



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

HIARLY GONÇALVES DOS SANTOS CORREIA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS FRUTÍFERAS
SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

CAMPINA GRANDE – PB

2014

HIARLY GONÇALVES DOS SANTOS CORREIA

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS FRUTÍFERAS
SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
Farmácia Generalista da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento as
exigências para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Karlete Vania Mendes Vieira

CAMPINA GRANDE – PB

2014

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano da dissertação.

C824a Correia, Hiary Gonçalves dos Santos.
Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas frutíferas sobre bactérias de interesse clínico [manuscrito] / Hiary Gonçalves dos Santos Correia. - 2014.
33 p.

Digitado.
Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2014.
"Orientação: Profa. Dra. Karlete Vania Mendes Vieira, Departamento de Farmácia".

1. Atividade antimicrobiana. 2. Plantas medicinais. 3. Extratos hidroalcoólicos. 4. Farmacognosia. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

HIARLY GONÇALVES DOS SANTOS CORREIA

Tr

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS
FRUTÍFERAS SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

Aprovado em 29/07/2014

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Curso de Graduação
Farmácia Generalista da Universidade
Estadual da Paraíba, em cumprimento as
exigências para a obtenção do grau de
Bacharel em Farmácia.

BANCA EXAMINADORA

Karlete Vania Mendes Vieira

Prof^ª Dr^ª Karlete Vania Mendes Vieira / UEPB

Orientadora

Lindomar de Farias Belém

Prof. Dr. Lindomar de Farias Belém /UEPB

Examinadora

Thúlio Antunes de Arruda

Prof. Dr. Thúlio Antunes de Arruda/UEPB

Examinador

DEDICATÓRIA

A Deus meu Amado Senhor e meu Tudo, a minha mãe Maria de Lourdes e aos meus avôs Inácia Sales e Galdino Gonçalves (in memoriam), pelo amor, dedicação e pelos ensinamentos de honestidade, perseverança e fé, dedico este trabalho e esta vitória.

AGRADECIMENTOS

Ao meu Amado Deus oferto toda a minha gratidão pelo dom da vida, por ser minha fortaleza e sustento, onde pude encontrar sabedoria, força e refúgio para percorrer por esse caminho sem nunca perder a fé. A minha Mãezinha do Céu por zelar e me proteger em todos os momentos me guiando sempre no Caminho do Seu Filho, a Ela o meu eterno *Totus Tuus*.

A minha querida Mãe Maria de Lourdes, pelo apoio, paciência, amor, confiança, dedicação, lutas e sacrifícios; obrigado por acreditar neste sonho e por ter sonhado ele comigo, hoje somos vencedores.

A minha orientadora Karlete Vania Mendes Vieira, pela confiança, ensinamentos e amizade; durante a realização deste trabalho.

Aos professores Thúlio Antunes de Arruda e Lindomar de Farias Belém por aceitarem participar da banca examinadora deste trabalho.

A toda minha família por estarem sempre ao meu lado, me dando força, apoio e por me corrigirem nos momentos necessários; de forma especial a minha Tia Ceíça, minhas primas Paula Wêndia e Genílúcia.

Aos meus avôs Inácia Sales e Galdino Gonçalves (*in memoriam*), pelo exemplo de vida e pelos ensinamentos que me passaram durante o lindo tempo em que convivemos.

Aos meus amigos Cleyston Wallace, Jéssica Bernardo e Jackson Barros, presentes do Pai em minha vida onde pude encontrar ombros e ouvidos amigos que me escutavam e onde sempre pude encontrar palavras e conselhos nos momentos certos e pelos vários instantes de distração, brincadeiras e amadurecimento na fé compartilhados.

A minha amiga Débora Truta, pelo companheirismo e por todos os momentos que passamos juntos durante a graduação, que nossa amizade ultrapasse os muros da academia e seja cada dia mais forte.

A todos os professores da Instituição, os quais são grandes responsáveis pela minha formação profissional, de forma especial àqueles que souberam ultrapassar do relacionamento aluno-professor, para uma relação de amizade (Karlete Vania, Lindomar Farias, Thúlio Arruda, Patrícia Freitas, Clésia Pachú, Rossana Miranda, Ivan Dantas (*in memoriam*), Josimar Medeiros, Fátima Nobrega, Valéria Morgiana, Heronides dos Santos, Alyne Portela, Auxiliadora Cunha, Ricardo Moura e Sayonara Lia Fook).

A toda minha turma Farmácia 2009.2 – 2014.1, de forma particular a minha “Selva Guerreira” (Christiane, Danielle, Débora, Elisabeth, Kyllmann, Lidyane, Luciano, Maryanne, Marygelle, Marcelino, Nathaly, Tatiany e Vamberto), pelo convívio, amizade, troca de conhecimentos, apoio e por estarem sempre ao meu lado.

A Renovação Carismática Católica (Grupo de Oração Caminhando com Maria) de Serra Branca e a Obra da Comunidade Católica Shalom de Campina Grande, lugares onde

pude ter um encontro pessoal com Deus, onde pude encontrar refúgio em vários momentos e por me ajudarem a reconhecer que só Deus basta.

Aos técnicos Augusto e Silvana pelo auxílio na realização das análises deste trabalho, como também a todos os técnicos e servidores que direta ou indiretamente também foram responsáveis por me ajudarem durante a graduação.

Aos colegas com os quais pude conviver e dividir o meu dia-a-dia ao longo desses 8 anos que estou Campina Grande; a família Almeida, pelo apoio e confiança sempre que necessitei.

Enfim a todos àqueles que diretamente ou indiretamente, me acompanharam e contribuíram para que eu chegasse até esta grande vitória. A vocês o meu muito OBRIGADO!!!

*Nada te perturbe, Nada te
espante, Tudo passa, Deus não
muda. A paciência tudo alcança:
Quem a Deus tem, Nada lhe falta:
Só Deus basta.*

(Santa Teresa D'ávila)

Totus Tuus Mariae

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE PLANTAS FRUTÍFERAS SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO

CORREIA, Hiarly Gonçalves dos Santos¹

VIEIRA, Karlete Vania Mendes²

RESUMO

Diante da crescente resistência microbiana à terapia convencional, devido ao uso incorreto e irracional dos antimicrobianos, surge a necessidade de se pesquisar novos agentes antimicrobianos. Neste sentido as plantas medicinais se destacam por possuírem substâncias com potencial terapêutico, tornado-se então uma alternativa para esta problemática. Com base no exposto, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos das folhas da Graviola (*Annona muricata* L.), da banana (*Musa sapientium* L.), da laranjeira (*Citrus aurantium* L.) e do maracujá (*Passiflora cincinnata* Mart.) sobre bactérias de interesse clínico causadoras de infecções, como o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.* e *Pseudomonas aeruginosa*; bem como determinar a concentração inibitória mínima dos extratos estudados sobre estas cepas. A atividade dos extratos foi determinada por difusão em placa com Ágar Müller-Hinton usando o método do poço frente às cepas testadas, com auxílio de ponteiras estéreis, onde foi feita a aplicação dos extratos em estudo. Como controle negativo, foi utilizado solução hidroalcoólica à 70% e como controle positivo foram utilizados discos de antibióticos, sendo utilizado o cefepime e a cefalotina para as bactérias Gram-negativas, a penicilina G e a oxacilina para as Gram-positivas e o imipenem para a *Pseudomonas aeruginosa*. O ensaio foi realizado adicionando em cada poço 50 µL dos referidos extratos, onde em seguida as placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37°C, durante um período de 24-48 horas. Para o teste de Concentração Inibitória Mínima foram realizadas diluições seriadas a partir do extrato bruto (100%), de 50 % (1:2 µg.mL⁻¹), 25 % (1:4 µg.mL⁻¹), 12,5 % (1:8 µg.mL⁻¹) e, 6,25 % (1:16 µg.mL⁻¹), testando os mesmos de acordo com a mesma técnica. No final da análise verificou-se que nenhum dos extratos hidroalcoólicos testados como também suas diluições apresentaram ação antimicrobiana sobre as cepas escolhidas para o estudo.

Palavras – chave: Atividade antimicrobiana, plantas medicinais, extratos hidroalcoólicos.

1. Acadêmico de Farmácia/Curso de Farmácia/CCBS/Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: hiarly2005@hotmail.com

2. Professora Doutora/Departamento de Farmácia/CCBS/Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: karletevieira@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

As substâncias antimicrobianas vêm representando nos últimos tempos um dos grandes avanços na terapêutica. Porém, apesar da grande quantidade de fármacos antibacterianos e antifúngicos existentes, e da sua evolução química e farmacológica, o uso irracional destes medicamentos resultou no aparecimento de micro-organismos mais resistentes (WHO, 2002, LIVERMORE, 2005; MARZOUK et. al., 2009).

Nos dias de hoje, a resistência microbiana aos antibióticos tem causado prejuízos na clínica sendo apontada como causa primária de morte nas unidades de terapias intensivas nos hospitais em todo o mundo (LIVERMORE, 2005; ALEKSHUN; LEVY, 2007). Deste modo, a necessidade permanente do desenvolvimento de novos fármacos a serem utilizados no combate e tratamento dos microrganismos continua significativa no contexto científico mundial, sendo os produtos de origem natural potenciais fontes de novos agentes antibacterianos e antifúngicos (CRAGG; NEWMAN; SNADER, 1997; COWAN, 1999; PACKER; RATES, 2001; LUZ 2007; AYRES et. al., 2008; (MARZOUK et. al., 2009).

Os produtos de origem natural quer sejam oriundos de micro-organismos, animais ou de plantas medicinais, têm sido empregados na cura de doenças por milhares de anos (HARVEY, 2000; CHIN et. al., 2006; CHATTOPADHYAY; KHAN, 2008). O uso de espécies vegetais através da tradição associado ao desenvolvimento científico tem proporcionado grandes avanços no estudo terapêutico de plantas medicinais e, em consequência, no descobrimento de novas substâncias com promissoras atividades biológicas e farmacológicas, sendo utilizadas como fármacos, matérias-prima para a síntese de moléculas complexas ou como protótipos para o desenvolvimento de novos medicamentos (NEWMAN; CRAGG; SNADER, 2000; PIETERS; VLIETINK, 2005; NEWMAN, 2008; OJIMA, 2008; WANG, 2008). Assim a grande quantidade de metabólitos secundários encontrados na natureza representa um instrumento essencial na descoberta e desenvolvimentos de novos produtos bioativos, devido à diversidade de suas estruturas químicas (NICOLAOU; CHEN; DALBY, 2009).

Diversos metabólitos secundários de plantas são estudados em relação as suas propriedades antimicrobianas (COWAN, 1999; MAHADY, 2005), pois estas substâncias têm tido um importante papel no controle de patologias ocasionadas tanto por fungos

quanto por bactérias (DEMAIN; SANCHEZ, 2009). Dentre estes metabólitos evidenciam-se os flavonóides (BYLKA; MATLAWSKA; PILEWSKI, 2004), taninos, alcalóides (O'DONNELL; GIBBONS, 2007), saponinas (BAHRAMINEJAD et. al., 2008) e terpenóides (SHAI et. al., 2008), os quais são amplamente investigados e que possuem potencial atividade antimicrobiana, o que os torna principal fonte de matéria – prima farmacêutica para a obtenção de novos agentes antimicrobianos.

Então este trabalho teve como objetivo de estudar e avaliar a atividade antimicrobiana dos extratos hidroalcoólicos de plantas frutíferas com indicação antimicrobiana pela tradição popular como a Graviola (*Annona muricata* L.), a Banana (*Musa sapientium* L.), a Laranjeira (*Citrus aurantium* L.), e o Maracujá (*Passiflora cincinnata* Mart.), sobre espécies bacterianas de interesse clínico como o *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.* e *Pseudomonas aeruginosa*; bem como determinar a concentração inibitória mínima dos extratos estudados sobre estas cepas.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1. Plantas Medicinais

O conhecimento a cerca das plantas medicinais representa muitas vezes o único recurso terapêutico de muitas comunidades e grupos étnicos (MACIEL et. al., 2002). A Organização Mundial da Saúde (OMS) ressaltou que no mundo aproximadamente 80% de uma população de 4 bilhões dependem principalmente da medicina tradicional para seus cuidados primários de saúde a partir do uso de extratos de plantas ou de seus princípios ativos (CAETANO et. al., 2002).

Mesmo com o incentivo da indústria farmacêutica para a utilização de medicamentos industrializados, grande parte da população ainda se utiliza de plantas medicinais para cuidar da saúde, como o uso das plantas medicinais, empregada para aliviar ou mesmo curar algumas enfermidades. Vê-se a influência que as mudanças econômicas, políticas e sociais causam na saúde das pessoas e nos modelos de cuidado. O uso terapêutico de recursos naturais utilizados no cuidado humano, que antes estava situado às margens das instituições de saúde, hoje tenta legitimar-se nesse meio dominado pelas práticas alopáticas (BADKE et. al., 2011).

O mundo tem vivenciado novas tendências, preocupando-se com a biodiversidade e o desenvolvimento sustentável, mesmo assim apenas 17% das plantas do planeta foram estudadas quanto ao seu emprego medicinal e, na maioria dos casos, sem grande aprofundamento nos aspectos fitoquímicos e farmacológicos (FOGLIO, 2006), o que incentivou mais estudos sobre as plantas medicinais brasileiras, desvelando-as como alvo de pesquisas. Algumas universidades brasileiras têm buscado validar solidamente seus estudos comprovando essa realidade atual (LORENZI; MATOS, 2008). Apesar disso, só 8% das espécies vegetais brasileiras foram estudadas na descoberta de compostos bioativos (GUERRA; NODARI, 2001).

O desenvolvimento de pesquisas visando ao uso das plantas para fins terapêuticos é recomendado pela OMS, proporcionando outras formas de cuidar em saúde para os menos favorecidos. Esta iniciativa garante alternativa para o tratamento de doenças, principalmente em países em desenvolvimento, em atenção aos cuidados primários com a saúde (LOGUERCIO et. al. 2005; GONÇALVES et. al. 2005). Associados a essa expansão, as plantas medicinais deixaram de ser vistas simplesmente como um recurso da medicina popular, constituindo-se matéria-prima para as indústrias de produtos farmacêuticos (SILVA et. al. 2001).

A bananeira (*Musa sapientium* L.) são plantas de médio porte medindo aproximadamente entre 8 à 10 metros de altura, são herbáceas perenes, pertencentes ao gênero *Musa* da Família Musaceae, Ordem Scitaminea, desenvolvem-se bem em áreas tropicais e subtropicais úmidas (SOUZA, 2002). Algumas espécies vegetais sintetizam substâncias de defesa, quando são agredidas por bactérias, fungos, parasitas, vírus ou outros agentes. Estes são produtos dos seus metabolismos secundários, tendo composição química muito variada, como terpenóides (monoterpenos, sesquiterpenos, diprtenos e saponinas), compostos fenólicos (fenóis simples, taninos, dibenzofuranos e flavonóides), compostos nitrogenados (alcalóides, polipeptídeos cíclicos, glicosídeos), cumarinas e cânfora (LARCHER, 2000; SIMÕES, 2003; RESCHKE et. al. 2007).

Os principais constituintes químicos da *Musa* são esteróides, flavonóides e taninos (IMAM; AKTER, 2011). Devido à presença desses compostos, a banana possui relato etnobotânico de utilização in natura ou cozida para diarreias, utilizadas de diversas formas de preparo, como por exemplo, na forma de farinha, além do uso tópico do extrato, comprovando seu potencial antimicrobiano e cicatrizante. (ORHAN, 2001; LINO, PB et. al. 2011).

A anoneira ou graviola (*Annona murita* L.) é uma árvore pequena, que mede entre 5 e 6 m de altura e permanece viçosa ao longo do ano, com folhas de cor verde escuro, de aparência tenra e brilhante. O fruto possui cor amarelo esverdeado, espesso e comestível que possui entre 15-23 cm de diâmetro, em forma de coração, com polpa mucilaginosa branca e levemente ácida, e a semente com 1 a 2 cm. É originária da América tropical, e encontrada em todos os estados brasileiros, mas principalmente no Nordeste (SACRAMENTO et. al., 2003; MELO, 2006; NOVA, 2008).

Todas as partes deste vegetal são utilizadas na medicina popular. As sementes são consideradas adstringentes, eméticas, e estudos confirmaram a atividade antiparasitária, moluscicida e antivírus *Herpes simplex*, ao mesmo tempo em que se atribuem às cascas, ação antidiabética e espasmolítica. A utilização do fruto da *Annona muricata* L., é usado em bochechos no combate às aftas, internamente como antitérmico, diurético e no combate de insônias leves. A infusão das folhas secas é usada contra insônias graves, dores de cabeça e como emagrecedor. O decocto das folhas contém o óleo essencial com ação parasiticida, antirreumática e antinevrálgica (GONÇALVES, 2007; NOVA, 2008; LUNA et. al., s/d).

Seu estudo fitoquímico mostrou que o fruto e as folhas de *Annona muricata* L. possuem diversos compostos com atividade farmacológica tais como, alcalóides, esteróides, triterpenos e taninos. Nas sementes, foram registradas o ciclopeptídeo anomuricatina A e várias acetogeninas sendo farmacologicamente ativas contra células tumorais (GONÇALVES, 2007; NOVA, 2008; FERELLI, s/d).

A Laranja azeda (*Citrus aurantium* L.), pertence à Família das Rutáceas. É uma árvore, com copa densa e esférica, de pequeno a médio porte, atingindo de 6 a 10 metros de altura, contém vitaminas (vitamina C), minerais (potássio) e fibras. É usada na medicina popular brasileira e em outros países para tratar ansiedade, insônia e como anticonvulsivante, sugerindo uma ação depressiva sobre o Sistema Nervoso Central (SNC), dentre outras propriedades (CARVALHO-FREITAS, 2002; YU et.al., 2005;). Além de serem ricas em vitamina C (ácido ascórbico) as frutas cítricas também contém outros compostos bioativos que incluem flavonóides, cumarinas e terpenóides (OTHA; HIROSE, 1966) com propriedades potenciais de promoção à saúde (YU et.al., 2005).

O maracujá é fruto de numerosas espécies da família *Passifloraceae*, originária das regiões tropicais e subtropicais do continente americano. A mais comum delas é a *Passiflora edulis*, conhecida como maracujá amarelo. Esta espécie é bastante cultivada, tanto pelo fruto saboroso como pela beleza de suas flores ornamentais. Na forma de infuso suas folhas são usadas pela população para combater ansiedade, insônia, epilepsia, febre, cefaléia, neuralgia, tosse, asma, diarréia e dor abdominal. Outra forma de aplicação clínica da *Passiflora edulis* é o seu preparo como cataplasma e loção, usado para tratar infecções e inflamações cutâneas (GARROS, 2006).

A família *Passifloraceae* abrange mais de 650 espécies, destas cerca de 50 a 60 produzem frutos que podem ser consumidos *in natura*, sendo o gênero *Passiflora* o de maior expressividade (TEIXEIRA, A.P., 2013). Para o maracujá, ao contrário do que se diz na cultura popular, não é o suco que provoca sonolência e tranquilidade nas pessoas, e sim as folhas que contém flavonóides e alcalóides, sendo a maracujina o alcalóide conhecido do maracujá. A base do extrato padronizado do maracujá vem sendo indicado no tratamento de insônia, irritação, agitação e impaciência, sintomas comuns da vida moderna, cujo cotidiano é normalmente repleto de situações críticas: excesso de atividade, problemas financeiros, falta de descanso e lazer, problemas de relacionamento, entre outros (LARZELERE, 2002).

2.2. Doenças Infecciosas

A ligação entre o homem e os micro-organismos, dividindo uma vida comum é tão remota quanto à história da humanidade, e provavelmente, as doenças infecciosas do homem existem desde que esses seres habitam o planeta (TAVARES, 1996).

Geralmente, a palavra infecção esta relacionada como sinônimo de doença infecciosa. Da visão epidemiológica, a infecção refere-se à invasão do corpo por micro-organismo causadores de doenças, ou seja, é quando um agente etiológico se aloja na superfície ou no interior do corpo de uma pessoa. Ao mesmo tempo em que o termo doença infecciosa é utilizado quando durante um quadro infeccioso há uma alteração do estado de saúde. (BURTO; ENGELKIRK, 2005).

Os micro-organismos que têm apresentado um interesse maior nos processos infecciosos são: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, e *P. aeruginosa*. Estas bactérias causam inúmeras infecções tais como: endocardite bacteriana aguda, infecções respiratórias, bacteremia, septicemia, osteomielite aguda e crônica, abscesso, infecções de próteses articulares e de válvulas cardíacas, infecções gastrointestinais e do trato urinário, cirúrgicas, além de causarem infecções no ambiente hospitalar. (JAWETZ; MELNICK; ADELBERG, 2002).

O gênero *Staphylococcus*, são micro-organismos pertencentes à família *Micrococaceae*; sendo eles cocos gram-positivos, imóveis, agrupados de forma irregular, em forma de cachos de uva, são anaeróbios facultativos ou aeróbios, catalase positivos. (BARBALHO; MOTA, 2011). O *Staphylococcus aureus* caracteriza-se por apresentar proteína A e enzima coagulase, é um patógeno causador de abscessos, infecções piogênicas, intoxicação alimentar e a síndrome do choque tóxico (ESTEVAN, 2005; TRABULSI; ALTERTHUM, 2005). Este microrganismo vem ocupando um lugar de destaque na causa de infecções hospitalares, sendo que mais de 70% são ocasionadas por cepas multirresistentes (VIOLANTE, 2008). O *Staphylococcus epidermidis* é a espécie pertencente à categoria do estafilococos coagulase negativo frequentemente encontrado na microbiota normal da pele e das mucosas, o seu principal fator de virulência é a sua capacidade de aderir a superfícies de polímeros, formando assim biofilmes, devido algumas cepas deste micro-organismo serem produtoras de glicocálice. As principais doenças causadas por *S. epidermidis* estão associadas ao uso de dispositivos médicos implantados como cateteres e próteses; incluindo assim bacteremias, septicemias, endocardites, meningites, infecções do trato urinário, entre outras dependendo do tipo de

cateter ou prótese bem como a localização destes dispositivos (TRABULSI; ALTERTHUM, 2005).

Outro gênero de relevante importância clínica é *Escherichia*, esse microrganismo abrange hoje em dia o segundo lugar entre os principais agentes etiológico de origem alimentar nos Estados Unidos, devido a seus inúmeros sorotipos (PEREIRA, 2007). A *Escherichia coli* é uma bactéria gram-negativa, em forma de bastonete, e que pertence à família das *Enterobacteriaceas*, caracterizando por se agrupar em forma de cadeia; este micro-organismo é responsável pela maioria das infecções do trato urinário e também pode levar a causa de sepse; também é causador de meningites neonatal e está associado a “diarréia do viajante” (LEVINSON E JAWETZ, 2005; PELCZAR et. al., 2005; VIOLANTE, 2008).

O gênero *Proteus* inclui *Proteus mirabilis* e *Proteus vulgaris* sendo comumente encontrado no intestino do homem, causam principalmente infecções do trato urinário, mas a primeira está relacionada com infecções comunitária e segunda com infecções do âmbito hospitalar. Estes micro-organismos têm a capacidade de hidrolisar a uréia formando amônia, tornando a urina dos pacientes com infecções crônicas muito alcalinas, o que favorece para a formação de cálculos renais devido à diminuição da solubilização do cálcio (TRABULSI et. al., 1999; ANWAR e BOKHARI, 2003).

As *Salmonellas* são micro-organismos não fermentadores da lactose, produtoras de gás sulfídrico, móveis com flagelos peritríqueos (KONEMAN et. al., 2001). A divisão do gênero das *Salmonellas* pode ser feito de acordo com os tipos sorológicos, baseando-se na composição antigênica dos seus antígenos O (somático), Vi (capsular) e H (flagelar). O homem é o único reservatório natural de *Salmonella typhi* e *Salmonella paratyphi*. A sua patogenicidade varia de acordo com o tipo sorológico, idade e condições de saúde do hospedeiro; sua capacidade invasora é um processo complexo, envolvendo tanto genes cromossomais quanto plasmidiais (TRABULSI et. al., 1999; MIMS et. al., 1999; SCHAECHTER et. al., 2002).

Quanto ao gênero *Pseudomonas*, são caracterizados por serem bastonetes Gram negativos não fermentadores, aeróbicos, móveis, oxidase positiva, capaz de descarboxilar os aminoácidos e de produzir pigmentos hidrossolúveis como a pioverdina e piocianina; são encontradas amplamente no solo, na água, nas plantas e nos animais (JAWETZ et. al., 2002). Dentre as muitas espécies a *Pseudomonas aeruginosa*, evidencia-se pela sua elevada resistência aos antimicrobianos e por causar infecções em indivíduos

imunocomprometidos; é considerado um micro-organismo oportunista além de ser um dos principais agentes de infecções hospitalares. O trato gastrointestinal é o principal sítio de colonização e reservatório para a *Pseudomonas aeruginosa*, podendo ser encontrada também em locais úmidos do corpo como orofaringe, mucosa nasal, axilas e períneo; em pacientes hospitalizados a colonização pode ser bastante elevada. Este micro-organismo causa infecções tipicamente oportunistas, em processos cirúrgicos, queimaduras, pós cateterização urinária, pneumonias principalmente após procedimentos de intubação, podendo resultar em bacteremias severas (SOARES, 2005)

2.3. Resistência Microbiana

Atualmente, a resistência bacteriana vem sendo considerada um crescente problema de saúde pública mundial e o maior obstáculo para o sucesso de um tratamento, já que continua reduzir o número de antibióticos com atividade disponíveis (BENGHEZAL et. al., 2007; OLIVEIRA; SILVA, 2008).

A resistência bacteriana é um acontecimento pertinente à formação de cepas resistentes aos antibióticos, que são capazes de se multiplicar mesmo na presença de concentrações mais elevadas de antimicrobianos do que as doses provindo de doses terapêuticas convencionais e ocorre devido à evolução natural dos microrganismos, além do uso irracional destes agentes nas práticas médicas, agrárias e veterinárias (WANNMACHER, 2004; HOEFLER et. al., 2006).

Apesar de todo empenho da comunidade científica, a descoberta de novos antibióticos tem atingido sucesso limitado (WANG et. al., 2006). Várias medidas tecnológicas são propostas para solucionar o problema das bactérias multirresistentes, dentre elas, a busca por novos medicamentos ou protótipos oriundos de espécies vegetais (HAIDA et. al., 2007).

3. REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1. Caracterização das amostras

Foram analisadas as folhas da Graviola (*Annona muricata L.*), da Banana (*Musa sapientium L.*), da Laranjeira (*Citrus aurantium L.*), e do Maracujá (*Passiflora cincinnata Mart.*), na forma de extrato hidroalcoólico em bactérias de interesse clínico causadoras de infecções piogênicas, urinárias, intestinais e hospitalares: *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.* e *Pseudomonas aeruginosa*.

As amostras vegetais foram coletadas na microrregião de Campina Grande, a partir de plantas adultas selecionadas, respeitando-se a época e o horário ideal da coleta. Em seguida, as partes foram identificadas e acondicionadas separadamente em sacos tipo Kraft e transportadas para os Laboratórios de Botânica e Farmacognosia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB), campus I.

3.2. Obtenção dos Extratos Vegetais

O extrato foi obtido no laboratório de Farmacognosia da Universidade Estadual da Paraíba (UEPB) campus I.

O preparo dos extratos hidroalcoólicos das referidas plantas seguiu a orientação do processo da Farmacopéia Brasileira (SILVA, 1929), adaptado por YOUNES et. al. (2001), onde a secagem do material vegetal foi inicialmente realizada à temperatura ambiente e completada em estufa a 50°C até obter-se um teor padrão de umidade de 20%. As folhas das plantas foram colocadas em contato com solução hidroalcoólica (álcool etílico 70%) durante 72 horas, utilizando-se o método de percolação para a realização da extração.

3.3. Estudo da Atividade Antimicrobiana

3.3.1. Cepas e Preparo da Suspensão Microbiana

Para a avaliação da atividade antimicrobiana dos extratos foram utilizadas cepas de *S. aureus*, *S. epidermidis*, *E. coli*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.*, e *P. aeruginosa*, onde o inóculo dos microrganismos foi adaptado e padronizado segundo a CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institute), através de cultivo de 24h em placas de Agar Müller Hinton, onde uma alçada dos microrganismos, de colônias isoladas, foi suspensa em solução salina disposta em tubos de ensaio, até a obtenção da turvação igual à escala de 0,5 de McFarland, que equivale a aproximadamente $1,5 \times 10^6$ UFC/mL.

3.3.2. Análise microbiológica

A atividade antimicrobiana foi adaptada de Menezes et. al. (2009), sendo avaliado pelo método de difusão em Agar, processo de cavidade em placa. O meio de cultura foi distribuído uniformemente nas placas, sendo estas dispostas em superfície nivelada para assegurar que a camada de meio tenha profundidade uniforme de 60 mL de meio de cultura. Após a solidificação do Agar, o inóculo padronizado foi então distribuído na placa com o meio de cultura com o auxílio de um “swab” estéril, retirando o excesso de líquido comprimindo a ponta do “swab” sobre as paredes do tubo de ensaio.

Na técnica de perfuração em Agar, baseada em Ostrosky et. al. (2008), a remoção do meio de cultura sólido foi realizado com o auxílio de ponteiras estéreis formando assim poços com cerca de 6-8 mm de diâmetro, nos quais foi possível aplicação dos extratos a serem analisados da respectiva planta. Como controle negativo, utilizou-se solução hidroalcoólica a 70% e como controle positivo para bactérias gram-positivas foram utilizados a Penicilina G e a Oxacilina, para as bactérias gram-negativas foram utilizadas a cefalotina e o cefepime, e para a *Pseudomonas aeruginosa* foi utilizado o Imipenem. O ensaio foi realizado adicionando em cada poço 50 µL dos referidos extratos. As placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37°C, durante um período de 24-48 horas. O ensaio foi realizado em duplicata.

Após o período de incubação, procedeu-se as leituras das placas medindo em milímetros o diâmetro dos halos de inibição ao redor do poço com o auxílio de paquímetro. Onde foi considerado possuidores de atividade antimicrobiana, o extrato que apresentou um halo de inibição do crescimento igual ou superior a 10 mm de diâmetro.

3.3.3. Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

Para determinar a Concentração Inibitória Mínima dos extratos foram realizadas diluições seriadas a partir do Extrato Bruto (100%), em 50% (1/2 µg.mL⁻¹), 25% (1/4 µg.mL⁻¹), 12,5% (1/8 µg.mL⁻¹), e 6,25% (1/16 µg.mL⁻¹). Onde estas diluições foram obtidas transferindo 5 mL do extrato bruto para 5 mL de água destilada estéril em tubo, obtendo a diluição 1/2 ou 50%, e partir desta foi se obtendo as demais diluições até obtenção da diluição 1/16 ou 6,25%.

Em seguida, os extratos das plantas e suas diluições foram distribuídos em cerca de 50 µL nos poços para serem testados. Logo em seguida foram incubadas a 37°C, por um

período de 24-48 horas. Os ensaios foram realizados em duplicata e o resultado final determinado pela média aritmética dos halos de inibição. Foi estabelecida como CIM a concentração do extrato capaz de desenvolver um halo de inibição do crescimento microbiano maior ou igual a 10 mm de diâmetro, medido com o auxílio de paquímetro.

4. DADOS E ANÁLISE DA PESQUISA

Após a análise microbiológica dos extratos, nas condições do ensaio, evidenciou-se que não houve atividade antimicrobiana para os extratos brutos da Graviola (*Annona muricata* L.), da Banana (*Musa sapientium* L.), do Maracujá (*Passiflora cincinnata* Mart.), e da Laranjeira (*Citrus aurantium* L) e suas diluições sobre nenhuma das cepas analisadas.

Estes resultados estão em concordância com os relatados por Pedroso; Lunardello (s/d.), em estudos semelhantes quando investigaram sobre a atividade antimicrobiana de extratos etanólicos dos frutos de *Annona muricata* L. pelo método de difusão de disco, frente as cepas de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Candida albicans*, estes autores também observaram que o extrato bruto do fruto não apresentou atividade antimicrobiana frente aos micro-organismos testados, porém os mesmos não investigaram o potencial antibacteriano da casca, nem tampouco das folhas da graviola. Por sua vez, Chariandy et. al. (1999), utilizando extrato hidroalcoólico de folhas oriundas de Trinidad e Tobago, com o método de difusão em ágar, encontraram resistência frente à *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Streptococcus faecalis*. Em contra partida, estudos realizados na Índia por Pathak et. al. (2010), avaliaram o efeito antimicrobiano dos extratos metanólicos e aquosos das folhas de mudas de gravioleira frente a *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Proteus vulgaris*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhimurium*, *Klebsiella pneumonia* e *Enterobacter aerogenes*, verificando sensibilidade frente a bactérias Gram-positivas como *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus*, e Gram-negativas como *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus vulgaris*.

O extrato de *Musa saipentium* L. estudado não inibiu o crescimento dos micro-organismos, devido à parte da bananeira que possui alguma atividade antimicrobiana de acordo com alguns autores é o fruto, especificamente sua casca sendo utilizada ainda verde segundo mostrou os estudos de SANTOS et. al. (2012), LINO et. al. (2011), ORHAN (2012), GOEL e SAIRAM (2002) e KARADI et. al. (2011). Mas de acordo com algumas literaturas encontradas, certas espécies de *Musa* possuem por característica possuir algumas substâncias com potencial farmacológico como ação antioxidante, antiulcerogênica, bactericida, fungicida, inseticida (FORMIGA, 2014) e com efeito cicatrizante sobre feridas cirúrgicas como demonstrou o estudo de Alves; Machado (2011)

que analisou o extrato da casca de *Musa sapientium* L. em feridas cirúrgicas experimentais realizadas em ratos.

No estudo realizado com o extrato de *Passiflora cincinnata* Mart. não foi observado atividade antimicrobiana, estudo reforçado por ARESI (2011) com 22 extratos, entre eles 5 eram do gênero *Passiflora*, mostrando que todos os extratos não tiveram atividade sobre as cepas. Porém GALVÃO et. al. (2010) observaram pouco efeito inibitório antifúngico sobre *Candida albicans*, quando testados com extratos aquosos.

O extrato hidroalcoólico bruto de *Citrus aurantium* L. não apresentou atividade antimicrobiana divergindo dos estudos de Jacob e Sumathy (2010) que avaliaram e comprovaram o seu efeito antimicrobiano contra *E. coli*, patógeno causador de distúrbios gastrointestinais; Malaviya e Mishra (2011) estudaram a atividade antimicrobiana de extratos aquosos e alcoólicos de frutas frescas atestando que o extrato do óleo essencial de *Citrus aurantium* L. foi eficaz contra *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, e o extrato aquoso mostrou-se ativo frente à *S. aureus*, *Bacillus subtilis* e *Candida albicans*. Em análises realizadas por Cavalcanti (2012) evidenciou que extratos do óleo essencial da fruta de *Citrus aurantium* apresentou atividade antifúngica contra algumas espécies do gênero *Candida*, devido esta atividade estar relacionada com alguns tipos de compostos fenólicos (VINSON, 1998) e também a atividade antioxidante desses vegetais sobre a atividade da peroxidase pode indicar algum potencial de inibição contra bactérias do gênero *Staphylococcus* (OLIVEIRA, 2007).

Tanto para Auricchio e Bacchi (2003) quanto para Nascimento et. al. (2008), quando se comparam estudos de plantas medicinais, é notória a dificuldade de avaliação entre resultados, pois a constituição química de espécies vegetais pode ser influenciada qualitativamente e quantitativamente por variações climáticas e localizações geográficas. Além disso, o estágio de desenvolvimento do vegetal quando da sua coleta, parte da planta estudada, forma de preparar o material, até protocolos seguidos nos experimentos também podem repercutir diretamente sobre a sua atividade biológica. Supõe-se que alguns desses fatores possam ter influenciado os resultados encontrados neste estudo. Estes fatores podem gerar diferenças de concentrações e proporções entre cada constituinte químico, podendo assim influenciar na elevação ou diminuição na produção dos princípios ativos dos vegetais, como também ocasionar um sinergismo entre eles e entre os solventes utilizados para a extração.

Segundo Violante (2008), dentre os métodos disponíveis para a determinação da atividade antimicrobiana, os mais utilizados são: difusão em Agar, diluição (macro e microdiluições) e bioautográficos, Dentre estes, o ensaio por difusão é o que apresenta maiores problemas, pois muitas substâncias não se difundem bem no meio de cultura, interferindo assim, de forma significativa, na formação e no tamanho dos halos de inibição de crescimento. De modo que para se afirmar, categoricamente, que um determinado produto é inativo, ou seja, não apresenta atividade antibacteriana o ideal seria que o mesmo fosse testado por mais de uma metodologia.

Martins et. al. (2010) complementam que, os extratos de plantas frequentemente têm baixas propriedades de difusão, e que a técnica de diluição em caldo é a melhor maneira de estabelecer a real potência de um composto puro, na qual a solubilidade é o requisito que aperfeiçoa os resultados. Sendo assim, novos estudos envolvendo outras metodologias devem ser investigados.

5. CONCLUSÃO

Verificou-se que o extrato hidroalcolico das folhas de Graviola (*Annona muricata* L.), da Banana (*Musa sapientium* L.), do Maracujá (*Passiflora cincinnata* Mart.), e da Laranja (*Citrus aurantium* L) não apresentaram atividade antimicrobiana sobre os micro-organismos testados o que não invalida totalmente este resultado, devido a importantes fatores relacionados como o ambiente de cultivo, a coleta, o armazenamento, o método e tipo de extração, podem ter influenciado para este resultado. Sugerindo-se então novos testes a partir da obtenção de extratos com solventes de polaridades diferentes, como também testes em conjunto com antibióticos, para saber se tal extrato pode potencializar a ação de tal medicamento.

EVALUATION OF ACTIVITY ANTIMICROBIANA OF FRUIT PLANTS ON BACTERIA OF CLINICAL INTEREST

CORREIA, Hiarly Gonçalves dos Santos¹

VIEIRA, Karlete Vania Mendes²

ABSTRACT

Given the increasing microbial resistance to conventional therapy due to improper and irrational use of antimicrobials, arises the need to search for new antimicrobial agents. In this sense the medicinal plants are noted for possessing substances with therapeutic potential, and then become an alternative to this problem. Based on the above, the aim of this study was to evaluate the antimicrobial activity of hydroalcoholic extracts from the leaves of graviola (*Annona muricata* L.), banana (*Musa sapientium* L.), orange (*Citrus aurantium* L.) and passion fruit (*Passiflora cincinnata* Mart.) of clinical interest on bacteria causing infections such as *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Proteus sp.*, *Salmonella sp.* and *Pseudomonas aeruginosa*; and to determine the minimum inhibitory concentration of the extracts studied on these strains. The activity of the extracts was determined by agar diffusion plate with Müller-Hinton using the method of front well to the tested strains, with the aid of sterile tips, where it has been the application of the extracts that were analyzed in the respective plant. As a negative control, hydroalcoholic solution 70% was used as positive control and antibiotic disks were used, cefepime and cephalothin being used for Gram-negative bacteria, penicillin G and oxacillin for Gram-positive and imipenem for *Pseudomonas aeruginosa*. The assay was performed by adding to each well 50 µl of the extracts where then the plates were incubated in bacteriological oven at 37 ° C for a period of 24-48 hours. For the Minimal Inhibitory Concentration test serial dilutions were made from the crude extract (100%), 50% (1:2 µg.mL⁻¹), 25% (1:4 µg.mL⁻¹) 12.5 % (1:8 µg.mL⁻¹) and 6.25% (1:16 µg.mL⁻¹), testing the same according to the same technique. At the end of the analysis we could see that none of the extracts as well as their dilutions showed antimicrobial action on the options chosen for the study strains.

Keywords: Antimicrobial activity, medicinal plants hydroalcoholic extracts.

1. Acadêmico de Farmácia/Curso de Farmácia/CCBS/Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: hiarly2005@hotmail.com

2. Professora Doutora/Departamento de Farmácia/CCBS/Universidade Estadual da Paraíba. E-mail: karletevieira@gmail.com

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. Molecular mechanisms of antibacterial multidrug resistance. **Cell**, v.128, p.1037–1050, 2007.
- ALVES, H.; MACHADO, M.T.; NORONHA, A.M.N.W. Análise qualitativa do processo de reparo em cicatriz cirúrgica de ratos tratados com extrato de *Musa sapientium*, Aloe vera, Colagenase e Placebo. **Revista Ciências em Saúde**, v.1, n.2, 2011.
- ANWAR, M.S.; BOKHARI, S.R. Antimicrobial resistance of community and hospital acquired *Staphylococcus aureus* isolates to axacillin and glycopeptides. **J. Coll. Physic. Surg. Pak.**, v. 13, n. 1, p. 3-6, 2003.
- ARESI, C; **Avaliação da Potencial Atividade Antimicrobiana de Produtos de Origem Natural: Estudo Bioguiado de *Dalbergia ecastaphyllum* L. Taub.**, Dissertação (Programa de Pós Graduação em Farmácia), Florianópolis, 2011.
- AURICCHIO MT; BACCHI EM; Folhas de *Eugenia uniflora* (pitanga): propriedades farmacobotânicas, químicas e farmacológicas. **Revista Instituto Adolfo Lutz**. 62(1): 55-61, 2003.
- AYRES, M. C. C.; BRANDAO, M. S.; VIEIRA-JUNIOR, G. M.; MENOR, J. C. A. S.; SILVA, H. B.; SOARES, M. J. S.; CHAVES, M. H. Atividade antibacteriana de plantas uteis e constituintes químicos da raiz de *Copernicia prunifera*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, p. 90-97, 2008.
- BADKE MR; BUDÓ MLD; SILVA FM; RESSEL LB. **Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular**. Esc Anna Nery 15 (1): 132-139 jan-mar 2011.
- BAHRAMINEJAD, S.; ASENSTORFER, R. E.; RILEY, I. T.; SCHULTZ, C. J. Analysis of the Antimicrobial Activity of Flavonoids and Saponins Isolated from the Shoots of Oats (*Avena sativa* L.) **Journal of Phytopathology**, v.156, p. 1–7, 2008.
- BARBALHO, T.C.F.; MOTA, R.A. Isolamento de agentes bacterianos envolvidos em mastite subclínica bovina no Estado de Pernambuco. **Revista Brasileira de Saúde e Produção Animal**, 2ª ed., vol. 2, pag. 31-36, 2011.
- BENGHEZAL, M.; ADAM, E.; LUCAS, A.; BURN, C.; ORCHARD, M.G.; DEUSCHEL, C.; VALENTINO, E.; BRAILARD, S.; PACCAUD, J.P.; COSSON, P. Inhibitors of bacterial virulence identified in a surrogate host model. **Cell Microbiol**. 9ª ed., pags. 1336-1342.

BURTON, GRW.; ENGELKIRK, PG. **Microbiologia para as ciências da saúde**. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2005.

BYLKA, W.; MATLAWSKA, I.; PILEWSKI, N. A. Natural flavonoids as antimicrobial agents. **Journal of American Medical Association**, v.7, p. 24-31, 2004.

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 antiinflamatório. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, Vol. 12, p. 132-135, 2002.

CARVALHO-FREITAS, MIR e COSTA, M. Anxiolytic and sedative effects of extracts and essential oil from *Citrus aurantium* L. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**, v.25, p.1629-1633, 2002.

CAVALCANTI, Y.W. Atividade antifúngica de extratos vegetais brasileiros sobre cepas de *Candida*. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**. V.16, n.1, p. 43-48, 2012

CHARIANDY CM; SEAFORTH CE; PHELPS RH; POLLARD GV; Screening of medicinal plants from Trinidad and Tobago for antimicrobial and insecticidal properties. **Journal of Ethnopharmacology**, 64(3): 265-270, 1999.

CHATTOPADHYAY, D.; KHAN, M. T. H. Ethnomedicines and ethnomedicinal phytophores against herpesviruses. **Biotechnology Annual Review**, v.14, p.297-348, 2008.

CHIN, Y. M.; BALUNAS, M. J.; CHAI, H. B.; KINGHORN, A. D. Drug discovery from natural sources. **The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal**, v.2, p.239-253, 2006.

COWAN, M. M. Plant Products as antimicrobial Agents. **Clinical Microbiology Reviews**, v.12, p. 564-582, 1999.

CRAGG, G. M.; NEWMAN, D. J. SNADER, K. M. Natural products in drug discovery and development. **Journal of Natural Products**, v.60, p. 52-60, 1997.

DEMAIN A. L.; SANCHEZ, S. Microbial drug discovery: 80 years of progress. **The Journal of Antibiotics**, v.62, p.5-16, 2009.

ESTEVAN, T.A. **Avaliação da resisitência ou sensibilidade de *Staphylococcus sp.* perante ao uso do antibiótico vancomicina**. Monografia de Graduação em Ciências Biológicas, 27 pags. – Centro Universitário da Fundação de Ensino Octávio Bastos, 2005.

FORMIGA, A.C. **Avaliação da atividade antifúngica dos extratos hidroalcoólicos de *Annona muricata* L. e *Musa sapientium* L. sobre cinco espécies de *Candida***. Trabalho

de Conclusão de Curso (Graduação em Farmácia). 25p., Universidade Estadual da Paraíba, CCBS, 2014.

FERELLI, C. Avaliação da Capacidade Antioxidante dos Extratos de Graviola (*Annona muricata*) e suas frações. s/d; s.l.;s.n.

FOGLIO MA; QUEIROGA CL; SOUSA IMO; RODRIGUES RAF. Plantas Medicinais como Fonte de Recursos Terapêuticos: Um Modelo Multidisciplinar. **Multiciência: construindo a História dos Produtos Naturais**. 07 out. 2006.

GALVÃO, KCS; et. al. Análise da atividade inibitória de *Passiflora edulis* Sims. f. *flavicarpa* sobre *Candida albicans*. **Revista Biociências**, UNITAU, v.16, n.2, 2010.

GARROS, IC; CAMPOS, ACL; TÂMBARA, EM; et. al. Extrato de *Passiflora edulis* na cicatrização de feridas cutâneas abertas em ratos: estudo morfológico e histológico. **Acta Cir. Bras.** v.21, n.3, 2006.

GOEL RK; SAIRAM K. Anti-ulcer drugs from indigenous sources with emphasis on *Musa sapientium*, *Tamrabhasma*, *Asparagus racemosus* and *Zingiber officinale*. **Indian j. Pharmacol.** 34:110-10, 2002.

GONÇALVES AL; ALVES FILHO A; MENEZES H. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. **Arquivos Instituto Biológico**, v. 72, n.3, p. 353-358, 2005.

GONÇALVES AL; **Estudo da atividade antimicrobiana de algumas árvores medicinais nativas com potencial de conservação/recuperação de florestas tropicais**. Tese de Doutorado em Ciências Biológicas – Universidade Paulista. 209p. 2007.

GUERRA MP; NODARI RO. Biodiversidade: aspectos biológicos, geográficos, legais e éticos. In: Simões CMO, Schenkel EP, Mello JCP, Petrovick PR (Org.). **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 3^a. ed. Porto Alegre-RS e Florianópolis: EDUFRGS e EDUFSC, 2001, v.1, p,11-24.

HAIDA, KS.; PARZIANELLO L.; WERNER, S.; GARCIA, DR.; INÁCIO, CV.; Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de oito espécies de plantas medicinais. **Arq. Cienc. Saude Unipar**, 11^a ed. pags. 185-192, 2007.

HARVEY, A. Strategies for discovering drugs from previously unexplored natural products. **Drug Discovery Today**, v.5, p. 294-300, 2000.

HOEFEL, R.; VIDOTTI, CCF.; MENEZES, ES.; PINHEIRO, S.; Ações que estimulam o uso racional de antimicrobianos. **Bol. Farmacot.** 11^a ed: pags. 1-4. 2006.

- IMAN MZ; AKTER S.; *Musa paradisiaca* L. and *Musa sapientium* L.: A Phytochemical and Pharmacological Review. **Pharm. Sci.** 1(05):14-20. 2011.
- JACOB A; SUMATHY JHV; **Effect os citrus fruit peel extracts on pathogens causing gastrointestinal disorders.** Department Advanced Biotech. v.10, India, 2010.
- JAWETZ, E.; MELNICK, JL; ADELBERG, EA. **Microbiologia Médica**, 21^a ed., Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 2002.
- KARADI RV, SHAH A; PAREKH P; AZMI P; Antimicrobial activies of *Musa paradisiaca* and *Cocus nucifera*. **International Journal of Research in Pharmaceutical and Biomedical Sciences.** v.2 n.1, jan/mar 2011.
- KONEMAN, E.W.; ALLEN, S.D.; JANDA, W.M.; SCHRECKENBERGER, P.C.; WINN JR, W.C. **Diagnóstico microbiológico.** 5 ed. Medsi: Rio de Janeiro, p. 796-809, 2001.
- LARCHER, W. **Ecofisiologia vegetal.** São Carlos: Lima, 2000.
- LARZELERE, MM; WISEMAN, P. Anxiety, depression and insomnia. **Primary Care.** v.29, p.339-360, 2002.
- LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia Médica e Imunologia.** 7^a ed. Porto Alegre: Artmed. 2005.
- LINO, PB; CORRÊA, CF; ARCHONDO MEDL; DELLOVA, DCAL. Evaluation of post-surgical healing in rats using a topical preparation based on extract of *Musa sapientium* epicarp. **Rev. Bras. Farmacogn.** 2011.
- LIVERMORE, D. M. Minimising antibiotic resistance. **Lancet Infection Disease**, v. 5, p. 450–459, 2005.
- LOGUERCIO AP; BATTISTIN A; VARGAS AC. Atividade antibacteriana de extrato hidroalcoólico de folhas de jambolão (*Syzygium cumini* (L.) Skells). **Ciênc. Rural**; 35 (2):371-76; 2005.
- LORENZI H; MATOS FJA. **Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas.** São Paulo: Instituto Plantarum; 2008.
- LUNA, AF; FREITAS TMB; ALVES, IC; PINTO, CEM; LUZ, EWM. **Atividade fitoquímica e antioxidante da folha de *Annona muricata* L. frente ao radical ABTS.** s.d.; s.l.; s.n.
- MACIEL, M. A. M.; PINTO, A. C.; JÚNIOR, V. F. V.; GRYNBERG, N. F.; ECHEVARRIA, A. Plantas medicinais: a necessidade de estudos multidisciplinares. **Quim. Nova**, Vol.25, nº 3, 429-438, 2002.

MALAVIYA A; MISHRA M; Antimicrobial activity os tropical fruits. **Biological Forum – Na International Journal**, 3(1): 1-4:2011.

MARTINS, C.H.G.; SOUZA, F.R.; FONSECA, C.; CASEMIRO, L.A.; FURTADO, N.A.J.C.; AMBROSIO, S.R.; CUNHA, W.R. Determinação in vitro da atividade antimicrobiana dos extratos brutos da casca e polpa farinácea de *Hymenaea courbaril* L. **Revista Investigação**, n.10, v.1, pags. 37-43, 2010.

MARZOUK, B.; MARZOUK, Z.; DECOR, R.; EDZIRI, H.; HALOUI, E.; FENINA, N.; AOUNI, M. Antibacterial and anticandidal screening of Tunisian Citrullus colocynthis Schrad. from Medenine. **Journal of Ethnopharmacology**, v.125, n.2, p. 344-349, 2009.

MELO, BSC; **Avaliação do potencial inseticida de produtos naturais e sintéticos no controle das brocas da graviola**. Dissertação de Mestrado em Agronomia/Fitotecnia – Universidade Federal do Ceará. 61p., 2006.

MENEZES, T.O.A.; ALVES, A.C.B.A.; VIEIRA, J.M.S.; MENEZES, S.A.F.; ALVES, B.P.; MENDONÇA, L.C.V. Avaliação in vitro da atividade antifúngica de óleos essenciais e extratos de plantas da região amazônica sobre cepa de *Candida albicans*. **Rev. Odontol. UNESP**. nº 38, v.3, pags. 184-191. 2009.

MIMS, C.; PLAYFAIR, J.; ROITT, I.; WAKELIN, D.; WILLIANS, R. **Microbiologia médica**. 2 ed. Manole: São Paulo, 1999, 584p.

NASCIMENTO JE; MELO AFM; LIMA e SILVA TC; VERAS Filho J; SANTOS EM; ALBUQUERQUE UP; AMRIM ELC; Estudo fitoquímico e bioensaio toxicológico frente a larvas de *Artemia salina* Leach. de três espécies medicinais do gênero *Phyllanthus* (Phyllanthaceae). **Revista Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 29(2): 145-150, 2008.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. SNADER, K.M. The influence of natural products upon drug discovery. **Natural Products Reports**, v.17, p.215-234, 2000.

NEWMAN, D.J. Natural products as leads to potential drugs: an old process or the new hope for drug discovery? **Journal of Medicinal Chemistry**, v.51, p.2598 – 2599, 2008.

NICOLAOU, K.C.; CHEN, J.S.; DALBY, S. M. From nature to the laboratory and into the clinic. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v.17, p. 2290–2303, 2009.

NOVA, NSV; **Ação leishmanicida de alcalóides e acetogeninas extraídas de Annonaceae do Estado do Ceará**. Dissertação de Mestrado – Faculdade de Veterinária da Universidade Estadual do Ceará. 71p. 2008.

- O'DONNELL, G.; GIBBONS, S. Antibacterial Activity of Two Canthin-6-one Alkaloids from *Allium neapolitanum*. **Phytotherapy Research**, v. 21, p.653– 657, 2007.
- OJIMA, I. Modern natural products chemistry and drug discovery. **Journal of Medicinal Chemistry**, v.51, p.2587-2588, 2008.
- OLIVEIRA, A.C.; SILVA, R.S. Desafios de cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. **Rev. Elet. Enferm.** 10^a ed. Pags 189-197. 2008.
- OLIVEIRA, M.S. Atividade antioxidante e antifúngica de extratos vegetais. **Alimentos e Nutrição Araraquara**, v.18, n.2, p.267-275, 2007.
- ORHAN, I. Biological actives of *Musa species*. **Journal Fac. Pharm. Ankara**. 2001.
- OSTROSKY, E.A.; MIZUMOTO, M.K.; LIMA, M.E.L.; KANEKI, T.M.; NISHIKAWA, S.O.; FREITAS, B.R.; Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de plantas medicinais. **Rev. Brasileira de Farmacognosia**, nº18, v.2, pags. 301-307. 2008.
- OTHA, Y.; HIROSE, Y. Constituents of Cold-Pressed oil of *Citrus natsudadai* HAYATA. **Agric. Biol. Chem.**, v.30:p.1196-1201, 1966.
- PACKER, J. F. LUZ, M. M. S. Metodo para avaliacao e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.17 p. 102-107, 2007.
- PATHAK P; SARASWATHY DR; VORA A; SAVAI I; In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of the leaves of *Annona muricata*. Internitonal **Journal of Pharmaceutical Research and Development**. s.l. 2010.
- PEDROSO IA; LUNARDELLO MA; Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de folhas e frutos de *Annona muricata* L. (s.d.) ftp://ftp.usjt.br/pub/revistaic/pag49_edi02.pdf
- PELCZAR, J.R.; CHAN, E.C.S.; KRIEG, N.R. **Microbiologia: conceitos e aplicações**. 2 ed. São Paulo: Pearson Makron Books. 2005.
- PEREIRA, J.F.S. **Avaliação do potencial antimicrobiano do extrato de casca de *Schinopsis brasiliensis* Engler: um estudo baseado na indicação etnofarmacológica**. Monografia de Graduação em Ciências Biológicas, Departamento de Biologia, Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 2007.

- PIETERS, L.; VLIETINCK, A. J. Bioguided isolation of pharmacologically active plant components, still a valuable strategy for the finding of new lead compounds? **Journal of Ethnopharmacology**, v.100, p.57-60, 2005.
- RATES, S. M. K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v.39, p.603-613, 2001.
- RESCHKE, A.; MARQUES, L.M.; MAYWORM; M.A.S. Atividade antibacteriana de *Ficus benjamina* L. (Moraceae). **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 9, n.2, p. 67-70, 2007.
- SACRAMENTO, CK; FARIAS, JC; CRUZ FL. et. al. Caracterização física e química de frutos de três tipos de gravioleira (*Annona muricata* L.). **Revista Brasileira de Fruticultura** 25(2): 329-331, 2003.
- SANTOS JM dos; CAMPESATTO EA; BASTOS MLA; SANTOS RM; LUCIO IML; CONSERVA LM; Evaluition of biological activity of *Musa* spp (banana): integrative literature review. **Rev. Enferm.** 6(8):1948-57. Aug 2012.
- SCHAECHTER, M.; ENGLEBERG, N.C.; EISENSTEIN, B.I.; MEDOFF, G. **Microbiologia: mecanismos das doenças infecciosas**. 3 ed. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro, 2002, 642p.
- SHAI, L.J.; MCGAW, L.J.; ADEROGBA, M.A.; MDEE, L.K.; ELOFF, J.N. Four pentacyclic triterpenoids with antifungal and antibacterial activity from *Curtisia dentate* (Burm.f) C.A. Sm. Leaves. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 119, p. 238-244, 2008.
- SILVA RL; MELO GB de; ANTONIOLLI AR; LINA SO; MELO VA de; RAMALHO FS; et. al. Efeitos do extrato aquoso da *Hyptis pectinata* sobre a regeneração hepática após hepatectomia parcial. **Acta Cirúrgica Brasileira**, São Paulo, v.16 Suppl.1 São Paulo, 2001.
- SIMÕES OMC, et. al. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5. Ed. Porto Alegre; Florianópolis: UFRGS/UFSC, 2003.
- SOARES, M.C.S.T. **Estudo da resistência aos antimicrobianos em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em hospitais de Niterói – RJ**. Dissertação de Pós-Graduação em Patologia, Universidade Federal Fluminense, 2005.
- SOUZA SACD. **Avaliação da variabilidade genética em *Musa* spp**. Utilizando marcadores microssatélites. Piracicaba. 86p. Tese de Doutorado – Escola Superior de Agricultura Luiz de Queiroz. 2002.

- TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antifécciosos**. 2 ed. São Paulo: Atheneus, 1996.
- TEIXEIRA, A.P.; **Avaliação da atividade antiféngica dos extratos hidroalcolicos de *Citrus aurantium* L. e *Passiflora edulis* sobre as espécies de cândia relacionadas às candidíases oral e vulvovaginal [manuscritos]**. Trabalho de Conclusão de Curso. Univerisade Estadual da Paraíba, 2013.
- TRABULSI LR; ALTERTHUM F; **Microbiologia**. 5.ed. 78pp. São Paulo: Atheneu, 2008.
- TRABULSI, L.R.; ALTERTHUM, F.; GOMPERTZ, O.F.; CANDEIAS, J.A.N. **Microbiologia** 3ed. São Paulo: Atheneu, 1999.
- VINSON, J.A. Phenol antioxidant quantity and quality in foods: vegetables. **J. Agric Food Chem.**, v.46, p.3630-3634, 1998.
- VIOLANTE IMP; **Avaliação do potencial antimicrobiano e citotóxico de espécies vegetais do Cerrado da Região Centro-Oeste**. 72p. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Mato Grosso do Sul. 2008.
- WANG, Y. Needs for new plant-derived pharmaceuticals and post-genome era: and industrial view in drug research and development. **Phytochemistry Reviews**, v.7, p.395-406, 2008.
- WANG, J.; SOISSON, SM.; YOUNG, K.; SHOOP, W. Platensimycin is a selective FabF inhibitor with potent antibiotic properties. **Nature**, 441: 358-361. 2006.
- WANNMACHER, L. Uso indiscriminado de antibiótico e resistência microbiana: Uma guerra perdida? **URM: Temas selecionados**. 1: 1-6, 2004.
- WHO - **World Health Organization - Antimicrobial resistance**. 2002. Disponível em: <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs194/en/>> Acesso em: jan 2014.
- YU, J et.al. Antioxidante activity of Citrus limonóides, flavonoids and coumarins. **J Agric. Chem.**, v.53:p.2009-2014, 2005.
- YUNES, R.A.; FILHO, V.C. Breve análise histórica da química das Plantas Mediciniais: Sua importância na atual concepção de fármaco segundo os paradigmas ocidental e oriental. In: YUNES, R.A.; CALIXTO, J.B. **Plantas Mediciniais sob a ótica da química medicinal moderna**. pags. 17-44. Chapecó: Argos. 2001