

CARACTERIZAÇÃO FÍSICO-QUÍMICA, PERFIL FITOQUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E CITOTOXICIDADE DE *Maytenus ilicifolia*: INSIGHTS FARMACOLÓGICOS

PHYSICOCHEMICAL CHARACTERIZATION, PHYTOCHEMICAL PROFILE AND EVALUATION OF ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND CYTOTOXICITY OF *Maytenus ilicifolia*: PHARMACOLOGICAL INSIGHTS

Francisco Iuri da Silva Martins¹
Marcelo Vitor de Paiva Amorim²
Luanne Eugênia Nunes³

RESUMO

A utilização de plantas medicinais na terapia antimicrobiana remonta à Antiguidade, quando o conhecimento empírico era a principal base para o tratamento de doenças. Diante do crescente avanço da resistência antimicrobiana, este estudo teve como objetivo investigar as propriedades bioativas e o potencial farmacológico de *Maytenus ilicifolia*, visando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas a partir de produtos naturais. Para isso, folhas e caules da planta foram submetidos à extração etanólica por maceração, seguida da caracterização qualitativa dos metabólitos, determinação do perfil químico, quantificação de flavonoides totais e avaliação *in silico* da atividade antimicrobiana de 10 fitoconstituintes frente às enzimas KPC-2, NDM-1, OXA-48 e PBP2a. Também foram investigadas as atividades antimicrobiana *in vitro*, por microdiluição, macrodiluição, difusão em disco e poço cavidade, bem como investigou-se as propriedades farmacocinéticas e de biodisponibilidade oral dos compostos e a citotoxicidade dos extratos por ensaio de hemólise. Os extratos apresentaram taninos, flavonoides, cumarinas e saponinas, confirmados pelo padrão químico, sendo o extrato E1 o que apresentou maior teor de flavonoides. O ácido málico e o ácido cítrico destacaram-se como inibidores promissores das enzimas-alvo, com perfis farmacocinéticos favoráveis. Os extratos mostraram atividade antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (ATCC 33591) e *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 70063). Além disso, apresentaram baixa atividade hemolítica, sugerindo segurança preliminar para aprofundamento da investigação terapêutica. Dessa forma, os achados reforçam o potencial de *Maytenus ilicifolia* como fonte promissora de compostos antimicrobianos naturais e fornecem subsídios importantes para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras voltadas à contenção de infecções causadas por bactérias.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, Flavonoides, Simulação de acoplamento molecular, Toxicidade.

ABSTRACT

The use of medicinal plants in antimicrobial therapy dates back to ancient times, when empirical knowledge was the main basis for the treatment of diseases. Given the increasing advance of antimicrobial resistance, this study aimed to investigate the bioactive properties and pharmacological potential of *Maytenus ilicifolia*, aiming at the development of new therapeutic approaches from natural products. For this purpose, leaves and stems of the plant were subjected to ethanolic extraction by maceration, followed by qualitative characterization of metabolites, determination of the chemical profile, quantification of total flavonoids and *in silico* evaluation of the antimicrobial activity of 10 phytoconstituents against the enzymes KPC-2, NDM-1, OXA-48 and PBP2a. The *in vitro* antimicrobial activities were also investigated by microdilution, macrodilution, disk diffusion and well-diffusion, as well as the pharmacokinetic and oral bioavailability properties of the compounds and the cytotoxicity of the extracts by hemolysis assay. The extracts presented tannins, flavonoids, coumarins and saponins, confirmed by the chemical standard, with extract E1 presenting the highest flavonoid content. Malic acid and citric acid stood out as promising inhibitors of the target enzymes, with favorable pharmacokinetic profiles. The extracts showed antimicrobial activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (ATCC 33591) and *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 70063). In addition, they presented low hemolytic activity, suggesting preliminary safety for further therapeutic investigation. Thus, the findings reinforce the potential of *Maytenus ilicifolia* as a promising source of natural antimicrobial compounds and provide important support for the development of innovative therapeutic strategies aimed at containing infections caused by bacteria.

Keywords: *Staphylococcus aureus*, Flavonoids, Molecular docking simulation, Toxicity.

¹ Graduando em Farmácia pela Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. Email: iurimartins@aluno.unilab.edu.br

² Docente do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. Email: marcelo.amorim@unilab.edu.br

³ Docente do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade da Integração Internacional da Lusofonia Afro-Brasileira. Email: luanne.eugenia@unilab.edu.br

1. INTRODUÇÃO

Os antimicrobianos são substâncias naturais, sintéticas ou semissintéticas capazes de inibir o crescimento e o desenvolvimento de microrganismos. Entre eles, os antibióticos destacam-se como um dos grupos mais amplamente comercializados no mundo, os quais podem ser classificados em bacteriostáticos, quando impedem a multiplicação bacteriana, ou bactericidas, quando eliminam as bactérias. Até os anos 2000, uma série de antibióticos foi descoberta e introduzida no mercado, incluindo penicilinas, β -lactâmicos, aminoglicosídeos, tetraciclina, macrolídeos, peptídeos, fluoroquinolonas e outros. No entanto, desde então, observou-se uma redução significativa na descoberta de novos antibióticos, enquanto a incidência de resistência bacteriana aumentou consideravelmente (Pereira; Andrade; Abreu, 2021).

A resistência microbiana refere-se à capacidade dos microrganismos de sobreviver e se multiplicar mesmo na presença de antimicrobianos que antes eram eficazes contra eles. Esse fenômeno pode ocorrer devido a mutações espontâneas, transdução viral ou seleção natural, sendo frequentemente impulsionado pelo uso indiscriminado e inadequado de antibióticos (Jian *et al.*, 2021). Até o século XX, a resistência bacteriana era majoritariamente associada ao ambiente hospitalar. No entanto, a partir do século XXI, sua disseminação passou a ser observada em diversos setores da sociedade, reforçando o conceito de Saúde Única (do inglês *One Health*), que integra a saúde humana, animal e ambiental (Aslam *et al.*, 2024).

O crescimento acelerado da resistência bacteriana compromete a eficácia dos tratamentos disponíveis e eleva significativamente os custos associados às terapias antimicrobianas. Diante desse cenário crítico, torna-se essencial investir em estratégias terapêuticas inovadoras. Os produtos naturais têm se destacado como alternativas promissoras, capazes de potencializar a ação de antibióticos existentes e reduzir a dependência desses fármacos (Khare *et al.*, 2021). Reconhecendo a gravidade do problema, a Organização Mundial da Saúde (OMS) declarou a resistência bacteriana uma prioridade global, incentivando a busca por novos antimicrobianos e abordagens que atuem não apenas na eliminação das bactérias, mas também na redução de sua virulência e capacidade de proliferação (Silva *et al.*, 2022).

A utilização de plantas medicinais na terapia antimicrobiana remonta à Antiguidade, quando o conhecimento empírico era a principal base para o tratamento de doenças. Atualmente, a fitoterapia, que envolve o uso de plantas medicinais sem o isolamento de princípios ativos, continua sendo amplamente empregada. No Brasil, os produtos fitoterápicos são amplamente utilizados pela população, muitas vezes sob a percepção de que possuem menos efeitos adversos do que os medicamentos sintéticos. No entanto, essa crença

nem sempre se confirma, uma vez que algumas plantas contêm compostos potencialmente tóxicos que podem causar danos à saúde. Diante disso, torna-se essencial a realização de estudos que avaliem a toxicidade dos produtos fitoterápicos amplamente utilizados no país (Badke *et al.*, 2019).

A *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek tem se destacado em pesquisas científicas devido às suas múltiplas atividades terapêuticas, especialmente no tratamento de gastrite, úlceras, indigestão, dispepsia, hiperacidez e gastralgias hiperclorídricas. Essa ampla aplicação está relacionada à presença de metabólitos secundários de interesse farmacêutico, os quais são responsáveis por suas propriedades bioativas (Colacite, 2015; Elmaidomy *et al.*, 2022). Considerando a crescente valorização das plantas medicinais como alternativas terapêuticas, especialmente diante do aumento da resistência bacteriana aos antibióticos convencionais, este estudo propõe-se a investigar as propriedades bioativas e o potencial farmacológico de *M. ilicifolia*, visando contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em produtos naturais para o combate de infecções bacterianas.

2. MATERIAL E MÉTODOS

2.1 Material botânico e preparação dos extratos

Aproximadamente 10g de folhas e caules de *Maytenus ilicifolia* da marca Bem Estar® (E1) e 30g de folhas da mesma espécie da marca Kampo de Ervas® (E2) foram adquiridos no comércio de Redenção-CE. Para o preparo dos extratos, os materiais vegetais foram submetidos à maceração em solução etanólica a 95%, utilizando uma proporção de 1:7 (p/v) para E1 e 1:6,7 (p/v) para E2, durante 10 dias.

2.2 Screening fitoquímico

Foi realizada uma análise fitoquímica qualitativa das folhas e caules de *Maytenus ilicifolia* para identificar compostos como taninos, flavonoides, esteroides, saponinas, cumarinas e alcaloides. Taninos foram detectados por precipitação com sais de ferro; flavonoides, por reações específicas como Shinoda e cloreto de alumínio; saponinas, pela formação de espuma persistente; cumarinas, por fluorescência; e alcaloides, por precipitação com os reagentes de Bouchard, Dragendorff e Mayer (Costa, 1994; Dominguez, 1973; Simões *et al.*, 2004).

2.3 Caracterização do padrão químico por espectrofotometria UV-Vis

Para a realização do ensaio, os extratos secos foram pesados e diluídos em uma solução composta por 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), 0,5 mL de Tween 80 e volume final ajustado para 10 mL com água destilada, obtendo-se uma concentração final de 1.024 µg/mL. A análise foi conduzida em espectrofotômetro UV-Vis, com varredura no intervalo de 200 a 800 nm e leitura registrada a cada 1 nm. Ainda, utilizou-se a solução diluente como branco. Os valores de absorbância foram coletados, e as figuras foram elaboradas utilizando o *software GraphPad Prism*, versão 9.5 (Reis *et al.*, 2025).

2.4 Determinação de flavonoides totais

A quantificação dos flavonoides totais foi realizada com base no método descrito pela ABNT (2021), com adaptações. A metodologia fundamenta-se na formação de um complexo colorido entre os flavonoides, previamente solubilizados em metanol, e íons alumínio (Al^{3+}), cuja absorção máxima ocorre próxima a 425 nm. Para a análise, cerca de 100 mg da amostra seca foram pesados e transferidos para um balão volumétrico de 10 mL, sendo o volume completado com metanol P.A.

Uma curva de calibração foi construída a partir de cinco soluções padrão de quercetina, com concentrações variando entre 30 e 90 µg/mL, preparadas a partir de uma solução-mãe de quercetina a 300 mg/L. A relação entre as concentrações e os valores de absorbância obtidos permitiu a geração de uma equação linear, utilizada para o cálculo da concentração de flavonoides nas amostras testadas. A partir dessa equação, foi possível estimar o teor de flavonoides por meio da seguinte fórmula (Equação I):

$$(I) CF = \frac{W * V_b}{m * V_a} \times 10$$

CF = Compostos flavonoides, equivalente em mg de quercetina/10g da amostra; W = Concentração (mg) de flavonoides expressos em quercetina, obtido da curva de calibração; V_b = Volume do balão volumétrico utilizado na diluição inicial, em mL; V_a = Volume da alíquota adicionada ao tubo de ensaio, em mL; m = massa da amostra, em g; 10 = fator de conversão para mg/10g.

Além disso, o teste t de Student foi aplicado, a fim de verificar a existência de diferenças estatisticamente significativas entre as médias dos teores de flavonoides dos extratos de *Maytenus ilicifolia*, no qual considerou-se um nível de significância de $p \leq 0,05$.

2.5 Atividade antimicrobiana

2.5.1 Atividade antimicrobiana *in silico*

A atividade antimicrobiana *in silico* foi avaliada utilizando 10 metabólitos secundários descritos por Moura *et al.* (2021), com alvo nas proteínas KPC-2 (PDB: 5UJ4), NDM-1 (PDB: 5ZGZ), OXA-48 (PDB: 6P98) e PBP2a (PDB: 3ZFZ), cujas estruturas foram obtidas no *Protein Data Bank* (PDB, c2025). As estruturas dos compostos foram coletadas em 2D nos bancos *ChemSpider* (ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY, c2025) e *PubChem* (NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION, c2025), convertidas para 3D, protonadas, ajustadas para pH 7,4, com energia minimizada e salvas em formato PDB. No *AutoDockTools*, foram adicionadas cargas de Gasteiger, identificadas as ligações rotativas e os arquivos convertidos para o formato PDBQT. O mesmo procedimento foi aplicado aos inibidores das proteínas.

As proteínas foram preparadas com remoção de água e cofatores, adição de hidrogênios e exclusão dos ligantes cocrystalizados. As áreas de *docking* foram definidas com base nos sítios ativos, com as seguintes coordenadas: KPC-2 (X=21,885; Y=14,678; Z=14,433), NDM-1 (X=-2,022; Y=-7,864; Z=-22,915), OXA-48 (X=5,387; Y=-21,577; Z=1,867) e PBP2a (X=26,436; Y=28,199; Z=87,44). A validação do protocolo foi realizada via *redocking* dos ligantes cocrystalizados no *AutoDock Vina*, com análise de RMSD no *Discovery Studio*. Com a metodologia validada, os ensaios de *docking* foram realizados, registrando-se as energias de ligação (kcal/mol) e visualizando-se as conformações mais favoráveis para análise das interações no sítio ativo. Além disso, a eficiência do ligante foi avaliada pela equação (II), conforme realizado no estudo de Fatoki *et al.* (2024).

$$(II) LE = \frac{-\Delta G}{HA}$$

ΔG = afinidade de ligação obtida; HA = número de átomos (não hidrogênios) do ligante.

Por fim, aplicou-se a ANOVA *two-way* seguida do teste *post hoc* de Tukey ($p \leq 0,05$) para identificar diferenças significativas entre as médias de eficiência dos ligantes.

2.5.2 Determinação da Concentração Inibitória Mínima

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada por meio dos métodos de microdiluição e macrodiluição em caldo, disco-difusão e difusão em poço-cavidade, conforme as diretrizes do *Clinical and Laboratory Standards Institute* – CLSI (2024), com modificações. As seguintes cepas bacterianas foram utilizadas no presente estudo: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e ATCC 33591, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas aeruginosa* PA01, *Pseudomonas*

aeruginosa PA23, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063, ATCC BAA1705, ATCC BAA2146 e ATCC BAA2524.

Inicialmente, os extratos foram secos utilizando a técnica de drop-casting, conforme descrito por Pavinatto, Soares e Torres (2022). Esse resíduo seco foi então solubilizado em uma solução contendo 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO), 0,5 mL de Tween 80, com volume final ajustado para 10 mL com água destilada estéril, atingindo uma concentração conhecida. A solução foi esterilizada por filtração em membrana de 0,22 µm e utilizada para preparações subsequentes. Foram realizadas diluições seriadas em solução salina estéril para obtenção das seguintes concentrações: 1.024, 512, 256, 128, 64 e 32 µg/mL, padronizadas para todos os métodos empregados.

Para o ensaio de microdiluição, utilizou-se microplacas estéreis de 96 poços contendo caldo Mueller-Hinton. O inóculo bacteriano foi preparado a partir de culturas puras incubadas por 18 a 24 horas (*overnight*), ajustadas à turbidez equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland (aproximadamente $1,5 \times 10^8$ UFC/mL). Posteriormente, foi realizada uma diluição para atingir a concentração final de 5×10^5 UFC/mL em cada poço. Em triplicata, os extratos nas diferentes concentrações foram adicionados às microplacas, seguidos do inóculo bacteriano. As placas foram incubadas a 35 ± 2 °C por 16 a 20 horas. A leitura foi realizada visualmente, com auxílio de uma solução de resazurina a 0,01%.

Na metodologia de macrodiluição, tubos estéreis contendo 2 mL de caldo Mueller-Hinton foram utilizados. A cada tubo foi adicionado 2 mL do extrato de modo a obter as concentrações previamente mencionadas, atingindo assim o volume final de 4 mL. O inóculo bacteriano foi preparado da mesma forma que na microdiluição, com diluição final para 5×10^6 UFC/mL por tubo. Os tubos foram incubados a 35 ± 2 °C por 16 a 20 horas. A leitura foi feita por inspeção visual da turbidez.

Nos métodos de difusão, as placas de Petri contendo ágar Mueller-Hinton foram inoculadas com suspensão bacteriana em *overnight* padronizada a 0,5 da escala de McFarland, com diluição final para 5×10^6 UFC/mL, utilizando-se um swab estéril para garantir a cobertura uniforme da superfície. No ensaio de disco-difusão, discos estéreis de 6 mm de diâmetro foram embebidos com 20 µL dos extratos em diferentes concentrações e aplicados sobre a superfície das placas. Para o ensaio de difusão em poço-cavidade, foram utilizados poços com 10 mm de diâmetro, feitos com auxílio de ponteiros estéreis, e preenchidos com 100 µL dos extratos testados.

As placas foram incubadas a 35 ± 2 °C por 16 a 20 horas. Após a incubação, os halos de inibição foram medidos com régua milimetrada. Como controle negativo, utilizou-se

a solução veículo (DMSO/Tween 80/água) sem extrato, a fim de verificar a interferência dos solventes no crescimento bacteriano.

2.6 Insights Farmacológicos

Para prever *in silico* parâmetros farmacocinéticos e de biodisponibilidade oral dos 10 metabólitos secundários, utilizou-se o *SwissADME* (<http://www.swissadme.ch/index.php>), conforme demonstrado no trabalho de Akter *et al.* (2024).

2.7 Atividade Citotóxica

A citotoxicidade das folhas e caules de *Maytenus ilicifolia* foi avaliada por meio de um ensaio com hemácias de carneiro, conforme metodologia adaptada de Sousa *et al.* (2022). As hemácias, preparadas em suspensão a 2% em NaCl 0,9%, foram incubadas com extratos nas concentrações de 50, 100, 200 e 400 µg/mL por 1 hora sob agitação. Após centrifugação, a liberação de hemoglobina foi medida por espectrofotometria a 541 nm, indicando lise celular. Água destilada e solução salina foram utilizados como controles positivo e negativo, respectivamente. Cada análise foi realizada em triplicata, e a porcentagem de hemólise foi determinada por meio da equação III.

$$(III) \% \text{ de hemólise} = \frac{ABS_E - ABS_B}{ABS_{CP} - ABS_B} \times 100$$

ABS_E = Absorbância do extrato; ABS_B = Absorbância do branco; ABS_{CP} = Absorbância do controle positivo; 100 = fator de correção para %.

A citotoxicidade dos extratos foi classificada com base no percentual de hemólise: baixa (<40%), moderada (41–80%) e alta (>80%) segundo Sousa *et al.* (2022). A análise estatística foi realizada por One-Way ANOVA, seguida do teste de *Tukey*, com nível de significância de $p \leq 0,05$.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

O presente estudo teve como objetivo investigar as propriedades bioativas e o potencial farmacológico de *Maytenus ilicifolia*, de forma a contribuir para o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas baseadas em produtos naturais para o combate a infecções bacterianas. Inicialmente, é importante destacar que *M. ilicifolia* é uma planta medicinal amplamente reconhecida por seus benefícios à saúde humana, sendo empregada como fitoterápico e incluída na Relação Nacional de Medicamentos. Atualmente, está disponível em

diversas formas farmacêuticas, como cápsulas, emulsões, soluções orais e tinturas (Meirelles *et al.*, 2022).

De acordo com Aboud *et al.* (2024), as plantas sintetizam metabólitos secundários como parte de seus mecanismos de defesa contra estresses bióticos e abióticos. Dentre os principais compostos desse grupo, destacam-se os alcaloides, flavonoides, terpenoides, fenóis e saponinas. Esses metabólitos apresentam diversas atividades biológicas de interesse farmacêutico, sendo essenciais para o desenvolvimento de novos fármacos. Estudos já demonstraram propriedades promissoras desses metabólicos, como ações antibacteriana, anticancerígena, antidiabética, anti-inflamatória, antioxidante, antiviral, citotóxica e hipoglicemiante (Hasnat *et al.*, 2024).

Neste estudo, foram aplicados diferentes testes para a detecção dos metabólitos citados anteriormente. Os resultados indicaram a presença de taninos, flavonoides, saponinas e cumarinas em ambos os extratos. Em contraste, os testes para alcaloides não indicaram a presença desses compostos em nenhuma das amostras analisadas, o que diverge dos achados de Meirelles *et al.* (2022), que relataram a presença desse metabólito, juntamente com os demais compostos investigados, na composição desta espécie botânica (Tabela 1). Essa discrepância pode estar relacionada à sazonalidade, um fator que influencia significativamente o teor de fitoconstituintes das plantas, conforme demonstrado no estudo de Claro *et al.* (2024).

Tabela 1. *Screening* fitoquímico dos extratos das folhas e caules (E1) e folhas (E2) da *Maytenus ilicifolia*.

Metabólicos	Teste	E1	E2
Taninos	Cloreto férrico	+	+
	Shinoda	+	+
Flavonoides	Cloreto de alumínio	+	+
	Pew	+	+
	Taubouk	+	+
Saponinas	Formação de espuma	+	+
Cumarinas	365nm	+	+
	Dragendorf	-	-
Alcaloides	Mayer	-	-
	Bouchard	-	-

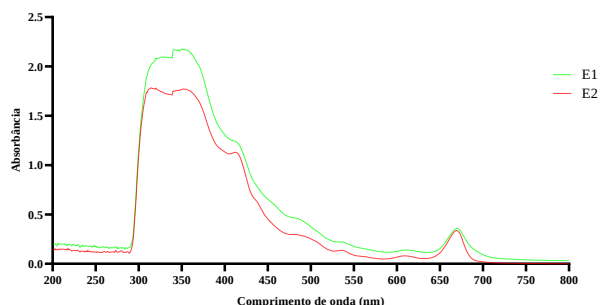
Legenda: + = detectado; - = não detectado.

Fonte: Autoria própria, 2025.

Os perfis químicos obtidos por espectrofotometria UV-Vis dos extratos etanólicos foram semelhantes (Figura 1). No entanto, o extrato E1 apresentou maior intensidade de absorção, sugerindo uma extração mais eficiente dos metabólitos secundários previamente identificados. Ambos os extratos exibiram um pico intenso na região entre 300 e 500 nm, compatível com a presença de compostos fenólicos como taninos, flavonoides e cumarinas, conforme indicado pelo *screening* fitoquímico (Macêdo, 2015). Além disso, observa-se um pico discreto entre 650 e 700 nm, o qual sugere a presença de pigmentos como a clorofila, que possui

bandas de absorção nas regiões azul e vermelha do espectro visível, com máximo em torno de 680 nm (Streit *et al.*, 2005), refletindo luz verde. Esse achado é corroborado pela coloração esverdeada observada durante a preparação dos extratos secos.

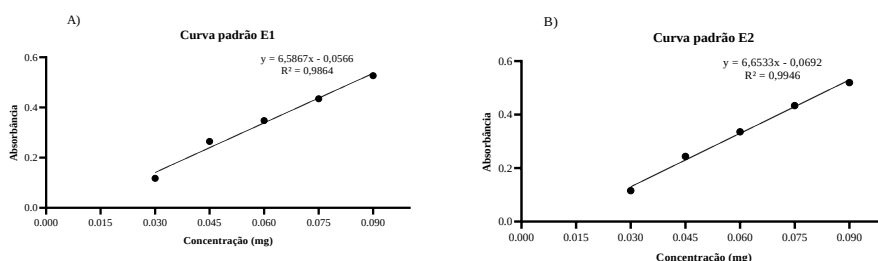
Figura 1. Caracterização do padrão químico por espectrofotometria UV-Vis da amostra de folhas e caules (E1) e folhas (E2) da *Maytenus ilicifolia*.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Dentre os fitoconstituintes analisados, os flavonoides se destacam pelo interesse científico que despertam, principalmente devido à sua reconhecida capacidade de eliminar espécies reativas de oxigênio, atuando como potentes agentes anti-inflamatórios. Além disso, diversos estudos têm atribuído a esse grupo propriedades antimicrobianas, inclusive contra cepas bacterianas resistentes (Pacheco; Peraza; Pinto, 2021). Considerando esses aspectos, o presente estudo investigou o teor de flavonoides totais em ambas as amostras comerciais de *M. ilicifolia*. Para isso, foi elaborada uma curva de calibração para cada amostra com base nas absorvâncias obtidas nos testes de flavonoides totais, conforme ilustrado na Figura 2. Essa curva permitiu a determinação da equação da reta e do coeficiente de correlação (r), que avalia a qualidade do ajuste dos pontos experimentais. Quanto mais próximo de 1 for esse coeficiente, melhor será a reprodutibilidade da técnica.

Figura 2. Curva de calibração por padrão de quercetina da amostra de folhas e caules (A) e folhas (B) da *Maytenus ilicifolia*.



Fonte: Autoria própria, 2025.

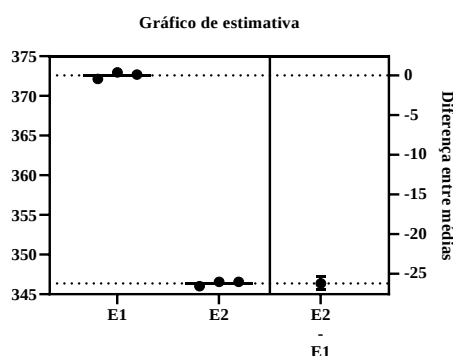
Os resultados da determinação do teor de flavonoides totais, expressos em equivalentes de quercetina por mg de material vegetal seco, estão apresentados na Figura 3. A amostra composta por folhas e caules (E1) apresentou uma média de $372,6 \pm 0,4$ mg/10 g, enquanto a amostra composta por folhas (E2) apresentou $346,4 \pm 0,3$ mg/10 g. A aplicação do teste t de Student revelou uma diferença estatisticamente significativa entre as amostras,

indicando que as folhas e caules de *Maytenus ilicifolia* possuem uma maior concentração de flavonoides totais em comparação a amostra composta somente de folhas ($<0,0001$). Além disso, o teste identificou uma diferença média de $-26,22 \pm 0,3036$ mg/10 g entre as amostras.

O estudo de Bittar *et al.* (2024), que avaliou a atividade antioxidante, anticoagulante, antimicrobiana, citotóxica e o perfil fitoquímico das folhas de *Maytenus ilicifolia*, identificou um teor de flavonoides totais de $351,40 \pm 37,61$ mg/g na fração etanólica do seu extrato. Esse valor é aproximadamente dez vezes superior ao encontrado na fração etanólica composta exclusivamente por folhas (E2) utilizada no presente estudo. No entanto, é importante destacar que os autores utilizaram uma quantidade de material vegetal para extração cerca de 26 vezes maior, além de apresentarem maior variação nos resultados, enquanto o presente estudo se mostrou mais preciso.

Além disso, a diferença nos teores identificados no presente estudo pode ser atribuída a três principais fatores: condições de armazenamento das amostras, sazonalidade e variação na composição das amostras. De acordo com Mariño *et al.* (2019), compostos como os flavonoides são facilmente oxidados por fatores como calor, luz, presença de metais e enzimas, o que pode resultar em variações significativas nos teores, especialmente quando as amostras não são devidamente acondicionadas. Além disso, como mencionado anteriormente, a sazonalidade interfere diretamente na biossíntese de metabólitos secundários – no caso dos flavonoides, sua produção tende a ser mais intensa durante a primavera. Por fim, a diferença na composição das amostras analisadas pode ter contribuído para os resultados observados, entretanto não há estudos específicos comparando os teores de flavonoides entre folhas e caules dessa espécie, o que representa uma limitação para a discussão mais aprofundada dos dados obtidos.

Figura 3. Determinação do teor de flavonoides totais dos extratos folhas e caules (E1) e folhas (E2) da *Maytenus ilicifolia*.



Fonte: Autoria própria, 2025.

Meirelles *et al.* (2022) realizaram um estudo com o objetivo de analisar sistematicamente os aspectos botânicos, usos tradicionais, composição química e formas

farmacêuticas de *Maytenus ilicifolia*, fornecendo uma revisão crítica sobre a planta e seus derivados. Os autores destacam que os principais compostos responsáveis pelas atividades biológicas que sustentam o uso tradicional da espécie são as moléculas fenólicas, em especial os flavonoides e taninos. Diante disso, foram selecionados 10 fitoconstituintes pertencentes a esses grupos, conforme descrito por Moura *et al.* (2021), para previsões *in silico*.

Ainda, considerando o avanço preocupante da resistência bacteriana, o presente estudo avaliou a interação desses compostos presentes na *M. ilicifolia* com enzimas-chave envolvidas na resistência antimicrobiana, a saber: KPC-2, NDM-1, OXA-48 e PBP2a, baseando-se no uso da bioinformática como uma ferramenta estratégica de triagem inicial na identificação de novos compostos com potencial atividade antibacteriana.

Essas enzimas vêm sendo amplamente estudadas devido à sua relevância epidemiológica e à urgência por novas estratégias terapêuticas que as neutralizem. Segundo Tilahun *et al.* (2021), a NDM-1 é a carbapenemase mais prevalente associada à resistência antimicrobiana na Índia, Paquistão e Sri Lanka. Já as Enterobacteriaceae produtoras de KPC são predominantes nos Estados Unidos, Colômbia, Argentina, Grécia e Itália. Enzimas semelhantes à OXA-48, por sua vez, têm sido frequentemente identificadas na Turquia, Malta, Oriente Médio e Norte da África. Além disso, o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), conferida pela expressão da proteína de ligação à penicilina 2a (PBP2a), destaca-se como um dos patógenos multirresistentes mais comuns em ambientes de assistência à saúde em todo o mundo, sendo, inclusive, incluído na lista de prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS) (Chen *et al.*, 2022).

Antes da realização do *docking* com os metabólitos secundários, os coligantes originais de cada enzima foram removidos e, em seguida, submetidos a uma otimização estrutural. Após essa etapa, os coligantes otimizados foram reposicionados nos sítios ativos das proteínas para validar o método utilizado. A sobreposição das estruturas gerou valores de RMSD inferiores a 2 Å, o que demonstra a precisão e a confiabilidade do protocolo de ancoragem adotado, uma vez que, de acordo com Castro-Alvarez, Costa e Vilarrasa (2017), um $\text{RMSD} \leq 2 \text{ Å}$ é considerado adequado para a validação de experimentos de *docking*.

A Tabela 2 e a Figura 4 detalham as interações moleculares observadas na ancoragem dos fitoconstituintes avaliados, juntamente com os inibidores das proteínas-alvo estudadas. Observou-se que a afinidade de ligação dos compostos presentes na *Maytenus ilicifolia* variou entre -14,4 e -5,9 kcal/mol para KPC-2, entre -12,4 e -4,5 kcal/mol para NDM-1, entre -12,3 e 5,6 kcal/mol para OXA-48, e entre -14,3 e -5,6 kcal/mol para PBP2a.

No que se refere à KPC-2, uma serina β -lactamase de classe A, seu sítio ativo hidrolisa β -lactâmicos através da formação de uma acil-enzima covalente. Os principais resíduos de aminoácidos envolvidos no seu sítio ativo incluem Ser130, Lys234, Trp105, Thr235 e Thr237, com a maioria dos compostos estudados formando ao menos uma ligação de hidrogênio com esses resíduos (Tabela 2) (Oselusi *et al.*, 2023).

Em relação à NDM-1, o sítio ativo desta metaloproteína é composto por dois íons Zn^{2+} coordenados pelos aminoácidos His120, His122, Asp124, His189, Cys208 e His250. Observou-se que o ácido málico, a quercetina-3-rutinosídeo-7-ramnosídeo e a apigenina-6-C-glicosídeo-8-C-arabinosídeo estabeleceram ligações de hidrogênio com esses resíduos ativos (Tabela 2) (Valencia *et al.*, 2024).

Para a OXA-48, os resíduos Arg250, Arg214 e Tyr211 compõem o sítio ativo e participaram de quase todas as interações de hidrogênio identificadas neste estudo (Zhang *et al.*, 2022). Por fim, no caso da PBP2a, conforme descrito por Ambade *et al.* (2023), os principais resíduos de aminoácidos envolvidos no sítio ativo incluem Ser403, Lys406, Arg445, Tyr446, Glu447, Ile459, Glu460, Ser462, Asp463 e Asn464, com a maioria dos compostos apresentando interações relevantes com esses aminoácidos (Tabela 2).

Todavia, embora as melhores afinidades de ligação tenham sido associadas a compostos com maior número de átomos pesados (não hidrogênios), a análise da eficiência do ligante, ilustrada na Figura 4A, revelou que os compostos com maior energia de ligação e menor número de átomos apresentaram melhor desempenho, uma vez que os compostos com menor energia de ligação e menor número de átomos apresentaram melhor desempenho, possivelmente por favorecerem interações mais específicas e eficientes com o alvo biológico. No entanto, essa correlação deve ser interpretada com cautela, uma vez que fatores como a distância e a orientação das interações moleculares também influenciam significativamente o perfil de ligação e a seletividade (Fatoki *et al.*, 2024).

Além disso, ao comparar os diferentes compostos testados, observou-se que a maioria não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre si ($p > 0,05$). No entanto, algumas comparações específicas revelaram diferenças significativas, destacando-se especialmente aquelas envolvendo o ácido cítrico e o ácido málico, sugerindo que esses compostos apresentam comportamento mais promissor em relação aos demais (Figura 4B).

Tabela 2. Afinidades de ligação e ligações de hidrogênio dos principais fitoconstituintes da espécie de *Maytenus ilicifolia* e inibidores das enzimas KPC-2, NDM-1, OXA-48 e PBP2a.

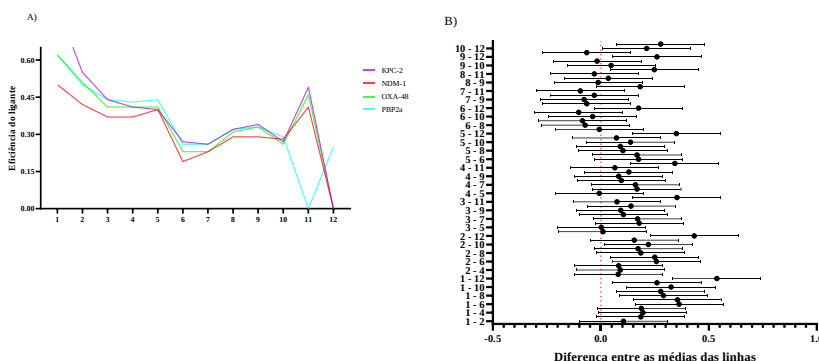
HA	KPC-2	NDM-1	OXA-48	PBP2a
----	-------	-------	--------	-------

ID	Composto		ΔG (kcal/ mol)	H-bond	ΔG (kcal/ mol)	H-bond	ΔG (kcal/ mol)	H-bond	ΔG (kcal/ mol)	H-bond
510	Ácido málico ¹	9	-5,9	Ser70, Ser130	-4,5	Gln123, Asp124, Asn220	-5,6	Thr197, Ala207, Thr209	-5,6	Ser403, Ser462, Thr600
305	Ácido cítrico ¹	13	-7,1	Tpr105, Ser130, Asn132, Thr235	-5,5	Gly219, Ser217	-6,6	Thr209, Trp222, Gln251	-6,5	Ser403, Ser462, Asn464
65231	Epigallocatequina ¹	22	-9,6	Ser130, Asn132, Thr216	-8,1	-	-9,0	Ser70, Arg214, Arg250	-9,6	Ser462, Thr600, Gly640
65230	Epicatequina ¹	21	-8,7	Thr216, Glu276	-7,7	Lys211, Asp212, Lys216, Ser217	-8,6	Ser70, Ser118, Thr209, Arg214	-9,0	Gln521
23550927	Epiafzelequina ¹	20	-8,0	Lys73, Ser130, Cys238	-8,0	Ala165	-8,1	Ser118, Lys208, Thr209, Thr213	-8,7	Ser403, Lys430, Arg445, Ser462
10190763	Quercetina-3- rutinosídeo-7- glicosídeo ²	54	-14,4	Ser70, Ser130, Arg220, Glu276	-10,4	Lys211, Lys216, Ser217, Leu221, Gly222	-12,2	Ser70, Tyr211, Thr213, Arg214	-14,3	Lys430, Thr444, Ser462, Asn464, Gln521
44259176	Quercetina-3- rutinosídeo-7- ramnosídeo ²	53	-13,6	Ser70, Ser130, Asn132, Asn170, Thr216	-12,4	Gln123, Asp124, Lys211	-12,3	Tyr117, Tyr211, Asp245, Arg250	-14,0	Ser403, Thr444, Ser462, Gln521, Arg612, Tyr441, Asn442, Arg445, Asn464, Tyr519, Gln521
25203368	Quercetina-3- glicosídeo ²	33	-10,7	Ser130, Thr216	-9,7	Ala72, Lys211, Asp212, Ser251	-10,2	Ser70, Ser118, Thr209	-10,5	Ser403, Thr444, Ser462, Gln521, Arg612, Tyr441, Asn442, Arg445, Asn464, Tyr519, Gln521
10095180	Kaempferol 7-O- glicosídeo ²	32	-10,9	Ser70, Ser130	-9,2	Lys211, Lys216	-10,6	Thr209, Arg214, Arg250	-10,7	Glu460, Gln521
131750832	Apigenina-6-C- glicosídeo-8-C- arabinosídeo ²	40	-10,8	Ser70, Trp105	-11,1	Ala74, Ser217, His250	-10,3	Thr209, Arg250	-11,7	Ser403, Lys406, Ser462, Asn464
9835049	Avibactam ²		-8,3	Ser70, Lys73, Ser130, Asn132	-6,9	Asp212, Ser217	-7,9	Ser118, Lys208, Thr209, Tyr211, Thr213	-	-
9852981	Ceftarolina ²		-	-	-	-	-	-	-10,9	Ser403, Ser462, Asn464, Gly520, Gln521, Thr600

Legenda: ¹ = ChemSpider; ² = Pubchem.

Fonte: Autores, 2025.

Figura 4. Eficiência dos ligantes frente as enzimas KPC-2, NDM-1, OXA-48 e PBP2a e múltipla comparação dos fitoconstituintes testados.



Legenda: 1 = Ácido málico; 2 = Ácido cítrico; 3 = Epigallocatequina; 4 = Epicatequina; 5 = Epiafzelequina; 6 = Quercetina-3-rutinosídeo-7-glicosídeo; 7 = Quercetina-3-rutinosídeo-7-ramnosídeo; 8 = Quercetina-3-glicosídeo; 9 = Kaempferol 7-O-glicosídeo; 10 = Apigenina-6-C-glicosídeo-8-C-arabinosídeo; 11 = Avibactam; 12 = Ceftarolina.

Fonte: Autores, 2025.

Após a triagem inicial dos compostos presentes no extrato de *Maytenus ilicifolia*, foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) dos extratos frente a diferentes cepas bacterianas, por 4 metodologias, incluindo isolados sensíveis e resistentes, abrangendo tanto bactérias Gram-positivas quanto Gram-negativas, no qual, conforme apresentado na Tabela 3, observou-se que ambos os extratos demonstraram atividade antimicrobiana frente a cepa de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA) (ATCC 33591) e *Klebsiella pneumoniae* sensível (ATCC 70063).

Em consonância com os achados deste estudo, Vargas *et al.* (2020) destacam que a reduzida atividade antimicrobiana de produtos naturais contra bactérias Gram-negativas pode estar relacionada à estrutura complexa da sua membrana externa, caracterizada pela presença de lipopolissacarídeos, proteínas e lipídeos. Essa barreira estrutural dificulta a penetração de compostos bioativos, o que pode explicar a ausência de atividade frente à maioria das cepas Gram-negativas testadas, com exceção da cepa sensível de *K. pneumoniae*.

Além disso, os mesmos autores enfatizam que variações genéticas dentro de uma mesma espécie bacteriana podem resultar em perfis de sensibilidade distintos. Essa observação corrobora os resultados obtidos no presente trabalho, nos quais a cepa sensível de *S. aureus* (ATCC 25923) não apresentou sensibilidade aos extratos, ao passo que a cepa resistente (ATCC 33591) foi inibida (Vargas *et al.*, 2020).

No entanto, diferentemente dos achados do presente estudo, Bittar *et al.* (2024) determinaram a CIM da fração etanólica do extrato de *M. ilicifolia* em 250 µg/mL frente a *S. aureus* sensível e em 500 µg/mL frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Conforme mencionado

anteriormente, tais resultados podem ser atribuídos ao uso de uma quantidade significativamente maior de material botânico disponível para extração, o que pode ter favorecido a uma extração mais eficiente de metabólitos secundários bioativos, uma vez que, sabe-se que a combinação desses compostos é determinante para a atividade antimicrobiana de diversas plantas medicinais, as quais vêm sendo estudadas como potenciais alternativas frente à crescente resistência aos antimicrobianos convencionais (Colacite, 2015).

Tabela 3. Concentração inibitória mínima, por diferentes metodologias, dos extratos folhas e caules (E1) e folhas (E2) da *Maytenus ilicifolia*.

Gam	Microrganismos	Microdiluição		Macrodiluição		Disco-difusão		Poço-cavidade	
		E1	E2	E1	E2	E1	E2	E1	E2
Positivo	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	>1024	>1024	>1024	-	>1024	>1024	>1024	>1024
	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 33591	64	64	-	-	-	-	-	-
	<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	>1024	>1024	-	-	>1024	>1024	>1024	>1024
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	>1024	>1024	>1024	-	>1024	>1024	>1024	>1024
Negativo	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA01	>1024	>1024	-	-	-	-	-	-
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> PA23	-	-	>1024	-	-	-	-	-
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC 70063	64	1024	-	-	-	-	-	-
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA1705	-	-	>1024	-	-	-	>1024	>1024
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA2146	-	-	>1024	-	-	-	>1024	>1024
	<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA2524	-	-	>1024	-	-	-	>1024	>1024

Legenda: As concentrações são dadas em µg/mL.

Fonte: Autores, 2025.

Como mencionado anteriormente, tendo em vista o crescente desenvolvimento de resistência antimicrobiana, o estudo de fitoconstituintes de produtos naturais tem sido rotineiramente impulsionado (Khare *et al.*, 2021). Com isso, estudou-se as propriedades de absorção, distribuição, metabolismo e excreção de 10 fitoconstituintes presentes na *Maytenus ilicifolia*.

De maneira geral, os compostos com menor peso molecular apresentaram melhor absorção gastrointestinal (GI) e maiores índices de biodisponibilidade. Em contraste, os flavonoides glicosilados e os compostos com múltiplas violações das regras de Lipinski demonstraram baixa absorção GI e biodisponibilidade reduzida, provavelmente devido às suas características estruturais desfavoráveis à permeabilidade oral. Nenhum dos compostos avaliados foi capaz de atravessar a barreira hematoencefálica (BHE), o que pode ser considerado vantajoso em formulações destinadas a evitar efeitos no sistema nervoso central. Além disso, apenas alguns compostos apresentaram potencial inibitório da isoforma CYP3A4,

sugerindo um baixo risco de interações medicamentosas associadas ao metabolismo hepático (Tabela 4). Assim, com base nos critérios propostos por Lipinski *et al.* (1997), os cinco primeiros fitoconstituintes analisados mostram-se como os candidatos mais promissores para o desenvolvimento de fármacos.

Tabela 4. *Insights* farmacológicos dos principais fitoconstituintes da espécie de *Maytenus ilicifolia*.

Composto	Peso molecular (g/mol)	cLogP	LogS	Lipinski	Pontuação de biodisponibilidade	Absorção GI	BHE	Pgp	Inibidor do CYP3A4
Ácido málico	134,09	-1,00	0,32	Sim	0,56	Alta	Não	-	Não
Ácido cítrico	192,12	-1,51	0,38	Sim	0,56	Baixa	Não	-	Não
Epigallocatequina	306,27	0,42	-2,08	Sim; 1 violação: NHorOH>5	0,55	Alta	Não	-	Não
Epicatequina	290,27	0,85	-2,22	Sim	0,55	Alta	Não	+	Não
Epiarbutina	274,27	1,20	-2,37	Sim	0,55	Alta	Não	+	Não
Quercetina-3-rutinosídeo-7-glicosídeo	772,66	-3,16	-2,91	Não: 3 violações: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0,17	Baixa	Não	+	Não
Quercetina-3-rutinosídeo-7-ramnosídeo	756,66	-2,39	-3,19	Não: 3 violações: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0,17	Baixa	Não	+	Não
Quercetina-3-glicosídeo	463,3	-0,23	-3,03	Não: 2 violações: NorO>10, NHorOH>5	0,11	Baixa	Não	-	Não
Kaempferol 7-O-glicosídeo	448,38	0,10	-3,18	Não: 2 violações: NorO>10, NHorOH>5	0,17	Baixa	Não	+	Não
Apigenina-6-C-glicosídeo-8-C-arabinosídeo	564,49	-1,54	-2,27	Não: 3 violações: MW>500, NorO>10, NHorOH>5	0,17	Baixa	Não	+	Não

Legenda: HA = número de átomos (não hidrogênios); cLogP = coeficiente de partição octanol / água calculado; LogS = solubilidade da substância em água; GI = gastrointestinal; BHE = barreira hematoencefálica; Pgp = Glicoproteína P.

Fonte: Autores, 2025.

No que se refere à toxicidade de plantas medicinais, Pereira *et al.* (2022) destacam que preparações e medicamentos fitoterápicos devem ser submetidos a testes rigorosos que garantam sua segurança, a fim de evitar danos à saúde dos indivíduos. Esses estudos contribuem para desconstruir a crença popular de que “o natural não faz mal”, evidenciando que muitos fitoterápicos podem, sim, desencadear reações tóxicas.

Diante disso, a Figura 5 apresenta o perfil citotóxico das folhas e caules de *Maytenus ilicifolia*, com base no ensaio de atividade hemolítica. O estudo de Souza *et al.* (2022)

demonstra e classifica, por meio de percentuais, a citotoxicidade dos extratos naturais utilizados como base para esta análise. Evidenciou-se na Figura 5A uma relação concentração-dependência, com aumento progressivo da lise celular em concentrações mais elevadas. Na maior concentração testada (Figura 5B), ambos os extratos (E1 – folhas e caules; E2 – apenas folhas) apresentaram citotoxicidade estatisticamente distinta entre si e em relação aos controles, com valores médios de $25,2 \pm 1,0\%$ (E1) e $38,6 \pm 1,4\%$ (E2) ($p < 0,0001$). Embora ambos permaneçam dentro de um perfil de baixa toxicidade, o E2 apresentou um maior poder citotóxico.

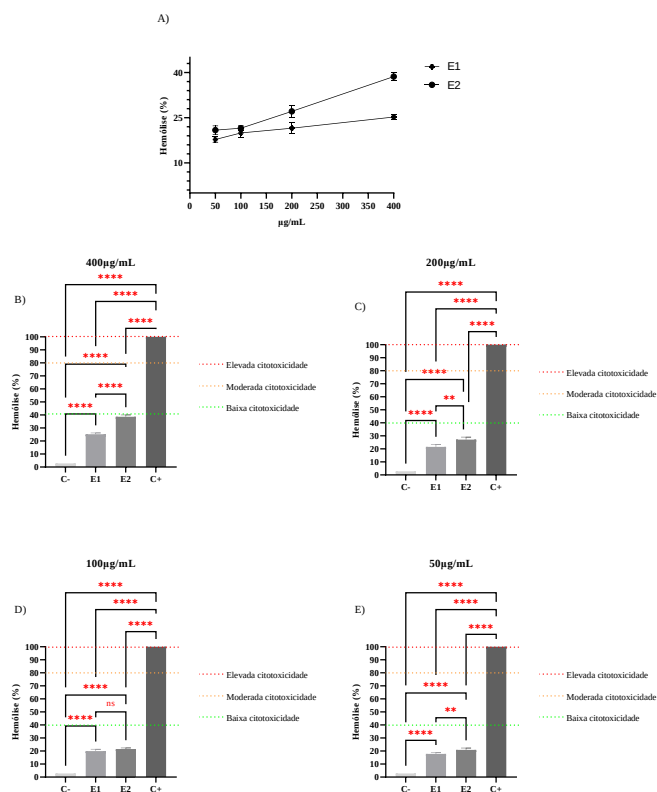
Nas concentrações intermediárias (Figura 5C e 5D), os extratos mantiveram citotoxicidade inferior a 40%. Ainda, observou-se diferença significativa entre E1 e E2 apenas na concentração de 200 $\mu\text{g/mL}$, sugerindo maior atividade citotóxica de E2 ($p < 0,0001$). Já em 100 $\mu\text{g/mL}$, os extratos não diferiram estatisticamente entre si, com médias de $19,9 \pm 1,4\%$ (E1) e $21,5 \pm 0,9\%$ (E2) ($p > 0,05$).

Na menor concentração avaliada (Figura 5E), ambos os extratos seguiram o padrão de baixa toxicidade, com médias de $17,8 \pm 1,0\%$ (E1) e $20,9 \pm 1,4\%$ (E2). A análise estatística confirmou diferenças significativas entre amostras e controles em todas as concentrações testadas ($p < 0,0001$), sugerindo que a amostra E2 tem maior toxicidade.

A presente metodologia baseia-se no princípio de que metabólitos esteroidais, como as saponinas, compostos detectados nas amostras analisadas, podem comprometer a integridade das membranas celulares, especialmente das hemácias. Isso ocorre porque tais substâncias interagem com componentes lipídicos da membrana, como os esteróis (por exemplo, o colesterol), promovendo sua desestabilização e consequente extravasamento de hemoglobina (Souza *et al.*, 2022).

De forma semelhante, o estudo de Bittar *et al.* (2024), que avaliou a citotoxicidade *in vitro* de folhas de *M. ilicifolia* em macrófagos murinos, demonstrou que a fração etanólica apresenta baixa citotoxicidade em concentrações inferiores a 500 $\mu\text{g/mL}$, mostrando que, mesmo em diferentes matrizes celulares, os extratos mostram baixa toxicidade. No entanto, a partir dessa concentração, observou-se um aumento significativo da atividade citotóxica. Assim, embora o ensaio hemolítico com hemácias forneça resultados preliminares, ele se mostrou uma ferramenta eficaz e sensível para a triagem inicial do potencial citotóxico da *M. ilicifolia*, além de permitir a avaliação de concentrações que não foram exploradas no estudo dos referidos autores, contribuindo para a ampliação e complementação dos dados já publicados.

Figura 5. Avaliação da citotoxicidade dos extratos de folhas e caules (E1) e folhas (E2) da *Maytenus ilicifolia*.



4. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos neste estudo indicam que os extratos analisados apresentam atividade antimicrobiana frente às cepas de *Staphylococcus aureus* resistente a metilina e *Klebsiella pneumoniae* sensível, sugerindo potencial aplicação como agentes bioativos. Dentre os compostos majoritários identificados na *Maytenus ilicifolia*, o ácido málico, ácido cítrico e as catequinas destacaram-se quando se observou a eficiência do ligante, enquanto os flavonoides tiveram maiores afinidades de ligação. No entanto, este trabalho apresenta limitações importantes, como a ausência de testes com os compostos isolados.

Portanto, este trabalho contribui para a ampliação do conhecimento acerca dos constituintes bioativos de *M. ilicifolia* e oferece subsídios importantes para futuras investigações voltadas ao desenvolvimento de terapias baseadas em produtos naturais.

REFERÊNCIAS

ABOUD, Nora M. Al *et al.* Unlocking the genetic potential: strategies for enhancing secondary metabolite biosynthesis in plants. **Journal Of The Saudi Society Of Agricultural Sciences**, v. 23, n. 8, p. 542-554, 2024.

AKTER, Nasrin *et al.* Molecular docking, ADME-Tox, DFT and molecular dynamics simulation of butyroyl glucopyranoside derivatives against DNA gyrase inhibitors as antimicrobial agents. **Journal Of Molecular Structure**, v. 1307, 2024.

AMBADE, Shraddha S. *et al.* A Review on Five and Six-Membered Heterocyclic Compounds Targeting the Penicillin-Binding Protein 2 (PBP2A) of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Molecules**, v. 28, n. 20, 2023.

ASLAM, Bilal *et al.* Antibiotic Resistance: one health one world outlook. **Frontiers In Cellular and Infection Microbiology**, v. 14, 2024.

ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE NORMAS TÉCNICAS. ABNT NBR 16956-4:2021 - Apicultura - Própolis - Parte 4: determinação de flavonoides totais. São Paulo: 2021.

BADKE, Marcio Rossato *et al.* Panorama brasileiro dos serviços de plantas medicinais e fitoterápicos. **Revista de Enfermagem da UFSM**, v. 9, 2019.

BITTAR, Vinicius Prado *et al.* Bioactive compounds from the leaves of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek: inhibition of ldl oxidation, glycation, lipid peroxidation, target enzymes, and microbial growth. **Journal Of Ethnopharmacology**, v. 319, p. 117315, 2024.

CASTRO-ALVAREZ, Alejandro; COSTA, Anna; VILARRASA, Jaume. The Performance of Several Docking Programs at Reproducing Protein–Macrolide-Like Crystal Structures. **Molecules**, v. 22, n. 1, 17 jan. 2017.

CLARO, Raquel Oliveira *et al.* Efeitos da Sazonalidade e da Adubação na Composição Química de *Genipa americana* L. **Ensaios e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 28, n. 2, p. 209-217, 2024.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**: supplement M100. 34. ed.: CLSI, 2024.

COLACITE, Jean. Triagem Fitoquímica, Análise Antimicrobiana e Citotóxica e dos Extratos das Plantas: *Schinus terebinthifolia*, *Maytenus ilicifolia* Reissek, *Tabebuia avellaneda*, *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. **Saúde e Pesquisa**, v. 8, n. 3, p. 509–516, 2015.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5. ed. Lisboa Fundação Calouste Gulbenkian, 1994.

CHEN, Yan *et al.* Epidemiology, evolution and cryptic susceptibility of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in China: a whole-genome-based survey. **Clinical Microbiology And Infection**, v. 28, n. 1, p. 85-92, 2022.

DOMINGUEZ, X. A. **Métodos de investigación fitoquímica**. Cidade do México: Editorial Limusa, 1973.

ELMAIDOMY, Abeer H. *et al.* Antimicrobial potentials of natural products against multidrug resistance pathogens: a comprehensive review. **RSC Advances**, v. 12, n. 45, 2022.

FATOKI, Toluase Hezekiah *et al.* Friedelin Could Moderately Modulate Human Carbonic Anhydrases: an in silico study. **Biointerface Research In Applied Chemistry**, v. 14, n. 2, 2024.

HASNAT, Hasin *et al.* Flavonoids: a treasure house of prospective pharmacological potentials. **Heliyon**, v. 10, n. 6, p. 33, 2024.

JIAN, Zonghui *et al.* Antibiotic resistance genes in bacteria: occurrence, spread, and control. **Journal Of Basic Microbiology**, v. 61, n. 12, p. 1049-1070, 2021.

KHARE, Tushar *et al.* Exploring Phytochemicals for Combating Antibiotic Resistance in Microbial Pathogens. **Frontiers in Pharmacology**, v. 12, 2021.

LIPINSKI, Christopher A. *et al.* Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 23, n. 1-3, p. 3-25, jan. 1997.

MACÊDO, Sandra Kelle Souza. **ESTUDO QUÍMICO E AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BIOLÓGICA IN VITRO DE *Triplaris gardneriana* WEDD. (POLYGONACEAE)**. 2015. 213 f. Dissertação – Mestrado em Recursos Naturais do Semiárido, Universidade Federal do Vale do São Francisco, Petrolina, 2015.

MARIÑO, P. A *et al.* Triagem fitoquímica e doseamento de polifenóis totais e flavonóides em diferentes amostras de espinheira santa (*Maytenus ilicifolia* Mart.). **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 2, p. 1049-1062, 2019.

MEIRELLES, Gabriela de Carvalho *et al.* Phytochemistry and Pharmaceutical Technology Studies on *Monteverdia ilicifolia* (*Maytenus ilicifolia*): a traditionally used medicinal plant. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 32, n. 6, p. 859-870, 2022.

MOURA, Francielle Borges Rosa de *et al.* Wound healing activity of the hydroethanolic extract of the leaves of *Maytenus ilicifolia* Mart. Ex Reis. **Journal Of Traditional and Complementary Medicine**, v. 11, n. 5, p. 446-456, 2021.

NATIONAL CENTER FOR BIOTECHNOLOGY INFORMATION. **PubChem**. c2025. Disponível em: <<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>>. Acesso em: 25 fev. 2025.

OSELUSI, Samson O. *et al.* *Ehretia* Species Phytoconstituents as Potential Lead Compounds against *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemase: a computational approach. **Biomed Research International**, v. 2023, n. 1, jan. 2023.

PACHECO, Franklin; PERAZA, María; PINTO, Ibis. Flavonoides: micronutrientes con amplia actividad biológica. **Revista de La Facultad de Medicina**, v. 44, n. 1, 2021.

PAVINATTO, Adriana; SOARES, Andrey Coatrini; TORRES, Bruno Bassi Millan. Filmes Drop-Casting e Dip-Coating. **Nanotecnologia Aplicada A Polímeros**, p. 303-326, 2022.

PEREIRA, Maria Estella Torres *et al.* Avaliação da citotoxicidade em hemácias de humanos do extrato etanólico de *Praxelis clematidea* (Griseb.). **Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas**, v. 51, n. 2, p. 1, 2022.

PEREIRA, Thais de Jesus; ABREU, Thiago Pereira de. O farmacêutico frente ao risco do uso racional de antibióticos. **Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**, v. 7, n. 9, p. 483-501, 2021.

REIS, Túlio Custódio *et al.* Resíduo de *Lavandula dentata*: flavonoides, atividade antioxidante *in vitro* e simulação *in silico*. **Journal Of Biotechnology And Biodiversity**, v. 13, n. 1, p. 10-17, 2025.

ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY. **ChemSpider**. c2025. Disponível em: <<https://www.chemspider.com/>>. Acesso em: 25 fev. 2025.

SILVA, Júlia Maria do Nascimento *et al.* Novas abordagens terapêuticas: compostos antimicrobianos produzidos por algas marinhas. **Research, Society And Development**, v. 11, n. 14, 2022.

SIMÕES, C. M. O. (Org.) *et al.* **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. 5. ed. Porto Alegre: Editora da UFSC, 2004.

SOUSA, Aleson Pereira de *et al.* Avaliação da citotoxicidade *in vitro* e genotoxicidade *ex-vivo* em compostos da *Pavonia glazioviana* Gürke (Malvaceae). **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, v. 21, n. 1, p. 53-59, 2022.

STREIT, Nivia Maria *et al.* As clorofilas. **Ciência Rural**, v. 35, n. 3, p. 748-755, 2005.

TILAHUN, Mihret *et al.* Emerging Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infection, Its Epidemiology and Novel Treatment Options: a review. **Infection And Drug Resistance**, v. 14, p. 4363-4374, 2021.

VALENCIA, Eduvan *et al.* In Silico Evaluation of Potential NDM-1 Inhibitors: an integrated docking and molecular dynamics approach. **Pharmaceuticals**, v. 17, n. 12, 2024.

VARGAS, João Olavo Severo de *et al.* Avaliação do potencial antibacteriano e antifúngico de *Maytenus ilicifolia* oriunda da região do bioma pampa. **Brazilian Journal Of Development**, v. 6, n. 9, p. 66364-66376, 2020.

ZHANG, Yuejuan *et al.* Discovery of Quercetin and Its Analogs as Potent OXA-48 Beta-Lactamase Inhibitors. **Frontiers In Pharmacology**, v. 13, 2022.