



Universidade Estadual da Paraíba – UEPB
Centro de Ciências Biológicas e da Saúde – CCBS
Departamento de Farmácia

Estudo de interações “in vitro” entre extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais e drogas antimicrobianas sobre linhagens multirresistentes de *Staphylococcus* sp.

Luanne Eugênia Nunes

Orientadora: Profa. Dra. Raissa Mayer Ramalho Catão

Campina Grande
Junho, 2011

LUANNE EUGÊNIA NUNES

Estudo de interações “in vitro” entre extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais e drogas antimicrobianas sobre linhagens multirresistentes de *Staphylococcus* sp.

Monografia apresentada à Coordenação do Curso de Farmácia, da Universidade Estadual da Paraíba, como parte dos requisitos necessários para obtenção do grau de bacharel em farmácia.

Orientadora: Profa. Dra. Raïssa Mayer Ramalho Catão

**Campina Grande
Junho, 2011**

N972e Nunes, Luanne Eugênia.
Estudo de interações “in vitro” entre extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais e drogas antimicrobianas sobre linhagens multirresistentes de *Staphylococcus* sp. [manuscrito] / Luanne Eugênia Nunes. – 2011.
73 p.: il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2011.

“Orientação: Profa. Dra. Raïssa Mayer Ramalho Catão, Departamento de Farmácia”.

1. Plantas Medicinais. 2. Medicina Popular. 3. Fitoterapia. 4. Barbatimão. 5. Angico. 6. Ameixa-domato. 7. Aroeira. 8. Cajueiro. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

LUANNE EUGÊNIA NUNES

**Estudo de interações "in vitro" entre extratos hidroalcoólicos de plantas
medicinais e drogas antimicrobianas sobre linhagens multirresistentes de
Staphylococcus sp.**

Aprovado em 02 de junho de 2011

BANCA EXAMINADORA

Raissa Mayer Ramalho Catão
Prof.^a. Dr.^a. Raissa Mayer Ramalho Catão
Orientadora

Rossana Miranda Pessoa Antunes
Prof.^a. Dr.^a. Rossana Miranda Pessoa Antunes
Examinadora

Lindomar de Farias Belém
Prof.^a. Dr.^a. Lindomar Farias Belém
Examinadora

DEDICATÓRIA

*Aos meus amados pais, Eugênio e Vânia,
pelo amor, incentivo e dedicação.*

A G R A D E C I M E N T O

À Deus, todo-poderoso, que me unge e me guia todos os dias desta minha caminhada. Ele que revigora a cada dia a chama de minha fé e é a força espiritual a quem sempre recorro.

Aos meus pais que sempre me apoiaram e acreditaram na minha capacidade e nos meus sonhos.

Ao meu querido pai, pela dedicação, incentivo e exemplo de vida.

À minha querida mãe, a quem tanto amo e que é exemplo de vida, força, perseverança, coragem e fé. Sempre estando ao meu lado em todos os momentos de minha vida.

À minha irmã Alanne, pelo companheirismo e estímulo.

À Raimunda Soares, minha madrinha, por toda dedicação.

À Cristiano pelo amor, estímulo, paciência e dedicação.

A todos os professores que participaram da minha formação educacional, e que de forma direta ou indireta, foram essências na minha formação.

Em especial a Prof^a. Dr^a. Raïssa Mayer Ramalho Catão, pela magnífica orientação, pelos ensinamentos, pela confiança e pela sincera amizade de todos os dias.

À Prof^a. Dr^a. Lindomar Farias e a Prof^a. Dr^a. Rossana Miranda.

Aos meus colegas de graduação.

À Anna Flávia, pela amizade, companheirismo e colaboração durante toda pesquisa.

Ao Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda pelos extratos utilizados na pesquisa.

Ao Laboratório de Pesquisa Antimicrobiana – CCBS – DF – UEPB.

Aos amigos pela compreensão, apoio e carinho nas horas difíceis.

E a todos que não foram citados, mas de alguma maneira contribuíram para a concretização desse sonho.

R E S U M O

NUNES, L.E. Estudo de interações “in vitro” entre extratos hidroalcóolicos de plantas medicinais e drogas antimicrobianas sobre linhagens multirresistentes de *Staphylococcus* sp. – Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso), Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Campina Grande, 2011.

A utilização de produtos naturais com fins medicamentosos é tão antiga quanto à própria história. A propriedade antimicrobiana das plantas pode ser explicada pela produção de compostos ativos produzidos durante o metabolismo secundário. Atualmente os conhecimentos, às vezes empíricos, desta propriedade têm sido comprovados cientificamente, revelando assim o enorme potencial das plantas no controle de doenças infecciosas, enquanto verifica-se um aumento nos casos de microrganismos patogênicos resistentes aos antimicrobianos convencionais. Extratos de plantas têm mostrado efeitos frente a linhagens de micro-organismos, o que sugere uso terapêutico destes produtos. O presente trabalho propõe o estudo do uso associado do extrato hidroalcólico das plantas medicinais: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) (barbatimão), *Anadenanthera macrocarpa* (angico), *Ximenia americana* L. (ameixa-do-mato), *Myracrodruon urundeuva* (aroeira) e *Anacardium occidentale* (cajueiro) com antimicrobianos, frente a 11 cepas multirresistentes de *Staphylococcus* sp. de origem nosocomial, tendo como propósito, observar as possíveis interações apresentadas por essa combinação. Para o estudo da interação, determinou-se a Concentração Inibitória Mínima (CIM) para cada extrato realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando discos de papel de filtro, adaptada de Kirby & Bauer. Os ensaios foram realizados com discos de penicilina G (10 UI) e tetraciclina (30 µg) embebidos em 50 µL dos extratos hidroalcóolicos, na concentração bruta (100%) e CIM. Os resultados mostraram a interação positiva da penicilina G e da tetraciclina sobre todos os extratos hidroalcóolicos das plantas testadas frente às cepas de *Staphylococcus* sp. observou-se o desenvolvimento de halos de inibição do crescimento com diferentes diâmetros quando da aplicação dos extratos isolados ou em combinação com os antimicrobianos. Estes resultados comprovaram que o uso associado de plantas medicinais e drogas convencionais, podem produzir efeitos interativos. Desta forma, o potencial de uso dos produtos naturais como coadjuvante no tratamento de doenças infecciosas, deve ser melhor estabelecido.

Palavras chaves: plantas medicinais, antimicrobianos, uso associado, interação.

A B S T R A C T

NUNES, L.E. Study of interactions "in vitro" between hydroalcoholic extracts of medicinal plants and antimicrobial drugs on multidrug-resistant strains of *Staphylococcus* sp. – Monografia (Trabalho de Conclusão de Curso), Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Campina Grande, 2011.

The use of natural products with pharmacological purposes is as old as history. The antimicrobial property of the plants can be explained by the active compound production during the secondary metabolism. Currently, the knowledge, sometimes empirical, of this property have been proven scientifically, showing the enormous potential of the plants to control infectious illnesses, while there is an increase in cases of pathogens resistant to conventional antibiotics. Plant extracts have shown effects against strains of micro-organisms suggesting therapeutically use of these products. The present work considers the study of the associative use of the hydroalcoholic extract of medicinal plants: *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) (barbatimã), *Anadenanthera macrocarpa* (angico), *Ximenia americana* L. (Wild Plum), *Myracrodruon urundeuva* (Schinus) and *Anacardium occidentale* (Cashew Tree) with antimicrobials, against 11 strains of a multiresistant *Staphylococcus* sp. of nosocomial origin with the purpose to observe possible interactions presented by this combination. For the study of the interaction, it was determined Minimal Inhibitory Concentration (CIM) for each extract performed by the diffusion in solid medium method using filter paper discs, adapted from Kirby & Bauer. The tests were performed with discs of penicillin G (10 UI) and tetracycline (30 µg) absorbed in 50 µL of hydroalcoholic extracts, in raw concentrations (100%) and CIM. The results has shown to the positive interference of penicillin G and the tetracycline on all hydroalcoholic extracts of tested plants against strains of *Staphylococcus* sp. was observed the development of zones of inhibition of growth with different diameters when applied isolated extracts or in combination with antimicrobials. These results had proven that the associated use of medicinal plants and conventional drugs can produce interactive effect. In such a way, the potential of use of the natural products as an adjuvant in the treatment of infectious illnesses must be better established.

Keywords: Medicinal plants, antimicrobials, associated use, interaction.

S U M Á R I O

1. INTRODUÇÃO	15
2. OBJETIVOS	18
2.1. Objetivo geral.....	18
2.2. Objetivos específicos	18
3. REFERENCIAL TEÓRICO	20
3.1. O uso de plantas medicinais	20
3.2. Plantas medicinais estudadas.....	21
3.2.1. Cajueiro.....	22
3.2.2. Angico.....	23
3.2.3. Aroeira.....	24
3.2.4. Barbatimão	25
3.2.5. Ameixa do mato.....	26
3.3. Atividade antimicrobiana das plantas medicinais	27
3.4. Micro-organismo estudado.....	28
3.4.1. O gênero <i>Staphylococcus</i>	28
3.5. Antibióticos	30
3.5.1 Classificação	31
3.5.2. β -lactâmicos	31
3.5.3. Tetraciclinas	33
4. METODOLOGIA	37
4.1. Material vegetal.....	37
4.2. Micro-organismos utilizados.....	37
4.3. Determinação da Atividade Antimicrobiana e Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos hidroalcoólicos	38

4.4. Antimicrobianos utilizados na avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma).....	38
4.5. Antimicrobianos utilizados no estudo de interação.....	38
4.6. Estudo de interferência dos extratos sobre o efeito dos antimicrobianos convencionais	39
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
5.1. Determinação do perfil de sensibilidades aos antimicrobianos das cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.	41
5.2. Screen da Atividade antimicrobiana dos Extratos Hidroalcoólicos	44
5.3. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)	46
5.4. Interações entre extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais e drogas antimicrobianas.....	49
6. CONCLUSÃO	61
7. REFERENCIAS	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <i>Anacardium occidentale</i> L. (cajueiro).....	22
Figura 2. <i>Anadenanthera macrocarpa</i> Benth. (Angico).....	23
Figura 3. <i>Myracrodruon urundeuva</i> Allemão (aroeira).....	25
Figura 4. <i>Stryphnodendron adstringens</i> (Mart.) Coville (barbatimão).....	26
Figura 5. <i>Ximenia americana</i> Linn (ameixa-do-mato)	27
Figura 6. Anel β -lactâmico e estrutura química da penicilina	32
Figura 7. Estrutura química da tetraciclina.....	33
Figura 8. Mecanismo de ação das tetraciclinas	34
Figura 9. Perfil de sensibilidade se cepas de <i>Staphylococcus</i> sp. frente a antimicrobianos de uso clínico.....	42
Figura 10. Atividade antimicrobiana e CIM dos extratos de barbatimão, angico e ameixa, respectivamente, frente a uma amostra de <i>Staphylococcus</i> sp.	48
Figura 11. Atividade antimicrobiana e CIM dos extratos de cajueiro e aroeira, respectivamente, frente a uma amostra de <i>Staphylococcus</i> sp.	48
Figura 12: Efeito interativo da penicilina sobre o extrato hidroalcólico do barbatimão frente a cepa de <i>Staphylococcus</i> sp.....	50
Figura 13: Efeito interativo da penicilina sobre o extrato hidroalcólico do cajueiro frente a cepa de <i>Staphylococcus</i> sp.....	53
Figura 14: Efeito interativo da tetraciclina sobre o extrato hidroalcólico de aroeira frente a cepa de <i>Staphylococcus</i> sp.....	57

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Perfil de sensibilidade das cepas de <i>Staphylococcus</i> sp. frente aos antimicrobianos	41
Tabela 2.	Atividade Antimicrobiana dos Extratos Hidroalcólicos Brutos Frente às Cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	44
Tabela 3.	Determinação da CIM dos extratos hidroalcólicos frente as cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	47
Tabela 4.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de barbatimão e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	50
Tabela 5.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de angico e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	50
Tabela 6.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico da ameixa e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	52
Tabela 7.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de aroeira e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	51
Tabela 8.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de cajueiro e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	53
Tabela 9.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de barbatimão e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	53
Tabela 10.	Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de angico e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	53

Tabela 11. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico de ameixa e do efeito interativo com a tetraciclina frente às cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	54
Tabela 12. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico da aroeira e do efeito interativo com a tetraciclina frente às cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	55
Tabela 13. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcólico do cajueiro e do efeito interativo com a tetraciclina frente às cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.....	55

1 INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é uma prática antiga e atualmente é predominante em países em desenvolvimento (SARTORATTO et al., 2004). Estudos mostram que grande parte da população (80%) utiliza apenas 37% dos medicamentos disponíveis, dependendo quase que exclusivamente dos produtos de origem natural (SILVA, 2010).

As plantas tradicionais utilizadas como solução alternativa no cuidado a saúde compõem uma importante fonte de novos compostos que servem como base para a farmacologia moderna, sendo que grande parte das drogas sintéticas tem origem de forma direta ou indiretamente nas plantas medicinais (ZAGO et al., 2009; OLIVEIRA et al., 2005).

No Brasil, vários estudos já evidenciaram que um número significativo de plantas medicinais é usado na forma de extratos brutos visando o tratamento de processos infecciosos. No entanto, ainda são relativamente poucos os estudos que comprovam a eficácia desse tratamento. Algumas pesquisas demonstraram que há um elevado índice de uso associado de plantas medicinais com drogas antimicrobianas, porém, as consequências dessas associações ainda não são totalmente elucidadas.

A importância do estudo sobre a interação de plantas com drogas antimicrobianas de uso convencional também se deve ao fato de que há um aumento de cepas microbianas resistentes, muitas vezes, devido ao uso inadequado destes antimicrobianos, ocasiona uma diminuição nas alternativas de drogas para o combate das infecções.

Assim, o estudo *in vitro* dessas associações sobre as linhagens resistentes, pode ser uma estratégia bem sucedida para o tratamento de infecções, possibilitando que seja retomada a prescrição de drogas que antes eram ineficazes de forma isoladas, mas que agora em conjunto com outras substâncias possam ser retomadas ao grupo de opções para a terapia medicamentosa.

A escolha do *Staphylococcus* sp. como cepa teste ocorreu devido a elevada frequência de infecções comunitárias e nosocomiais produzidas por esse micro-organismo, como também devido a grande resistência adquirida por esta linhagem.

De modo que, o estudo da combinação de plantas medicinais e drogas antimicrobianas convencionais torna-se relevante devido à significância a cerca do

tema que os benefícios com os resultados obtidos na pesquisa poderão propiciar a população que faz uso indiscriminado e muitas vezes irracional de plantas e de drogas, além de que, estudos que abordam o tema em questão, ainda são escassos, porém com resultados promissores.

Daí, a importância de novas pesquisas sobre a atividade das plantas medicinais usadas habitualmente pela população, possibilitando maiores conhecimentos sobre seus efeitos, permitindo que sejam esclarecidos e assim, seu uso correto seja especificado.

O presente trabalho propõe um estudo do uso associativo de plantas medicinais com drogas antimicrobianas, frente a cepas multirresistentes de *Staphylococcus* sp., tendo como propósito, observar as possíveis interações sinérgicas ou antagônicas apresentadas por essa combinação.

OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar *in vitro* as interações entre extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais: *Anadenanthera macrocarpa* (angico), *Anacardium occidentale* (cajueiro), *Ximenia americana* (ameixa-do-mato), *Stryphodentron adstringens* (barbatimão) e *Myracodruom urundeuva* (aroeira) sobre drogas antimicrobianas de uso convencional, frente a cepas multirresistentes de *Staphylococcus* sp. de origem nosocomial e a cepa *Staphylococcus aureus* ATCC 25923.

2.2 Objetivos específicos

- Determinar o perfil de sensibilidade das cepas de *Staphylococcus* sp. frente a antimicrobianos convencionais.
- Determinar a atividade antimicrobiana dos extratos hidroalcoólicos supra citados frente a cepas de *Staphylococcus* sp. e *S.aureus* ATCC 25923.
- Determinar a concentração inibitória mínima – CIM dos extratos ativos frente a cepas de *Staphylococcus* sp. e *S.aureus* ATCC 25923.
- Avaliar *in vitro* as interações causadas pela associação dos extratos hidroalcoólicos com diferentes classes de antimicrobianos, sobre cepas de *Staphylococcus* sp. multirresistentes e *S.aureus* ATCC 25923.

REFERENCIAL TEÓRICO

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 O uso de plantas medicinais

A utilização de produtos naturais pelo homem é tão antiga quanto sua própria história. No processo de evolução ocorrido na Terra, o reino dos vegetais sempre ocupou lugar de destaque, devido à capacidade da sua utilização em fins alimentícios e terapêuticos (ARRUDA, 2006).

Da observação individual e comunitária, como no caso dos animais que utilizavam as plantas com fins medicamentosos, o homem primitivo experimentou e elegeu várias espécies biologicamente ativas, que o acompanharam desde a pré-história e evoluíram com ele ao longo dos anos e constituíram a medicina do homem primitivo (VON POSER; MENTZ, 2000; COUTINHO et al., 2004).

A medicina popular é uma tradição, onde os indivíduos repassam as informações de um para outro, de geração para geração. Esse conhecimento transmitido no decorrer do tempo é o responsável pela diversidade da medicina popular (ARRUDA, 2002; CATÃO et al., 2006).

Vários registros históricos foram encontrados sobre a utilização das plantas para tratamento de doenças desde 4.000 a.C. O primeiro registro médico depositado no Museu da Pensilvânia é datado de 2.100 a.C. e inclui uma coleção de fórmulas de trinta diferentes drogas de origem vegetal, animal ou mineral (DUARTE, 2006).

No Egito, um manuscrito encontrado Georg Ebers, em 1875, denominado de "Ebers Papyrus" (1.500 a.C.), contém 811 prescrições e 700 drogas. Na China, o primeiro texto sobre plantas medicinais (500 a.C.) relata nomes, doses e indicações de uso de plantas para tratamento de doenças. Algumas dessas plantas ainda são utilizadas, como Ginseng (*Panax* spp), *Ephedra* spp, *Cassia* spp e *Rheum palmatum* L., inclusive como fontes para indústrias farmacêuticas (ARRUDA et al., 2006; DUARTE, 2006).

Atualmente, aproximadamente 80% da população dos países em desenvolvimento e subdesenvolvidos, dependem das plantas como primeira opção para suas necessidades primárias de saúde (CAETANO et al., 2002; PILLA et al., 2006; CATÃO et al., 2010), como também o uso de plantas como uma fonte de medicamentos é predominante em países em desenvolvimento como uma solução alternativa para problemas de saúde (DUARTE, 2006).

A utilização de fitoterápicos no Brasil constitui uma forte alternativa econômica quando relacionada aos medicamentos alopáticos, sendo resultado da forte influência cultural dos indígenas, das tradições africanas e da cultura europeia trazida pelos colonizadores (ALMEIDA, 2000; CATÃO et al., 2010).

As condições econômicas muitas vezes precárias, aliadas ao grande uso de plantas medicinais contribuem para que haja um grande comércio das mesmas em várias regiões do Brasil. Em algumas destas regiões este comércio representa o sustento para muitas famílias, o que permite que elas continuem em suas comunidades, sem precisar buscar outros centros urbanos (DOURADO et al., 2005; ALVES et al., 2007; ALMEIDA et al., 2009).

O Brasil é o país com a maior biodiversidade de plantas do mundo, contando com um número estimado de mais de 20% do número total de espécies do planeta. O País possui flora bastante diversificada, número superior a 55.000 mil espécies catalogadas, o que corresponde a 22% do total mundial. Muitas destas espécies são inerentes de uma região e ainda não foram examinadas sob o ponto de vista fitoquímico e farmacológico (CATÃO et al., 2010).

Grande parte dos medicamentos empregados na terapêutica advém, direta ou indiretamente, de produtos naturais, especialmente de plantas medicinais que permanecem uma importante fonte para obtenção de medicamentos (CARVALHO et al., 2007).

3.2 Plantas medicinais estudadas

As plantas medicinais estão dentre os produtos naturais de grande interesse científico por proporcionarem grandes chances de obterem-se moléculas protótipos, devido a diversidade de seus constituintes (DUARTE et al., 2004; MICHELIN et al., 2005; LIMA et al., 2006; PALMEIRA et al., 2010).

Dentre as diversas plantas medicinais conhecidas, foram utilizadas, as espécies de *Anacardium occidentale* L., *Anadenanthera macrocarpa* Benth., *Myracrodruon urundeuva* Allemão, *Stryphodendron adstringens* (Mart.) Coville, *Ximenia americana* Linn.

3.2.1 Cajueiro

Espécie: *Anacardium occidentale* L.

Família: Anacardiaceae

Sinonímia popular: Acajú, acajuíba, caju-manso, acajueiro, acajaibeiro, anacardeiro (CORREA, 1926; DANTAS, 2007).

O cajueiro (Figura 1) é uma árvore de origem brasileira, possui pequeno porte, altura variando de 5 a 10 metros, e, com boa fertilidade em solos argilosos (CORREA, 1926; LORENZI, 1992; DANTAS, 2007). A planta se apresenta com as seguintes características morfológicas: folhas glabras, de cor rósea quando jovens (LORENZI; MATOS, 2002).

O pedúnculo (pseudofruto) se desenvolve formando uma baga arredondada, suculenta e de sabor agradável, aparece nas cores vermelho, amarelo e amarelo avermelhado e com carne branca ou creme é geralmente confundido com o fruto, no entanto, a castanha neste afixada, que lembra um rim lateralmente, é o verdadeiro fruto (DINIZ et al., 1998; ARRUDA, 2002).

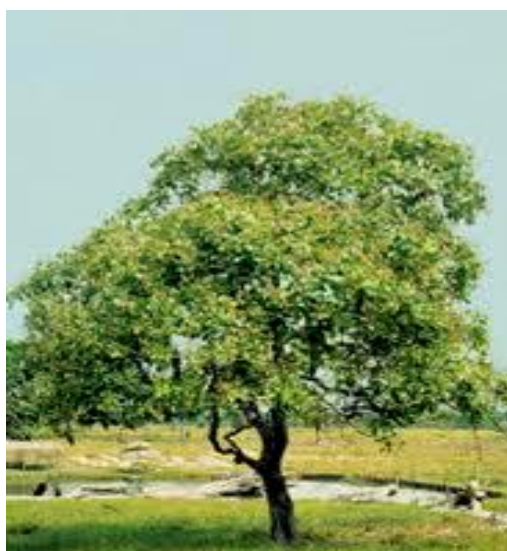


Figura 1. *Anacardium occidentale* L. (cajueiro)

Fonte: www.saaja.be

A planta é decídua, heliófita e com maior ocorrência nos campos e dunas da costa norte e nordeste do país, principalmente Maranhão e Piauí, floresce a partir de junho, prolongando-se até novembro, já os frutos amadurecem entre os meses de setembro e janeiro (LORENZI; MATOS, 2002).

O cajueiro é uma planta comumente utilizada na medicina tradicional por suas conhecidas características terapêuticas, em processos inflamatórios e infecciosos. Sobre a planta também são conhecidas atividades como o alívio da dor de dente e efeitos terapêuticos sobre: bronquites, artrites, cólicas intestinais, icterícia, asma e até mesmo usado como afrodisíaco (ARRUDA, 2002; MOTA, 2004; OLAJIDE et al., 2004; MORAIS et al., 2005; AGRA et al., 2007).

Na literatura encontram-se atividades farmacológicas comprovadas, da atividade anti-inflamatória do cajueiro (OLAJIDE et al., 2004; FALCÃO et al., 2005), antidiabética (SALTO, 1989; Kamtchouing et al., 1998; Barbosa-Filho et al., 2005); inibidor da enzima acetilcolinesterase (Barbosa-Filho et al., 2006) e substâncias isoladas do fruto demonstraram ser inibidora de tirosinase (Kubo et al., 1994).

3.2.2 Angico

Espécie: *Anadenanthera macrocarpa* Benth.

Família: Leguminosae – Subfamília Mimosoideae

Sinonímia popular: Angico-vermelho, angico de casca (AGRA, 1996). (Figura 2)



Figura 2. *Anadenanthera macrocarpa* Benth. (Angico)

Fonte: http://vamossalvarnooplaneta.blogspot.com/2008_06_08_archive.html

O angico é uma árvore de grande porte, apresenta caule tortuoso e mediano, e, sua casca varia de uma forma quase lisa e clara até rugosa ou muito fissurada e preta (BRAGA, 1960; LORENZI; MATOS, 2002). Seus ramos novos podem se

apresentar espinhosos. é uma planta decídua, pioneira, heliófita e seletiva xerófito, característica das capoeiras e florestas secundárias situadas em terrenos arenosos. Ocorre preferencialmente em terrenos altos e bem drenados, floresce de setembro a novembro com a planta quase sem folhas, os frutos e as vagens amadurecem de agosto a setembro (LORENZI; MATOS, 2002).

Na medicina popular, o angico, em preparação de xaropes, é usado no tratamento das tosses, coqueluches e bronquites. Através da maceração da casca, é utilizado no tratamento de inflamações e leucorréias. Já quando a preparação é realizada com álcool ou cachaça, pode utiliza-lo em ferimentos externos, agindo como hemostático e cicatrizante (MATOS, 1997; PALMEIRA et al., 2010). O ferimento de sua casca libera uma goma-resina, usada no tratamento de problemas infecciosos de pele (MORS et al., 2000). Porém, seus frutos são considerados venenosos, o que impossibilita sua utilização na medicina popular para enfermidades (AGRA, 1996).

A atividade antimicrobiana da planta, provavelmente, é devido a grande presença de flavonoides, taninos e terpenos em suas folhas e frutos, os flavonoides complexam-se com a parede celular bacteriana, ocasionando sua ruptura (SOUSA et al. 1991; TSUCHIY et al. 1996; GONÇALVES, 2007).

3.2.3 Aroeira

Espécie: *Myracrodruon urundeuva* Allemão

Família: Anacardiaceae

Sinonímia popular: Urundeúva, arindeúva, aroeira-do-sertão, caracuramira (LORENZI; MATOS, 2002; DANTAS, 2007).

Planta de origem brasileira, é uma árvore de grande porte possui altura variável entre 6 e 14 metros, inflorescências paniculados terminais, com flores de cor amarelada, frutos aquênicos (seco, com uma única semente presa ao pericarpo) com as sépalas persistentes (Figura 3). Planta decídua, heliófita, seletiva xerófito, com características de terrenos rochosos e secos (CRUZ, 1985; LORENZI; MATOS, 2002).

Floresce durante os meses de junho e julho, geralmente com a planta desfolhada. A maturação dos frutos inicia-se no final do mês de setembro, prolongando-se até outubro (LORENZI; MATOS, 2002).



Figura 3. *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira)

Fonte: <http://www.pontoterra.org.br/flora/caatinga/aroeira.htm>

No Brasil, a planta ocorre desde o Ceará até o estado do Paraná e Mato Grosso do Sul, sendo mais frequente no nordeste do país (CRUZ, 1985; LORENZI; MATOS, 2002). A aroeira é uma planta de grande valor para a flora brasileira, pelas suas inúmeras utilidades, como o reflorestamento, pois cresce com rapidez além de produzir madeira de primeira qualidade (CRUZ, 1985).

A aroeira possui ação antimicrobiana (MARTINEZ et al., 1996), antiulcerogênica (RAO et al., 1987; SOUZA et al., 2007; CARLINI et al., 2010) e anti-inflamatória e analgésica (VIANA et al., 2003; DEHARO et al., 2004) e antidiarreica (CHAVES et al., 1994), sendo utilizada como antisséptico e no tratamento de estomatites (MARTÍNEZ et al., 1996; DINIZ et al., 1998).

3.2.4 Barbatimão

Espécie: *Stryphodendron adstringens* (Mart.) Coville

Família: Leguminosae - Subfamília Mimosoideae

Sinonímia popular: Ubatinol, casca-da-virgindade, uabatenor, verna e picarna (COIMBRA, 1994).

É uma árvore tortuosa, de pequeno porte, com altura entre quatro e 5 metros, apresentando casca bastante rugosa e com fissuras (CRUZ, 1985). É uma planta decídua, heliofita, pioneira e seletiva xerófita, característica de formações abertas como o cerrado e o campo (Figura 4). Apresenta nítida preferência por solos arenosos e de drenagem rápida, como os situados em encostas suaves e topos de morros. Floresce a partir de setembro, prolongando-se até novembro. Os frutos amadurecem no período de julho a setembro. Tem ocorrência do Pará a São Paulo e Mato Grosso do Sul, no cerrado (BRAGA, 1960; LORENZI; MATOS, 2002).



Figura 4. *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (barbatimão)

Fonte: http://www.iesambi.org.br/iesambi_arquivos/projetos/especies/barbatim%E3o.htm

O barbatimão é uma planta bastante conhecida na medicina popular. Possui ação cicatrizante, anti-inflamatória, hemostática, sendo amplamente utilizada como antisséptico (CAMARGO, 1985), como anti-séptico e bactericida, no tratamento de várias infecções cutâneas, além de ainda ser empregada no tratamento de gonorréia, leucorréia, hérnia, feridas hemorrágicas, diarreias, gastrite, dores de garganta, hemorróidas e em forma de gotas sua utilização para conjuntivite (ALMEIDA et al., 1998; CRUZ, 1985; NUNES et al., 2003; MACEDO et al., 2007).

3.2.5 Ameixa-do-mato

Espécie: *Ximenia americana* Linn

Família: Olacáceas

Sinonímia popular: ameixa da Bahia, ameixa espinho, espinheiro de ameixa, sândalo do Brasil, umbu-bravo (BRASILEIRO et al., 2008).

É um arbusto espinhoso, de casca avermelhada, lisa, muito adstringente com folhas compridas, ovais e opostas, ostentando um espinho na extremidade inferior ou na base (BRAGA, 1960; CRUZ, 1985). Apresenta-se com flores em cachos, de cor amarela e peluda (Figura 5). Os frutos cilíndricos, amarelos e brilhantes, contêm uma substância mole e aromática de gosto ácido (CRUZ, 1985).

É uma árvore encontrada nas costas arenosas e nas savanas de todos os países tropicais. Já no Brasil, encontra-se esta planta, em especial nos estados do Pará, Ceará, Pernambuco, Goiás, Bahia e Minas Gerais (CRUZ, 1985; SCHULTZ, 1970).



Figura 5. *Ximenia americana* Linn (ameixa-do-mato)
Fonte: http://www.ask.com/wiki/Ximenia_americana

O decocto da casca é utilizado para tratar úlceras cutâneas e estancar sangramentos. O azeite extraído das sementes tem ação antisséptica quando aplicado nas cavidades formadas após extrações dentárias, já as raízes são mascadas para tratar doenças venéreas e diarreias (ARRUDA, 2002; BRASILEIRO et al., 2008).

3.3 Atividade antimicrobiana das plantas medicinais

Embora uma imensa variedade de antibióticos tenha sido produzida nos últimos anos, é notável o crescimento de micro-organismos resistentes à múltiplas

drogas, o que induz a busca de novas alternativas terapêuticas (ANTUNES et al., 2006; SILVA et al., 2007;).

Dentre os produtos naturais, as plantas medicinais são de grande interesse científico, por proporcionarem grandes chances de obtenção de novas substâncias bioativas, que sirvam como modelo para a síntese de moléculas de interesse medicinal (NASCIMENTO et al, 2000; LIMA et al., 2006).

As plantas possuem componentes químicos responsáveis por sua ação terapêutica que podem variar de acordo com o local e as características de cultivo e processamento a qual são submetidas, tornando-as impróprias para o consumo (SILVA et al., 2003; FRANCO et al., 2007).

Plantas superiores (angiospermas, produtoras de flores) e aromáticas são amplamente utilizadas na medicina popular, uma vez que apresentam amplo espectro de atividade e inibição comprovada contra bactérias e fungos. A maioria dessas propriedades é conferida por produtos do metabolismo secundário, como fenóis, terpenos, alcaloides, lecitinas, polipeptídeos e poliacetilenos (DUARTE et al., 2004; CATÃO et al, 2010; NASCIMENTO et al., 2010).

3.4 Micro-organismo estudado

Vários são os gêneros de micro-organismos existentes no meio ambiente que também podem colonizar o organismo humano, e serem relacionados a processos infecciosos, dentre esses micro-organismos, destaca-se o gênero *Staphylococcus*, pela sua patogenicidade que é responsável por um número elevado de infecções comunitárias e nosocômias.

3.4.1 O gênero *Staphylococcus*

As bactérias pertencentes a esse gênero estão classificadas no filo *Firmicutes*, são cocos Gram-positivos, que ocorrem isoladas ou em grupos que se assemelham a cachos de uva, daí a denominação *Staphylococcus*, *Staphyle* (cachos de uva) e *coccus* (semente). São seres anaeróbios facultativos, piogênicos, imóveis e não esporulados (FRANCO; LANDGRAF, 1996; TORTORA et al., 2005; SILVA, 2010).

Crescem comparativamente bem sob condições de alta pressão osmótica e pouca umidade, o que explica seu crescimento e sobrevivência e secreções nasais na pele e em alguns alimentos (TORTORA et al., 2005).

O gênero *Staphylococcus* está subdividido em 40 espécies, que se dividem de acordo com a síntese ou não da enzima coagulase, sendo a maioria, coagulase-negativa, com exceção do *S. aureus*, *S. schleiferi* subsp. *coagulans*, *S. intermedius*, *S. hyicus* e *S. delphini* (BANNERMAN et al. 2003; BUERIS et al., 2008). Dentre as espécies desse gênero, *S. aureus* é considerada a mais importante em função da sua maior patogenicidade ao homem (VON EIFF et al., 2001).

Sobre a classificação, são divididos em coagulase positiva e coagulase negativa, no primeiro, se destaca o *Staphylococcus aureus*, já no segundo o *Staphylococcus epidermidis*.

- **Staphylococcus aureus**

O *Staphylococcus aureus* é assim denominado devido à pigmentação amarela e da formação de um halo ao redor de suas colônias (*aureus*=dourado) (TORTORA et al., 2005).

Mesmo com relativa frequência, como membro da microbiota normal do corpo humano, o *Staphylococcus aureus* é uma das bactérias patogênicas mais importantes devido ao grande número de infecções, localizadas geralmente nas membranas superficiais ou então disseminadas pelo organismo, estas com elevada gravidade (TEIXEIRA et al., 2008).

Os principais fatores de virulência deste micro-organismo são os componentes da superfície celular, com destaque para as toxinas e enzimas (TEIXEIRA et al., 2008). Entretanto, a presença de cápsula, do peptidoglicano, de ácidos teicoicos, de adesinas e da capacidade de síntese de enzimas e toxinas extracelular são alguns dos outros atributos relacionados à virulência do *S. aureus* (NOSTRO et al., 2004).

Além de causar diferentes tipos de intoxicações, o *S. aureus* foi o agente etiológico mais comum das infecções purulentas que atacam diferentes tecidos e órgãos. Pode ser a causa de: furúnculo, carbúnculo, abscesso, pneumonia, miocardite, endocardite, meningite e artrite bacteriana (VERHOEFF et al, 1999; PEREIRA et al., 2004; GELATTI et al., 2009). Praticamente qualquer sistema de órgãos é propensa à infecção pelo *S. aureus*, as infecções mais importantes são a

bacteremia, endocardites e infecções do trato respiratório (KANAFANI; FOWLER, 2006; GELATTI et al., 2009). As bacteremias e endocardites são frequentemente associadas a sérias complicações e alta taxa de morte (PETTI et al., 2003).

O *S. aureus* é uma das causas mais comuns de infecções hospitalares e comunitárias, que podem apresentar altos níveis de morbidade e mortalidade (GELATTI et al., 2009).

3.5 Antibióticos

As infecções bacterianas são bastante comuns e, devido sua elevada incidência tornam-se responsáveis por elevados índices de morbidade e mortalidade. Elevando consideravelmente a importância dos agentes antimicrobianos, no combate a proliferação e ao efeito devastador que estes micro-organismos podem causar (CHAMBERS, 2005).

Tradicionalmente, o termo antibiótico refere-se às substâncias produzidas por micro-organismos para suprimir o crescimento de outros micro-organismos. No entanto, atualmente o termo antibiótico vem sendo substituído pelo termo agente antimicrobiano, uma vez que este compreende as substâncias sintetizadas em laboratórios, bem como as naturais produzidas por micro-organismos (STEINBERG, 2006).

A descoberta dos antibióticos e o desenvolvimento dessa terapia é considerado um dos avanços mais importantes na história da medicina, sendo eleita como uma das maiores descobertas terapêuticas do século XX. A eficácia e a relativa segurança desses medicamentos levaram ao seu uso difundido, excessivo e até desnecessário (CHAMBERS, 2005).

A importância da resistência ao antimicrobiano deve ser sempre considerada. A habilidade das bactérias de desenvolverem resistência a todo o arsenal de drogas existente ameaça muitos os avanços quimioterápicos da era antimicrobiana. Existem várias consequências para o surgimento da resistência, no entanto, a de maior notoriedade é o tratamento de um paciente com uma droga ineficaz, levando a uma falha terapêutica ou a reincidência (CHAMBERS, 2005; STEINBERG, 2006).

O uso intensivo de antimicrobianos é um fator crucial no desenvolvimento da resistência bacteriana, tanto a cromossômica quanto a plasmidial. A utilização de agentes que têm ampla atividade, ao contrário dos agentes direcionados, ocasionam

alterações na flora bacteriana normal levando ao desenvolvimento de patógenos resistentes (KOBAYASHI et al., 2009).

A utilização de antimicrobianos seja em um paciente individual ou em um ambiente hospitalar, permite a proliferação de bactérias que são intrinsecamente resistentes ou que passaram a ser. Assim, o ideal para o início da terapia é o conhecimento ou um possível indicio do patógeno, sendo assim, o clínico só deve iniciar o uso de antimicrobianos em casos excepcionais, como nas meningites ou em pacientes clinicamente instáveis (CHAMBERS, 2005; GELATTI et al., 2009).

3.5.1 Classificação

Os antimicrobianos são classificados seguindo critérios como estrutura química e o alvo onde exercem seu mecanismo de ação primária nos caminhos bioquímicos celulares.

Segundo Tavares (1999) e Schaechter et al. (2002), os antimicrobianos podem ser classificados em cinco classes: Inibidores da síntese da parede celular peptidoglicana, onde estão incluídos os β -lactâmicos e glicopeptídeos. Dentre os β -lactâmicos, destaca-se as penicilinas, cefalosporinas, carbapenéns, monobactâmicos e inibidores da β -lactamase, no grupo dos glicopeptídeos se sobressai à vancomicina e a bacitracina; Inibidores da síntese da membrana citoplasmática, como as polimixinas e a anfotericina B; Modificadores da síntese de ácidos nucleicos como as quinolonas, a rifampicina e nitrofurantoínas; Inibidores da síntese proteica, como os aminoglicosídeos, as tetracilinas, o clorafenicol, as eritromicinas, a clindamicina, as esreptograminas, a linezolida e a mupirocina; Modificadores do metabolismo energético, como as sulfonamidas, o trimetoprima, a dapsona e a isoniazida.

3.5.2 β -lactâmicos

Os antibióticos β -lactâmicos agem pela inibição da síntese da parede celular bacteriana. Dentre eles, a penicilina é o antibiótico mais conhecido desta classe. Foi descoberta em 1929, pelo médico e bacteriologista Alexandre Fleming, que observou que a contaminação de culturas de estafilococos por fungos do gênero *Penicillium* inibia o crescimento dos micro-organismos. No entanto, só

conseguiu desenvolver a droga terapêutica em 1940, recebendo posteriormente, em 1945, o Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina (TAVARES, 1999).

Todos os antibióticos β -lactâmicos possuem uma estrutura anelar, que consiste em um anel de quatro membros e uma amida cíclica, o β indica que a amida está no segundo carbono do carbonil (Figura 6) (ROSÁRIO; GRUMACH, 2006).

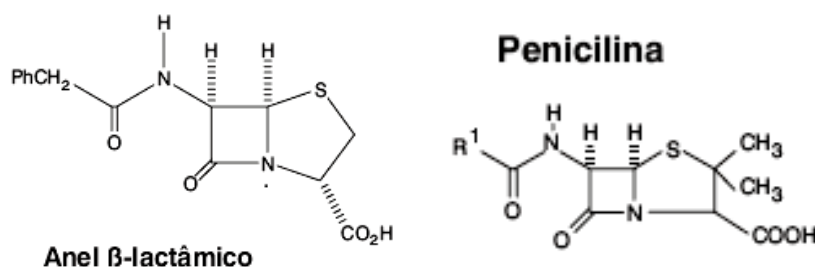


Figura 6. Anel β -lactâmico e estrutura química da penicilina

Fonte: Rosário & Grumach, 2006.

O anel possui baixa estabilidade e, por ser pequeno, sua estrutura normalmente é forçada. Isto explica por que algumas penicilinas têm facilidade de sofrer hidrólise e, devido a alta acidez do estômago, não são eficazes quando ingeridas por via oral (GOULD; STEINBERG; 2006).

Os antimicrobianos β -lactâmicos se ligam a proteínas que participam da síntese da parede celular, chamadas PBPs (proteínas ligadoras de penicilina), estas impedem a formação da parede celular que tem como resultado a lise bacteriana (GELLATI et al., 2009).

Os β -lactâmicos constituem a principal classe de antimicrobianos utilizada na prática clínica. Assim, a resistência a β -lactâmicos é um problema clínico contínuo, e está crescendo dramaticamente. Esta pode ser mediada por β -lactamases, proteínas aderentes à penicilina (PAPs) alteradas ou permeabilidade reduzida ou efluxo ativo das drogas por bactérias resistentes (DEL PELOSO et al., 2003; MENEZES et al., 2008).

As penicilinas são classificadas de acordo com suas principais atividades antibacterianas. A penicilina G e a penicilina V são ativas contra cocos gram-positivos e gram-negativos, exceto os micro-organismos que produzem β -lactamases ou que possuem PAPs altamente alteradas, como no caso dos pneumococos (GOULD; STEINBERG; 2006).

Desde o início do uso da penicilina, muitas cepas bacterianas tornaram-se resistentes ao antibiótico. Após duas décadas do primeiro uso disseminado de penicilina G, a maioria das cepas de *Staphylococcus aureus* mostrou resistência à droga (JANEBRO et al., 2008). Atualmente, mais de 95% dos estafilococos são resistentes à penicilina G e a ampicilina (ALMEIDA et al., 2007). No entanto, o tratamento de infecções por estafilococos já pode ser realizado utilizando penicilinas resistentes a β -lactamases, que são mais eficazes no combate ao micro-organismo.

3.5.3 Tetraciclinas

A primeira tetraciclina foi descoberta em 1948, por Benjamin Duggar, em amostras de solo. As tetraciclinas são uma família constituída de produtos naturais (clortetraciclina e tetraciclina) e semissintéticos (minociclina), sendo todas derivadas de diferentes espécies de *Streptomyces* sp. (SÁNCHEZ-SALDAÑA et al., 2004; VICENTE; PÉREZ-TRALLERO, 2010;).

As tetraciclinas naturais são consideradas de primeira geração, já as semissintéticas, apresentam maior lipossolubilidade e melhor absorção intestinal, são consideradas de segunda geração. Atualmente foram sintetizadas as glicilciclinas, que são tetraciclinas mais potentes, classificadas como de terceira geração (GARCÍA et al., 2006).

São drogas bacteriostáticas, com atividade contra uma variedade de micro-organismos, que se tornaram comumente utilizada em seres humanos e animais, e também em algumas áreas da agricultura (KING, 2006; VICENTE; PÉREZ-TRALLERO, 2010).

As Tetraciclinas constituem um grupo de substâncias cristalinas de natureza anfotérica, que contêm um esqueleto comum, hidronaftacénico. Seu nome é derivado de sua estrutura de quatro anéis de benzeno fundidos, como mostra a figura 7 (GARCÍA et al., 2006;).

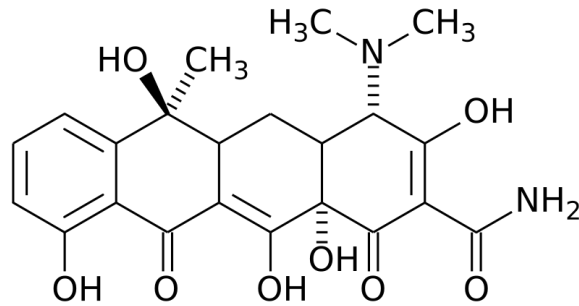


Figura 7. Estrutura química da tetraciclina
Fonte: COUTO et al., 2000.

As tetraciclina pertencem à classe de antibióticos inibidores da síntese proteica das bactérias. Atuam ligando-se as subunidades 30s dos ribossomos, impedindo a ligação da aminoacila do RNAt ao seu local ligação (Figura 8). Dessa forma, impede o acréscimo de aminoácidos para a cadeia peptídica que está sendo sintetizada (KING, 2006).

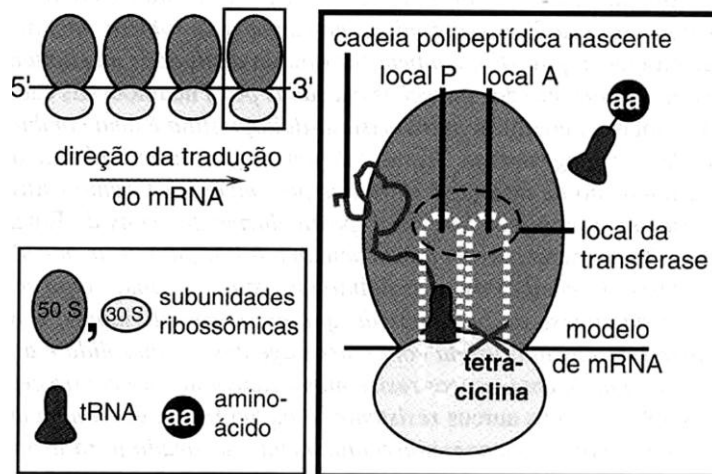


Figura 8. Mecanismo de ação das tetraciclina
Fonte: Goodman & Gilman, 2005

A diferença na atividade das tetraciclina está relacionada à sua solubilidade em membranas lipídicas bacterianas. Essas drogas penetram o citoplasma de bactérias através de porinas por difusão passiva e alcançam o citoplasma por meio de um processo dependente de energia (KING, 2006).

Há vários mecanismos de resistência a tetraciclina. O mais comum encontrado tanto em bactérias Gram positivas quanto em Gram negativas, é mediado por plasmídeo ou transposon. Ocorre, principalmente, ao impedir a união

do antibiótico para o alvo (proteção ribossomal) ou por expulsão do antibiótico para fora da célula através de bombas efluxo, que resultam da ação de uma proteína produzida pela bactéria (KING, 2006; VICENTE; PÉREZ-TRALLERO, 2010).

4 METODOLOGIA

4.1 Material vegetal

Foram utilizados extratos hidroalcoólicos das plantas: *Anadenanthera macrocarpa* (angico), *Anacardium occidentale* (cajuzeiro), *Stryphodentron coriaceum* (barbatimão), *Myracodruom urundeuva* (aroeira) e *Ximenia americana* (ameixa-domato), que foram cedidos gentilmente pelo Professor Thúlio Antunes de Arruda, do Departamento de Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, e preparados segundo as recomendações da Farmacopéia Brasileira 2ª edição (1959), no Laboratório de Fitoterapia da UEPB.

4.2 Micro-organismos utilizados

Utilizou-se como micro-organismos testes a cepa padrão proveniente da American Type Culture Collection (ATCC), *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, e cepas de *Staphylococcus* sp., gentilmente cedidas para estes testes por um hospital da rede privada da cidade de Campina Grande – PB. Estes isolados foram obtidos de secreção nasal de funcionários assintomáticos, do referido hospital. As cepas foram estocadas em Agar Mueller-Hinton até o momento da realização dos testes de atividade antimicrobiana, quando então foram reativadas em caldo BHI e semeadas em meio de Ágar Sangue para verificar a viabilidade e a pureza da amostra. Também foram realizados testes bioquímicos como, coagulase, DNase e fermentação do manitol para confirmar a identificação das espécies.

Suspensões das cepas testes foram preparadas em solução salina (NaCl a 0,85%), as quais foram padronizadas de acordo com o tubo 0,5 da Escala de McFarland, correspondendo à concentração de aproximadamente 10^8 Unidade Formadoras de Colônia - UFC/mL (CLSI,2005). A partir dessas suspensões realizou-se os antibiogramas e o estudo da avaliação da atividade antimicrobiana e da interação entre os extratos e drogas antimicrobianas de acordo com a técnica adaptada do método de disco-difusão (BAUER, 1966; CLSI, 2005).

4.3 Determinação da Atividade Antimicrobiana e Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos hidroalcoólicos

Os extratos brutos e suas respectivas diluições foram testados simultaneamente. Os extratos foram diluídos progressivamente, em álcool a 70% e mantidos em frascos âmbar até o momento do uso. Foram realizadas 6 diluições de cada extrato. Em seguida adicionou-se 20µL de cada concentração do extrato diluído em discos de papel de filtro estéril (Cecon) com 6 mm de diâmetro, previamente identificados.

Cada suspensão bacteriana foi semeada em Ágar Mueller-Hinton onde discos impregnados com o extrato bruto e em suas diferentes concentrações foram colocados sobre a superfície da camada do Ágar, utilizando o mesmo procedimento do antibiograma (BAUER, 1966; CLSI, 2005).

As placas foram incubadas a 37°C/24horas e lidas após este período. Foram considerados ativos os extratos que apresentaram halos de inibição de crescimento ≥ 8 mm de diâmetro (SAKAR et al., 1988; WONG-LEUNG, 1988; NAQUI et al., 1991; CATÃO, 2007; CATÃO et al., 2010; PALMEIRA et al., 2010).

4.4 Antimicrobianos utilizados na avaliação do perfil de sensibilidade aos antimicrobianos (antibiograma)

O antibiograma foi realizado em Ágar Mueller-Hinton, seguindo as recomendações e padronizações de Bauer (1966) e do CLSI (2005). Os antimicrobianos testados foram os contidos no polidisco (Cefar®) da série Gram positiva.

4.5 Antimicrobianos utilizados no estudo de interação

Para o estudo de interação de extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais com antimicrobianos convencionais, utilizou-se a penicilina G, antimicrobiano pertencente à classe dos β -lactâmicos e a tetraciclina, pertencente ao grupo dos inibidores da síntese protéica.

4.6 Estudo de interferência dos extratos sobre o efeito dos antimicrobianos convencionais

O estudo de interferência dos extratos sobre a efetividade dos antimicrobianos foi realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando discos de papel de filtro (BAUER, 1966; CLSI, 2005).

O procedimento foi realizado em placa de Petri estéril, contendo Ágar Mueller-Hinton onde o inóculo bacteriano foi distribuído uniformemente sobre a superfície do Ágar com o auxílio de um *swab* estéril. Os discos contendo os antimicrobianos convencionais, em suas respectivas concentrações, foram embebidos em 20µL do extrato testado em sua concentração bruta e CIM. Em seguida, com o auxílio de uma pinça esterilizada, foram colocados uniformemente sobre a superfície do Ágar. As placas foram incubadas em estufa bacteriológicas a 37°C por 24 horas. Os halos de inibição do crescimento formados, após esse período, foram medidos com o auxílio de um halômetro.

O efeito foi considerado positivo (sinérgico), quando ocorreu a formação de halo de inibição de crescimento após a aplicação combinada do extrato hidroalcoólico e do antimicrobiano, com diâmetro \geq que 2mm, quando comparado com o halo de inibição formado pela ação do extrato isoladamente. Quando o halo de inibição formado decorrente da ação combinada do extrato com a droga apresentou diâmetro menor que o halo desenvolvido pela ação isolada da droga, o efeito foi considerado antagônico. Em casos que não houve alteração no diâmetro do halo de inibição formado a partir da interação do extrato com a droga, o efeito foi considerado indiferente (CLEELAND; SQUIRES, 1991).

Todas as análises foram realizadas em duplicatas e os resultados obtidos foram expostos através da média dos resultados dos dois ensaios paralelos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Determinação do perfil de sensibilidades aos antimicrobianos das cepas de *Staphylococcus* sp.

Para a realização do estudo foram utilizadas 11 cepas de *Staphylococcus* sp. de origem nosocomial e a cepa padrão *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Para determinar a sensibilidade das cepas, utilizou-se a série de polidiscos da Cefar[®] destinada a micro-organismos Gram positivos. A Tabela 1 apresenta o comportamento das cepas frente aos antimicrobianos.

Tabela 1. Perfil de sensibilidade das cepas de *Staphylococcus* sp. frente aos antimicrobianos

Identificação de Cepas de <i>Staphylococcus</i> sp.	Antimicrobianos testados e os respectivos halos (mm) apresentados pelas cepas														
	PEN 10 UI	OXA 1µg	CFL 30µg	ERI 15µg	CLI 2 µg	VAN 30µg	GEN 10µg	SUT 25µg	CLO 30µg	CAZ 30µg	AMP 10µg	AMI 30µg	TOB 10µg	TET 30µg	CIP 5µg
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	S	S	S	S	S	S	S	S	S	26 S	S	S	S	S	S
1	R	R	S	R	R	S	S	S	R	10 R	R	S	S	S	S
2	R	R	S	R	R	S	S	S	R	0 R	S	R	S	R	S
3	S	R	S	R	S	S	S	S	S	10 R	S	S	S	S	S
4	S	S	S	S	S	S	S	S	S	16 R	S	S	S	S	S
5	R	R	I	I	R	S	R	S	S	20 S	R	R	R	S	S
6	R	S	S	R	S	S	S	S	S	18 S	R	R	S	S	S
7	S	S	S	S	S	S	S	S	S	12 R	S	S	S	S	S
8	S	R	S	R	I	S	S	S	S	8 R	S	S	S	S	S
9	S	R	S	R	S	S	S	S	S	14 R	S	S	S	S	S
10	S	R	S	S	S	S	S	S	S	10 R	S	S	S	S	S
11	R	S	S	R	S	S	S	S	S	20 S	R	S	S	S	S

Legenda: PEN – Penicilina G; OXA – Oxacilina; CFL – Cefalotina; ERI – Eritromicina; CLI – Clindamicina; VAN – Vancomicina; GEN – Gentamicina; SUT – Cotrimoxazol; CLO – Cloranfenicol; CAZ – Ceftazidima; AMP – Ampicilina; AMI – Amicacina; TOB – Tobramicina; TET – Tetraciclina; CIP – Ciprofloxacina. R = resistência; S = sensibilidade; I=intermediário.

Segundo Lambert (2002), as bactérias Gram positivas normalmente possuem uma maior sensibilidade aos antimicrobianos devido à constituição da parede

celular. No entanto, neste trabalho, a maioria das cepas de *Staphylococcus* sp. apresentaram elevado grau de resistência frente aos antimicrobianos, sendo classificadas como multirresistentes.

O perfil destas cepas evidencia plausível histórico de uso irracional das drogas antimicrobianas. A Figura 9 apresenta a análise do perfil de sensibilidade das cepas frente aos antimicrobianos.

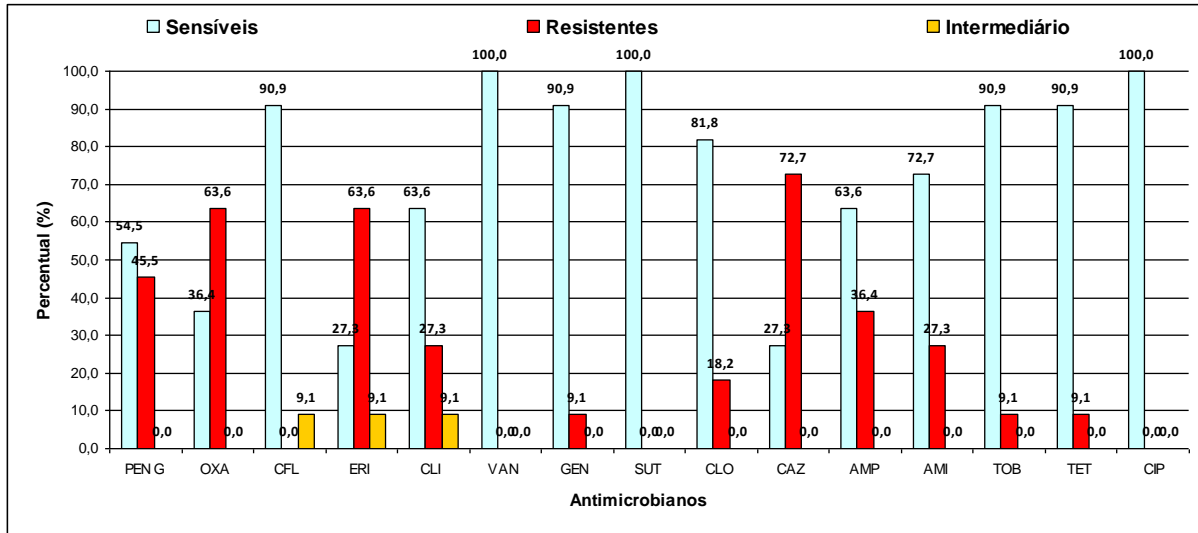


Figura 9. Perfil de sensibilidade se cepas de *Staphylococcus* sp. frente a antimicrobianos de uso clínico

Legenda: PEN G – Penicilina G; OXA – Oxacilina; CFL – Cefalotina; ERI – Eritromicina; CLI – Clindamicina; VAN – Vancomicina; GEN – Gentamicina; SUT – Cotrimoxazol; CLO – Cloranfenicol; CAZ – Ceftazidima; AMP – Ampicilina; AMI – Amicacina; TOB – Tobramicina; TET – Tetraciclina; CIP – Ciprofloxacina.

A penicilina G apresentou elevado índice de resistência, 45,5%, sendo um dos maiores valores obtidos entre as cepas. Em estudo de Menegotto e Picoli (2007), o índice de resistência à penicilina G, apresentado por cepas de *S. aureus* nosocomiais também foi elevado, 72,7% de resistência. Em estudo semelhante, Almeida et al. (2007), apresentou dado similar, sendo que 98% das cepas de *S. aureus* foram resistentes a penicilina G. A ampicilina, β -lactâmico semi-sintético, também apresentou índice de resistência equivalente, 36,4%.

Observa-se um alto grau de resistência das cepas a oxacilina, 63,6%. Em estudo, Kobayashi et al., (2009) apresentou índice semelhante de cepas de *S. aureus* resistentes a oxacilina, 68,5%. Considera-se que uma determinada cepa de *Staphylococcus aureus* que se apresentar resistente a oxacilina, é classificada como *Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA) (FDA, 2002).

A resistência a oxacilina resulta em resistência cruzada a todos os antibióticos β -lactâmicos, como as penicilinas, cefalosporinas e carbapenêmicos (MARK et al., 2002; SADER, 2003; BERETTA et al., 2004).

Quanto à eritromicina, 63,6% das linhagens mostraram-se resistentes ao antimicrobiano. Como apresentado neste estudo, Kobayashi et al. (2009) também observaram uma taxa elevada de resistência de cepas de *Staphylococcus* sp. ao antimicrobiano (70,4%). Segundo Hernández et al. (2001), a resistência elevada à eritromicina pode ser explicada devido ao excessivo uso desta droga no tratamento de infecções humanas causadas por *S. aureus*.

A resistência a ceftazidima foi bastante elevada, 72,7%. Segundo Tavares (2000), linhagens de *Staphylococcus* sp. resistentes a oxacilina, são igualmente resistentes às cefalosporinas, embora possam haver discrepâncias na sensibilidade revelada ao antibiograma.

O índice de resistência à amicacina foi de 27,3%. No entanto, este percentual é menor do que o encontrado por Almeida et al. (2007) onde foi descrito percentual de resistência de 67%.

Os demais antimicrobianos apresentaram valores percentuais menores de cepas resistentes, clindamicina (27,3%), Gentamicina (9,1%), cloranfenicol (18,2%), Tobramicina (9,1%) e tetraciclina (9,1%).

Todas as cepas de *Staphylococcus* sp. foram sensíveis ao cotrimoxazol, a ciprofloxacina e a vancomicina. No entanto, Bernardes et al., (2004), mostrou que cerca de 80% das infecções estafilocócicas vem sendo tratadas com vancomicina. No entanto, uso prolongado e em larga escala da vancomicina, pode induzir o aparecimento de linhagens resistentes (TAVARES et al., 2000; MURRAY, 2004).

A América do Sul apresenta um dos índices mais altos de resistência bacteriana em infecções hospitalares (SADER, 2003). A identificação de cepas MRSA em instituições hospitalares é uma ferramenta epidemiológica importante, pois estas linhagens atuam como marcadores para outros grupos de antimicrobianos como os aminoglicosídeos e as cefalosporinas (OLIVEIRA et al., 2001; PEREIRA, 2002; BERETTA et al., 2004).

5.2 Screening da Atividade antimicrobiana dos Extratos Hidroalcoólicos

A descoberta da penicilina despertou o interesse pelas plantas que produzem substâncias antibióticas. Várias pesquisas foram realizadas com o objetivo de confirmar a utilização empírica de plantas medicinais a partir da presença dos seus metabólicos secundários e suas atividades biológicas (ARRUDA, 2002).

Os valores obtidos da atividade antimicrobiana frente às cepas de *Staphylococcus* sp., são apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Atividade Antimicrobiana dos Extratos Hidroalcoólicos Brutos Frente às Cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das cepas	Extratos brutos/Halo de inibição (mm)				
	Barbatimão	Angico	Ameixa-do-mato	Aroeira	Cajueiro
S. aureus ATCC 25923	17	19	16	15	11
1	12	14	16	13	12
2	13	14	17	14	12
3	13	14	14	13	12
4	18	14	16	18	12
5	12	14	16	13	14
6	24	24	24	24	18
7	16	14	15	18	12
8	16	14	16	18	12
9	12	14	15	12	12
10	18	14	16	18	12
11	12	18	18	14	10

Segundo Silver e Bostian (1993), as diferenças observadas no tamanho dos halos de um mesmo extrato para cepas diferentes, podem ocorrer devido à resistência específica de cada cepa, à difusão do extrato no meio de cultura, a composição dos princípios ativos e à particularidade no mecanismo de ação de cada extrato.

Com os dados da Tabela 2, observa-se que os extratos hidroalcoólicos das plantas testadas apresentaram atividade frente a todas as cepas de *Staphylococcus* sp. e a cepa padrão S. aureus ATCC 25923. O extrato foi considerado ativo quando mostrou halos de inibição de crescimento superiores a 8 mm (NASCIMENTO et al., 2000).

O extrato hidroalcoólico do barbatimão apresentou atividade frente a todas as cepas de *Staphylococcus* sp. Foram observados halos de inibição que variaram entre 12 e 24 mm. Estudos descrevem que o extrato de barbatimão apresenta atividade antimicrobiana sobre linhagens de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis* (ALVES et al., 2000).

Com relação ao *S. aureus*, este trabalho demonstrou que o barbatimão apresentou atividade antimicrobiana, estando em concordância com dados da literatura (ALMEIDA et al., 1998; ORLANDO, 2005). Segundo Cowan (1999), a atividade antimicrobiana apresentada pelo extrato hidroalcoólico de barbatimão deve-se principalmente ao alto teor de taninos encontrados em sua casca.

O extrato hidroalcoólico de angico foi ativo para todas as cepas de *Staphylococcus* sp. testadas. Os halos de inibição formados variaram entre 14 e 24 mm. Palmeira et al. (2010), realizou trabalho semelhante com linhagens de *S. aureus*, no entanto os halos de inibição variaram entre 19 e 25 mm.

Apesar de relatos na literatura indicarem uma evidente atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico do angico, Gonçalves et al. (2005), não comprovaram essa atividade frente as linhagens bacterianas por eles avaliadas. É provável que existam diferenças entre as espécies vegetais estudadas (PALMEIRA et al., 2010).

O extrato hidroalcoólico da ameixa-do-mato apresentou atividade para todas as cepas testadas. Os halos de inibição variaram entre 14 e 24 mm. Em estudo, James et al., (2007), comprovou a atividade antimicrobiana do extrato frente a *S. aureus* e Erah et al. (1996), propôs que a atividade antimicrobiana do angico, se deve a presença de taninos e flavonoides.

O extrato hidroalcoólico da aroeira foi ativo para todas as cepas de *Staphylococcus* sp. testadas. Os halos de inibição variaram entre 12 e 24 mm. Martinez Guerra et al., (1996), evidenciou a atividade antimicrobiana da planta frente as bactérias Gram positivas, como o *S. aureus*.

O extrato hidroalcoólico do cajueiro apresentou atividade antimicrobiana para todas as cepas testadas. Os halos de inibição variaram entre 11 e 18 mm. Os resultados obtidos corroboram com Silva et al., (2007), neste estudo os halos de inibição variaram entre 10 e 20 mm.

Segundo Akinpelu (2001), a atividade antimicrobiana positiva do extrato hidroalcoólico do cajueiro frente a cepas de *Staphylococcus* sp. é devido à presença de compostos como taninos e alcaloides previamente encontrados na planta.

5.3 Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A Tabela 3 apresenta a atividade antimicrobiana e a determinação da CIM dos extratos hidroalcoólicos de barbatimão, angico, ameixa, aroeira e cajueiro, frente às cepas de *Staphylococcus* sp.

Todos os extratos foram testados nas seguintes concentrações: bruto (100%), 50%, 25%, 12,5%, 6,25% e 3,125%. A CIM determinada foi a 90, pelo método de disco difusão.

O extrato hidroalcoólico do barbatimão foi ativo para todas as cepas de *Staphylococcus* sp. na concentração de 100%. Nas demais concentrações, o extrato não conseguiu unanimidade entre as cepas para determinar a CIM 90%. No entanto, definiu-se a CIM deste extrato como sendo a diluição de 50%, devido ao percentual de cepas que apresentaram inibição de crescimento quando expostas ao extrato nesta concentração.

Porém, o extrato quando testado na cepa padrão *S. aureus* ATCC 25923, apresentou atividade até a concentração de 12,5%, com a formação de halo de inibição de crescimento de 9 mm. Este resultado difere dos valores obtidos em outros estudos como o de Ferreira et al. (2010), onde o valor encontrado para a CIM, foi bem inferior, 1,56%, para todas as cepas testadas.

Esta discrepância entre os resultados se deve provavelmente a variações da resistência das cepas testadas e/ou a parte da planta utilizada para o preparo do extrato.

A atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico do angico foi observada até a concentração de 25%, que foi determinada como a CIM do extrato para todas as cepas de *Staphylococcus* sp., testadas. Nesta concentração (25%) os valores dos halos de inibição variaram entre 8 e 18 mm.

Para a cepa padrão *S. aureus* ATCC 25923, o resultado da CIM foi o mesmo para as outras cepas, atividade antimicrobiana do extrato de angico só foi observada até a concentração de 25%.

Palmeira et al., (2010), em estudo semelhante, obteve uma CIM de 3,12%, valor bem inferior ao obtido neste trabalho. A diferença pode ser devido a variações de resistência das cepas testadas.

A determinação de atividade antimicrobiana da ameixa-do-mato foi observada até a concentração de 12,5%, para todas as cepas testadas. Sendo esta considerada a CIM para o extrato. Nesta concentração, 12,5% os halos variaram entre 8 e 16 mm.

Frente a cepa padrão *S. aureus* ATCC 25923, a atividade foi observada até a concentração de 6,25%. O resultado pode ser devido ao fato da cepa padrão não possuir mecanismos de resistências como as outras cepas testadas.

Arruda (2002), em estudo semelhante, obteve uma CIM de 25%, valor superior ao obtido neste trabalho para cepas de *Staphylococcus* sp. No entanto, frente a cepa padrão a CIM obtida foi de 1,56%, resultado inferior ao deste estudo (6,25%).

O extrato hidroalcoólico da aroeira foi ativo para todas as cepas, até a concentração de 25%, sendo esta considerada a CIM do extrato. Nesta concentração o diâmetro dos halos variou entre 8 e 20 mm. No entanto, quando o extrato foi testado sobre a cepa padrão, a CIM foi obtida com uma concentração menor, 6,25%, nesta concentração houve a formação de um halo de 8 mm de diâmetro. Este resultado é equivalente ao encontrado por Arruda (2002), frente a cepa padrão.

Com relação ao extrato de cajueiro, a atividade foi observada até a concentração de 25% para todas as cepas de *Staphylococcus* sp., sendo esta considerada a CIM do extrato. Nesta concentração os diâmetros dos halos de inibição variaram entre 8 e 15 mm. Este valor é contrário ao resultado encontrado por Silva et al. (2007), que foi de 6,25%, com halos de inibição variando entre 10 e 13 mm. Frente à cepa padrão, o extrato de cajueiro foi ativo até a concentração de 25%, a mesma observada nas outras cepas testadas.

A Figura 10 mostra a atividade antimicrobiana dos extratos de barbatimão, angico e ameixa, em diferentes concentrações, frente a uma amostra de *Staphylococcus* sp. A Figura 11 mostra a atividade antimicrobiana dos extratos de aroeira e cajueiro frente a uma amostra de *Staphylococcus* sp.

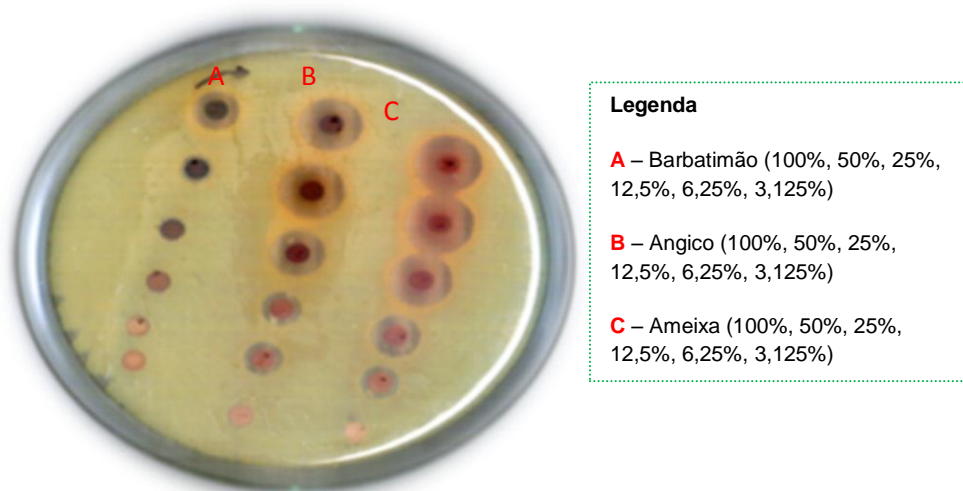


Figura 10. Atividade antimicrobiana e CIM dos extratos de barbatimão, angico e ameixa, respectivamente, frente a uma amostra de *Staphylococcus* sp.

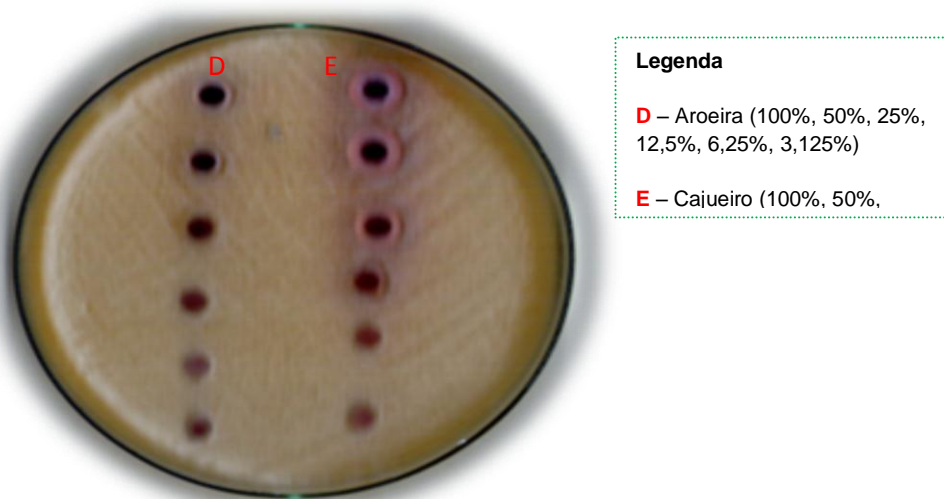


Figura 11. Atividade antimicrobiana e CIM dos extratos de cajueiro e aroeira, respectivamente, frente a uma amostra de *Staphylococcus* sp.

5.4 Interações entre extratos hidroalcoólicos de plantas medicinais e drogas antimicrobianas

No estudo de interação dos extratos hidroalcoólicos das plantas medicinais e antibióticos de uso convencional, foram selecionados seis extratos hidroalcoólicos de plantas (barbatimão, angico, ameixa, aroeira e cajueiro) e duas drogas antimicrobianas, a penicilina G e a tetraciclina, que foram escolhidas devido à importância do seu papel na história das infecções.

A escolha da penicilina se deu devido o alto índice de resistência observado por cepas estafilocócicas e a tetraciclina, por ser um importante marcador de resistência bacteriana. O estudo de interação foi realizado frente a linhagens de *Staphylococcus* sp.

Os extratos foram testados nas concentrações de 100% (bruto) e na CIM determinada para cada extrato frente às linhagens de *Staphylococcus* sp. utilizadas no estudo. Os antimicrobianos foram usados em suas concentrações padrão para uso clínico, penicilina G (10 UI) e tetraciclina (30µ).

Os resultados da interação do extrato de barbatimão com a penicilina podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de barbatimão e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das Cepas	Produtos testados				
	PEN 10UI	Barbatimão		Barbatimão + PEN 10UI	
		(100)	(50)	Barb (100)	Barb (50)
ATCC 25923	S	17	12	32	34
2	R	13	0	19	17,5
11	R	12	8	23,5	24,5
8	S	16	14	28	31
4	S	18	14	30	30

Legenda: PEN = Penicilina G

Observou-se que houve interação da penicilina com o extrato de barbatimão, em ambas as concentrações testadas. Houve um considerado aumento no diâmetro dos halos de inibição do crescimento em todas as cepas testadas frente ao extrato nas diferentes concentrações.

No caso específico da cepa 2, pode-se analisar que quando o extrato foi testado na concentração de 50%, não houve formação de halo. Porém quando

testado nesta mesma concentração combinado com a penicilina, observou-se a formação de um halo de 17,5mm. Este fato indica que a conjugação do extrato com a droga comercial apresenta efeito positivo.

Nas cepas 4 e 11, houve um considerado aumento no diâmetro dos halos de inibição de crescimento formados a partir da conjugação do extrato com a penicilina. No entanto, o diâmetro dos halos foi o mesmo para ambas as concentrações testadas.

O efeito interativo sobre a cepa padrão se apresentou semelhante aos observados nas outras cepas. Eller (2010) observou que o efeito interativo produzido a partir da combinação de extratos hidroalcoólicos era antagônico, não favorecendo o potencial antimicrobiano das plantas. Entretanto, o resultado obtido da conjugação do barbatimão com a penicilina foi positivo, e potencializou o efeito antimicrobiano do extrato.

A figura 12 apresenta a interação do extrato de barbatimão na concentração bruta (100) e em sua CIM (50%) com a penicilina, frente a uma cepas de *Staphylococcus* sp.

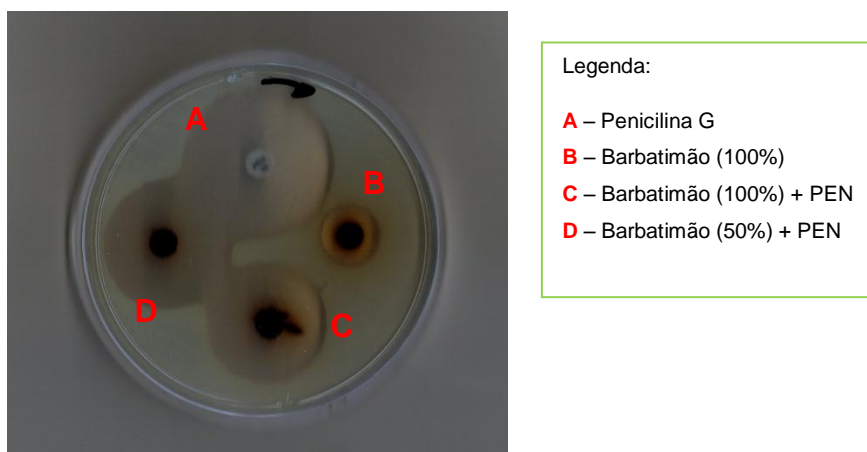


Figura 12: Efeito interativo da penicilina sobre o extrato hidroalcoólico do barbatimão frente a cepa de *Staphylococcus* sp.

O efeito interativo da penicilina sobre o extrato de angico é mostrado na tabela 5. Pode-se observar que a interação não foi determinada pela concentração do extrato.

O extrato de angico foi usado na concentração bruta (100%) e CIM (25%). O efeito interativo pode ser observado em ambas às concentrações, no entanto, a variação nos diâmetros dos halos de inibição do crescimento não é significativa.

Constatando-se assim, que a concentração do extrato não é fator determinante para ação da penicilina sobre eles.

Tabela 5. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de angico e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Cepas testadas	Produtos testados				
	PEN 10UI	Angico		Angico + PEN10UI	
		(100)	(25)	Ang (100)	Ang (25)
ATCC 25923	S	19	12	32	34
2	R	14	12	20	20
11	R	18	14	23,5	24,5
8	S	14	10	28	31
4	S	14	10	30	30

Legenda: PEN = Penicilina G

O efeito interativo sobre a cepa padrão foi diferente do ocorrido com as outras cepas, a concentração do extrato influenciou na interação, o diâmetro do halo de inibição apresentou maior dimensão quando a droga foi combinada com a CIM do extrato.

Na tabela 6 encontram-se os resultados da combinação do extrato de ameixa com a penicilina. É visto que, a combinação resultou em um efeito interativo positivo. Porém, a variação no diâmetro dos halos de inibição foi bastante sutil após a combinação do extrato, em diferentes concentrações, com a droga.

Tabela 6. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Cepas testadas	Produtos testados				
	PEN 10UI	Ameixa		Ameixa + PEN 10UI	
		(100)	(12,5)	Amei (100)	Amei (12,5)
ATCC 25923	S	16	10	30	36
2	R	17	10	21	19
11	R	18	14	24	25
8	S	16	10	32	34,5
4	S	16	10	34,5	34,5

Legenda: PEN = Penicilina G

Porém, o efeito da interação sobre a cepa padrão, foi dependente da concentração do extrato. Sendo que, o halo de inibição formado foi maior quando a

combinação foi feita com a CIM (12,5%) do extrato e a penicilina. Zago (2009), em estudo semelhante, apresentou a interferência de óleos essenciais sobre o poder antibacteriano das drogas frente a cepas de *S. aureus*.

O extrato de aroeira mostrou resultados semelhantes aos do extrato de ameixa quando combinado com a penicilina, como pode ser observado na tabela 7.

Tabela 7. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de aroeira e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Cepas testadas	Produtos testados				
	PEN 10UI	Aroeira		Aroeira + PEN 10UI	
		(100)	(25)	Aro (100)	Aro (25)
ATCC 25923	S	15	10	30	36
2	R	14	11	19	20
11	R	14	12	22,5	24
8	S	18	16	29,5	36
4	S	18	16	34,5	34,5

Legenda: PEN = Penicilina G

O efeito interativo foi positivo. Para a maioria das cepas, o efeito da interação foi igual para ambas às concentrações do extrato. A combinação da penicilina com o extrato bruto (100%) e com a CIM (25%) resultou em halos de inibição com variações de diâmetros diminutas.

No entanto, no caso específico da cepa 8, pode-se observar que o efeito interativo, mostrou-se diferenciado. Onde, o diâmetro do halo formado após o tratamento do extrato bruto (100%) com a penicilina foi menor que quando tratado na CIM (25%). Esse mesmo comportamento foi observado na cepa padrão.

Tabela 8. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de cajueiro e do efeito interativo com a penicilina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Cepas testadas	Produtos testados				
	PEN 10UI	Cajueiro		Cajueiro+ PEN 10 UI	
		(100)	(25)	Caj (100)	Caj (25)
ATCC 25923	S	11	8	30	36
2	R	12	10	19	20
11	R	14	12	22,5	24
8	S	12	8	29,5	36
4	S	12	8	34,5	34,5

Legenda: PEN = Penicilina G

Os resultados da interação do extrato do cajueiro com a penicilina foram semelhantes ao do extrato de aroeira, como pode ser observado na tabela 8. Todos os resultados interativos foram positivos. O efeito interativo foi semelhante para a maioria das cepas, a variação no diâmetro dos halos de inibição após o tratamento com a droga foi pouco significativa para ambas às concentrações do extrato.

Entretanto, o efeito interativo frente à cepa 8 e a cepa padrão foi diferente das demais. Uma vez que, quanto menor a concentração do extrato, maior foi a interação com a penicilina. Segundo Silva (2010) os óleos essenciais possuem melhor potencial interativo com antimicrobianos que os extratos vegetais. No entanto, no presente trabalho, todos os extratos que foram associados com a penicilina, apresentaram seu efeito antimicrobiano potencializado.

A figura 13 mostra a interação do extrato de cajueiro na concentração bruta (100%) e na CIM (25%) com a penicilina, frente a uma cepa de *Staphylococcus* sp.

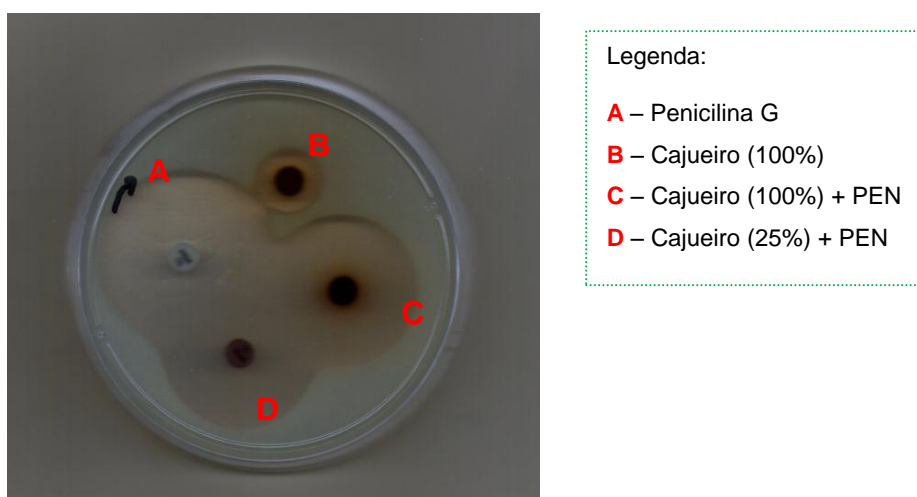


Figura 13: Efeito interativo da penicilina sobre o extrato hidroalcoólico do cajueiro frente a cepa de *Staphylococcus* sp.

O estudo interativo dos extratos com a tetraciclina seguiu a mesma metodologia dos ensaios com a penicilina. Os resultados da interação do extrato de barbatimão com a tetraciclina são mostrados na tabela 9.

Todas as cepas testadas apresentaram interação positiva. Pode-se observar que quando o extrato de barbatimão foi testado na concentração de 50%, sem combinação, não foi observado atividade para as cepas 1 e 2, porém, quando combinado com a tetraciclina nesta mesma concentração, torna-se ativo.

Tabela 9. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de barbatimão e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das Cepas	Produtos testados				
	TET	Barbatimão		Barbatimão+ TET 30µg	
	30µg	(100)	(50)	Barb (100)	Barb (50)
ATCC 25923	S	17	12	20	20
1	S	12	0	26	22
2	R	13	0	13,5	11
6	S	24	18	25	24
11	S	12	8	29,5	31

Legenda: TET = Tetraciclina

Nas cepas 6 e 11, o extrato foi ativo em ambas as concentrações, e quando combinado a tetraciclina o efeito potencializou-se. Entretanto, o diâmetro dos halos de inibição formados após a combinação do extrato com a droga, foi similar. O efeito interativo sobre a cepa padrão foi positivo, no entanto, o diâmetro dos halos formados após a combinação do extrato com a droga foi igual em ambas às concentrações.

Oliveira et al. (2006), observou a interferência de óleos essenciais sobre o poder antibacteriano dos antibióticos frente a cepas de *S. aureus*. E verificou que a interferência foi maior para os antimicrobianos ampicilina, cefalotina e tetraciclina. Os resultados obtidos neste estudo evidencia o efeito interativo da tetraciclina sobre o extrato de barbatimão.

O efeito interativo do extrato de angico com a tetraciclina pode ser observado na tabela 10. O efeito interativo do extrato de angico combinado com a tetraciclina foi positivo para a maioria das cepas.

Tabela 10. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de angico e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das Cepas	Produtos testados				
	TET	Angico		Angico + TET 30µg	
	30µg	(100)	(25)	Ang (100)	Ang (25)
ATCC 25923	S	19	12	26	30
1	S	14	11	30	34
2	R	14	12	12	12
6	S	24	18	27	30
11	S	18	14	33	30

Legenda: TET = Tetraciclina

No entanto, no caso específico da cepa 2, o efeito interativo ocorreu de forma sutil sobre a cepa, não havendo diferença entre os diâmetros dos halos de inibição formados quando a cepa foi tratada com o extrato puro, ou quando foi tratada com a combinação do extrato com a droga.

Nas cepas 1 e 6, o efeito interativo pode ser observado com clareza, onde o efeito interativo foi maior quando o extrato foi utilizado em sua CIM (25%). Outro resultado observado é o da cepa 11, onde o efeito interativo foi maior quando o extrato foi utilizado na concentração bruta (100%). O efeito interativo sobre a cepa padrão foi positivo, sendo que a intensidade da interação ocorreu inversamente à concentração do extrato.

Na Tabela 11 estão dispostos os resultados da interação do extrato de ameixa-do-mato com a tetraciclina.

Tabela 11. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de ameixa-do-mato e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das Cepas	Produtos testados				
	TET 30µg	Ameixa		Ameixa + TET 30µg	
		(100)	(12,5)	Amei (100)	Amei (12,5)
ATCC 25923	S	16	10	24	30
1	S	16	11	30	34
2	R	17	10	15,5	11
6	S	24	16	28	31
11	S	18	14	36	30

Legenda: TET = Tetraciclina

O efeito interativo do extrato de ameixa-do-mato com a tetraciclina foi positivo frente a maioria das cepas testadas. No caso da cepa 2, o efeito interativo acontece de forma sutil, pois, quando a cepa é tratada com o extrato puro e/ou combinado, a diferença entre os diâmetros dos halos de inibição formados é muito pequena (menor que 2 mm), dessa forma, a interação não é considerada.

No caso das cepas 1 e 6, o efeito da interação do extrato com a droga é positivo. No entanto, o efeito é potencializado quando o extrato é utilizado em sua CIM (12,5%). O efeito interativo também é observado sobre a cepa padrão, sendo que o efeito é mais intenso quando o extrato é utilizado na menor concentração. Em estudo interativo, Silva (2010) observou sinergismo entre o extrato de camomila e a tetraciclina, frente a cepas nosocomiais de *S. aureus*.

Os resultados da atividade interativa do extrato de aroeira com a tetraciclina estão ordenados na tabela 12. A interação foi positiva para a maioria das cepas testadas, com exceção da cepa de 2, onde o efeito interativo foi observado apenas quando o extrato bruto (100%) foi utilizado na combinação. Sendo que, houve redução no diâmetro do halo de inibição formado, quando comparado com o halo de inibição formado quando a cepa foi testada apenas com o extrato.

Tabela 12. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de aroeira e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das Cepas	Produtos testados				
	TET 30µg	Aroeira		Aroeira + TET 30µg	
		(100)	(25)	Aroe (100)	Aroe (25)
ATCC 25923	S	15	10	24	24
1	S	13	9	30	30
2	R	14	10	11	11
6	S	24	20	26	29
11	S	14	12	28	32

Legenda: TET = Tetraciclina

Sobre as cepas 6 e 11, o efeito interativo é positivo, sendo este é potencializado quando o extrato é utilizado em sua CIM (25%). Já frente à cepa padrão e cepa 1, o efeito também é positivo, no entanto, não houve variação no tamanho dos halos, após a associação do extrato, em diferentes concentrações (100% e 25%), com a tetraciclina.

Tabela 13. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de cajueiro e do efeito interativo com a tetraciclina frente à cepas de *Staphylococcus* sp.

Identificação das Cepas	Produtos testados				
	TET 30µg	Cajueiro		Cajueiro + TET 30µg	
		(100)	(25)	Caj (100)	Caj (25)
ATCC 25923	S	11	8	24	26
1	S	12	9	29	31
2	R	12	10	10	10
6	S	18	15	26	28
11	S	11	8	24	26

Legenda: TET - tetraciclina

A interação do extrato de cajueiro com a tetraciclina foi em sua grande maioria, sinérgica. Os resultados estão dispostos na tabela 13. Com exceção da cepa 2, onde não foi observada interação, a combinação do extrato com a droga foi interativamente positiva frente as cepas. A interação com a tetraciclina mostrou ser potencializada, quando o extrato foi utilizado em sua CIM (25%).

O efeito da interação sobre a cepa padrão foi positivo, no entanto, a diferença nos diâmetros dos halos foi pequena, porém, houve um discreto aumento do halo, quando a concentração do extrato usada na combinação, foi a CIM (25%).

A figura 14 mostra o efeito interativo do extrato de aroeira na concentração bruta (100%) e em sua CIM (25%), frente a uma cepa de *Staphylococcus* sp. Betoni et al. (2006), em um estudo interativo, observou que houve uma incidência maior de sinergismo para as drogas com ação sobre a síntese de proteínas das bactérias, como as tetraciclina. Esse resultado confirma o efeito interativo positivo obtido após a conjugação dos extratos com a tetraciclina.

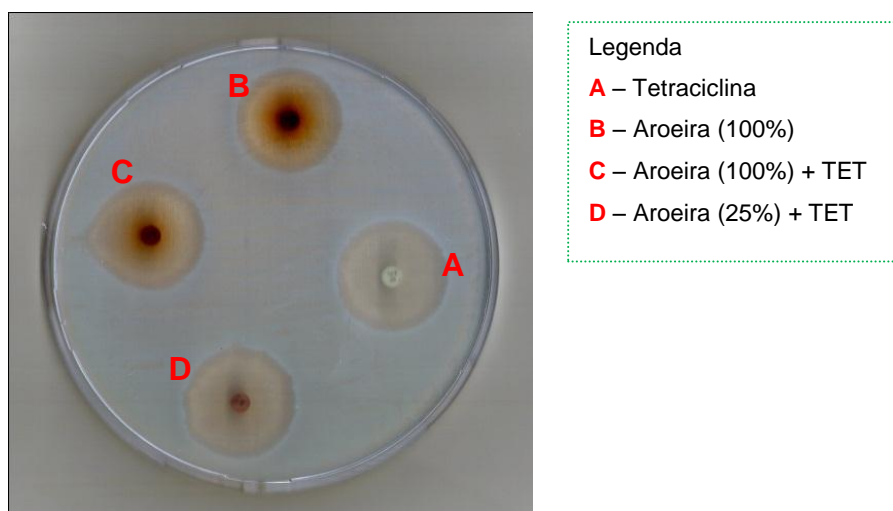


Figura 14: Efeito interativo da tetraciclina sobre o extrato hidroalcoólico de aroeira frente a cepa de *Staphylococcus* sp.

Segundo Silva (2010), o tipo de derivado vegetal (óleo essencial ou extrato bruto) influencia no comportamento dos antimicrobianos. Dessa forma, em estudos desta natureza, a caracterização fitoquímica torna-se crucial para o melhor entendimento dos fenômenos observados nos ensaios de interação entre os produtos naturais e as drogas convencionais.

Nos estudos de interação tem-se observado um elevado índice de efeitos interativos frente a cepas Gram positivas. Este fato pode ser devido à composição química da membrana celular dessas bactérias. Dessa forma, é esperada uma

eficácia maior no uso de produtos naturais durante uma terapia combinada com antimicrobianos, quando se trata de infecções por *S. aureus* (OLIVEIRA et al., 2006; ZAGO et al., 2009; SILVA, 2010).

CONCLUSÃO

6 CONCLUSÃO

Os extratos hidroalcoólicos analisados promoveram efeito interativo sobre o efeito dos antimicrobianos ensaiados, frente às cepas de *Staphylococcus* sp. de origem nosocomial e a cepa padrão ATCC 25923. As interações analisadas foram em sua maioria, positivas.

O estudo revela à importância dos extratos de plantas na pesquisa de novos agentes antimicrobianos, assim como, a análise do uso combinado destes extratos com as drogas convencionais.

Compete lembrar que os resultados concernem à atividade de um extrato cuja composição é uma combinação de várias substâncias, que não se encontram totalmente elucidadas, o que dificulta a compreensão sobre os fenômenos interativos observados.

Porém, vale salientar que os estudos foram realizados *in vitro* e isto presume a necessidade de estudos futuros, utilizando modelos *in vivo* que reportem a conclusões mais próximas de uma utilização eficaz destes derivados vegetais em associação com antimicrobianos convencionais, para que sejam estabelecidos os riscos potenciais da citotoxicidade dos compostos presentes nos derivados vegetais durante sua utilização como coadjuvante no tratamento de doenças infecciosas.

REFERENCIAS

7 REFERENCIAS

AGRA, M. de F. Plantas da medicina popular dos cariris velhos (Paraíba – Brasil): espécies mais comuns. João Pessoa: União, 1996.

AGRA, M.F.; FREITAS, P.F.; BARBOSA-FILHO, J.M. Synopsis of the plants know as medicinal and poisonous in northeast of Brasil. Rev. Bras. Farmacogn., 17(1): 114-140, 2007.

AKINPELU, D.A. Antimicrobial activity of *Anacardium occidentale* bark. Fitoterapia 72: 114-140, 2001.

ALMEIDA, S.P.; PROENÇA, C.E.B.; SANO, S.M.; RIBEIRO, J.F. Cerrado: Espécies vegetais úteis. Planaltina: EMBRAPAC/PAC, p.347-351, 1998.

ALMEIDA, M.Z. Plantas medicinais, 1 ed. Salvador, Editora da Universidade Federal da Bahia (EDUFBA), v.1, 192p, 2000.

ALMEIDA, N.F.L.; SILVA, S.R. de S. e; SOUZA, J. M. de; QUEIROZ, A.P.N.; MIRANDA, G. da S.; OLIVEIRA, H.B. de. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Viçosa – MG. Rev. Bras. Farm., vol.90(4): 316-320, 2009.

ALVES, T.M.A.; SILVA, A.F.; BRANDÃO, M.; GRANDI, T.S.M.; SMÂNIA, E.F.; SMÂNIA JUNIOR, A.; ZANI, C.L. Biological screening of brasilian medicinal plants. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz. 95 (3), 367-373, 2000.

ALVES, R.N.A.; SILVA, A.A.G.; SOUTO, W.M.S.; BARBOZA, R.R.D. Utilização e comércio de plantas medicinais em Campina Grande, PB, Brasil. Rev. Eletr. De Farm., 4 (2):175-198, 2007.

ANTUNES, R.M.P.; LIMA, E.O.; PEREIRA, M.S.V.; CAMARA, C.A.; ARRUDA, T.A.; CATÃO, R.M.R.; BARBOSA, T.P.; NUNES, X.P.; DIAS, C.S.; SILVA, T.M.S. Atividade antimicrobiana "in vitro" e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes. Braz J. Pharmacogn. 16(4): 517-524, 2006.

ARRUDA, T.A. Estudo Etnofarmacobotânico e atividade antimicrobiana de plantas medicinais. Dissertação de mestrado. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Campina Grande. 94p, 2002.

ARRUDA, T.A.; ANTUNES, R.P.M.; CATÃO, R.M.R.; SOUZA, D.P.; NUNES, X.P.; PEREIRA, M.S.V.; BARBOSA-FILHO, J.M.; CUNHA, E.V.L. Preliminary study of

antimicrobial activity of *Mentha x villosa* Hudson essential oil, rotundifolone and its analogues. *Braz. J. Pharmacogn.*, 16 (#): 307-311, 2006.

BANNERMAN, T. L. *Staphylococcus*, *Micrococcus*, and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In MURRAY, P.R; BARON, E.J; JORGENSE, J.H. *Manual of Clinica Microbiology*. Washington: American Society Microbiology, p.384-404, 2003.

BARBOSA-FILHO, J.M.; MEDEIROS, K.C.P.; DINIZ, M.F.F.M.; BATISTA, L.M.; ATHAYDE-FILHO, P.F.; SILVA, M.S.; CUNHA, E.V.L.; ALMEIDA, J.R.G.S.; QUINTANS-JÚNIOR, L.J. Natural products inhibitors of the enzyme acetylcholinesterase. *Rev Bras Farmacogn* 16: 258-285, 2006.

BAUER, A.N.; KIRBY, W.M.M.; SHERRIS, J.C.; TURCK, M. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *American Journal of Clinical Pathology*, Chicago, 45 (4), 493-496, 1966.

BERETTA, A.I.R.Z.; TRABASSO, P.; STUCCHI, R.B.; MORETTI, L. Use of molecular epidemiology to monitor the nosocomial dissemination of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a University Hospital from 1991 to 2001. *Braz. J. Medical and Biological Research* 37: 1345-51, 2004.

BERNARDES, R.C.; JORGE, A.O.C.; LEÃO, M.V.P. Sensibilidade à oxacilina, vancomicina e teicoplanina de *Staphylococcus coagulase* – positivos isolados de pacientes hospitalizados em São José dos Campos. *Revista de Biociências*. 10(1/2): 73-8, 2004.

BETONI J.E.C.; MANTOVANI R.P.; BARBOSA L.N.; DI STASI L.C.; FERNANDES JUNIOR A. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 101: 387-90, 2006.

BRAGA R. *Plantas do Nordeste, especialmente do Ceará*. 2ª Ed. Fortaleza: Imprensa Oficial, 1960.

BRASILEIRO, M.T.; EGITO, A.A. do; LIMA, J.R. de; RANDAU, K.P.; PEREIRA, G.C.; ROLIM NETO, P.J. *Ximenia americana* L.: botânica, química e farmacologia no interesse da tecnologia farmacêutica. *Rev. Bras. Farm.*, 89(2): 164-167, 2008.

BUERIS, V.; MOREIRA, C.G.; TEIXEIRA, L.M.; SANTOS, K.R.N. dos; TRABULSI, L.R. *Staphylococcus epidermidis* e outras espécies de *Staphylococcus*, *Mirocococcus* e *Rothia (Stomatococcus)*. In: TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. *Microbiologia*. 5 ed. Atheneu: São Paulo, 2008.

CAETANO, N.; SARAIVA, A.; PEREIRA, R.; CARVALHO, D.; PIMENTEL, M.C.B.; MAIA, M.B.S.; Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. Ver. Bras. Farmacogn., 12 (supl):132-135, 2002.

CAMARGO M.T.L.A. Medicina Popular. São Paulo: Almed; 1985.

CARLINI, E.A.; DUARTE-ALMEIDA J.M.; RODRIGUES, E.; TABACH, R. Antiulcer effect of the pepper trees *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-da-praia) and *Myracrodruon urundeuva* Allemão, Anacardiaceae (aroeira-do-sertão). Rev Bras Farmacogn vol. 20(2): 140-146, 2010.

CARVALHO, A.C.B.; NUNES, D.S.G.; BARATELLI, T.G.; SHUQAIR, N.S.M.S.A.Q.; NETTO, E.M. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. T&C Amazônia, vol.5(11): 26-32, 2007.

CATÃO, R. M. R.; ANTUNES, R. M. P.; ARRUDA, T.A.; PEREIRA, M. S. V.; HIGINO, J. S.; ALVES, J. A.; PASSOS, M. G. V. M.; SANTOS, V. L. – Atividade antimicrobiana "in vitro" do extrato etanólico de *Punica granatum* Linn. (romã) sobre cepas de isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. Rev. Bras. Anal. Clin., vol.38(2): 111-114, 2006.

CATÃO, R. M. R. Atividade antimicrobiana e efeitos biológicos de riparinas I, II e III sobre bactérias e fungos leveduriformes.126p. Tese de Doutorado - UFPB, João Pessoa, 2007.

CATÃO, R.M.R.; BARBOSA-FILHO, J.M.; LIMA, E.O.; PEREIRA, M.S.V.; SILVA, M. A. R. S.; ARRUDA, T.A.; ANTUNES, R.M.P. Avaliação da atividade antimicrobiana e efeitos biológicos de riparinas sobre eliminação de resistência a drogas em amostras de *Staphylococcus aureus*. **RBAC**, vol. 42(1): 9-14, 2010.

CHAMBERS, H.F. Antimicrobianos: considerações gerais. In GOODMAN, L.S.; HERDMAN, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAM, A.G. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 2005.

CHAVES, M.C.; RAO, V.S.N.; VIANA, G.S.B.; MATOS, F.J.A. Avaliação experimental da *Myracrodruon urundeuva* (aroeira) - atividade antidiarréica. XIII Simpósio de Plantas Mediciniais do Brasil. Fortaleza, Brasil, 1994.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections in: Lorrian, V. Antibiotics in laboratory medicine. 3 ed. Baltimore: Willians & Wilkins, p.739-788, 1991.

CLINICAL LABORATORY STANDARDS INSTITUT – CLSI. Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-Difusão. Norma Aprovada - 8ª ed. M2-A8. v.23, n.1. Substitui a Norma M2-A7, v.20, n.1. 2005.

COIMBRA, R. Manual de fitoterapia. 2.ed. Bélem: CEJUP, 1994

CORRÊA, M.P. Dicionário das plantas úteis do Brasil, e das exóticas cultivadas. Rio de Janeiro: Nacional, Vol 1, 1926.

COUTINHO, H.D.M.; BEZERRA, D.A.C.; LÔBO; K.; BARBOSA, I.J.F. Atividade Antimicrobiana de Produtos naturais. Conceitos. 2004.

COWAN, M.M. Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*, 12(4), 564-582, 1999.

CRUZ, G.L. Dicionário das plantas úteis do Brasil. 3.ed. Civilização Brasileira. 599p, 1985.

DANTAS, I.C. O raizeiro. Campina Grande: Editora da Universidade Estadual da Paraíba/EDUEP, 2007, 1 v. 540p.

DEHARO E.; BAELMANS R.; GIMENEZ A.; QUENEVO C.; BOURDY G. *In vitro* immunomodulatory activity of plants used by the Tacana ethnic group in Bolívia. *Phytomedicine* 11: 516-522, 2004.

DEL PELOSO P. F.; LEITE .C C. F.; SILVA, H. P.; FILHO H.M.T. Importância da Utilização de Metodologias para a Detecção de ESBL em Espécies de Enterobactérias. *NewsLab*, 56:118-128, 2003.

DINIZ, M. DE F.F.M.; OLIVEIRA, R.A.G DE; MEDEIROS, A.C.D DE; MALTA JÚNIOR, A. Memento fitoterápico. As plantas como alternativa terapêutica: aspectos populares e científicos. João Pessoa: Editora Universitária/UFPB, 1998.

DOURADO, E.R., DOCA, K.N.P., ARAÚJO, T.C.C., Comercialização de plantas medicinais por raizeiros na cidade de Anápolis-GO. *Rev. Eletr. De Farm., Suplemento*. 4(2): 67-69, 2005.

DUARTE, M.C.T.; FIGUEIRA, G.M.; PEREIRA, B.; MAGALHÃES, P.M.; DELARMELENA, C. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP. *Rev Bras Farmacogn*, 14(Supl. 1): 6-8, 2004.

DUARTE, M.C.T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. *Multiciência: construindo a história dos produtos naturais*. V.7, 2006.

ELLER, S.C.W. de S. Avaliação da atividade antimicrobiana interativa de extratos vegetais. Monografia. Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, 2010.

ERAH, P.O.; OSUIDE, G.E.; OMOGBAI, E.K.I. Hypoglycaemic extract effect of *Solenostemon monostachys* (P. Beauv) leaves. *J. West Africa Pharm.* (10): 21-27, 1996.

FALCÃO, H.S.; LIMA, I.O., SANTOS, V.L.; DANTAS, H.F.; DINIZ, M.F.F.M.; BARBOSA-FILHO, J.M.; BATISTA, L.M. Review of the plants with anti-inflammatory activity studied in Brazil. *Rev Bras Farmacogn* 15: 381-391, 2005.

FERREIRA, S.B.; PALMEIRA, J.D.; SOUZA, J.H. de; ALMEIDA, J.M. de; FIGUEIREDO, M.C.P.; PEQUENO, A.S.; ARRUDA, T.A.; ANTUNES, R.M.P.; CATÃO, R.M.R. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato hidroalcoólico de *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. *Rev. Bras. Anal. Clin.* 42(1): 27-31, 2010.

FOOD AND DRUG ASSOCIATION – Antimicrobial resistance: a growing threat. Disponível em <www.fda.gov> Acesso em 10 de maio de 2010.

FRANCO, B.D.G.M.; LANDGRAF, M. Microbiologia de Alimentos. Sao Paulo: Atheneu, 182p,1996.

FRANCO, A.L.P.; OLIVEIRA, T.; FERRI, P.H.; BARA, M.T.F.; PAULA, J.R. Avaliação da composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Aloysia gratissima* (Gillies & Hook) Tronc. (*ALFAZEMA*), *Ocimum gratissimum* L., (*ALFAVACA-CRAVO*) e *Curcuma longa* L., (*AÇAFRÃO*). *Rev. Eletr. de Farm.*, 4(2):208-220, 2007.

GARCÍA, M.M.; DÍAZ, R.S.; BRUGUERAS, M.C. Actualización en tetraciclinas. *Rev Cubana Farm* v.37 n.3 Ciudad de la Habana. 2003.

GELATTI, L.C., BONAMIGO, R.R., BECKER, A.P., AZEVEDO, P.A. de. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. *An. Bras. Dermatol.*, 84(5): 501-506, 2009.

GONÇALVES, A.L.; ALVES FILHO, A.; MENEZES, H. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. *Arq. Inst. Biol.*, v.72, n.3: p.353-358, 2005.

GONÇALVES, A.L. Estudo da atividade antimicrobiana de algumas árvores medicinais nativas com potencial de conservação/recuperação de florestas tropicais. Tese de Doutorado. Universidade Estadual Paulista. Rio Claro. 209p, 2007.

GOULD, C.V.; STEINBERG, J.P. Inibidores da parede celular bacteriana. In BRODY, T..M; LARNER, J.; MINNEMAN, K.P.; Farmacologia humana. 4 ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2006.

HERNÁNDEZ, N.M.R.; LÓPEZ, N.F.; HERNÁNDEZ, M.H.F.; FERRER, A.F. Patrones de drogorresistencia de cepas de *Staphylococcus aureus* de origem clínico humano. Revista Cubana de Medicina Tropical 53: 53-58, 2001.

JAMES, D.B.; ABU, E.A.; WUROCHEKKE, A.U.; ORJI, G.N. Phytochemical and Antimicrobial Investigation of the Aqueous and Methanolic Extracts of *Ximenia americana*. J. Med. Sci. (2): 284-288, 2007.

JANEBRO, D.I.; BELÉM, L.F.; PINTO, D.S.; TOMAZ, A.C.A.; XIMENES, L.M.A. Uso de Penicilina na Ala Pediátrica de um Hospital em Campina Grande, Paraíba, Brasil. Lat. Am. J. Pharm. 27 (1): 104-109, 2008.

KAMTCHOUING, P.; SOKENG, D.S.; MOUNDIPA, F.P.; WATCHO, P.; JATSA, B.H.; LONTSI, D. Protective role of *Anacardium occidentale* extract against streptozotocin-induced in rats. J Ethnopharmacol 62: 95-99, 1998.

KANAFANI, Z.A.; FOWLER, V.G. JR. *Staphylococcus aureus* infections: new challenges from an old pathogen. Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, v.24, n.3, p.182-93, 2006.

KING, M.D. Inibidores de ações ribossômicas bacterianas. In BRODY, T..M; LARNER, J.; MINNEMAN, K.P.; Farmacologia humana. 4 ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2006.

KOBAYASHI, C.C.B.A.; SADOYAMA, G.; VIEIRA, J.D.G. Determinação da resistência antimicrobiana associada em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* em um hospital público de Goiânia, Estado de Goiás. Rev. Soc. Bras. Med. Tropic. 42(4): 404-410, 2009.

KUBO, I.; KINST-HORI, I.; YOKOKAWA, Y. Tyrosinase inhibitors from *Anacardium occidentale* fruits. J Nat Prod 57:545-551, 1994.

LAMBERT, P.A. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. J Appl Microbiol Symposium Supplement 92: 46S-54S, 2002.

LIMA, M.R.F.; XIMENES, C.P.A.; LUNA, J.S.; SANTANA, A.E.G. The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. Rev Bras Farmacogn, v.16: p.300-306, 2006.

LORENZI, H. Árvores brasileiras. Instituto Plantarum, Nova Odessa, SP, 1992.

LORENZI, H.; MATOS, F.J.A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Instituto Plantarum, Nova Odessa, SP, 512 p., 2002.

MACEDO, F.M.; MARTINS, G.T.; RODRIGUES, C.G.; OLIVEIRA, D.A. de. Triagem fitoquímica do barbatimão [*Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville]. Rev. Bras. Bioc., 5 (2): 1166-1168, 2007.

MARK, C.; ENRIGHT, M.; ROBINSON, A.; RANDLE, G.; FEIL, E.; GRUNDMANN, H.; SPRATT, B. The evolutionary history of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). PNAS, 99: 7687-7698, 2002.

MARTÍNEZ, M.J; BELANCOURT, J.; ALONSO-GONZALEZ, N.; JAUREGUI, A. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. J Ethnopharmacol, 52(3):171-174, 1996.

MATOS, F.J. de A. O Formulário fitoterápico do professor Dias da Rocha: informações sobre o emprego na medicina caseira, de plantas do Nordeste, especialmente do Ceará. 2. Ed. Fortaleza: EUFC, 1997.

MENEGOTTO, F.R.; PICOLI, S.U. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. Rev. Bras. Anal. Clin. 39(2): 147-150, 2007.

MENEZES, E.A.; ALENCAR, A.M. de; CUNHA, F.A.; ÂNGELO, M.R.F.; SALVIANO, M.N.C.; OLIVEIRA, I.R.N. Frequência de cepas produtoras de enzima beta lactamase de espectro expandido (ESBL) e perfil de susceptibilidade de *Klebsiella pneumoniae* em hemoculturas no berçário de um hospital de Fortaleza. Rev. Bras. Anal. Clin., 40(1): 7-11, 2008.

MICHELIN, D.C.; MORESCHI, P.E.; LIMA, A.C.; NASCIMENTO, G.G.F.; PAGANELLI, M.O.; CHAUD, M.V. - Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. Rev Bras Farmacogn, v.15: p.316-320, 2005.

MORAIS, S.M.; DANTAS, J.D.P.; SILVA, A.R.A.; MAGALHÃES, E.F. Plantas medicinais usadas pelos índios Tapebas do Ceará. Ver Bras Farmacog 15: 169-177, 2005.

MORS, W.B.; RIZZINI, C.T.; PEREIRA, N.A. Medicinal plants of Brazil. Michigan: Reference Publications, 372p, 2000.

MOTA M. 2004. Disponível em <<http://www.jangadabrasil.com.br>> Acesso em: 02 de fevereiro de 2011.

MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; KOBAYASHI, G.S.; PFALLER, M.A. Agentes antibacterianos. In: MURRAY, P.R.; ROSENTHAL, K.S.; KOBAYASHI, G.S.; PFALLER, M.A. Microbiologia médica. 4ª ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; p.172-80, 2004.

NASCIMENTO, G.G.F.; LOCATELLI, J.; FREITAS, P.C; SILVA, G.L. -Antibacterial activity of plants extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. Braz J Microbiol, v.31: p.247-256, 2000.

NASCIMENTO, A.R.; SERRA, J.L.; MARTINS, A.G.L. de A.; MOUCHREK FILHO, J.E.; ARAGÃO, N.E.; ANDRADE, L.S. Efeito inibitório do óleo essencial do *Eucalyptus* sp., puro e associado a antibióticos, frente a cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus* isoladas de manipuladores, alimentos, areia e água do mar. B. CEPPA, Curitiba, v. 28, n. 1, 2010.

NAQUI, S.H.; KILIAN, M.S.Y.; VOHORA, S.B. Anti-bacterial, anti-fungal and antihelmintic investigations on Indian medicinal plants. Fitoterapia, 62 (3): 221-228, 1991.

NOSTRO, A.; BLANCO, A.R.; CANNATELLI, M.A.; ENEA, V.; FLAMINI, G.; MORELLI, I.; ROCCARO, S.; ALONZO, V. Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. FEMS Microbiol Lett 230: 191-195, 2004.

NUNES, G.P.; SILVA, M.F.; RESENDE, U.M.; SIQUEIRA, J.M. de. Plantas medicinais comercializadas por raizeiros no centro de Campo Grande, Mato Grosso do Sul. Ver. Bras. Farmacog., 13 (2): 83-92, 2003.

ORLANDO S.C. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico bruto da casca de *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville (Barbatimão). Dissertação. Franca (SP): Universidade de Franca; 2005.

OLAJIDE, O.A.; ADEROGBA, M.A.; ADEDAPO, A.D.; MAKINDE, J.M. Effects of *Anacardium occidentale* stem bark extract on in vivo inflammatory models. J Ethnopharmacol 95: 139-142, 2004.

OLIVEIRA, G.A.; OKADA, S.S.; GUENTA, R.S.; MAMIZUKA, E.M. Avaliação da tolerância a vancomicina em 395 cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. Braz. J. Infectious Diseases 37(4):239-46, 2001.

OLIVEIRA, R.A.G.; LIMA, E.O.; VIEIRA, W.L.; FREIRE, K.R.L.; TRAJANO, V.N.; LIMA, I.O.; SOUZA, E.L.; TOLEDO, M.S.; SILVA FILHO, R.N. Estudo da

interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. *Rev Bras Farmacogn* 16: 77-82, 2006.

PALMEIRA, J.D.; FERREIRA, S.B.; SOUZA, J. H.; ALMEIDA, J. M.; FIGUEIREDO, M. C.; PEQUENO, A. S.; ARRUDA, T. A.; ANTUNES, R. M. P.; CATÃO, R. M. R. Avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos hidroalcoólico de angico sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. *Rev. Bras. Anal. Clin.* vol. 42(1): 33-37, 2010.

PEREIRA, M.S.V. *Staphylococcus aureus*: o microvilão da resistência a antibióticos. A UNIÃO, João Pessoa - Paraíba, 19 jan. 2002.

PEREIRA, M.S.V.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J.P.; TAKAKI, G.M.C. Elimination of resistance to drugs by fluoroquinolones in bovine strains of *Staphylococcus aureus*. *Pesq Vet Bras* 24: 11-14, 2004.

PETRI-JUNIOR, W.A. Antimicrobianos: penicilinas, cefalosporinas e outros antibióticos β -lactâmicos. In GOODMAN, L.S.; HERDMAM, J.G.; LIMBIRD, L.E.; GILMAM, A.G. As bases farmacológicas da terapêutica. 10 ed. Mc Graw Hill: Rio de Janeiro, 2005.

PETTI, C.A.; FOWLER-JUNIOR, V.G. *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis. *Cardiology Clinics*, v. 21, n.2, p. 219-233, 2003.

PILLA, M. A. C.; AMOROZO, M.C.M.; FURLAN, A. Obtenção e uso de plantas medicinais no distrito de Martim Francisco, município de Mogi-Mirim, SP, Brasil, *Act. Bot. Bras.*, 20(4): 789-802, 2006.

RAO, V.S.N.; VIANA, G.S.B.; MENEZES, M.A.S.; GADELHA, M.G.T. Studies on the anti-ulcerogenic activity of *Astronium urundeuva* Engl. II. Aqueous extract. *Braz J Med Biol Res* 20: 803-805, 1987.

ROSÁRIO, N.A.; GRUMACH, A.S. Allergy to beta-lactams in pediatrics: a practical approach. *J Pediatr (Rio J)*. 82(5 Suppl):S181-8, 2006.

SADER, HS. Bactérias multirresistentes: microbiologia, epidemiologia e controle. *Prática Hospitalar. Entrevista [serial online] [cited 2005 maio 30]; 5(30) 2003.*

SAKAR, M.K.; TAMER, A.V.; TOKOUR, S. Antimicrobial activities of some *Hypericum* species growing in Turkey. *Fitoterapia*, 59 (1):49-52, 1988.

SÁNCHEZ-SALDAÑA, L.; SÁENZ-ANDUAGA, E.; PANCORBO-MENDOZA, J.; LANCHIPA-YOKOTA, P.; ZEGARRA-DEL-CARPIO, R. Antibióticos sistêmicos en dermatología. Segunda parte: Tetraciclinas, lincosaminas, fluoroquinolonas,

sulfonamidas, rifamicinas, cloranfenícolos, ácido fusídico, metronidazol y nuevos antibióticos. Dermatol. peru. v.14 n.3, 2004.

SARTORATTO, A.; MACHADO, A.L.M.; DELARMELENA, C.; FIGUEIRA, G.M.; DUARTE, M.C.T.; REDHER, V.L.G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. Braz J Microbiol 35: 275-280, 2004.

SCHAECHTER, M.; ENGLEBER, N.C.; EISENSTEIN, B.I.; MEDOFF, G. Microbiologia: mecanismos das doenças infecciosas. 3 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002.

SCHULTZ, A.R.H. Introdução à botânica sistemática. Vol. 2. Ed UFRGS, Porto Alegre (RS), 325p., 1970.

SILVA, S.R.S.; DEMUNER, A.J.; BARBOSA, L.C.A.; ANDRADE, N.J.; NASCIMENTO, E.A.; PINHEIRO, A.L. Análise dos constituintes químicos e da atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* Cheel. Rev. Bras. Pl. Med., Botucatu, 6(1): 63-70, 2003.

SILVA, J.G. DA; SOUZA, I.A.; HIGINO, J.S.; SIQUEIRA-JUNIOR, J.P.; PEREIRA, J.V.; PEREIRA, M. DO S.V. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. Braz. J. Pharmacognosy 17(4): 572-577, 2007

SILVA, N.C.C. Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas. Botucatu. Dissertação. UNESP - Botucatu – SP, 2010.

SILVER, L.L.; BOSTIAN, K.A. Discovery and development of new antibiotics: the problem of antibiotic resistance. Antimicrob. Agents Chemother. 37, p. 377-383, 1993.

SIMÕES, C.M.O; SCHENKEL, E.P. A pesquisa e a produção brasileira de medicamentos a partir de plantas medicinais: a necessária interação da indústria com a academia. Rev. Bras. Farmacog. Vol. 12(1), 35-40, 2002.

SOUSA, M.P.; MATOS, M.E.O.; MATOS, F.J.A. Constituintes químicos Ativos de plantas medicinais brasileiras. Fortaleza (CE): Imprensa Universitária/ UFC, (Laboratório de Produtos Naturais), 416p, 1991.

SOUZA, S.M.C.; AQUINO, L.C.M.; MILACH JR, A.C.; BANDEIRA, M.A.M.; NOBRE, M.E.P.; VIANA, G.S.B. Antiinflammatory and antiulcer properties of tannin from *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Anacardiaceae). in rodents. Phytother Res 21: 220-225, 2007.

STEINBERG, J.P. Principios do uso de antimicrobianos. In BRODY, T..M; LARNER, J.; MINNEMAN, K.P. Farmacologia humana. 4 ed. Elsevier: Rio de Janeiro, 2006.

STRATTON, C.W. Nuances in antimicrobial susceptibility testing for resistant gram-positive organisms. Antimicrobics and Infectious Diseases Newsletter 18: 57-64, 2000.

TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos anti-infecciosos. 2 Ed. Atheneu: São Paulo, 792p., 1999.

TAVARES, W. Bactérias gram-positivas problemas: resistência do estafilococo, do enterococo e do pneumococo aos antimicrobianos. Rev. Soc. Bras. Med. Tropic. 33(3):281-301, 2000.

TEIXEIRA, L.M.; SANTOS, K.R.N. dos; BUERIS, V.; TRABULSI, L.R. *Staphylococcus aureus* In: TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F. Microbiologia. 5 ed. Atheneu: São Paulo, 2008.

TORTORA, G.J.; FUNKE, B.R.; CASE, C.L. Microbiologia 8 ed. Artmed: Porto Alegre, 2005.

TSUCHIYA, H.; SATO, M.; MIYAZAKI, T.; FUJIWARA, S. Comparative study on the antibacterial activity of phytochemicals flavanones against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Journal of Ethnopharmacology, v. 50, p. 27-34, 1996.

VERHOEFF, J.; BEAUJEAN, D.; VLOK, H.; BAARS, A.; MEYLER, A.; VAN DER WERKWN, C.; WEERSINK, A. A dutch approach to methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 18: 461-466, 1999.

VIANA G.S.; BANDEIRA, M.A.M.; MATOS, F.J.A. Analgesic and anti-inflammatory effects of chalcones isolated from *Myracrodruon urundeuva* Allemao. Phytomedicine 10: 189-195, 2003.

VICENTE, D.; PÉREZ-TRALLERO, E. Tetraciclínas, sulfamidas y metronidazol. Enferm Infecc Microbiol Clin. 28(2):122-130, 2010.

VON EIFF, C.; BECKER, K.; MACHKA, K.; STAMMER, H.; PETERS, G. Nasal carriage as a source of *Staphylococcus aureus* bacteremia. The New England Journal of Medicine, v. 344, n.1, p. 11-6, 2001.

VON POSER, G.L.; MENTZ, L.A. Diversidades biológicas e sistemas de classificação. In: SIMÕES, C.M.O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G; MELLO, J. C.

P. DE; MENTZ, L.A.; PETROVICK, P.R. (Orgs.). Farmacognosia: da planta ao medicamento. 2 ed. Porto Alegre/ Florianópolis: UFRGS/URFSC, p.66-70, 2000.

WONG-LEUNG, Y. L. Antimicrobial activities of some Hong-Kong plants used in chinese medicine. *Fitoterapia*, 69 (1): 11-16, 1988.

ZAGO, J.A.A.; USHIMARU, P.I; BARBOSA, L.N.; FERNANDES-JÚNIOR, A. Sinergismos entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. *Rev. Bras. de Farmacog*, vol. 19(4): 828-833, 2009.