

Scientific Electronic Archives

Issue ID: Sci. Elec. Arch. Vol. 13 (7)

July 2021

DOI: <http://dx.doi.org/10.36560/14720211315>

Article link: <https://sea.ufr.edu.br/SEA/article/view/1315>



Avaliação do extrato floral de *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann sobre *Candida krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. albicans*

Evaluation of *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann floral extract on *Candida krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* and *C. albicans*

Corresponding author

Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil
astronomoamadorgoias@gmail.com

Cinthia Alves Porfiro

Faculdade UniBras, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil

Carlos Frederico de Souza Castro

Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia Goiano, Campus Rio Verde, Goiás, Brasil

Resumo. O objetivo do estudo foi verificar a ação antifúngica sobre *Candida* a partir de diferentes concentrações de extrato hidroetanólico 70% floral de *Fridericia platyphylla*. As flores foram coletadas no Cerrado sentido restrito, e o extrato produzido por maceração. Foram realizadas análises organolépticas para cor, aroma e homogeneidade da solução, pH e densidade relativa. O ensaio antifúngico foi realizado em diferentes concentrações de extrato floral utilizando o método de difusão em disco sobre *Candida*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* e *C. tropicalis*. O extrato apresentou coloração vinho acastanhado, aromático, límpido e homogêneo, pH de 5,25 e densidade relativa igual a 0,9699 g mL⁻¹ 20 °C. A atividade antifúngica mostrou potencial fungistático entre as cepas de *Candida* testadas, com resultados de 16,9-8,7 mm para *C. tropicalis*, entre 19,7-4,6 mm para *C. guilliermondii*, entre 26,1-9,1 mm para *C. albicans* e de 11,8-8,7 mm para *C. krusei* entre as concentrações de extrato floral 500-15,62 mg mL⁻¹. O extrato hidroetanólico floral de *Fridericia platyphylla* demonstrou bons resultados de inibição fúngica *in vitro*. Novos trabalhos deverão ser realizados testando o sinergismo entre os fármacos antifúngicos e o extrato floral.

Palavras-chaves Gênero *Fridericia*, Flores, Atividade Antifúngica, Candidíase, Fungos patológicos

Abstract. The objective of the study was to verify the antifungal action on *Candida* from different concentrations of 70% hydroethanolic floral extract of *Fridericia platyphylla*. The flowers were collected in the Cerrado in a restricted sense, and the extract produced by maceration. Organoleptic analyzes were performed for color, aroma and homogeneity of the solution, pH and relative density. The antifungal test was carried out in different concentrations of floral extract using the disk diffusion method on *Candida*, *C. albicans*, *C. guilliermondii*, *C. krusei* and *C. tropicalis*. The extract showed a brownish, aromatic, clear and homogeneous wine color, pH of 5.25 and relative density equal to 0.9699 g mL⁻¹ 20 °C. The antifungal activity showed fungistatic potential among the tested *Candida* strains, with results of 16.9-8.7 mm for *C. tropicalis*, between 19.7-4.6 mm for *C. guilliermondii*, between 26.1-9.1 mm for *C. albicans* and 11.8-8.7 mm for *C. krusei* between the concentrations of floral extract 500-15.62 mg mL⁻¹. The floral hydroethanolic extract of *Fridericia platyphylla* demonstrated good results of fungal inhibition *in vitro*. Further work should be carried out to test the synergism between antifungal drugs and floral extract.

Keywords: *Fridericia* Genus, Flowers, Antifungal Activity, Candidiasis, Pathological Fungi

Introdução

Fridericia platyphylla (Cham.) L. G. Lohmann (sin. *Arrabidaea brachypoda*), pertence a família Bignoniaceae e ao gênero *Fridericia* Mart.,

habitando áreas de Cerrado brasileiro, conhecida popularmente por “cipó-una ou cervejinha do campo” (Menezes Filho, 2020). Esta espécie apresenta porte arbustivo, com brotos auxiliares,

gavinhas simples e inflorescência agrupada, com flores aromáticas de coloração rosea, florescendo entre os meses de novembro a janeiro no Cerrado sentido restrito (Lohmann; Taylor, 2014).

Estudos recente com *F. platyphylla* descrevem sobre a presença de óleo essencial nas flores (Menezes Filho, 2020), flavonol rutina nas folhas (Lima, 2018), cirsimaritina, cirsiliol, hispidulina e 3',4'-hidroxi-5,6,7-trimetoxiflavona (Alcerito et al., 2002; Patel; Patel, 2017), apigenina, luteolina, hispidulina, cirsiliol, 7-metoxipigenina-6-C-hexose, 7-metoxiluteolina-6-C-hexose, isoquercetina, apigenina-6-C-hexose, 8-C-hexose, rutina e arrabidosídeo A (Monteiro et al., 2020), e dois importantes flavonoides braquidinas A, B e C isolados do extrato hidroetanólico das raízes (Rocha et al., 2014; Nunes et al., 2020).

No estudo de Serpeloni et al. (2020) os pesquisadores demonstraram potencial citotóxico com atividade anti-tumoral em células incubadas de tumores gástricos. Outras importantes atividades são observadas para *F. platyphylla* como no tratamento da artrite (Rodrigues; Carlini, 2005), antimicrobiano na inibição de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, bem como, atividade tripanossomicida para *Trypanosoma cruzi* e leishmanicida *Leishmania amazonensis* (Resende et al., 2017), e antifúngica sobre *Candida albicans* (Sousa Andrade et al., 2020).

Em outros estudos, avaliando a fração diclorometânica do extrato hidroetanólico da raiz, não induziu atividade estrogênica, no entanto, apresentou boa eficiência como gastroprotetor (Rocha et al., 2017), antinociceptivo e anti-inflamatório (Rocha et al., 2011) e no alívio de dores agudas em camundongos estimulados (Rodrigues et al., 2017; Nunes et al., 2020). No entanto, ainda pouco se conhece sobre a atividade antifúngica utilizando extratos e suas frações e subfrações de *F. platyphylla*, e como discutido anteriormente, são escassos os estudos com espécies potencialmente perigosas para o homem.

Dentre os fungos de interesse médico-hospitalar estão inúmeras espécies de *Candida*, que causam serios problemas de saúde, principalmente ao grupo de pacientes imunossuprimidos portadores de HIV I/II/III. Esta doença fúngica é popularmente conhecida por "candidíase", sendo as principais espécies *Candida albicans*, *C. auris*, *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* as formas infectantes com maior autorresistência aos antifúngicos alopáticos atuais, como anfotericina B, fluconazol e cetoconazol (Pfaller; Diekema, 2010; Azie et al., 2012; Vieira; Santos, 2017; Kordalewska; Perlin, 2019).

As infecções por candidíase apresentam diferentes formas e manifestações, sendo desde uma simples proliferação cutâneo-mucosa a sistêmica invadindo em diversos órgãos como rins, fígado através da corrente sanguínea, sendo de difícil tratamento. Tem-se verificando vários trabalhos apresentando bons resultados sobre o sinergismo entre os fármacos alopáticos e

fitomoléculas que potencializam o efeito inibitório sobre a cepa e/ou isolado de *Candida*, sugerindo que, esse conjunto de drogas possa produzir uma ação com maior eficácia em menor tempo de tratamento (Sahu; Patnaik; Padhy, 2014; Colombo; Júnior; Guinea, 2017; Arendrup; Patterson, 2017; Kordalewska; Perlin, 2019).

Com isso, o estudo teve por objetivo, produzir o extrato hidroetanólico 70% floral de *Fridericia platyphylla* e avaliar quanto à atividade antifúngica em diferentes concentrações sobre o gênero *Candida*.

Métodos

Coleta e identificação botânica

O material floral foi coletado em área de Cerrado sentido restrito, no mês de dezembro de 2020, no fim da tarde após as 17 h. A área de coleta está localizada na área de preservação permanente (APP) da Universidade de Rio Verde, Rio Verde, Goiás, Brasil, com as seguintes coordenadas (17°47'10.4"S 50°02.1"W).

A espécie foi inicialmente identificada pelo Biólogo Msc^o. Antonio Carlos Pereira de Menezes Filho, e em seguida, uma excisada foi herborizada e depositada no Herbário do Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde, no laboratório de Sistemática Vegetal com o registro Voucher HRV: #1211.

Produção do extrato hidroetanólico floral

Para produção do extrato, foram utilizadas 500 g de flores. O material foi processado em processador para alimentos com adição de 1 L de uma solução hidroetanólica 70% (v/v). Após esse processo, a solução foi transferida para um frasco de vidro cor âmbar, onde ficou sob maceração estática por 48 horas.

Em seguida, a solução foi filtrada em papel de filtro qualitativo faixa azul. O filtrado foi coletado e reduzido em rotaevaporador rotativo com pressão reduzida. Em seguida, o extrato foi congelado em freezer a -12 °C e liofilizado em liofilizador. O extrato liofilizado foi mantido em refrigerador a -12 °C até análises.

Avaliação físico-química

A avaliação sensorial foi realizada para cor visual, aroma, homogeneidade e limpidez. O pH e a densidade relativa foi realizada em proveta graduada de 10 mL (g mL⁻¹ 20 °C) a partir do extrato bruto floral.

Ensaio antifúngico pelo método de difusão de disco

O ensaio antifúngico avaliando o extrato hidroetanólico floral de *F. platyphylla*, foi realizado pelo método em difusão em disco, conforme descrito por Menezes et al. (2009) adaptado. As cepas fúngicas utilizadas foram: *Candida tropicalis* (ATCC 4563), *Candida guilliermondii* (ATCC 56822), *Candida albicans* (ATCC 10231) e *Candida krusei* (ATCC 34135) mantidas em meio BDA e adquiridas no mercado especializado. As cepas foram então repicadas em solução caldo Brain Heart Infusion

(BHI) (Sigma Aldrich), incubado a 36 °C por 20 horas em estufa bacteriológica.

Inicialmente, foi preparado um inóculo utilizando 100 µL a partir de uma suspensão fúngica em diluição a 10⁶ mL⁻¹ de células, padronizado conforme a escala de McFarland com turbidez de 0,5 sendo realizado em espectrofotômetro UV-Vis (Belphotonics, Mod. M-51) com densidade óptica em 530 nm, utilizando cubeta de vidro de 5 mL. A solução fúngica foi dispersa em placa de Petri de 10 cm, contendo meio batata, dextrose e ágar (BDA – Kasvi).

Diferentes concentrações do extrato (puro) e nas concentrações 500; 250; 125; 62,5; 31,25 e 15,62 mg mL⁻¹ diluído em dimetilsulfóxido (DMSO) (Vetec, P.A – ACS). Discos de papel de filtro qualitativo com diâmetro de 6 mm foram impregnados com 25 µL de cada concentração de extrato. Logo após, os discos foram adicionados sobre o ágar contendo a solução fúngica e o sistema foi mantido em incubadora bacteriológica a 36 °C por 48 horas. O acompanhamento do ensaio fúngico foi realizado diariamente.

Foi considerado o halo de inibição igual ou superior a 8 mm de diâmetro. Como controle negativo foi utilizado DMSO, e como controle positivo solução aquosa esterilizada 10 mL contendo o princípio ativo Cetoconazol (Crovell, P.A – ACS, 99%) na concentração de 50 µg mL⁻¹ (v/m).

Estatística

O experimento foi realizado em triplicata seguida de \pm desvio padrão. Para determinação da diferença estatística entre o antifúngico de referência e as concentrações do extrato floral, foi utilizado teste de Scott-Knott com significância de 5%.

Resultados e discussão

O extrato hidroetanólico floral de *F. platyphylla* apresentou coloração acastanhado, límpido e muito aromático.

Na Figura 1, está apresentado um indivíduo de *F. platyphylla* em período de floração entre dezembro de 2020 a fevereiro de 2021, em uma área de Cerrado com fitofisionomia sentido restrito.



Figura 1. Indivíduo de *Fridericia platyphylla* em período de floração no Cerrado sentido restrito, e respectivo extrato hidroetanólico floral. Fonte: Autores, 2020.

As flores de *F. platyphylla* são do tipo completa, apresentando coloração lilás nas pétalas e branca na corolla (Fig. 1).

O período floral deste estudo compreende com o período observado no estudo de Menezes Filho (2020), onde o pesquisador coletou flores no mês de janeiro de 2020. O extrato hidroetanólico apresentou coloração vinho acastanhado, muito aromático, límpido e homogêneo, pH = 5,25 \pm 0,04, e densidade relativa de 0,9699 \pm 0,00 g mL⁻¹.

Na Figura 2, estão apresentados os resultados de inibição de crescimento sobre

espécies de *Candida* em diferentes concentrações de extrato hidroetanólico floral de *F. platyphylla*.

Observa-se na Figura 2, potencial atividade antifúngica para todas as cepas de *Candida*, exceto para *C. tropicalis* e *C. krusei* que demonstraram atividade de inibição entre as concentrações 500-125 mg mL⁻¹ de 16-6 mm e de 11-8 mm, respectivamente. Em concentrações inferiores, não foram observadas atividade de inibição para o extrato floral de *F. platyphylla*. Como demonstrado em outros estudos com *F. platyphylla*, *C. albicans* também apresentou baixa sensibilidade em todas

as concentrações com taxa de inibição entre 26-9 mm e para *C. guilliermondii* entre 19-4 mm (Menezes Filho, 2020).

Quando comparados aos resultados obtidos pelo fungicida commercial na concentração de 50 $\mu\text{g mL}^{-1}$ o extrato apresentou ser um bom candidato a novos testes sobre sinergismo para todas as

cepas de *Candida* testadas neste estudo, principalmente para *C. albicans* que não demonstrou diferença significativa pelo teste de Scott-Knott com 5% de significância entre a dosagem do antifúngico alopáticos e entre as concentrações 500-125 mg mL^{-1} de extrato floral.

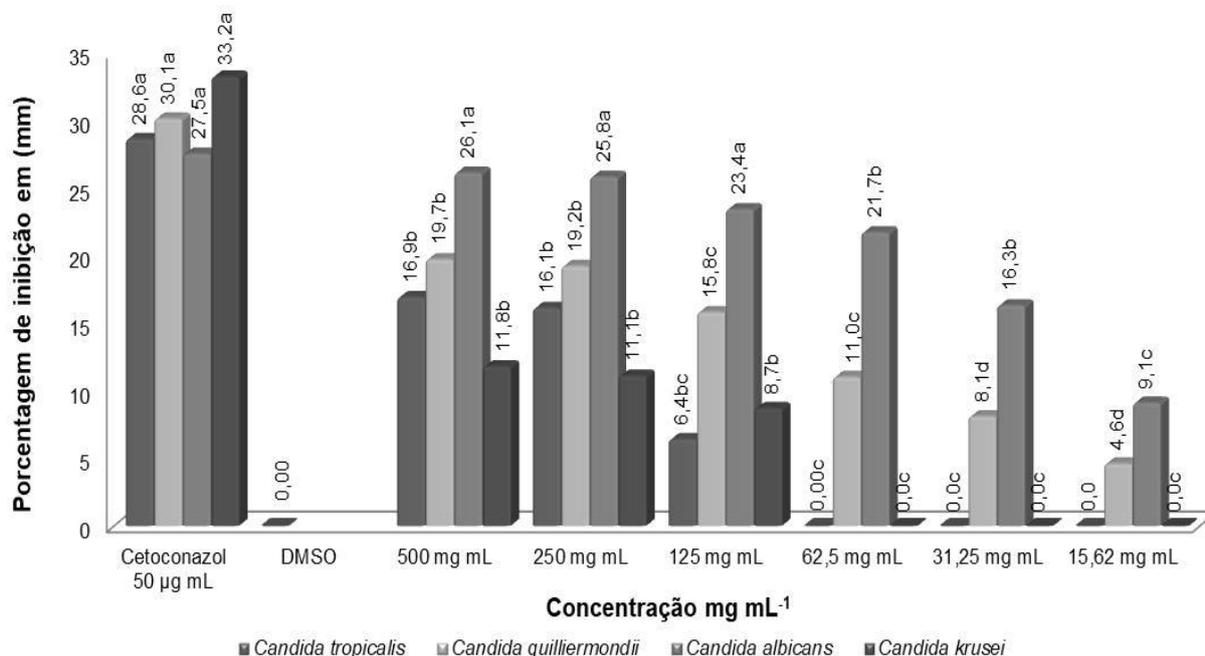


Figura 2. Atividade antifúngica sobre *Candida*, *C. albicans*, *C. krusei*, *C. tropicalis* e *C. guilliermondii* determinado em milímetro (mm) pelo método de diluição em disco de papel, utilizando extrato hidroetanólico floral de *Fridericia platyphylla*. Letras iguais para cada cepa fúngica de *Candida*, não diferem entre si pelo Teste de Scott-Knott com 5% de significância. Fonte: Autores, 2020.

Menezes Filho (2020) avaliou o óleo essencial floral de *F. platyphylla* sobre o gênero *Candida*. O pesquisador obteve potencial de inibição entre 12-21 mm para *C. albicans*, 6-12 mm para *C. guilliermondii*, 11-20 para *C. krusei* e entre 0-14 para *C. tropicalis*. Sousa Andrade et al. (2019) verificaram potencial atividade antifúngica a partir do extrato etanólico floral de *A. brachypoda* coletada em Minas Gerais, Brasil, bem como, a fração diclorometano e braquidinas, A isolada com MIC = 1024 $\mu\text{g mL}^{-1}$, e braquidina B = 161 $\mu\text{g mL}^{-1}$ para *C. albicans*.

Observam-se nos estudos citados, escassos resultados sobre atividade antifúngica com o gênero *Fridericia* (Bignoniaceae). Ainda há muito que se avaliar quanto às possibilidades modulatórias tanto dos óleos essenciais quanto dos extratos, suas frações e subfrações.

Outras espécies de *Fridericia*, também apresentam óleo essencial como em *Fridericia florida* e *F. chica*, sendo este gênero ainda pouco conhecido quanto à presença de compostos do metabolismo especial, aplicados como possíveis agentes fungistáticos sobre espécies críticas em áreas médicas (Castillo et al., 2019).

Conclusão

Este é o primeiro registro científico sobre a ação do extrato hidroetanólico floral de *Fridericia platyphylla* sobre o gênero *Candida*. Observa-se que, a inibição para as quatro cepas de *C. krusei*, *C. tropicalis*, *C. guilliermondii* e *C. albicans* apresentou resultados otimistas para novas pesquisas *in vitro* e *in vivo*, devido à boa eficiência de inibição entre as cepas e o antifúngico de referência.

Novos trabalhos deverão ser realizados avaliando o perfil químico do extrato floral de *F. platyphylla* para que se possa entender qual ou quais as classes fitoquímicas e respectivos compostos estão ligados sobre a inibição desse gênero fúngico que acometem milhares de pessoas todos os anos.

Agradecimentos

Ao Instituto Federal Goiano, Campus Rio Verde; a Faculdade UniBras, Campus Rio Verde; aos laboratórios de Química Tecnológica, Química Orgânica e Química Geral e Inorgânica. Aos órgãos de fomento em pesquisa CAPES, CNPq, e FINEP.

Referências

ALCERITO, T., BARBO, F.E., NEGRI, G., SANTOS, D.Y.A.C., MEDA, C.I., YOUNG, M.C.M., CHÁVEZ, D., BLATT, C.T.T. Foliar epicuticular wax of *Arrabidaea brachypoda*: flavonoids and antifungal

- activity. *Biochem Syst Ecol*, vol. 30, n. 7, p. 677-683, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0305-1978\(01\)00149-1](https://doi.org/10.1016/S0305-1978(01)00149-1)
- ARENDRUP, M.C., PATTERSON, T.F. Multidrug-resistant *Candida*: epidemiology, molecular mechanisms, and treatment. *J Infect Dis*. vol. 216, n. 3, p. S445-S451, 2017. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix131>
- AZIE, N., NEOFYTOS, D., PFALLER, M., MEIER-KRIESCHE, H-U., QUAN, S-P., HORN, D. The PATH (prospective antifungal therapy) Alliance® registry and invasive fungal infections: update 2012. *Diagn Microbiol Infect Dis*. vol. 73, n. 4, p. 293-300, 2012. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2012.06.012>
- CASTILLO, B.D., JIMÉNEZ, Y.M., NIEVES, M.F., PELÁEZ, J.M. Composición química de aceites esenciales de hojas de *Fridericia florida* DC. y *Fridericia chica* (Bonpl.). *Rev Facultad Cien Bas*, vol. 15, n. 1, p. 63-70, 2019. <https://doi.org/10.18359/rfcb.3676>
- COLOMBO, A.L., JÚNIOR, J.N.A., GUINEA, J. Emerging multidrug-resistant *Candida* species. *Current Op Infect Dis*, vol. 30, n. 6, p. 528-538, 2017. <https://doi.org/10.1097/QCO.0000000000000411>
- KORDALEWSKA, M., PERLIN, D.S. Identification of drug resistant *Candida auris*. *Front Microbiol*, vol. 10, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01918>
- LIMA, G.S. Avaliação do potencial antioxidante de extrato das folhas de *Fridericia platyphylla* e quantificação do marcador químico. 45 f. Monografia (Química). Universidade Federal do Maranhão, São Luís, Maranhão, 2018.
- LOHMANN, L.G., TAYLOR, C.M. A new generic classification of tribe *Bignoniaceae* (Bignoniaceae). *Ann Missouri Bot Garden*, vol. 99, p. 348-489, 2014. <https://doi.org/10.3417/2003187>
- MENEZES, T.O.A., ALVES, A.C.B.A., VIEIRA, J.M.S., MENEZES, S.A.F., ALVES, B.P., MENDONÇA, L.C.V. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. *Rev. Odont*. vol. 38, n. 3, p. 184-191, 2009. <http://host-article-assets.s3.amazonaws.com/rou/588018907f8c9d0a098b4ce2/fulltext.pdf>
- MENEZES FILHO, A.C.P. Avaliação química, antifúngica e antioxidante do óleo essencial da flor de *Fridericia platyphylla* (Cham.) L. G. Lohmann. *Scientia Naturalis*, vol. 2, n. 1, p. 42-58, 2020. <https://revistas.ufac.br/index.php/SciNat/article/view/3285>
- MONTEIRO, F.S., COSTA, J.R.S., MARTINS, L.J.A., ROCHA, C.Q., BORGES, A.C.R., BOGES, M.O.R. Hydroalcoholic extract of leaves of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau present antispasmodic activity mediated through calcium influx blockage. *Rev Cien Farm Bas Apl*, vol. 41, p. e667, 2020. <https://doi.org/10.4322/2179-443X.0667>
- NUNES, H.L., TUTTIS, K., SERPELONI, J.M., NASCIMENTO, J.R., ROCHA, C.Q., SILVA, V.A.O., LENGERT, A.V.H., REIS, R.M., CÓLUS, I.M.S. Characterization of the *in vitro* cytotoxic effects of brachydins isolated from *Fridericia platyphylla* in a prostate cancer cell line. *J Toxicol Environ Health*, vol. 83, n. 15-16, p. 547-558, 2020. <https://doi.org/10.1080/15287394.2020.1784339>
- PATEL, K., PATEL, D.K. Medicinal importance, pharmacological activities, and analytical aspects of hispidulin: A concise report. *J Tradit Complement Med*, vol. 7, n. 3, p. 360-366, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2016.11.003>
- PFALLER, M.A., DIEKEMA, D.J. Epidemiology of invasive mycoses in North America. *Crit Rev Microbiol*. vol. 36, n. 1, p. 1-53, 2010. <https://doi.org/10.3109/10408410903241444>
- RESENDE, F.A., NOGUEIRA, C.H., ESPANHA, L.G., BOLDRIN, P.K., OLIVEIRA-HÖHNE, A.P., CAMARGO, M.S., ROCHA, C.Q., VILEGAS, W., VARANDA, E.A. *In vitro* toxicological assessment of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau: Mutagenicity and estrogenicity studies. *Regul Toxicol Pharmacol*, vol. 90, p. 29-35, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2017.08.010>
- ROCHA, C.Q., QUEIROZ, E.R., MEIRA, C.S., MOREIRA, D.R.M., SOARES, M.B.P., MARCOURT, L., VILEGAS, W., WOLFENDER, J.L. Dimeric flavonoids from *Arrabidaea brachypoda* and assessment of their anti-*Trypanosoma cruzi* activity. *J Nat Prod*, vol. 77, p. 1345-1350, 2014. <https://doi.org/10.1021/np401060j>
- ROCHA, C.Q., MARCOURT, F.M.D.-F.L., EBRAHIMI, S.N., KITANO, B.T., GHILARDI, A.F., FERREIRA, A.L., ALMEIDA, A.C.A., DUNDER, R.J., SOUZA-BRITO, A.R.M. Gastroprotective effects of hydroethanolic root extract of *Arrabidaea brachypoda*: Evidences of cytoprotection and isolation of unusual glycosylated polyphenols. *Phytochemistry*, vol. 135, p. 93-105, 2017. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2016.12.002>
- ROCHA, C.Q., VILELA, F.C., CAVALCANTE, G.P., SANTA-CECÍLIA, F.V., SANTOS-e-SILVA, L., SANTOS, M.H., GIUSTI-PAIVA, A. Anti-inflammatory and antinociceptive effects of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau roots. *J Ethnopharmacol*, vol. 133, p. 396-401, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.10.009>

RODRIGUES, E., CARLINI, E.A. Ritual use of plants with possible action on the central nervous system by the Kraho Indians, Brazil. *Phytother Res*, vol. 19, p. 129-135, 2005. <https://doi.org/10.1002/ptr.1636>

RODRIGUES, V.P., ROCHA, C.Q., PÉRICO, L.L., SANTOS, R.D.C.D., OHARA, R., NISHIJIMA, C.M., FERREIRA UEIROZ, E., WOLFENDER, J.-L., ROCHA, L.R.M., SANTOS, A.R.S. Involvement of opioid system, TRPM8, and ASIC receptors in antinociceptive effect of *Arrabidaea brachypoda* (DC.) Bureau. *Int J Mol Sci*, vol. 18, p. 2304, 2017. <https://doi.org/10.3390/ijms18112304>

SAHU, M.C., PATNAIK, R., PADHY, R.N. In vitro combinational efficacy of ceftriaxone and leaf extract of *Combretum albidum* G. Don against multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and host-toxicity testing with lymphocytes from human cord blood. *J Acute Med*, vol 4, n. 1, p. 26-37, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.jacme.2014.01.004>

SERPELONI, J.M., SPECIAN, A., RIBEIRO, D.L., BENÍCIO, L.M., NUNES, H.L., FRANCHI, L.P., ROCHA, C.Q., VILEGAS, W., VARANDA, E.A., CÓLUS, I. *Fridericia platyphylla* (Cham.) L.G. Lohmann root extract exerts cytotoxic and antiproliferative effects on gastric tumor cells and downregulates BCL-XL, BIRC5, and MET genes. *Human Exp Toxicol*, vol. 39, p. 338-354, 2020. <https://doi.org/10.1177%2F0960327119888261>

SOUSA ANDRADE, L.M., OLIVEIRA, A.B.M., LEAL, A.L.A.B., ALCÂNTARA OLIVEIRA, F.A., PORTELA, A.L., SOUSA LIMA NETO, J., SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P., KAATZ, G.W., ROCHA, C., BARRETO, H.M. Antimicrobial activity and inhibition of the NorA efflux pump of *Staphylococcus aureus* by extract and isolated compounds from *Arrabidaea brachypoda*. *Microb Pathog*, vol. 140, p. 103935, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103935>

VIEIRA, A.J.H., SANTOS, J.I. Mecanismos de resistência de *Candida albicans* aos antifúngicos anfotericina B, fluconazol e caspofungina. *RBAC*. vol. 49, n. 3, p. 235-239, 2017. <http://www.rbac.org.br/wp-content/uploads/2017/11/RBAC-vol-49-3-2017-revista-completa-corrigida.pdf#page=18>