



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

ALINNE SOUSA BARBOSA

**ATIVIDADE MODULADORA DE EXTRATOS DE PLANTAS MEDICINAIS
SOBRE A RESISTÊNCIA DE CEPAS DE *Staphylococcus aureus* À
ERITROMICINA**

CAMPINA GRANDE – PB

2014

ALINNE SOUSA BARBOSA

**ATIVIDADE MODULADORA DE EXTRATOS DE PLANTAS MEDICINAIS
SOBRE A RESISTÊNCIA DE CEPAS DE *Staphylococcus aureus* À
ERITROMICINA**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Curso de Graduação em Farmácia da Universidade Estadual da Paraíba, em cumprimento à exigência para obtenção do grau de Bacharel em Farmácia.

Orientador (a): Ana Claudia Dantas de Medeiros (UEPB/CCBS/DF/Campus I)

CAMPINA GRANDE – PB

2014

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA CENTRAL-UEPB

B238a Barbosa, Alinne Sousa.

Atividade moduladora de extratos de plantas medicinais sobre a resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à eritromicina [manuscrito] / Alinne Sousa Barbosa. - 2014.
19 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. Ana Cláudia Dantas de Medeiros, Departamento de Farmácia".

1. Resistência microbiana. 2. Plantas medicinais. 3. Atividade moduladora. 4. Sinergismo. I. Título.

21. ed. CDD 615.321

ALINNE SOUSA BARBOSA

ATIVIDADE MODULADORA DE EXTRATOS DE PLANTAS MEDICINAIS
SOBRE A RESISTÊNCIA DE CEPAS DE *Staphylococcus aureus* À
ERITROMICINA

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
ao Curso de Graduação em Farmácia da
Universidade Estadual da Paraíba, em
cumprimento à exigência para obtenção do
grau de Bacharel em Farmácia.

Aprovada em 07/11/2014

Ana Claudia D. de Medeiros

Prof^ª Dr^ª Ana Claudia Dantas de Medeiros
(UEPB/CCBS/DF/Campus I)
Orientadora

Francinela Dantas de Medeiros

Examinadora

Deysiane Oliveira Brandão

Examinadora

AGRADECIMENTOS

Ao concluir o sonho da minha vida, agradeço aos que sempre estiveram ao meu lado, pois sozinha eu não conseguiria tantas conquistas.

Sou Grata à Deus, pelo dom da vida, por seu cuidado e infinito amor, sempre me guiando para o bem e me dando forças para prosseguir.

À todos da minha família que me apoiam e me incentivam em meus estudos. Meus pais Márcia e Severino, que sempre deram suporte para que eu vencesse os obstáculos da vida, com muita honestidade e respeito ao próximo. Aos meus irmãos Marianne, Tatianne e Vinícius, pelo companheirismo e por estarem ao meu lado sempre que precisei. À minha amiga e avó Maria José, por seu cuidado e amor, torcendo comigo para que esse dia chegasse e à minha sobrinha Naianne, por trazer tanta alegria a minha vida.

Ao meu namorado, Rafael, por estar sempre ao meu lado com tanto carinho, paciência e zelo.

À minha orientadora Dr. Ana Cláudia, por sua generosidade e atenção durante os três anos de pesquisa no LABDEM.

Aos meus colegas de sala e amigos, em especial René, Sabrina, Fernanda, Widson e Maísa, que ao longo da vida acadêmica dividiram comigo momentos de descontração e aprendizado.

**ATIVIDADE MODULADORA DE EXTRATOS DE PLANTAS MEDICINAIS
SOBRE A RESISTÊNCIA DE CEPAS DE *Staphylococcus aureus* À
ERITROMICINA**

BARBOSA, Alinne Sousa¹

RESUMO

O surgimento de resistência à maioria dos agentes antimicrobianos de uso difundido é um problema que impulsiona a pesquisa, no sentido de buscar novas moléculas com essa propriedade ou compostos que auxiliem no combate a cepas resistentes e os produtos naturais têm se mostrado eficazes neste sentido, demonstrando capacidade de otimizar a eficácia de antibióticos mesmo contra cepas a eles resistentes. Assim, foi avaliado a eficácia in vitro de cinco plantas medicinais (*Acanthospermum hispidum*, *Croton campestris*, *Guapira graciliflora*, *Pseudobombax marginatum* e *Punica granatum*) em modular a resistência microbiana, frente a cepas ambulatoriais e ATCC de *Staphylococcus aureus* resistentes a Eritromicina. Foram determinadas as concentrações inibitórias mínimas (CIM) dos extratos etanólicos e do antibiótico pelo método de microdiluição, e em seguida, determinadas as CIM do antibiótico na presença de uma concentração sub-inibitória do extrato. A razão entre a CIM do antibiótico na presença do extrato e a CIM do antibiótico foi usada para classificar a ação do extrato como sinérgica, indiferente ou antagônica. Os resultados mostraram que todas as plantas testadas mostraram a capacidade de modular a resistência dos microrganismos a Eritromicina, sendo *C. campestris* e *G. graciliflora* as que mais se destacaram. Estes dados indicam que estas plantas possuem capacidade de modulação da resistência antimicrobiana a Eritromicina, sendo esta eficaz mesmo em doses mínimas, ajudando a reduzir a toxicidade do tratamento e mantendo a segurança e eficácia deste agente antimicrobiano.

Palavras-chave: Resistência microbiana, extratos vegetais, atividade moduladora, sinergismo.

¹Departamento de Farmácia. Centro de Ciências biológicas e da saúde. Universidade Estadual da Paraíba. alinnesousab@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

O uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, durante as últimas décadas, é tido como um dos principais fatores agravantes do problema da resistência microbiana, uma vez que exercem uma forte pressão seletiva sobre microrganismos patógenos e da microbiota natural (Frano et al., 2010).

A eritromicina, um agente bacteriostático pertencente ao grupo dos macrolídeos, tem seu uso largamente difundido na clínica (Guimarães, Momesso e Pupo, 2010). Entretanto, diversos mecanismos de resistência a este grupo de agentes têm sido reportados, principalmente relacionados à modificação do sítio-alvo de ligação (o RNA ribossomal 23S da subunidade 50S), por meio de metilação, ou a síntese de bombas ativas de efluxo para esse fármaco (Vasconcelos, 2006).

O risco da impossibilidade de tratar infecções resistentes vem despertando ações de diversas fontes na busca de formas de tratamento e de evitar a disseminação de cepas resistentes, como a monitoração de resistências e a regulamentação do uso de antimicrobianos (Santos e Lauria-Pires, 2010).

Plantas medicinais, que desde sempre foram alternativas em diversas culturas para o tratamento de infecções (Silva et al., 2012), têm sido intensamente estudadas nas últimas décadas, tanto para a obtenção de formulações fitoterápicas com este potencial (Bezerra et al., 2012), como para auxiliar na ação dos antimicrobianos (Araújo e Onofre, 2011; Juiz, Alves e Barros, 2010).

Algumas plantas têm sido estudadas devido a sua capacidade de modular a resistência de cepas a certos antimicrobianos, tornando-os eficazes no combate a microrganismos contra os quais não tinham eficácia satisfatória (Ribeiro et al., 2012). Assim, este estudo buscou verificar a atividade moduladora de *Croton campestris* A., *Punica granatum* L., *Acanthospermum hispidum* DC., *Guapira graciliflora* e *Pseudobombax marginatum*, sobre diversas cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* à eritromicina.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

Segundo a OMS (OMS, 2014), tornou-se crescente a resistência de microrganismos patogênicos aos antibióticos, sendo este fato considerado uma "ameaça global" à saúde pública, já que 114 países se encontram em situação alarmante, frente a resistência bacteriana em todas as regiões do mundo. A resistência microbiana representa maior dificuldade e custos no tratamento de infecções, aumentando o risco de mortalidade em pacientes. (MATIAS, et al 2010)

A principal causa da resistência bacteriana tem sido o uso desmedido e inapropriado de antibióticos, resultando em mecanismos de resistência intrínsecos como alteração da permeabilidade da membrana (alteração nas proteínas da membrana); alteração do sítio de ação do antimicrobiano (mutação onde o gene codifica um novo produto resistente ao antibiótico) e Bomba de efluxo (antibióticos são retirados do meio intracelular para o extracelular). (BRASIL, 2007)

Bactérias gram positivas, como algumas espécies de *Staphylococcus* são frequentemente consideradas agentes de infecções oportunistas que acometem animais e humanos (Nostro *et al.* 2004, Coutinho *et al.* 2009). Infecções causadas pela espécie *Staphylococcus aureus* são comuns em ambientes hospitalares e alguns estudos apontam resistência deste patógeno a diversos antibióticos, entre eles oxacilina, aminoglicosídeos e macrolídeos. (OLIVEIRA, et al 2011)

O uso de plantas com intuito terapêutico é umas das práticas mais antigas utilizadas pela população para tratamento e cura de enfermidades. Os extratos de plantas medicinais tem sido uma alternativa para eventos de resistência microbiana, pois estes instituem uma extraordinária e produtiva fonte de substâncias para novas drogas antimicrobianas, além de apresentarem uma diversidade molecular mais significativa que àquela derivada dos processos de síntese química, tornando mais difícil a adaptação microbiana. (JUNIOR, 2005; SILVA, et al 2007; DAFERERA et al 2003).

Neste sentido, diversas plantas vêm sendo avaliadas por demonstrarem atividade antimicrobiana, além de serem testadas quanto sua capacidade de modular a ação de antibióticos, modificando o espectro de resistência microbiana por inibir bombas de efluxo. (GIBBONS, 2004).

Diversas espécies vegetais da região semiárida do Brasil são utilizadas frequentemente pela população como antimicrobianos e algumas já apresentam atividade terapêutica comprovada. Estudos envolvendo o Velame-do-Campo (*Croton campestris*

A.), planta popularmente utilizada no tratamento de inflamações e gripe, demonstraram capacidade moduladora de resistência a antibióticos como norfloxacina e aminoglicosídeos (Coutinho et al., 2011; Junior et al., 2011).

A *Punica granatum* L. (Romã) também é conhecida e popularmente utilizada por sua ação antiinflamatória (Lee et al., 2010), além de sua eficácia contra diversos microrganismos patogênicos, inclusive sobre bactérias resistentes (Choi et al., 2011) e fungos (Dahham et al., 2010). O Espinho-de-Cigano (*Acanthospermum hispidum* DC.), uma planta nativa da América Tropical, dotada de atividade antimicrobiana, antiviral, anti-diarréica, antielmíntica e antitumoral (Chakraborty, Gaikwad e Singh, 2012; Edewor e Olajire, 2011), também já demonstrou efeito sobre microrganismos resistentes (Adu et al., 2011).

Guapira graciliflora (João-Mole) e *Pseudobombax marginatum* (Embiratanha), são frequentemente utilizadas pela população, devido as suas propriedades cicatrizantes (a primeira) e analgésica (a segunda); porém não há, na literatura, informações vastas acerca de suas prováveis outras atividades farmacológicas.

3. REFERENCIAL METODOLÓGICO

3.1. Material vegetal e preparação do extrato

As plantas foram coletadas na região semiárida do estado da Paraíba. A exsicata foi preparada e identificada no herbário Professor Jayme Coelho de Moraes, na Universidade Federal da Paraíba, e no herbário Dárdamo de Andrade Lima, do Instituto Agrônomo de Pernambuco.

Realizou-se a secagem do material vegetal em estufa de circulação de ar a 40 °C e sua pulverização em moinho de facas com granulometria de 10 mesh. A extração foi realizada através de percolação em etanol 96% por cinco dias, seguida de concentração em evaporador rotativo à 40°C, obtendo-se o extrato etanólico bruto.

3.2. Cepas microbianas

Os microrganismos testados foram cepas ambulatoriais isoladas de *Staphylococcus aureus* (SA01, SA02, SA03, SA04, SA05 e SA06) resistentes a Eritromicina (ERI), além de uma cepa não-resistente de *S. aureus* (ATCC 25923). Os organismos foram conservados em Ágar Nutriente, e antes do ensaio, foram cultivadas por 24 horas à 37 °C em Ágar Müeller-Hinton.

3.3. Teste de susceptibilidade microbiana e determinação da concentração inibitória fracionada (CIF)

As concentrações inibitórias mínimas do extrato e do antibiótico foram determinadas em caldo BHI através do método de microdiluição. Os extratos foram diluídos em solução de dimetilsulfóxido 10% (DMSO), e a Eritromicina (matéria-prima) foi diluída em solução salina 0,9%. O ensaio foi realizado usando suspensões de microrganismos a 10^5 UFC/mL (CLSI, 2005), e um intervalo de concentração de 125 mg/mL a 1 µg/mL.

Para a verificação da CIM, utilizou-se 20 µL de solução aquosa de Resazurina (Sigma-Aldrich) a 0,01% em cada poço, seguido de incubação por 2 horas à temperatura ambiente (Palomino et al., 2002; Sarker, Nahar e Kumarasamy, 2007; ANG et al., 2010). Foi considerada como CIM a menor concentração que inibiu o crescimento microbiano evidenciado pela cor azul (proveniente do corante) inalterada.

Para a avaliação da atividade moduladora de resistência do extrato, determinou-se a CIM do antibiótico na presença de uma concentração sub-inibitória (1/8 da CIM) do extrato. O cálculo da concentração inibitória fracionada (CIF) foi realizado para a obtenção de um coeficiente que indicasse se a associação do extrato ao antibiótico produzira efeito sinérgico ($CIF < 0,5$), indiferente ($4,0 > CIF > 0,5$) ou antagônico ($CIF > 4,0$). Este cálculo foi realizado através da seguinte fórmula (Mackay, Milne e Gould, 2000):

$$CIF = \frac{\text{CIM do antibiótico em combinação com o extrato}}{\text{CIM do antibiótico isolado}}$$

Todos os experimentos foram realizados em triplicata e as placas foram incubadas durante 24 horas à 37 °C.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os dados obtidos mostram que quatro dos extratos testados, foram capazes de modular a resistência dos microrganismos à eritromicina, sendo *Punica granatum* o que demonstrou esta capacidade sobre o maior número de cepas, conforme a tabela 01.

Tabela 01: Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) obtidas nos ensaios e efeitos dos extratos sobre as cepas de *S. aureus*.

CEPA	CIM mg/ml					EFEITO
	ERI	EXT	SUB	E+E	CIF	
<i>A. hispidum</i>						
ATCC	0,0070	4,16	0,52	0,0007	0,10	SINERGICO
SA01	83,33	4,16	0,52	125,00	1,50	INDIFERENTE
SA02	0,6	8,33	1,04	0,80	1,33	INDIFERENTE
SA03	42,32	16,66	2,08	104,17	2,46	INDIFERENTE
SA04	26,04	8,33	1,04	31,24	1,20	INDIFERENTE
SA05	20,83	8,33	1,04	31,25	1,50	INDIFERENTE
SA06	3,9	2,08	0,26	2,76	0,71	INDIFERENTE
<i>C. campestris</i>						
ATCC	0,0070	8,33	1,04	0,0003	0,05	SINERGICO
SA01	83,33	8,33	1,04	125,00	1,50	INDIFERENTE
SA02	0,6	16,66	2,08	0,00	0,00	SINERGICO
SA03	42,32	8,33	1,04	125,00	2,95	INDIFERENTE
SA04	26,04	8,33	1,04	31,24	1,20	INDIFERENTE
SA05	20,83	4,16	0,52	31,24	1,50	INDIFERENTE
SA06	3,9	2,08	0,26	3,90	1,00	INDIFERENTE
<i>G. graciliflora</i>						
ATCC	0,0070	2,08	0,26	0,0160	2,29	INDIFERENTE
SA01	83,33	16,66	2,08	125,00	1,50	INDIFERENTE
SA02	0,6	16,66	2,08	0,48	0,80	INDIFERENTE
SA03	42,32	16,66	2,08	125,00	2,95	INDIFERENTE
SA04	26,04	4,16	0,52	0,81	0,03	SINERGICO
SA05	20,83	4,16	0,52	0,24	0,01	SINERGICO
SA06	3,9	1,04	0,13	2,60	0,67	INDIFERENTE
<i>P. marginatum</i>						
ATCC	0,0070	1,04	0,13	0,0040	0,57	INDIFERENTE
SA01	83,33	1,04	0,13	41,67	0,50	INDIFERENTE
SA02	0,6	2,08	0,26	1,60	2,67	INDIFERENTE
SA03	42,32	2,08	0,26	1,30	0,03	SINERGICO
SA04	26,04	1,04	0,13	10,42	0,40	SINERGICO
SA05	20,83	1,04	0,13	31,24	1,50	INDIFERENTE
SA06	3,9	1,04	0,13	3,25	0,83	INDIFERENTE
<i>P. granatum</i>						
ATCC	0,0070	1,04	0,13	0,0033	0,48	SINERGICO
SA01	83,33	1,04	0,13	12,04	0,14	SINERGICO
SA02	0,6	1,04	0,13	0,31	0,51	INDIFERENTE
SA03	42,32	1,04	0,13	3,25	0,08	SINERGICO
SA04	26,04	1,04	0,13	31,25	1,20	INDIFERENTE
SA05	20,83	1,04	0,13	31,25	1,50	INDIFERENTE
SA06	3,9	1,04	0,13	1,95	0,50	INDIFERENTE

ERI: Eritromicina; EXT: Extrato; SUB: Subinibitória; E+E: Junção do extrato e eritromicina; CIM: Concentração inibitória mínima; CIF: Concentração inibitória fracionada.

A Eritromicina é um macrolídeo de ampla utilização, cuja resistência por cepas de *S. aureus* principalmente clínicas é crescente, necessitando estar em altas concentrações para uma efetiva ação (Celenza et al., 2012). Entretanto, quando utilizada em altas dosagens, pode provocar efeitos como irritação gástrica, vômitos e colestase hepática (Oliveira et al., 2011).

Diante disto, é importante buscar maneiras de reduzir dose mínima eficaz deste antibiótico, mantendo sua segurança e eficácia mesmo para organismos resistentes. A utilização de agentes não-letais a microrganismos, capazes de agir sobre seus mecanismos de resistência, tornando-as susceptíveis a um antibiótico, pode ser uma alternativa para o tratamento de doenças causadas por cepas resistentes. Em estudos abordando sinergismo, Coutinho et al. (2012) sugerem que extratos vegetais atuaram na membrana da célula bacteriana, facilitando a ação do antibiótico.

De maneira semelhante, nos resultados obtidos, observa-se uma redução da concentração inibitória mínima (CIM) da Eritromicina quando a mesma é usada em associação ao extrato de *Guapira graciliflora* (Vell.) Reitz. Resultados semelhantes são encontrados para o extrato de *P. marginatum*, também mostrou sinergismo, frente a duas cepas de *S. aureus*. Estes resultados indicam a presença de atividade moduladora para estas plantas.

Coutinho et al. (2009) detectou atividade moduladora da resistência microbiana em *Croton campestris*, frente a cepas de *S. aureus* resistentes a norfloxacina. Os resultados apresentados corroboram com os desse estudo. Os autores indicam que o extrato desta planta age de forma a reduzir o efluxo do antibiótico na célula bacteriana. O mesmo poderia ser inferido no caso da eritromicina, uma vez que bombas de efluxo são um dos mecanismos mais recorrentes de resistência a este antibiótico.

Os resultados apresentados não indicaram atividade moduladora de resistência para o extrato de *A. hispidum* DC, que demonstrou sinergismo apenas na cepa padrão de *S. aureus*. Entretanto, Mothana et al. (2009) evidenciou a atividade do extrato de *A. hispidum* DC em diferentes microrganismos, entre eles *S. aureus* multirresistentes. Adu et al. (2011) também apresentou efeitos sinérgicos de *A. hispidum* DC em associação com antibióticos (amoxicilina e ciprofloxacina), frente a diferentes microrganismos, entre eles *S. aureus*.

Dos extratos estudados, o de *P. granatum* foi o que demonstrou atividade moduladora sobre o maior número de cepas. Braga et al. (2005) avaliou a atividade moduladora do extrato de *Punica granatum* junto a alguns antibióticos (cloranfenicol,

gentamicina, ampicilina, tetraciclina e oxacilina), utilizando cepas resistentes de *S. aureus*. A atividade sinérgica foi detectada para os cinco antibióticos testados, com percentual variando de 38 a 73%. Além disso, o extrato demonstrou potencial para reduzir o efluxo do fármaco, concluindo que o extrato aumenta a atividade antimicrobiana de todos os antibióticos testados.

Batish et al. (2008) indicam que a ação antimicrobiana dos vegetais está intimamente ligada a composição química da planta e mostra que compostos fenólicos presentes em plantas podem ser tóxicos para microrganismos devido à inibição enzimática. Os flavonóides podem se complexar com proteínas extracelulares, e os flavonóides lipofílicos, romper a membrana plasmática microbiana. Já compostos polifenólicos como os taninos, podem inativar enzimas e proteínas transportadoras da parede celular (Fabri e Costa, 2012).

Assim, podemos inferir que compostos desta natureza poderiam facilitar a entrada do antibiótico na célula bacteriana, inibir a ação de enzimas que o inativem, ou bloquear mecanismos que expulsem o fármaco do interior da célula bacteriana.

A indiferença da ação do extrato perante a resistência a eritromicina ocorrida frente às cepas ambulatoriais pode ser devida aos diferentes mecanismos intrínsecos e adquiridos de resistência de cada uma, uma vez que é comum a transferência de genes de resistência de uma bactéria para outra.

5. CONCLUSÃO

Os resultados obtidos indicam que os extratos testados possuem certo potencial modulador da resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à Eritromicina, sendo um potencial aliado no combate a microrganismos resistentes, sem que represente risco significativo de toxicidade pelos seus constituintes o que contribui para manter a segurança e eficácia da terapia microbiana com este antibiótico.

6. ABSTRACT

The emergence of microbial resistance to most widespread use antimicrobial agents is a problem that drives research in order to search for new molecules with this property, or compounds that help to combat resistant strains. Medicinal plants have also been shown to be effective in this regard, demonstrating ability to optimize the effectiveness of antibiotics even against strains resistant to them. The capacity of five plants (*Acanthospermum hispidum*, *Croton campestris*, *Guapira graciliflora*, *Pseudobombax marginatum* and *Punica granatum*) in modulating microbial resistance was evaluated in this study, compared to six outpatient strains of erythromycin-resistant *Staphylococcus aureus* and one ATCC. The minimum inhibitory concentrations (MIC) of the antibiotic and ethanol extracts were determined by the microdilution method, and then determined the MIC of the antibiotic in the presence of a sub-inhibitory concentration of the extract. The ratio between the MIC of the antibiotic in the presence of the extract and the MIC of the antibiotic was used to classify the activity of the extract as synergistic, indifferent or antagonistic. The results showed that all plants tested showed the ability to modulate the erythromycin resistance of microorganisms, being *C. campestris* and *G. graciliflora* the most outstanding. These data indicate that these plants are capable of modulating the antimicrobial resistance to erythromycin, and may be allies in the combat to drug-resistant strains, helping to reduce treatment toxicity and maintaining the safety and effectiveness of the antimicrobial agent.

Keywords: Microbial resistance, plant extracts, modulatory activity, synergism.

REFERÊNCIAS

- ADU, F.; GBEDEMA, S.Y.; AKANWARIWIAK, W.G.; ANNAN, K.; BOAMAH, V.E. The effects of *Acanthospermum hispidum* extract on the antibacterial activity of amoxicillin and ciprofloxacin. **Hygeia J D Med**, 3(1): 58-63; 2011.
- ANG, C.F.; MENDOZA, M.T.; BULATAO, W.C. Evaluation of the resazurin microtiter assay for drug susceptibility testing of clinical isolates of *Mycobacterium tuberculosis*. **Philippine Journal of Microbiology and Infectious Diseases**, 39(1); 2010.
- ANVISA, Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2007. Módulo 03: Resistência microbiana – mecanismos e impacto clínico. Disponível em < http://www.anvisa.gov.br/servicosaude/controlere/rede_rm/cursos/rm_controlere/opas_web/modulo3/mecanismos.htm> Acesso em 29 de setembro de 2014.
- ARAÚJO, D.; ONOFRE, S.B. Ação do extrato hidroalcoólico de *Alternanthera brasiliana* (L.) O. Kunt., (Amaranthaceae) sobre a atividade de antimicrobianos utilizados na terapêutica. **Rev Saúde e Biol**, 6(1): 1-8; 2011.
- BATISH, D.R.; SINGH, H.P.; KOHLI, R.K.; KAUR, S. Eucalyptus essential oil as a natural pesticide. **Forest Ecol Manag**, 256(12): 2166–2174; 2008.
- BEZERRA, N.A.; FELISMINO, D.C.; CHAVES, T.P.; ALENCAR, L.C.B., DANTAS, I.C., SOBRINHA, L.C. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Eugenia uniflora* L. **Biofar**, 8(2): 40-48; 2012.
- BRAGA, L.C.; LEITE, A.A.M.; XAVIER, K.G.S.; TAKAHASHI, J.A.; BEMQUERER, M.P.; CHARTONE-SOUZA, E.; NASCIMENTO, A.M.A. Synergic interaction between pomegranate extract and antibiotics against *Staphylococcus aureus*. **Can J Microbiol**, 51(7): 541-547; 2005.
- CELENZA, G.; SEGATORE, B.; SETACCI, D.; BELLIO, P.; BRISDELLI, F.; PIOVANO, M.; GARBARINO, J.A.; NICOLETTI, M.; PERILLI, M.; AMICOSANTE, G. In vitro antimicrobial activity of Pannarin alone and in combination with antibiotics

against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical isolates. **Phytomedicine**, 19(7): 596– 602; 2012.

CHAKRABORTY, A.K.; GAIKWAD, A.V.; SINGH, K.B. Phytopharmacological review on *Acanthospermum hispidum*. **J Appl Pharm Sci**, 2(1): 144-148; 2012.

CHOI JG et al. In vitro and in vivo antibacterial activity of *Punica granatum* peel ethanol extract against Salmonella. **Evid-Based Complement Alternat Med**, DOI: 10.1093/ecam/nep105; 2011.

COUTINHO, H. D. M., COSTA, J. G. M., LIMA, E.O., FALCÃO-SILVA, V.S. & SIQUEIRA, J. J. P. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin- resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. **BMC Complementary Alternative Medicine**, 9:13; 2009.

COUTINHO, H.D.M; COTSA, J.G.M.; FALCÃO-SILVA, V.S.; SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P.; LIMA, E. O. Fruits to potentiate the antibiotic activity: The effect of *Eugenia uniflora* and *Eugenia jambolanum* L. against MRSA. **Acta Aliment**, 41(1): 67–72; 2012.

DAFERERA, D.J.; ZIOGAS, B.N.; POLISSIOU, M.G. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. **Crop Protection**, 22: 39-44; 2003.

DAHAM, S.S.; ALI, M.N.; TABASSUM, H.; KHAN, M. Studies on antibacterial and antifungal activity of pomegranate (*Punica granatum* L.). **Am-Euras J Agric & Environ Sci**, 9(3): 273-281; 2010.

EDEWOR, T.I.; OLAJIRE, A.A. Two flavones from *Acanthospermum hispidum* DC and their antibacterial activity. **Int J Org Chem**, 1: 132-141; 2011.

FABRI, R. L.; COSTA, J.A.B.M. Perfil farmacognóstico e avaliação das atividades citotóxica e antibacteriana de *Bromelia antiacantha* Bertol. **Revista Eletrônica de Farmácia**, 9(2): 37-48; 2012.

FRANO, R.M.; MANTILLA, S.P.S.; GOUVÊA, R.; OLIVEIRA, L.A.T. Resistência antimicrobiana de *Escherichia coli* isoladas de carne e dejetos suínos. **Acta Vet Brasilica**, 4(1): 31-36; 2010.

GIBBONS, S. Anti-staphylococcal plant natural products. **Natural products reports**, 21: 263-277; 2004.

GUIMARÃES, D.O.; MOMESSO, L.S.; PUPO, M.T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Quim Nova**, 33(3): 667-679; 2010.

JUIZ, P.J.L., ALVES R.J.C., BARROS T.F. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. **Rev Bras Farmacogn**, 20(1): 134-139; 2010.

JUNIOR, V.F.V.; PINTO, A.C. Plantas medicinais: Cura segura?. **Quimica Nova**, Vol. 28, No. 3, 519-528, 2005.

JUNIOR, F.E.B. et al. Modulatory antibiotic activity and chemical composition of hydroalcoholic extract of *Croton campestris*. **J Med Plant Res**, 5(18): 4400-4404; 2011.

LEE, C.J.; CHEN, L.G.; LIANG, W.L.; WANG, C.C. Anti-inflammatory effects of *Punica Granatum* Linne *in vitro* and *in vivo*. **Food Chemistry**, 118: 315-322; 2010.

MACKAY, M.L.; MILNE, K.; GOULD, I.M. Comparison of methods for assessing synergic antibiotic interactions. **Int J Antimicrob Agents**, 15:125-129; 2000.

MATIAS, E.F.F.; SANTOS, K.K.A.; ALMEIDA, T.S.; COSTA, J.G. M.; COUTINHO, H.D.M. Atividade antibacteriana *in vitro* de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. **Revista Brasileira de Biociências**, v. 8, n. 3, p. 294-298; 2010.

MOTHANA, R.A.; LINDEQUIST, U; GRUENERT, R.; BEDNARSKI, P.J. Studies of the *in vitro* anticancer, antimicrobial and antioxidant potentials of selected Yemeni

medicinal plants from the island Soqotra. **BMC Complem Altern M**, 9(7), DOI: 10.1186/1472-6882-9-7; 2009.

NATIONAL COMITEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Metodologia dos testes de sensibilidade a agentes antimicrobianos por diluição para bactérias de crescimento aeróbico. 6ª ed. **NCCLS**, 23: 17; 2005.

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

OLIVEIRA, I.L.M.; FERREIRA, A.C.A.; MANGUEIRA, D.F.B.; MANGUEIRA, L.F.B.; FARIAS, I.A.P. Antimicrobianos de uso odontológico: informação para uma boa prática. **Odontol Clín-Cient**, 10(3): 217-220; 2011.

OMS, 2014. ANTIMICROBIAL RESISTANCE: Global Report on Surveillance. Junho, 2014. Disponível em
<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748_eng.pdf?ua=1>
Acesso em 29 de setembro, 2014.

PALOMINO, J.C.; MARTIN, A., CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin microtiter assay plate: Simple and inexpensive method for detection of drug resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrob Agents Chemoter**, 46(8): 2720–2722; 2002.

RIBEIRO, D.S.; MELO, DB.; GUIMARÃES, A.G., VELOZO, E.S. Avaliação do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) como modulador da resistência bacteriana. **Semina Ciênc Agrar**, 33(2): 687-696; 2012.

SANTOS, E.F.; LAURIA-PIRES, L. Padrões de utilização de antibacterianos em unidades de terapia intensiva. **Rev Bras Ter Intensiva**, 22(2): 144-152; 2010.

SARKER, S.D; NAHAR, L.; KUMARASAMY, Y. Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals. **Methods**, 42: 321–324; 2007.

SILVA, J.G.; SOUZA, I.A.; HIGINO, J.S.; JUNIOR, J.P.S ; PEREIRA, J.V.; PEREIRA, M.S.V. Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Rev Bras farmacog.** v.17 n.4; 2007.

SILVA, M.S.P; BRANDÃO, D.O.; CHAVES, T.P.; FILHO, A.L.N.F.; COSTA, E.M.M.B.; SANTOS, V.L.; MEDEIROS, A.C.D. Study bioprospecting of medicinal plant extracts of the semiarid northeast: Contribution to the control of oral microorganisms. **Evid-Based Complement Alternat Med**, DOI: 10.1155/2012/681207; 2012.

VASCONCELOS, A.M.; SOARES, F.T.; VIEIRA, M.; SOUZA, L.B.S.; SANTANA, W.J.; COUTINHO, H.D.M. Mecanismos de ação e resistência aos cetolídeos. **Rev Ciênc Méd**, 15(5): 427-436; 2006.