



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE – CCBS
CURSO DE FARMÁCIA**

ANGÉLICA PEREIRA RIBEIRO

**OBTENÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE UM INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO VE-
GETAL COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA, A PARTIR DE UMA PLANTA MEDI-
CINAL DO SEMIÁRIDO**

**CAMPINA GRANDE
2019**

ANGÉLICA PEREIRA RIBEIRO

OBTENÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE UM INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO VEGETAL COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA, A PARTIR DE UMA PLANTA MEDICINAL DO SEMIÁRIDO

Trabalho de conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador: Prof^a. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros

**CAMPINA GRANDE
2019**

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

R484o Ribeiro, Angélica Pereira.
Obtenção e padronização de um insumo farmacêutico ativo vegetal com atividade antifúngica, a partir de uma planta medicinal do semiárido [manuscrito] / Angelica Pereira Ribeiro. - 2019.
41 p. : il. colorido.
Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2019.
"Orientação : Profa. Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Coordenação do Curso de Farmácia - CCBS."
1. Plantas medicinais. 2. Medicamento fitoterápico. 3. Atividade antifúngica. 4. Candida albicans. I. Título
21. ed. CDD 615.321

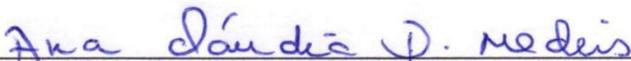
ANGÉLICA PEREIRA RIBEIRO

OBTENÇÃO E PADRONIZAÇÃO DE UM INSUMO FARMACÊUTICO ATIVO
VEGETAL COM ATIVIDADE ANTIFÚNGICA, A PARTIR DE UMA PLANTA
MEDICINAL DO SEMIÁRIDO

Trabalho de conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Aprovada em: 29/05/2019.

BANCA EXAMINADORA


Prof.^a Dra. Ana Cláudia Dantas de Medeiros (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof.^a Dra. Ivana Maria Fechine (Examinadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)


Prof. Dr. Felipe Hugo Alencar Fernandes (Examinador)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

AGRADECIMENTOS

À Deus, ele que é a minha força e inspiração, que me proporcionou saúde e paz para a realização deste trabalho, pelo amparo nos momentos difíceis e por todos os momentos vividos, sou eternamente grata a ele por tudo em minha vida.

À minha família por todo apoio depositado em mim, pela formação de caráter, em especial aos meus pais Audenor e Maria do Céu pelos ensinamentos e incentivos de continuar seguindo em frente pela busca dos conhecimentos e por todo esforço que fizeram durante esse tempo, aos meus irmãos por todo companheirismo e apoio.

Aos meus queridos avós também dedico este momento, alguns deles já se encontram ao lado de Deus.

Ao meu namorado Elder pelo amor, e companheirismo, amizade, paciência, apoio e alegria, a cada conquista minha está refletido o amor que sinto por ele.

À minha orientadora, Prof. Dr. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, pela oportunidade concedida de ingressar no LABDEM e fazer parte durante todo esse tempo, por todo aprendizado e conhecimento que me proporcionou, por sua amizade, confiança, dedicação e responsabilidade e por ter se tornado um exemplo de profissional na minha vida e acima de tudo pelos ensinamentos que levarei para o resto da vida.

À Prof. Dr. Francinalva Dantas de Medeiros, que por um período foi minha orientadora, agradeço por todo ensinamento e conhecimento transmitido, uma excelente profissional que também contribuiu para a minha formação acadêmica.

À banca examinadora, pelo tempo dedicado à avaliação do trabalho e pelas contribuições.

Ao LABDEM por todo apoio e confiança que adquiri durante esses anos.

Aos meus amigos de caminhada, em especial, Natália Lira, Ivana Borges, Paloma Lima, Karoline Gouveia, Beatriz Barros, Karolayne Barbosa, Livia Emmily, Pablo Rayff, por todos os momentos compartilhados e inesquecíveis.

Às minhas amigas do coração, Catarina Pereira, Vanuza Rocha, Sabrina Renally, Germana Teixeira, Raquel Nunes, Monique Hellen e Fabricia Andrade, por todo apoio e carinho, amizade e companheirismo.

A instituição UEPB pela oportunidade e ao CNPq pela concessão da bolsa de estudos.

À todos que diretamente e indiretamente contribuíram para a realização deste trabalho.

RESUMO

A resistência de leveduras do gênero *Cândida* aos fármacos sintéticos tem se tornado um desafio, o que implica na busca por novas substâncias ativas com atividade satisfatória ou que possa modular o efeito dos medicamentos já disponibilizados no mercado contra a candidíase. Atualmente o fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas por esse microrganismo é a nistatina. A resistência dos microrganismos frente aos fármacos possibilita que as infecções fúngicas sejam de difícil tratamento. Pesquisas tendo como matéria prima plantas medicinais com atividade antimicrobiana constitui uma importante fonte de novos compostos biologicamente ativos. Assim, o objetivo desse trabalho foi obter e padronizar um novo insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) com atividade antifúngica, a partir de uma planta medicinal do semiárido brasileiro. Para esse estudo, foram analisados os extratos produzidos das seguintes plantas: *Schinopsis brasiliensis* Engler, *Ximenia americana* L. e *Poincianella pyramidalys* (Tul.) L. P. Queiroz. Os extratos hidroalcoólicos foram produzidos pelos métodos de maceração, ultrassom e turbólise, respectivamente, em diferentes concentrações de solvente. Em seguida os extratos foram rotoevaporados e submetidos ao *screening* fitoquímico, para identificação da presença dos principais grupos de metabólitos secundários, caracterização térmica e espectroscópicas dos extratos. Os extratos foram submetidos a testes de atividade frente à cepa padrão ATCC de *Candida albicans* através do método de microdiluição em caldo. Os resultados mostraram que o extrato de *X. americana* apresentou maior teor de polifenóis e taninos condensados, quando comparado com os extratos de *S. brasiliensis* e *P. pyramidalys* que apresentou maior quantidade de flavanoides e polifenóis. Os resultados da atividade microbiológica expressaram que as amostras vegetais foram sensíveis ao microrganismo testado, sendo que o extrato de *X. americana* pelo método de turbólise apresentou melhor atividade apresentando uma CIM referente a 125 µg/mL na maioria das concentrações do solvente utilizadas. A caracterização térmica do extrato de *X. americana* revelou um pico bastante expressivo em 98,67 °C ($\Delta H = -283,69 \text{ Jg}^{-1}$), provavelmente estando relacionado com a perda de umidade, água e/ou solvente volátil. Com relação a espectroscopia no infravermelho os resultados mostraram condizentes as estruturas de compostos fenólicos. Dessa forma, através deste estudo, se faz possível a indicação dessas técnicas para a caracterização do IFAV tornando o extrato promissor para o desenvolvimento de um medicamento fitoterápico no tratamento de candidíase oral.

Palavras-Chave: *Candida albicans*. Planta medicinal. Medicamento fitoterápico.

ABSTRACT

Candida yeast resistance to synthetic drugs has become a challenge, which implies the search for new active substances with satisfactory activity or that can modulate the effect of the medications already available in the market against candidiasis. Currently the drug of choice for the treatment of infections caused by this microorganism is nystatin. The resistance of microorganisms to drugs makes it possible for fungal infections to be difficult to treat. Research using as raw material medicinal plants with antimicrobial activity constitutes an important source of new biologically active compounds. Thus, the objective of this work was to obtain and standardize a new plant active pharmaceutical ingredient (IFAV) with antifungal activity, from a medicinal plant of the Brazilian semiarid. For this study, the extracts produced from the following plants were analyzed: *Schinopsis brasiliensis* Engler, *Ximenia americana* L. and *Poincianellapyramidalys* (Tul.) L. P. Queiroz. The hydroalcoholic extracts were produced by the methods of maceration, ultrasound and turbolysis, respectively, in different concentrations of solvent. After the extracts were rotoevaporated and subemtidosaoscreening phytochemical, to identify the presence of the main groups of secondary metabolites, thermal characterization and spectroscopic extracts. The extracts were submitted to tests of activity against the standard strain ATCC of *Candidaalbicans* through the broth microdilution method. The results showed that the extract of *X. americana* showed a higher content of polyphenols and condensed tannins when compared to the extracts of *S. brasiliensis* and *P.pyramidalys* that presented a higher amount of flavanoids and polyphenols. The results of the microbiological activity showed that the plant samples were sensitive to the tested microorganism, and the extract of *X. americana* by the turbolysis method showed a better activity with a MIC of 125 μg / mL in the majority of the solvent concentrations used. The thermal characterization of the *X. americana* extract showed a very expressive peak at 98.67 ° C ($\Delta\text{H} = -283.69\text{J g}^{-1}$), probably related to loss of moisture, water and / or volatile solvent. Regarding infrared spectroscopy, the results showed that the structure of phenolic compounds was adequate. Thus, through this study, it is possible to indicate these techniques for the characterization of IFAV making the extract promising for the development of a herbal medicine in the treatment of oral candidiasis.

Keywords: *Candida albicans*. Medicinal plant. Phytotherapeutic medicine.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -Teor de polifenóis totais, flavonoides totais, taninos condensados determinados no extrato de <i>S. brasiliensis</i> , <i>X. americana</i> L, <i>P.pyramidalis</i>	25
Tabela 2 - Atividade antifúngica dos extratos de <i>S. brasiliensis</i> , <i>X. americana</i> L. e <i>P. pyramidalis</i> frente a <i>Candida albicans</i>	27
Tabela 3 - Dados da curva de DTA	30

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	8
2	OBJETIVOS	10
2.1	Objetivo geral	10
2.2	Objetivos específicos	10
3	REFERENCIAL TEÓRICO	11
3.1	Candidíase oral e tratamento	11
3.2	Plantas medicinais na terapia antifúngica	12
3.2.1	<i>Schinopsis brasiliensis</i> Engler	13
3.2.2	<i>Poincianella pyramidalis</i> (Tul.) L. P. Queiroz	14
3.2.3	<i>Ximenia americana</i> L.	16
4	METODOLOGIA	18
4.1	Local de estudo	18
4.2	Material vegetal e obtenção dos extratos	18
4.3	Prospecção Fitoquímica	19
4.3.1	Determinação do teor de flavanoides	19
4.3.2	Determinação do teor de polifenóis	19
4.3.3	Determinação do teor de taninos	20
4.4	Avaliação da atividade antifúngica	20
4.5	Análise Térmica	21
4.5.1	Análise Térmica Diferencial (DTA)	21
4.5.2	Termogravimetria	21
4.6	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	21
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	22
5.1	Caracterização fitoquímica dos extratos de <i>S. brasiliensis</i>, <i>X. americana</i> L. e <i>P. pyramidalis</i>	22
5.2	Screening Microbiológico	25
5.3	Caracterização térmica	26
5.4	Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)	29
6	CONCLUSÃO	31
	REFERÊNCIAS	32
	ANEXO A- Artigo publicado	41

1 INTRODUÇÃO

O uso da medicina popular e de plantas medicinais no Brasil tem merecido destaque principalmente no ramo farmacêutico na obtenção de novos medicamentos pelas grandes indústrias farmacêuticas, visto que a maioria das espécies vegetais, além de apresentarem atividade farmacológica, são de fácil acesso e baixo custo. O aumento da resistência antimicrobiana por diversos patógenos vem crescendo cada vez mais, gerando um problema para a sociedade. Sendo necessário a pesquisa por novos agentes no intuito de prevenir e tratar as infecções (COSTA et al., 2008).

Diante das novas estratégias proposta para a problemática da resistência antimicrobiana, destaca-se o uso de plantas medicinais com propriedades terapêuticas no combate das infecções causadas por diversos microrganismos (CHOWDHURY et al., 2013). O uso de extratos, oriundos de produtos naturais com objetivo de serem agentes antimicrobianos mostram-se promissores por apresentarem capacidade de causar diminuição da resistência microbiana, devido a presença de fitocompostos complexos (DAFERERA et al., 2003).

Além das infecções bacterianas, nessas últimas décadas, também houve um grande acréscimo nas infecções fúngicas que se apresentam de diferentes formas desde superficiais, como subcutâneas e sistêmicas, levando ao aumento dos números de morbidade e mortalidade, consequência da baixa efetividade dos medicamentos disponibilizados no mercado como também do surgimento das cepas resistentes (BROWN, 2014). As plantas que em sua grande maioria são constituídas de substâncias fungitóxicas, quando comparadas com os antifúngicos sintéticos, mostram-se inofensivas para o meio ambiente, podendo até superá-los em sua ação terapêutica (CELOTO et al., 2008).

No Brasil, existem vários tipos de vegetação na qual são consideradas como fontes candidatas a investigação de potenciais estudos farmacológicos, devido à grande diversidade botânica. Sendo no nordeste encontrada dois principais tipos de vegetação: Mata atlântica e Caatinga (ALBURQUERQUE et al., 2007; DI STASI et al., 2002).

Entre as espécies vegetais da região do semiárido com potencial terapêutico destaca-se a espécie *Poincianella pyramidalys* (Tul.) L. P. Queiroz, conhecida popularmente como catingueira, é utilizada na medicina popular para o tratamento de problemas gastrointestinais, do aparelho respiratório e geniturinário, e como antimicrobiana. A *Schinopsis brasiliensis* Engler é conhecida pelos nomes vulgares de braúna considerada uma planta bastante predominante no Nordeste do Brasil e *Ximenia americana* L. conhecida comumente por Ameixa.

Com o grande aumento nas pesquisas relacionadas a produtos naturais, estudos de compostos isolados, plantas, extratos vêm sendo analisados e testados em laboratórios com o intuito de encontrar novos insumos farmacêuticos ativos vegetais (IFAV) que possam apresentar atividades farmacológicas, contribuindo no desenvolvimento de fármacos com intuito de desenvolver novas formulações, com um menor índice de efeitos adversos, baixo custo e amplo espectro de ação (CHANDA; RAKHOLIA, 2011).

Nesse contexto, tendo em vista a alta frequência de resistência das espécies de *Candida* e reconhecendo o potencial terapêutico das plantas medicinais, desenvolver um fitoterápico antifúngico a partir de um insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) se mostra importante pois dispõe da exploração de novos produtos farmacêuticos além de utilizar uma planta medicinal pertencente ao semiárido brasileiro. Sendo assim, o presente estudo teve como finalidade obter e padronizar um novo insumo farmacêutico ativo vegetal com atividade antifúngica a partir de uma planta do semiárido brasileiro.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Obter e padronizar um insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV) com atividade anti-fúngica, a partir de uma planta medicinal do semiárido brasileiro.

2.2 Objetivos específicos

- a) Realizar um planejamento experimental para otimização do processo extrativo;
- b) Realizar o monitoramento dos extratos produzidos por ensaio microbiológico;
- c) Realizar o *screening* fitoquímico;
- d) Realizar a padronização do extrato por técnicas termoanalíticas e espectroscópicas.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 Candidíase oral e tratamento

A microbiota oral é tida como uma das mais diferenciadas do organismo humano, quando se preserva ela tende a permanecer em equilíbrio. Porém, a ruptura dessa homeostase pode causar doenças inflamatórias e infecciosas ao indivíduo (DONGARI-BAGTZOGLU et al., 2009; MARSH, 2010). Quando ocorre essa descompensação, surgem alguns microrganismos oportunistas desencadeando seus fatores de virulência e conseqüentemente causando problemas aos tecidos. As espécies de *Candida* são exemplos desses microrganismos, sobretudo pelo fato de apresentarem uma grande flexibilidade relacionada a adaptação em qualquer ambiente, além de serem responsáveis pela formação de biofilmes (JOVITO, 2016).

A candidíase oral é uma infecção causada por microrganismos do gênero *Cândida*, sendo a principal espécie que causa a patologia a *Candida albicans*, mais frequentemente encontrado na boca de indivíduos saudáveis. Essa espécie é responsável por causar infecções mucocutâneas que não comprometem o indivíduo, porém pode ocasionar doenças invasivas, podendo afetar todos os órgãos, sendo, dessa forma considerado um patógeno oportunista (RIBEIRO, 2009). Essa patologia se apresenta de diversas formas clínicas, dificultando assim seu diagnóstico. Existem quatro tipos de manifestações, são elas: pseudomembranosa, eritematosa, crônica hiperplásica e queilite angular (NEVILLE; DAMM, 2009; STRAMANDI-NOLI; SOUSA; WESTPHALEN, 2010).

Candida albicans é considerado o microrganismo mais predominante e patogênico da estomatite proteica. Contudo, outros microrganismos do mesmo gênero, como, *Candida kru-sei*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* também são responsáveis por desencadear esse processo infeccioso, sendo a *C. albicans* o patógeno responsável por cerca de 80% de casos clínicos (SALERNO et al., 2011).

Atualmente o fármaco de escolha utilizado no tratamento da candidíase oral pertence à classe dos azóis e dos polienos. Esses antifúngicos apresentam como desvantagem os efeitos secundários que surgem logo após sua administração, como náuseas, vômitos, diarreia, toxicidade hepática e renal (AL et al., 2017).

A nistatina representada pela classe dos polienos é um fármaco que de acordo com suas características farmacológicas é utilizado para uso tópico, mesmo sendo utilizada por via oral, o efeito desejado é o mesmo, ter contato com a mucosa oral e digestiva proporcionando a

atividade terapêutica do fármaco (EPSTEIN; POLSKY, 1998; FARAH et al., 2000; KATZUNG, 2006; SHIP et al., 2006; TAVARES, 2001).

A ação da nistatina está relacionada com seu tempo de contato com a mucosa oral, no qual se encontra o microrganismo causador da infecção. Em virtude disso se faz necessário a administração de várias doses do antifúngico ao longo do dia (ENCICLOPÉDIA DA SAÚDE, 2002; GILMAN et al., 2003; NEVILLE et al., 2004; PATTON et al., 2001). A utilização inadequada de antibióticos, vêm sendo considerado a principal causa da resistência microbiana, o que implica na redução da flora bacteriana que normalmente compete com os fungos patogênicos levando a ocasionar as infecções (RANG et al., 2005).

Sanglard et al. (2003) ressalta que a resistência relacionada a esse antifúngico é resultante do seu uso prolongado. O número reduzido de antifúngicos presentes no mercado em conjunto com o surgimento dos mecanismos de resistência ocasionado pelas cepas, vêm promovendo a busca por novas substâncias com potenciais significativos para o tratamento de infecções fúngicas. Diante disso, os produtos naturais se mostram como uma grande alternativa viável (CAMARGO et al., 2016; NEWMAN; CRAQQ, 2012)

3.2 Plantas medicinais na terapia antifúngica

O advento da resistência microbiana causada pelo uso indiscriminado dos fármacos sintéticos levou a utilização de plantas medicinais no combate de infecções causadas por diversos microrganismos patogênicos. O uso dessa estratégia não representa uma novidade, visto que, de acordo com registros encontrados na China e na Índia essa conduta acompanha a humanidade desde cerca de cinco mil anos atrás (CHOWDHURY et al., 2013; VASHIT, INDAL, 2012).

A grande variedade de compostos ativos presentes em plantas medicinais tem incentivado o desenvolvimento de estudos utilizando o uso de extratos vegetais, com o objetivo de explorar suas propriedades fungicidas (FRANZENER et al., 2003).

Segundo Almeida et al. (2012), estudos que tem por objetivo desenvolver terapias mais eficientes e econômicas são de total importância para a humanidade, visto que as infecções causadas por fungos e bactérias tem poder de disseminação fácil em vários sistemas biológicos, doença essa que afeta frequentemente a população mundial. Pesquisas que envolvam o aprimoramento, investigação e aplicação de produtos antimicrobianos se mostram promissoras para debelar essas patologias.

Cunico et al. (2003) ressalta que pesquisas realizadas com extrato bruto e óleo essencial obtidos a partir de plantas medicinais, tem apontado forte potencial das mesmas no controle dos microrganismos, tanto devido a sua ação fungitóxica responsável pela inibição do crescimento e germinação de esporos, como também pela indução de fitoalexinas.

Atividade antifúngica direta de extratos aquosos e óleos essenciais de plantas medicinais contra uma série de leveduras são descritas na literatura, como *Alternaria alternata* (Fr.) Kiessler, *Macrophomia phaseolina* (Tassi) Goidanich, *Colletotrichum gloeosporioides* (Penz.) Penz. & Sac. *Didymella bryoniae* (Auersw.) Rehm, *Fusarium moniliforme* Sheldon e *Phytophthora infestans* (Mont.) de Bary (BHUTTA et al., 1999; CELOTO et al., 2008; FIORI et al., 2000; OWOLADE et al., 2000; WANG et al., 2001).

A progressão na pesquisa por produtos fitoterápicos tendo como insumo farmacêutico ativo (IFA) uma amostra vegetal tornou-se possível a compreensão do mecanismo de ação, estruturas moleculares e perfis toxicológicos, além disto permite também a efetuação de testes pré-clínicos, proporcionando a produção de medicamentos seguros e eficazes (YUNES; FILHO, 2001).

Independente da forma farmacêutica escolhida, ao alcançar um IFAV com propriedades adequadas, é necessário que seja feita a realização de estudos detalhados de compatibilidade com o intuito de determinar os excipientes farmacotécnicos ideais para fazerem parte da formulação. Esses estudos tem o propósito de identificar as incompatibilidades físicas e químicas através do comportamento térmico que possam surgir entre os fármacos e os excipientes, através do uso de técnicas termoanalíticas como Termogravimetria (TG), calorimetria exploratória diferencial (DSC) e análise térmica (DTA); e espectroscópicas, como o infravermelho por transformada de Fourier (FTIR) e infravermelho próximo (NIR) (COSTA et al., 2013; LILTORP et al., 2011).

3.2.1 *Schinopsis brasiliensis* Engler

A *Schinopsis brasiliensis* Engler pertencente a família Anacardiaceae, é uma árvore endêmica do Brasil, que pode atingir até 15 m de altura. Na região semiárida da caatinga, ela possui caráter solitário, podendo ser encontrados 15 indivíduos por hectare. A mesma é também conhecida pelos nomes vulgares de braúna, baraúna, braúna-parda, braúna-sertão, quebracho ou chamacoco (CARVALHO et al., 2008).

A *S. brasiliensis* é uma planta xerófila, heliófita, tem seu crescimento em várias épocas do ano, ela é totalmente decídua durante o período seco. Facilmente encontrada no

nordeste brasileiro, principalmente na região da Caatinga. Sua espécie apresenta um caule aéreo tipo tronco forte e lenhoso, também é composto por ramos espinhosos, folhas aromáticas, com presença de flores e fruto alado (LORENZI et al., 2002).

Figura 1 – *Schinopsis brasiliensis* Engler.



Fonte: EMBRAPA (2010).

Esta planta é utilizada na medicina tradicional no tratamento de diversas enfermidades como por exemplo, nos distúrbios como faringite, laringite, gripe, tosse e como antisséptico e cicatrizante (DANTAS et al., 2007).

Estudo realizado por Saraiva et al. (2011) mostra que o extrato metanólico obtido das folhas de *S. brasiliensis* é composto por uma série de compostos fenólicos (cerca de 82,5%), sendo assim, 45,5% pela presença de taninos e 1,12% de flavanoides, esses metabólitos estão relacionados a atividade antioxidante da planta. Esse estudo também aponta que este extrato foi capaz de inibir cepas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* (MRSA), e outros microrganismos como, *Staphylococcus saprophyticus*, *Staphylococcus epidermitis*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Salmonella tiphymurium*, *Candida albicans* e *Candida krusei*.

Um estudo realizado por Oliveira et al. (2011) ressalta que esta planta usada em doses de 250 e 500 mg/Kg em um ensaio antimalárico *in vivo*, apresentou eficácia na diminuição da parasitemia em cerca de 86 e 95% respectivamente.

3.2.2 *Poincianella pyramidalys* (Tul.) L. P. Queiroz

Poincianella pyramidalis (Tul.) L. P. Queiroz, pertencente à família Fabaceae, é amplamente distribuída na região semiárida brasileira. É uma espécie arbórea, endêmica da Catinga, conhecida popularmente como catingueira, pau-de-porco e catinga-de-porco (LEITE et al., 2009).

Figura 2 – *Poincianella pyramidalis* (Tul) L. Queiroz. Visão geral (A); Caule (B); Folhas (C); Flor (D) e Fruto (E).



Fonte: Chaves(2016).

Várias partes da *P. pyramidalis* como cascas, folhas e flores são utilizadas na medicina tradicional para o tratamento de várias doenças como: gripe, tosse, diarreia, disenteria, infecções respiratórias e urinária, além de inflamações no geral. Diversas atividades da *P. pyramidalis* são descritas na literatura, entre elas podemos destacar atividade antibacteriana, antifúngica, gastroprotetor, antioxidante, anti-inflamatório e anti-helmíntico. A presença dessa planta pode estar relacionada a chegada do período chuvoso na região, devido a presença de seus gromos brotarem com o aparecimento dos indícios de umidade (CHAVES et al, 2016).

Na região semiárida a *P. pyramidalis* é utilizada pela população local devido a multiplicidade de seu uso que vai desde o tratamento de doenças, além de ser utilizada como combustível, em construções e como forragem (LUCENA et al., 2012).

3.2.3 *Ximenia americana* L.

Ximenia americana L. conhecida popularmente por ameixa-do-mato, pertencente a família Olacaceae, é uma espécie vegetal bastante comum nas regiões tropicais, sendo facilmente encontrada nas regiões da África, Índia, Nova Zelândia, América Central e América do Sul (BRASILEIRO et al., 2008). Suas propriedades medicinais são conhecidas e aplicadas a muito tempo pela população, apresenta-se como uma árvore de porte pequeno, no qual o fruto é uma drupa amarelo-alaranjada, em que se faz presente uma polpa aromática parcialmente doce (SOUZA et al., 2012).

Figura 3 – *Ximenia americana* L. (A); Folhas (B); Caule (C); Flor (D); Frutos (E).



Fonte: Brasileiro et al. (2008).

Na região do semiárido brasileiro, sua casca e folhas são utilizadas na forma de chá (infusão e decocção) respectivamente, no tratamento de doenças como inflamações no geral, inflamações de órgãos internos, dor de dente, cólicas menstruais e como cicatrizante e antiséptico (CARTAXO et al., 2010).

Pesquisas fitoquímicas de extratos de *X. americana* mostraram a presença de diversos compostos como, saponinas, carboidratos, glicosídeos cianogênicos, flavonóis, taninos, alcaloides, antraquinonas, amido e princípios amargos (Ogunleye et al., 2003). De acordo com Cartaxo et al. (2010) no óleo essencial desta planta, foi estabelecido o teor de 69% de com-

postos aromáticos, 12,5% de compostos lipídicos e 13% de terpenóides, com 63,5% de benzoaldeído.

Por ser largamente utilizada na medicina popular, esta planta transformou-se em objeto de estudo para os pesquisadores. De acordo com estudos realizados por (ASRES et al., 2001), essa planta apresenta atividade antiviral e analgésica (SORO; SAKANDE; TRAORE, 2009). Também é considerada uma planta capaz de inibir diversos microrganismos *in vitro* (COSTA et al., 2010; JAMES et al., 2007; OMER; ELMINA, 2003).

Estudo realizado por Costa et al. (2010) relata a atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da *X. americana* frente a *E. faecalis* em concentrações de até 6,25% sendo os taninos responsáveis por esta atividade.

4 METODOLOGIA

4.1 Local de estudo

A pesquisa foi realizada no laboratório de Desenvolvimento e Ensaio em Medicamentos (LABDEM), no centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Estadual da Paraíba.

4.2 Material vegetal e obtenção dos extratos

As folhas de *S. brasiliensis* Engler. e as cascas de *X. americana* L. e *P.pyramidalis*(Tul.) L.P. Queiroz foram coletadas em sítio particular no município de Pocinhos na região semiárida do Estado da Paraíba. A identificação das espécies vegetais e depósito das exsicatas foram realizados no herbário Professor Jayme Coelho de Moraes localizado na Universidade Federal de Campina Grande – PB, sob os números de registro EAN-14049 (*S. brasiliensis*), EAN-100493 (*X. americana*) e CSTR-5036 (*P.pyramidalis*).

As partes coletadas das plantas foram individualmente secas em estufa de circulação forçada de ar a 40°C, até obter constância no peso do material, e posteriormente pulverizadas em moinho de facas com malha de 10 mesh. Os extratos hidroalcoólicos foram obtidos por diferentes métodos extrativos (maceração, turbólise e ultrassom) utilizando como solvente água:etanol em diferentes proporções (50:50, 30:70 e 10:90, v/v). As soluções extrativas foram preparadas para atingir uma concentração final de 20 % (p/v) de material vegetal.

A maceração foi realizada de forma estática, sem renovação de solvente, acondicionando as soluções extrativas em vidro âmbar durante 7 dias, sob agitação ocasional; a extração por ondas ultrassônicas procedeu-se submetendo as soluções preparadas à aparelhagem adequada (Lavadora ultrassônica – UNIQUE modelo Ultrasonic Cleaner), em banho-maria a 40°C, por um período de 60 minutos; e a extração por turbólise foi exercida em aparelho Ultra-turrax® a uma taxa de rotação de 6.000 rpm por 15 minutos, no qual a solução extrativa permaneceu em banho gelado para manutenção da temperatura.

Os produtos dos processos extrativos, os extratos, foram então filtrados e em seguida concentrados em evaporador rotativo para retirada do solvente, obtendo assim os extratos secos.

4.3 Prospecção Fitoquímica

4.3.1 Determinação do teor de flavanoides

O teor de flavanoides foi determinado utilizando a metodologia de Meda et AL. (2005). A amostra foi diluída numa proporção de 1mg.mL^{-1} em metanol. Foi acrescentado $100\ \mu\text{L}$ da solução do extrato a $100\ \mu\text{L}$ de uma solução em metanol de AlCl_3 a 2% (p/v) numa microplaca de 96 poços. O composto permaneceu em repouso por 10 minutos, em seguida foi realizada a leitura da absorbância utilizando comprimento de onda de 415 nm. O branco da análise foi dado por $100\ \mu\text{L}$ de metanol juntamente com $100\ \mu\text{L}$ de AlCl_3 a 2% em metanol.

Os testes foram realizados em triplicata, e para determinar o cálculo do doseamento foi utilizada a curva padrão de quercetina que foi preparada numa proporção de 10 mg de quercetina em 100 mL de metanol. Em seguida essa solução foi submetida a diluições em triplicata no qual obteve soluções de quercetina nas concentrações de 2, 4, 6, 8, 10, 13, 16, 19, 22, 26, 28 e $30\ \mu\text{g.mL}^{-1}$. Os teores de flavanoides foram expressos em microgramas equivalentes de quercetina.

4.3.2 Determinação do teor de polifenóis

Para a determinação de polifenóis totais, utilizou-se a metodologia descrita por Chandra e Mejía (2004), com modificações. Dessa forma, numa microplaca de 96 cavidades adicionou-se $50\ \mu\text{L}$ da solução de extrato e $50\ \mu\text{L}$ do reagente de Folin-Ciocalteu 1N, e foi deixada em repouso por 1 minuto. Em seguida, adicionou-se $100\ \mu\text{L}$ de uma solução aquosa de Na_2CO_3 a 20%. A solução foi incubada por mais 10 minutos e as absorbâncias foram medidas utilizando um leitor de microplacas (ELISA) num comprimento de onda de 757 nm, em triplicata. A amostra branco foi preparado com todos os reagentes, exceto a amostra.

O teor de polifenóis totais foi determinado pela interpretação da absorbância das amostras contra uma curva de calibração construída com padrão de ácido gálico que foi preparada pela dissolução de 10 mg do padrão em 100 mL de água destilada. Depois de preparada essa solução, foram preparadas as diluições em triplicata, de modo a obter as seguintes concentrações; 1, 3, 6, 9, 12, 15, 20, 25, 30, 35 e $40\ \mu\text{g.mL}^{-1}$, e expresso por microgramas equivalentes de ácido gálico por grama de extrato.

4.3.3 Determinação do teor de taninos

Na determinação do teor de taninos utilizou-se a metodologia empregada por Makkar e Becker (1993), seguido de modificações. Numa microplaca de 96 cavidades adicionou-se 50 µL da solução de extrato e 50 µL de metanol, onde foi realizada a diluição seriada, em seguida foi adicionado 150 µL do reagente vanilina. Posteriormente adicionou-se 75 µL de HCL (puro 37%) e foi deixado em repouso por 20 minutos. Foi incubada por mais 10 minutos e as absorbâncias foram medidas utilizando um leitor de microplacas (ELISA) num comprimento de onda de 500 nm, em triplicata. A amostra branco foi preparado com todos os reagentes, exceto a amostra.

Os testes foram realizados em triplicata, e para determinar o cálculo do doseamento foi utilizada a curva de catequina e como reagentes uma solução de vanilina a 4% em metanol e ácido clorídrico. Em seguida essa solução foi submetida a diluições em triplicata no qual obteve soluções de catequina que variaram entre 10 e 500 µg/mL. Os teores de taninos foram expressos em microgramas equivalentes de catequina.

4.4 Avaliação da atividade antifúngica

Para a avaliação da atividade antifúngica foi utilizado os extratos nas diferentes concentrações obtidas das folhas de *S. brasiliensis* Engler. e cascas de *X. americana* L. e *P.pyramidalis* (Tul.) L.P. frente à cepa padrão *American Type Culture Collection* (ATCC) de *Candida albicans* (18804), disponibilizada pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ – RJ).

A atividade antifúngica foi verificada pelo método de microdiluição em caldo, determinando-se a concentração inibitória mínima (CIM) do extrato frente ao microrganismo citado. O ensaio foi realizado pelo método da microdiluição em caldo, em microplacas de 96 cavidades, de acordo com o preconizado pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2010). O controle positivo utilizado foi a nistatina e o controle negativo as soluções hidroalcoólicas utilizadas na produção do extrato, bem como o DMSO (Dimetilsulfóxido), solvente utilizado para a solubilização do extrato. Os inóculos fúngicos foram padronizados conforme descrito na Farmacopéia Brasileira 5ª edição (2010) e adicionados aos poços. As placas foram incubadas a $25 \pm 0,5$ °C, por 48 horas. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi definida como a menor concentração do extrato que inibiu o crescimento microbiano visível, confirmado pelo corante cloreto tetrazólico 0,01% em cada poço.

4.5 Análise Térmica

4.5.1 Análise Térmica Diferencial (DTA)

As curvas de DTA foram obtidas num calorímetro Shimadzu, modelo DTG-60, utilizando cadinhos de alumínio com cerca de $2 \pm 0,1$ mg de amostra, sob uma atmosfera de nitrogênio (N_2), com fluxo de 50 mL min^{-1} . Os experimentos foram realizados entre as temperaturas de 25 e $400 \text{ }^\circ\text{C}$, com razão de aquecimento de $10 \text{ }^\circ\text{C min}^{-1}$. Índio (ponto de fusão $156,6 \text{ }^\circ\text{C}$) foi utilizado como padrão para a calibração do equipamento. Os dados foram analisados usando o software TASYs.

4.5.2 Termogravimetria

As curvas termogravimétricas não isotérmicas foram obtidas em uma termobalança simultânea TG/DTA, DTG-60, Shimadzu, utilizando cadinhos de alumina, com cerca de $8 \pm 0,1$ mg de amostra, em atmosfera de nitrogênio (50 mL min^{-1}). Os experimentos foram realizados entre as temperaturas de 25 e $900 \text{ }^\circ\text{C}$, com razão de aquecimento de 10 min^{-1} . O equipamento foi calibrado com oxalato de cálcio monohidratado. Os dados serão analisados utilizando o software TASYs da Shimadzu.

4.6 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

Os espectros de absorção na região do infravermelho foram obtidos em espectrofotômetro marca Shimadzu, modelo IRPrestige, utilizando pastilhas de KBr, no intervalo de $4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$ na Universidade Federal de Campina Grande. Os dados foram analisados utilizando o software Origin® (versão 8.0).

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Caracterização fitoquímica dos extratos de *S. brasiliensis*, *X. americana* L. e *P. pyramidalis*

Sendo assim foi realizado o processo de extração das plantas utilizando as seguintes concentrações de solventes: 50, 70 e 90%, em seguida os extratos hidroalcoólicos foram roto-evaporados e submetidos ao *screening* fitoquímico com o objetivo de identificar os principais constituintes.

As plantas apresentam metabólitos secundários que são potencialmente responsáveis pelas atividades terapêuticas com fins medicinais. Triagens fitoquímicas realizadas em extratos mostraram a presença de diversos metabólitos secundários, dentre eles destacam-se: taninos, esteróis, terpenos, flavanoides, alcaloides, saponinas e quinonas (GEYID et al., 2005; MAIKAI et al., 2010; ELNIMA, OMER, 2003).

Os resultados foram obtidos utilizando a curva de calibração de ácido gálico $y = 0,0201x - 0,0021$ ($R^2 = 0,9985$) para polifenóis totais, para flavanoides através da curva de calibração de quecertina $y = 0,0201x - 0,0021$ ($R^2 = 0,9985$) e para taninos por meio da curva de calibração de catequinay $y = 0,0032x + 0,0679$ ($R^2 = 0,9982$), disposto na Tabela 1.

Tabela 1 – Polifenóis totais, flavonoides totais e taninos condensados determinados em *X. americana*, *S. brasiliensis* e *P. pyramidalis*.

Espécie vegetal	Etanol (%)	Método	Polifenóis totais ($\mu\text{gEAG g}^{-1}$)	DPR (%)	Flavonoides totais ($\mu\text{gEQ g}^{-1}$)	DPR (%)	Taninos condensados ($\mu\text{gEC g}^{-1}$)	DPR (%)
<i>X. americana</i>	50	Maceração	385,52 \pm 15,8	4,12	14,79 \pm 0,70	4,74	217,30 \pm 5,21	2,40
	70	Turbólise	453,32 \pm 1,9	1,96	19,29 \pm 0,65	3,40	221,26 \pm 8,43	3,83
	90	Ultrassom	461,31 \pm 7,9	1,70	21,19 \pm 0,76	3,60	231,55 \pm 5,43	2,3
<i>S. brasiliensis</i>	50	Ultrassom	316,95 \pm 6,3	2,00	46,71 \pm 2,99	2,25	7,18 \pm 0,17	2,28
	70	Maceração	332,94 \pm 5,1	1,50	46,10 \pm 3,13	4,40	3,19 \pm 0,14	4,59
	90	Turbólise	349,54 \pm 6,4	1,85	54,66 \pm 1,16	2,13	2,20 \pm 0,07	3,36
<i>P. pyramidalis</i>	50	Turbólise	267,27 \pm 3,5	1,32	30,61 \pm 2,90	2,85	15,27 \pm 0,65	4,26
	70	Ultrassom	272,64 \pm 3,3	1,21	35,09 \pm 4,63	4,24	21,11 \pm 0,82	3,66
	90	Maceração	278,18 \pm 7,3	2,65	21,64 \pm 5,30	3,57	21,00 \pm 1,03	4,73

Legenda: EAG - equivalentes de ácido gálico; EQ - equivalentes de quercetina; EC equivalentes de catequina; DPR - desvio padrão relativo.

Fonte: Autoria própria.

Na tabela 1, o estudo revelou que o composto fitoquímico que apresentou maior teor no extrato de *S. brasiliensis* na concentração hidroalcoólica de 70 e 90% foi polifenóis e flavanoides.

Estudo semelhante realizado por Fernandes et al. (2016) utilizando extrato hidroetanólico (EtOH 70%) obtido a partir das folhas de *S. brasiliensis* detectou a presença de 24,52 mg g⁻¹ de polifenóis totais e 14,43 mg g⁻¹ de flavanoides totais. Estes metabólitos estão presentes em várias plantas medicinais estando relacionadas com atividades antioxidantes, antimicrobianas e anti-inflamatórias (CORRADINI et al., 2011; JOVITO, 2016).

Segundo Sette de Souza (2015), avaliando a triagem fitoquímica do extrato bruto e frações das cascas do caule de *S. brasiliensis*, verificou que no extrato bruto houve a presença de equivalentes de ácido gálico (598,55 mg g⁻¹) demonstrando alto teor de polifenóis totais e equivalentes de catequina (15,83 mg g⁻¹) sugestivos da presença de taninos. Para a fração de clorofórmio obteve-se 25,71 mg g⁻¹ de flavanoides totais (expressos em equivalentes de quercetina).

O metabólito secundário, que se mostrou mais prevalente no extrato de *X. americana* na concentração hidroalcoólica de 70 e 90% foram polifenóis e taninos condensados. *X. americana* apresenta óleo, glicosídeo cianogenético e benzaldeído em suas sementes (Brandão, 2014). A casca dispõe de diversos compostos fitoquímicos, dentre eles destacam-se: alcalóides, taninos piogálicos, fenóis, flavanóides, flavona, xantona, albumina, antocianina, chalcona, aurona, saponina, resina, amido e glicose (BAYER et al., 2012).

Na análise fitoquímica os resultados experimentais mostraram a presença de compostos químicos interessantes para diversas atividades farmacológicas. Segundo Ogunley et al. (2003), a triagem fitoquímica de *X. americana*, apontou a presença de flavonoides e taninos. Esses resultados encontram-se condizentes a análise fitoquímica realizada nesse estudo. Os flavonóides são compostos fenólicos de grande interesse terapêutico anti-inflamatório, anti-alérgico e vasoprotetor e os taninos como protetor de locais inflamados na cavidade bucal e tratamento de infecção.

Estudos realizados por Tran Le et al. (2012), verificando a bioatividade dos polifenóis observaram pela primeira vez a presença do Ácido Gálico na casca da *Ximения americana*, composto esse responsável pela atividade antimicrobiana contra diversos patógenos.

Com relação ao *screening* fitoquímico de *P. pyramidalis* foi evidenciado a presença de flavanoides e polifenóis.

A caracterização fitoquímica das espécies vegetais, apesar de desafiadora, compreende um importante arsenal terapêutico para o tratamento de diversas doenças. Na literatura estudos fitoquímicos do extrato de *P. pyramidalis* apontaram a presença de saponinas, ácido ursólico, sitosterol, derivados cinâmicos, flavanoides, quercetina, proantocianidinas, catequina, ácido gálico e ácido elágico (DALL'AGNOL et al., 2003; RÍOS, RECIO, 2005; YILMAZ, TOLEDO, 2004;).

Estudo realizado por Chaves (2016) mostrou a quantificação fitoquímica do extrato hidroetanólico (EtOH 50%) da espécie vegetal de *P. pyramidalis* onde foi possível obter as seguintes concentrações: 36,94 mg g⁻¹ de polifenóis totais, 19,09 mg g⁻¹ de flavanoides e 59,08 mg g⁻¹ de taninos condensados. Os resultados obtidos em nosso estudo foram maiores para os polifenóis totais apresentando uma concentração de 278,17 mg g⁻¹.

A distinção da quantidade de fitocompostos presente entre plantas da mesma espécie vegetal pode ser esclarecida por uma soma de fatores, como partes diferentes da planta, horário de coleta, época do ano (sazonalidade), composição do solo, altitude, disponibilidade hídrica entre outros requisitos que podem levar a alterações na composição de metabólitos secundários presente na droga vegetal (AYOUNI et al., 2016; HOYOS et al., 2015; BONILLA; LUCENA; RIBEIRO, 2018; UGUR et al., 2018).

5.2 Screening Microbiológico

A tabela 2 mostra os resultados da análise dos extratos de *S. brasiliensis*, *X. americana* L. e *P. pyramidalis* em diferentes métodos de extração e concentrações do solvente frente ao microrganismo *Candida albicans*.

Tabela 2 - Atividade antifúngica dos extratos de *S. brasiliensis* (Braúna), *X. americana* L. (Ameixa) e *P. pyramidalis* (Catingueira) frente a *Candida albicans*.

Método	[OH] %	<i>S. brasiliensis</i> [µg/mL]	<i>X. americana</i> [µg/mL]	<i>P. pyramidalis</i> [µg/mL]
Maceração	50	250	250	500
	70	250	125	250
	90	250	125	500
Turbólise	50	250	125	250
	70	250	125	250
	90	250	250	250
Ultrassom	50	125	125	500
	70	125	250	500
	90	125	250	250

Fonte: Autoria própria.

De acordo com os dados obtidos, observa-se que os extratos hidroalcoólicos, mostraram-se eficazes no combate frente à *Candida albicans*, considerada o principal patógeno causador da candidíase oral. Essa atividade está relacionada com a quantidade de metabólitos secundários presentes nas plantas como já relatado nesse estudo anteriormente, justificando cientificamente o seu uso medicinal pela população.

Segundo Sette de Souza et al. (2015) a atividade antimicrobiana do extrato de *S. brasiliensis* dispõe da presença de taninos, flavanoides e polifenóis presentes na casca da espécie vegetal citada. O extrato etanólico também se mostra eficaz contra outros microrganismos como o *Enterococcus faecalis*.

Comparando-se os resultados microbiológicos das plantas estudadas, destaca-se *X. americana* como a melhor candidata ao insumo farmacêutico ativo vegetal (IFAV). A espécie apresentou atividade antifúngica promissora contra *C. albicans* na concentração de 125 µg/mL na maioria dos métodos extrativos e concentrações dos solventes utilizados.

O óleo obtido das sementes de *X. americana* é utilizado na medicina popular, com fins medicinais e cosméticas. Comumente utilizado como antisséptico devido ao seu potencial antimicrobiano. Pesquisa realizada por Silva et al. (2012), mostrou a atividade de *X. americana* no combate a alguns microrganismos da cavidade bucal, como *Enterococcus faecalis* e *Streptococcus oralis*.

A atividade antimicrobiana da *X. americana* já foi descrita frente as cepas de *Neisseria gonorrhoea*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus vulgaris*, *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, entre outras (MONTE et al., 2012). Estudo realizado por Omer e Elnima (2003) avaliaram a atividade antibacteriana e antifúngica dos extratos clorofórmicos, metanólicos e aquosos da casca, das folhas e das raízes dessa planta, no qual verificou que os melhores resultados foram a partir da utilização do metanol como líquido extrator.

Dessa forma, diante da promissora atividade antifúngica apresentado no extrato de *X. americana* obtido pelo método de turbólise na concentração de 50% de etanol, foi dado continuidade as análises de caracterização térmica e espectroscópicas por infravermelho.

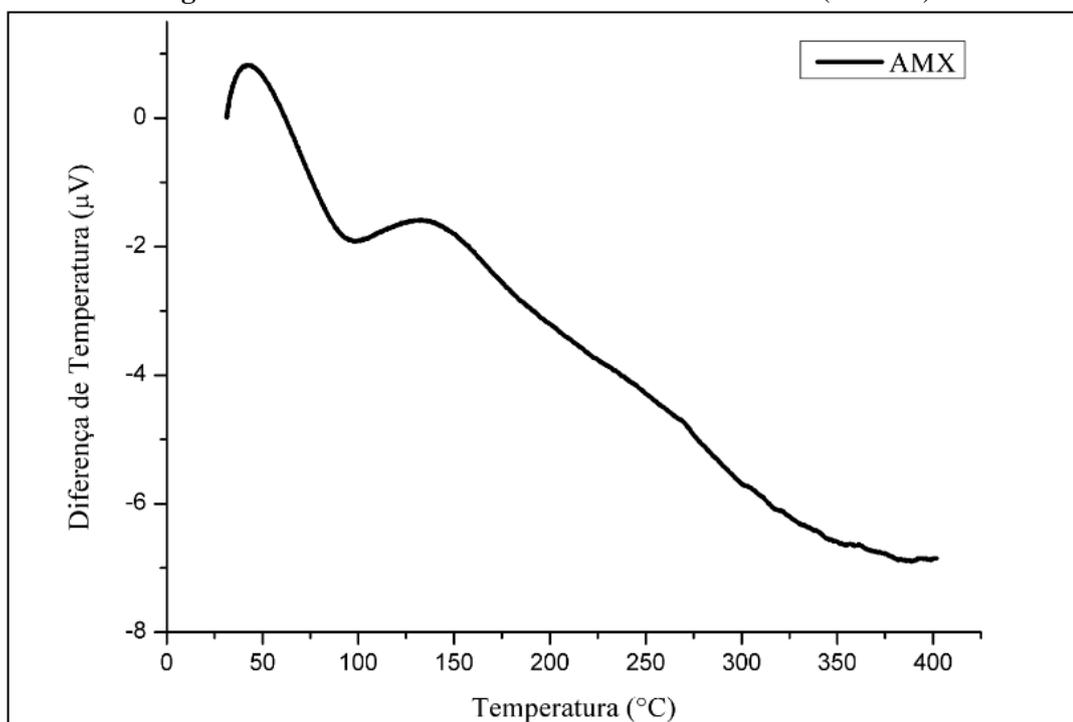
5.3 Caracterização térmica

O termo análise térmica engloba uma série de procedimentos em que a propriedade física ou química de uma substância é analisado em função do tempo ou temperatura. Esse conjunto de técnicas vem sendo utilizadas com o intuito de determinar o ponto de fusão da

amostra, bem como, o estudo de interação fármaco/excipiente, caracterização de polimorfismo, avaliação da cinética da reação, estabilidade e decomposição, entre outros parâmetros importantes na amostra. Os métodos mais utilizados são: Termogravimetria (TG), Análise térmica Diferencial (DTA) e Calorimetria Exploratória Diferencial (DSC) (COSTA et al., 2013).

É de suma importância os métodos termoanalíticos, eles possuem uma relevância bastante crescente em todas as áreas da química básica e aplicada. A empregabilidade dessa técnica, é provido de uma grande potencialidade, favorecida pela presença de equipamentos que são regulamentados por microprocessadores capazes de inferir o comportamento térmico das amostras a serem analisadas em um intervalo de tempo pequeno. Esses métodos estão sendo cada vez mais utilizados na determinação de produtos naturais e sintéticos, pois, permitem com velocidade aspectos sobre a estabilidade da amostra analisada em relação ao seu comportamento térmico (CAMELO et al., 2012).

Figura 4. Curva de DTA do extrato de *X. americana* L. (Ameixa).



Fonte: Autoria própria.

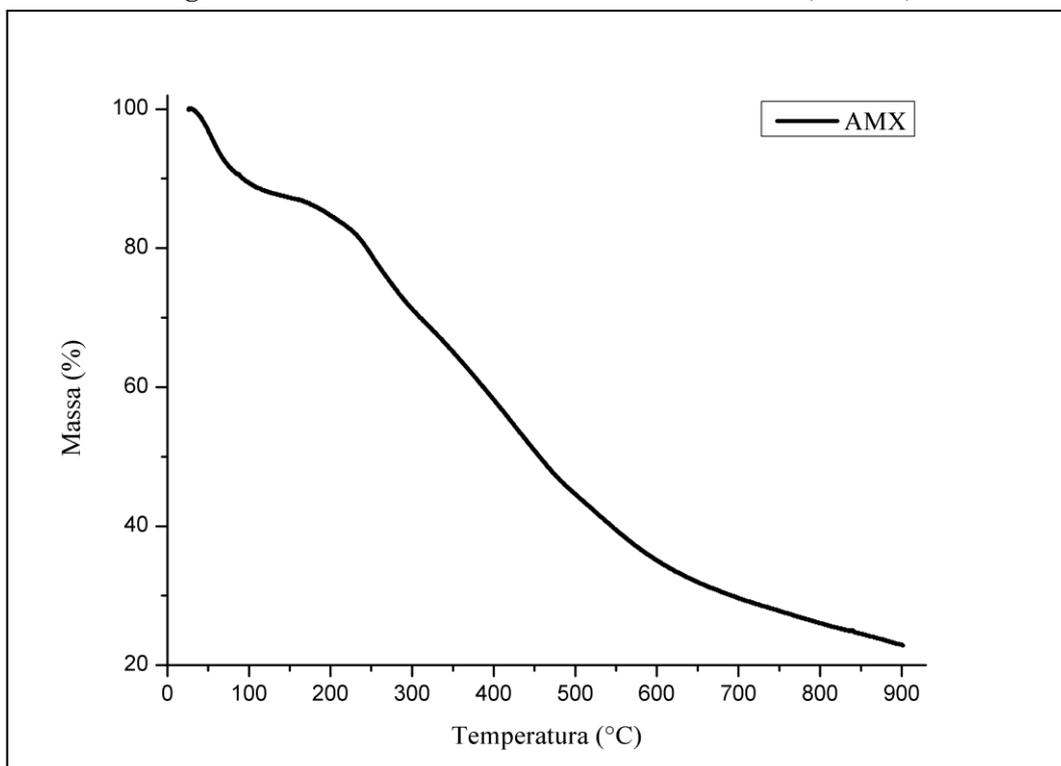
Tabela 3 -Dados da curva de DTA

Amostra	Evento	Início – Final (°C)	Pico (°C)	ΔH (J g⁻¹)
<i>Ximenia americana</i>	Primeiro	66,41 – 126,28	98,67	- 283,69

Fonte: Autoria própria.

Os dados de DTA do extrato de *X. americana* (Figura 4) demonstraram a presença de um pico endotérmico à temperatura de 98,67 °C ($\Delta H = -283,69\text{J g}^{-1}$) no intervalo entre 66,41 °C e 126,28 °C, provavelmente compatível com a perda de umidade, água e/ou solvente volátil, tendo em vista que o extrato foi obtido a partir de uma solução etanólica.

Na curva TG, o extrato apresentou uma etapa de perda de umidade entre as temperaturas de 30,0 – 97,78 °C, a qual corresponde a 7,92% de sua massa (Figura 5).

Figura 5. Curva de TG do extrato de *X. americana* L. (Ameixa).

Fonte: Autoria própria.

O processo de decomposição inicia-se em 197,32 °C e permanece até o fim do intervalo analisado, apresentando uma perda de massa correspondente a 46,68% da massa do extrato, conseqüentemente produzindo um resíduo de 43,52% (ROWE; SHESKEY; QUINN, 2009).

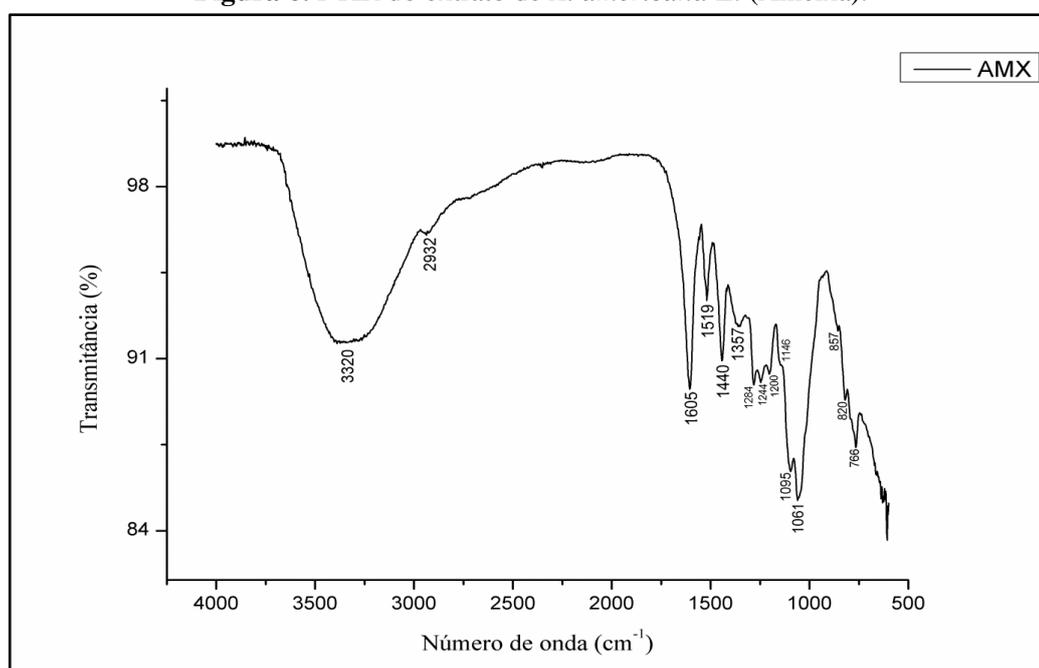
Desse modo, pode-se afirmar que são diversas as aplicações da análise térmica na indústria farmacêutica para a averiguação físico-química dos produtos (ALVES et al., 2011). Assim, o extrato de *X. americana* foi submetido a caracterização por análise térmica, com o intuito de se observar o seu comportamento térmico.

5.4 Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR)

A Espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (FTIR) é um tipo de espectroscopia de absorção cujo método utiliza uma região do espectro eletromagnético. Tal como, as demais técnicas espectroscópicas, esse procedimento tem o objetivo de identificar um composto ou averiguar a composição de uma amostra, e se respalda no fato de que as interações químicas das substâncias apresentam frequências de vibrações, essas vibrações são indicativo dos níveis de energia da molécula (VIANA-FILHO et al., 2013).

O extrato de *X. americana* foi caracterizado por espectroscopia no infravermelho com transformada de Fourier (Fig. 6).

Figura 6. FTIR do extrato de *X. americana* L. (Ameixa).



Fonte: Autoria própria.

No espectro de FTIR referente ao extrato de *X. americana*, observou-se uma banda larga de grande intensidade em 3320 cm^{-1} , sugestivo de estiramento de grupos hidroxilas O-H. A presença desses grupos diz respeito tanto a moléculas hidroxiladas da amostra (tais como polifenóis) quanto ao seu conteúdo de umidade devido ser uma amostra amorfa e higroscópica. Observou a presença de um pico de baixa intensidade em 2932 cm^{-1} , indicativo de estiramento C-H de carbono Sp^3 referente a estruturas químicas presente no material vegetal, esses dados encontram-se condizentes com os estudos realizados por Santana et al. 2018.

Em 1600 e 1475 cm^{-1} foi observado picos característico de ligação C=C de aromáticos. Nessa mesma região observou-se a presença de picos na faixa entre 1450 e 1375 cm^{-1} sugestivos de ligação C-H e picos característico de ligação C-O entre 1300 a 1000 cm^{-1} . Em 788 e 674 cm^{-1} notou-se a presença de picos de pequena intensidade relacionados a ligações C-H em aromáticos substituídos (PAVIA et al., 2010).

A presença dessas ligações químicas são sugestivos de grupos funcionais, como éteres, ésteres e ácidos carboxílicos, estando relacionados com a presença de fitocompostos tais como taninos, flavanoides, antraquinonas e outros compostos fenólicos presente no extrato vegetal (SANTANA et al., 2018)

6 CONCLUSÃO

Os resultados obtidos mostraram o potencial farmacológico antifúngico do extrato de *X. americana* frente à *Candida albicans* corroborando seu uso pela medicina popular para o tratamento de infecções fúngicas. Os extratos apresentaram uma quantidade significativa de metabólitos secundários, além de ser possível sua caracterização pelas técnicas termoanalíticas e espectroscópicas como parte do controle de qualidade do material vegetal. Dessa maneira, este estudo aponta a importância da obtenção e padronização do IFAV a partir de uma planta medicinal que foi a *X. americana* a fim de desenvolver um fitoterápico para o tratamento da patologia em estudo.

REFERÊNCIAS

- AI, R.; WEI, J.; MA, D.; JIANG, L.; DAN, H.; ZHOU, Y.; JI, N.; ZENG, X.; CHEN, Q. A meta-analysis of randomized trials assessing the effects of probiotic preparations on oral candidiasis in the elderly. **Archives of Oral Biology**, v. 83, p. 187-192, 2017.
- ALBUQUERQUE, U. P.; MEDEIROS, P. M.; ALMEIDA, A. L. S.; MONTEIRO, J. M.; LINS NETO, E. M. F.; MELO, J. G.; SANTOS, J. P. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of ne Brazil: A quantitative approach. **Journal Ethnopharmacol**, v. 114, p. 325–354, 2007.
- ALMEIDA, C. F. C. B. R.; CABRAL, D. L. V.; ALMEIDA, C. C. B. R.; AMORIM, E. L. C.; ARAÚJO, J. M.; ALBUQUERQUE, U. P. Comparative study of the antimicrobial activity of native and exotic plants from the Caatinga and Atlantic Forest selected through an ethnobotanical survey. **Pharmaceutical Biology**, v. 50, p. 201–207, 2012.
- ALVES, M. S. M.; MENDES, P. C.; JARDIM, M. A. G.; VIEIRA, J. G. P.; COSA, R. M. R.; BARBOSA, W. L. R.; SILVA JUNIOR, J. O. C. Physicochemical and phytochemical of *Ar-rabidaechica* (H e B) Verlot. Leaf Power and Standardized Tincture. **Acta Farmacêutica Bonaerense**, v. 30, p. 804-804, 2011.
- ARAÚJO, J. C. L. V.; LIMA, E. O.; CEBALLOS, B. S. O.; FREIRE, K. R. L.; SOUZA, E. L.; SANTOS FILHO, L. Ação antimicrobiana de óleos essenciais sobre microrganismo potencialmente causadores de infecções oportunistas. **Revista De Patologia Tropical**, v. 33, p. 55-64, 2004.
- ASRES K.; BUCAR F.; KARTINING T.; WITVROUW, M.; PANNECOUQUE C.; DE CLERCQ, E. Antiviral Activity Against Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) and Type 2 (HIV-2) of Ethnobotanically Selected Ethiopian Medicinal Plants. **Revista Phyto-thermic**, v. 15, p. 62-69, 2001.
- AYOUNI, K.; BERBOUCHA-RAHMANI, M.; KIM, H. K.; ATMANI, D.; VERPOORTE, R.; CHOI, Y. H. Metabolomic tool to identify antioxidant compounds of *Fraxinus angustifolia* leaf and stem bark extracts. **Industrial Crops and Products**, v. 88, p. 65-77, 2016.
- BAYER, H.; EY, N.; WATTENBERG, A.; VOSS, C.; BERGE, M. Purification and characterization of riproximin from *Ximenia americana* fruit kernels. **Protein Expression and Purification**, v. 08, p. 97-105, 2012.
- BEVILACQUA, H. G. C. R. Planejamento de horta medicinal e comunitária. Divisão Tec. Esc. Municipal de Jardinagem/ Curso de Plantas medicinais – São Paulo, 2010.
- BHUTA, A. R.; BHATTI, M. H. R.; IFTIKHAR, A. Effect of seed diffusates on growth on seed-borne fungi of sunflower. **Helia**, Novi Sad, v.22, n.31, p.143-149, 1999.
- BRAGA, R. Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. 2ª edição. Fortaleza: **Imprensa Oficial do Ceará**. 1960, 540p.

BRANDÃO, D. O. **Desenvolvimento de uma formulação de uso intracanal com atividade antimicrobiana obtida a partir de uma planta do semiárido brasileiro**. Dissertação (Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas) Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, 2014.

BRASILEIRO, M. T.; EGITO, A.; LIMA, J. R.; RANDAU, K. P.; PEREIRA, G. C.; ROLIM NETO, P. J. *Ximena americana* L.; botany, chemistry and pharmacology in the pharmaceutical technology interest. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.89, p. 164-167, 2008.

BROWN, J. M. Fungal infections in bone marrow transplant patients. **Current opinion in infectious diseases**, v. 17, n. 4, p. 347-352, 2004.

CAMARGO, L. E. A.; PEDROSO, L. S.; VENDRAME, S. C.; MAINARDES, R. M.; KHALIL, N. M. Atividade antioxidante e antifúngica de folhas de *Camellia sinensis* (L.) Kuntze obtidas por diferentes formas de produção. **Revista Brasileira de Biologia**, vol. 76, n. 2, p. 428-434, 2016.

CAMELO, S. R. P.; R. S.; VASCONCELOS, F.; TEIXEIRA, F. M.; RIBEIRO-COSTA, R. M.; BARBOSA, W. L. R.; SILVA JUNIOR, J. O. C. Physicochemical Characterization and Quantification of total Anthraquinones of *Vismia guianensis* (Aubl.) Choisy. **International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research**, v. 3, p. 2064-2070, 2012.

CARTAXO, S. L.; SOUZA, M. M. A.; ALBUQUERQUE, U. P. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 131, n. 2, p. 326-342, 2010.

CARVALHO, P. E. R. *Especies arboreas brasileiras*. Brasilia, DF: Embrapa informação tecnológica; Colombo: **Embrapa Florestas**: 2008.

CELOTO, M.I.B.; PAPA, M.F.S.; SACRAMENTO, L.V.S.; CELOTO, F.J. Atividade antifúngica de extratos de plantas a *Colletotrichum gloeosporioides*. **Acta Scientiarum**, v.30, n.1, p.1-5, 2008.

CORRADINI, E.; FOGLIA, P.; GIANANTI, P.; GUBBIOTI, R.; SAMPERI, R.; LAGANÁ, A. Flavonoids: chemical properties and analytical methodologies of identification and quantitation in foods and plants. **Natural product research**, v. 25, p. 469-495, 2011.

COSTA, J. G. M.; RODRIGUES, F. F. G.; ANGÉLICO, E. C.; PEREIRA, C. K. B.; SOUZA, E. O.; CALDAS, G. F. R.; SILVA, M. R.; SANTOS, M. L. M.; SANTOS, P. F. Composição química e avaliação da atividade antibacteriana e toxicidade do óleo essencial de *Croton zehntneri* (variedade estragol). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 4, p. 583-586, Out/Dez, 2008.

COSTA, E. M. M. B.; BARBOSA, A. S.; ARRUDA, T. A.; OLIVEIRA, P. T.; DAMETTO, F. R.; CARVALHO, R. A.; MELO, M. D. In vitro antimicrobial activity of plant extracts against *Enterococcus faecalis*. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.46, p. 175-180, 2010.

COSTA, R. S.; NEGRÃO, C. A. B.; CAMELO, S. R. P.; COSTA, R. M. R.; BARBOSA, W. L. R.; COSTA, C. E. F.; SILVA JÚNIOR, J. O. C. Investigation of thermal behavior of *Helio-*

tropium indicum L. lyophilized extract by TG and DSC. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 111, p. 1959–1964, 2013.

CUNICO, M. M.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D.; CARVALHO, J. L. S.; PEITZ, C.; AUER, C.G.; GRICOLETTI, A. Estudo da atividade antifúngica de *Ottonia martiana* Miq. Piperaceae: um teste in vivo. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v.4, n.2, p.77-82, 2003.

CHANDA, S.; RAKHOLIYA, K. Combination therapy: Synergism between natural plant extracts and antibiotics against infectious diseases. **Microbiol Book Series**. 520- 529, 2011.

CHANDRA, S.; MEJÍA, E. G. Polyphenolic compounds, antioxidant capacity, and quinone reductase activity of an aqueous extract of *Ardisiacompressa* in comparison to mate (*Ilex paraguariensis*) and green (*Camellia sinensis*) Teas. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 3583-3589.

CHAVES, T. P. **Estudo químico-farmacológico do extrato seco de *Poincianellapyramidalis* (Tul.) L.P. Queiroz.** Tese (Programa de Pós-graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza) Universidade Federal Rural de Pernambuco. Recife, 2016.

CHAVES, T. P., FERNANDES, F. H. A., SANTANA, C. P., SANTOS, J. S., MEDEIROS, F. D., FELISMINO, D. C., SANTOS, V. L., CATÃO, R. M. R., COUTINHO, H. D. M., MEDEIROS, A. C. D. Evaluation of the interaction between the *Poincianellapyramidalis* (Tul.) LP Queiroz extract and antimicrobials using biological and analytical models. **PLOS ONE**. 2016.

CHOWDHURY, A. K. M. M. B.; AKRATOS, C. S.; VAYENAS, D. V.; PAVLOU, S. Olive mill waste composting: a review. *Int. Biodeterior.* **Bioegratation**, v. 85, p. 108-119, 2013.

CHOWDHURY, A. N.; ASHRAFUZZAMAN, M.; ALI, H.; LIZA, L. N.; ZINNAH, K. M. A. Antimicrobial activity of some medicinal plants against multi drug resistant human pathogens. **Advances in Bioscience and Bioengineering**, v. 1, n. 1, 2013.

DAFERERA, D. J.; ZIOGAS, B. N.; POLISSIOU, M. G. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibacter michiganensis* subsp. *Michiganensis*. **Crop Protection**, v. 22, p. 39-44, 2003.

DALL'AGNOL, R.; FERRAZ, A.; BEMARDI, A. P. ALBRING, D. C.; SARMENTO, L.; LAMB, L. et al. Antimicrobial activity of some *Hypericum* species. **Phytomedicine**, v. 10, p. 511-516, 2003.

DANTAS, I. C. O raizeiro. Campina Grande – Paraíba: **Editora EDUEP**, 2007.

DI STASI, L. C.; OLIVEIRA, G. P.; CARVALHAES, M. A.; QUEIROZ, M. Jr.; TIEN, O. S.; KAKINAMI, S. H.; REIS, M. S. Medicinal plants popularly used in the Brazilian Tropical Atlantic Forest. **Fitoterapia**, v. 73, p. 69–91, 2002.

DONGARI-BAGTZOLOU, A.; KASHLEVA, H.; DWIVEDI, P.; DIAZ, P.; VASILAKOS, J. Characterization of mucosal *Candida albicans* biofilms. **Plos ONE**, v. 4, n. 11. P. 67-70, 2009.

ENCICLOPÉDIA DA SAÚDE. Antibioticoterapia, 1. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 2002, v. 4, p. 943.

EPSTEIN, J. B.; POLOSKY, B. Oropharyngeal candidiasis: a review of its clinical spectrum and current therapies. **Clinical Therapeutics**, v. 20, n. 1, p. 40-57, 1998.

FARAH, C. S.; ASHMAN, R. B.; CHALLACOMBE, S. J. Oral candidosis. **Clinics in Dermatology**, v. 18, n. 5, p. 553-562, 2000.

FAWCETT, C.H.; SPENCER, D.M. Plant chemotherapy with natural products. **A Ver. Phytopath**, Palo, v.18, p.403-418, 1970.

FERNANDES, F. H. A.; ALMEIDA, V. E.; MEDEIROS, F. D.; SILVA, P. C. D.; SIMÕES, M. O. S.; VÉRAS, G.; MEDEIROS, A. C. D. Evaluation of compatibility between *Schinopsis brasiliensis* Engler extract and pharmaceutical excipients using analytical techniques associated with chemometric tools. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 123, p. 2531–2542, 2016.

FEYSSA, D. H.; NJOKA, J. T.; ASFAW, Z.; NYANGITO, M. M. Uses and management of *Ximenia americana*, Olacaceae in semi-arid east shewa, Ethiopia. **Pakistan Journal of Botany**, v. 44, n. 4, p. 1177-1184, 2012.

FIORI, A. C. G.; SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; STANGARLIN, J. R.; VIDA, J. B.; SCAPIM, C. A.; CRUZ, M. E. S.; PASCHOLATI, S. F. Antifungal activity of leaf extracts and essential oils of some medicinal plants against *Didymella bryoniae*. **Journal of Phytopathology**, Berlin, v.148, p.483-487, 2000.

FRANZENER, G.; STANGARLIN, J. R.; SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; CRUZ, M. E. S. Atividade antifúngica e indução de resistência em trigo a *Bipolaris sorokiniana* por *Artemisia camphorata*. **Acta Scientiarum**, Maringá, v.25, n.2, p.503-507, 2003.

GILMAN, A. G.; HARDMAN, J. G.; LIMBIRD, L. E. **As bases farmacológicas da terapêutica**. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill Interamericana do Brasil, p. 413, 867, 971, 972, 982, 2003.

GEYID, A.; ABEBE, D.; DEBELLA, A.; MAKONNEN, Z.; ABERRA, F.; TEKA, F.; KEBEDE, T.; URGU, K.; YERSAW, K.; BIZA, T.; MARIAM, B. H.; GUTA, M. Screening of medicinal plants of Ethiopia for their anti-microbial properties and chemical profiles. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 97, p. 421-427, 2005.

HOYOS, M. N.; SÁNCHEZ-PATÁN, F.; MASIS, R. M.; MARTÍN-ÁLVAREZ, P. J.; RAMIREZ, W. Z.; MONAGAS, M. J.; BARTOLOMÉ, B. Phenolic assessment of *Uncaria tomentosa* L. (Cat's Claw): Leaves, stem, bark and wood extracts. **Molecules**, v. 20, n. 12, p. 22703-22717, 2015.

JAMES, D. B.; ABU, E. A.; WUROCHEKKE, A. U.; ORJI, G. N. Phytochemical and antimicrobial investigation of the aqueous and methanolic extracts of *Ximenia americana*. **Journal of Medical Sciences**, v. 07, p. 284, 2007.

JÚNIOR, J. O. C. S.; VIEIRA, J. L. F.; BARBOSA, W. L. R.; PEREIRA, N. L. Caracterização físico-química do extrato fluido e seco por nebulização de *Symphytum officinale* L. **Brazilian Journal Pharmacognosy**, v. 16, p. 671-677, 2006.

JOVITO, V. C. **Atividades anti-*Candida* e análise de citotoxicidade do extrato da folha da *Schinopsis brasiliensis* Engl.** Dissertação (Pós-graduação de odontologia), Universidade Federal da Paraíba. João Pessoa, 2016.

KATZUNG, B. G. **Farmacologia Básica e Clínica**. 9. Ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006, 668 p.

LEITE, A. V.; MACHADO, I. C. Biologia reprodutiva da “catingueira” (*Caesalpinia pyramidalis* Tul. Leguminosa e Caesalpinioideae), uma espécie endêmica da Caatinga. **Revista Brasileira de Botânica**, v. 32, n. 1, p. 79-88, 2009.

LILTORP, K.; LARSEN, T. G.; WILLUMSEN, B.; HOLM, R. Solid state compatibility studies with tablet excipients using non thermal methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v.55, n. 3, p. 424-428, 2011.

LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas cultivadas. São Paulo: **Instituto Plantarum**. Ltda, p. 191, 2002.

LUCENA, C. M.; COSTA, G. G. S.; CARVALHO, T. K. N.; GUERRA, N. M.; QUIRINO, Z. G. M.; LUCENA, R. F. P. Uso e conhecimento de cactáceas no 62 município de São Mamede (Paraíba, Nordeste do Brasil). **Biofar**, Volume especial, p. 121-134, 2012.

LYON, G. D.; REGLINSKI, T.; NEWTON, A. C. Novel disease control compounds: the potential to “immunize” plants against infection. **Plant Pathology Journal**, Bangor, v.44, p.407-427, 1995.

MAIKAY, V. A.; MAIKAI, B. V. O; KOBO P. I. Antioxidant properties of *Ximenia americana*. **African Journal of Biotechnology**. v. 9, n.45, p. 7744-7746, 2010.

MAKKAR, H. P. S.; BECKER, K. Vanillin-HCL method for condensed tannins: effect of organic solvents used for extraction of tannins. **Journal Chemical Ecology**, v. 19, p. 613-621, 1993.

MATOS, F. J. A. Plantas medicinais: guia de seleção e emprego das plantas usadas em fitoterapia no Nordeste do Brasil. Fortaleza: **Imprensa Universitária**, p.122-124, 2007.

MARSH, P. D. Controlling the oral biofilm with antimicrobials. **Journal of Dentistry**, v. 38, p. 11-15, 2010.

MEDA, A.; LAMIEN, C. E.; ROMITO, M.; MILLOGO, J.; NACOULMA, O. G. Determination of the total phenolic, flavonoid and proline contents in Burkina Fasan honey, as well as their radical scavenging activity. **Food Chem**, v. 91, p. 571-577, 2005.

MONTE, F. J. Q.; GOMES, E. S.; ARAÚJO, M. R. S.; LEMOS, T. L. G. *Ximenia americana*: Chemistry, Pharmacology and Biological Properties, a Review. **INTECH Open Access Publisher**, 2012.

MUNEER, M. U.; QAMAR, K.; NAEEM, S.; HAROON, S. Contagem de candidos em pacientes com odontologia completa. **Paquistão Oral & Dental Journal**, v. 31, n. 1, p. 207-209. 2011.

NAIK, A. V.; PAI, R. C. Um estudo dos fatores que contribuem para a estomatite protética em uma comunidade do norte da Índia. **International Journal of Dentistry**, v. 2011, p. 1-4, 2011.

NEVILLE, B. W.; DAMM, D. D.; ALLEN, C. M. Patologia Oral e Maxilofacial. **Elsevier**. 3. ed. Rio de Janeiro; 213, 2009.

NEVILLE, B. W. **Patologia Oral e Maxilofacial**. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2004, p. 183, 184, 185, 187, 190, 700.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Produtos naturais como fontes de novas drogas ao longo dos 30 anos, de 1981 a 2010. **Journal of Natural Products**, v. 75, n. 3, p. 311-335, 2012.

OGUNLEYE, D. S.; IBITOYE & TROP, S. F. Studies of antimicrobial activity and chemical constituents of *Ximenia americana*. **Journal of Pharmaceutical Research**, v. 2, n. 2, p. 239-241, 2003.

OLIVEIRA, A. M. C. **Avaliação da atividade antimalárica e citotóxica de plantas medicinais dos Biomas Caatinga e Amazônico**. 115p. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade) Centro de Biociências/Universidade Federal do Rio Grande do Norte. Natal, 2011.

OMER, M. E. F. A.; ELNIMA, E.I. Antimicrobial activity of *Ximenia americana*. **Fitoterapia**, v. 74, p.122-126, 2003.

OWOLADE, O.F.; AMUSA, A.N.; OSILANLU, Y.O.Q. Efficacy of certain indigenous plant extracts against seed-borne infection of *Fusarium moniliforme* on maize (*Zea mays* L.) in south western Nigeria. **Cereal Research Communications**, Szeged, v.28, p.323- 327, 2000.

PAVIA, D. L.; LAMPMAN, G. M.; KRIZ, G. S.; VYVYAN, J. R. **Introdução à espectroscopia**. 4 ed. São Paulo: Cengage Learning, 2010. 716 p.

PEREIRA, R. S.; SUMITA, T. C.; FURLAN, M. R.; JORGE, A. O. C.; UENO, M. Atividade antibacteriana de óleos essenciais em cepas isoladas de infecção urinária. **Revista de Saúde Pública**, v. 38, n. 2, p. 326–328, 2004.

PATTON, L. L.; BONITO, A. J.; SHUGARS, D. A. A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 92, n. 2, p. 170-179, 2001.

RANG, H. P. et al. Farmacologia. 6. ed. Rio de Janeiro: **Elsevier**, 2007

RIBEIRO, L. P. **Imunoglobulinas salivares e sua relação com *Candida* spp. em pacientes infectados pelo HIV**. Tese (Programa de Pós-graduação em odontologia) Universidade do Rio de Janeiro. Rio de Janeiro, 2009.

RIBEIRO, S. M.; BONILLA, O. H.; LUCENA, E. M. P. Influência da sazonalidade e do ciclo circadiano no rendimento e composição química dos óleos essenciais de *Croton* spp. da Caa-tinga. **Iheringia. Série Botânica**, v. 73, n. 1, p. 31-38, 2018.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, p. 80-84, 2005.

ROWE, R. C.; SHESKEY, P. J.; QUINN, M. C. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**. 6th ed. Washington: Pharmaceutical Press; 2009.

SALERNO, C.; PASCALE, M.; CONTALDO, M.; ESPOSITO, V.; BUSCIOLANO, M.; MILILLO, L.; GUIDA, A.; PETRUZZI, M.; SERPICO, R. *Candida*: associado estomatite protética. **Medicina Oral e Patologia**, v. 16, n. 2, p. 139-143, 2011.

SAMARANAYAKE, L. P. Oral candidosis: na old disease in new guises. **Dent Update**. 17: 36-38, 1990.

SANGLARD, D.; ISCHER, F.; PARKINSON, T.; FALCONER, D.; BILLE, J. Mutações de *Candida albicans* na via biossintética do ergosterol e resistência a vários agentes antifúngicos. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 47, n. 8, p. 2404-2412, 2003.

SANTANA, C.P.; MEDEIROS, F.D.; CORREIA, L.P.; DINIZ, P.H.G.; VÉRAS, G.; MEDEIROS, A.C.D. Dissolution and uniformity of content of tablets developed with extract of *Ximenina americana* L. **PLoS ONE**, v.13, 2018. DOI:10.1371/journal.pone.0197323.

SARAIVA, Antonio M. Et al. In vitro evaluation of antioxidant, antimicrobial and toxicity properties of extracts of *Schinopsis brasiliensis* Engl. (Anacardiaceae). **African Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 5, n. 14, p. 1724-1731, 2011.

SETTE-DE-SOUZA, P.; MEDEIROS, F. D.; SANTANA, C. P.; CARTAXOFURTADO, N. A. O.; MACÊDO, O.; MEDEIROS, A. C. D. Thermal decomposition profile of chitosan micro-particles produced with *Schinopsis brasiliensis* Engler extract. **Journal of Thermal Analysis and Calorimetry**, v. 129, n. 434, 2017.

SILVA, M. S. P.; BRANDÃO, D. O.; CHAVES, T. P.; FORMIGA FILHO, A. L. N.; COSTA, E. M. M. B.; SANTOS, V. L.; MEDEIROS, A. C. D. Study of bioprospecting of medicinal plant extracts of the semi-arid Northeast: contribution to the control of oral microorganisms. **Evidence-Based and Complementary and Alternative Medicine**. Article 6 páginas, 2012.

SILVA, L. M. M.; MATOS, V. P. Morfologia de frutos, sementes e plântulas de catingueira (*Caesalpinia pyramidalis* Tul. - Caesalpinaceae) e de juazeiro (*Zizyphus joazeiro* Mart. - Rhamnaceae). **Revista Brasileira de Sementes**, v. 20, n. 2, p. 25-31, 1998.

SILVERSTEIN, R. M.; WEBSTER, F. X.; KIEMLE, D. J. Identificação Espectrofotométrica de Compostos orgânicos. 6th ed. Rio de Janeiro: **Livros Técnicos e Científicos**; 2006.

SORO, T. Y.; TRAORE, F.; SAKANDE, J.; Activité analgésique de l'extrait aqueux de *Ximenia americana* (Linné) (*Oleaceae*). **Comptes Rendus Biologies** v. 332, p. 371-377, 2009.

SOUZA, E. B.; WANDERLEY, P. A.; SILVA, R. O.; ANDRADE, J. A. M.; SILVA, E. R.; OLIVEIRA, M. E. S. Caracterização físico-química do fruto de ameixa selvagem (*Ximenia americana* L.). In: **VII CONNEPI-Congresso Norte Nordeste de Pesquisa e Inovação**. 2012.

SOUZA, P. H. S. **Potencial de extratos da *Schinopsis brasiliensis* Engl. para desenvolvimento de produtos odontológicos**. Dissertação (Programa de pós-graduação em odontologia) Universidade Estadual da Paraíba, 2015.

SCHWAN-ESTRADA, K. R. F.; STANGARLIN, J. R.; CRUZ, M. E. S. Uso de extratos vegetais no controle de fungos fitopatogênicos. **Revista Floresta**, Curitiba, v.30, p.129-137, 2000.

SHIP, J. A. Use of prophylactic antifungals in the immunocompromised host. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology**, v. 103, Supplement 1, p. S6. e1-S6.e14, 2007.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; NIEMA, T. A. **Principles of Instrumental Analysis**. 5th ed. Philadelphia: Harcourt Brace e Company; 1998.

STRAMANDINOLI, R.T.; SOUSA, P. H. C; WESTPHALEN, F. H. Prevalência de candidose bucal em pacientes hospitalizados e avaliação dos fatores de risco. **Revista Sul-Brasileira de Odontologia**, v. 7, n. 1, p. 66-72, 2010.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfecciosos**. 3. ed., Rio de Janeiro: Atheneu, 2001, p. 20, 21, 747, 748, 749, 758, 759.

TAVARES, E. S.; JULIÃO, E. S.; LOPES, H. D.; BIZZO, H. R.; LAGE, C. L. S.; LEITÃO, S. G. Análise do óleo essencial de folhas de três quimiotipos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Br. (Verbenaceae) cultivados em condições semelhantes. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. 2005.

TRAN LEA, N. H.; MALTERUDA, K. E; DIALLOB, D.; PAULSENA, B. S.; NERGADA, C. S.; WANGENSTEENA, H. Bioactive polyphenols in *Ximenia americana* and the traditional use among Malian healers. **Journal of Ethnopharmacology**, v.139, p.858-862, 2012.

UGUR, Y.; ERDOGAN, S.; YILMAZ, I.; BASGEL, S. Variation of Composition of Phenolic Compounds in the Apricot (*Prunus armeniaca* L.) Leaves by Seasons. **Journal of Natural Product and Plant Resources**, v. 8, n. 1, p. 33-39, 2018.

VASHIST, H.; JINDAL, A. Antimicrobial activities of medicinal plants—Review. **Internacional Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences**, v. 3, n. 1, p. 222-230, 2012.

VENTUROSOSO, L. R.; RANGEL, M. A. S.; SOUZA, F. R.; CONUS, L.A.; COLETA, Q. P. Efeito de extratos vegetais e fungicida na qualidade fisiológica de sementes de soja. **Fitopatologia Brasileira**, Brasília, v.32, p.161, 2007. 24.

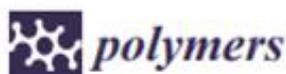
VIANNA-FILHO, R.; PETKOWICZ, C. L. O.; SILVEIRA, L. M. J. Rheological characterization of O/W emulsions incorporated with neutral and charged polysaccharides. **Carbohydrate Polymers**, v. 93, p. 266-272, 2013.

YILMAZ, Y.; TOLEDO, R.T. Major Flavanoids in Grape Seeds and Skins: Antioxidant Capacity of Catechin, Epicatechin, and Gallic Acid. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 52, p. 255-260, 2004.

YUNES, R.A. E FILHO, V.C. Breve análise histórica da química das Plantas Mediciniais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. Chapecó: **Argos**, 2001.

WANG, S.; WANG, X.; LIU, J.; CAO, K. Screening of Chinese herbs for the fungitoxicity against Phytophthora infestans. **Journal of Agricultural University of Hebei**, Hebei, v.24, p.101-107, 2001.

ANEXO A- Artigo publicado



Article

Tablet of *Ximenia Americana* L. Developed from Mucoadhesive Polymers for Future Use in Oral Treatment of Fungal Infections

Lucas Almeida ¹, João Augusto Oshiro Júnior ^{1,*} , Milena Silva ¹, Fernanda Nóbrega ¹, Jéssica Andrade ¹, Widson Santos ¹, Angélica Ribeiro ¹, Marta Conceição ², Germano Veras ³ , and Ana Cláudia Medeiros ^{1,*}

- ¹ Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, R. Baraúnas, 351, Cidade Universitária, 58429-500, Campina Grande, Paraíba, Brasil; lucasdealmeida2112@gmail.com (L.A.); nogueiracmilena@gmail.com (M.S.); fernandapontesn@gmail.com (F.N.); jessicafarmacia2017@gmail.com (J.A.); widsonmichael@gmail.com (W.S.); angelyca.p07@hotmail.com (A.R.)
 - ² Centro de Tecnologia e Desenvolvimento Regional, Universidade Federal da Paraíba, Av. dos Escoteiros, s/n, Mangabeira VII, 58055-000, João Pessoa, Paraíba, Brasil; martamaria8@yahoo.com.br
 - ³ Laboratório de Química Analítica e Quimiometria, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, R. Baraúnas, 351, Cidade Universitária, 58429-500, Campina Grande, Paraíba, Brasil; germano@uepb.edu.br
- * Correspondence: joaooshiro@yahoo.com.br (J.A.O.J.); anaclaudia@uepb.edu.br (A.C.M.); Tel.: +55-83-3315-3300 (Ext. 3516) (A.C.M.)

Received: 28 December 2018; Accepted: 17 February 2019; Published: 20 February 2019



Abstract: The use of biocompatible polymers such as Hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), Hydroxyethylcellulose (HEC), Carboxymethylcellulose (CMC), and Carbopol in solid formulations results in mucoadhesive systems capable of promoting the prolonged and localized release of Active Pharmaceutical Ingredients (APIs). This strategy represents a technological innovation that can be applied to improving the treatment of oral infections, such as oral candidiasis. Therefore, the aim of this study was to develop a tablet of *Ximenia americana* L. from mucoadhesive polymers for use in the treatment of oral candidiasis. An *X. americana* extract (MIC of 125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$) was obtained by turbolysis at 50% of ethanol, a level that demonstrated activity against *Candida albicans*. Differential Thermal Analysis and Fourier Transform Infrared Spectroscopy techniques allowed the choice of HPMC as a mucoadhesive agent, besides polyvinylpyrrolidone, magnesium stearate, and mannitol to integrate the formulation of *X. americana*. These excipients were granulated with an ethanolic solution 70% v/v at PVP 5%, and a mucoadhesive tablet was obtained by compression. Finally, mucoadhesive strength was evaluated, and the results demonstrated good mucoadhesive forces in mucin disk and pig buccal mucosa. Therefore, the study allowed a new alternative to be developed for the treatment of buccal candidiasis, one which overcomes the inconveniences of common treatments, costs little, and facilitates patients' adhesion.

Keywords: *Ximenia americana* L.; compatibility; hydrophilic polymers; mucoadhesive tablets