



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA
CURSO DE FARMÁCIA**

MAGNA JORDÂNIA BARBOSA DE ALMEIDA SILVA

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS
DE ANIMAIS: UMA REVISÃO**

**CAMPINA GRANDE – PB
2013.2**

MAGNA JORDÂNIA BARBOSA DE ALMEIDA SILVA

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS
DE ANIMAIS: UMA REVISÃO**

**Trabalho de Conclusão de Curso –
TCC apresentado ao Curso de
Farmácia, da Universidade Estadual
da Paraíba, na forma de artigo em
cumprimento às exigências para
obtenção do título de Bacharel em
Farmácia.**

ORIENTADORA: Prof^a Dr^a Raïssa Mayer Ramalho Catão

CAMPINA GRANDE – PB

2013

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL – UEPB

S586a

Silva, Magna Jordânia Barbosa De Almeida.

Atividade antimicrobiana de produtos naturais derivados de animais [manuscrito] : uma revisão / Magna Jordânia Barbosa de Almeida Silva. – 2013.

20 f. : il. color.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.

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

1. Resistência bacteriana. 2. Etnofarmacologia. 3. Produtos animais. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

MAGNA JORDÂNIA BARBOSA DE ALMEIDA SILVA

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PRODUTOS NATURAIS DERIVADOS
DE ANIMAIS: UMA REVISÃO**

Trabalho de Conclusão de Curso – TCC

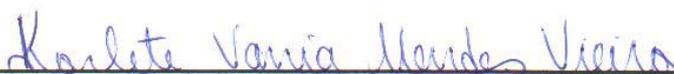
Aprovado em 20 de dezembro de 2013

BANCA EXAMINADORA



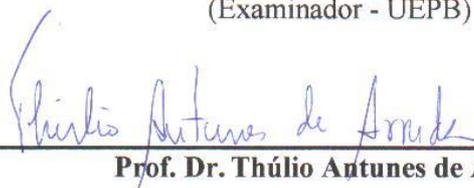
Prof^ª/Dr^ª Raissa Mayer Ramalho Catão

(Orientador - UEPB)



Prof^ª Dr^ª Karlete Vânia Vieira

(Examinador - UEPB)



Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda

(Examinador - UEPB)

*Às estrelas que
brilham no céu no
meu mundo.*

AGRADECIMENTOS

Ao Deus todo poderoso que me permitiu a chegada desse momento, todo o meu amor e agradecimento sem fim.

À professora Raïssa por sua orientação e mais do que isso, por sua sabedoria, disposição e tranquilidade em todos os momentos.

Ao meu filho amado, Abraão, por ser o amor que me motivou ainda mais e me fortificou diante dos obstáculos.

Ao meu marido que esteve comigo durante toda a trajetória do curso e mais do que isso: nos momentos mais felizes e difíceis dessa jornada.

À minha mãe que sempre acreditou em mim e apostou nas minhas vitórias, que hoje também são dela.

Aos meus avós, João (*in memoriam*) e Zizi, por terem a maior contribuição na minha formação pessoal.

Às minhas tias, pois me apoiaram e acreditaram na minha capacidade.

Aos meus sogros, Leônidas e Eyres, pelo apoio e incentivo para que essa trajetória se concretizasse.

A todos os amigos do curso de Farmácia com os quais dividi momentos difíceis e inesquecíveis.

A todos os grandes mestres do curso de Farmácia que foram as vozes mais sábias e motivadoras.

RESUMO

SILVA, M. J. B. A. *Atividade antimicrobiana de produtos naturais derivados de animais: uma revisão*, 20 n. de pág, Artigo (Curso de Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba.

O fenômeno da resistência bacteriana tem impulsionado pesquisadores em todo o mundo a realizarem estudos com substâncias naturais de origens diversas, tais como: vegetal, animal, bacteriana e fúngica. A etnofarmacologia surge no contexto científico fornecendo dados importantes para a realização dessas pesquisas. Grande parte desses estudos utiliza extratos e óleos vegetais nas pesquisas de atividade antimicrobiana; mas há ainda trabalhos importantes que utilizaram substâncias de origem animal e obtiveram resultados significativos sob a ótica da farmacologia bacteriana. Dessa forma, essa revisão buscou na literatura todos os trabalhos que utilizaram produtos animais em pesquisa de atividade antimicrobiana e para tanto se utilizou as bases de dados Scielo, Lilacs, Medline e Google Acadêmico para a realização dessa busca. Trabalhos relacionados ao tema também foram procurados para fornecer embasamento teórico a este. Foram selecionados 41 trabalhos científicos com critérios preestabelecidos: publicações recentes de resistência bacteriana, resultados positivos de pesquisas com vegetais, todos os trabalhos de atividade antimicrobiana com animais e trabalhos de assuntos correlatos. Dessa forma, 18 trabalhos foram de atividade antimicrobiana com vegetais, 11 foram sobre pesquisas de atividade antimicrobiana com representantes do reino *Animallia* (Filos: *Porifera*, *Artrophoda*, *Chordata e Mollusca*) e 1 com representantes dos Reinos *Fungi e Monera*, 7 artigos abordavam o fenômeno de resistência bacteriana e 4 tratavam de assuntos correlatos.

Palavras-chave: resistência bacteriana, etnofarmacologia, substâncias naturais, produtos animais.

ABSTRACT

SILVA, M. J. B. A. *Atividade antimicrobiana de produtos naturais derivados de animais: uma revisão*, 20 n. de pgs, aticle (Curso de Farmácia) – Universidade Estadual da Paraíba.

The phenomenon of bacterial resistance has driven researchers around the world to study natural substances of different origins, such as: vegetable, animal, bacterial and fungal. Ethnopharmacology arises in the scientific context providing important data to perform these researches. Most of these studies use extracts and vegetable oils in the research of antimicrobial activity; but there are important studies that used animal substances and obtained significant results from the standpoint of bacterial pharmacology. Thus, this work sought all studies using animal products in antimicrobial activity research in the following search databases: Scielo, Lilacs, Medline and Google Scholar. Related works to the topic were also searched to provide theoretical basis for this. Recent publications of bacterial resistance, positive research results with vegetables, all works of antimicrobial activity with animals and work related subjects: 41 scientific papers with selection criteria were selected. Thus, 18 papers were antimicrobial activity with vegetables, 11 were research on antimicrobial activity with representatives of the kingdom Animalia (phyla: Porifera, Artropoda, Chordata and Mollusca) and 1 with representatives of the Kingdoms Fungi and Monera, 7 articles addressed the phenomenon bacterial resistance and 4 dealt with related issues.

Keywords: bacterial resistance, ethnopharmacology, natural substances, animal products.

1. INTRODUÇÃO

As bactérias são seres microscópicos com estruturas celulares complexas e que ocupam diversos nichos ecológicos. São de grande interesse científico em inúmeros aspectos e devido aos diversos mecanismos de resistência que apresentam no contexto da terapia farmacológica com drogas antimicrobianas, se destacam no âmbito da saúde pública.

De acordo com Dias, Monteiro & Menezes (2010) desde a primeira droga com propriedade antimicrobiana descrita, a penicilina, diversos medicamentos foram descobertos e sintetizados, mas a utilização intensiva dos mesmos acelerou o desenvolvimento de formas de adaptação e resistência aos princípios antibióticos e que são transmitidas vertical e horizontalmente (HARADA; ASAI, 2010).

O fenômeno de resistência é definido como a capacidade temporária ou permanente da bactéria e sua descendência de continuarem viáveis e/ou se multiplicarem perante condições que poderiam destruir ou até inibir outros membros da estirpe no contexto farmacológico diante de concentrações usuais de drogas antimicrobianas utilizados na rotina médica (CLOETE, 2003).

A resistência bacteriana aos antimicrobianos pode ser adquirida por vias intrínsecas de forma que as características genéticas, estruturais e fisiológicas são determinantes na previsibilidade desses eventos. Há bactérias que adquirem resistência tanto por via plasmidial quanto por via cromossomial (BAPTISTA, 2013). Quando por via plasmidial, a resistência torna-se um caráter transmissível e resultando na produção de beta lactmases, fosfatases, hidrolases, redutases; dessa forma a resistência é considerada múltipla e quando por via cromossomial a resistência ocorre, geralmente, através de mutações em determinados genes (NEIHARDT, 2004; RICE & BONOMO, 2005; DZIDIC, SUSKOVIC & KOS, 2008).

Estudos avançam com o objetivo de descobrir drogas antibióticas ideais de forma que alcancem rapidamente um alvo seletivo, que seja bactericida, que não afetem a microbiota saprofítica, possua baixa toxicidade, altos níveis terapêuticos, poucas reações adversas e possa ser administrado em várias vias diferentes (KATZUNG, 2007).

As pesquisas em etnoecologia apontam o uso doméstico de diversas espécies tanto de vegetais quanto de animais no tratamento de diversas patologias, inclusive

infecções, e tais pesquisas oferecem dados importantes para a realização de testes de atividade antimicrobiana (BABU et al, 1997). As coletas de espécies vegetais para estudos em etnofarmacologia podem ocorrer sobre os critérios de quatro tipos de abordagens que se destacam: randômica (ou aleatória), cujas espécies são coletadas ao acaso para se fazer triagens fitoquímicas e farmacológicas; etológica, cujos estudos são de comportamento animal com primatas objetivando avaliar a utilização por estes de metabólitos secundários ou de outras substâncias não nutricionais dos vegetais (VERDAM; SILVA, 2010). Há ainda a abordagem quimiotaxonômica (ou filogenética) cujos critérios se baseiam na seleção de espécies de uma família ou gênero para as quais já se tenha algum conhecimento fitoquímico de ao menos uma espécie. Outra abordagem possível é a etnodirigida, nesse tipo ocorre a seleção de espécies de acordo com a indicação de grupos populacionais específicos em determinados contextos de uso; tal abordagem é apontada como a mais usada atualmente por necessitar de tempo menor e baixo custo na coleta dessas informações (SILVA; CECHINEL, 2002).

Albuquerque; Hanazaki (2006) apontam a superior porcentagem de resultados positivos de atividade antimicrobiana de plantas coletadas por meio etnodirigido contra as por meio aleatório.

Há grande destaque no panorama das pesquisas antimicrobianas utilizando-se extratos e óleos essenciais de diferentes gêneros e espécies vegetais os quais já tiveram suas atividades antimicrobianas comprovadas cientificamente (MICHELIN et al, 2005; RIBEIRO; BARROS, 2008; PACKER; LUZ, 2007). Trabalhos com extratos aquosos e alcoólicos (aroeira vermelha), frente à *Staphylococcus aureus* e *Bacillus cereus* (Degáspari, Waszczyński, Prado 2005); extrato etanólico de *Punica granatum* frente a cepas de *S. aureus* (Catão et al., 2006); extrato de *Matricaria recutita* linn. e *Lippia sidoides* cham. sobre micro-organismos do biofilme dental (Albuquerque et al., 2010); além de trabalhos com óleos essenciais, tais como com *Pterodon emarginatus* Vogel (DUTRA et al., 2009), estudos de propriedades antibacterianas de óleos essenciais BURT (2004).

Em estudos realizados com fungos e bactérias endofíticas obtidos de plantas tóxicas da Amazônica (*Strychnos cogens* e *Palicourea longiflora*). Inicialmente, obtiveram 59 isolados fúngicos de *S. cogens* 512 de *P. longiflora*, como também 74 bactérias endofíticas dessa última espécie. Foi observado que 14 isolados bacterianos cultivados em meio BDA (batata-dextrose-ágar) acrescido com terramicina inibiram o

crescimento dos fungos fitopatogênicos dos gêneros *Guignardia* e *Colletotrichum*. Souza et al., (2004).

Matsuzaki et al. (1997), afirmam que novas classes de antibióticos, incluindo peptídeos ou proteínas antimicrobianas de origem animal, têm sido extensivamente investigadas como alternativas ao problema da resistência bacteriana. Partindo desse princípio, realizaram pesquisas utilizando o peptídeo, extraído da pele de uma espécie de sapo, demonstraram que esta substância possui amplo espectro de atividade antimicrobiana e baixa toxicidade para células eucarióticas; a partir dessas informações realizaram diversas modificações moleculares para se obter análogos com cargas e hidrofobicidades diferentes a fim de se estudar a interação dessas novas moléculas frente a bactérias Gram negativas, dentre elas, *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus* e *Proteus vulgaris*. E os estudos de relação estrutura atividade indicaram que um análogo de elevada basicidade e baixa hidrofobicidade foi o mais promissor como agente terapêutico.

Estudos com várias espécies de esponjas do mar, dentre elas, *Axinella corrugate* (Dresch et al., 2008), *Dragmacidin reticulate* (Cristancho et al., 2008), *Chelonaplysilla erecta* e *Petromica citrine* (Marino et al., 2012), detectaram a presença de substâncias com diferentes atividades biológicas, destacando-se: citotoxinas e agentes com atividades antimicrobianas, antifúngicas, antivirais e anticancerígenos. Porém, em muitos casos, a origem desses compostos está relacionada aos micro-organismos associados que compõem até 60% do volume tecidual das esponjas. Os micro-organismos mais comuns são bactérias dos filos: *Preteobacteria*, *Actinobacteria*, *Bacteroidetes* e *Firmicutes* (MANTOVANI, 2011).

Löfgren (2007) realizou experimento com várias espécies de animais aquáticos: limulídeo (*Tachypleus tridentatus*), anfíbio (*Xenopus laevis*), tunicado (*Styela clava*), mexilhão (*Mytilus edulis*), camarão (*Litopenaeus vannamei*) e (*Penaeus monodon*), isolando deles diversos peptídeos: taquiplesina (Taq), magainina (Mag), clavanina (Clav), peneidina (Pen), mitilina (Mit) e o fator anti-lipopolissacarídeo (ALF), os quais foram testados frente à bactérias marinhas do gênero *Vibrio*, leveduras e fungos filamentosos. Tal pesquisa apontou os peptídeos Taq e Mit como promissores para uso terapêutico tanto para aquicultura quanto para saúde humana por ter demonstrado, também, atividade antimicrobiana frente à *Staphylococcus aureus*.

Desde 1989 vem sendo descrito na literatura científica a presença de peptídeos

antimicrobianos em veneno de artrópodes, tais como aranhas e escorpiões (Xu et al., 1989; De Lima et al., 2009). Outros autores relataram o isolamento de licotoxinas à partir do veneno de aranhas da espécie *Lycosa carolinensis* que apresentou atividade antimicrobiana frente à *Escherichia coli* e *Candida glabrata* (BUDNIK et al. 2004; LIU et al., 2009).

Em pesquisa realizada com venenos de serpentes da família Viperidae (*Agkistrodon rhodostoma*, *Bothrops jararaca*, *B. atrox*, *Lachesis muta*), foi verificado a presença de atividade antimicrobiana frente à bactérias Gram positivas (*Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis*) e Gram negativas (*Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*) isoladas de pacientes do Hospital Universitário Antônio Pedro da Universidade Federal Fluminense, constatando-se que todos os venenos testados foram ativos contra as bactérias Gram positivas e que apenas o veneno de *Lachesis muta* não demonstrou nenhuma atividade (Ferreira, 2007). De acordo com o autor, ainda são poucos os relatos na literatura sobre os venenos de cobras (Viperidae), entretanto, estas substâncias são fontes promissoras para a identificação de moléculas com atividade antimicrobiana.

Diante do tema abordado, entende-se a importância da identificação de novas moléculas com propriedades antibióticas em espécies dos diversos reinos, tais como, Plantae, Animalia, Monera e Fungi. Este trabalho se propôs buscar e identificar dentro da literatura científica, pesquisas de atividade antimicrobiana com derivados animais.

2. METODOLOGIA

Para realização dessa pesquisa, utilizou-se uma revisão integrativa da literatura, a qual visa proporcionar, síntese do conhecimento e a incorporação da aplicabilidade dos resultados de estudos significativos na prática. Os dados foram obtidos por meio eletrônico cujas buscas foram por trabalhos que apontassem pesquisas realizadas principalmente com animais frente à atividade antimicrobiana. A busca de periódicos ocorreu de fevereiro a agosto de 2013. Realizou-se uma busca nas seguintes bases de dados: Scielo, Lilacs, Medline e Google Acadêmico. As palavras chaves utilizadas para a busca foram: atividade antimicrobiana animais, atividade antimicrobiana vegetais, resistência bacteriana, etnoecologia e atividade antimicrobiana. A busca foi por artigos em inglês, português e espanhol. Inicialmente,

dezenas de artigos foram encontrados, entretanto, foram selecionados alguns trabalhos publicados entre 2004 a 2010 referentes a atividade antimicrobiana vegetal e que obtiveram resultados positivos de atividade antimicrobiana e os mais recentes de resistência bacteriana, porém, os trabalhos encontrados referente a atividade antimicrobiana de produtos animais foram todos utilizados e são numericamente representados por 11 trabalhos.

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados abaixo quantificam os trabalhos científicos utilizados nesse estudo e os classifica de acordo com o tema.

Tabela 1: Relação de trabalhos científicos utilizados na elaboração desse estudo

Tema	Quantidade de trabalhos
Resistência bacteriana	7
Atividade antimicrobiana com vegetais	18
Atividade antimicrobiana com representantes do Reino <i>Animalia</i> (filos: <i>Porifera</i> , <i>Artrophoda</i> , <i>Chordata</i> e <i>Mollusca</i>).	11
Atividade antimicrobiana dos Reinos <i>Fungi</i> e <i>Monera</i>	1
Assuntos correlatos (etnofarmacologia, pesquisas de novas drogas antimicrobianas, entre outros).	4
Total de trabalhos	41

Esses dados demonstram a escassez de trabalhos de atividade antimicrobiana relacionados com pesquisa envolvendo produtos derivados de animais e também de fungos e bactérias. Pode-se observar também a grande quantidade de trabalhos utilizando vegetais, embora diversos trabalhos científicos apontem que o sucesso da ação antimicrobiana de óleos essenciais de vegetais depende, dentre outros, dos

seguintes fatores: região e o período de cultivo da planta, metodologias de trabalho adotadas, parte da planta utilizada, estado em que se encontra o vegetal (*in natura* ou seco), tipo e condições de cultivo do micro-organismo, meios de cultura utilizados, concentração da substância testada, agentes diluentes dos óleos (NASCIMENTO et al., 2007; CELIKTAS et al., 2007; ALBUQUERQUE; AMORIM, 2006).

Há, notavelmente, algumas vantagens em se trabalhar com vegetais na microbiologia evidenciadas pela grande quantidade de trabalhos com estes. Vantagens tais como: metodologias de trabalho relativamente simples, fácil manipulação.

Um aspecto de grande importância diz respeito ao uso disseminado de plantas e seus produtos fitoterápicos por representarem aquisição de baixo custo e de uso acessível por diversas comunidades; o que representa um arsenal de potencial terapêutico para a comunidade científica incluindo a realização de pesquisas de atividade antimicrobiana (CALIXTO, 2000).

Os resultados abaixo comparam os resultados da metodologia de coleta aleatória e etnodirigida de um artigo científico cuja pesquisa foi realizada no Egito utilizando diversas espécies vegetais para testes de atividade antimicrobiana.

Tabela 2: Resultados comparativos de atividade antimicrobiana de espécies vegetais coletadas por método aleatório e método etnodirigido na Península do Sinai (Egito)

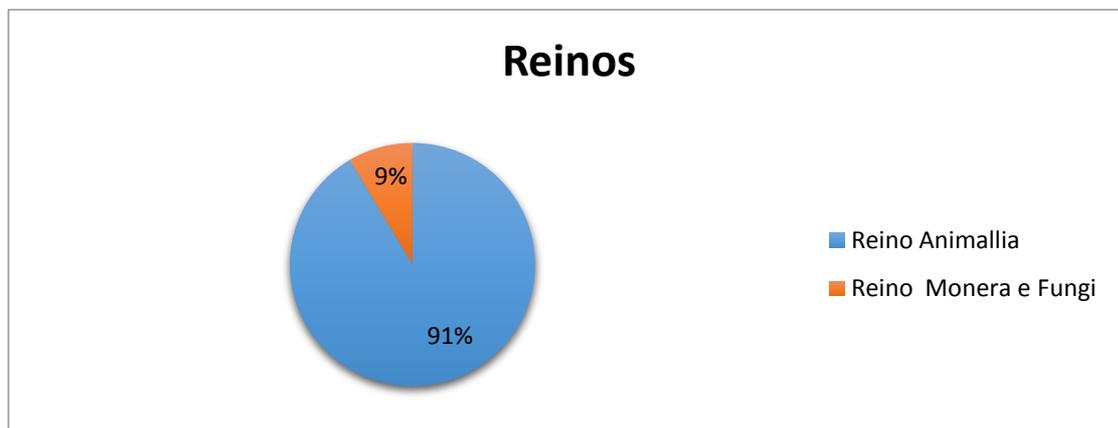
Parâmetros	Coleta aleatória	Coleta etnodirigida
Espécies testadas*	36	24
Espécies com forte atividade*	5	2
Espécies com moderada atividade*	5	12
Espécies com fraca atividade*	5	6
Espécies inativas	21	4

*Espécies com percentual ativo

Os dados apontam que a coleta etnodirigida apresenta resultados superiores quando comparados aos do método aleatório, pois neste não há uma pré seleção de espécies a serem coletadas. Os direcionamentos iniciais para se fazer coletas etnodirigidas apresentam fatores limitantes, tais como: dificuldade de coletar informações fidedignas das pessoas; o fato do uso de plantas em diferentes culturas se

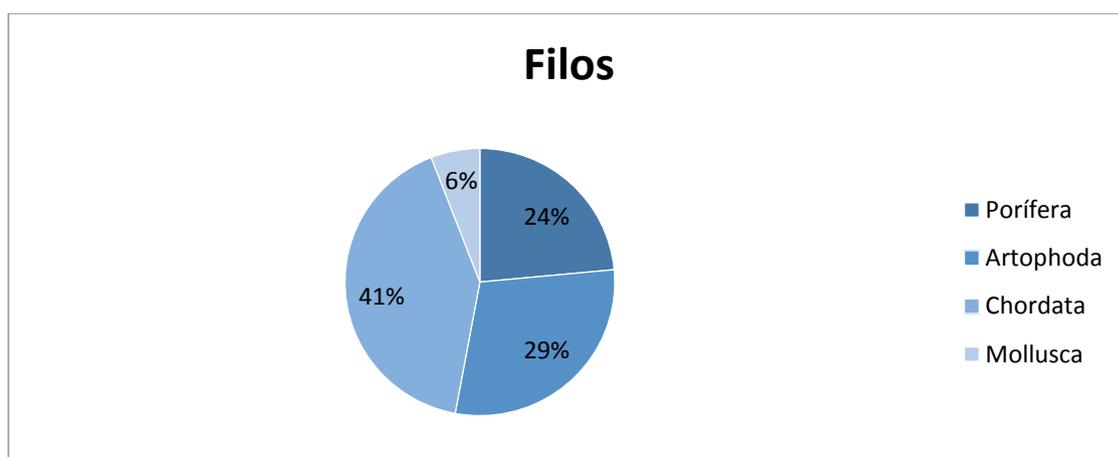
encontrar sempre associado, em maior ou menor grau, a componentes mágico-religiosos; a existência de questões éticas que envolvem acesso a conhecimento tradicional associado ao uso da biodiversidade (SLISH et al., 1999).

Gráfico 1: Percentual de pesquisas encontradas com espécies agrupadas em reinos



Com exceção do reino vegetal, o reino Animalia possui o maior número de trabalhos na literatura científica cujas espécies são utilizadas em pesquisas de atividade antimicrobiana. Mesmo assim, são valores pequenos, apenas 11 trabalhos são de espécies do reino Animalia. Foi encontrado apenas 1 trabalho com espécies dos reinos Fungi e Monera.

Gráfico 2: Percentual de espécies estudadas agrupadas em Filos do Reino Animalia nos trabalhos encontrados



Diversas espécies do Reino Animalia têm sido estudadas e estão agrupadas filogeneticamente em grandes Filos. O Filo Chordata é o de maior destaque, pois seis espécies foram estudadas (*Xenopus laevis*, *Styela clava*, *Agkistrodon rhodostoma*,

Bothrops jararaca, *B. atrox* e *Lachesis muta*) quanto à atividade antimicrobiana frente a bactérias de importância médica e os resultados obtidos foram positivos para inibição das bactérias testadas, tais como: *Escherichia coli*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Proteus vulgaris*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Serratia marcescens*.

Na literatura são encontrados poucos trabalhos utilizando animais, somando-se a uma também pequena fração de pesquisas com bactérias e fungos nas pesquisas de atividade antimicrobiana. Fato que pode estar relacionado a diversos fatores, tais como: dificuldades de manipulação dos mesmos, exigências estruturais mais complexas, maior rigor requerido no âmbito da segurança durante a realização metodológica, dependência de aprovação da pesquisa por comitês de ética, maior custo das pesquisas.

Mesmo existindo poucos trabalhos científicos com animais frente à atividade antimicrobiana, grande parte das espécies estudadas apresentou resultados satisfatórios de inibição de bactérias patogênicas *in vitro* (BUDNIK et al., 2004, LÖFGREN, 2007; LIU et al., 2009).

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo permitiu concluir que:

- O método etnodirigido é o mais indicado nas pesquisas envolvendo interesses farmacológicos;
- Pesquisas com vegetais apresentam limitações que independem do pesquisador, tais como: diferenças fisiológicas que podem apresentar de acordo com a região e o período de cultivo, e vantagens metodológicas, como: fácil manuseio dos vegetais, diversidade bibliográfica de informações para se preparar os extratos;
- O Filo Chordata foi o mais estudado no Reino Animalia;
- Apesar de poucos, os trabalhos científicos envolvendo atividade antimicrobiana de produtos naturais derivados de animais, frente a diversas linhagens microbianas, foram na sua maioria, farmacologicamente significativos.

REFERÊNCIAS

ALBUQUERQUE, A. C. L.; PEREIRA, M. S. V.; PEREIRA, J. V.; PEREIRA, A. V.; LIMA, E. Q.; RODRIGUES, O. G. **Efeito antimicrobiano do extrato da *Matricaria recutita* linn. e *Lippia sidoides* cham. sobre microrganismos do biofilme dental.** Revista de Biologia e Farmácia, v. 04, n. 01, 2010.

ALBUQUERQUE, M. M.; AMORIM, E. L. C. **The effects of seasonal climate changes in the Caatinga on tannin levels in *Myracrodruon urundeuva* (Engl.) Fr. All And *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan.** Brazilian Journal Pharmacognosi, v. 16, p. 338-344, 2006.

ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. **As pesquisas etnodirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v.16, p.678-89, 2006.

BABU, S. P. S.; SARKAR, D.; GHOSH, N. K.; SAHA, A.; SUKUL, N. C.; BHATTACHARYA, S. **Enhancement of membrane damage by saponins isolated from *Acacia auriculiformis*.** Japanese Journal of Pharmacology, v. 75, p. 451-454, 1997.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de Resistência aos Antibióticos: 2012.** Dissertação (mestrado em Ciências Farmacêuticas). Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.

BUDNIK, B. A.; OLSEN, J. V.; EGOROV, T. A.; ANISIMOVA, V. E.; GALKINA, T. G.; MUSOLYAMOV, A. K.; GRISHIN, E. V.; ZUBAREV, R. A. **De novo sequencing of antimicrobial peptides isolated from the venom glands of the wolf spider *Lycosa singoriensis*.** Journal of Mass Spectrometry, v. 39, p. 193–201, 2004.

BURT, S. **Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review.** International journal of food microbiology, v. 94, n. 3, p.223-253, 2004.

CELIK TAS, O. Y.; KOCABAS, E. E. H.; BEDIR, E.; SUKAN, F. V.; OZEK, T.; BASER, K. H. C. **Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils**

of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations. Food Chemistry, v.100, p.553-559, 2007.

CALIXTO, J. B. **Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytoterapeutic agents).** Brazilian Journal of Medical Biological Research, v. 33, p. 79-89, 2000.

CATÃO, R. M. R.; PEREIRA, M. S. V.; ARRUDA, T. A.; ANTUNES, R. M. P.; PASSOS, M. G. V. M.; ALVES, J. A.; SANTOS, V. L.; HIGINO, J. S. **Atividade antimicrobiana "in vitro" do extrato etanólico de *Punica granatum* Linn. (romã) sobre isolados laboratoriais de *Staphylococcus aureus*.** Revista Brasileira de Análises Clínicas, Rio de Janeiro, v. 38, p. 111-114, 2006.

CLOETE, T. E. **Resistance mechanisms of bacteria to antimicrobial compounds.** Biodeter Biodegradation, v. 51, n. 4, p. 277-282, 2003.

CRISTANCHO, J. A. M.; UMBREIT, F. N.; SANTOS-ACEVEDO, M.; NIEVES, J. S. **Evaluación de extractos de esponjas marinas como nuevas fuentes de sustancias antimicrobianas.** Revista Española de Quimioterapia, v. 21, n. 3, p. 174-179, 2008.

DEGÁSPARI, C. H.; WASZCZYNSKYJ, N.; PRADO, M. R. M. **Atividade antimicrobiana de *Schinus terebentifolius* Raddi.** Ciência e agrotecnologia, v. 29, n.3, p.617-622, 2005.

DE LIMA, M. E; PIMENTA, A. M. C.; MARTIN-EAUCCLAIRE, M. F; ZINGALI, R.; ROCHAT, H. **Animal toxins: state of the art. Perspectives in health and biotechnology.** Editora UFMG, Belo Horizonte, p. 153–172, 2009.

DIAS, M; MONTEIRO, M. S.; MENEZES, M. F. **Antibióticos e resistência bacteriana, velhas questões, novos desafios.** Cadernos de otorrinolaringologia, editora Círculo Médico, 2010.

DRESCH, R. R.; ZANETTI, G. D.; LERNER, C. B.; MOTHES, N.; TRINDADE, V. M. T.; HENRIQUES, A. T.; VOZARI-HAMPE, M. M. **ACL-I, a lectin from the**

marine sponge *Axinella corrugate*: Isolation, characterization and chemotactic activity. *Comparative Biochemistry and Physiology*, v. 148, p. 23-30, 2008.

DUTRA, R. C.; BRAGA, F. G.; COIMBRA E. S.; SILVA, A. D.; BARBOSA, R. B. **Atividades antimicrobiana e leishmanicida das sementes de *Pterodon emarginatus* Vogel.** *Brazilian Journal Pharmacognosi*, v. 19, p. 429-435, 2009.

DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. **Antibiotic resistance Mechanisms in Bacteria:** Biochemical and Genetic Aspects. *Food Technology Biotechnology*, v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.

FERREIRA, B. L. A. **Identificação da atividade antibiótica e relação estrutura atividade de moléculas de origem sintética e animal.** 2007. Dissertação (mestrado em Neuroimunologia) – Universidade Fluminense, Niterói.

HARADA, K.; ASAI, T. **Role of Antimicrobial Selective Pressure and Secondary Factors on Antimicrobial Resistance Prevalence in *Escherichia coli* from Food-Producing Animals in Japan.** *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, p. 12, 2010.

KATZUNG, B. G. *Farmacologia básica e clínica*. 9. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2006. 991 p.

LIMA, E. O.; PEREIRA, F. O.; LIMA, I. O.; TRAJANO, V. N.; SOUZA, E. L. ***Schinus terebenthifolius* Raddi: avaliação do espectro de ação antimicrobiana de seu extrato aquoso.** *Infarma*, v.16, n.7, p. 83-85, 2004.

LIU, Z. H.; QIAN, W.; LI, J; ZHANG, Y.; LIANG, S. **Biochemical and pharmacological study of venom of the wolf spider *Lycosa singoriensis*.** *Journal of Venomous Animals and Toxins including Tropical Diseases*, v. n. 15, p. 79–92, 2009.

LÖFGREN, S. E. **Atividades antimicrobiana, antiparasitária e hemolítica de peptídeos antimicrobianos isolados de animais aquáticos.** 2007. Dissertação (mestrado em Biotecnologia). Universidade Federal de Santa Catarina. Florianópolis.

MANTOVANI, C. K. **Diversidade e atividade antimicrobiana de bactérias isoladas de esponjas marinhas.** 2011. Dissertação (mestrado em Genética e biologia molecular). Universidade Estadual de Campinas, São Paulo.

MARINO, P. R.; SIMAS, N. K.; KUSTER, R. M.; DUARTE, R. S.; FRACALANZZA, S. E.; FERREIRA, D. F.; ROMANOS, M. T.; MURICY, G.; GIAMBIAGI-DEMARVAL, M.; LAPORT, M. S. **Antibacterial activity and cytotoxicity analysis of halistanoltrisulphate from marine sponge *Petromica citrina*.** Journal of Antimicrobial Chemother, v. 67, n. 10, p. 2396-2400, 2012.

MATSUZAKI, K.; SUGISHITA, K-I.; HARADA, M.; FUJII, N.; MIYAAJIMA, K. **Interactions of an antimicrobial peptide, magainin 2, with outer and inner membranes of Gram- negative bacteria.** Biochimica et Biophysica Acta, v.1327, p.119-130, 1997.

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.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 15, n. 4, p. 316-320, 2005.

NASCIMENTO P. F. C.; NASCIMENTO, A. C.; RODRIGUES, C. S.; ANTONIOLLI A. A.; SANTOS, P. O.; BARBOSA JUNIOR, A. M.; TRINDADE R. C; **Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 17, p. 108-113, 2007.

NEIHARDT, F. **Bacterial genetics.** Sherris Medical Microbiology: An introduction to infectious diseases. 4. ed. New York: McGraw Hill, 2004.

PACKER, J. F.; LUZ, M. M. S. **Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural.** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 17, n. 1, p. 102-107, 2007.

RIBEIRO, R. V.; BARROS, W. M. **Influência do sumo de *Chenopodium ambrosioides* L. (erva de santa maria) na contração de feridas cutâneas induzidas em dorso de ratos da linhagem wistar.** Connection Line, v. 01, p. 001-012, 2008.

RICE, L.; BONOMO, R. **Genetic and Biochemic al mechanisms of bacterial:** Antibiotics in Laboratory Medicine. 5. ed. Nova Iorque: Victor Lorian, M. D., p. 889, 2005.

SILVA M. L.; CECHINEL FILHO, V. **Plantas do gênero *Bauhinia*:** composição química e potencial farmacológico. Química nova, v. 25, p. 449-454, 2002.

SLISH, D. F.; UEDA, H.; ARVIGO, R.; BALICK, M. J. **Ethnobotany in the search for vasoactive herbal medicines.** Journal of Ethnopharmacology, v. 66, p. 159-165, 1998.

SOUZA, A. Q. L. S.; SOUZA, A. D. L.; ASTOLFI FILHO, S.; PINHEIRO, M. L. B. P.; SARQUIS, M. I. M.; PEREIRA, J. O. **Atividade antimicrobiana de fungos endofíticos isolados de plantas tóxicas da Amazônia: *Palicourea longiflora* (aubl.) rich e *Strychnos cogens* bentham.** Acta amazônica, v. 34, n. 2, p. 185-195, 2004.

VALERIANO, C.; PICCOLI, R. H.; CARDOSO, M. G.; ALVES, E. **Atividade antimicrobiana de óleos essenciais em bactérias patogênicas de origem alimentar.** Revista brasileira de plantas medicinais, Botucatu, v. 14, n. 1, 2012.

VASCONCELOS, M. C. A.; RODOVALHO, N. C. M.; POTT, V. J.; FERREIRA, A. M. T.; ARRUDA, A. L. A.; MARQUES, M. C. S.; CASTILHO, R. O.; BUENO, N. R. **Avaliação de atividade biológicas das sementes de *Stryphnodendron obovatum* Benth (Leguminosae).** Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 14, p. 121-127, 2004.

VERDAM, M. C. S.; SILVA, C. B. **O estudo de plantas medicinais e a correta identificação Botânica.** Visão Acadêmica, Curitiba, v.11, n.1, 2010.

XU, K.; JI, Y.; QU, X. **Purification and characterization of an antibacterial peptide from venom of *Lycosa singoriensis*.** Acta Zoologica Sinica, v. 35, p. 300–305, 1989.