

ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE A AÇÃO DO EXTRATO ETANÓLICO DO *Syzygium cumini* E O CIPROFLOXACINO EM AMOSTRAS DE *Staphylococcus aureus*

COMPARATIVE ANALYSIS BETWEEN THE ACTION OF *Syzygium cumini* ETHANOLIC EXTRACT AND CIPROFLOXACIN ON *Staphylococcus aureus* SAMPLES

¹Ruan Vítor Santos Silva, ¹Érica Lima Xavier, ¹Mirla Borghi

¹Unesulbahia, Faculdades Integradas (UNECE). Rod. 367, 3º andar, Eunápolis/BA, CEP 45820-000. ruanvitor.victor@gmail.com

RESUMO

A bactéria *Staphylococcus aureus* é amplamente estudada relativo à sua resistência e acometimento em infecções nosocomiais. Por outro cenário, *Syzygium cumini* é uma planta com ampla disponibilidade territorial no estado da Bahia, tendo os seus metabólitos secundários já classificados na literatura, com potencial atividade bactericida. O presente estudo objetivou investigar as propriedades antibacterianas do *S. cumini* contra *S. aureus*, por meio do extrato etanólico e submetido ao teste de difusão em meio sólido, tendo o halo de inibição do ciprofloxacino uma referência tocante ao tamanho de sua inibição, como sendo um grupo controle. Promoveu-se a extração de metabólitos secundários por meio do extrato bruto macerado alcoólico, em que posteriormente foi testado em uma mostra ATCC 29213 por meio do teste de difusão em meio sólido. Ocorrido a extração, foi obtido o rendimento do material final de 12,8%. Observou-se que o extrato propiciou a formação de halos de inibição em concentrações de 100%, 95%, 90% e 80%, com diâmetros variando aproximadamente entre 12 mm a 15 mm, entre os grupos amostrais. Esses resultados sugerem a efetividade do extrato contra *S. aureus*, ressaltando seu potencial antimicrobiano.

PALAVRAS-CHAVE: Antibacteriano; Perfuração; Teste de Difusão; Halo de Inibição; Metabólitos Secundários.

ABSTRACT

The bacterium *Staphylococcus aureus* is widely studied for its resistance and involvement in nosocomial infections. On the other hand, *Syzygium cumini* is a plant that is widely available in the state of Bahia, and its secondary metabolites have already been classified in the literature as having potential bactericidal activity. The aim of this study was to investigate the antibacterial properties of *S. cumini* against *S. aureus*, using the ethanolic extract and subjecting it to the solid medium diffusion test, with the inhibition halo of ciprofloxacin as a reference for the size of its inhibition, as a control group. The extraction of secondary metabolites was carried out using the crude alcoholic macerated extract, which was then tested on an ATCC 29213 sample using the solid medium diffusion test. After extraction, a yield of 12.8% was obtained from the final material. It was observed that the extract led to the formation of inhibition halos at concentrations of 100%, 95%, 90% and 80%, with diameters varying approximately between 12 mm and 15 mm between the sample groups.

These results suggest that the extract is effective against *S. aureus*, highlighting its antimicrobial potential.

KEYWORD: Antibacterial; drilling; the solid medium diffusion test; Inhibition Halo; Secondary Metabolites.

INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana representa um desafio global para a saúde e requer uma abordagem urgente e abrangente. De acordo com a Organização Pan-Americana da Saúde¹ a resistência aos microrganismos coloca em perigo a eficácia de terapêuticas, onde o impacto é especialmente sentido entre as comunidades mais carentes. Apesar disso, há uma clara evidência de que os custos associados às infecções hospitalares aumentam consideravelmente no tratamento de pacientes que contraem infecções relacionadas à assistência em saúde, tanto em termos diretos quanto indiretos²⁻⁴.

Entre os micro-organismos resistentes mais preocupantes no Brasil, está *S. aureus*, uma bactéria comumente associada a infecções hospitalares⁵. Ela é uma bactéria Gram-positiva, anaeróbia facultativa, que possui habitat natural na pele humana e na região nasofaríngea⁵⁻⁶.

Essa bactéria representa grande ameaça à saúde humana, capaz de causar uma variedade de infecções que vão desde condições superficiais da pele até doenças graves e potencialmente fatais⁶. Desse modo, é importante destacar que, devido às condições de resistência às suas estirpes, como por exemplo *S. aureus* resistente à meticilina, também chamada de MRSA, acarreta em um difícil tratamento em casos de infecções, principalmente no âmbito hospitalar⁷. Além disso, em razão da sua contaminação por meio das mucosas, essa bactéria possui fácil processo hematotissular, ocasionando infecção generalizada e levando o paciente a sepse, condição essa de importância hospitalar grave⁸⁻⁹.

Um agente utilizado contra grandes classes de bactérias é o ciprofloxacino. Ele é um antibiótico que pertence à família das fluoroquinolonas, cujo mecanismo de ação consiste em bloquear a atividade das enzimas DNA girase e topoisomerase IV, acarretando na interrupção do processo de crescimento das bactérias e, eventualmente, à sua morte celular¹⁰. Esse fármaco demonstrou eficácia contra uma vasta variedade de bactérias tanto Gram-positivas, quanto Gram-negativas¹¹. Com isso, o controle da liberação de medicamentos, os programas

de gestão de antibióticos têm avaliado outras condutas que são fundamentais ao cuidado à saúde¹².

Todavia, apesar dos esforços contínuos da comunidade científica, a descoberta de novos agentes antimicrobianos capazes de combater cepas tem sido uma tarefa árdua. Nesse contexto, surge *Syzygium cumini*, popularmente conhecido como Jambo, uma espécie de vegetal encontrada em abundância na região da Bahia e no extremo sul baiano, como um potencial bactericida. Caracterizado por Steiner, Zuffo e Zoz¹³, *S. cumini* é uma árvore frutífera e florida da família Myrtaceae, comumente conhecido, como Jamelão ou Jambo. Essa planta possui quatro principais classes de polifenóis detectados, sendo elas ácidos fenólicos, flavonoides, lignanas e estilbenos, além de outros compostos como taninos hidrolisáveis e condensados, a depender da época de colheita^{14,15}. Os flavonoides e taninos são os principais compostos responsáveis pela atividade antimicrobiana de *S. cumini*¹⁶.

Nesse sentido, no contexto de extração desses metabólitos secundários, os principais solventes, de acordo com escala crescente de polaridade, são os etanol e metanol para heterosídeos em geral; soluções hidroalcoólicas e soluções aquosas acidificadas para heterosídeos em geral, saponinas e taninos e soluções aquosas alcalinizadas para alcaloides^{17,18}.

A vista disso, este estudo objetivou avaliar a ação antibacteriana do extrato de *Syzygium cumini*, contra *Staphylococcus aureus* ATCC 29213. Especifica-se avaliar o potencial bactericida do extrato etanólico do *Syzygium cumini* por meio do teste de difusão em meio sólido e comparar o halo de inibição produzido ao grupo controle, utilizando o ciprofloxacino.

METODOLOGIA

O presente trabalho foi desenvolvido no Laboratório de Análises Clínicas e Multidisciplinar da Unesulbahia Faculdades Integradas do Extremo Sul, município de Eunápolis, no estado da Bahia.

As folhas e os caules do *S. cumini* foram coletados na Saída do Contorno, 252, no município de Porto Seguro, no estado da Bahia, no mês de abril.

Foi promovido a higienização com hipoclorito de sódio a 2,5%, na proporção de 1 L de água potável para 50 mL de hipoclorito de sódio. Posteriormente à higienização, foram congelados a -18°C , de acordo com Oliveira e colaboradores¹⁴ e Hornes e Pinheiro¹⁹, até o período de preparo do extrato. As amostras foram armazenadas em sacos *ziplock* e conduzidas ao Laboratório de Análises Clínicas e Multidisciplinar da Unesulbahia Faculdades Integradas, para higienização e acondicionamento, como mostrado na Figura 1 e 2.

Figura 1. Secagem das folhas e caules do jambo em temperatura ambiente após higienização.



Figura 2. Acondicionamento das folhas e caules do jambo higienizados em *ziplock*.



Após 5 dias de armazenamento, as folhas e os caules foram descongelados em temperatura ambiente, pesadas e maceradas em cadinhos, 49,02 g de folhas e caules do *S. cumini*, onde posteriormente à maceração, foi-se transferido o extrato para um erlenmeyer de 1000 mL e adicionou-se 500 mL de álcool etanólico a 70%.

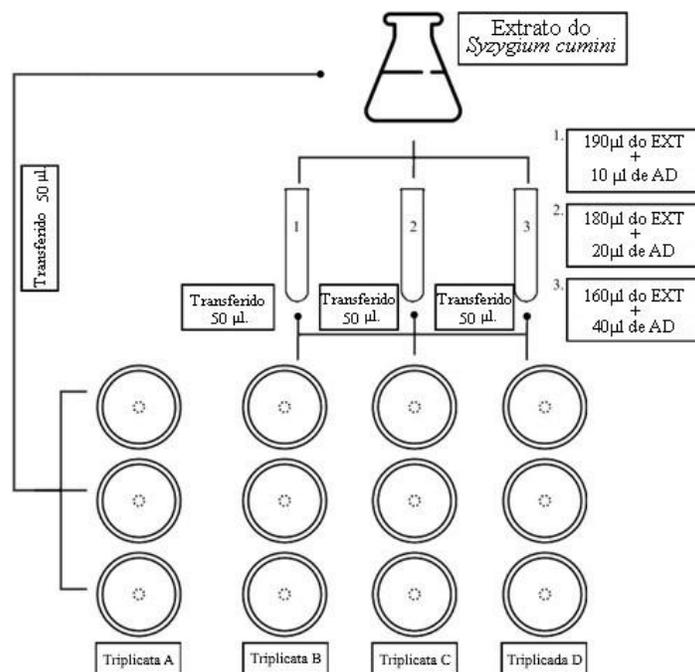
O extrato alcoólico foi armazenado em frasco âmbar à temperatura ambiente por 72 horas. Após esse período, o extrato foi filtrado em gaze, com auxílio de um funil e transferido para outro erlenmeyer de 1000 mL e submetido à 85°C até a evaporação completa do extrator.

Inicialmente, utilizou-se uma cepa isolada da bactéria *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213) e a submeteu ao método de repique em Ágar Sangue, a fim de garantir a manutenção da cultura. Passados 48 horas incubada à 37°C, foi realizada a suspensão dessa bactéria em 4 mL de solução salina estéril a 0,85%. Após 15 minutos de imersão, foi utilizada uma placa de petri de 100 de diâmetro e 20 de largura, enriquecida com o meio de cultura Ágar Mueller-Hinton, o qual foi promovido o semeio dentro da capela de fluxo laminar Outletlab, utilizando um swab estéril que foi submerso na solução salina e em seguida iniciou-se o método de plaqueamento por esgotamento na placa controle. Passados 15 minutos para que o meio de cultura absorvesse a solução salina, foi depositado o disco de ciprofloxacino à 5 mcg da marca CECON, no meio da placa com o auxílio de uma pinça estéril²⁰.

Já para as placas teste, foram promovidos mais 4 semeios em 4 placas separadas, da mesma forma como descrito no parágrafo acima.

Em seguida, foram cavados poços de cerca de 8 mm de diâmetro no meio de cada placa teste e depositado 50µl do extrato à 100% na placa A, 50µl do extrato à 95% na placa B, 50µl do extrato à 90% na placa C e 50µl do extrato à 80% na placa D, como representados na Figura 3. Após isso, todas as placas foram colocadas para incubação em estufa a 37° C, por 24 horas. Esse procedimento foi feito em triplicatas para garantir a reprodutibilidade deste estudo.

Figura 3. Fluxograma do procedimento de depósito do extrato (EXT) nas placas para o teste de difusão em meio sólido e suas diluições com água destilada (AD).



Os diâmetros dos halos de inibição foram medidos em milímetros com o auxílio de uma régua e interpretados de acordo com os pontos de corte estabelecidos nas Tabelas de Pontos de Corte²¹.

As análises estatísticas foram feitas por meio de cálculos matemáticos, como para o cálculo de rendimento, de massa fresca, massa seca, ANOVA e Tukey. Foi utilizado o nível de significância de 5% ($\alpha=0,05$).

RESULTADOS

Tendo em vista o rendimento do extrato, é importante ressaltar que o resultado obtido pela extração é principalmente influenciado pelo método utilizado, com especial ênfase no tipo de solvente¹⁴. Entende-se assim que é fundamental escolher com cuidado os procedimentos e condições para maximizar o rendimento da extração.

Após promover a filtragem do extrato, percebeu-se uma perda da quantidade de amostra vegetal bruto. Ao submeter o extrator à evaporação, observou-se um rendimento

baixo do conteúdo extraído. Os resultados dos cálculos da massa fresca, massa seca, percentual de perda de água e rendimento final do extrato estão presentes na Tabela 1.

Tabela 1. Resumo dos resultados do extrato etanólico do *Syzygium cumini*.

Espécie	Mf (g)	Ms (g)	PA (%)	Rendimento (%)
<i>Syzygium cumini</i>	49,02	6,28	87,18	12,8

Legenda: Compreende-se Mf como massa fresca; Ms como massa seca; PA como perda de água

Foram realizados quatro tipos de concentrações do extrato. Destaca-se a coloração levemente amarelada devido a absorção da cor esverdeada do extrato pelo meio de cultura Muller-Hinton. Além disso, pode-se identificar halos formado ao redor do depósito do extrato em todas as concentrações, como observado na Figura 4. Observa-se, também, o halo formado grupo controle na Figura 5.

Figura 4. Apresentação dos halos, onde pode-se observar as placas A, B, C e D, com concentrações do extrato em 100%, 95%, 90% e 80%, respectivamente.

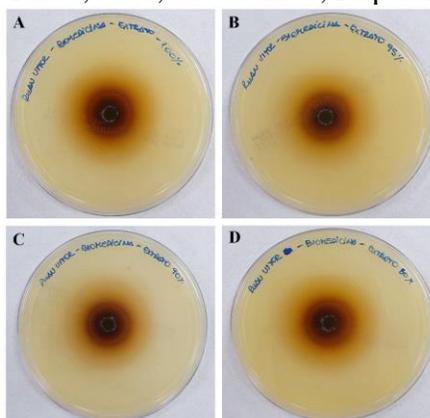


Figura 5. Imagem do halo promovido pelo grupo controle.



A análise de variância (ANOVA), as médias e Tukey, com intervalo de confiança, das triplicadas estão dispostas nas Tabelas 2.

Tabela 2. Intervalo de Confiança (95%) para cada grupo.

Grupo	X (mm)	S (mm)	SE (mm)	IC 95% (mm)
Controle	18,33	0,57	0,33	18,33 ± 1,43
A	13,33	1,15	0,66	13,33 ± 2,77
B	15,33	1,15	0,66	15,33 ± 2,77
C	14,00	2,00	1,15	14 ± 4,97
D	12,67	1,15	0,66	12,67 ± 2,86

Legenda: Entende-se X como média; S como desvio padrão; SE como erro padrão; IC intervalo de confiança.

Os resultados obtidos para o halo de inibição mostram uma variação significativa entre o grupo controle e os grupos amostrais A, B, C e D. O grupo controle apresentou um halo de inibição de 18,33 mm. Em contraste, os grupos amostrais A, B, C e D apresentaram halos de inibição de 13,33 mm, 15,33 mm, 14,00 mm e 12,67 mm, respectivamente. Ainda, a placa controle demonstrou halos de inibição dentro dos parâmetros de sensibilidade, presentes na tabela de pontos de corte²¹.

Analisando o IC do grupo A, B e D pode-se perceber que esse intervalo indica que a média verdadeira do tamanho do halo de inibição para o extrato a 100%, 95% e 80%, respectivamente, estão contidas nesse intervalo. Nesse sentido, as suas médias observadas estão próximas do centro do intervalo, o que se sugere que os dados são consistentes e há pouca variabilidade interna.

Já o IC do grupo C mostra que é mais amplo que os dos grupos anteriores, indicando maior variabilidade nos dados. À vista disso, a média observada está no centro do intervalo, mas a ampla variabilidade sugere que os dados sejam mais dispersos. No geral, os IC indicam que não há diferenças estatísticas significativas entre as médias grupais. Todavia, ao comparar diretamente seus intervalos aos grupos, há diferença significativa. O intervalo de confiança calculado entre os grupos está presente na Tabela 3.

Tabela 3. Intervalo de confiança entre os grupos.

	A-B	A-C	A-D	B-C	B-D	C-D
IC	-4,61 ± 0,61	-4,90 ± 3,56	-1,95 ± 3,27	-2,90 ± 6,56	0,05 ± 5,27	-2,90 ± 6,56

Legenda: Entende-se IC como intervalo de confiança; A-B como as placas A e B; A-C como as placas A e C; A-D como as placas A e D; B-C como as placas B e C; B-D como as placas B e D; C-D como as placas C e D.

Nesse contexto, IC dos grupos A-B, A-C, A-D, B-C e C-D incluíram zero, indicando que as diferenças nas médias dos halos de inibição entre esses grupos não são estatisticamente significativas. Em vista disso, sugere-se que as diferentes concentrações do extrato não diferem em sua eficácia inibitória.

Entretanto, o IC dos grupos B-D não inclui zero, indicando que há uma diferença estatisticamente significativa entre as médias de seus grupos, o que se sugere que o halo promovido pelo extrato a 95% pode ser mais maior que o halo promovido pelo extrato a 80%.

Tendo em vista que o valor de p foi muito pequeno, igual à 0,00067, rejeitamos a hipótese nula, significando dizer que há uma diferença significativa entre as médias dos grupos A, B, C e D.

Também, os ensaios demonstraram que o extrato etanólico de *S. cumini* à 100%, 95%, 90% e 80%, formaram halos de inibição contra a bactéria *S. aureus*. Todavia, seu diâmetro não foi superior ao diâmetro observado em comparação à placa controle, a qual continha disco-difusão de ciprofloxacino.

DISCUSSÃO

Neste estudo, investigamos a eficiência antimicrobiana do extrato etanólico do *Syzygium cumini*, com foco na sua atividade contra a bactéria *Staphylococcus aureus*. Foi observado que o extrato mostrou um potencial bactericida, visto que promoveu halo de inibição. Esse patógeno gera um desafio referente ao seu controle e resistência aos antimicrobianos. Promover o seu controle por meio de agentes orgânicos é um passo inicial para a viabilidade desse combate. Os resultados desta pesquisa sugerem ser promissor, visto que sua inibição comparada aos estudos anteriores de Haque et al. ²² é um passo frente ao combate por meios orgânicos de controlar a infecção.

Referente ao extrato desses metabólitos secundários, pode-se perceber pelos trabalhos anteriores de Oliveira et al.¹⁴ e Pessoa¹⁶, que não houve diferença sobre a presença da maioria dos metabólitos secundários nos tipos de extratos da folha do Jambo, seja extrato aquoso ou etanólico, exceto referente às concentrações de saponinas.

Não obstante, percebe-se que a produção de metabólitos secundários pode ser afetada por diversos fatores, como por exemplo o meio interno e externo do vegetal, além de sua espécie, estresse ambiental, no qual foi submetido seu plantio, sazonalidade e diferentes metodologias de aproveitamento de seus compostos químicos²³. Essa compreensão da influência de variáveis ambientais e metodológicas na produção de metabólitos secundários é essencial para o desenvolvimento de estratégias de cultivo e extração mais eficientes.

Ainda, em “pesquisas precedentes de Oliveira et al.¹⁴ fornecem vários achados importantes com relação ao rendimento e a eficácia do extrato, além das variáveis observadas em seu estudo, como a quantidade de extração e sua concentração final. Além disso, o percentual de perda de água indica uma perda considerável de material vegetal bruto, não só durante o processo de filtração, como também na evaporação do extrator, o qual é um fator comum em extrações etanólicas. Nesse sentido, comparados aos estudos anteriores de Oliveira e colaboradores¹⁴, essa diferença observada nos rendimentos destaca a complexidade dos processos de extração e a necessidade de aprimoramento das técnicas utilizadas. Nesse contexto, ressalta-se a importância de considerar não apenas a quantidade final de extrato obtido, mas também a qualidade e a eficácia dos compostos bioativos presentes no extrato final.

A observação qualitativa da promoção do halo de inibição despontada pelo extrato etanólico, sugere o potencial deste vegetal frente ao microrganismo testado. Esses resultados destacam a importância dos polifenóis como agentes antimicrobianos promissores, com potencial aplicação no desenvolvimento de novas estratégias. Em pesquisas anteriores, de acordo com Santos et al.²⁴ é possível observar a ação de inibição, promovida pelos polifenóis do *S. cumini*, pelo não crescimento microbiano, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Ainda, devido a volatilização do álcool à 70%, sua propriedade antimicrobiana não é um interferente²³.

A efetividade da ação antimicrobiana do extrato foi demonstrada pela medição da formação de halos, a qual representa a supressão do crescimento do *S. aureus*. Esses

resultados ressaltam o potencial do extrato, em que na literatura, pode-se observar semelhanças nos resultados encontrados por Mendonça et al.²³, que avaliou a diferença de extrato vegetal hidroalcolico e alcoolico contra cepas de *S. aureus*.

Com relação às concentrações utilizadas neste estudo, estatisticamente sugere uma inibição bacteriana dos grupos A, B, C e D, de concentração 100%, 95%, 90% e 80%, respectivamente, pelo uso do extrato vegetal. Em estudos anteriores, de acordo com Veber et al.²⁵, o extrato possui concentrações elevadas de taninos e flavonóide, os quais promovem a supressão bacteriana.

Não obstante, os diâmetros observados nos estudos de Singh e colaboradores²⁶ foram aproximadamente entre 14 e 23 mm de halo de inibição, com o uso de polifenóis extraídos do *S. cumini*. Seus resultados se equiparam com os resultados desta pesquisa, uma vez que a menor formação de halo de inibição do presente estudo foi de aproximadamente 12 mm, porém a maior foi de aproximadamente 15 mm. Essa consistência nos resultados reforça o potencial dos achados, fornecendo uma base para futuras investigações sobre as propriedades antimicrobianas desse extrato.

Além disso, assim como demonstrados nos estudos de Bari et al.²⁷ que o vegetal apresentou um halo de inibição de cerca de $15 \pm 0,6$ mm, o presente estudo mostra que o extrato do mesmo vegetal, em uma concentração de 95%, apresentou um halo de inibição de $15,33 \pm 2,77$ mm. Isso se dá pela presença de compostos químicos, como dicianodecano, fluorofenil e 3-metil-dimetílico²¹. Também, foi observado a inibição da atividade microbiana do *S. aureus* e de amplo espectro a partir do extrato de polifenol do fruto, onde a zona de inibição apresentou 14,3 a 23,0 mm e a concentração inibitória mínima apresentou 0,5 a 2,5 mg/ml²⁶. Ainda, o extrato do Jambo possui propriedades bactericidas seletivas contra diversos patógenos, preservando as espécies benéficas do corpo humano²².

A zona de inibição apresentada em estudos anteriores, como de Haque et al.²² e Singh et al.²⁶ entre 14,3 a 23,0 mm. Os dados do ensaio de redução de metiltetrazólio, que é um tipo de avaliação da atividade metabólica celular e da funcionalidade das mitocôndrias, revelaram uma sobrevivência celular superior a 50% em concentrações de extrato iguais ou inferiores a 213,1 µg/mL²⁷. Além disso, a análise por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas, confirmou a presença de diversos compostos ativos, tais como ácido heptanodióico, éster 2-cloro-6-fluorofenil isohexílico, 1,10-dicianodecano, éster 3-

metil-dimetílico e ácido dimetilmalônico, apresentando potenciais fontes de substâncias antibacterianas, anti-biofilme e anti-QS^{24-25,27}.

De acordo com a literatura de Gupta e colaboradores¹⁸, a fração purificada e ativa do extrato do *S. cumini* promoveu uma inibição bacteriana de *S. aureus* e *P. aeruginosa* em até 86%. Assim como esse estudo, observou-se na presente pesquisa uma inibição do *S. aureus*, sugerindo que em diferentes concentrações, também pode-se observar resultados de inibição. A análise estatística promovida pela ANOVA e o teste de Tukey, reforça a validade dos resultados obtidos e permite uma interpretação mais precisa do impacto do *S. cumini* contra a bactéria.

Conjuntamente, os ensaios demonstraram que o extrato etanólico de *S. cumini* à 100, 95, 90 e 80%, formaram halos de inibição contra a bactéria *S. aureus*. Todavia, assim como demonstrado nos estudos de grupo controle de Santos et al.²⁴, os diâmetros observados dos testes do presente estudo, não foram superiores ao diâmetro observado no controle, o qual continha disco-difusão de ciprofloxacino. O mecanismo de ação desse antibiótico consiste no bloqueio da atividade das enzimas DNA girase e topoisomerase IV, levando à interrupção do processo de crescimento das bactérias e, eventualmente, à sua morte celular¹¹.

Em suma, este estudo demonstra que o extrato etanólico do *S. cumini* possui um potencial antimicrobiano promissor contra *S. aureus*, evidenciado pela formação de halos de inibição significativos. Apesar das perdas consideráveis de material vegetal durante os processos de extração, a eficiência do extrato foi consistente com resultados de estudos anteriores, destacando a importância dos polifenóis e outros compostos bioativos. A produção de metabólitos secundários, influenciada por diversas variáveis ambientais, reforça a necessidade de aprimorar as técnicas de cultivo e extração para maximizar o rendimento e a eficácia do extrato.

CONCLUSÃO

Conclui-se que o extrato etanólico do *Syzygium cumini* (Jambo) promove ação inibitória nos testes de difusão em meio sólido sobre *Staphylococcus aureus*. O extrato testado na concentração de 95% apresentou um poder inibitório maior do que o observado em concentrações de 100%, 90% e 80%, indicando ser a concentração mais adequada

comparativamente a esses outros grupos contendo extrato etanólico. Em geral, destaca-se o potencial inibitório do *S. cumini*, porém há a necessidade de aprimoramento das técnicas para melhor usufruto dos compostos bioativos e, conseqüentemente, melhor aproveitamento do rendimento e avaliação do seu potencial.

REFERÊNCIAS

1. Organização Pan-Americana de Saúde - OPAS. Trabalhando juntos para combater a resistência aos antimicrobianos, 2022. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/juntos-combaterresistencia-antimicrobianos#section-3>.
2. Amin AN, Cerceo EA, Deitelzweig SB, Pile JC, Rosenberg DJ, Sherman BM Hospitalist Perspective on the Treatment of Skin and Soft Tissue Infections. *Mayo Clin Proc*, 89(10), 51-1436, 2014. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.04.018>.
3. Dalfino L, Bruno F, Colizza S, Concia E, Novelli A, Rebecchi F, Spandonaro F, Alato C. Cost of care and antibiotic prescribing attitudes for community-acquired complicated intra-abdominal infections in Italy: a retrospective study. *World J Emerg Surg*, 9, 39, 2014. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-9-39>.
4. Schmidt C, Köhler F, Kräplin T, Hartmann M, Lerch MM, Stallmach A. [Does the hospital cost of care differ for inflammatory bowel disease patients with or without gastrointestinal infections? A case-control study], 52(7), 8-648, 2014. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1365956>.
5. Ondusko DS, Nolt D. *Staphylococcus aureus*. *Pediatr*, 39(6), 289-298, 2018. <https://doi.org/10.1542/pir.2017-0224>.
6. Rasheed NA, Hussein NR. *Staphylococcus aureus*: an overview of discovery, characteristics, epidemiology, virulence factors and antimicrobial sensitivity. *European Journal of Molecular & Clinical Medicine*, 8(3), 1160-1183, 2021. Disponível em: https://www.academia.edu/86023572/Staphylococcus_aureus_An_Overview_of_Discovery_Characteristics_Epidemiology_Virulence_Factors_and_Antimicrobial_Sensitivity_Short_Title_Methicillin_Resistant_Staphylococcus_aureus_An_overview?sm=b.
7. Macharete TC, Oliveira TLR, Guedes EM, Igari GF, Sant'Ana AC, Costa CR, Ferreira ALP, Nóuer SA, Cavalcante FS, Santos KRN. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina de colonização nasal de pacientes internados em UTIs de um hospital do Rio de Janeiro na pandemia de covid-19: aspectos associados à virulência e à tolerância aos saneantes. *Braz J. Infect Dis.*, 27, 320, 2023. <https://doi.org/10.1016/j.bjid.2023.103423>.
8. Kolk TN, Buters TP, Krouwels L, Boltjes J, Kam KL, Wall HV, Alewijk DCJG, Munckhof EHA, Becker MJ, Feiss G, Florencia EF, Prens EPP, Moerland M, Burggraaf J, Rissmann R, Doorn MBA. Topical antimicrobial peptide omiganan recovers cutaneous dysbiosis but does

not improve clinical symptoms in patients with mild to moderate atopic dermatitis in a phase 2 randomized controlled trial. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 86(4), 854-862, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.08.132>.

9. Taylor AT, Unakal CG. Infecção por *Staphylococcus aureus*. Statpeaperls, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441868/>.

10. Cardoso AR, Carneiro LPT, Cabral-Miranda G, Bachmann MF, Sales MGF. Employing bacteria machinery for antibiotic detection: Using DNA gyrase for ciprofloxacin detection. *Chemical Engineering Journal*, 409, 128135, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2020.128135>.

11. Zumla A. Mandell; Douglas; Bennett's. Principles and Practice of Infectious Diseases. Rev. Elsevier/Saunders, ed. 9, 2020. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(10\)70089-X](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(10)70089-X).

12. Sampaio OS, Sancho LG, Lago RF. Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Caderno Saúde Coletiva*, 26(1), 2018. <https://doi.org/10.1590/1414-462X201800010185>.

13. Steiner F, Zuffo AM, Zoz T. Physical characterization of fruits and seeds of Jambolan [*Syzygium cumini* (L.) Skeels] (Myrtaceae). *Acta Iguazu*, 6(3), 2017. Disponível em: <https://e-revista.unioeste.br/index.php/actaiguazu/article/view/16551>.

14. Oliveira MS, Oliveira ES, Santos JV, Costa NB, Cardoso DT, Saboia CS, Ferreira MBC, Tales AM, Mouchrek AN. Estudo do perfil fitoquímico e avaliação da atividade antioxidante do extrato vegetal de *Syzygium cumini*. *Research, Society and Development*, 11(9), p. e37911931808-e37911931808, 2022. <https://doi.org/10.33448/rsd-v11i9.31808>.

15. Sousa MM, Lima RMT, Lima A, Reis AC, Cavalcante AACM, Sattler JAG, Almeida-Murandian LB, Neto JSL, Moreira-Araujo RSR, Nogueira NN. Antioxidant action and enzyme activity modulation by bioaccessible polyphenols from jambolan (*Syzygium cumini* (L.) Skeels). *Food Chemistry*. 363, 130353, jun. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.130353>.

16. Pessoa RLD. Farmácia na atenção e assistência à saúde. Atenas, 4, 1-29, 2021. Disponível em: <https://atenaeditora.com.br/catalogo/ebook/farmacia-na-atencao-e-assistencia-a-saude-4>.

17. Soares NP, Santos PL, Vieira VS, Pimenta VSC, Araújo EG. Técnicas De Prospecção Fitoquímica E Sua Importância Para O Estudo De Biomoléculas Derivadas De Plantas. *Enciclopédia Biosfera - Centro Científico Conhecer - Goiânia*, 13(24), 1-20, 2016. https://doi.org/10.18677/EnciBio_2016B_094.

18. Gupta K, Singh SP, Manhar AK, Saikia D, Namsa ND, Konwar BK, Mndal M. Inhibition of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* Biofilm and Virulence by Active Fraction of *Syzygium cumini* (L.) Skeels Leaf Extract: In-Vitro and In Silico Studies. *Indian J Microbiol*, 59, 13-21, 2019. <https://doi.org/10.1007/s12088-018-0770-9>.

19. Hornes MO, Pinheiro PN. Caracterização físico-química e sensorial de fermentado de jambolão (*Syzygium cumini*) produzido a partir do mosto da maceração da polpa e por extração a vapor. *Revista Brasileira de Tecnologia Agroindustrial*, 15(2), 18, 2021. doi: <https://doi.org/10.3895/rbta.v15n1.12725>.
20. Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCat). Método de disco-difusão BrCAST-EUCAST. RJ, 15 abr 2024, 12:1-29. Disponível em: <https://brcast.org.br/wp-content/uploads/2022/09/Metodo-disco-difusao-BrCAST-15-04-2024.pdf>.
21. Comitê Brasileiro de Teste de Sensibilidade aos Antimicrobianos (BrCast). Tabelas de pontos de corte para interpretação de CIMs e diâmetros de halos. RJ, 15 mar 2023, 13:1-90. Disponível em: <https://brcast.org.br/documentos/documentos-3/>.
22. Haque R, Sumiya MK, Sakib N, Sarkar OS, Siddique TTI, Hossain S, Islam A, Parvez AK, Talukder AA, Dey SK. Antimicrobial Activity of Jambul (*Syzygium cumini*) Fruit Extract on Enteric Pathogenic Bacteria. *Rev. Scientific Research*, 7(3), 10, 2017. <https://doi.org/10.4236/aim.2017.73016>.
23. Mendonça AT, Carvalho AR, Ferreira MC, Júnior MCR. A utilização dos extratos hidroalcoólico e alcoólico de *Eugenia uniflora* L. como agente antibacteriano. *Vale*, 14(1), 2016, 826-833. <http://dx.doi.org/10.5892/ruvrd.v14i1.3019>.
24. Santos CA, Almeida FA, Quecán BXV, Pereira PAP, Gandra KMB, Cunha LR, Pinto UM. Bioactive Properties of *Syzygium cumini* (L.) Skeels Pulp and Seed Phenolic Extracts. *Front Microbiol*, 27(11), 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00990>.
25. Veber J, Petrini LA, Andrade LB, Siviero J. Determinação dos compostos fenólicos e da capacidade antioxidante de extratos aquosos e etanólicos de Jambolão (*Syzygium cumini* L.). *Rev. bras. plantas med.*, 17(2), 2015. https://doi.org/10.1590/1983-084X/12_181.
26. Singh JP, Kaur A, Singh N, Nim L, Shevkani K, Kaur H, Arora DS. In vitro antioxidant and antimicrobial properties of jambolan (*Syzygium cumini*) fruit polyphenols. *Food Science and Technology*, 65, 1025-1030, 2016. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2015.09.038>.
27. Bari TSS, Tayyab M, Anjum, AA, Mehmood T. GC-MS Bioactives Profiling, Antibacterial and Cytotoxic Potential of Jamun (*Syzygium cumini* L.) Extracts Against Food-Borne Pathogen *Salmonella enteritidis*. *Pharma Chem*, 57, 1586–1592, 2024. <https://doi.org/10.1007/s11094-024-03052-x>.