, cujo mecanismo de ação é provavelmente devido à sua capacidade de complexar com a parede celular da bactéria (Tsuchiya et al., 1996).

Os compostos fenólicos são metabólitos secundários encontrados distribuídos em vários tecidos vegetais, contribuindo para as características de sabor, aroma, cor e adstringência da fruta. Além disso, apresentam atividades anti-inflamatória, antialérgica, anti-hipertensiva, antiartrítica e antimicrobiana (Swanson, 2003). Vale ressaltar que alguns compostos fenólicos apresentam baixa biodisponibilidade, sendo metabolizados após o intestino delgado, no cólon, por bactérias intestinais, sendo que apenas cerca de 5 a 10% do conteúdo ingerido chega à corrente sanguínea (Vetrani et al., 2020), fato esse que deve ser levado em consideração para estudos *in vivo*, bem como para o desenvolvimento de medicamentos.

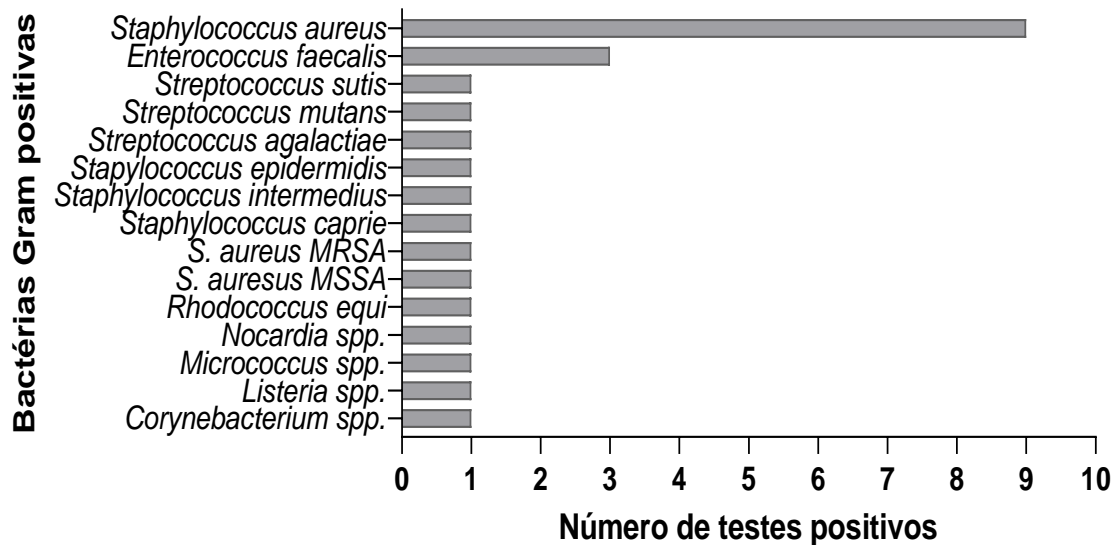
O método de disco difusão (32%) foi o teste mais utilizado para triagem de fitoterápicos e detecção de inibição bacteriana, sendo considerado o método mais comum para a triagem antibacteriana de extratos vegetais, óleos essenciais e compostos purificados (Das et al., 2010; de Billerbeck, 2007; Fguira et al., 2005). Além disso, os ensaios de ágar e difusão em disco são simples, baratos, fáceis de interpretar e possuem a capacidade de testar um grande número de microrganismos e agentes antimicrobianos (Balouiri et al., 2016).

Verifica-se na Tabela 1 que diferentes técnicas, como micro diluição em caldo, diluição em tubo e diluição em ágar foram utilizadas para a determinação da CIM, sendo que os valores dos extratos e compostos de plantas foram comparáveis às concentrações de antibióticos padrão usados como controle para a determinação da atividade antibacteriana. Nesta revisão, 16 artigos (80%) incluem controles adequados de drogas antibióticas, dos quais 13 trabalhos (65%) relataram que a atividade antibacteriana foi avaliada seguindo as recomendações das diretrizes aprovadas pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI). É desejável que futuro estudos de atividades *in vitro* sigam a recomendação de qualidade adequada, como aquelas feitas pelo CLSI ou pelo Comitê Europeu de Testes de Suscetibilidade Antimicrobiana (EUCAST), pois estas diretrizes metodológicas garantem a relevância clínica de tais testes (Balouiri et al., 2016).

No caso de extratos vegetais brutos, sua utilização deve ser ajustada, especialmente no caso de amostras de óleos não polares ou essenciais, em que a solubilidade é restrita nos métodos de difusão em ágar, porque, nesse caso, não há associação entre a capacidade de difusão e a atividade antibacteriana das amostras. Amostras de óleos essenciais são preferencialmente analisadas por meio dos métodos de diluição em caldo propostos pelo CLSI para avaliar os seus efeitos antibacterianos.

A Figura 4 mostra que das 28 cepas bacterianas, 15 (54%) eram Gram-positivas, com oito espécies diferentes testadas. Destas, o gênero *Staphylococcus* foi o mais utilizado (56%), seguido por *Streptococcus* e *Enterococcus*, ambos com 12% cada.

**Figura 4** - Espécies bacterianas Gram-positivas utilizadas em testes com resultados positivos.



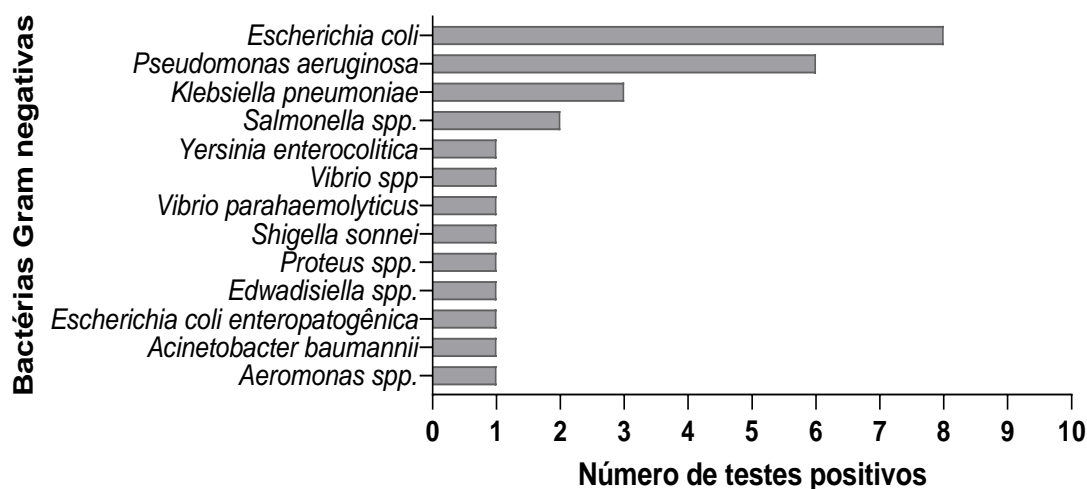
Fonte: Autoria própria (2023).

O gênero *Staphylococcus* causa o maior número de infecções relacionadas a dispositivos ambulatoriais, principalmente intradérmicos, sendo *S. aureus* e *S. epidermidis* os mais prevalentes nesse tipo de envolvimento, potencializado por sua capacidade de formar biofilme (Otto, 2017). *S. aureus* é o patógeno Gram positivo clinicamente mais importante em hospitais e que atualmente preocupa os pesquisadores de saúde pública. Pois, pode causar desde doenças simples (espinhas, furúnculos e celulite) a infecções graves (pneumonia, meningite, endocardite, síndrome do choque tóxico e outras). As infecções causadas por esse patógeno são de difícil tratamento, podendo incluir intervenções cirúrgicas e longos períodos de antibioticoterapia (Tong et al., 2015).

Um dos motivos dessa dificuldade no tratamento, e que tem gerado uma preocupação global, é o fato da resistência do gênero *Staphylococcus* aos antibióticos de uso tradicional, principalmente *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) em ambientes hospitalares, pois tornam o tratamento mais difícil e prolongado, além de algumas situações em que esse tipo de cepa foi encontrado em ambientes não hospitalares (Oladipo et al., 2019). Levando isso em consideração, verifica-se a importância de estudos da eficácia dos extratos vegetais contra esse grupo bacteriano.

Nota-se na Figura 5 que foram relatadas 13 cepas Gram-negativas (46%), oito de *E. coli*, seis de *P. aeruginosa* e três de *K. pneumoniae*, e estas foram sensíveis, em algum nível, aos extratos testados. As infecções causadas por bactérias Gram-negativas são ainda mais comuns do que aquelas causadas por bactérias Gram-positivas e podem causar doenças como infecções do trato urinário, pneumonia associada ao ventilador, bacteremia e outras (Kaye & Pogue, 2015).

**Figura 5** - Espécies bacterianas Gram-negativas utilizadas em testes com resultados positivos.



Fonte: Autoria própria (2023).

Além dessas patologias, as bactérias Gram-negativas podem causar diarreia infecciosa, uma grande fonte de preocupação, pois é uma importante causa de hospitalização e pode evoluir para infecções invasivas. Bactérias como *Salmonella sp.* e *E. coli* são os principais agentes causadores de gastroenterites e diarreias infecciosas e, com o aumento da virulência e da resistência aos antibióticos, estratégias farmacológicas para lidar com esse tipo de patógeno estão se tornando cada vez mais necessárias (Wen et al., 2017).

A sensibilidade das bactérias Gram-negativas testadas nos estudos não foi tão pronunciada quanto as encontradas para bactérias Gram-positivas e fungos, e esta menor susceptibilidade das bactérias Gram-negativas aos extratos vegetais, ocorreu provavelmente devido à estrutura mais complexa de sua parede celular, que é em grande parte responsável pela impermeabilidade e resistência natural à penetração de moléculas de antibióticos (Choi & Lee, 2019).

### 3.3 Atividade antifúngica de plantas medicinais no Cerrado

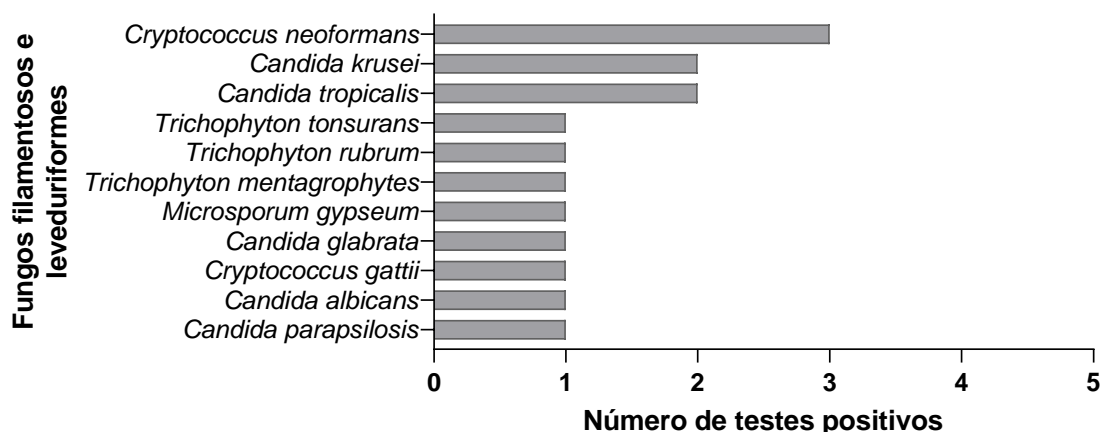
Os extratos de plantas do Cerrado foram testados contra os patógenos fúngicos mencionados na Tabela 1, em várias concentrações variando de 4 a 100 mg/mL, que mostraram fortes zonas de inibição de 13 a 18 mm. O extrato aquoso da seiva fresca do xilema de *H. courbaril*, apresentou a maior atividade antifúngica (CIM de 64 µg/mL) contra o fungo leveduriforme *C. neoformans* (Costa et al., 2014). A ação fungicida pode ser atribuída à presença de flavonoides observados na triagem química, uma vez que são capazes de alterar a permeabilidade da membrana celular causando sua ruptura (Mandal et al., 2017).

Já o composto fisetina isolado da seiva fresca do caule de jatobá apresentou a maior atividade antifúngica (CIM de 64 µg/mL) contra o fungo filamentoso, *T. rubrum* (Costa et al., 2014). Esse achado é de extrema relevância, uma vez que esse patógeno é responsável por um número crescente de infecções graves em hospedeiros imunocomprometidos (Sousa et al., 2015).

O estudo antifúngico de diferentes extratos de plantas medicinais tradicionalmente usados no Cerrado demonstrou que os valores de CIM variam consideravelmente, de 0.625 a 512 µg/ml. Essa variação pode ser explicada pelos vários ensaios usados para detectar a atividade antifúngica nos artigos revisados.

Nota-se na Figura 6 que entre as 11 cepas de fungos testadas, o gênero *Candida* foi o mais citado (64%), seguido por *Cryptococcus* (36%) e *Trichophyton* (27%). As leveduras do gênero *Candida* estão intimamente relacionadas aos humanos, em interações comensais, como na composição da microbiota normal vaginal, oral e dérmica, e às vezes patológicas, durante as infecções. *C. albicans* é a espécie que causa a maioria das infecções cutâneas sintomáticas (Kühbacher et al., 2017). Pode estar associada a infecções bacterianas e muitas vezes é capaz de formar biofilme (Hirota et al., 2017) e isso é especialmente preocupante em casos de pacientes imunocomprometidos.

**Figura 6** - Espécies fúngicas utilizadas em testes com resultados positivos.



Fonte: Autoria própria (2023).

O aumento da resistência a antifúngicos como o fluconazol tem trazido apreensão em todo o mundo, uma vez que cepas multirresistentes são agentes potencialmente causadores de infecções nosocomiais agressivas (Colombo et al., 2017). Diante desse cenário, é importante focar os estudos no desenvolvimento de novos fármacos, com baixo custo e mínima toxicidade, possibilitando oferecer mais opções para o desenho de estratégias terapêuticas. Os extratos aqui estudados tiveram desempenho promissor no combate a fungos e podem ser alvos potenciais para a formulação de novos medicamentos.

Nos testes, a maioria das cepas fúngicas utilizadas eram provenientes de coleções de cultura padrão (72,45%) e cepas isoladas clinicamente (21,68%) também foram comparadas. Os métodos de controle de qualidade aplicados nos testes microbiológicos foram o uso de medicamento antifúngico (67,42%) e o uso de caldo estéril (12,58%), como controle negativo. Além disso, alguns estudos não descreveram bem qual o método de controle de qualidade utilizado (12,30%). A utilização de um método padronizado de controle de qualidade pode ser uma ferramenta útil para aumentar a relevância e a confiabilidade dos resultados obtidos, além disso, a reprodutibilidade dos ensaios deve ser mais fácil.

Os estudos aqui apresentados trazem diferentes extratos de diferentes partes da planta jatobá (*H. courbaril*), extraídos com diferentes solventes e aplicados em diferentes métodos contra diversos microrganismos. Essa variabilidade permite inferir que a concentração de compostos específicos e distintos mecanismos de ação estão relacionados à atividade antimicrobiana, portanto, as próximas etapas da pesquisa com extratos vegetais poderiam trazer maior ênfase à caracterização de compostos bioativos e testá-los isoladamente e em combinações com outros componentes para verificação da atividade antimicrobiana.

Desse modo, possibilitando definir os melhores métodos de extração que combinem baixo custo com exploração sustentável de materiais vegetais. Esse tipo de delimitação favoreceria o desenvolvimento de novos fármacos para contornar o problema do aumento da resistência de fungos e bactérias aos antimicrobianos aplicados terapêuticamente.



### 3.4 Toxicidade da planta medicinal jatobá usada para tratar bactérias e fungos

Os metabólitos oriundos das plantas medicinais são capazes de inibir o crescimento de patógenos ou matá-los e, aqueles que apresentam baixa toxicidade para as células humanas são considerados candidatos para o desenvolvimento de novos antimicrobianos (Askari et al., 2012). Com isso é imperativo avaliar a toxicidade potencial dos fitoterápicos empregados com finalidade antimicrobiana.

Na Tabela 2 está apresentado o resultado da pesquisa de relatórios toxicológicos. Nesta revisão, apenas seis artigos que apresentam efeitos tóxicos em humanos e animais foram relatados. Existe uma crença geral entre os consumidores de que os medicamentos fitoterápicos são sempre seguros, entretanto o mero fato do produto ser "natural" pode não significar que seja seguro. Embora os eventos adversos associados ao uso de drogas fitoterápicas são menos prováveis de ocorrer do que com drogas convencionais, eles ocorrem, ainda que de forma geralmente leve e afetem apenas um pequeno número de pessoas (George, 2011).

**Tabela 2** - Efeitos tóxicos da planta medicinal do Cerrado jatobá (*H. courbaril* L.).

Parte Usada	Extrato Vegetal	Concentração (dose), mg/mL	Organismo Testado	Efeito Tóxico	Referencias
Casca	Extrato bruto hidroetanólico	CC <sub>50</sub> : 4,33	Células VERO	Citototoxicidade	Aleixo et al., 2015
Casca	Fração hexano (F1)	CC <sub>50</sub> : 3,37	Células VERO	Citototoxicidade	Aleixo et al., 2015
Seiva do xilema	Fisetina	IC <sub>50</sub> : 0,158	Ensaio MTT (Bal/c 3T3-A31 fibroblastos)	Citototoxicidade	Costa et al., 2014
Seiva do xilema	Seiva do xilema fresco	IC <sub>50</sub> : 0,109	Ensaio MTT (Bal/c 3T3-A31 fibroblastos)	Citototoxicidade	Costa et al., 2014
Folhas	Hidroetanólico	50 a 500 µg/ml: não houve alteração 5000 µg/ml: efeito citotóxico	Rhesus macaco (célula renal linha MA-104)	Citototoxicidade	Cecílio et al., 2012
Sementes	Hidroetanólico	50 µg/mL	Células de melanoma murino B16F10-Nex2	Morte Celular	Figueiredo, 2014
Seiva	Bruta	5, 10 e 15 mL/kg de peso corporal	Camundongos	Tóxico, clastogênico, aneugênico, mutagênico e/ou recombinogênico	Vale et al., 2013
Folhas	Óleo Essencial	Óleo essencial (5 mg/mL) com 2% de eritrócitos	Eritrócitos humanos (hRBCs)	Atividade hemolítica	Veras et al., 2020

Fonte: Autoria própria (2023).

A toxicidade de qualquer composto que tenha a finalidade de aplicações farmacológicas, incluindo parâmetros hemolíticos, é muito importante para fornecer informações sobre as interações entre moléculas e entidades biológicas a nível celular, sendo um indicador de citotoxicidade para células normais. O óleo essencial de jatobá (EOHc) não possui atividade hemolítica frente a eritrócitos humanos (hRBCs) até a concentração de 5000 mg/mL e pode ser considerado seguro para uso em diversas terapias, de acordo com suas atividades biológicas (Oliveira et al., 2020).

Vale et al. (2013), avaliaram os efeitos tóxicos e genotóxicos da seiva de *H. courbaril*. Para realizar o teste de genotoxicidade, três doses da seiva (5, 10 e 15 mL/kg de peso) foram administrados oralmente a grupos de cinco camundongos para cada tratamento. Para avaliar a antigenotoxicidade, grupos de cinco animais foram tratados por via oral com três doses da

seiva (5, 10 e 15 ml/kg PC) simultaneamente com mitomicina C (4 mg/kg). Após o período de tratamento (24 e 48 h), os animais foram sacrificados, seus fêmures foram dissecados e abertos, e as células da medula óssea foram suavemente lavadas com soro fetal de vitela e centrifugadas (300 g por 5 minutos). Nesse estudo, os autores demonstraram que a seiva de *H. courbaril* não foi tóxico, clastogênico, aneugênico, mutagênico e/ou recombinogênico nas doses testadas. Em contraste, a seiva da planta protegeu as células contra doenças clastogênicas, aneugênicas, mutagênicas e/ou efeitos recombinogênicos da mitomicina C e da doxorubicina em células de medula óssea de camundongos.

Com relação ao teste de citotoxicidade os resultados demonstraram que o extrato hidroetanólico da semente de *H. courbaril* induziu a morte celular, o qual na concentração de 50 µg/mL reduziu em mais de 50% o número de células de melanoma murino B16F10-Nex2 para a período de 24h e 91% para o período de 48h de exposição. Portanto, demonstrou atividade citotóxica (Figueiredo, 2014). Esses achados são importantes porque demonstram que existem riscos de toxicidade com o uso inadequado desses medicamentos à base de plantas. Os resultados também podem ser vistos como um alerta sobre a toxicidade de espécies vegetais utilizadas sem supervisão médica e farmacêutica.

Embora exista uma lacuna significativa entre a pesquisa básica e sua aplicação real na área de antibióticos de plantas, devido a toxicidade relativa de experimentos *in vivo*, é importante determinar o parâmetro farmacocinético das frações ou compostos ativos, estudar os mecanismos de ação a nível molecular e determinar suas interações com drogas comumente usadas.

#### 4. Considerações Finais

Esta revisão oferece um novo e valioso banco de dados em relação a planta jatobá, usada tradicionalmente como antimicrobiana na região do Cerrado, uma das áreas de maior biodiversidade do mundo. Dentre as diversas partes da planta utilizadas no tratamento de doenças de origem bacteriana e fúngica, as cascas são a parte vegetal mais utilizada nas formulações dos ensaios clínicos, apresentando resultados razoavelmente eficazes.

Faltam dados sobre a atividade *in vivo* dos extratos de plantas medicinais do Cerrado brasileiro, ou de seus compostos isolados ativos contra os patógenos causadores de infecções bacterianas e fúngicas. Muitos poucos estudos da planta jatobá foram testados em organismos vivos para investigar sua toxicidade e mecanismo de ação. Portanto, sugere-se que novas pesquisas se concentrem na atividade *in vivo* dos extratos vegetais e seus compostos purificados, particularmente aqueles que se mostraram promissores em resultados *in vitro* contra patógenos bacterianos. Embora os extratos de plantas sejam uma boa fonte de medicamentos, eles apresentam alguns efeitos colaterais em organismos vivos quando tomados em doses mais altas. Assim, mais estudos são necessários para determinar adequadamente a segurança e os efeitos tóxicos do jatobá.

Certos compostos como fisetina, fisetinediol, fustina,  $\alpha$ -cadinol, óxido de cariofileno, espatulenol e taxifolina, isolado da seiva do xilema fresca, bem como do óleo essencial das folhas de *H. courbaril*, têm se mostrado altamente ativos e devem ser mais estudados a fim de desenvolver drogas eficazes contra bactérias e fungos. Da mesma forma, a maioria dos extratos e compostos vegetais têm CIMs mais baixos do que os medicamentos ou antibióticos padrão. Isso indica o potencial dessas plantas para serem usadas como potentes agentes antibacterianos ou antifúngicos.

Portanto, combinar conhecimento farmacológico avançado e tradicional pode ser um passo útil para o desenvolvimento de novos medicamentos mais baratos que sejam eficazes contra patógenos de relevância clínica, como *S. aureus*, *E. faecalis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *C. neoformans* e *C. albicans*. Além disso, ensaios para determinar os mecanismos de ação e eficácia clínica de extratos e compostos de plantas do bioma Cerrado brasileiro também devem ser priorizados.

## Referências

- Aleixo, et al. (2015). Atividade sinérgica de *Hymenaea courbaril* Terra *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville contra cepas de bactérias multirresistentes. *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 9(26), 741–748.
- Almeida-Apolonio, A. A., Dantas, F. G. S., Rodrigues, A. B., Cardoso, C. A. L., Negri, M., Oliveira, K. M. P., & Chang, M. R. (2019). Antifungal activity of *Annona coriacea* Mart. ethanol extracts against the etiological agents of cryptococcosis. *Natural Product Research*, 33(16), 2363–2367. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1440221>
- Askari, G. Al, Kahouadji, A., Khedid, K., Mousaddak, M., Ouaffak, L., Charof, R., & Mennane, Z. (2012). Evaluation of Antimicrobial Activity of Aqueous and Ethanolic Extracts of Leaves of *Vitis vinifera* Collected from Different Regions in Morocco. *Environmental Science*, 12(1), 85–90.
- Balouiri, M., Sadiki, M., & Ibsouda, S. K. (2016). Methods for in vitro evaluating antimicrobial activity: A review. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 6(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.jpha.2015.11.005>
- Barroqueiro, E. S. B., Prado, D. S., Barcellos, P. S., Silva, T. A., Pereira, W. S., Silva, L. A., Maciel, M. C. G., Barroqueiro, R. B., Nascimento, F. R. F., Gonçalves, A. G., & Guerra, R. N. M. (2016). Immunomodulatory and Antimicrobial Activity of Babassu Mesocarp Improves the Survival in Lethal Sepsis. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2016, 6–12. <https://doi.org/10.1155/2016/2859652>
- Boniface, P. K., Baptista Ferreira, S., & Roland Kaiser, C. (2017). Current state of knowledge on the traditional uses, phytochemistry, and pharmacology of the genus *Hymenaea*. *Journal of Ethnopharmacology*, 206, 193–223. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.05.024>
- Butler, A., Hall, H., & Copnell, B. (2016). A guide to writing a qualitative systematic review protocol to enhance evidence-based practice in nursing and health care. *Worldviews on Evidence-Based Nursing*, 13(3), 241–249. <https://doi.org/10.1111/wvn.12134>
- Camilo, C. J., Carla de Fatima Alves Nonato, Jader Teófilo Pires da Silva, F., & Fernandes Galvão Rodrigues, Gerson Javier Torres Salazar, J. G. M. C. (2020). Interferência do extrato de *Hymenaea courbaril* L. (jatobá) na atividade antibacteriana de aminoglicosídeos. *Revista Interfaces*, 8(1), 372–379.
- Chaney, M. A. (2021). So You Want to Write a Narrative Review Article? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 35(10), 3045–3049. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2021.06.017>.
- Choi, U., & Lee, C. R. (2019). Antimicrobial agents that inhibit the outer membrane assembly machines of gram-negative bacteria. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 29(1), 1–10. <https://doi.org/10.4014/jmb.1804.03051>
- Colombo, A. L., Júnior, J. N. D. A., & Guinea, J. (2017). Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Current Opinion in Infectious Diseases*, 30(6), 528–538. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>
- Cos, P., Vlietinck, A. J., Berghe, D. Vanden, & Maes, L. (2006). Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro “proof-of-concept.” *Journal of Ethnopharmacology*, 106(3), 290–302. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003>
- Cowan, M. M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564–582.
- da Costa, M. P., Bozinis, M. C. V., Andrade, W. M., Costa, C. R., da Silva, A. L., Alves de Oliveira, C. M., Kato, L., Fernandes, O. de F. L., Souza, L. K. H., & Silva, M. do R. R. (2014). Antifungal and cytotoxicity activities of the fresh xylem sap of *Hymenaea courbaril* L. and its major constituent fisetin. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14, 1–7. <https://doi.org/10.1186/1472-6882-14-245>
- da Cruz, J. E. R., da Costa Guerra, J. F., de Souza Gomes, M., Freitas, G. R. O. e, & Morais, E. R. (2019). Phytochemical Analysis and Evaluation of Antimicrobial Activity of *Peumus boldus*, *Psidium guajava*, *Vernonia polysphaera*, *Persea Americana*, *Eucalyptus citriodora* Leaf Extracts and *Jatropha multifida* Raw Sap. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 20(5), 433–444. <https://doi.org/10.2174/1389201020666190409104910>
- da Silva Oliveira, F. G., de Souza Araújo, C., Rolim, L. A., Barbosa-Filho, J. M., & da Silva Almeida, J. R. G. (2018). The Genus *Hymenaea* (Fabaceae): A Chemical and Pharmacological Review. In *Studies in Natural Products Chemistry* (Vol. 58). <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64056-7.00012-X>
- Das, K., Tiwari, R. K. S., & Shrivastava, D. K. (2010). Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: Current methods and future trends. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), 104–111. <https://doi.org/10.5897/JMPR09.030>
- De Billerbeck, V. G. (2007). Huiles essentielles et bactéries résistantes aux antibiotiques. *Phytotherapie*, 5(5), 249–253. <https://doi.org/10.1007/s10298-007-0265-z>
- de Sousa, M. G. T., Santana, G. B., Criado, P. R., & Benard, G. (2015). Chronic widespread dermatophytosis due to *Trichophyton rubrum*: A syndrome associated with a *Trichophyton*-specific functional defect of phagocytes. *Frontiers in Microbiology*, 6(AUG), 10–17. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2015.00801>
- Figuira, L. F. Ben, Fotso, S., Ameer-Mehdi, R. Ben, Mellouli, L., & Laatsch, H. (2005). Purification and structure elucidation of antifungal and antibacterial activities of newly isolated *Streptomyces* sp. strain US80. *Research in Microbiology*, 156(3), 341–347. <https://doi.org/10.1016/j.resmic.2004.10.006>
- Figueiredo, P. A. (2014). Evaluation of the antioxidant, cytotoxic and photoprotective potential of extracts of *Hymenaea courbaril* L. and *Hymenaea stigonocarpa* Mart. ex Hayne. Paulista State University.
- George, P. (2011). Concerns regarding the safety and toxicity of medicinal plants - An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(6), 40–44.
- Gonçalves, A., & Filho, A. A. (2011). Efeitos Antimicrobianos de Algumas Plantas Medicinais Brasileiras em Distúrbios Intestinais. *Saúde*.
- Hickl, J., Argyropoulou, A., Sakavitsi, M. E., Halabalaki, M., Al-Ahmad, A., Hellwig, E., Aliagiannis, N., Skaltsounis, A. L., Wittmer, A., Vach, K., & Karygianni, L. (2018). Mediterranean herb extracts inhibit microbial growth of representative oral microorganisms and biofilm formation of *Streptococcus mutans*. *PLoS ONE*, 13(12), 1–24. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0207574>

- Hirota, K., Yumoto, H., Sapaar, B., Matsuo, T., Ichikawa, T., & Miyake, Y. (2017). Pathogenic factors in *Candida* biofilm-related infectious diseases. *Journal of Applied Microbiology*, 122(2), 321–330. <https://doi.org/10.1111/jam.13330>
- Hussain, H., Hussain, J., Al-Harrasi, A., & Krohn, K. (2012). The chemistry and biology of bicoumarins. *Tetrahedron*, 68(12), 2553–2578. <https://doi.org/10.1016/j.tet.2012.01.035>
- Kaye, K. S., & Pogue, J. M. (2015). Infections Caused by Resistant Gram-Negative Bacteria: Epidemiology and Management. *Pharmacotherapy*, 35(10), 949–962. <https://doi.org/10.1002/phar.1636>
- Klink, C. A., & Machado, R. B. (2005). A conservação do Cerrado brasileiro. *Megadiversidade*, 1, 147–155. <https://doi.org/10.1590/S0100-69912009000400001>
- Kuete, V. (2010). Potential of Cameroonian plants and derived products against microbial infections: A review. *Planta Medica*, 76(14), 1479–1491. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1250027>
- Kühbacher, A., Burger-Kentischer, A. & Rupp, S. (2017). Interaction of *Candida* Species with the Skin. *Microorganisms*, 5(4), 32. <https://doi.org/10.3390/microorganisms5020032>
- Lowe, M., Ehlers, M. M., Ismail, F., Peirano, G., Becker, P. J., Pitout, J. D. D., & Kock, M. M. (2018). *Acinetobacter baumannii*: Epidemiological and beta-lactamase data from two tertiary academic hospitals in Tshwane, South Africa. *Frontiers in Microbiology*, 9(JUN), 1–9. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2018.01280>
- Mandal, S. M., Dias, R. O., & Franco, O. L. (2017). Phenolic Compounds in Antimicrobial Therapy. *Journal of Medicinal Food*, 20(10), 1031–1038. <https://doi.org/10.1089/jmf.2017.0017>
- Menezes, A. P. S., Brião, D., Artico, L. L., & Lima, L. F. P. (2016). Utilização De Plantas Medicinais Em Um Município Inserido No Bioma Pampa Brasileiro. *Revista Da Universidade Vale Do Rio Verde*, 14(2), 206–219. <https://doi.org/10.5892/ruvrd.v14i2.2672>
- Miranda Pedroso, T. F. de Bonamigo, T. R., da Silva, J., Vasconcelos, P., Félix, J. M., Cardoso, C. A. L., Souza, R. I. C., dos Santos, A. C., Volobuff, C. R. F., Formagio, A. S. N., & Trichez, V. D. K. (2019). Chemical constituents of *Cochlospermum regium* (Schränk) Pilg. root and its antioxidant, antidiabetic, antiglycation, and anticholinesterase effects in Wistar rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 111(July 2018), 1383–1392. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.01.005>
- Naz, S., Siddiqi, R., Ahmad, S., Rasool, S. A., & Sayeed, S. A. (2007). Antibacterial activity directed isolation of compounds from *Punica granatum*. *Journal of Food Science*, 72(9). <https://doi.org/10.1111/j.1750-3841.2007.00533.x>
- Oladipo, A. O., Oladipo, O. G., & Bezuidenhout, C. C. (2019). Multi-drug resistance traits of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and other *Staphylococcal* species from clinical and environmental sources. *Journal of Water and Health*, 17(6), 930–943. <https://doi.org/10.2166/wh.2019.177>
- Otto, M. (2017). *Staphylococcal* biofilms. *Physiology & Behavior*, 176(12), 139–148. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Pobiega, K., Kraśniewska, K., Derewiaka, D., & Gniewosz, M. (2019). Comparison of the antimicrobial activity of propolis extracts obtained by means of various extraction methods. *Journal of Food Science and Technology*, 56(12), 5386–5395. <https://doi.org/10.1007/s13197-019-04009-9>
- Richwagen, N., Lyles, J. T., Dale, B. L. F., & Quave, C. L. (2019). Antibacterial Activity of *Kalanchoe mortagei* and *K. Fedtschenkoii* Against ESKAPE Pathogens. *Frontiers in Pharmacology*, 10(FEB), 1–13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00067>
- Rugină, S. (2018). Resistance to Antimicrobials – A Global Problem with Sectoral Resolution. *The Journal of Critical Care Medicine*, 4(2), 47–49. <https://doi.org/10.2478/jccm-2018-0010>
- Shankar, Pr. (2016). Book review: Tackling drug-resistant infections globally. *Archives of Pharmacy Practice*, 7(3), 110. <https://doi.org/10.4103/2045-080x.186181>
- Staszowska-Karkut, M., & Materska, M. (2020). Phenolic composition, mineral content, and beneficial bioactivities of leaf extracts from black currant (*Ribes nigrum* L.), raspberry (*Rubus idaeus*), and aronia (*Rronia melanocarpa*). *Nutrients*, 12(2). <https://doi.org/10.3390/nu12020463>
- Swanson, B. G. (2003). Tannins and Polyphenols. *Encyclopedia of Food Sciences and Nutrition*, 5729–5733. <https://doi.org/10.1016/b0-12-227055-x/01178-0>
- Tiago, P. V., Larocca, D., da Silva, I. V., Carpejani, A. A., Tiago, A. V., de Freitas Encinas Dardengo, J., & Rossi, A. A. B. (2020). Morpho-anatomical, Phytochemical, and Histochemical characterization of *Hymenaea courbaril* (Leguminosae), occurring in Southern Amazon. *Rodriguesia*, 7. <https://doi.org/10.1590/2175-7860202071063>
- Tong, S. Y. C., Davis, J. S., Eichenberger, E., Holland, T. L., & Fowler, V. G. (2015). *Staphylococcus aureus* infections: Epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. *Clinical Microbiology Reviews*, 28(3), 603–661. <https://doi.org/10.1128/CMR.00134-14>
- Tsuchiya, H., Sato, M., Miyazaki, T., Fujiwara, S., Tanigaki, S., Ohyama, M., Tanaka, T., & Iinuma, M. (1996). Comparative study on the antibacterial activity of phytochemical flavanones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Ethnopharmacology*, 50(1), 27–34. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(96\)85514-0](https://doi.org/10.1016/0378-8741(96)85514-0)
- Vale, C. R., Silva, C. R., Oliveira, C. M. A., Silva, A. L., Carvalho, S., & Chen-Chen, L. (2013). Assessment of toxic, genotoxic, antigenotoxic, and recombinogenic activities of *Hymenaea courbaril* (Fabaceae) in *Drosophila melanogaster* and mice. *Genetics and Molecular Research*, 12(3), 2712–2724. <https://doi.org/10.4238/2013.July.30.9>
- Vetrani, C., Costabile, G., Vitale, M., & Giacco, R. (2020). (Poly)phenols and cardiovascular diseases: Looking in to move forward. *Journal of Functional Foods*, 71(February), 104013. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104013>

Veras, D., Oliveira, B., Betânia, M., Oliveira, M. De, Granja, F., Roberto, J., Almeida, S., Maria, D., Navarro, F., Gorch-lira, K., Rodrigo, C., Assis, D. De, Vanusa, M., Catarina, A., & Lopes, D. S. (2020). Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 247(August 2019), 112265. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112265>

Vu, T. T., Kim, H., Tran, V. K., Le Dang, Q., Nguyen, H. T., Kim, H., Kim, I. S., Choi, G. J., & Kim, J. C. (2016). In vitro antibacterial activity of selected medicinal plants traditionally used in Vietnam against human pathogenic bacteria. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16(1), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1007-2>

Wen, S. C. H., Best, E., & Nourse, C. (2017). Non-typhoidal Salmonella infections in children: Review of literature and recommendations for management. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 53(10), 936–941. <https://doi.org/10.1111/jpc.13585>

WHO. (2017). *Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics*. (pp. 1–7).