



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM BIOTECNOLOGIA**

**IRACEMA NASCIMENTO DE OLIVEIRA**

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO E ANTIOXIDANTE DE  
EXTRATOS DE *HANCORNIA SPECIOSA* FRENTE A  
PATÓGENOS CAUSADORES DE INFECÇÕES CUTÂNEAS**

**SÃO CRISTÓVÃO**

**2025**

**IRACEMA NASCIMENTO DE OLIVEIRA**

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO E ANTIOXIDANTE  
DE EXTRATOS DE *HANCORNIA SPECIOSA* FRENTE  
A PATÓGENOS CAUSADORES DE INFECÇÕES  
CUTÂNEAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.

**Orientador:** Prof. Dr. Charles Dos Santos Estevam

**Co-Orientador:** Prof. Dr. Ariel de Souza Graça

**SÃO CRISTÓVÃO**

**2025**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

O48p Oliveira, Iracema Nascimento de  
Potencial antimicrobiano e antioxidante de extratos de *Hancornia speciosa* frente a patógenos causadores de infecções cutâneas / Iracema Nascimento de Oliveira ; orientador Charles dos Santos Estevam. – São Cristóvão, SE, 2025.  
66 f.

Dissertação (mestrado em Biotecnologia) – Universidade Federal de Sergipe, 2025.

1. Biotecnologia. 2. Mangabeira. 3. Matéria médica vegetal – Pesquisa. 4. Produtos biológicos – Uso terapêutico – Pesquisa. I. Estevam, Charles dos Santos, orient. II. Título.

CDU 606:62:615

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO E ANTIOXIDANTE  
DE EXTRATOS DE *HANCORNIA SPECIOSA* FRENTE  
A PATÓGENOS CAUSADORES DE INFECÇÕES  
CUTÂNEAS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Biotecnologia.



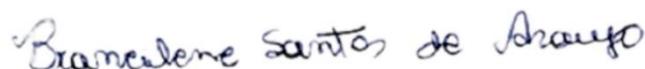
---

**Orientador: Prof. Dr. Charles Dos Santos Estevam**



---

**1º Examinador: Prof. Dr. Samuel Bruno dos Santos**



---

**2º Examinador: Prof<sup>ª</sup>. Dr<sup>ª</sup>. Brancilene Santos de Araujo**

*Aos que transformaram dúvidas em encorajamento  
e dificuldades em aprendizado, aqui dedico.*

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente agradeço a Universidade Federal de Sergipe pela oportunidade de testemunhar todo o conhecimento que subsidiou este trabalho;

Agradeço também Laboratório de Química de Produtos Naturais e Bioquímica (LQPNB), por disponibilizar seu espaço, equipamentos e materiais necessários;

Ao meu orientador Dr. Charles Estevam pela oportunidade de desenvolver este trabalho;

Ao meu coorientador Dr. Ariel Graça por todo ensinamento e paciência para com as minhas dúvidas;

Ao professor Dr. Samuel Bruno também pelos ensinamentos e contribuições;

À CAPES pela concessão da bolsa de mestrado, sem a qual este trabalho seria ainda mais difícil;

Ao laboratório de enzimologia pela conceção de equipamentos;

Aos meus amados pais, Gilvan e Josemary, que dedicaram suas vidas ao bem-estar de seus três filhos e desde muito cedo trabalharam para viver dignamente, e me incentivaram a continuar estudando quando eles mesmos não o puderam;

Dedico ainda, aos meus queridos amigos Elpídio, Eduarda, Milena, Andrezza e Honnan. Que acompanharam o processo da minha jornada acadêmica e sempre me auxiliaram, fosse com ações e/ou palavras de incentivo não permitindo a mim o direito de duvidar da própria capacidade;

A todos vocês, a minha gratidão!

*“Na natureza, nada se cria, nada se perde,  
tudo se transforma.” – Antoine Lavoisier*

**Iracema Nascimento de Oliveira, Charles dos Santos Estevam, Ariel de Souza Graça. Potencial antimicrobiano e antioxidante de extratos de *Hancornia speciosa* frente a patógenos causadores de infecções cutâneas, Dissertação de Mestrado, Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (PROBIO), 2025.**

## **RESUMO**

As infecções causadas por microrganismos é um desafio global devido ao aumento da resistência aos antimicrobianos. A quantidade insuficiente de novos agentes terapêuticos para enfrentar esse problema caracteriza o que os pesquisadores chamam de “era pós-antibiótica”. Patógenos como *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Pseudomonas aeruginosa* são frequentemente associados a infecções de difícil tratamento, especialmente de pele, e podem possuir mecanismos de resistência a antimicrobianos considerados terapias de primeira escolha, gerando custos elevados para o sistema de saúde. Nesse cenário, pesquisadores têm explorado extratos vegetais e óleos essenciais como alternativas às terapias convencionais. A *Hancornia speciosa*, uma árvore nativa do Brasil, tem sido investigada devido às suas propriedades terapêuticas, mas poucos estudos avaliaram o efeito antimicrobiano dos extratos dessa planta preparados com diferentes solventes de extração. O presente estudo teve como objetivo principal desenvolver extratos de folhas e cascas de *H. speciosa* e avaliar sua atividade antimicrobiana contra os microrganismos *S. aureus*, *S. epidermidis* e *P. aeruginosa*, envolvidos em infecções dermatológicas. Para isso, os extratos foram produzidos pelo método de extração exaustiva em série por Soxhlet e maceração a frio, seguido de quantificação de fenóis e flavanóides. Para avaliar a atividade antioxidante foram realizados testes com o radical DPPH. Foram realizados também testes de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM), bem como testes de Difusão em Disco para avaliar o sinergismo com antibióticos comerciais. A quantificação de fenóis revelou que o extrato hidroetanólico da casca teve o maior teor de fenóis totais, seguido pelos extratos de acetato de etila e hexano. Para flavonoides, os extratos de clorofórmio das folhas ( $3196,66 \pm 5,74$  EQ/mg) e hexano das folhas ( $1352,50 \pm 9,01$  EQ/mg), extraídos por Soxhlet, apresentaram maior concentração. No teste de atividade antioxidante com DPPH, o extrato hidroalcoólico da casca extraído por maceração a frio apresentou o melhor resultado, com um CI50 de  $6,46 \mu\text{g/mL}$  e IAA de 15,47. Os extratos apresentaram atividade antimicrobiana tanto isolada quanto sinérgica com os antimicrobianos comerciais, destacando-se o extrato hexânico da casca obtido por Soxhlet e o hidroetanólico da casca extraído a frio, com CIM de  $1,25 \text{ mg/mL}$  e  $5 \text{ mg/mL}$ , respectivamente. De maneira geral, os extratos de casca de *H. speciosa* mostraram-se superiores aos de folhas em relação às atividades antimicrobiana e antioxidante. Este estudo é o primeiro a comparar os extratos de *H. speciosa* preparados por Soxhlet com diferentes solventes, além de comparar os extratos das folhas e cascas extraídos a frio com etanol. Os resultados sugerem que *H. speciosa* possui potencial como fonte de compostos bioativos com atividades significativas contra patógenos clínicos e propriedades antioxidantes, podendo ser considerada uma alternativa terapêutica promissora para infecções dermatológicas.

**Palavras Chaves:** mangabeira, Apocynaceae, atividade biológica, soxhlet, extração em série.

**Iracema Nascimento de Oliveira, Charles dos Santos Estevam, Ariel de Souza Graça. Antimicrobial and antioxidant potential of *Hancornia speciosa* extracts against pathogens causing skin infections, Master's Thesis, Graduate Program in Biotechnology (PROBIO), 2025.**

## **ABSTRACT**

Infections caused by microorganisms pose a global challenge due to the increasing resistance to antimicrobials. The insufficient number of new therapeutic agents to address this issue characterizes what researchers refer to as the "post-antibiotic era." Pathogens such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, and *Pseudomonas aeruginosa* are frequently associated with hard-to-treat infections, especially skin infections, and may possess resistance mechanisms against antimicrobials considered first-choice therapies, resulting in high healthcare costs. In this context, researchers have been exploring plant extracts and essential oils as alternatives to conventional therapies. *Hancornia speciosa*, a tree native to Brazil, has been investigated for its therapeutic properties; however, few studies have assessed the antimicrobial effect of extracts from this plant prepared with different extraction solvents. This study aimed to develop extracts from the leaves and bark of *H. speciosa* and evaluate their antimicrobial activity against the microorganisms *S. aureus*, *S. epidermidis*, and *P. aeruginosa*, which are involved in dermatological infections. For this purpose, the extracts were produced using the Soxhlet serial exhaustive extraction method and cold maceration, followed by phenol and flavonoid quantification. Antioxidant activity was assessed using the DPPH radical assay. Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) tests were performed, as well as disk diffusion assays to evaluate synergism with commercial antibiotics. Phenol quantification revealed that the hydroethanolic bark extract had the highest total phenol content, followed by the ethyl acetate and hexane extracts. Regarding flavonoids, the chloroform extract from leaves ( $3196.66 \pm 5.74$  EQ/mg) and the hexane extract from leaves ( $1352.50 \pm 9.01$  EQ/mg), both extracted by Soxhlet, showed the highest concentrations. In the antioxidant activity test with DPPH, the hydroalcoholic bark extract obtained through cold maceration showed the best result, with an IC<sub>50</sub> of 6.46 µg/mL and AAI of 15.47. The extracts demonstrated antimicrobial activity both individually and synergistically with commercial antimicrobials, with particular highlights for the hexane bark extract obtained by Soxhlet and the hydroethanolic bark extract obtained through cold maceration, which had MIC values of 1.25 mg/mL and 5 mg/mL, respectively. Overall, the bark extracts of *H. speciosa* proved to be superior to the leaf extracts in terms of antimicrobial and antioxidant activities. This study is the first to compare *H. speciosa* extracts prepared using Soxhlet with different solvents, as well as to compare leaf and bark extracts obtained through cold ethanol extraction. The results suggest that *H. speciosa* has potential as a source of bioactive compounds with significant activity against clinical pathogens and antioxidant properties, making it a promising therapeutic alternative for dermatological infections.

**Keywords:** Mangabeira, Apocynaceae, biological activity, Soxhlet, serial extraction.

## Sumário

<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>16</b>
<b>2 REFERENCIAL TEÓRICO</b> .....	<b>18</b>
2.1 Estrutura e função da pele humana .....	18
2.2 Infecções de pele.....	21
2.3 <i>Staphylococcus aureus</i> .....	22
2.4 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	23
2.5 <i>Staphylococcus epidermidis</i> .....	24
2.6 A Crise dos Antimicrobianos.....	25
2.7 Classificação .....	28
2.8 Aspectos Botânicos .....	28
2.9 Aspectos Etnobotânicos .....	30
2.10 Características Fitoquímicas .....	32
2.10.1 Compostos Fenólicos.....	32
<b>3 OBJETIVO GERAL</b> .....	<b>38</b>
3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	38
<b>4 MATERIAL E MÉTODOS</b> .....	<b>39</b>
4.1 Coleta do material vegetal .....	39
4.1.1 Secagem e moagem do material vegetal .....	40
4.2 Produção de Extratos Vegetais por Extração Exaustiva em Série .....	41
4.3 Rotaevaporação.....	41
4.4 Rendimento dos Extratos Vegetais .....	42
4.5 Fenóis Totais.....	42
4.6 Flavanóides Totais .....	43
4.7 Atividade Antioxidante .....	44
4.8 Cepas Bacterianas .....	45
4.9 Difusão Em Disco .....	45
4.9.1 Sinergismo Com Antimicrobianos Comerciais .....	45
4.9.2 Concentração Inibitória Mínima (CIM) .....	46
4.9.3 Concentração Bactericida Mínima (CBM).....	46
<b>5 RESULTADOS E DISCUSSÃO</b> .....	<b>47</b>
5.1 Rendimento dos Extratos Vegetais .....	47
5.2 Fenóis Totais.....	48
5.3 Flavanóides Totais .....	49
5.4 Atividade Antioxidante .....	49

<b>5.5 TESTES ANTIMICROBIANOS.....</b>	<b>52</b>
5.6 Difusão em disco.....	52
5.7 Sinergismo Com Antimicrobianos Comerciais .....	53
5.8 Menor Concentração Inibitória e Concentração Bactericida Mínima.....	55
<b>6 CONCLUSÃO.....</b>	<b>59</b>
6.1 PERSPECTIVAS FUTURAS .....	60
<b>7 REFERÊNCIAS.....</b>	<b>61</b>

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Anatomia da pele UNA SUS- 2017.....	18
Figura 2-Fatores que afetam a composição e diversidade da microbiota cutânea nas diferentes fases da vida .....	20
Figura 3-Parede celular Gram-positiva. ....	22
Figura 4- Parede celular Gram-negativa .....	23
Figura 5-Exemplos de mecanismos de resistência .....	26
Figura 6 Árvore de <i>Hancornia speciosa</i> adulta .....	29
Figura 7- Estruturas dos ácidos fenólicos .....	34
Figura 8- Ácido tânico, um tipo de tanino .....	35
Figura 9-Estruturas de algumas lignanas .....	36
Figura 10- Estrutura química da lignina.....	37
Figura 11- O esquema apresenta a localização geográfica da coleta do material vegetal .....	39
Figura 12- Apresenta a Casca do caule da mangabeira ( <i>H. speciosa</i> ), folhas e frutos. ....	40
Figura 13-Aparato de Soxhlet .....	41
Figura 14- Equipamento Rotavapor.....	42
Figura 15- Apresenta microplacas de teste antioxidante realizado com o radical DPPH.....	50
Figura 16-Microplaca apresenta o teste de concentração inibitória mínima (MIC) dos extratos etanólicos das folhas e cascas de <i>H. speciosa</i> .....	55

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Rendimento dos Extratos.....	47
Tabela 2- Fenóis e Flavanóides Totais .....	48
Tabela 3- Apresenta os valores de CI 50, IAA e os valores de R <sup>2</sup> .....	51
Tabela 4- Disco-difusão. ....	52
Tabela 5- Sinergismo com o antibiótico comercial gentamicina .....	53
Tabela 6- Sinergismo com o antibiótico comercial cefepima .....	53
Tabela 7- Sinergismo com o antibiótico comercial ciprofloxacino.....	54
Tabela 8- Menor concentração inibitória e concentração bactericida mínima.....	57

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1- Classificação dos microrganismos prioritários quanto à resistência antimicrobiana. Organização Mundial da Saúde (OMS) .....	27
Quadro 2- Quantidade de mangabas em toneladas, produzidas no Brasil e em cada unidade da federação, no período de 2012 a 2021 .....	31
Quadro 3- Valor da produção na extração da mangaba no período de 2012 a 2021 .....	31

## ABREVIATURAS E SIGLAS

ABS	Absorbância
BPPL	Patógenos bacterianos prioritários
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	Clinical and Laboratory Standards Institute
DMSO	Dimetilsulfóxido
DPPH	2,2-difenil-1-picrilhidrazila
HS	<i>Hancornia speciosa</i>
IAA	Índice de Atividade Antioxidante
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
MH	Mueller-Hinton
OMS	Organização Mundial de Saúde
PG	Peptidoglicano
RAM	A resistência a antimicrobianos
SIDRA	Sistema do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de Recuperação Automática
UFC	Unidades Formadoras de Colônias

## 1 INTRODUÇÃO

A literatura reporta a resistência às drogas antimicrobianas em diversos patógenos e os microrganismos mais frequentemente citados são as bactérias *Staphylococcus aureus*, a *Pseudomonas aeruginosa* e o fungo *Candida albicans*, todas frequentemente envolvidas em infecções nosocomiais (BERKOW; LOCKHART, 2017; SOUZA *et al.*, 2019). Além disso, esses microrganismos são frequentemente associados a infecções cutâneas (TENG *et al.*, 2023), que podem invadir camadas mais internas e alcançar os tecidos adjacentes, incluindo o sanguíneo, o que ocasiona internação e custos elevados aos sistemas de saúde (UBEROI; MCCREADY-VANGI; GRICE, 2024). A imunidade da pele está intimamente relacionada à sua microbiota. Microrganismos como o *Staphylococcus epidermidis* atuam na estimulação da secreção de peptídeos antimicrobianos e desempenha papel na educação e manutenção da imunidade (BAQUER *et al.*, 2023), no entanto, em situações adversas como o rompimento da barreira cutânea e baixa imunidade podem levar a condições patológicas envolvendo microrganismos que em situações normais poderiam ser comensais (BECK *et al.*, 2024a).

A *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae) é uma árvore conhecida popularmente como “mangabeira” o seu fruto é a “mangaba” (que significa coisa boa para comer, no dialeto indígena tupi-guarani) (NUNES *et al.*, 2022). A *H. speciosa* é nativa do Brasil, pode ser encontrada nas regiões Centro-Oeste, Sudeste, Norte e Nordeste nas áreas do cerrado e caatinga. Sua frutificação varia de acordo com a região em que está localizada, mas ocorre principalmente entre outubro e dezembro, sendo as áreas de tabuleiros e baixadas litorâneas do Nordeste os maiores produtores nacionais (NASCIMENTO; CARDOSO; COCOZZA, 2014; NUNES *et al.*, 2022).

Na tradição popular, a *H. speciosa* é utilizada como planta medicinal para o tratamento de inúmeras condições, como a tuberculose, diabetes, obesidade, dermatites, doenças hepáticas, hipertensão, úlceras gástricas, distúrbios estomacais e doenças inflamatórias (MORAES *et al.*, 2008). Essas atividades farmacológicas que são popularmente mencionadas impulsionaram estudos científicos, onde esses e outros efeitos como a atividade anticancerígena, antimicrobiana e antioxidante foram experimentalmente evidenciados (NUNES *et al.*, 2022; REIS *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2016). As atividades farmacológicas da planta estão distribuídas em diferentes estruturas da mesma, como a casca, folha, fruto, látex e sementes sendo este último o componente menos abordado nas pesquisas (REIS *et al.*, 2022).

O trabalho de Sousa *et al.* (2022) evidenciou o potencial do óleo fixo das sementes como modificador da atividade antibiótica dos aminoglicosídeos amicacina e gentamicina, esse estudo é apontado como pioneiro na aplicação do óleo fixo da semente da mangaba para fins microbiológicos. Estudos como os dos autores Silva *et al.* (2024) evidenciaram efeito antimicrobiano dos extratos etanólicos da casca do caule de *H. speciosa* e ressaltam a importância de novos agentes antimicrobianos, frente a crescente resistência aos medicamentos disponíveis.

Apesar do que foi mencionado anteriormente, são poucos estudos que abordam o potencial antimicrobiano da planta, que não é sequer mencionado por alguns trabalhos de revisão recentes, como é o caso da revisão narrativa de Reis *et al.* (2022). Outro ponto pouco explorado é o efeito antimicrobiano de acordo com diferentes tipos de extração ou com solventes diferentes do etanol (NUNES *et al.* 2022). O desenvolvimento de estudos de novos agentes antimicrobianos é importante devido a capacidade que os microrganismos possuem, principalmente as bactérias, de se tornarem resistentes aos fármacos atualmente existentes no mercado farmacêutico (AGUILAR-CAMACHO; DOONAN; MCCORMACK, 2019). Em junho de 2024 foi publicado pela Organização Mundial da Saúde (OMS) um relatório sobre agentes antibacterianos, incluindo antibióticos em desenvolvimento clínico e pré-clínico em todo o mundo. O documento reforça a necessidade urgente de produtos novos e melhores para combater infecções sérias e substituir medicamentos que estão se tornando ineficazes.

Dado o exposto, este trabalho se empenhou em avaliar o potencial antimicrobiano contra microrganismos envolvidos em infecções cutâneas dos extratos vegetais de cascas e folhas de *H. speciosa*, popularmente conhecida por mangabeira. Extraídos exaustivamente por solventes seriados em aparato de soxhlet e por maceração a frio. Além de quantificar os teores de fenóis e flavonoides totais e avaliar seu potencial antioxidante.

## 2 REFERENCIAL TEÓRICO

### 2.1 Estrutura e função da pele humana

A pele é uma estrutura dinâmica, sua espessura varia e pode apresentar funções específicas em diferentes regiões. A pele recobre toda a extensão externa do corpo e é considerado o maior órgão humano, representando 15% do peso total de um indivíduo adulto. (MCKENNA; ALLMAN; HARGEST, 2024). É formada por duas camadas principais que apresentam funções distintas: a epiderme, localizada mais superficialmente e mais fina, composta por tecido epitelial estratificado pavimentoso, não vascularizado (RÜBE *et al.*, 2024) e a derme, composta por tecido conjuntivo que está conectado à hipoderme, que é considerada uma estrutura subcutânea (Figura 1) (RAABE *et al.*, 2024).

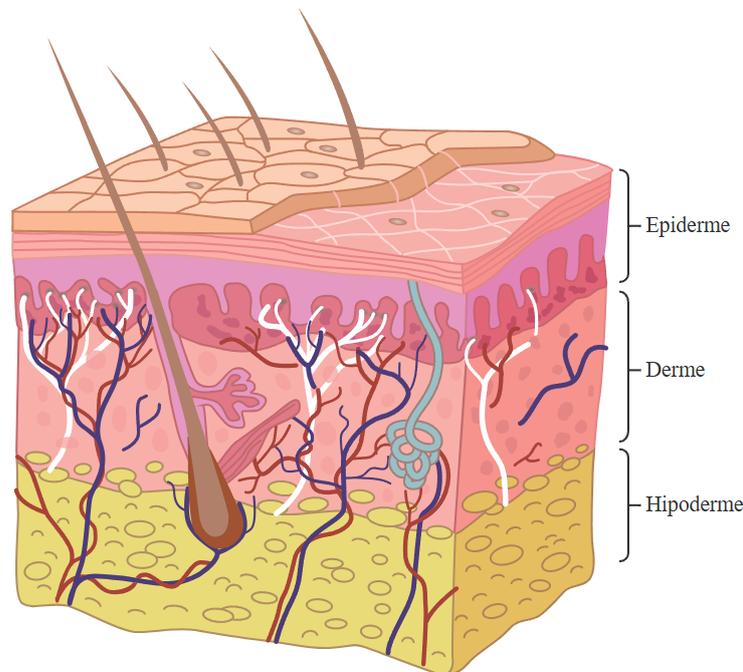


Figura 1- Anatomia da pele UNA SUS- 2017

A epiderme é constituída principalmente por queratinócitos, que são células capazes de produzir queratina que é uma proteína capaz de conferir resistência e impermeabilidade à pele (PILLAI *et al.*, 2022). Além dos queratinócitos, outras células desempenham papéis importantes: Melanócitos, responsáveis pela produção do pigmento melanina, que confere proteção contra os danos da radiação ultravioleta e determina a cor da pele (SNYMAN *et al.*, 2024). Células de Langerhans, que atuam no sistema imunológico como sentinelas, identificando e processando antígenos. Células de Merkel, conectadas com as terminações

nervosas e funcionam como receptores sensoriais (KONSTANTINOU; LONGANGE; KAYA, 2024). A epiderme é ainda subdividida em camadas ou “estratos”. Esses são denominados, do superficial ao profundo, da seguinte forma: estrato córneo, estrato lúcido (presente apenas na pele espessa, como nas palmas das mãos e solas dos pés), estrato granuloso, estrato espinhoso e estrato basal, também conhecidos respectivamente como camadas cornificada, clara, granular, espinhosa e basal (ORTIZ-LOPEZ; CHOUDHARY; BOLLAG, 2022).

A derme, está localizada abaixo da epiderme, e é a camada mais espessa da pele, formada por tecido conjuntivo. Entre as três camadas da pele, a derme desempenha um papel na manutenção da tensão, elasticidade e hidratação da pele (MACHALIŃSKI *et al.*, 2024). Possui subcamadas de tecido conjuntivo que consistem em derme reticular e derme papilar, é rica em colágeno, uma proteína estrutural abundante que contribui para as propriedades estruturais e funcionais desta camada da pele (YASUI; TOHNO; ARAKI, 2004). A derme reticular e papilar apresentam diferenças histologicamente notáveis. Enquanto a derme papilar é caracterizada por feixes de colágeno frouxamente dispostos, compostos majoritariamente por colágeno tipo III e apresenta grande quantidade de fibroblastos, a derme reticular abaixo é caracterizada por baixa densidade de fibroblastos e fibras de colágeno espessas, direcionais e compactas, formadas por colágeno tipo I e III (CHITTURI; LEASK, 2024). Os fibroblastos por sua vez, são células fusiformes, mesenquimais, que mantêm a matriz extracelular, garantindo o papel estrutural dos tecidos conjuntivos moles, secretam citocinas e fatores de crescimento, comunicam-se entre si e com outros tipos de células, estão envolvidos na remodelação de tecidos, fibrose e cicatrização de feridas (BORALDI *et al.*, 2024).

A hipoderme, conhecida como tecido subcutâneo é a camada mais interna da pele no corpo humano (ARDA; GÖKSÜGÜR; TÜZÜN, 2014). Formada por tecido conjuntivo frouxo, o tecido hipodérmico confere mais do que suporte estrutural. Suas funções incluem cicatrização de feridas, prevenção do equilíbrio energético, termorregulação, proteção contra impactos mecânicos e conexão entre tecidos (LIU; LU; FENG, 2024). Os tipos de células encontradas na hipoderme incluem fibroblastos, células adiposas e macrófagos, que desempenham um papel específico na homeostase dos adipócitos na obesidade, possivelmente associado à remodelação tecidual, e podem estimular a termogênese da gordura durante a exposição ao frio e exercícios (WONG *et al.*, 2016).

De forma abrangente, a pele fornece função de termorregulação, proteção, reservatório de sangue, sensibilidade cutânea, excreção, absorção e síntese de vitamina D (BUOTE, 2024).

Possui queratina protege os tecidos subjacentes contra microrganismos, abrasão, e substâncias químicas, além disso os queratinócitos intimamente unidos resistem à invasão por microrganismos (TORTORA, 2016).

### 2.1.1 A microbiota da pele

Os ecossistemas da pele são individuais e complexos, a estrutura e a estabilidade da barreira cutânea são afetadas por fatores que variam de acordo com características do hospedeiro, como raça, idade, sexo, estilo de vida e ambiente (figura 2) (WU; YAO, 2024). A pele abriga mais de  $10^{10}$  microrganismos e contém 622 espécies procarióticas, dessas, 174 foram identificadas recentemente. As bactérias predominantes pertencem aos filos *Actinobacteria*, *Firmicutes* e *Proteobacteria*. Fungos do gênero *Malassezia* são os mais comuns na microbiota cutânea (KASHAF *et al.*, 2022). Enquanto os gêneros bacterianos residentes mais frequentemente encontrados nas camadas superficiais da pele são os: *Staphylococcus* (filo firmicutes), *Propionibacterium*, *Micrococcus* e *Corynebacterium* (pertencentes ao filo Actinobacteria) (CHRISTENSEN; BRÜGGEMANN, 2014), o *Staphylococcus epidermidis* representa o microrganismo comensal mais abundante na pele, sendo um residente importante (BROWN; HORSWILL, 2020).

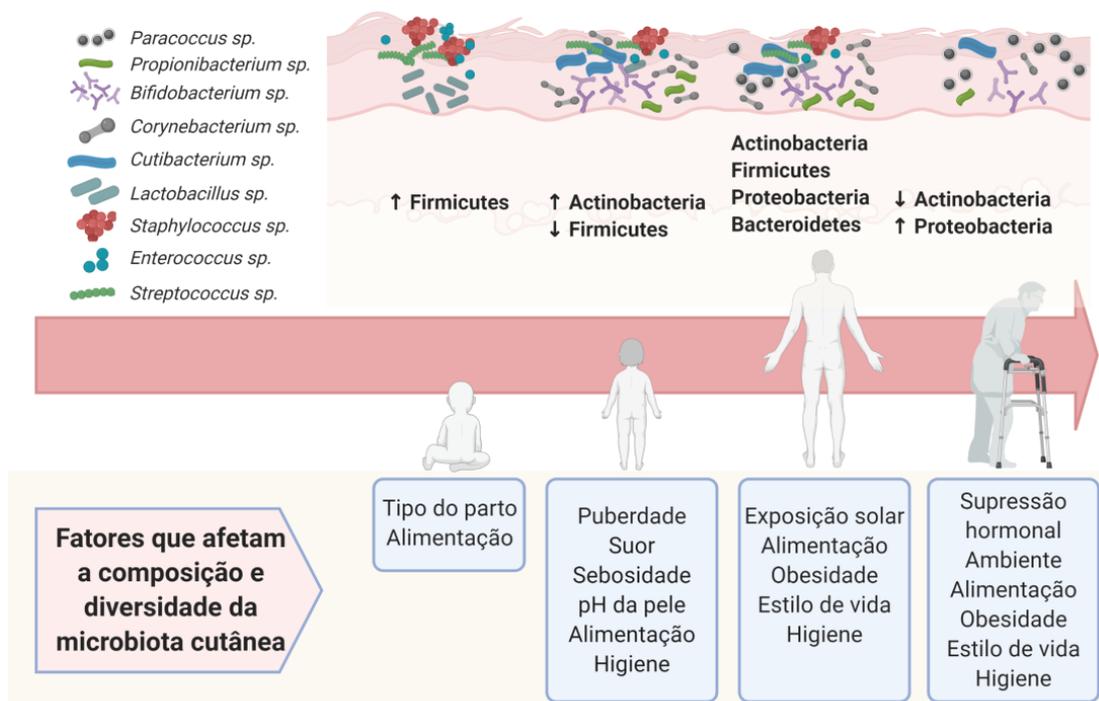


Figura 2-Fatores que afetam a composição e diversidade da microbiota cutânea nas diferentes fases da vida (SIVIERI *et al.*, 2021).

Microrganismos comensais fortalecem a imunidade do hospedeiro ao inibir o crescimento de patógenos, competindo por nutrientes e espaço na superfície da pele (SANFORD; GALLO, 2013). A imunidade da pele está diretamente relacionada à sua microbiota, e microrganismos como *Staphylococcus epidermidis* atuam na estimulação da secreção de peptídeos antimicrobianos, desempenhando papel na educação e manutenção da imunidade do hospedeiro (BAQUER *et al.*, 2023). O equilíbrio da microbiota é de suma importância para manutenção da saúde do hospedeiro, uma vez que havendo mudanças nesse microambiente a organização dessa comunidade poderá ser afetada, dando oportunidade para situações patogênicas ocorrerem, desencadeando as infecções cutâneas (BAY; RING, 2022).

### 2.1.2 Infecções de pele

As infecções de pele e tecidos moles (SSTIs) ocorrem devido à invasão microbiana e ao comprometimento das defesas da pele (MAHER; ANOKHIN, 2024). Geralmente causadas por bactérias, são classificadas em primárias, que afetam pele saudável, e secundárias, que infectam pele previamente lesionada. Embora frequentemente localizadas, podem se disseminar via sangue ou sistema linfático (SILVERBERG, 2021), ocasionando infecções que incluem sepse, endocardite, infecções ósseas e articulares (ALEXANDER *et al.*, 2020). Quando a barreira da pele é danificada, o tecido subjacente fica vulnerável à contaminação microbiana. A cicatrização ideal ocorre em etapas interligadas, como coagulação e remodelação tecidual, resultando no fechamento da ferida em até 14 dias. Alterações nesse processo podem levar a feridas crônicas (GUO; DIPIETRO, 2010).

Segundo Uberoi, McCreedy-Vangi e Grice (2024), a microbiota contaminante e colonizadora desempenha um papel importante no progresso das infecções em feridas, influenciando a virulência e a dinâmica microbiana. O contato dos microrganismos com a ferida pode impactar os desfechos, pois microrganismos contaminantes podem preparar o ambiente, alterando gradientes químicos e induzindo respostas do hospedeiro, facilitando a invasão por patógenos mais agressivos (QUINN *et al.*, 2018). As principais bactérias que causam infecções de pele incluem *Propionibacterium acnes*, *S. epidermidis*, *S. aureus* e *Streptococcus pyogenes* e *Pseudomonas aeruginosa*. Esses patógenos levam a complicações como acne, impetigo, erisipela, celulite e infecções de feridas (QUINN *et al.*, 2018; TENG *et al.*, 2023).

## 2.2 *Staphylococcus aureus*

É um microrganismo de formato esférico que pertence ao grupo de bactérias gram-positivas. O peptidoglicano é o principal componente da parede celular gram-positiva (figura 3) e envolve a membrana citoplasmática como uma única macromolécula (SUTTON *et al.*, 2021). Bactérias Gram-positivas geralmente são mais suscetíveis a penicilinas e cefalosporinas. Em contrapartida, as Gram-negativas tendem a apresentar uma resistência natural maior, pois a camada de lipopolissacarídeos (figura 3) impede a penetração desses antibióticos. A resistência observada em ambos os tipos de bactérias pode ser parcialmente atribuída à capacidade das próprias bactérias de inativar os antibióticos (TORTORA *et al.*, 2017).

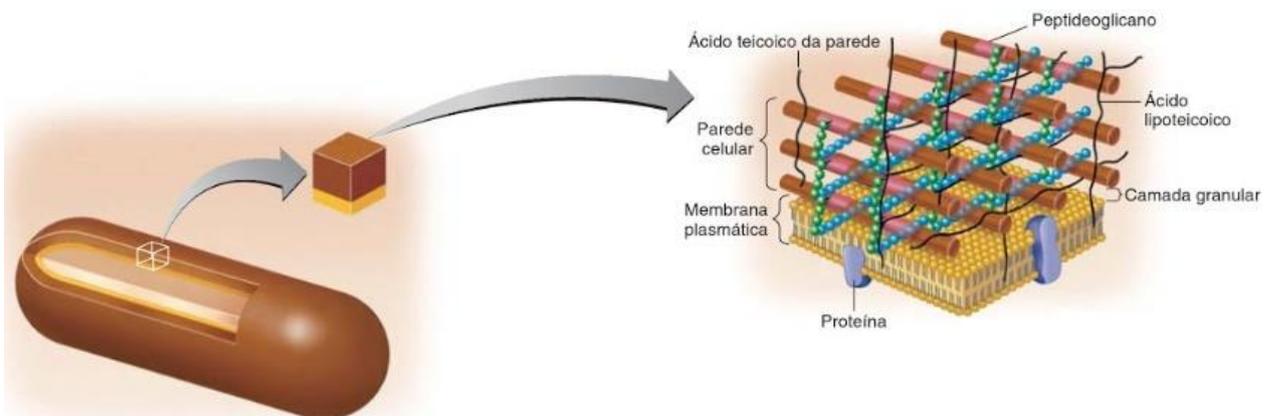


Figura 3-Parede celular Gram-positiva. (TORTORA *et al.*, 2017).

O *S. aureus* é um dos patógenos bacterianos mais notórios e disseminados, causando um número difícil de estimar de infecções não complicadas e centenas de milhares a milhões de infecções invasivas mais graves em todo o mundo por ano (CHEUNG; BAE; OTTO, 2021). Essas infecções resultam em alta morbidade, mortalidade e elevados custos para o sistema de saúde. Como causador de diversas doenças clínicas, as condições associadas incluem bacteremia, endocardite, osteomielite, além de infecções na pele, tecidos moles, articulações, pulmões e em dispositivos médicos (SHAHROKH *et al.*, 2024). A eficiência do *S. aureus* como patógeno é extremamente relacionado com efetividade de seus fatores de virulência, especialmente ao que diz respeito a produção de toxinas por esse microrganismo (OTTO, 2014). Estas toxinas são associadas a diversas condições clínicas graves, incluindo a síndrome do choque tóxico (provocada por exotoxinas superantigênicas de *S. aureus*) (ATCHADE *et al.*, 2024), a síndrome da pele escaldada estafilocócica (provocada pelas toxinas do tipo esfoliativas) (GIRMA, 2025), pneumonia necrosante (fortemente relacionada a toxina leucocidina de Pantón–Valentine) e infecções profundas de pele (agravadas pelas toxinas

Modulinas solúveis em fenol e leucocidina de Pantón–Valentine) (AHMAD-MANSOUR *et al.*, 2021). Elas atuam danificando as membranas celulares do hospedeiro, seja pela degradação das conexões intercelulares ou pela modulação da resposta imune (OLIVEIRA; BORGES; SIMÕES, 2018; YAMAZAKI *et al.*, 2024).

### 2.2.1 *Pseudomonas aeruginosa*

A *Pseudomonas aeruginosa* é um bacilo gram-negativo (Figura 4), aeróbico, reconhecido por sua adaptabilidade e natureza oportunista. Ela representa um desafio em ambientes hospitalares devido aos seus mecanismos de resistência a antibióticos e capacidade de causar infecções persistentes (ELFADADNY *et al.*, 2024). Em sua superfície existem apêndices, como flagelos e pili tipo IV, que são os principais sistemas de adesão e motilidade celular; e exopolissacarídeos, também responsáveis pela adesão às células hospedeiras e formação de biofilme (SENDRA *et al.*, 2024).

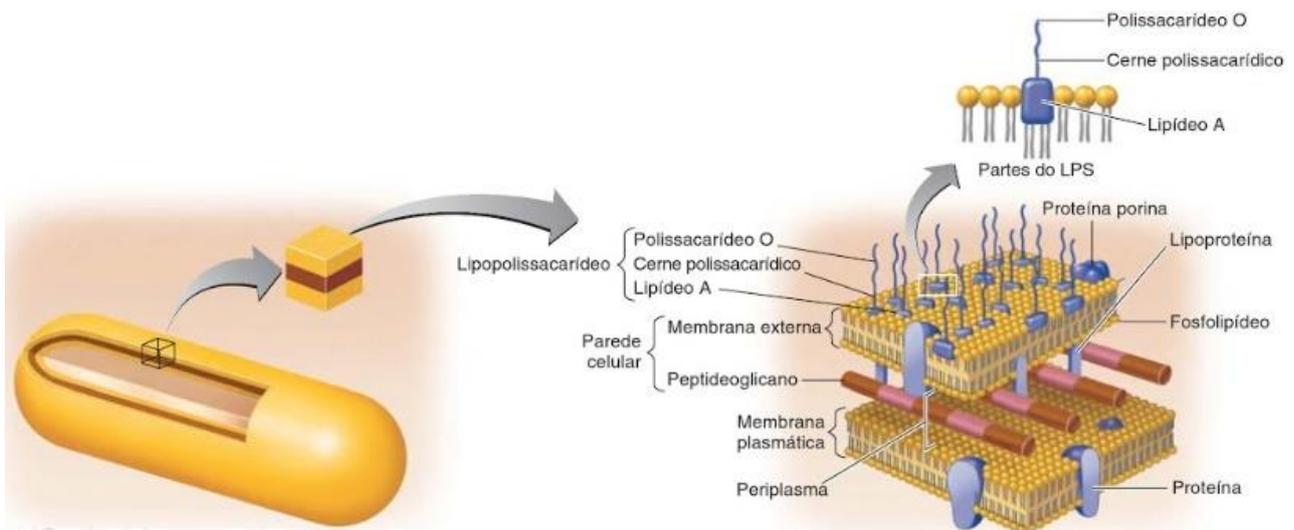


Figura 4- Parede celular Gram-negativa. Fonte: (TORTORA *et al.*, 2017).

É um microrganismo presente tanto em ecossistemas terrestres quanto aquáticos, que vive como comensal e no ambiente, mas pode causar infecções graves, como pneumonia associada a ventiladores, infecções do trato urinário e da corrente sanguínea. Além disso, *P. aeruginosa* afeta animais, causando otite e infecções urinárias em cães, mastite em vacas leiteiras e pneumonia em visons e raposas (DE SOUSA *et al.*, 2021). É frequentemente associada a infecções de feridas que podem se disseminar pelo sistema circulatório, resultando em bacteremia, falência de múltiplos órgãos e potencialmente morte (VALAPPIL *et al.*, 2024). Além disso, é mundialmente responsável por cerca de 45% da mortalidade em pacientes

hospitalizados por queimaduras, como consequência à perda da integridade da pele (ABDI *et al.*, 2024). Bactérias gram-negativas como *P. aeruginosa* se distinguem de gram-positivas pela estrutura de suas paredes celulares, o que contribui para diferenças em resistência a antibióticos. As gram-positivas têm uma camada espessa de peptidoglicano, que retém o corante violeta durante a coloração de Gram. Em contraste, as gram-negativas apresentam uma camada mais fina de peptidoglicano e uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos (TORTORA *et al.*, 2017). Essa membrana externa funciona como uma barreira adicional que restringe a entrada de muitos antibióticos como glicopeptídeos, macrolídeos, aminocumarinas, rifamicinas e oxazolidinonas, que são eficazes contra organismos gram-positivos tornando as gram-negativas inerentemente mais resistentes a esses tratamentos (KLOBUCAR; BROWN, 2022).

Devido à alta adaptabilidade e resistência intrínseca de *P. aeruginosa* os antimicrobianos frequentemente apresentam eficácia limitada (THI; WIBOWO; REHM, 2020), além, disso ela é considerada uma das bactérias mais letais e foi classificada pelo manual da OMS como um dos patógenos prioritários para a pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos.

### 2.2.2 *Staphylococcus epidermidis*

*S. epidermidis* é uma espécie de estafilococo Gram-positivo coagulase-negativa, encontrado em abundância na pele e em epitélios próximos, como o das narinas. Atua como um patógeno oportunista, uma vez que cateteres e outros pontos de acesso facilitam sua entrada no corpo humano (BECK *et al.*, 2024a). Embora considerado menos agressivo do que *S. aureus*, as infecções por *S. epidermidis* associadas a biofilme causam altos custos para o sistema de saúde e alta morbidade aos pacientes (BECK *et al.*, 2024b; JOUBERT *et al.*, 2022).

Devido à sua ampla distribuição, *S. epidermidis* era frequentemente considerado uma contaminação acidental em amostras clínicas. No entanto, com o tempo, passou a ser reconhecido como um patógeno importante em infecções associadas a dispositivos médicos implantáveis (BURKE; ZEDEN; O’GARA, 2024). Esse reconhecimento trouxe desafios diagnósticos, uma vez que sua presença em hemoculturas levanta dúvidas sobre se se trata de uma contaminação durante a coleta ou uma infecção real (DARGÈRE; CORMIER; VERDON, 2018). Por isso, recomenda-se o uso de dois conjuntos de hemoculturas para diferenciar entre infecção e contaminação (OSAKI *et al.*, 2020). Essa precisão diagnóstica é especialmente crucial em pacientes neonatais, principalmente prematuros, uma vez que *S. epidermidis* é uma das principais causas de sepse tardia (3–28 dias de vida), particularmente em ambientes de recursos avançados (JOUBERT *et al.*, 2022), tornando o diagnóstico correto fundamental.

As cepas de *S. epidermidis* podem apresentar genes de resistência a antibióticos, como a resistência à meticilina, que anteriormente era o principal tratamento para infecções. A resistência ocorre principalmente pela aquisição do gene *mecA*. Em isolados hospitalares de *S. epidermidis* a resistência foi observada em cerca de 70% dos casos (SEVERN; HORSWILL, 2023). Glicopeptídeos, como a vancomicina, são usados para tratar infecções por *staphylococcus* coagulase negativa, resistentes à meticilina, mas casos de resistência devido à transferência de genes de enterococos e falhas terapêuticas associadas à heterorresistência têm sido relatados. (SZEMRAJ; GLAJZNER; SIENKIEWICZ, 2023) *S. epidermidis* não dispõe de ampla variedade de fatores de virulência como o *S. aureus*, mas por ser formador de biofilme apresenta facilidade para infectar superfícies de muitos materiais médicos além de conferir capacidade de escapar do sistema imunológico do hospedeiro, reduzindo a penetração dos fagócitos na matriz do biofilme (SICILIANO *et al.*, 2023).

### **2.2.3 A Crise dos Antimicrobianos**

A resistência aos antibióticos é quase tão antiga quanto a própria descoberta da penicilina por Alexander Fleming, pois a mesma equipe que desvendou os efeitos da penicilina apurou também, em seguida, as primeiras penicilinases, antes mesmo do acesso generalizado ao antibiótico (MUTTEEB *et al.*, 2023). A resistência a antimicrobianos (RAM) é considerada uma emergência global de saúde. Atualmente, para todos os antibióticos em uso clínico há resistência já detectada, havendo apenas alguns medicamentos novos em desenvolvimento (DARBY *et al.*, 2023). A RAM ocorre quando os patógenos conseguem resistir aos medicamentos antimicrobianos por diversos mecanismos (Figura 5), que incluem, mas não se limitam a: (1 e 5) modificação ou inativação de fármacos por enzimas; (2) alteração da estrutura alvo do medicamento, impedindo a ligação dos antimicrobianos; (3) alteração da permeabilidade celular; (4) pelo uso de bombas de efluxo que expõem os fármacos antimicrobianos da célula, reduzindo as concentrações intracelulares do agente; (5) transferência de genes de resistência (DARBY *et al.*, 2023; JIANG *et al.*, 2024).

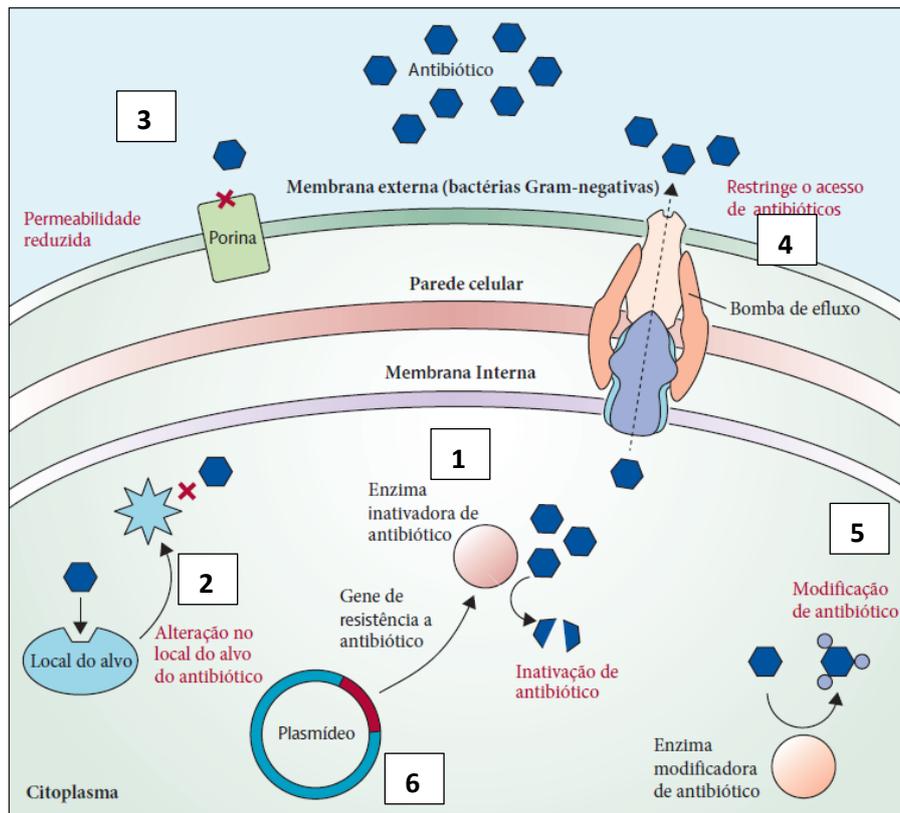


Figura 5-Exemplos de mecanismos de resistência a antibióticos em uma célula bacteriana, (adaptado de autores Sherrard; Tunney; Elborn, 2014).

Em junho de 2024 foi divulgado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) um relatório sobre agentes antibacterianos, incluindo antibióticos em desenvolvimento clínico e pré-clínico em todo o mundo. O relatório destaca um aumento de antibióticos em desenvolvimento no ano de 2023, mas reforça que muitos ainda não são inovadores o bastante, com 12 dos 32 antibióticos em desenvolvimento sendo considerados inovadores e apenas 4 tendo ação contra patógenos classificados como críticos. O documento reforça a necessidade urgente de produtos novos e melhores para combater infecções sérias e substituir medicamentos que estão se tornando ineficazes devido à RAM.

O autor (KARIUKI, 2024) relatou projeções alarmantes para 2050, utilizando modelagem estatística, e estimou que, em 2050, a RAM poderá causar até 1,91 milhão de mortes atribuíveis e 8,22 milhões de mortes associadas anualmente. Mesmo com intervenções para o desenvolvimento de novos antimicrobianos, espera-se que 28,03 milhões de mortes anuais por RAM ainda ocorram até essa data.

A resistência bacteriana aos antibióticos é amplamente atribuída ao uso inadequado e excessivo desses medicamentos em humanos e animais (HOSSAIN *et al.*, 2023; OLIVEIRA *et*

*al.*, 2020). Estudos indicam que o uso empírico, sem diagnóstico confirmado, internação prolongada e a automedicação são práticas que aumentam a pressão seletiva, permitindo a sobrevivência de microrganismos resistentes (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2024). Isso tem sido relevante, principalmente em hospitais, onde infecções por bacilos gram-negativos resistentes representam desafios (KUFEL *et al.*, 2024; KUMAR *et al.*, 2024). Além disso, o uso de antibióticos como promotores de crescimento na pecuária intensifica a resistência, levando à disseminação de cepas resistentes entre humanos e animais, solos e ecossistemas aquáticos (FREITAS *et al.*, 2024; LI *et al.*, 2020). Revisões recentes apontam que a pandemia de COVID-19 contribuiu para o aumento da resistência, devido ao uso indiscriminado de antibióticos, agravando a situação e limitando a capacidade de vigilância em alguns países (ABDELMONEIM *et al.*, 2024; BANCIU *et al.*, 2024; DARIA; ISLAM, 2022).

A OMS divulgou em maio de 2024 um relatório atualizado com a lista dos Patógenos bacterianos prioritários (BPPL), onde as famílias de bactérias resistentes foram agrupadas em categorias críticas, altas e médias de priorização, como apresentado no quadro 1.

Quadro 1-Classificação dos microrganismos prioritários quanto à resistência antimicrobiana.

<b>Grupo</b>	<b>Microrganismo</b>	<b>Resistência</b>
<b>Crítico</b>	<i>Acinetobacter baumannii</i>	Carbapenêmicos
	<i>Enterobacterales</i>	Cefalosporinas de terceira geração
<b>Alto</b>	<i>Enterobacterales</i>	Carbapenêmicos
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (RR-TB) *	Rifampicina
	<i>Salmonella tphi</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Shigella spp.</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Carbapenêmicos
	<i>Salmonella não-tifoide</i>	Fluoroquinolonas
	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	Cefalosporinas de terceira geração e/ou fluoroquinolonas
	<i>Staphylococcus aureus</i>	Meticilina
<b>Médio</b>	<i>Streptococcus do grupo A</i>	Macrolídeos
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ampicilina
	<i>Haemophilus influenzae</i>	Ampicilina
	<i>Streptococcus do grupo B</i>	Penicilina

\***RR-TB**: Tuberculose resistente à rifampicina foi incluída após uma análise independente com critérios adicionais. **FONTE**: Adaptado de WHO (2024).

Os antibióticos são fundamentais para diversas práticas médicas modernas, como prevenção de infecções, transplantes de órgãos e quimioterapia. No entanto, a perda ou diminuição de sua eficácia representa um grande risco para a medicina como conhecemos

(LING *et al.*, 2022). Infelizmente, a literatura científica já relata que vivemos uma era pós antibiótica e os autores ressaltam a importância de investimento em pesquisa e desenvolvimento de novos agentes (CHANDRASEKHAR *et al.*, 2024; KWON; POWDERLY, 2021).

### 2.3 *Hancornia speciosa*

#### 2.3.1 Classificação

A *hancornia* é um gênero monotípico (*speciosa*). Pertence à família Apocynaceae e compreende seis variedades botânicas: *H. speciosa* variedade *speciosa* (típica), *H. speciosa* variedade *maximiliani*, *H. speciosa* variedade *cuyabensis*, *H. speciosa* variedade *lundii*, *H. speciosa* variedade *gardneri* e *H. speciosa* variedade *pubescens* (MONACHINO, 1945).

#### 2.3.2 Aspectos Botânicos

A mangabeira, é uma árvore frutífera nativa do Brasil, descrita pela primeira vez por Gomes em 1812 (NETO *et al.*, 2020). A planta é bem distribuída geograficamente, ocorrendo desde as regiões Centro-Oeste, Sudeste e Norte dos Cerrados, até os Tabuleiros Costeiros e Baixadas Litorâneas do Nordeste (VIEIRA *et al.*, 2017; NUNES *et al.*, 2022). A *H. speciosa* é tropical, adaptada a alta incidência de sol, temperatura média de 25°C e chuvas entre 750 mm e 1.500 mm por ano. É tolerante à falta de água e cresce melhor em períodos quentes e secos. Pode ser encontrada em altitudes maiores que 1.500 metros em relação ao nível do mar, geralmente é encontrada em solos com baixa matéria orgânica, ácidos e com baixos teores de nutrientes. Esses solos são comumente classificados como Neossolos Quartzarênicos (Areias Quartzozas) e Latossolo Vermelho Amarelo (VIEIRA NETO *et al.*, 2002).

Trata-se de uma árvore de tamanho moderado, com uma faixa de altura entre 2 metros e 10 metros, ocasionalmente podendo alcançar até 15 metros. Apresenta uma copa de formato irregular, um tronco sinuoso e ramificações extensas e ásperas (Figura 6). Os ramos são lisos e exibem uma tonalidade avermelhada. Ao ser danificada, a planta libera látex. Suas folhas são dispostas de forma oposta, têm uma estrutura simples e são sustentadas por pecíolos, podendo variar entre uma superfície glabra ou pubescente, brilhante e coriácea. A inflorescência da árvore contém de uma a sete flores de coloração branca e com um aroma agradável (LEDERMAN 2000). Segundo Pereira *et al.*, (2006) seus frutos são do tipo baga e podem possuir forma elipsoide e/ou arredondado. A polpa apresenta coloração amarela esverdeada, aromática e adocicada, com sabor muito apreciado pela população do Cerrado brasileiro.



Figura 6- Árvore de *Hancornia speciosa* adulta. Fonte: manual técnico do Instituto Interamericano de Cooperação para a Agricultura (IICA) 2018.

Segundo os autores Oliveira; Aloufa (2020) no Brasil, inclusive no litoral do Nordeste, o período de frutificação da *H. speciosa* é variável, podendo existir duas fases de frutificação (inverno—maio a julho ou julho a outubro; e verão—janeiro a abril ou dezembro a abril). Entretanto, no Bioma Cerrado, os frutos podem ser encontrados durante todo o ano, enquanto no Centro-Oeste, a frutificação ocorre apenas em um período do ano (de outubro a maio) (CAMPOS *et al.*, 2018).

### 2.3.3 Aspectos Etnobotânicos

A *H. speciosa* apresenta significativa relevância nas esferas socioeconômica, cultural, nutricional, ornamental, medicinal e ecológica. O seu fruto desempenha um papel fundamental como fonte de sustento para a agricultura familiar no Nordeste, sobretudo quando transformado em doces, sucos, polpas, geleias e outros produtos derivados (OLIVEIRA; ALOUFA, 2020). É conhecido popularmente como "mangaba", termo que deriva do dialeto indígena tupi-guarani e significa "coisa boa para comer". No século passado a *H. speciosa* teve aplicação na extração de látex para a produção de borracha. Entretanto, essa atividade foi posteriormente interrompida devido à sua produtividade inferior em relação à *Hevea brasiliensis* L. (seringueira), conforme mencionado por Vieira Neto *et al.* (2002) e Bonete *et al.*, (2020).

Na tradição popular a *H. speciosa* é utilizada como planta medicinal, para o tratamento de inúmeras condições, como a tuberculose, diabetes, obesidade, dermatites, doenças hepáticas, hipertensão, úlceras gástricas, distúrbios estomacais e doenças inflamatórias (MORAES *et al.*, 2008; SANTOS *et al.*, 2016). Essas atividades farmacológicas que são popularmente mencionadas condizem com a literatura científica, onde esses e outros efeitos como a atividade anticancerígena, antimicrobiana, antioxidante e inibidor da acetilcolinesterase, (este último, associado a prevenção e tratamento da Doença de Alzheimer (NUNES *et al.*, 2022; PENIDO *et al.*, 2017; REIS *et al.*, 2022; SANTOS *et al.*, 2016).

A mangaba é um produto extrativo de grande importância nacional. De acordo com o SIDRA (Sistema do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística de Recuperação Automática), em 2021, o Brasil produziu 2.173 toneladas de mangaba (Quadro 2), com destaque para a Paraíba (882 t) e Sergipe (457 t), gerando R\$ 5,603 milhões. A Paraíba arrecadou R\$ 1,335 milhões e Sergipe R\$ 1,360 milhões (Quadro 3), refletindo a importância econômica e social das frutas de *H. speciosa* para as famílias nordestinas. No entanto, a degradação ambiental

causada pela expansão imobiliária, uso insustentável dos recursos e monocultura de cana-de-açúcar e coco tem reduzido suas áreas e ameaçado sua existência (SÁ; LÉDO; LÉDO, 2011).

Quadro 2-Quantidade de mangabas em toneladas, produzidas no Brasil e em cada unidade da federação, no período de 2012 a 2021

ANO	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Brasil	677	639	685	663	1068	1124	1751	1749	1976	2173
TO	-	-	-	-	-	4	-	-	-	8
MA	1	1	2	2	2	5	3	3	3	4
CE	0	0	38	7	1	5	4	3	3	5
RN	79	81	71	176	162	167	152	147	160	126
PB	89	95	93	136	246	304	733	735	759	882
PE	-	-	-	-	-	-	6	6	6	6
AL	33	33	34	34	111	141	142	124	167	182
SE	367	327	353	219	190	206	373	381	495	457
BA	105	100	89	83	179	207	243	232	242	238
MG	1	1	1	1	177	84	94	114	133	259
PR	-	-	-	-	-	-	-	-	5	4
GO	0	0	5	5	1	1	0	3	3	2

Adaptado de; IBGE – Produção Extrativa Vegetal (2021).

Quadro 3-Valor da produção na extração da mangaba no período de 2012 a 2021 (Vezeis Mil Reais).

ANO	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Brasil	1.447	1.414	1.581	1.575	2.560	2.933	3.778	3.996	4.876	5.603
TO	-	-	-	-	-	38	-	-	-	120
MA	3	4	5	5	5	20	11	13	14	18
CE	1	1	97	21	4	7	4	4	4	7
RN	132	172	172	517	581	555	444	457	568	482
PB	172	186	190	269	380	473	1.037	1.041	1.293	1.335
PE	-	-	-	-	-	-	27	26	26	28
AL	63	73	89	95	542	695	699	609	468	624
SE	883	753	799	424	445	503	841	844	1.238	1.360
BA	189	218	200	215	424	552	576	808	950	1.086
MG	2	5	0	1	169	83	138	168	287	520
PR	-	-	-	-	-	-	-	-	6	5
GO	2	2	28	28	11	8	1	26	23	20

Adaptação de; IBGE – Produção Extrativa Vegetal (2021).

### 2.3.4 Características Fitoquímicas

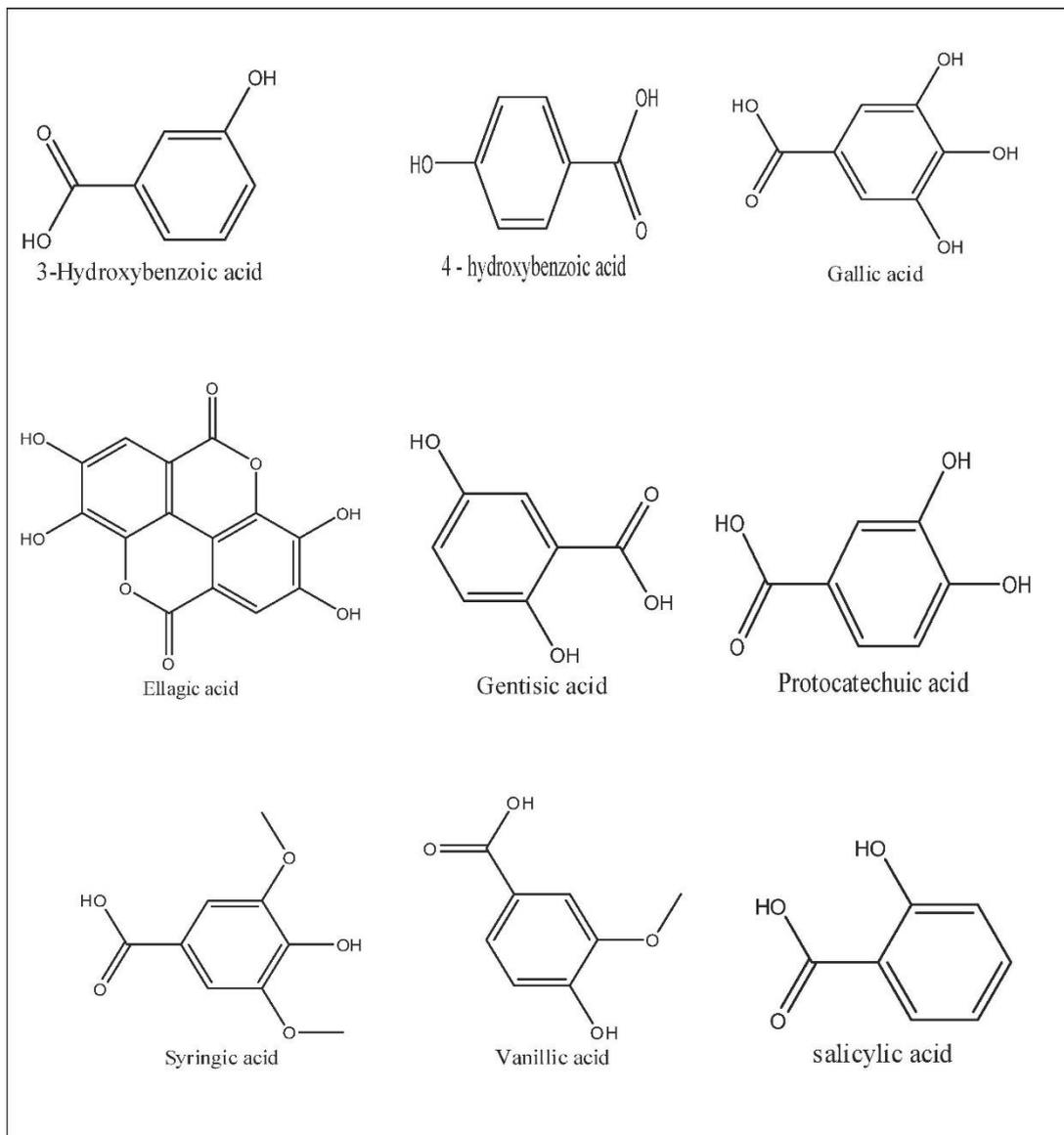
A mangabeira possui um perfil abundante em compostos bioativos, os quais se encontram distribuídos em partes da planta, incluindo folhas, casca e frutos. Compostos fenólicos pertencentes à categoria dos ácidos fenólicos e flavonoides, bem como carotenoides e ácido ascórbico (vitamina C) foram identificados nas folhas (CHAVES ALMEIDA *et al.*, 2022). Os autores Adams (2020) e Pereira e colaboradores (2022) identificaram nas folhas de *H.speciosa* a presença do ácido quínico, ácido protocatecuico, ácido clorogênico, bornesitol (ácidos fenólicos), catequinas, rutina, quercetina (flavonoides). Os extratos vegetais são produtos com composições quimicamente complexas que são responsáveis pela atividade biológica dos extratos, podendo atuar isoladamente ou sinergicamente entre si. As quantidades de flavonoides totais e compostos fenólicos são parâmetros importantes a serem considerados ao avaliar a qualidade e o potencial biológico de produtos naturais (SANTOS *et al.*, 2016a).

### 2.4 Compostos Fenólicos

O termo composto fenólico abrange uma variedade de substâncias que são metabólitos secundários das plantas e geralmente estão envolvidos na defesa contra agressões como radiação ultravioleta ou ataque de patógenos (PANDEY; RIZVI, 2009). São compostos que compartilham a característica de possuir um anel aromático com uma ou mais unidades hidroxila com tendência de ser solúveis em água, pois ocorrem mais frequentemente associadas a açúcares na forma de glicosídeos e geralmente são encontradas no vacúolo celular (HARBORNE, 1973). Apresentam-se em 2 estruturas, sendo uma o anel C6–C3–C6, incluindo flavonoides, ácidos fenólicos parciais e taninos condensados, e uma segunda que é a estrutura C6-C1, que inclui principalmente ácidos fenólicos parciais e taninos hidrolisados (ZHANG *et al.*, 2022).

Existem milhares de compostos fenólicos identificados até o momento, com estruturas variadas e propriedades bioativas distintas. Alguns dos compostos fenólicos mais comuns incluem os flavonoides, ácidos fenólicos, taninos, lignanas e ligninas. Cada subclasse possui características únicas em termos de estrutura química e atividade biológica (ALARA; ABDURAHMAN; UKAEGBU, 2021a; ZHANG *et al.*, 2022). Os flavonoides, por exemplo, são conhecidos por sua capacidade antioxidante, anti-inflamatória, anticancerígena, antimicrobianos e antineurodegenerativa (PREET *et al.*, 2023). Eles são encontrados em uma ampla variedade de alimentos vegetais, como frutas, vegetais, chás e vinho tinto. Entre os flavonoides mais conhecidos estão a quercetina, a catequina, a rutina e o resveratrol (GONZÁLEZ-MAY *et al.*, 2024; LIGA; PAUL; PÉTER, 2023).

Os ácidos fenólicos equivalem a um terço dos constituintes entre dos compostos fenólicos, são classificados como ácidos hidroxibenzoicos e ácidos hidroxicinâmicos (figura 7) , por causa de suas duas estruturas de carbono distintas, bem como dependendo do posicionamento e do número de grupos hidroxila no anel aromático (RASHMI; NEGI, 2020). Os ácidos fenólicos são um grupo importante de compostos fenólicos, que incluem ácido cafeico, ácido ferúlico e ácido gálico (HEWAWANSA *et al.*, 2024). Polifenóis possuem uma gama de atividades biológicas associadas a sua variedade estrutural, esses compostos podem ajudar nos processos de defesa e regeneração da pele ao mesmo tempo em que eliminam radicais livres (RASHMI 2020), apresentam propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias, antidepressivas e antimicrobianas, e são encontrados em uma variedade de alimentos, como frutas, vegetais, grãos integrais e café (CORDEIRO *et al.*, 2022).



**a**

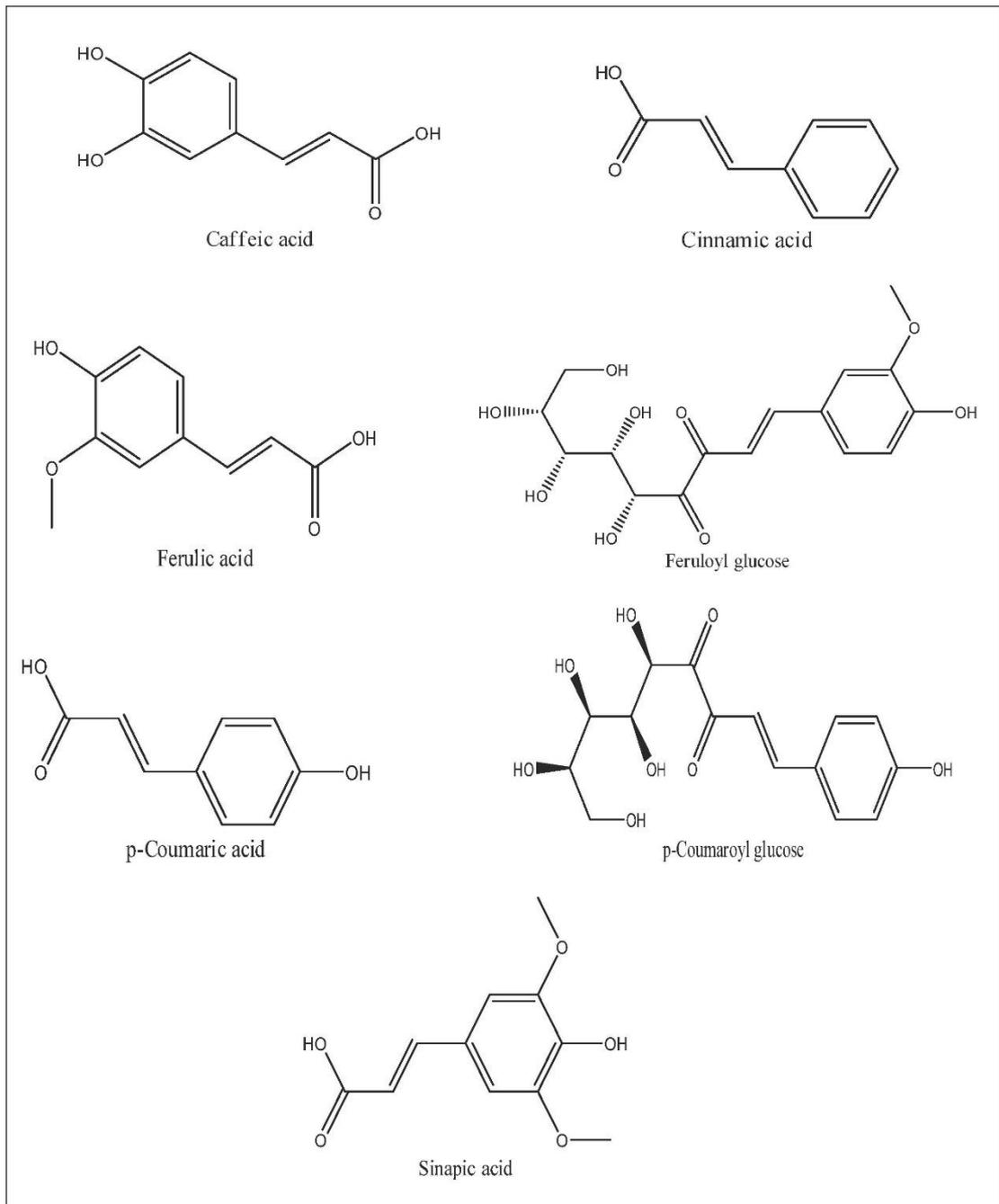
**b**

Figura 7- Estruturas dos ácidos fenólicos a: Derivados do ácido hidroxibenzóico, b: Derivados do ácido hidroxicinâmico (RASHMI; NEGI, 2020).

Os taninos (figura 8) são um grupo de compostos presentes em plantas vasculares com peso molecular variando de 500 a 3000 kDa. Os taninos são caracterizados pela capacidade de se ligar fortemente com diferentes minerais e macromoléculas, como proteína, celulose, amido e entre outros (GOVINDARAJAN *et al.*, 2016) e são divididos em dois grupos: taninos hidrolisáveis, que incluem galotaninos, taninos complexos de elagitanino e proantocianidinas; e taninos condensados. Estes compostos responsáveis pelo sabor adstringente encontrado em muitos alimentos, como chá, vinho tinto e frutas. Eles têm propriedades antioxidantes e também demonstraram atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (DUFOURC, 2024; MELO *et al.*, 2023), estudos como o dos autores Wekwejt *et al.*, (2024) apontaram que o ácido tânico é capaz de auxiliar na regeneração da pele e no tratamento de queimaduras.

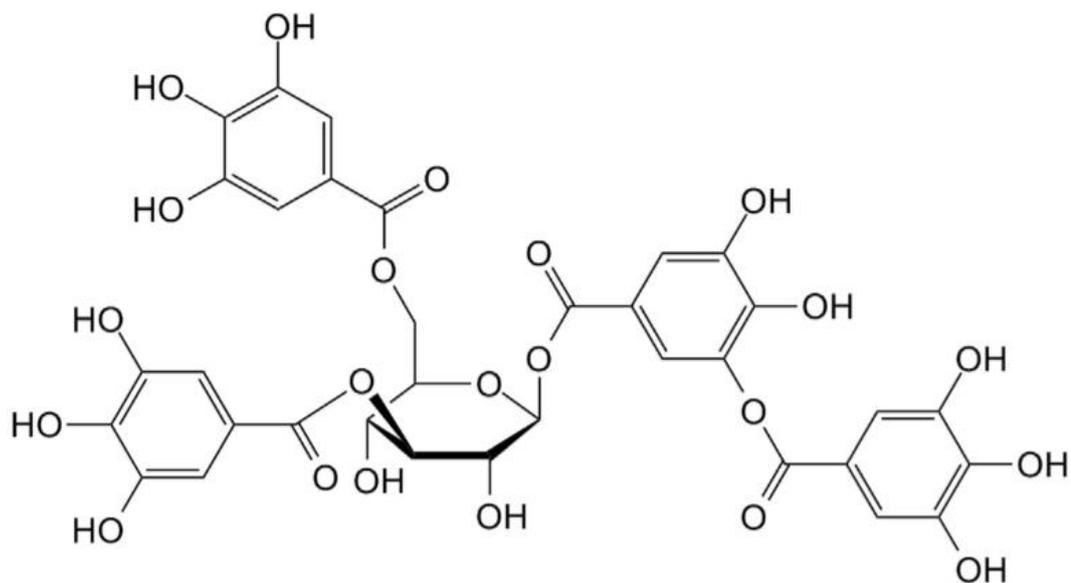


Figura 8- Ácido tânico, um tipo de tanino (BHATTACHARYA, 2019).

As lignanas (figura 9) constituem um grupo de importantes fenóis vegetais que são estruturalmente caracterizados pelo acoplamento de duas unidades fenilpropanoides por uma ligação entre as posições  $\beta$  nas cadeias laterais do propano (WILLFÖR; SMEDS; HOLMBOM, 2006) são compostos encontrados em alimentos de base vegetal, como sementes, cereais, nozes, frutas, bebidas alcoólicas e não alcoólicas (BERENSHTEIN; OKUN; SHPIGELMAN, 2024). Eles são conhecidos por seu potencial na prevenção de doenças crônicas, como doenças cardiovasculares e câncer, devido às suas propriedades antioxidantes e fitoestrogênicas (LI *et al.*, 2023a).

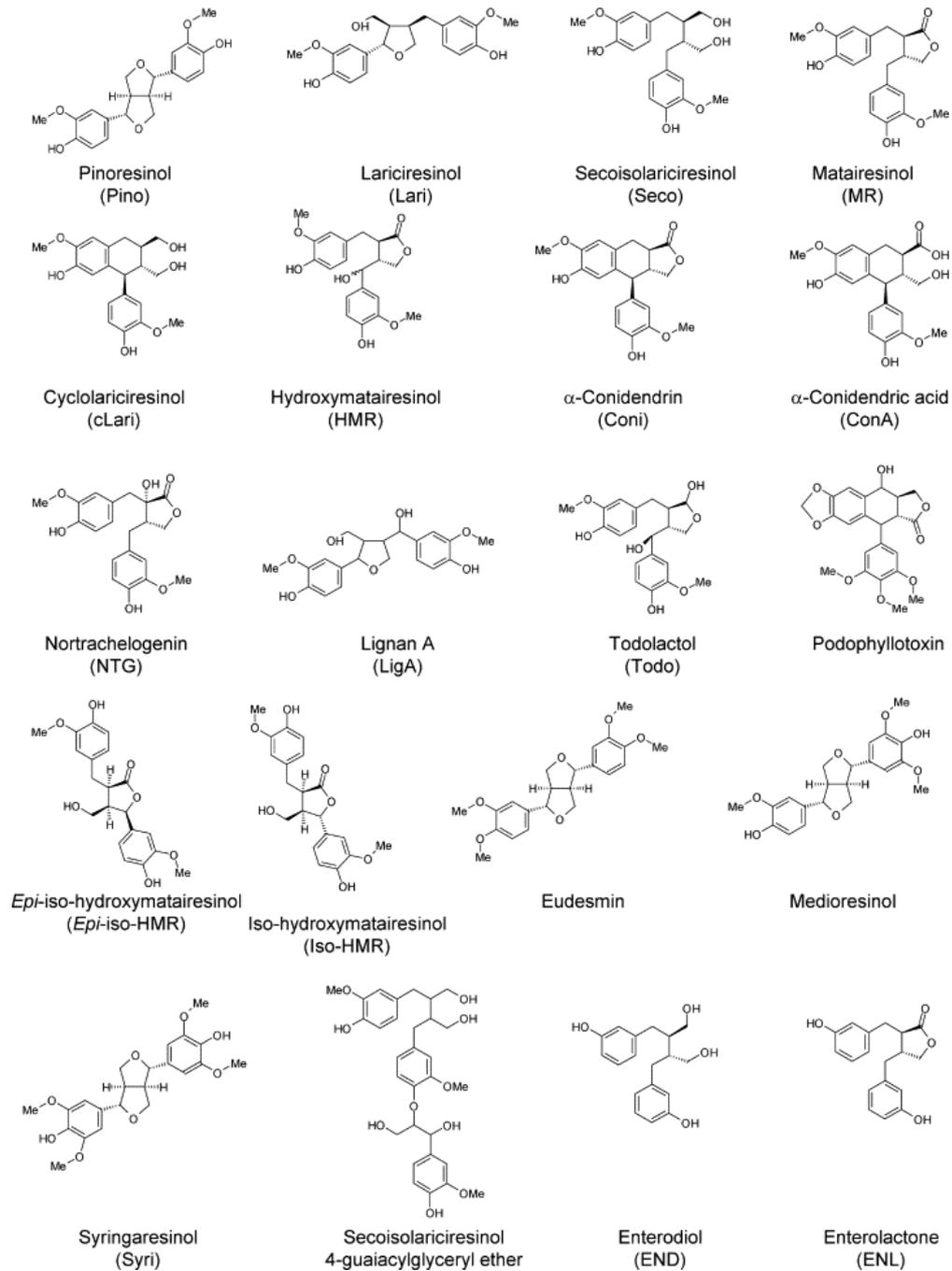


Figura 9-Estruturas de algumas lignanas comumente encontrados em árvores e outras plantas (WILLFÖR; SMEDS; HOLMBOM, 2006) .

As ligninas são polímeros complexos de fenilpropanoídes encontrados na parede celular das plantas. Desempenhando um papel fundamental na estrutura, conferindo rigidez e resistência (LI *et al.*, 2023b). Além disso, as ligninas têm potencial como fonte de fibras dietéticas e demonstraram ter propriedades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias

(MARANGON *et al.*, 2024). Elas possuem propriedades antibacterianas devido à presença de grupos hidroxila e metoxi fenólicos (figura 10). Acredita-se que sua atividade antimicrobiana envolva inibição enzimática, complexação de íons metálicos e desestabilização de membranas (DAS *et al.*, 2024).

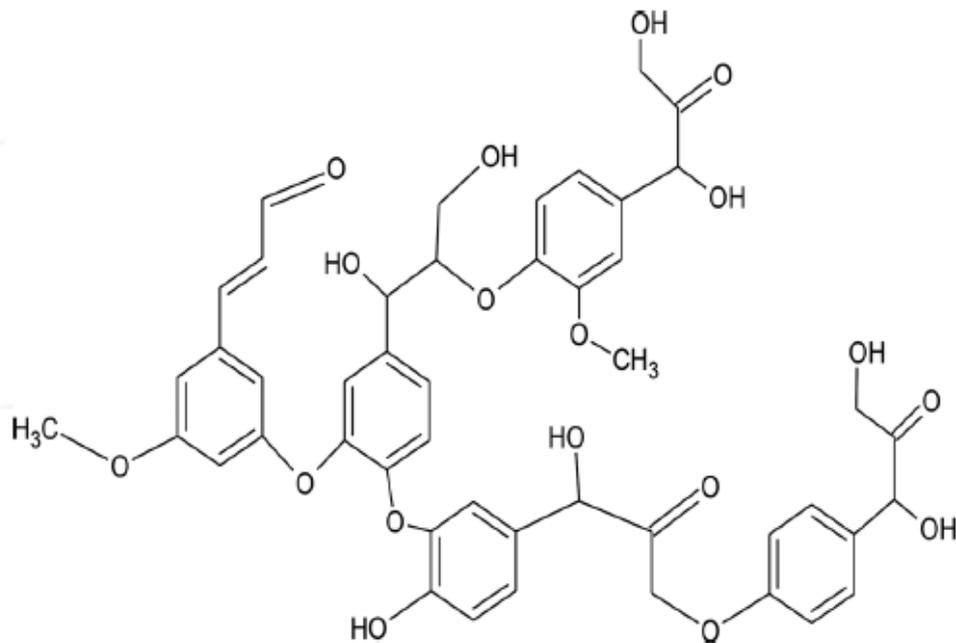


Figura 10- Estrutura química da lignina (MAHMOOD *et al.*, 2018)

Em resumo, os compostos fenólicos são componentes bioativos importantes e são encontrados em uma ampla variedade de vegetais, com uma ampla diversidade de estruturas e funções biológicas. Seus benefícios para a saúde têm despertado interesse crescente na pesquisa científica e na aplicação prática na indústria de alimentos e na medicina (GIL-MARTÍN *et al.*, 2022; SHARIFI-RAD *et al.*, 2023), além de frequentemente serem associados a ação antioxidante, anti-inflamatória e cicatrização de lesões cutâneas.

### 3 OBJETIVO GERAL

Desenvolver extratos vegetais a partir de folhas e cascas da árvore de *Hancornia speciosa* e avaliar sua atividade antioxidante e antimicrobiana frente a microrganismos de interesse clínico envolvidos em infecções cutâneas.

#### 3.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Quantificar os fenóis e flavonoides totais dos extratos vegetais de folhas e cascas da *H. speciosa*;
- Determinar atividade antioxidante de folhas e cascas da *H. speciosa*;
- Avaliar a atividade antimicrobiana de folhas e cascas da *H. speciosa*;
- Avaliar o sinergismo entre antibióticos e extratos de folhas e cascas da *H. speciosa*.

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 Coleta do material vegetal

A coleta das folhas e cascas de *Hancornia speciosa* foi realizada na comunidade extrativista da mangabeira situada no bairro Santa Maria Aracaju-SE (figura 11), coordenadas; -10.996634030009705, -37.09573263342005. As amostras foram armazenadas em sacos plásticos e encaminhadas para a Universidade Federal de Sergipe para realização dos procedimentos devidos.



Figura 11- O esquema apresenta a localização geográfica da coleta do material vegetal, realizada no município de Aracaju-SE. Fonte: Oliveira, I. N. (2024), elaborado em software QGIS, versão 3.34.11.

#### 4.2 Secagem e moagem do material vegetal

As amostras das folhas e cascas da árvore (figura 12) foram secas em estufas com circulação de ar a 45 °C, por 7 dias. Em seguida foram moídas em um moinho de facas tipo Willey.



Figura 12- Apresenta a Casca do caule da mangabeira (*H. speciosa*), folhas e frutos. Fonte: Oliveira (2024).

### 4.3 Produção de Extratos Vegetais por Extração Exhaustiva em Série

Para a extração, foi utilizado o aparato de Soxhlet, as amostras foram armazenadas em um cartucho de papel filtro, e inseridas na ampola do extrator do aparato de soxhlet (figura 13). Enquanto no balão posicionado abaixo do extrator foram inseridos os solventes na seguinte ordem: hexano, clorofórmio e acetato de etila, foram realizados 6 ciclos para cada um dos solventes separadamente. O aparato foi aquecido com auxílio de uma manta aquecedora, respeitando o ponto de ebulição de cada um dos solventes, de modo que não houvesse fervura.

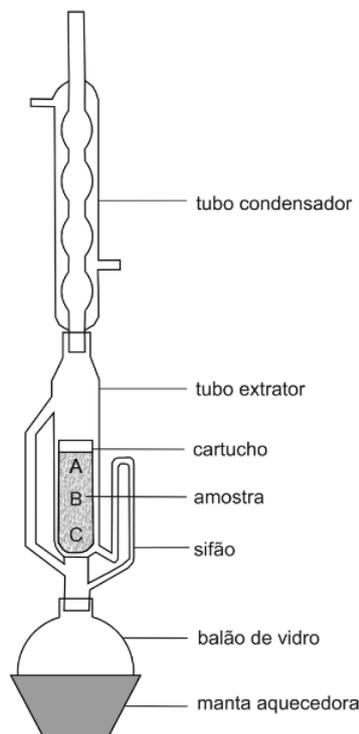


Figura 13-Aparato de Soxhlet (SHINZATO *et al.*, 2010)

### 4.4 Rotaevaporação

Após a extração no aparato de soxhlet e por maceração a frio as soluções foram submetidas a rotaevaporação (figura 14) para retirar o excesso do solvente, restando apenas uma porção concentrada dos extratos vegetais. O procedimento foi realizado respeitando as temperaturas utilizadas na extração. Em seguida, os extratos foram secos em estufa com circulação de ar a 40 °C por 10 dias, para que o excesso do solvente fosse evaporado.



Figura 14- Equipamento Rotavapor. Fonte: Oliveira (2024).

#### 4.5 Rendimento dos Extratos Vegetais

Após secagem e moagem, as folhas e cascas de *H. speciosa* foram pesadas em balança analítica, os valores foram registrados para posterior cálculo de rendimento dos extratos.

$$\text{Rendimento (\%)} = \frac{\text{Massa do extrato}}{\text{Massa do material seco}} \times 100$$

#### 4.6 Fenóis Totais

A quantificação do teor de fenóis totais foi feita através de espectrofotometria na região do visível utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu conforme adaptações da metodologia descrita por SOUSA *et al.* (2007). A preparação do extrato vegetal foi realizada na concentração de 1 mg/mL, dissolvendo-se 0,0100 g de extrato em 10 mL de etanol a 90%. Como controle branco, utilizou-se etanol a 90%. Uma solução de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> a 15% foi preparada dissolvendo-se 7,5000 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> em 50 mL de água destilada.

Para as análises, foram utilizados frascos de vidro ambar com tampa. Em cada frasco, foram misturados 20  $\mu\text{L}$  do extrato vegetal a 1 mg/mL, 100  $\mu\text{L}$  do reagente de Folin-Ciocalteu e 1200  $\mu\text{L}$  de água destilada. Após a preparação das misturas, os frascos foram agitados e deixados em repouso por 2 minutos. Em seguida, foram adicionados 400  $\mu\text{L}$  de  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  a 15%, seguidos de nova agitação manual por 30 segundos. Após essa etapa, foram adicionados 280  $\mu\text{L}$  de água destilada a cada frasco, e as amostras foram incubadas por 2 horas em ambiente escuro, protegido da luz.

A leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro a 750 nm, observando-se a formação de uma solução azul-índigo. Quando a absorbância obtida foi superior a 1.000, realizou-se uma diluição apropriada, retirando-se 700  $\mu\text{L}$  da solução original e misturando-se com 700  $\mu\text{L}$  de água destilada. O processo de diluição foi repetido até que a absorbância estivesse dentro do intervalo adequado, sendo o número de diluições anotado para os cálculos subsequentes.

#### **4.7 Flavanóides Totais**

Para quantificação de flavonóides totais, foi utilizado o método de formação do complexo flavonoide-alumínio, descrita por (LIMA *et al.*, 2020). O extrato vegetal foi preparado na concentração de 1 mg/mL em etanol a 90%, sendo realizado em triplicata. Como controle branco, utilizou-se etanol a 90%. A solução de  $\text{AlCl}_3$  a 2% foi preparada dissolvendo-se 1 g de cloreto de alumínio em 50 mL de água destilada, sendo também mantida sob refrigeração. Para a execução do experimento, foram utilizados tubos do tipo eppendorf. Em cada tubo, foram misturados 700  $\mu\text{L}$  do extrato vegetal e 700  $\mu\text{L}$  de  $\text{AlCl}_3$  a 2%, em três eppendorfs distintos, representando a triplicata das amostras. Para o controle branco, foi preparada uma mistura contendo 700  $\mu\text{L}$  de etanol a 90% e 700  $\mu\text{L}$  de  $\text{AlCl}_3$  a 2%, em um único eppendorf.

As amostras foram incubadas por 1 hora em temperatura ambiente. A leitura da absorbância foi realizada em espectrofotômetro a 440 nm, observando-se uma coloração amarela para as amostras contendo o extrato vegetal e uma solução incolor para o controle branco. Para os casos em que a absorbância foi superior a 1,000, realizou-se a diluição da solução, retirando-se 700  $\mu\text{L}$  da mistura original e combinando com 700  $\mu\text{L}$  de água destilada. O processo foi repetido até que a absorbância estivesse dentro do intervalo de leitura adequado, sendo registrado o número de diluições realizadas para os cálculos posteriores.

#### 4.8 Atividade Antioxidante

O procedimento de atividade antioxidante foi realizado utilizando o método de sequestro de radicais livres DPPH•, conforme descrito a seguir: Para a solução de DPPH• (2,2-difenil-1-picrilhidrazila), foi preparada uma solução estoque a 0,208 mM. Esta solução foi mantida ao abrigo da luz e utilizada dentro do período máximo de 7 dias. Para o teste com o extrato vegetal foram utilizadas concentrações variadas do mesmo, variando de 2,5 ug/mL a 1 mg/mL em etanol 90%. Como controle positivo, utilizou-se uma solução de ácido gálico.

O ensaio foi realizado em placas de 96 poços, onde foram adicionados 100 µL de amostra (ou controle positivo) e 100 µL de solução de DPPH•, em triplicata. Como controle negativo, foram utilizados 100 µL de metanol e 100 µL de solução de DPPH•, também em triplicata. Para o branco da amostra, adicionaram-se 100 µL da solução contendo cada um dos extratos e 100 µL de metanol, a fim de eliminar a interferência da coloração do extrato. Este branco foi especialmente necessário nos casos em que a amostra apresentava coloração verde-amarelada, ou vermelho-alaranjada no caso dos extratos da casca de *H. speciosa*. As amostras foram incubadas por 15 minutos em temperatura ambiente, ao abrigo da luz. Após esse período, foi observada a mudança de coloração do radical, a leitura foi realizada em comprimento de onda de 515 nm utilizando um leitor de placas. Posteriormente o Cálculo do DPPH• remanescente, percentual de inibição, CI50 e IAA foram calculados com auxílio do software Excel e os gráficos foram transferidos para o Software Graph Pad Prism.

- O DPPH• remanescente foi calculado subtraindo a absorbância das amostras pela absorbância do controle negativo (DPPH• + metanol).
- O percentual de inibição do radical DPPH• foi calculada pela fórmula:

$$\% \text{ De Inibição} = \left( \frac{\text{DPPH} \bullet \text{ remanescente}}{\text{ABS do controle negativo}} \right) \times 100$$

- O valor de CI50, que representa a concentração de extrato necessária para inibir 50% da atividade antioxidante, foi determinado a partir da curva dose-resposta, plotando-se o % de inibição em diferentes concentrações do extrato. O CI50 foi calculado por regressão linear.
- Por fim, o Índice de Atividade Antioxidante (IAA) foi calculado com a fórmula:

$$IAA = \frac{CI50 \text{ do controle positivo}}{CI50 \text{ da amostra}}$$

Este índice compara a eficiência antioxidante da amostra com a do controle positivo (ácido gálico), sendo que valores de IAA próximos ou maiores que 1 indicam uma atividade antioxidante similar ou superior à do controle positivo.

#### 4.9 Cepas Bacterianas

Os experimentos foram conduzidos com cepas de microrganismos gram-positivos e gram-negativos, visando compreender o efeito em diferentes estruturas celulares. Os microrganismos utilizados no estudo foram *P. aeruginosa* (CBAM 0679), adquirida na Fundação Oswaldo Cruz (Manaus e Rio de Janeiro, Brasil) *S. aureus* ATCC23235, *S. aureus* de origem hospitalar e *S. epidermidis* (12228).

##### 4.9.1 Difusão Em Disco

Foi realizada uma adaptação da metodologia de disco-difusão recomendada pelo Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) para avaliar a atividade antimicrobiana dos 8 extratos vegetais. A suspensão bacteriana foi ajustada à turbidez do padrão 0,5 da escala de McFarland, equivalente a  $1,5 \times 10^8$  UFC/mL. A suspensão foi obtida a partir de culturas bacterianas incubadas em ágar Mueller-Hinton a 37°C por 18-24 horas.

Placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton (MH) foram semeadas com a suspensão bacteriana utilizando um swab estéril, distribuído de maneira uniforme sobre toda a superfície do meio. Após a secagem do ágar, discos de papel filtro estéreis (7 mm de diâmetro) foram impregnados com 20 µL de solução de cada um dos extratos vegetais a serem testados (10 mg/mL). Gentamicina (5 µg/mL) foi utilizada como controle positivo, enquanto discos impregnados com solvente puro serviram como controle negativo. Como solvente para os extratos vegetais foi utilizada uma solução de água destilada e dimetilsulfóxido (DMSO) a 10%.

##### 4.9.2 Sinergismo Com Antimicrobianos Comerciais

Os testes de sinergismo seguiram os mesmos princípios do item anterior, sendo que os extratos vegetais das folhas e cascas de *H. speciosa* (1 mg/mL) foram pipetados sobre os discos de antibióticos comerciais; Gentamicina, Cefepima e Ciprofloxacino.

#### 4.9.3 Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Para o método foi realizada adaptação das recomendações determinadas pelo manual de procedimentos para microdiluição em caldo MH do CLSI 2012. De modo que as cepas de *S. aureus* e *P. aeruginosa* foram previamente inoculadas em ágar MH, seguido do preparo de suspensão bacteriana ajustada a 0,5 da escala de Mac Faland e uma segunda diluição em concentração 1:20 em solução de NaCl 0,9%, para que a concentração bacteriana final no poço fosse de  $5 \times 10^5$  UFC/mL. Essa concentração é recomendada para garantir a padronização dos testes de suscetibilidade antimicrobiana. Os extratos vegetais foram dissolvidos em água destilada e DMSO a 10%.

O procedimento ocorreu em microplacas estéreis, onde 100 uL de caldo MH foram distribuídos em cada poço reservado para tratamento com os extratos, controle de crescimento e de esterilidade, o procedimento ocorreu em triplicata e os extratos foram testados com concentração inicial de 10 mg/mL. A seguir, foram transferidos 100 uL das soluções contendo os extratos vegetais nos primeiros poços reservados para o tratamento antimicrobiano, seguido de microdiluições em série para os poços seguintes, de modo que cada um deles tivesse metade da concentração do poço anterior e nos últimos poços ocorreu o descarte de 100 uL, para que todos chegassem ao volume final de 100 uL. Como controle positivo foi utilizado o antibiótico comercial gentamicina com concentração de 50 µg/mL nos primeiros poços, água deionizada como controle de esterilidade junto ao meio de cultura e controle de citotoxicidade contendo o meio de cultura com o veículo água e DMSO. As placas foram incubadas a 37°C por 18 horas. Após esse período foi adicionado aos poços uma solução a 0,01% de sal de resazurina, as placas foram reincubadas por mais 1h e foi feita a interpretação visual da MIC, onde a coloração azul correspondia a total inibição do microrganismo e a coloração rosa ao crescimento bem sucedido do microrganismo no meio de cultura.

#### 4.9.4 Concentração Bactericida Mínima (CBM)

Para determinar a concentração bactericida mínima foi retirada uma alíquota de 10 microlitros dos poços onde houveram indicação colorimétrica de inibição pelos extratos vegetais, as alíquotas foram depositadas cuidadosamente em placa de petri contendo ágar MH e incubadas por 18h a 37 °C.

#### 4.10 Análise Estatística

As análises foram expressas em triplicatas e apresentadas em médias com seus respectivos desvios padrão. As diferenças entre os grupos foram determinadas por análise de variância (ANOVA) e comparadas através do pós-teste de Tukey com nível de significância  $p < 0,05$ . Os

cálculos foram realizados com auxílio dos softwares Graph pad Prism 9.0 e Microsoft Excel LTSC 2021.

## 5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 5.1 Rendimento dos Extratos Vegetais

As amostras vegetais foram secas e posteriormente a extração foi calculado o rendimento percentual de cada um dos 8 extratos. A secagem previa das amostras é importante pois contribui para a preservação dos ativos da planta, desse modo, há redução na atividade enzimática e, conseqüentemente, redução na proliferação de microrganismos que podem degradar os compostos presentes nestas plantas. Além disso, com a redução da quantidade de água, aumenta a quantidade de princípios ativos em relação à massa seca (ZOTTI 2012).

O rendimento percentual dos extratos vegetais variou de acordo com a escolha do solvente utilizado (tabela 1), o método e a parte da planta (folhas ou cascas) utilizada no processo. Os maiores rendimentos foram observados respectivamente, para o extrato etanólico das folhas (10,01%), obtidos por maceração a frio, e para o extrato de casca em etanol (6,25%), também produzido por maceração a frio. Em contra partida, os menores rendimentos foram obtidos com os extratos preparados com acetato de etila e clorofórmio, tanto para folhas quanto para cascas, apresentando valores abaixo de 1%. O rendimento para o hexano, tanto em folhas quanto em cascas, foi intermediário, atingindo valores de 5,82% e 2,04%, respectivamente.

Tabela 1- Apresenta os valores de rendimento percentuais dos extratos da *Hancornia speciosa* produzidos pelo método de Soxhlet e dos extratos etanólicos obtidos por Maceração a frio.

<b>Extrato</b>	<b>Extrato seco (g)</b>	<b>Rendimento % (p/p)</b>
Hexano-folhas	7,07	5,82
Clorofórmio-folhas	2,53	2,08
Acetato-folhas	2,53	0,64
Hexano-cascas	3,23	2,20
Clorofórmio-cascas	1,08	0,74
Acetato-cascas	0,42	0,29
Etanólico-folhas	16,03	10,01
Etanólico-cascas	25,00	6,25

Pesquisas confirmam que a polaridade do solvente afeta de forma significativa tanto o rendimento do extrato quanto a atividade antioxidante de compostos fenólicos presentes em materiais vegetais (NAWAZ *et al.*, 2020). No entanto, o rendimento depende também do tipo de planta, do método de extração utilizado e da composição específica de metabólitos presentes

no material vegetal. Entre os extratos obtidos por Extração Exaustiva em Série, o maior rendimento foi dos extratos com solvente hexano, respectivamente (5,82% e 2,20%) o que demonstra maior teor de compostos apolares presentes na casca e das folhas por esse método. O hexano (ou *n*-hexano, que é sua forma isomerizada) é o solvente orgânico mais utilizado na indústria de extração de oleaginosas devido à sua eficiência na recuperação de óleo, custos baratos, reciclabilidade, natureza não polar, assim como os óleos e baixo calor de vaporização e baixo ponto de ebulição (63–67 °C) (LAVENBURG; ROSENTRATER; JUNG, 2021).

## 5.2 Fenóis Totais

O resultado dos fenóis totais (FT), realizado pelo método Folin-Ciocalteu, expressos como equivalentes de ácido gálico (EAG) por mg de extrato bruto são apresentados na tabela 2. O extrato com maior teor de FT foi o hidroetanólico da casca do caule de HS (obtido por maceração a frio), seguido dos extratos; da casca extraído com acetato de etila (por soxhlet); folhas-acetato (por soxhlet); hidroetanólico-folhas (por maceração a frio); clorofórmio-folhas; hexano-cascas; clorofórmio casca e por fim hexano folhas.

Tabela 2-Fenóis e Flavanóides Totais dos extratos de *Hancornia speciosa*.

Extratos	Fenóis Totais µg de EAG/mg	Flavanóides Totais µg de EQ/mg
1-Hexano Folhas	4,51±0,14 <sup>cfgh</sup>	1352,50±9,01 <sup>bcdefgh</sup>
2-Clorofórmio Folhas	8,60±0,38 <sup>cfh</sup>	3196,66±5,74 <sup>acdefgh</sup>
3-Acetato Folhas	23,21±0,01 <sup>abdefgh</sup>	917,08±12,52 <sup>abefgh</sup>
4-Hexano Cascas	7,08±0,43 <sup>cfgh</sup>	947,08±23,52 <sup>abefgh</sup>
5-Clorofórmio Cascas	4,90±0,57 <sup>cfgh</sup>	646,25±29,76 <sup>abcdfg</sup>
6-Acetato Cascas	44,10±0,86 <sup>abcdegh</sup>	337,91±14,37 <sup>abcdeh</sup>
7-Hidroetanólico Folhas	11,99±0,96 <sup>acdefh</sup>	330,41±7,53 <sup>abcdeh</sup>
8-Hidroetanólico cascas	65,24±2,63 <sup>abcdefg</sup>	680,83±31,65 <sup>abcdfg</sup>

EAG= equivalente grama de ácido gálico, EQ= equivalente grama de quecertina, DP= desvio padrão. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey. As letras foram utilizadas como referência as diferenças estatisticamente significativas entre os resultados.

Os produtos extraídos através da casca do caule de HS apresentaram maior teor de FT, isso corrobora com outros trabalhos (BARBOUCHI *et al.*, 2024; JAIN *et al.*, 2024) que também constataram maior teor na casca que em folhas dos extratos obtidos, com exceção do estudo de (SILVA *et al.*, 2024) que não obteve diferença estatística relevante entre folhas e casca. Os valores de fenóis totais variam bastante entre os artigos estudados. O trabalho de (Ayachi *et al.*, (2023), que investigaram o comportamento desses bioativos em extratos vegetais em diferentes estações do ano, que ressaltou que a época da coleta do material, a localização geográfica influencia na disponibilidade dos mesmos, fato que pode dificultar a comparação do teor de FT entre trabalhos diferentes.

Os fenóis totais dos extratos foram calculados através de interpolação da absorbância das amostras contra a curva de calibração  $y = 0,0158X + 0,0912$  ( $R^2 = 0,9966$ ) construída com padrões de ácido gálico (100-500 ug/mL) e expressos como ug de EAG (equivalentes de ácido gálico) por mg de extrato.

### 5.3 Flavanóides Totais

Os resultados do teste de flavanóides totais (FVT) realizado pelo método de formação do complexo flavonoide-alumínio, estão dispostos na tabela 2. Os FVT foram calculados através de interpolação da absorbância das amostras contra a curva de calibração  $y = 0,0008x + 0,0300$  ( $R^2 = 0,9998$ ) construída com padrões de quecertina (200-1000 ug/mL) e expressos como ug de EQ (equivalentes de quecertina) por mg de extrato.

Os extratos com maior concentração de flavanóides foram Clorofórmio-folhas extraído por soxhlet e hexano-folhas (por soxhlet) seguidos de hexano-cascas (por soxhlet), acetato-folhas (por soxhlet); hidroetanólico-cascas (por maceração a frio); clorofórmio-cascas; acetato-cascas; hidroetanólico-folhas (por maceração a frio). De modo que, ao contrário dos fenóis, os extratos provenientes das folhas de *H. speciosa* apresentaram maior concentração do ativo pesquisado, além disso apresentou-se mais abundantemente do que os fenóis, o comportamento de ter valores maiores de flavonoides do que fenóis pode ser confirmado através de trabalhos como o de (THABTI *et al.*, 2014) que evidenciaram o mesmo, mas outros trabalhos podem apresentar perfis diferentes, de acordo com a planta e o solvente utilizado, época da coleta e localização (SILVA *et al.*, 2024).

Os compostos fenólicos são doadores de hidrogênio capazes de eliminar diretamente os radicais livres e reduzir os danos oxidativos, o que os torna antioxidantes potentes, entre os compostos fenólicos, os flavonoides são os mais proeminentes devido à sua potente atividade antioxidante (SANTOS *et al.*, 2016b). Quando um radical livre recebe átomos de hidrogênio, ocorre uma redistribuição eletrônica de modo a ficar mais estável, perdendo assim sua característica de radical. Além disso, esses compostos podem desempenhar papel importante na atividade antimicrobiana dos extratos vegetais (VAOU *et al.*, 2021).

### 5.4 Atividade Antioxidante

Os testes de atividade antioxidante realizados pelo método do sequestro radical 2,2-difenil-1-picrilhidrazila (DPPH•). O radical é reduzido a difenilpicrilidrazil (forma não radicalar) de modo que o único elétron do átomo de nitrogênio no DPPH é reduzido à hidrazina correspondente, retirando um átomo de hidrogênio dos antioxidantes. (GULCIN; ALWASEL,

2023). O radical DPPH apresenta coloração púrpura que ao ser reduzido torna-se amarelo, como observado na imagem 15.



Figura 15- Apresenta microplacas de teste antioxidante realizado com o radical DPPH, podendo ser observada a mudança de coloração de violeta para amarelo, quando o DPPH é reduzido. Fonte: Oliveira, I. N. (2024).

Os resultados foram explorados através do Índice de Atividade Antioxidante (IAA), e capacidade de inibir 50% do radical livre estudado (CI50) (tabela 3). O valor de CI50 é amplamente usado como um indicador da atividade antioxidante, aquele que apresenta o menor valor de CI50 demonstra a maior capacidade antioxidante (KALPOUTZAKIS *et al.*, 2023). Valores de IAA < 0,5 correspondem a uma baixa atividade antioxidante, IAA entre 0,5 e 1,0 corresponde a uma atividade antioxidante moderada, IAA entre 1,0 e 2,0 é uma atividade antioxidante forte e IAA > 2,0 é antioxidante muito forte (SCHERER; GODOY, 2009).

Os menores valores de CI50 foram observados no extrato hidroalcolólico da casca de *H. speciosa*, extraído por maceração a frio. Apresentou IAA de 15,47 e CI50 de 6,46  $\mu\text{g/mL}$ , o que corrobora com o resultado do teste de Fenóis Totais, onde esse extrato também se destacou. Quando comparado ao resultado de Flavanóides Totais não foi o extrato com maior teor. No entanto, quando comparado somente ao hidroalcolólico das folhas (ambos extraídos por maceração a frio), ele apresentou maior teor de flavanóides. O ácido gálico (controle positivo) apresentou IAA de 18,76 e CI50 de 5,33  $\mu\text{g/mL}$ .

Os demais extratos apresentaram IAA abaixo de 1 como fica evidenciado na tabela 3, quando comparados com os valores do controle positivo. Entre os extratos produzidos por método Soxhlet o que teve maior *índice* de atividade antioxidante foi o das folhas, extraído com

o solvente de acetato de etila: IAA de 0,88 e CI50 de 113,56 ug/mL, este por sua vez não sendo compatível com os resultados de fenóis e flavanóides descritos anteriormente.

Tabela 3- Apresenta os índices da atividade antioxidante dos extratos de *H. speciosa* sob o radical livre DPPH.

<b>Extrato</b>	<b>CI50 <math>\mu\text{g/mL}</math></b>	<b>IAA</b>	<b>R<sup>2</sup></b>
1-Hexano Folhas	-	-	-
2-Clorofórmio Folhas	-	-	-
3-Acetato Folhas	113,562 $\pm$ 0,011 <sup>a</sup>	0,88	0,9846
4-Hexano Cascas	1022,304 $\pm$ 0,028 <sup>a</sup>	0,10	0,9920
5-Clorofórmio Cascas	-	-	-
6-Acetato Cascas	-	-	-
7-Hidroetanólico Folhas	174,677 $\pm$ 0,015 <sup>a</sup>	0,57	0,9804
8-Hidroetanólico cascas	6,46 $\pm$ 0,052 <sup>a</sup>	15,47	0,9906
9-Controle positivo	5,33 $\pm$ 0,022	18,76	0,9811

Amostras com (-) não apresentaram atividade antioxidante em até 1,2 mg/mL R<sup>2</sup> > 0,95: Considerado um ajuste excelente. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey. A letra <sup>a</sup>, foi utilizada como referência para valores que diferiam estatisticamente do controle positivo.

A falta de compatibilidade entre os resultados dos teores de fenóis e flavanóides e o sequestro de radicais de DPPH• em alguns extratos se explica, pois, a atividade antioxidante de um extrato pode apresentar variações significativas conforme sua complexidade, uma vez que diversos fatores adicionais podem influenciar o resultado, incluindo a presença de compostos distintos (além de fenóis e flavonoides) e as interações entre eles por ser um fenômeno multifatorial, em que a sinergia entre diferentes compostos, assim como a atuação de antioxidantes menos explorados, pode modificar o efeito antioxidante final. Assim, embora uma correlação entre os níveis totais de fenóis e flavonoides e a atividade antioxidante seja frequente, ela não é necessariamente garantida em todos os casos. A não correlação entre esses dados foi também evidenciada no trabalho dos autores (GHASEMI; GHASEMI; EBRAHIMZADEH, 2009) que realizaram um estudo com extratos de *Citrus spp.* demonstrou que, apesar de alguns extratos ricos em fenóis e flavonoides apresentarem elevada atividade antioxidante, a análise de regressão linear não identificou uma correlação significativa entre o

teor de fenóis e essa atividade. Esse resultado indica que outros fatores, como a estrutura molecular e a posição dos grupos hidroxila nos flavonoides, podem exercer uma influência determinante na atividade antioxidante observada.

## 5.5 TESTES ANTIMICROBIANOS

### 5.6 Difusão em disco

Através dos testes de disco-difusão em ágar foi observado que o diâmetro dos halos de inibição variou entre 8 e 11 mm, para extratos em concentração de 10 mg/mL, os discos utilizados possuem 7 mm, os resultados estão dispostos na tabela 4. Os extratos hexano-folhas e clorofórmio-folhas extraídos por Soxhlet produziram zonas de inibição nos quatro microrganismos avaliados, tendo efeito para os gram-positivos e o gram-negativo. Os extratos das folhas obtidos por solvente Acetato de etila e hexano-cascas inibiram todos os microrganismos com exceção do *S. epidermidis*, o extrato clorofórmio-casca apresentou inibição apenas para *P. aeruginosa* e *S. aureus* de origem hospitalar, o extrato acetato-casca apresentou inibição apenas contra *S. aureus* ATCC e *S. aureus* hospitalar. Os extratos hidroetanólicos obtidos por maceração a frio tiveram desempenho inferior aos demais; o extrato das folhas inibiu *S. aureus* hospitalar e *P. aeruginosa*; o extrato da casca apresentou zona de inibição apenas contra *S. aureus* ATCC. Os extratos apresentaram inibição mesmo frente a cepa de *S. aureus* selvagem, demonstrando assim eficácia frente a esse gênero.

Tabela 4- Resultados do teste de Disco-difusão dos extratos das folhas e cascas de *H. speciosa* realizados contra os microrganismos *S. aureus* comercial, *Pseudomonas aeruginosa*, *S. aureus* hospitalar e *S. epidermidis* comercial.

Extratos (10mg/mL)	<i>S. aureus</i> ATCC (mm)	<i>P. aeruginosa</i> (mm)	<i>S. aureus</i> Hospitalar (mm)	<i>S. epidermidis</i> (mm)
1-Hexano-Folhas	11,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
2-Clorofórmio-Folhas	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	8,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	9,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
3-Acetato-Folhas	8,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	9,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	Sem inibição
4-Hexano-Cascas	10,67 ± 1,15 <sup>ab</sup>	9,33 ± 0,44 <sup>ab</sup>	9,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	Sem inibição
5-Clorofórmio-Cascas	Sem inibição	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	8,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	Sem inibição
6-Acetato-Cascas	10,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	Sem inibição	11,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	Sem inibição
7-Hidroetanólico-Folhas	Sem inibição	9,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	8,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	Sem inibição
8-Hidroetanólico-Cascas	9,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	Sem inibição	Sem inibição	Sem inibição
9-Gentamicina	32,67 ± 0,58 <sup>ab</sup>	25,00 ± 0,00	25,00 ± 0,00	28,00 ± 0,00
10- Controle negativo	Sem inibição	Sem inibição	Sem inibição	Sem inibição

Média ± Desvio Padrão. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey. A letra a, foi utilizada como referência para valores que diferiam estatisticamente do controle positivo, <sup>b</sup> foi utilizado para diferir do controle negativo.

## 5.7 Sinergismo Com Antimicrobianos Comerciais

A tabela 5 dispõe os resultados obtidos para os testes de sinergismo com o antibiótico comercial gentamicina, realizados pelo método disco-difusão. Foi observado o efeito sinérgico contra cepas de *S. aureus* padrão nos extratos hexânicos das folhas e cascas, e acetato de etila das folhas. Para o *S. epidermidis* e *P. aeruginosa* foi observado também sinergismo estatisticamente relevante com a gentamicina em todos os extratos, enquanto que para a cepa de *S. aureus* selvagem, de origem hospitalar o efeito sinérgico foi evidenciado apenas para os extratos hexânicos, acetato de etila da casca e hidroetanólico da casca. O trabalho de (SILVA *et al.*, 2024) evidenciou o sinergismo com a gentamicina em extratos etéreos da casca do caule de *H. sepiciosa*, corroborando com os resultados aqui descritos.

Tabela 5- Dispõe os resultados obtidos para os testes de sinergismo dos extratos de *Hancornia speciosa* com o antibiótico comercial gentamicina, realizados pelo método disco-difusão.

Extratos (1 mg/mL)	<i>S. aureus</i> ATCC (mm)	<i>P. aeruginosa</i> (mm)	<i>S. aureus</i> Hospitalar (mm)	<i>S. epidermidis</i> (mm)
1-Hexano Folhas	34,67 ± 1,15 <sup>ab</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	28,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
2-Clorofórmio Folhas	34,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	30,67 ± 1,15 <sup>ab</sup>	25,33 ± 0,58 <sup>b</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
3-Acetato Folhas	36,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	25,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
4-Hexano Cascas	34,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	31,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	30,67 ± 1,15 <sup>ab</sup>	35,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
5-Clorofórmio Cascas	33,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	33,00 ± 1,00 <sup>ab</sup>	26,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	32,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>
6-Acetato Cascas	33,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	31,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	27,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
7-Hidroetanólico Folhas	33,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	35,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	26,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	31,67 ± 0,94 <sup>ab</sup>
8-Hidroetanólico Cascas	33,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	27,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
9-Gentamicina	32,67 ± 0,58	25,00 ± 0,00	25,00 ± 0,00	27,33 ± 1,15

Média ± Desvio Padrão. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey. A letra a, foi utilizada como referência para valores que diferiam estatisticamente do controle positivo, b foi utilizado para diferir do controle negativo.

Os testes realizados com o antibiótico cefepima apresentou efeito sinérgico apenas para *S.aureus* ATCC, *P.aeruginosa* e *S.aureus* hospitalar, não havendo efeito sinérgico contra *S.epidermidis* (tabela 6). Para *S.aureus* ATCC houve efeito sinérgico entre o antibiótico cefepima e os extratos clorofórmico das folhas e hexânico das cascas. Para o microrganismo *S.hospitalar*, o sinergismo ocorreu com os extratos hexânico das folhas, clorofórmico das cascas, acetado de etila das cascas e com os extratos hidroetanólicos.

Tabela 6- Apresenta resultados referentes aos testes realizados com o antimicrobiano comercial Cefepima (CPM) e os extratos de folhas e cascas de *Hancornia speciosa*.

Extratos (1 mg/mL) (mm)	<i>S. aureus</i> ATCC (mm)	<i>P. aeruginosa</i> (mm)	<i>S. aureus</i> Hospitalar (mm)
1-Hexano Folhas	33,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	13,00 ± 1,53 <sup>ab</sup>	31,00 ± 1,00 <sup>ab</sup>
2-Clorofórmio Folhas	34,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	15,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	30,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
3-Acetato Folhas	33,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	15,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	29,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
4-Hexano Cascas	34,00 ± 1,00 <sup>ab</sup>	13,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	29,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
5-Clorofórmio Cascas	32,33 ± 0,58 <sup>b</sup>	15,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	32,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
6-Acetato Cascas	32,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	17,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>	31,67 ± 1,15 <sup>ab</sup>
7-Hidroetanólico Folhas	32,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	17,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>	31,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
8-Hidroetanólico Cascas	32,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	15,00 ± 0,00 <sup>b</sup>	31,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
9-Cefepima	32,00 ± 0,00	15,00 ± 0,00	29,00 ± 0,00

Média ± Desvio Padrão. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey. A letra a, foi utilizada como referência para valores que diferiam estatisticamente do controle positivo, b foi utilizado para diferir do controle negativo.

Os testes de atividade sinérgica dos extratos vegetais de *H. speciosa* com o antibiótico comercial ciprofloxacino (CIP) apresentou atividade apenas para a cepa de *S. aureus* comercial como é possível observar na tabela 7. Houve efeito sinérgico apenas entre CIP e os extratos clorofórmico da casca, acetato de etila da casca e com os extratos hidroetanólicos.

Tabela 7- Testes de sinergismo entre o antibiótico comercial ciprofloxacino e extratos de *Hancornia speciosa* contra *S.aureus*.

Extratos (1 mg/mL)	<i>S. aureus</i> ATCC
1-Hexano Folhas	30,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
2-Clorofórmio Folhas	30,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
3-Acetato Folhas	29,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
4-Hexano Cascas	29,00 ± 0,00 <sup>b</sup>
5-Clorofórmio Cascas	32,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
6-Acetato Cascas	31,33 ± 0,58 <sup>ab</sup>
7-Hidroetanólico Folhas	31,00 ± 0,00 <sup>ab</sup>
8-Hidroetanólico Cascas	31,50 ± 1,15 <sup>ab</sup>
9-Ciprofloxacino	29,00 ± 0,00

Média ± Desvio Padrão. As diferenças estatísticas foram avaliadas pelo teste de ANOVA seguido pelo pós-teste de Tukey. A letra a, foi utilizada como referência para valores que diferiam estatisticamente do controle positivo, b foi utilizado para diferir do controle negativo.

Como observado, a maior parte dos extratos apresentaram efeito sinérgico com os antimicrobianos comerciais, levando-se em conta que nos manuais do CLSI a diferença de 1 ou 2 mm podem mudar a classificação de um agente antimicrobiano resistente para sensível, é possível considerar que os extratos de *H. speciosa* foram efetivos, além de haver diferença estatística significativa em relação aos devidos controles positivos. O solvente hexano demonstrou maior efetividade, por mais frequentemente apresentar efeito antimicrobianos nos testes apresentados. Além disso, os extratos das cascas do caule da árvore de *H. speciosa* demonstraram maior efetividade.

### 5.8 Menor Concentração Inibitória e Concentração Bactericida Mínima

Para os testes realizados através de microdiluição em caldo, foram selecionados os microrganismos *S. aureus* e *P. aeruginosa* devido ao melhor desempenho dos extratos contra esses microrganismos, nos testes anteriores realizados em meio sólido. O sal de resazurina foi utilizado como indicador de viabilidade celular/metabólica devido à sua capacidade de sofrer alterações de cor em resposta à atividade redox intracelular (figuras 16,17 e 18). Inicialmente, a resazurina encontra-se em sua forma oxidada, apresentando coloração azul. Na presença de células metabolicamente ativas, a resazurina é reduzida, resultando na formação de resorufina, que apresenta coloração rosa. Esse processo ocorre devido à atividade de enzimas celulares envolvidas na respiração, sendo a mudança de cor um indicativo da viabilidade celular. Assim, a coloração azul indica a ausência de atividade metabólica significativa, enquanto a coloração rosa reflete a presença de células vivas e metabolicamente ativas. A intensidade da coloração pode ser quantificada por espectrofotometria, permitindo uma análise quantitativa da viabilidade celular ou atividade microbiana.



Figura 16-Microplaca apresenta o teste de concentração inibitória mínima (MIC) dos extratos etanólicos das folhas e cascas de *H. speciosa*, ambos com revelador resazurina. Oliveira, I. N. (2024).



Figura 17- A microplaca apresenta o teste de concentração inibitória mínima (MIC) dos extratos hexânicos das folhas e cascas de *H. speciosa*, ambos com revelador resazurina. Fonte: Oliveira, I. N. (2025).

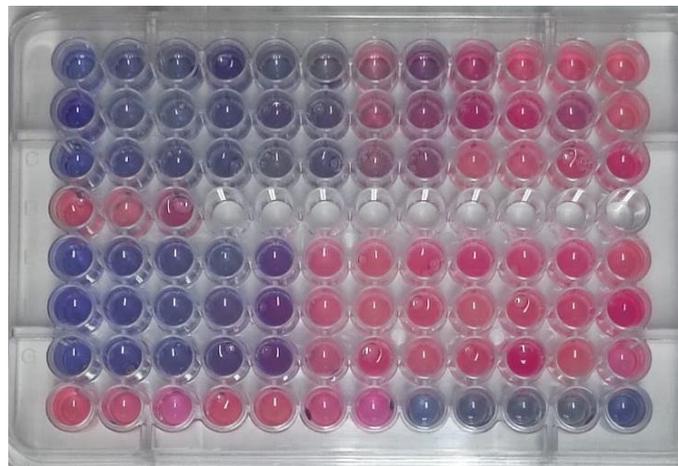


Figura 18- Apresenta o controle positivo do teste, com as diluições do antimicrobiano comercial Gentamicina, contra os microrganismos *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Oliveira, I. N. (2025).

Para *S. aureus*, os valores de MIC dos extratos variaram entre 1,25 e 10 mg/mL (tabela 8). No teste de Concentração Bactericida Mínima (CBM), no qual o conteúdo dos poços inibitórios foi semeado em ágar (figura 19 B), não houve crescimento de colônias em nenhuma das concentrações testadas, indicando que todas as concentrações inibitórias apresentaram também efeito bactericida. Assim, o CBM foi reportado como ">10 mg/mL" para indicar que o efeito bactericida foi obtido até a concentração máxima testada, sem crescimento bacteriano detectável e que a concentração mínima está além desse valor. Esse procedimento permite avaliar se os microrganismos continuam a crescer quando retirados do caldo de cultivo contendo os extratos vegetais, bem como determinar qual foi a menor concentração capaz de causar morte dos microrganismos. Os agentes antimicrobianos podem ser bactericidas ou

bacteriostático, caso voltem a crescer no ágar é inferido que o agente envolvido é bacteriostático. Para *P. aeruginosa*, observou-se valores de MIC variando entre 5 e 10 mg/mL (tabela 8). Novamente, o teste de CBM revelou que, ao semear o conteúdo dos poços inibitórios em ágar, não houve crescimento de colônias em nenhuma das concentrações testadas (figura 19 A), indicando que os extratos também foram bactericidas para esse organismo nas concentrações testadas. O CBM foi igualmente indicado como ">10 mg/mL". A gentamicina, utilizada como controle positivo, apresentou MIC de 1,56 µg/mL para *S. aureus* e 3,12 µg/mL para *P. aeruginosa*, com CBM de 6,25 µg/mL e 12,5 µg/mL, respectivamente.

Tabela 8- Apresenta os resultados dos testes de menor concentração inibitória (MIC) e concentração bactericida mínima (CBM) dos extratos vegetais das folhas e da casca de *Hancornia speciosa* contra *S. aureus* e *P.aeruginosa*.

Extratos (mg.ml <sup>-1</sup> )	<i>S. aureus</i> ATCC		<i>P. aeruginosa</i> ATCC	
	MIC	CBM	MIC	CBM
1-Hexano Folhas	-	-	10	>10
3-Acetato Folhas	10	>10	-	-
4-Hexano Cascas	5	>10	5	>10
7-Hidroetanólico Folhas	10	>10	10	>10
8-Hidroetanólico Cascas	1,25	>10	10	>10
9- Gentamicina µg.mL <sup>-1</sup>	1,56	6,25	3,12	12,5

Os menores valores de MIC foram observados nos tratamentos realizados com os extratos hidroetanólico das cascas de HS e hexânico da casca, ambos contra *Staphylococcus aureus*, obtendo valores respectivos; 1,25 mg/mL e 5 mg/mL. Os resultados para estes microrganismos além de dispostos na tabela 8, também podem ser observados nas figuras 15 a 18. Trabalhos como os dos autores Silva *et al.* (2024) e Sousa *et al.* (2022), encontraram valores de MIC semelhantes aos descritos neste estudo (acima de 1 mg/mL), o que corrobora a validade dos resultados obtidos e indica que eles estão em concordância com a literatura.

O mecanismo de ação responsável pelo efeito antimicrobiano de *H. speciosa*, ainda não foi completamente elucidado, mas os autores Gonelimali *et al.* (2018) demonstraram através de experimentos que extratos vegetais acarretam diminuição no pH citoplasmático e ruptura da parede celular. De acordo com Vaou *et al.* (2021) os compostos fenólicos exibem atividade antimicrobiana através de alteração da permeabilidade da membrana celular, formação de complexos com proteínas extracelulares, inibição de fatores de virulência bacteriana e privação de nutrientes essenciais como ferro e zinco. O que resulta na desestabilização das membranas, inibição de enzimas microbianas e frequentemente, na morte celular.

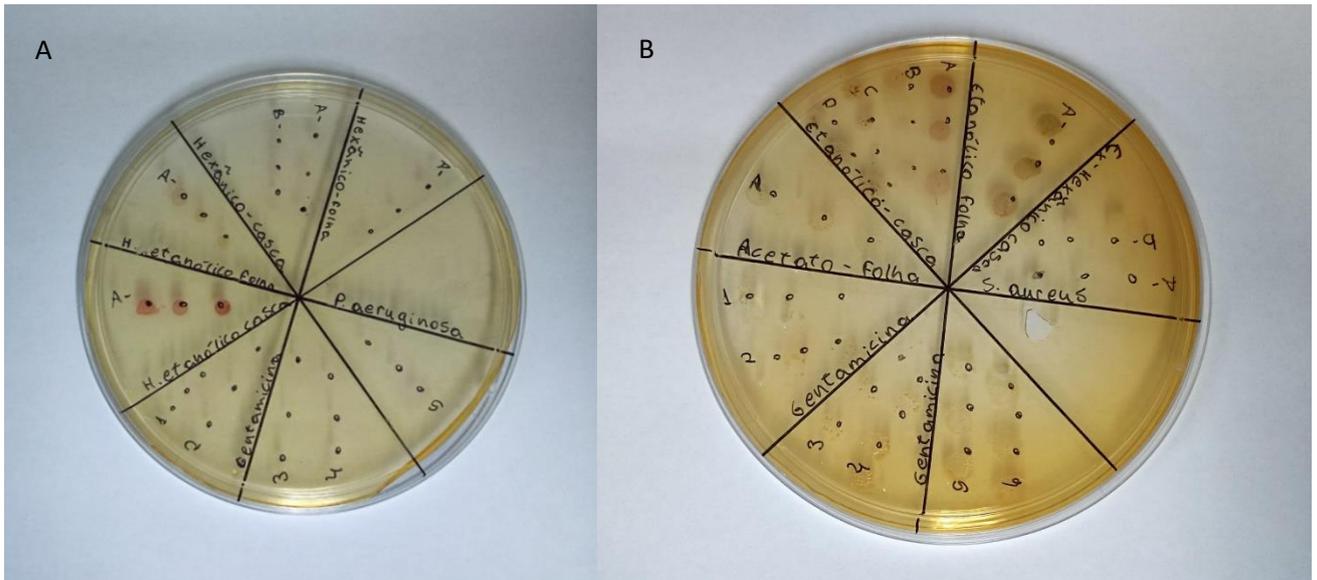


Figura 19 A e B- Apresentam os testes de Concentração Bactericida Mínima em ágar Muller-hinton. Sendo a placa de petri na figura A referente a *Pseudomonas aeruginosa* e a imagem B para *S. aureus*. Fonte: Oliveira, I. N. (2024).

## 6 CONCLUSÃO

As metodologias empregadas no trabalho permitiram realizar a extração dos extratos vegetais da casca e folhas de *Hancornia speciosa* através do método de Soxhlet e maceração a frio com diferentes solventes, no caso do Soxhlet e com etanol para o procedimento de maceração a frio.

Os testes de quantificação de fenóis e flavanóides totais demonstraram presença de ambos os compostos em todos os extratos, sendo o hidroetanólico da casca de maior destaque para fenóis e o clorofórmico das folhas. Foi possível observar que para os resultados da quantificação de fenóis e flavonoides, e atividade antioxidante os extratos da casca obtidos por Soxhlet se destacaram quando comparado aos extratos das folhas e aos extratos etanólicos extraídos a frio. Os extratos apresentaram atividade antimicrobiana de forma isolada e sinérgica com os antimicrobianos comerciais. Sendo o extrato hexânico da casca obtido por Soxhlet e o hidroetanólico da casca extraído a frio os que mais se destacaram, com MICs respectivas de 1,25 mg/mL e 5 mg/mL.

Através dos resultados obtidos podemos concluir que os extratos de *Hancornia speciosa* tem potencial antimicrobiano e antioxidante. Sendo observado maior desempenho nos extratos da casca quando comparado aos das folhas, o solvente que se destacou foi o hexano. Até o presente momento, este é o primeiro trabalho que avalia os extratos de *Hancornia speciosa* preparados por Soxhlet com diferentes solventes, comparando-os entre si e com os extratos das folhas e cascas extraídos a frio com solvente etanol.

Apesar dos resultados apresentados, são necessários mais estudos para elucidar os mecanismos envolvidos na ação bactericida observadas nos extratos, bem como a realização de testes de citotoxicidade. De modo a contribuir com mais robustez de dados acerca da *Hancornia speciosa*.

## 7 PERSPECTIVAS FUTURAS

Com base nos resultados expostos, diversas possibilidades de estudo emergem para dar continuidade e preencher lacunas para esta pesquisa:

- Estudo cromatográfico dos extratos vegetais
- Teste de citotoxicidade *in vitro*
- Extração a frio com solventes diversos
- Teste de sinergismo em caldo
- Teste de sinergismos com outros grupos de antibióticos além de aminoglicosídeos
- Produção de nanoestruturas

## 8 REFERÊNCIAS

- ABDELAZIZ ABDELMONEIM, S. *et al.* Antimicrobial resistance burden pre and post-COVID-19 pandemic with mapping the multidrug resistance in Egypt: a comparative cross-sectional study. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 7176, 26 mar. 2024.
- ABDI, F. A. *et al.* Prevalence and antimicrobial-resistant patterns of *Pseudomonas aeruginosa* among burn patients attending Yekatit 12 Hospital Medical College in Addis Ababa, Ethiopia. **PLOS ONE**, v. 19, n. 3, p. e0289586, 7 mares. 2024.
- ADAMS, D. R. P. IDENTIFICATION OF ESSENTIAL OIL COMPONENTS BY GAS CHROMATOGRAPHY/. [s.d.].
- AHMAD-MANSOUR, N. *et al.* Staphylococcus aureus Toxins: An Update on Their Pathogenic Properties and Potential Treatments. **Toxins**, v. 13, n. 10, p. 677, out. 2021.
- ALARA, O. R.; ABDURAHMAN, N. H.; UKAEGBU, C. I. Extraction of phenolic compounds: A review. **Current Research in Food Science**, v. 4, p. 200–214, 1 jan. 2021a.
- ALARA, O. R.; ABDURAHMAN, N. H.; UKAEGBU, C. I. Extraction of phenolic compounds: A review. **Current Research in Food Science**, v. 4, p. 200–214, 1 jan. 2021b.
- ALEXANDER, H. *et al.* The role of bacterial skin infections in atopic dermatitis: expert statement and review from the International Eczema Council Skin Infection Group. **British Journal of Dermatology**, v. 182, n. 6, p. 1331–1342, 1 jun. 2020.
- ATCHADE, E. *et al.* Toxic Shock Syndrome: A Literature Review. **Antibiotics**, v. 13, n. 1, p. 96, jan. 2024.
- AYACHI, A. *et al.* Effect of the Harvest Season of *Anthyllis henoniana* Stems on Antioxidant and Antimicrobial Activities: Phytochemical Profiling of Their Ethyl Acetate Extracts. **Molecules**, v. 28, n. 9, p. 3947, jan. 2023.
- BANCIU, A. R. *et al.* The COVID-19 Pandemic Impact of Hospital Wastewater on Aquatic Systems in Bucharest. **Water**, v. 16, n. 2, p. 245, jan. 2024.
- BAQUER, F. *et al.* Skin microbiota secretomes modulate cutaneous innate immunity against *Borrelia burgdorferi* s.s. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 16393, 29 set. 2023.
- BARBOUCHI, M. *et al.* Phytochemical screening, quantitative analysis and antioxidant properties of crude extracts from stems, leaves, and flowers of three *Ruta* species. **Kuwait Journal of Science**, v. 51, n. 4, p. 100287, 1 out. 2024.
- BECK, C. *et al.* Wall teichoic acid substitution with glucose governs phage susceptibility of *Staphylococcus epidermidis*. **mBio**, v. 15, n. 4, p. e01990-23, 12 mar. 2024a.
- BECK, C. *et al.* Phage susceptibility determinants of the opportunistic pathogen *Staphylococcus epidermidis*. **Current Opinion in Microbiology**, v. 78, p. 102434, 1 abr. 2024b.
- BERENSHTEIN, L.; OKUN, Z.; SHPIGELMAN, A. Stability and Bioaccessibility of Lignans in Food Products. **ACS Omega**, v. 9, n. 2, p. 2022–2031, 16 jan. 2024.

- BONETE, J. M. *et al.* Tissue reaction and anti-biofilm action of new biomaterial composed of latex from *Hancornia speciosa* Gomes and silver nanoparticles. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 92, p. e20191584, 16 nov. 2020.
- BURKE, Ó.; ZEDEN, M. S.; O’GARA, J. P. The pathogenicity and virulence of the opportunistic pathogen *Staphylococcus epidermidis*. **Virulence**, 31 dez. 2024.
- CAMPOS, L. Z. *et al.* Use of local ecological knowledge as phenology indicator in native food species in the semiarid region of Northeast Brazil. **Ecological Indicators**, v. 95, p. 75–84, 1 dez. 2018.
- CHANDRASEKHAR, D. *et al.* Superbugs: An invincible threat in post antibiotic era. **Clinical Epidemiology and Global Health**, v. 28, p. 101499, 1 jul. 2024.
- CHAVES ALMEIDA, F. L. *et al.* *Hancornia speciosa*: An overview focused on phytochemical properties, recent achievements, applications, and future perspectives. **International Journal of Gastronomy and Food Science**, v. 29, p. 100561, 1 set. 2022.
- CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547–569, 31 dez. 2021.
- CORDEIRO, M. L. DA S. *et al.* Phenolic Acids as Antidepressant Agents. **Nutrients**, v. 14, n. 20, p. 4309, jan. 2022.
- DA SILVA FREITAS, L. *et al.* Soil Antibiotics: How Long Will This Matrix be Neglected? **Water, Air, & Soil Pollution**, v. 235, n. 2, p. 109, 26 jan. 2024.
- DARBY, E. M. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance revisited. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 5, p. 280–295, maio 2023.
- DARGÈRE, S.; CORMIER, H.; VERDON, R. Contaminants in blood cultures: importance, implications, interpretation and prevention. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 24, n. 9, p. 964–969, 1 set. 2018.
- DARIA, S.; ISLAM, MD. R. Indiscriminate Use of Antibiotics for COVID-19 Treatment in South Asian Countries is a Threat for Future Pandemics Due to Antibiotic Resistance. **Clinical Pathology**, v. 15, p. 2632010X221099889, 1 jan. 2022.
- DAS, A. K. *et al.* Lignin - A green material for antibacterial application — A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 261, p. 129753, 1 mar. 2024.
- DE SOUSA, T. *et al.* Genomic and Metabolic Characteristics of the Pathogenicity in *Pseudomonas aeruginosa*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 23, p. 12892, jan. 2021.
- DUFOURC, E. J. Wine tannins and their aggregation/release with lipids and proteins: Review and perspectives for neurodegenerative diseases. **Biophysical Chemistry**, v. 307, p. 107178, 1 abr. 2024.
- ELFADADNY, A. *et al.* Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. **Frontiers in Microbiology**, v. 15, 5 abr. 2024.

GHASEMI, K.; GHASEMI, Y.; EBRAHIMZADEH, M. A. ANTIOXIDANT ACTIVITY, PHENOL AND FLAVONOID CONTENTS OF 13 CITRUS SPECIES PEELS AND TISSUES. **Pak. J. Pharm. Sci.**, 2009.

GIL-MARTÍN, E. *et al.* Influence of the extraction method on the recovery of bioactive phenolic compounds from food industry by-products. **Food Chemistry**, v. 378, p. 131918, 1 jun. 2022.

GIRMA, A. *Staphylococcus aureus*: Current perspectives on molecular pathogenesis and virulence. **The Cell Surface**, v. 13, p. 100137, 1 jun. 2025.

GONELIMALI, F. D. *et al.* Antimicrobial Properties and Mechanism of Action of Some Plant Extracts Against Food Pathogens and Spoilage Microorganisms. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, 24 jul. 2018.

GONZÁLEZ-MAY, C. A. *et al.* Dietary flavonoids may have a protective and therapeutic effect in Parkinson disease: A systematic review. **Nutrition Research (New York, N.Y.)**, v. 121, p. 39–50, jan. 2024.

GOVINDARAJAN, R. K. *et al.* Microbial tannase: Current perspectives and biotechnological advances. **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 6, p. 168–175, 1 abr. 2016.

GULCIN, İ.; ALWASEL, S. H. DPPH Radical Scavenging Assay. **Processes**, v. 11, n. 8, p. 2248, ago. 2023.

GUO, S.; DIPIETRO, L. A. Factors Affecting Wound Healing. **Journal of Dental Research**, v. 89, n. 3, p. 219–229, 1 mar. 2010.

HARBORNE, J. B. Phenolic Compounds. Em: HARBORNE, J. B. (Ed.). **Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis**. Dordrecht: Springer Netherlands, 1973. p. 33–88.

HEWAWANSA, U. H. A. J. *et al.* Flavonoids and phenolic acids from sugarcane: Distribution in the plant, changes during processing, and potential benefits to industry and health. **Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety**, v. 23, n. 2, p. e13307, 2024.

HOSSAIN, MD. J. *et al.* Irrational use of antibiotics and factors associated with antibiotic resistance: Findings from a cross-sectional study in Bangladesh. **Health Science Reports**, v. 6, n. 8, p. e1465, 2023.

JAIN, D. *et al.* Analysis of Quantitative Phytochemical Content and Antioxidant Activity of Leaf, Stem, and Bark of *Gymnosporia senegalensis* (Lam.) Loes. **Plants**, v. 13, n. 11, p. 1425, jan. 2024.

JIANG, B. *et al.* Microbial extracellular vesicles contribute to antimicrobial resistance. **PLOS Pathogens**, v. 20, n. 5, p. e1012143, 2 maio 2024.

JOUBERT, I. A. *et al.* Look Who's Talking: Host and Pathogen Drivers of *Staphylococcus epidermidis* Virulence in Neonatal Sepsis. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 2, p. 860, jan. 2022.

KALPOUTZAKIS, E. *et al.* Determination of the Total Phenolics Content and Antioxidant Activity of Extracts from Parts of Plants from the Greek Island of Crete. **Plants**, v. 12, n. 5, p. 1092, jan. 2023.

KARIUKI, S. Global burden of antimicrobial resistance and forecasts to 2050. **The Lancet**, v. 404, n. 10459, p. 1172–1173, 28 set. 2024.

KLOBUCAR, K.; BROWN, E. D. New potentiators of ineffective antibiotics: Targeting the Gram-negative outer membrane to overcome intrinsic resistance. **Current Opinion in Chemical Biology**, v. 66, p. 102099, 1 fev. 2022.

KUFEL, W. D. *et al.* A five-year quasi-experimental study to evaluate the impact of empiric antibiotic order sets on antibiotic use metrics among hospitalized adult patients. **Infection Control & Hospital Epidemiology**, v. 45, n. 5, p. 609–617, maio 2024.

KUMAR, N. R. *et al.* Multidrug-Resistant Sepsis: A Critical Healthcare Challenge. **Antibiotics**, v. 13, n. 1, p. 46, jan. 2024.

KWON, J. H.; POWDERLY, W. G. The post-antibiotic era is here. **Science**, v. 373, n. 6554, p. 471–471, 30 jul. 2021.

LAVENBURG, V. M.; ROSENTRATER, K. A.; JUNG, S. Extraction Methods of Oils and Phytochemicals from Seeds and Their Environmental and Economic Impacts. **Processes**, v. 9, n. 10, p. 1839, out. 2021.

LI, J. *et al.* The What and Who of Dietary Lignans in Human Health: Special Attention to Estrogen Effects and Safety Evaluation. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 71, n. 44, p. 16419–16434, 8 nov. 2023a.

LI, K. *et al.* Recent advances in lignin antioxidant: Antioxidant mechanism, evaluation methods, influence factors and various applications. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 251, p. 125992, 1 nov. 2023b.

LI, Z. *et al.* Antibiotics in aquatic environments of China: A review and meta-analysis. **Ecotoxicology and Environmental Safety**, v. 199, p. 110668, 1 ago. 2020.

LIGA, S.; PAUL, C.; PÉTER, F. Flavonoids: Overview of Biosynthesis, Biological Activity, and Current Extraction Techniques. **Plants**, v. 12, n. 14, p. 2732, jan. 2023.

LING, H. *et al.* Recent advances in bacteriophage-based therapeutics: Insight into the post-antibiotic era. **Acta Pharmaceutica Sinica B**, v. 12, n. 12, p. 4348–4364, 1 dez. 2022.

MAHER, E.; ANOKHIN, A. Bacterial Skin and Soft Tissue Infections in Older Adults. **Clinics in Geriatric Medicine**, v. 40, n. 1, p. 117–130, 1 fev. 2024.

Mangabeira fruits (*Hancornia speciosa* Gomez): a promising fruit of Brazil | Scientific Electronic Archives. 23 nov. 2018.

MARANGON, C. A. *et al.* Side-stream lignins: Potential antioxidant and antimicrobial agents in milk. **Food Research International (Ottawa, Ont.)**, v. 180, p. 114091, mar. 2024.

MELO, L. F. M. DE *et al.* Biological and pharmacological aspects of tannins and potential biotechnological applications. **Food Chemistry**, v. 414, p. 135645, 15 jul. 2023.

MUTTEEB, G. *et al.* Origin of Antibiotics and Antibiotic Resistance, and Their Impacts on Drug Development: A Narrative Review. **Pharmaceuticals**, v. 16, n. 11, p. 1615, nov. 2023.

NAWAZ, H. *et al.* Effect of solvent polarity on extraction yield and antioxidant properties of phytochemicals from bean (*Phaseolus vulgaris*) seeds. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 56, p. e17129, 16 mar. 2020.

NETO, L. S. *et al.* A treatment with a boiled aqueous extract of *Hancornia speciosa* Gomes leaves improves the metabolic status of streptozotocin-induced diabetic rats. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 20, p. 114, 17 abr. 2020.

NUNES, V. V. *et al.* Pharmaceutical, food potential, and molecular data of *Hancornia speciosa* Gomes: a systematic review. **Genetic Resources and Crop Evolution**, v. 69, n. 2, p. 525–543, 1 fev. 2022.

OLIVEIRA, D.; BORGES, A.; SIMÕES, M. *Staphylococcus aureus* Toxins and Their Molecular Activity in Infectious Diseases. **Toxins**, v. 10, n. 6, p. 252, jun. 2018.

OLIVEIRA, K. S. D.; ALOUFA, M. A. I. EXTRATIVISMO E GERAÇÃO DE RENDA DA MANGABA (*Hancornia speciosa* Gomes) EM REGIÃO LITORÂNEA DO RIO GRANDE DO NORTE. **Revista Brasileira de Agroecologia**, v. 15, n. 5, p. 14–14, 30 dez. 2020.

OLIVEIRA, N. A. *et al.* Use of Antibiotics in Animal Production and its Impact on Human Health. **Journal of Food Chemistry & Nanotechnology**, v. 06, n. 01, 2020.

OSAKI, S. *et al.* Distinguishing coagulase-negative *Staphylococcus* bacteremia from contamination using blood-culture positive bottle detection pattern and time to positivity. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 26, n. 7, p. 672–675, 1 jul. 2020.

OTTO, M. *Staphylococcus aureus* toxins. **Current Opinion in Microbiology**, Host–microbe interactions: bacteria. v. 17, p. 32–37, 1 fev. 2014.

PANDEY, K. B.; RIZVI, S. I. Plant Polyphenols as Dietary Antioxidants in Human Health and Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2, n. 5, p. 270–278, 2009.

PEREIRA, A. B. D. *et al.* Definition of chemical markers for *Hancornia speciosa* Gomes by chemometric analysis based on the chemical composition of extracts, their vasorelaxant effect and  $\alpha$ -glucosidase inhibition. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 299, p. 115692, 5 dez. 2022.

PREET, G. *et al.* Anti-Neurodegenerating Activity: Structure–Activity Relationship Analysis of Flavonoids. **Molecules**, v. 28, n. 20, p. 7188, jan. 2023.

QUINN, R. A. *et al.* Niche partitioning of a pathogenic microbiome driven by chemical gradients. **Science Advances**, v. 4, n. 9, p. eaau1908, 26 set. 2018.

RASHMI, H. B.; NEGI, P. S. Phenolic acids from vegetables: A review on processing stability and health benefits. **Food Research International**, v. 136, p. 109298, 1 out. 2020.

SANTOS, U. P. *et al.* Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Properties as Well as the Phenolic Content of the Extract from *Hancornia speciosa* Gomes. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. e0167531, 1 dez. 2016a.

SANTOS, U. P. *et al.* Antioxidant, Antimicrobial and Cytotoxic Properties as Well as the Phenolic Content of the Extract from *Hancornia speciosa* Gomes. **PLOS ONE**, v. 11, n. 12, p. e0167531, 1 dez. 2016b.

SENDRA, E. *et al.* Impact of multidrug resistance on the virulence and fitness of *Pseudomonas aeruginosa*: a microbiological and clinical perspective. **Infection**, v. 52, n. 4, p. 1235–1268, 1 ago. 2024.

SEVERN, M. M.; HORSWILL, A. R. *Staphylococcus epidermidis* and its dual lifestyle in skin health and infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 2, p. 97–111, fev. 2023.

SHAHROKH, S. *et al.* Proportion of toxin and non-toxin virulence factors of *Staphylococcus aureus* isolates from diabetic foot infection: a systematic review and meta-analysis. **BMC Microbiology**, v. 24, n. 1, p. 1, 3 jan. 2024.

SHARIFI-RAD, J. *et al.* Phenolic compounds as Nrf2 inhibitors: potential applications in cancer therapy. **Cell communication and signaling: CCS**, v. 21, n. 1, p. 89, 1 maio 2023.

SHINZATO, M. C. *et al.* Alteração experimental de rochas carbonáticas, Caverna das Pérolas, Iporanga (SP). **Revista do Instituto Geológico (Descontinuada)**, v. 31, n. 1–2, p. 23–34, 1 jan. 2010.

SICILIANO, V. *et al.* Difficult-to-Treat Pathogens: A Review on the Management of Multidrug-Resistant *Staphylococcus epidermidis*. **Life**, v. 13, n. 5, p. 1126, maio 2023.

SILVA, V. B. DA *et al.* Chemical composition, antibacterial potential, and toxicity of the extracts from the stem bark of *Hancornia speciosa* Gomes (Apocynaceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 335, p. 118631, 5 dez. 2024.

SILVERBERG, B. A Structured Approach to Skin and Soft Tissue Infections (SSTIs) in an Ambulatory Setting. **Clinics and Practice**, v. 11, n. 1, p. 65–74, mar. 2021.

SOUSA, E. O. DE *et al.* Chemical Composition of the Fixed Oil of *Harconia speciosa* and Modulation of the Antibiotic Activity against Non-Resistant and MDR Bacterial Strains. **Separations**, v. 9, n. 9, p. 249, set. 2022.

SUTTON, J. A. F. *et al.* *Staphylococcus aureus* cell wall structure and dynamics during host-pathogen interaction. **PLOS Pathogens**, v. 17, n. 3, p. e1009468, 31 mar. 2021.

SZEMRAJ, M.; GLAJZNER, P.; SIENKIEWICZ, M. Decreased susceptibility to vancomycin and other mechanisms of resistance to antibiotics in *Staphylococcus epidermidis* as a therapeutic problem in hospital treatment. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 13629, 21 ago. 2023.

TENG, Y. *et al.* Medical Applications of Hydrogels in Skin Infections: A Review. 31 dez. 2023.

THABTI, I. *et al.* Phenols, Flavonoids, and Antioxidant and Antibacterial Activity of Leaves and Stem Bark of Morus Species. **International Journal of Food Properties**, v. 17, n. 4, p. 842–854, 21 abr. 2014.

THI, M. T. T.; WIBOWO, D.; REHM, B. H. A. Pseudomonas aeruginosa Biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8671, jan. 2020.

UBEROI, A.; MCCREADY-VANGI, A.; GRICE, E. A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. **Nature Reviews Microbiology**, v. 22, n. 8, p. 507–521, ago. 2024.

VALAPPIL, S. P. *et al.* Novel lactoferrin-conjugated gallium complex to treat *Pseudomonas aeruginosa* wound infection. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 258, p. 128838, 1 fev. 2024.

VAOU, N. *et al.* Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A Review Study on Challenges and Future Perspectives. **Microorganisms**, v. 9, n. 10, p. 2041, out. 2021.

VIEIRA NETO, R. *et al.* Sistema de produção de mangaba para os tabuleiros costeiros e baixadas litorâneas. 2002.

WEKWEJT, M. *et al.* Hyaluronic acid/tannic acid films for wound healing application. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 254, p. 128101, 1 jan. 2024.

WILLFÖR, S. M.; SMEDS, A. I.; HOLMBOM, B. R. Chromatographic analysis of lignans. **Journal of Chromatography A, Plant Analysis**. v. 1112, n. 1, p. 64–77, 21 abr. 2006.

YAMAZAKI, Y. *et al.* The role of Staphylococcus aureus quorum sensing in cutaneous and systemic infections. **Inflammation and Regeneration**, v. 44, n. 1, p. 9, 1 mar. 2024.

ZHANG, Y. *et al.* A Brief Review of Phenolic Compounds Identified from Plants: Their Extraction, Analysis, and Biological Activity. **Natural Product Communications**, v. 17, n. 1, p. 1934578X211069721, 1 jan. 2022.

VIEIRA, M. C. *et al.* Mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes): uma frutífera promissora do Brasil. Scientific Electronic Archives, Mato Grosso, v. 10, n. 2, 2017.

MONACHINO, J. A revision of Hancornia (Apocynaceae). Lilloa, 11, 19-48, 1945

LEDERMAN, I. E.; SILVA JUNIOR, J. F.; BEZERRA, J. E. F.; ESPÍNDOLA, A. C. M. Mangaba (*Hancornia speciosa* Gomes). Jaboticabal: FUNEP, 2000. 35 p.