



UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

JOSÉ RODOLFO BARBOSA BRAZ

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA
DE *Croton campestris* ST. Hill

CAMPINA GRANDE – PB
2012

JOSÉ RODOLFO BARBOSA BRAZ

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA
DE *Croton campestris* ST. Hill

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Prof^ª. Dr^ª. Ana Cláudia Dantas de Medeiros

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

B794e Braz, Jose Rodolfo Barbosa.
Estudo comparativo entre métodos de avaliação antimicrobiana de *Croton Campestris* ST. Hill. [manuscrito] / Jose Rodolfo Barbosa Braz. – 2012.
11 f. : il. color

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2012.

“Orientação: Profa. Dra. Ana Claudia Dantas De Medeiros, Departamento de Farmácia”.

1. *Croton campestris* ST. Hill . 2. Atividade antimicrobiana. 3. Fitoterapia . I. Título.

21. ed. CDD 615.323

JOSÉ RODOLFO BARBOSA BRAZ

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA
DE *Croton campestris* ST. Hill

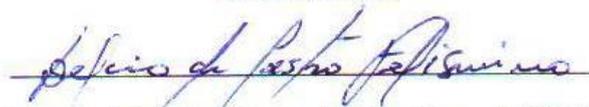
Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovado em __/06/2012



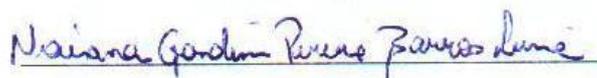
Profª Drª Ana Cláudia Dantas de Medeiros / UEPB

Orientadora



Prof. Dr. Delcio de Castro Felismino - DCB/UEPB

Examinador



Profª MSc. Naiana Gondim Pereira Barros Lima - DF/UEPB

Examinadora

ESTUDO COMPARATIVO ENTRE MÉTODOS DE AVALIAÇÃO ANTIMICROBIANA DE *Croton campestris* ST. Hill

BRAZ, José Rodolfo B.¹; MEDEIROS, Ana Cláudia D.²¹

RESUMO

A *Croton campestris* ST. Hill é uma planta medicinal que possui um notável potencial que poderá possibilitar a produção de novos fitoterápicos para o combate de microorganismos patogênicos resistentes. Este trabalho objetivou avaliar a atividade antimicrobiana de *C. campestris* frente às cepas de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. guilliermondii*. Na produção dos extratos hidroalcoólicos utilizou-se as cascas da *C. campestris* ST. Hill que foram acondicionadas em sacos de papel tipo Kraft e submetidas a secagem em estufa com renovação e circulação de ar, à temperatura de 40 °C. Os extratos hidroalcoólicos foram obtidos pelo método de maceração, em diferentes concentrações de água:álcool, visando obter cinco extratos em gradientes de concentrações diferentes. Os ensaios de atividade antimicrobiana foram realizados através do *screening* microbiológico, utilizando-se das técnicas de difusão em ágar e microdiluição. Foi observada atividade antimicrobiana apenas pela técnica da microdiluição, com as cepas de cândidas: *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC13803), *Candida krusei* (ATCC 34135), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) e *Candida guilliermondii* (ATCC 6260).

PALAVRAS-CHAVE: *Croton campestris* ST. Hill. Atividade antimicrobiana. Difusão em Agar. Microdiluição.

1. INTRODUÇÃO

No processo histórico o ser humano utilizou informações sobre o seu meio ambiente, desenvolvendo e reutilizando conhecimento referente ao uso que outros povos faziam de produtos naturais; constata-se, que o uso das plantas para fins terapêuticos foram sempre utilizadas na história da civilização humana (Oliveira Júnior & Conceição, 2010). As plantas medicinais fazem parte integrante da cultura das pessoas e a informações sobre elas é passado de geração em geração (Agra *et al.*, 2008). De acordo com a Organização Mundial de Saúde em muitos países desenvolvidos uma porção grande da população faz uso de remédios à base de plantas medicinais (Agra *et al.*, 2007).

A diversidade de plantas medicinais e seus produtos derivados foram durante muito tempo a base da terapêutica, pois cerca de 25% dos fármacos utilizados são de origem

¹ Discente do Curso de Farmácia – UEPB. Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Estadual da Paraíba, Rua Baraúnas, 351. Bairro Universitário. Campina Grande (PB). CEP 58.429.500. E-mail: anaclaudia@uepb.edu.br

² Docente do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Estadual da Paraíba. Doutora pela Universidade Federal da Paraíba.

vegetal, enquanto 50% são de origem sintética. Acredita-se que cerca de 80% da população mundial use as plantas como recurso terapêutico. A utilização de extratos como agentes antimicrobianos, apresenta menor risco de aumento da resistência microbiana, pois são misturas complexas que dificultam a adaptação microbiana. A ampla utilização de plantas para fins medicinais de diversas espécies foram estudadas em relação a seu perfil fitoquímico e propriedades farmacológicas. As plantas medicinais provaram possuir atividade antifúngica a partir de ensaios com óleos essenciais, extratos, fitoalexinas, cumarinas, terpenos, flavonóides, amidas, imidas e alcalóides (Santos *et al.*, 2010).

A *Croton campestris* ST.Hill. É uma planta pertencente à família Euphorbiaceae, encontrada principalmente no Sudeste e Nordeste Brasileiro, conhecida como velame-domato, campi-xingui, capincigui, curraleira, velame-verdadeiro, canela-de-urubu, velame-branco (Dantas, 2007). A *Croton campestris* é um arbusto com cerca de 1,0-1,5m alt., ereto, ramos cilíndricos e indumento denso estrelado (Medeiros *et al.*, 2008). O gênero *Croton* possui grande quantidade de diterpenos: velamolona, velamona e acetato de velamolona. Alguns trabalhos ainda indicam a presença de quatro flavonóides O-glicosilados na espécie *Croton campestris* (Santos *et al.*, 2005). Este gênero detém também expressiva relevância econômica, alicerçada em seu conteúdo de óleos essenciais e diversas substâncias ativas como terpenóides e alcalóides.

É fundamental a pesquisa de futuros agentes antimicrobianos devido ao surgimento de microrganismos resistentes e de infecções oportunistas fatais, que são associadas a AIDS, quimioterapia antineoplásica e transplantes. É importante a utilização do *screening* na descoberta da atividade farmacológica de novos agentes visando explorar no Brasil a pesquisa de agentes antimicrobianos, pois o Brasil é rico em biodiversidade. Assim, as pesquisas podem contribuir para o surgimento de medicamentos mais eficazes na terapêutica encontrando substâncias menos tóxicas e mais resistentes ao surgimento de microrganismos patogênicos (Ostrosky *et al.*, 2008).

Os medicamentos fitoterápicos são uma excelente alternativa terapêutica, para o paciente, como economicamente para as empresas. Segundo Brasil (2006), fitoterápicos são medicamentos de matéria prima de origem vegetal que sejam reconhecidos por seus estudos clínicos ou por conhecimentos etnofarmacológicos. Esse segmento da indústria farmacêutica movimentou US\$ 21,7 bilhões/ano destacando-se como ramo bastante promissor (Carvalho *et al.*, 2008).

O faturamento entre 2003 e 2006 foi em torno de R\$ 2 bilhões de reais, demonstrando que as indústrias farmacêuticas investem na produção de fitoterápicos por perceberem o enorme potencial lucrativo (Macedo, 2009). Freitas (2007) apresenta 56 classes terapêuticas, onde 10 concentram mais de 80% do total de vendas. Dentre eles: laxantes, hipnótico-sedativos e vasoterapia central/periférica correspondem a mais de 50% de vendas. No entanto, os anti-infecciosos, em especial a dos antimicrobianos é a única que não possui nenhum representante, mesmo que nos últimos anos o número de pesquisas com plantas apresentando potencial antimicrobiano tenham evoluído de maneira evidente.

Neste contexto, o objetivo desse estudo foi avaliar a atividade antimicrobiana de *Croton campestris* ST. Hill frente à levedura do gênero *Candida*, através da produção de extratos hidroalcoólicos, utilizando as técnicas de difusão em ágar e microdiluição.

2. REFERENCIAL TEORICO

O Brasil aprovou a Política Nacional de Práticas Integrativas e complementares (PNPIC), visando oferecer um tratamento mais humanizado, além de alternativas terapêuticas

para os usuários do Sistema Único de Saúde (SUS), como: Homeopatia, Medicina Antropofísica, Termalismo-Crenoterapia e Fitoterápica (Brasil, 2006).

No mesmo ano, o Governo Federal lançou a Política Nacional de Plantas Medicinas e Fitoterápicos, justificada pela grande biodiversidade brasileira, os aspectos étnico-culturais relacionadas ao uso de plantas medicinais e o grande potencial científico e tecnológico produzido no país. A política visa:

“Garantir à população brasileira o acesso seguro e o uso racional de plantas medicinais e fitoterápicos, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o desenvolvimento da cadeia produtiva e da indústria nacional.” (Brasil, 2006 p. 20)

Com o passar dos anos, diversas legislações foram elaboradas tendo como tema principal a política de fitoterápicos. Dentre elas podemos citar a RDC n° 10 de Março de 2010, na qual apresenta uma lista com mais de 60 plantas medicinais que podem ser usadas sobre forma de infusão (chás), e a RDC n° 14 a qual normatiza o registro de fitoterápicos.

3.REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1 Obtenção dos extratos hidroalcoólicos

Para a produção dos extratos foram utilizadas as cascas da *C. campestris* ST. Hil coletadas na cidade de Uiraúna – PB. Em seguida foram acondicionadas em sacos de papel tipo Kraft e submetidas à secagem em estufa com renovação e circulação de ar, à temperatura de 40 °C, até estabilização da umidade.

Os extratos hidroalcoólicos das plantas selecionadas foram obtidos pelo método de maceração (a frio), nas concentrações de 10:90, 20:80, 30:70, 50:50, 70:30 em água:etanol (v/v). Assim, de cada planta estudada foram obtidos cinco extratos em diferentes proporções de misturas hidroalcoólicas.

3.2 Screening Microbiológico

Cepas Microbianas

Para avaliação da atividade antimicrobiana foram utilizadas cepas padrão American Type Culture Collection (ATCC) *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC 13803), *Candida krusei* (ATCC 34135), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) e *Candida guilliermondii* (ATCC 6260), as quais foram disponibilizadas pela Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ – RJ). As cepas liofilizadas foram reativadas, em câmara asséptica, seguindo as recomendações da referida Fundação.

Meios de Cultura

Foram empregados meios de cultura desidratados, disponíveis no comércio, os quais serão reconstituídos com água destilada, conforme as especificações do fabricante.

Para realização dos testes de sensibilidade dos microrganismos aos extratos vegetais produzidos foi utilizado o meio Ágar Sabouraud Dextrose.

Controles utilizados

No estudo *in vitro* foi utilizado a nistatina para os testes de susceptibilidade com fungos. Como controle negativo será utilizada a solução hidroalcoólica nas mesmas concentrações do extrato testado.

3.3 Preparação da Suspensão Fúngica

O microorganismo reativado foi mantido em tubos, contendo 10 mL de caldo Sabouraud Dextrose e incubado entre 35 °C, por 24 horas.

A suspensão de cada microrganismo foi elaborada a partir do crescimento deste em Sabouraud Dextrose, onde alíquotas do caldo foram transferidas com uma alça de platina para uma placa de Petri contendo o respectivo meio de cultura e incubadas entre 35 °C, por 24 horas. Após crescerem na placa, parte das colônias foi utilizada para fazer o inóculo.

O inóculo microbiano foi padronizado antes do uso, conforme descrito na Farmacopéia Brasileira IV edição (1988). A suspensão foi preparada com solução salina estéril de modo a obter a transmitância de 85%, no comprimento de onda de 625 nm, em espectrofotômetro, a fim de obter-se uma concentração final de 10^6 UFC/mL. Para realização do ensaio foi adicionado 1 mL de suspensão produzida em cada 100 mL de meio de superfície.

3.4 Ensaio Microbiológico por Difusão em Ágar

Para esse ensaio foi utilizada a técnica dos cilindros ou *template*, adaptada a partir da Farmacopéia Brasileira (1988), para avaliação da atividade antimicrobiana de antibióticos. Nessa técnica é necessária a preparação de uma camada base e uma camada de superfície de meio de cultura sobre a qual são colocados os cilindros.

A camada base foi preparada através da adição de 20 mL de meio de cultura específico para a bactéria em teste, colocado nas placas de Petri. Após o endurecimento do ágar, as placas serão tampadas.

Para preparar a camada de superfície será adicionado 1ml do inóculo em 100 mL do meio de cultura indicado estando este a uma temperatura entre 48 a 50 °C. Feito isso, um erlenmeyer contendo a mistura será agitada por rotação, para obter uma suspensão homogênea, em seguida foram adicionados 5 mL do meio inoculado, em cada placa de Petri, contendo a camada base não inoculada. A camada de superfície será espalhada uniformemente e as placas foram tampadas permanecendo em descanso para permitir seu endurecimento sobre uma superfície plana. Após o endurecimento do meio, foram colocados seis cilindros de aço inoxidável, com diâmetro externo de $8 \pm 0,1$ mm, diâmetro interno de $6 \pm 0,1$ mm e comprimento de $10 \pm 0,1$ mm, sobre a superfície do ágar inoculado, por placa de 100 x 20 mm de diâmetro.

O ensaio foi feito com interpolação em curva de 5 x 1, no qual em cinco cilindros foram adicionados 100 µL de cada extrato produzido, na mesma concentração, e no último a solução de controle positivo. Para o controle negativo foi utilizada uma placa de Petri com 5 cilindros nos quais foram colocados os solventes utilizados para a produção dos extratos. O ensaio foi realizado em quintuplicata.

As placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 30 °C durante 24 horas nas análises com fungos.

Após o período de incubação, a leitura dos testes foi realizada medindo o diâmetro dos halos de inibição ao redor do cilindro com o auxílio de um paquímetro digital. Foi considerada como possuidora de atividade antimicrobiana, aquela concentração do extrato que quando aplicada sobre o meio de cultura, contendo a suspensão do microrganismo, apresentou um halo de inibição do crescimento microbiano, caracterizado por uma zona de clareamento, igual ou superior a 10 mm de diâmetro.

3.5 Ensaio Microbiológico por Microdiluição

Para realização da microdiluição foram utilizadas as mesmas cepas citadas acima. E o inoculo fúngico foi padronizado, do mesmo modo descrito acima.

O ensaio microbiológico foi realizado pela técnica de microdiluição baseada na técnica descrita por Castro e Lima (2010), onde inicialmente foram distribuídos 100 µL de caldo específico para o microorganismo em teste nos orifícios das microplacas, contendo 96 cavidades. Em seguida, foram distribuídos 100 µL do extrato vegetal em teste e realizadas diluições seriadas a partir da retirada de uma alíquota de 100 µL da cavidade mais concentrada para a cavidade sucessora. Nos orifícios de cada coluna foram dispensadas uma alíquota de 10 µL do inoculo correspondente a cada cepa ensaiada. Os ensaios foram desenvolvidos em triplicata. Como controle negativo foi utilizado uma alíquota de 100 µL do solvente usado na preparação do extrato e como controle positivo a mesma quantidade do antifúngico nistatina. As microplacas foram incubadas a 25° C

O crescimento fúngico foi indicado pela adição de 10µl da solução aquosa de resazurina a 0,01%, com incubação a $25 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Os fungos não viáveis foram reduzidos da coloração vermelha para a azul. A MIC foi definida como a menor concentração que inibiu o crescimento fúngico visualizado pela mudança de coloração produzida pela resazurina.

4. DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

Não foi observada nenhuma atividade antimicrobiana nos testes de difusão em ágar, com os extratos testados por essa técnica.

Os resultados da avaliação antimicrobiana, pela técnica da microdiluição, com os extratos hidroalcóolicos testados encontram-se na tabela 1, demonstrando que *C. campestris* possui atividade antimicrobiana em diferentes concentrações de extratos testados, se destacando que uma significativa parte dos testes foram positivos.

TABELA 1. Atividade antimicrobiana de *Croton campestris* ST. Hill, pela técnica de microdiluição.

Extratos Hidroalcóolicos	<i>C. albicans</i> µL/µL	<i>C. parapsilosis</i> µL/µL	<i>C. krusei</i> µL/µL	<i>C. guilliermondii</i> µL/µL
Extrato 1	25	25	100	25
Extrato 2	25	100	N/A	25
Extrato 3	25	25	N/A	50
Extrato 4	N/A	25	N/A	100
Extrato 5	N/A	N/A	N/A	N/A

*N/A: não houve atividade

O extrato 1 apresentou atividade antimicrobiana na concentração de 25µL/µL para as cepas de *Candida albicans*, *Candida parapsilosis* e *Candida guilliermondii* e 100µL/µL para *Candida krusei*.

A atividade antimicrobiana apresentada no extrato 2 para as cepas de *Candida albicans* e *Candida guilliermondii* ocorreu na concentração de 25µL/µL, no entanto, a atividade antimicrobiana para *Candida parapsilosis* foi obtida com a concentração de 100µL/µL. Não foi verificado para esse extrato nenhuma atividade frente a *Candida krusei*.

No extrato 3 na concentração de 25µL/µL a atividade antimicrobiana apresentada foi para *Candida albicans* e *Candida parapsilosis*, porém para *Candida guilliermondii* essa atividade foi observada na concentração de 50µL/µL; não houve atividade para *Candida krusei* em nenhuma concentração do extrato.

As cepas de *Candida albicans* e *Candida krusei* foram resistentes ao extrato 4, a *Candida parapsilosis* quando submetida a concentração 25µL/µL desse extrato foi inibida. Na concentração de 100µL/µL ocorreu atividade antimicrobiana frente à cepa de *Candida guilliermondii*.

Não foram apresentadas atividades antimicrobianas referente ao extrato 5 em relação as cepas de cândidas em estudo.

Segundo Santos *et al.*(2010) o método de extração a base de hexano possibilitou um ensaio positivo em relação à atividade antimicrobiana da *C. campestris*. A extração de *C.campestris* feita a partir de hexano produziu melhor atividade antifúngica frente aos microorganismos testados. Por se tratar de um composto apolar o hexano possibilita melhor extração dos compostos presentes na *C. campestris*, sobretudo, por seus compostos serem também apolares (flavonóis, taninos, terpenos).

5. CONCLUSÃO

A pesquisa da avaliação da atividade antimicrobiana da *C. campestris* resulta na possibilidade de desenvolvimento de novos antimicrobianos, pois a atividade dos extratos obtidos da planta frente às cepas de *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* e *C. guilliermondii* foram eficazes. Entretanto outras formas de obtenção de extratos faz-se necessário na possibilidade de obter melhores resultados, visto que nesse estudo a metodologia de difusão em ágar não apresentou nenhum resultado positivo.

ABSTRACT

The *Croton campestris* ST. Hill is a medicinal plant that has a remarkable potential which could enable the production of new herbal medicines to combat resistant pathogenic microorganisms. This study evaluated the antimicrobial activity of *C. campestris* against the strains of *C. albicans*, *C. parapsilosis*, *C. krusei* and *C. guilliermondii* In the production of the hydroalcoholic extracts was used peels *C. campestris* ST. Hill which were placed in Kraft paper bags and dried in an oven with circulating air and renewal, the temperature of 40 ° C. The hydroalcoholic extracts were obtained by the method of soaking in different concentrations of water: alcohol, to obtain extracts from five different concentration gradients. The antimicrobial activity assays were performed using screening microbiological techniques using agar diffusion and microdilution. Antimicrobial activity was observed only by a microdilution technique with candid strains: *Candida albicans* (ATCC 18804), *Candida tropicalis* (ATCC13803), *Candida krusei* (ATCC 34135), *Candida parapsilosis* (ATCC 22019) e *Candida guilliermondii* (ATCC 6260).

KEYWORDS: *Croton campestris* ST.Hill, antimicrobial activity, agar diffusion, microdilution.

6. REFERÊNCIAS

- AGRA, M. F.; FREITAS, P. F.; FILHO, J. M. B.; Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.17, n.1: 114-140, 2007;
- AGRA, M. F.; SILVA, K. N.; BASILIO, I. J. L.; FREITAS, P. F.; FILHO, J. M. B.; Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.18, n.3, p.472-508, 2008;
- BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006;
- CARVALHO, A. C. B.; BALBINO, E. E.; MACIEL, A; PERFEITO, J. P. S. Situação de registro de medicamentos fitoterápicos no Brasil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v. 18, n. 2, p.314-319, 2008;
- CASTRO, R. D.; LIMA, E. O. **Atividade antifúngica dos óleos essenciais de sassafrás (*Ocotea odorifera* Vell.) e alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) sobre o gênero *Candida***. Revista Brasileira Plantas Medicinais, v.13, n.2, 2011;
- DANTAS, I. C. **O Raizeiro**. 1 ed. Campina Grande: Eduerp, 2007;
FARMACOPÉIA BRASILEIRA. 4 ed. 1988;
- FREITAS, A.; **Estrutura de mercado do segmento de fitoterápicos no contexto atual da indústria farmacêutica brasileira**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007;
MACEDO, E. V.; GEMAL, A. L. A produção de fitomedicamentos e a política nacional de plantas medicianais e fitoterápicos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**.v. 90, n.4: p.290-297, 2009;
- MEDEIROS, D.; VALLE, L.S.; ALVES, R.J.V. Euphorbiaceae Nativas de Cerrado e Campo Rupestre da Serra de São José, Minas Gerais, Brasil. **Arquivos do Museu Nacional, Rio de Janeiro**, v.66, n.2, p.323-349, 2008;
- NIERO, R.; Fármacos, fitofármacos e fitoterápicos: Abordagem econômica e de mercado. In: BRESOLIN; T. M. B.; CECHINEI FILHO, V.; **Fármacos e Medicamentos: Uma abordagem multidisciplinar**. 1 ed. São Paulo: Santos,Gen. , 2010. p.2-3 ;
- OLIVEIRA JUNIOR, S.R.; CONCEIÇÃO, G.M. Espécies vegetais nativas do cerrado utilizadas como medicinais pela comunidade Brejinho, Caxias, Maranhão, Brasil. **Cadernos de Geociências**, v.7, n.2, 2010;
- OSTROSKY, E. A.; MIZUMOTO, M. K.; LIMA, M. E. L.; KANEKO, T. M.; NISHIKAWA, S. O.; FREITAS, B. R. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**. v.18, n.2, p.301-307, 2008;
- SANTOS, K. K.A.; MATIAS, E.F.F.; ALMEIDA, T.S.; COSTA, J.G.M.; COUTINHO, H.D.M. Atividade antifúngica de extratos vegetais e animais da região do Cariri. **Cadernos de cultura e ciência**, v.1, n.2, 2010;

SANTOS, P.M.L.; SCHRIPSEMA, J. R.; KUSTER, M. Flavonóides O-glicosilados de *Croton campestris* St. Hill (Euphorbiaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.4, p.321-325, 2005.