

CAROLINNE ALVES OLIVEIRA SOUZA

*Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,
UNILEÃO, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.*

DÁRCIO LUIZ DE SOUSA JÚNIOR

*Universidade Regional do Cariri, URCA,
Crato, CE, Brasil.*

MARIA DE FÁTIMA GUEDES MONTEIRO

*Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,
UNILEÃO, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.*

PEDRO EVERSON ALEXANDRE DE AQUINO

*Universidade Federal do Ceará, UFC,
Fortaleza, CE, Brasil.*

CÍCERO ROBERTO NASCIMENTO SARAIVA

*Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,
UNILEÃO, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.*

**MARIA KAROLLYNA DO NASCIMENTO
SILVA LEANDRO**

*Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,
UNILEÃO, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.*

RAKEL OLINDA MACEDO DA SILVA

*Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,
UNILEÃO, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.*

LÍVIA MARIA GARCIA LEANDRO

*Centro Universitário Dr. Leão Sampaio,
UNILEÃO, Juazeiro do Norte, CE, Brasil.*

Recebido em setembro de 2020.

Aprovado em dezembro de 2020.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DIRETA E COMBINADA DO EXTRATO ETANÓLICO DE ALOE VERA (BABOSA)

RESUMO

Aloe vera, popularmente conhecida no Brasil como babosa, e uma planta da família Xanthorrhoeaceae, encontrada em regiões tropicais, há muito tempo utilizada em várias partes do mundo para fins medicinais e cosméticos. Este trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antibacteriana direta e combinada do extrato etanólico de folhas de Aloe vera contra bactérias Gram-positivas padrão e multirresistentes (*Staphylococcus aureus*) e Gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*). Foi realizada prospecção fitoquímica preliminar do extrato. A concentração inibitória mínima (CIM) do extrato e a atividade combinada foram determinadas por microdiluição em caldo. Os testes fitoquímicos detectaram a presença de alguns compostos fenólicos e saponinas. As CIMs do extrato para as cepas padrão de *E. coli*, *P. aeruginosa* e *S. aureus* foram 64 µg / mL, 128 µg / mL e ≥1024 µg / mL, respectivamente. Em contraste, as cepas multirresistentes foram 512 µg / mL para ECO6 e ≥1024 µg / mL para PA31 e SA10. O extrato de Aloe vera mostrou potencial antibacteriano direto e combinado com aminoglicosídeos clinicamente relevantes para todas as cepas bacterianas estudadas. Portanto, deve-se destacar que outros estudos devem ser realizados na tentativa de estimular a investigação da aplicação deste produto natural de forma isolada ou em combinação com outras drogas de forma segura, além de realizar outros métodos de extração utilizando solventes com outras polaridades e também avaliando o potencial antibacteriano contra outras bactérias.

Palavras-Chave: ação antibacteriana, produtos naturais, sinergismo.

DIRECT AND COMBINED ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACT OF ALOE VERA (BABOSA)

ABSTRACT

Aloe vera, popularly known in Brazil as babosa, and a plant of the family Xanthorrhoeaceae, found in tropical regions, used for a long time in several parts of the world for medicinal and cosmetic purposes. This work aimed to evaluate the direct and combined antibacterial activity of the ethanolic extract of Aloe vera leaves against standard and multi-resistant Gram-positive (*Staphylococcus aureus*) and Gram-negative (*Escherichia coli* and *Pseudomonas aeruginosa*) bacteria. Preliminary phytochemical prospecting of the extract was carried out. The minimum inhibitory concentration (MIC) of the extract and the combined activity were determined by microdilution in broth. Phytochemical tests detected the presence of some phenolic compounds and saponins. The extract MICs for the standard strains of *E. coli*, *P. aeruginosa* and *S. aureus* were 64 µg / mL, 128 µg / mL and ≥1024 µg / mL, respectively. In contrast, multidrug-resistant strains were 512 µg / mL for ECO6 and ≥1024 µg / mL for PA31 and SA10. The Aloe vera extract showed direct antibacterial potential and combined with clinically relevant aminoglycosides for all studied bacterial strains. Therefore, it should be noted that other studies should be carried out in an attempt to stimulate the investigation of the application of this natural product in isolation or in combination with other drugs safely, in addition to performing other extraction methods using solvents with other polarities and also assessing the potential antibacterial against other bacteria.

Keywords: antibacterial action, natural products, synergism.

INTRODUÇÃO

As bactérias têm demonstrado sua grande flexibilidade genética por apresentarem-se resistentes a um antibiótico após o outro. No entanto, o uso extensivo e indevido de antibióticos dá origem a uma seleção de bactérias resistentes, e por isso se enfrenta um risco de haver uma era pós-antibiótico nos quais grandes na área da saúde poderão ser perdidos. Os antibióticos usados em diversas áreas se tornaram uma categoria de drogas ultrapassadas (SOUSA JÚNIOR et al., 2019).

As plantas medicinais são largamente utilizadas pela população para o tratamento de infecções e isto tem chamado atenção de diversos núcleos de pesquisa para o estudo dessa atividade visando o isolamento de novas moléculas com atividade antibacteriana ou a otimização do uso dessas plantas (SILVA et al., 2012). O uso de extratos vegetais para a modulação da resistência bacteriana a antimicrobianos tem sido estudado, obtendo-se resultados promissores (MATIAS et al., 2012).

O uso de plantas tem uma grande finalidade terapêutica, principalmente quando envolve cuidados primários de saúde ou no tratamento de doenças, sendo fonte primordial de medicamentos (SILVA et al., 2015).

Assim com o crescimento dos microrganismos resistentes as substâncias antimicrobianas já conhecidos, vários extratos de plantas medicinais foram testados com o objetivo de procurar novos compostos com atividade antimicrobiana reconhecida (ROCHA et al., 2013). Define-se a resistência antibacteriana aos antibióticos como a capacidade que as bactérias adquirem para a sobrevivência a concentrações de fármacos que inibem ou matam determinados microrganismos e associada a excessiva e inadequada utilização dos antibacterianos (DAVIES; DAVIES, 2010).

Escherichia coli é uma bactéria pertencente à família Enterobacteriaceae, habita o trato intestinal tanto de humanos como animais segundo estudos de Morato et al. (2009), Moura (2009), Ayala, (2009) e Silva et al. (2010). Ainda sobre *E. coli* a mesma está presente em 50% das infecções hospitalares e de 70 a 90 % de infecções do trato urinário acometendo principalmente crianças, idosos e gestantes. 90 % das infecções do trato urinário acometem especialmente jovens e sexualmente ativas. Isso se deve as estruturas anatômicas devido as mulheres apresentarem a uretra mais curta e imunológicos (CAMARGO, 2001; KARLOWKY; TRENDS, 2002).

Pseudomonas aeruginosa é considerado um bacilo Gram negativo aeróbio, não fermentador pertencente à família Pseudomonaceae, oportunista presente em infecções hospitalares e urinárias, possui alta mortalidade em pacientes imunodeprimidos, cerca de 33% (MARRA et al., 2006). Cresce facilmente em ambientes úmidos, solo, água, plantas e animais (BRITO et al., 2000); ANDRADE et al., 2002).

Staphylococcus aureus é classificado como microrganismo Gram positivo apresentando-se em forma de cachos, coagulase positivos, maltose e manitol positivos, imóveis, não capsulados, anaeróbios facultativos e produtores de biofilmes (BERNARDES, 2004). É classificado como microrganismo mesófilo, pois seu crescimento se dá em temperaturas compreendidas entre 7,0 e 47,8° C (QUESADA, 2005). *Staphylococcus aureus* encontrada em fossas nasais, garganta, intestino e pele considerada uma espécie de maior interesse da medicina, pelo fato de ser causador de inúmeras infecções como foliculite, impetigo, furúnculos e carbúnculos em humanos, estas decorrem da invasão dos tecidos, da bacteremia produzida ou as toxinas que ele é capaz de produzir (CARVALHO et al., 2005).

Muitas plantas têm sido utilizadas para fins terapêuticos, principalmente quando se trata dos cuidados primários da saúde ou no tratamento de doenças consistindo em uma fonte inesgotável de medicamentos (SILVA et al., 2015). A análise de composição química das plantas, principalmente aquelas mais utilizadas pela população e de suma importância pois desperta o interesse de se identificar as atividades biológicas presentes (LIMA et al., 2013).

Algumas plantas têm sido avaliadas tanto como demonstração de seu potencial antimicrobiano de forma direta quanto seu potencial em modificações de ação antimicrobianas através de suas substâncias (GIBBONS., 2004). Um exemplo de planta avaliada é a *Aloe vera*, que apresenta importantes componentes químicos e muito utilizada pela população com inúmeras atividades biológicas (KHORASANI, et al., 2009). Esta planta vem sendo utilizada desde primórdios com grande finalidade terapêutica, devido às propriedades antibacterianas de substâncias ativas concentradas tanto no gel quanto na casca das folhas proporcionando importantes benefícios a saúde humana (JOSEPH; RAJ, 2010; NANDAL; BHARDWAJ, 2012).

A planta em questão é utilizada mundialmente para a produção de bebidas, na indústria alimentícia e também processada para a linha de cosméticos e de higiene pessoal (HAMMAN, 2008). *Aloe vera* é uma planta nativa do norte da África, encontrada principalmente nos desertos e estepes africanas sobre a forma de cacto, precisando para a sobrevivência de luz solar direta e de um solo bem drenando (GUPTA, 2010).

A planta apresenta bordas envoltas de dentes espinhosos triangulares curtos e espaçados. Suas folhas são estratificadas em duas partes principais, uma externa onde se destaca a casca verde formada pela epiderme, parênquima clorofiliano e feixes vasculares e outra que em seu interior apresenta um tecido mucilaginoso e incolor, denominado de polpa ou gel da folha (OLIVEIRA, 2007; LORENZI; MATOS, 2008; PALHARIN et al, 2008; RAMOS; PIMENTEL, 2011). Esta planta possui atividades biológicas que foram evidenciadas em vários estudos como por exemplo: conservante na indústria alimentícia, na cosmética, antimicrobiana, imunomoduladora, antitumoral, hepatoprotetora, nefro protetora, hipoglicemiante, anti-inflamatória, antioxidante, cicatrizante de feridas e queimaduras (WU et al., 2012).

Nas últimas décadas o uso dessas substâncias com ação antibacteriana determina o surgimento de microrganismos multirresistentes. Em resposta a esse fato muitas indústrias junto com universidades aumentaram esforços no isolamento na identificação de novos compostos com ações antibacterianas, por isso os produtos naturais têm sido valiosas fontes para o desenvolvimento destes compostos. Assim os isolados químicos provenientes de plantas podem ser vistos como fontes alternativas em combate aos microrganismos patogênicos. Dessa forma que os produtos naturais de origem vegetal podem alterar o efeito de antibiótico, seja aumentando ou reduzindo a atividade antibiótica. Com base no exposto o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antimicrobiana e moduladora do extrato etanólico de *Aloe vera*.

MATERIAIS E MÉTODOS

Preparo do extrato etanólico da babosa

Foram pesadas 600 gramas de babosa, acrescentando 3 litros de álcool etílico em um pote de vidro, deixando-se em repouso por 72 horas. Em seguida foi levado ao rotaevaporador e posteriormente ao banho-maria a 60° C para retirada de todo o solvente.

Prospecção fitoquímica

Os testes fitoquímicos detectaram a presença ou ausência de metabólitos secundários, presentes no extrato foi realizada seguindo o método descritivo por Matos (1997). Segundo Matos, para identificação dos principais constituintes químicos é possível através de sua técnica e se baseiam na observação visual da alteração de cor ou formação de precipitado após a adição de reagente específicos.

Preparo das soluções

No preparo da solução inicial cada substância isolada ou complexada foi solubilizada em Dimetilsulfóxido (DMSO), sendo observadas as seguintes proporções: 10 mg da amostra solubilizados em 1 ml de Dimetilsulfóxido para obter uma concentração inicial de 10 mg/mL. Em seguida esta solução foi diluída em água destilada atingindo concentração de extrato de 1024 µg/mL.

Microrganismos

Os microrganismos utilizados nos testes foram obtidos no Centro Universitário Dr. Leão Sampaio. Utilizou-se três linhagens padrão de bactérias *Escherichia coli* (ATCC 10536), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC15442) e *Staphylococcus aureus* (ATCC25923) e linhagens bacterianas multirresistentes (Isolados clínicos) *E. coli* 27, *P. aeruginosa* 31 e *S. aureus* 10

Teste de Concentração Inibitória Mínima

As bactérias utilizadas no estudo fazem parte do banco de microrganismos da Universidade Regional do Cariri que foram inoculadas em BHI (*Brain Heart Infusion Broth*) e mantidas em estufa bacteriológica a 37 °C/24 h. Os microrganismos utilizados foram: *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, padrão e multirresistentes.

Para concentração Inibitória Mínima (CIM) foi feita a distribuição na placa de microdiluição. Foram preparados tubos eppendorf ® contendo cada um 900 µL de BHI 10 % e 100 µL da suspensão bacteriana, previamente diluída em solução salina até estabelecer 10⁵ UFC. A placa foi preenchida no sentido numérico onde foi adicionado 100 µL desta solução em cada poço (placa de 96 poços) e em seguida procedendo-se a microdiluição seriada com a solução de 100 µL da substância testada, variando nas concentrações de 1024 a 8 µg/mL. As placas foram levadas à incubadora por 24 h a 35 °C. A revelação da CIM foi feita utilizando-se a resazurina. A CIM é definida como a menor concentração na qual nenhum crescimento foi observado (JAVADPOUR et al., 2013).

Atividade Combinada

A CIM de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos (Amicacina e Gentamicina) foi realizada na presença e na ausência do extrato em placas de microdiluição estéreis. Os extratos foram testados em concentração sub-inibitória (MIC/8). Toda a distribuição foi feita no sentido alfabético da placa. Em seguida, 100 µL aminoglicosídeos na concentração de 1024 µg/mL foram misturados ao primeiro poço, procedendo-se a microdiluição em série, numa proporção de 1:1 até a penúltima cavidade. As concentrações de antimicrobianos variaram gradualmente de 1024 a 0.5 µg/mL (COUTINHO et al., 2008).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Prospecção Fitoquímica

O extrato etanólico das folhas de *Aloe vera* apresentaram positividade para flavonas, xantonas, chalconas, flavonoides, flavononas, antocianinas, antocianidinas, catequinas e saponinas, como mostra a Tabela 1. Alguns trabalhos como o de Bashipour e Ghoreishi (2012) realizados com a fitoquímica da planta relatam a presença de alcaloides, saponinas, flavonoides, corroborando nossos achados.

Tabela 1. Composição química dos compostos secundários encontrados e suas respectivas intensidades encontradas no extrato etanólico das folhas de *Aloe vera* Barbadensis Miller.

Testes Fitoquímicos	Resultados
Alcalóides	(-)
Antocianinas e Antocianidinas	(++)
Chalconas e Catequinas	(++)
Flavonas, Flavonoides, Flavonoise Flavononois	(++)
Saponinas	(+)
Taninos	(-)

Em estudos realizados por Hamman (2008) e Chang et al. (2011) muitas substâncias foram identificadas no gel da planta representando 99,5% de água. As substâncias encontradas incluem uma combinação de polissacarídeos, glicoproteínas, flavonoides, taninos, esteroides, aminoácidos, enzimas, saponinas, proteínas, vitaminas e minerais.

As antocianinas estão presentes em diferentes órgãos da planta, tais como frutos, flores, caules, folhas e raízes. São bem variadas as funções desempenhadas por esse grupo de metabólitos. Dentre elas destacam-se: atividade antioxidante, proteção à ação da luz, mecanismo de defesa e função biológica (LOPES et al., 2007).

Chalconas são cetonas α , β - insaturadas, que apresentam o núcleo 1,3-diarilprop-2-en-1-ona 21e o esqueleto C6-C3-C6, considerado privilegiado no desenho de fármacos. Esses compostos são precursores da via de biossíntese dos flavonoides, encontradas largamente nos vegetais, principalmente nas pétalas das flores, onde tem um importante papel na polimerização das plantas, pois sua cor amarela atrai insetos e pássaros que assim, polinizam outras plantas (ZUANAZZI, 2001).

Os flavonoides compõem uma classe de compostos polifenólicos de origem vegetal, cuja síntese não ocorre na espécie humana (LOPES et al., 2010). Em seu estudo, Ozsoy et al. (2009) identificaram no extrato aquoso da respectiva planta a presença de antioxidantes naturais tais como: flavonoides, ácido ascórbico, β -caroteno e α -tocoferol.

São encontrados nas partes aéreas das plantas de diferentes ecossistemas, tendo ênfase nas angiospermas e considerados compostos relativamente estáveis pelo simples fato de resistirem a oxidação, altas temperaturas e com moderadas variações de acidez (KUMAR; PANDEY, 2014). Semelhante a este estudo, Silva (2008) evidenciou compostos flavonóides na casca e folha de *S. obtusifolium*, e um estudo realizado por Araújo-Neto (2010) revelou quantidades altas de flavonóides em frações derivadas do extrato etanólico da casca de *S. obtusifolium*.

Flavonóides são eficazes contra micro-organismos, podem tanto formar complexos de proteínas solúveis que se aderem à parede celular bacteriana como também causar ruptura da membrana plasmática de micro-organismos. Além disso, alguns estudos têm demonstrado sinergismo entre antibióticos convencionais e flavonóides contra cepas bacterianas resistentes (TSUCHIYA et al., 1996; CUSHNIE; LAMB, 2005).

De acordo com Arantes et al. (2005) os flavonoides constituem um grande grupo de pigmentos vegetais de ampla distribuição na natureza que desempenham a função de proteger as plantas contra infecções bacterianas e fúngicas. Silva et al. (2012) em seu estudo diz que compostos fenólicos podem apresentar atividade antibacteriana. Isso pode ser justificado pela habilidade dos flavonoides em formar complexos com proteínas solúveis extracelulares e com a parede celular, ou pelo seu caráter lipofílico de alguns flavonoides ser responsáveis pela ruptura da membrana celular dos microrganismos (ZUANAZZI, 2001; SARTORI, 2005).

Em seu estudo envolvendo a mesma planta Weiner, 1994 identificou a presença de saponinas na prospecção fitoquímica. Saponinas em solução aquosa formam espuma persistente e abundante. Essa por sua vez e estável a ação de ácidos minerais diluídos, o que difere dos sabões comuns. Outra característica que deve ser evidenciada e a capacidade que elas têm de complexar com os esteroides, utilizada para explicar a ação antifúngica e hipocolesterolmiante (CUNHA; ROQUE, 2005). As saponinas são responsáveis por alterar a permeabilidade das membranas ou até mesmo levar a sua destruição. (CASTEJON, 2011).

Devido a riqueza de constituintes presentes no referido extrato, atividade antimicrobiana pode estar relacionada à presença de compostos como: flavonoides e alcaloides encontrados, uma vez que estes compostos têm comprovada ação antimicrobiana.

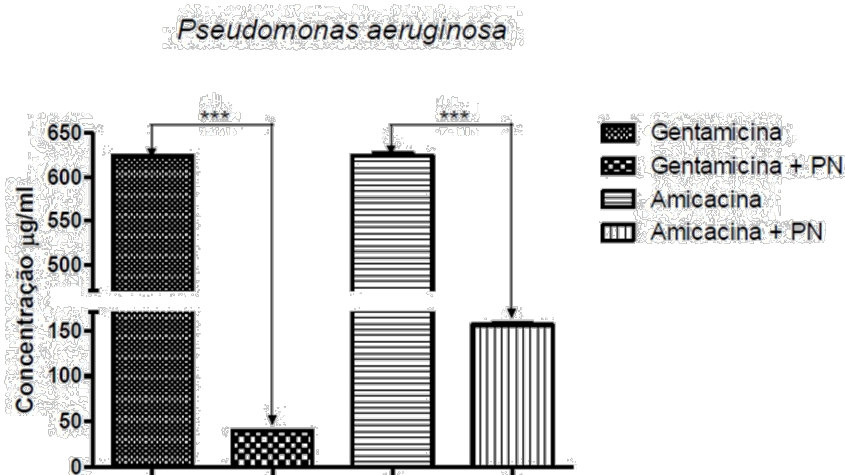
Determinação da CIM

O extrato frente as bactérias do tipo ATCC's *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* apresentaram uma CIM de 64 µg/mL, 128 µg/mL, e ≥1024 µg/mL, respectivamente. Já frente aos isolados clínicos (multirresistentes) apresentaram uma CIM de 512 µg/mL para EC06 e ≥1024 µg/mL para as demais (PA31 e SA10). Resultados abaixo de 1000 µg/mL são considerados clinicamente relevantes, pois, quando acima desse valor, seria necessária uma grande quantidade desse produto natural para se atingir um efeito biológico com uma concentração plasmática razoável (HOUGHTON et al., 2007). A Concentração Inibitória Mínima é definida como a menor concentração capaz de inibir completamente o crescimento bacteriano, nos poços de microdiluição.

Atividade Combinada

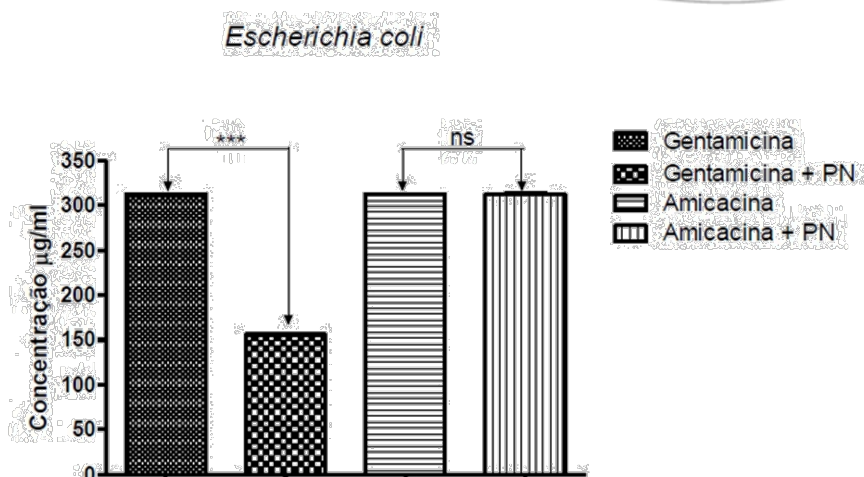
Os antibióticos utilizados neste trabalho foram amicacina e gentamicina como são representados nos gráficos 1, 2 e 3 bem como as suas respectivas bactérias.

Gráfico 1. Atividade combinada do extrato e Aminoglicosídeos frente PA31.



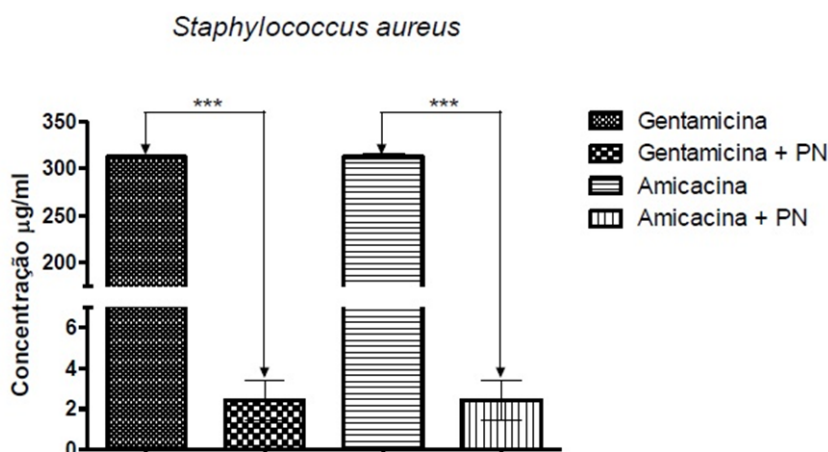
*** Valor estatisticamente significativo com $p < 0.05$. ns - Não significativo. PN - Produto natural

Gráfico 2. Atividade combinada do extrato e Aminoglicosídeos frente EC06.



*** Valor estatisticamente significativo com $p < 0.05$. ns - Não significativo. PN - Produto natural

Gráfico 3. Atividade combinada do extrato e Aminoglicosídeos frente SA10.



*** Valor estatisticamente significativo com $p < 0.05$. ns - Não significativo. PN - Produto natural.

Os resultados demonstraram que o extrato apresentou sinergismo para todos os antibióticos com relação a *S. aureus* e *P. aeruginosa*, entretanto, para *E. coli* houve sinergismo apenas com a gentamicina.

No presente estudo, optou-se por usar DMSO por que é um solvente que provoca melhor dissolução dos extratos e utilizado com bastante ênfase na pesquisa da atividade antimicrobiana de extratos vegetais e óleos essenciais (HUSSIN; EL-SAYED, 2011; ABD-AZIZ et al. 2011; ADIKWU et al. 2011; STEFANOVIĆ; COMIC, 2012).

A variação nos princípios ativos das plantas é um importante parâmetro para correlacionar com atividade biológica incluindo antibacteriana, antifúngica e inseticida (DA SILVA, 2010). Variáveis do ambiente como (temperatura, umidade relativa e exposição ao sol e a chuva são fatores-chave para causar variações na composição (WANG et al., 2016). As análises desses fatores são importantes para decidir quando o material da planta pode ser coletado obtendo as substâncias de interesse (CAVALLINI et al., 2005, SOUSA et al., 2010).

Grande número de plantas tem sido investigado no seu potencial farmacológico, e o estudo da atividade antimicrobiana e de suma importância devido ao crescente problema

de resistência bacteriana aos antimicrobianos usados para fins terapêuticos (SILVEIRA et al. 2009).

Estudos realizados com caráter antifúngico e antibacteriano por Faleiro *et al.*, 2009 e Kwon *et al.*, 2011 indicaram que a *Aloe vera* é uma excelente alternativa a resistência a antibióticos devido a redução da carga microbiana de algumas espécies bacterianas Gram-positivas e Gram negativas como *Staphylococcus aureus*, *Bacillus spp.*, *Enterococcus spp.*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhimurium*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Vibrio spp.*

Em seu estudo Bastos (2008) avaliando o potencial antimicrobiano do extrato bruto de *P. pilosa* através do teste de difusão em ágar, não observou atividade microbiana para cepa de *S. aureus*, *C. albicans* e *P. aeruginosa*.

Em seu estudo Malheiros, 2008 relatou que o extrato etanólico e a fração clorofórmica de *E. plicata* tiveram atividade frente a *S. aureus* e *C. albicans*, não tendo ação para cepas de *E. coli* e *P. aeruginosa*.

Foi comprovada que em países que possuem uma flora diversificada vários estudos relacionados com a atividade antimicrobiana de extratos e óleos essenciais (HOLETZ et al. 2002; NOVAIS et al. 2003; NOSTRO et al. 2004; AHMED et al., 2005; LIMA et al., 2006; PAREKH; CHANDA, 2007; ADWAN et al. 2008; PORFÍRIO et al. 2009; CANTON; ONOFRE., 2010; MULYANINGSIH et al. 2011; CHEN-LUNG et al. 2012).

O estudo do potencial antimicrobiano de plantas medicinais pertencentes a flora nordestina de grande importância, pois estes estudos servirão como base para produção de fitoterápicos (MARINHO et al., 2007). Esta propriedade antimicrobiana das plantas deve ser comprovada, pois a utilização de extratos com esta ação tem se mostrado com baixo risco de aumentar a resistência, por ter em sua constituição misturas complexas de constituintes fitoquímicos, que torna mais difícil a adaptação microbiana (MATIAS et al., 2012; ZAGO et al., 2009).

Estudos destacando produtos naturais ou plantas com substâncias bioativas com atividade antimicrobiana apresentaram dados significativos. (COUTINHO, 2008). A resistência aos antimicrobianos se dá de diversas maneiras tais como uma característica intrínseca seja ela estrutural ou funcional de diversas espécies bacterianas que resistem a ação de um determinado antibiótico (BLAIR et al., 2015).

Ser adquirida como resultado de mutações que ocorrem durante processos celulares como por exemplo a replicação ou por fatores externos como radiações ionizantes ou não ionizantes, espécies reativas de oxigênio ou agentes alquilantes (BAPTISTA, 2013), por meio do material genético envolvidos em outros microrganismos que possuem genes que acabam se propagando pelos processos de conjugação, transformação e conjugação (DZIDIC et al., 2008).

A resistência bacteriana a antibióticos tornou se em escala mundial um grande problema de saúde pública sendo assim uma constante ameaça para a humanidade (SANTOS, 2004). Cerca de 25% e 45% das mortes provocadas no mundo e em países subdesenvolvidos são ocasionadas pelas infecções, o que leva a inadequação das prescrições dos antibióticos (NICOLINI et al., 2008).

A atividade antibacteriana de produtos naturais depende da sua composição e interação entre os vários componentes químicos. (DORMAN, 2000). Muitas das plantas estudadas com atividade antimicrobiana são ativas apenas contra cepas de bactérias Gram-positivas (VLIETINCK et al. 1995; RABE; STADEN, et al. 1997; LIN et al. 1999; KELMANSON et al. 2000). Em um estudo feito por Urzua et al. (1998) sugeriu que uma barreira contra as substâncias ativas presentes nos extratos de plantas é decorrente da membrana externa das bactérias Gram-negativas.

A bactéria Gram-positiva *Staphylococcus aureus* foi a mais sensível comparada às demais cepas, as Gram-negativas *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*. Esses resultados concordam com os encontrados na literatura onde extratos vegetais com ação antibacteriana mostram-se mais ativos contra cepas Gram-positivas do que Gram-negativas

(DELAQUIS et al., 2012), onde se associa a ação relacionada à estrutura da parede celular, já que as bactérias Gram-positivas possuem uma parede celular espessa constituída essencialmente por peptidoglicano, estrutura responsável para duplicação e sobrevivência da célula.

Outros componentes presentes são ácidos teicóicos, lipoteicóicos e polissacarídeos C que são importantes fatores de virulência (MURRAY; ROSENTHAL; PFALLER, 2009). Já a parede celular de Gram-negativas possui um componente adicional, uma membrana externa, correspondente a uma segunda bicamada lipídica, aderindo firmemente à camada de peptidoglicano, o qual confere maior rigidez. Sua face externa é rica em lipopolissacarídeos, tornando-a mais lipofílica em relação a substâncias exógenas (TORTORA et al., 2011).

Estudos ainda discretos têm demonstrado que o uso de plantas medicinais ou seus fitoconstituintes podem agir como modificadores da atividade de diversos fármacos incluindo os antimicrobianos por modularem ou reverterem a resistência bacteriana (CANTON; ONOFRE, 2010; COSTA et al., 2008).

Segundo Figueredo et al. (2013), o efeito significativo da ação moduladora dos metabólitos secundários de plantas medicinais sobre os aminoglicosídeos, visto a interação planta-antibiótico ser capaz de diminuir a CIM destas drogas consequentemente reduzindo a dose necessária para o uso terapêutico.

Porto et al. (2001) comprovou em seu estudo que a *Aloe vera* possui compostos com ação bactericida ou bacteriostática em diversos fungos, vírus e bactérias tanto Gram positivas e Gram negativas tais como: *Bacillus cereus*, *Candida albicans*, *Escherichia coli*, *Helicobacter pylori*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhi*, *Shigella flexneri*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, dentre outros.

No decorrer das últimas décadas, o desenvolvimento de fármacos eficientes no combate às infecções bacterianas revolucionou o tratamento médico, ocasionando a redução drástica da mortalidade causada por doenças microbianas. Por outro lado, a disseminação do uso de antibióticos lamentavelmente fez com que as bactérias desenvolvessem defesas relativas aos agentes antibacterianos. Dessa forma, o monitoramento da resistência e o estudo do perfil de sensibilidade das bactérias patogênicas podem evitar o erro terapêutico e o desenvolvimento de multirresistência bacteriana pelo uso indiscriminado de antibióticos (BAIL, 2006; SILVA, 2006).

São vários os mecanismos pelos quais os extratos inibem o crescimento de microrganismos são variados e, podem ser explicados em parte devido à natureza hidrofóbica de alguns componentes. Estes componentes podem interagir com a dupla camada lipídica da membrana celular e afeta a cadeia respiratória e a produção de energia (NICOLSON et al., 1999) ou até mesmo tornam as células mais permeáveis a antibióticos, levando à interrupção da atividade celular.

CONCLUSÃO

O extrato etanólico de *Aloe vera* apresentou potencial, antibacteriano direto e combinado aos antibióticos utilizados, com relevância clínica para todas as cepas bacterianas estudadas. Diante dos resultados apresentados e do que foi mencionado, cabe ressaltar que outros estudos devem ser realizados na tentativa de estimular a investigação da aplicação deste produto natural de forma isolada ou combinada a outros medicamentos de forma segura. Além de realizar outros métodos de extração utilizando solventes com outras polaridades e também avaliar o potencial antibacteriano frente a outras bactérias.

REFERÊNCIAS

- ABD-AZIZ, S.M.; LOW, C.N.; CHAI, L.C.; ABD RAZAK, S.S.N.; SELAMAT, J.; SON, R.; SARKER, M.Z.I.; KHATIB, A. Screening of selected Malaysian plants against several food borne pathogen bacteria. *International Food Research Journal*, v. 18, n. 3, p. 1195-1201, 2011.
- ADIKWU, M.; JACKSON, C.; ESIMONE, C. Evaluation of in vitro antimicrobial effect of combinations of erythromycin and *Euphorbia hirta* leaf extract against *Staphylococcus aureus*. *Research in Pharmaceutical Biotechnology*, v. 2, n. 2, p. 22-24, 2010.
- ADWAN, G.M.; ABU-SHANAB, B.A.; ADWAN, K.M. In vitro activity of certain drugs in combination with plant extracts against *Staphylococcus aureus* infections. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, v. 24, n. 4, p. 541-544, 2008.
- AHMED, F.; SELIM, M.S.T.; SHILPI, J.A. Antibacterial activity of *Ludwigia adscendens*. *Fitoterapia*, v. 76, p. 473- 475, 2005.
- ANDRADE, E.; NAVARRO, P.; RODRIGUÉZ, J.; RODRIGUEZ, P.; VILLARROEL, E. Evaluación bacteriológica de infecciones por *Pseudomonas aeruginosa*. *Antibiot. infecc.*, v. 10, n. 1, p. 29-32, 2002.
- ARANTES, V.P. et al. Plantas do cerrado brasileiro com atividade contra *Mycobacterium fortuitum*. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, Araraquara, v.26, n.3, p.195-198, 2005.
- AYALA CO. Sorologia de antígenos flagelares de amostras de *Escherichia coli* enteropatogênica EPEC e *E. coli* produtoras da toxina de Shiga (STEC) isoladas de diferentes animais e análise comparativa do gene *flhC* por PCR-RFLP. [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2009. 62 p.
- BAIL, L.; ITO, SANCHES, C. A.; ESMERINO, L. A. Infecção do trato urinário: comparação entre o perfil de susceptibilidade e a terapia empírica com antimicrobianos. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*, v. 38, n. 1, p. 51-56, 2006.
- BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos. 2013. 42 f monografia (Dissertação de Mestrado) – Curso de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Lisboa.
- BASHIPOUR, F.; GHOREISHI, S. M. Experimental optimization of supercritical extraction of β -carotene from *Aloe barbadensis* Miller via genetic algorithm. *The Journal of Supercritical Fluids*, v. 72, p. 312-319, 2012.
- BASTOS, M. L. A. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro e in vivo e estudo químico biomonitorado de *Piper hayneanum* C.CD.(Piperaceae) e *Zeyheria tuberculosa* (Vell.) Bur. (Bignoniaceae). 2008. 254f. Tese (Doutorado em Química e Biotecnologia) - Instituto de Química e Biotecnologia, Universidade Federal de Alagoas, 2008.
- BERNARDES, R. C.; JORGE, A. O. C.; LEÃO, M. V. P. Sensibilidade à oxacilina, vancomicina e teicoplanina de *Staphylococcus coagulase-positivos* isolados de pacientes hospitalizados em São José dos Campos. *Revista Biociências*, v. 10, 2004.
- BLAIR, J. M. et al. Molecular Mechanisms of Antibiotic Resistance. *Nature*, v. 13, p. 42- 51, 2015.
- BRITO, A.; LANDAETA, J.; ROLDÁN, Y. Resistencia da *Pseudomonas aeruginosa* a la gentamicina, tobramicina amikacina em Venezuela. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, v. 20, n. 1, p. 42-45, 2000.

- CAMARGO, I. L. BARATELLA C. et al. Diagnóstico bacteriológico das infecções do trato urinário-uma revisão técnica. *Medicina (Ribeirao Preto Online)*, v. 34, n. 1, p. 70-78, 2001.
- CANTON, M.; ONOFRE, S. B. Interferência de extratos da *Baccharis dracunculifolia* DC., Asteraceae, sobre a atividade de antibióticos usados na clínica. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 20, n. 3, p. 348-354, 2010.
- CASTEJON F. V. Taninos e Saponinas. Goiânia-GO. 28p. Revisão de Literatura - Programa de Pós Graduação em Medicina Veterinária, Universidade Federal de Goiás, 2011.
- CHANG, X. L.; CHEN, B. Y.; FENG, Y. M. Water-soluble polysaccharides isolated from skin juice, gel juice and flower of *Aloe vera* Miller. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, v. 42, n. 2, p. 197-203, 2011.
- CHEN-LUNG, H.; PEI-CHUN, L.; YU-CHANG, S. Composition and antimicrobial activities of the leaf essential oil of *Machilus zuihoensis* from Taiwan. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 22, n.2, p. 277-283, 2012.
- COUTINHO, H. D. M. et al. In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 18, p. 670-675, 2008.
- CUNHA, A. P.; ROQUE, O. R. Esteróis e triterpenos: ácidos biliares, precursores da vitamina D e fitosteróides, cardiotônicos, hormonas esteróides, matérias-primas de núcleo esteróide usadas em sínteses parciais e saponósidos. In: CUNHA, A. P. *Farmacognosia e fitoquímica*. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, 2005. p. 432-482.
- CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Detection of galangin-induced cytoplasmic membrane damage in *Staphylococcus aureus* by measuring potassium loss. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 101, n. 1-3, p. 243-248, 2005.
- DA SILVA, et al. Levantamento das plantas espontâneas e suas potencialidades fitoterapêuticas: um estudo no Complexo Aluisio Campos- Campina Grande - PB. *Revista Brasileira de Informações Científica*, 2010.
- DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and molecular biology reviews*, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010.
- DORMAN, HJ-D.; DEANS, S. G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of applied microbiology*, v. 88, n. 2, p. 308-316, 2000.
- DZIDIC, S.; SUSKOVIC, J.; KOS, B. Antibiotic Resistance Mechanisms in Bacteria: Biochemical and Genetic Aspects. *Food Technology and Biotechnology*. v. 46, n. 11, p. 11-21, 2008.
- FALEIRO, C.C.; ELIAS, S.T.H.; CAVALCANTI, L.C.; CAVALCANTI, A.S.S. O extrato das folhas de babosa, *Aloe vera* na cicatrização de feridas experimentais em pele de ratos, num ensaio controlado por placebo. *Natureza on line*. Santa Teresa, v.7, n. 2, p. 56-60, 2009.
- FIGUEREDO, F. G. et al. Modulation of the antibiotic activity by extracts from *Amburana cearensis* AC Smith and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. *BioMed Research International*, v. 2013, 2013.
- GIBBONS, S. Anti-staphylococcal plant natural products. *Natural Product Reports*, 21:263-277.

- GUPTA, R. et al. Anti-tuberculosis activity of selected medicinal plants against multi-drug resistant Mycobacterium tuberculosis isolates. *Indian Journal of Medical Research*, v.131, jun, p.809-13, 2010.
- HAMMAN, J.H. Composition and Applications of Aloe vera Leaf Gel. *Molecules*. Basel, v. 13, p. 1599-1616, 2008.
- HOLETZ, F.B.; PESSINI, G.L.; SANCHES, N.R.; CORTEZ, D.A.G.; NAKAMURA, C.V.; DIAS FILHO, B.P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, v. 97, n. 7, p. 1027-1031, 2002.
- HOUGHTON, P. J. et al. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 110, n. 3, p. 391-400, 2007.
- HUSSIN W. A., EL-SAYED W. M.; EL-SAYED, W. Synergic interactions between selected botanical extracts and tetracycline against gram positive and gram negative bacteria. *Journal of Biological Sciences*, 2011.
- JAVADPOUR, M. M., JUBAN, M. M., LO, W. C. J., BISHOP, S. M., ALBERTY, J. B., COWELL, S. M.; BECKER, C. L.; MCLAUGHLIN, M. L. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. *Journal of medicinal chemistry*, v. 39, n. 16, p. 3107-3113, 1996.
- KELMANSON, J.E.; JAGER, A.K.; VAN STADEN, J. Zulu medicinal plants with antibacterial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 69, p. 241-246. 2000.
- KHORASANI, G. et al. Aloe versus silver sulfadiazine creams for second-degree burns: a randomized controlled study. *Surgery Today*, v.39, n.7, p.587-591, 2009.
- KUMAR, S.; PANDEY, A. K. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The scientific world journal*, v. 2013, 2013.
- KWON, K.H.; HONG, M.K.; HWANG, S.Y.; MOON, B.Y.; SHIN, S.; BAEK, J.H.; PARK, Y.H. Antimicrobial and immunomodulatory effects of Aloe vera peel extract. *Journal of Medicinal Plants Research*. Sapele, v. 5, n. 22, p. 5384-5392, 2011.
- LIMA, M.R.F.; LUNA, J.S.; SANTOS, A.F.; ANDRADE, M.C.C.; SANT'ANA, A.E.G.; GENET, J.; MARQUEZ, B.; NEUVILLE, L.; MOREAU, N. Anti-bacterial activity of some Brazilian medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, v.105, p. 137- 147, 2006.
- LIMA, W.Q.F; PEREIRA, T.C.D.; PEREIRA, M.G.M.; BRITO, N.J.N.; ZAMPIERON, R.G.; SILVA, G. A. Avaliação fitoquímica e antioxidante de plantas medicinais do Norte do Mato Grosso. *FACIDER-Revista Científica*, v. 2, n. 2, 2013.
- LIN, J.; OPOKU, A.R.; GEHEEB-KELLER, M.; HUTCHINGS, A.D.; TERBLANCHE, S.E.; JAGER, A.K.; VAN STADEN, J. Preliminary Screening of Some Tradicional Zulu Medicinal Plants for Anti-Inflamatory and anti-microbial activities. *Journal of Ethnopharmacology*. v. 68, n. 267-274, 1999.
- LOPES et al. Flavonóides. *Biotecnologia, Ciência & Desenvolvimento*. 2010.
- LOPES, T. J.; XAVIER, M. F.; QUADRI, M. G. N.; QUADRI, M. B. Antocianinas: uma breve revisão das características estruturais e da estabilidade. *Revista Brasileira de Agrociência*, v.13, n.3, p. 291-297, 2007.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil - Nativas e exóticas. 2.ed. São Paulo: Instituto Plantarum, 2008; 244p.

MALHEIROS, L.C.S. Isoleuterol e Isoleuterina: Potenciais marcadores químicos da tintura de *Eleutherine plicata* Herb (Iridaceae) e atividades microbiológicas e antioxidantes. 2008. 67f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Instituto de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal do Pará, Pará, 2008.

MARINHO et al. A utilização de plantas medicinais em medicina veterinária: um resgate do saber popular. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, v. 9, n. 3, p. 64-69, 2007.

MARRA, R.A.; BAR, K.; BEARMAN, G.M.L.; WENZEL, R.P.; EDMOND, M.B. Systemic inflammatory response syndrome in adult patients with nosocomial blood of infection due to *Pseudomonas aeruginosa*. *Journal of infection*, v. 53, p. 30-35, 2006.

MATIAS, E. F. F. et al. Screening the in vitro modulation of antibiotic activity of the extracts and fractions of *Ocimum gratissimum* L. *African Journal of Microbiology Research*, v. 6, n. 9, p. 1902-1907, 2012.

MORATO, E. P. et al. Domestic cats constitute a natural reservoir of human enteropathogenic *Escherichia coli* types. *Zoonoses and public health*, v. 56, n. 5, p. 229-237, 2009.

MOURA, R. A. Estudo das relações clonais entre amostras de *Escherichia coli* atípica de origem animal e humana [tese]. São Paulo (SP): Universidade de São Paulo, Instituto de Ciências Biomédicas; 2009. 152 p.

MULYANINGSIH, S.; SPORER, F.; REICHLING, J.; WINK, M. Antibacterial activity of essential oils from *Eucalyptus* and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. *Pharm. Biol.*, v. 49, n. 9, p. 893-9, 2011.

MURRAY & ROSENTHAL, PFALLER. *Microbiologia Médica*. 6 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2009. 948p.

NCCLS. National Committee For Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; 22 nd informational supplement. Document M100-S22. In: Clinical Laboratory Standards Institute, Wayne, PA, 2012.

NICOLINI, P. et al. Fatores relacionados à prescrição médica de antibióticos em farmácia pública da região Oeste da cidade de São Paulo. *Ciência & Saúde Coletiva*, v. 13, p. 689-696, 2008.

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 Microbiology Letters*, v. 230, n. 2, p. 191-195, 2004.

NOVAIS, T.S.; COSTA J.F.O.; DAVID, J.P.L.; DAVID, J.M.; QUEIROZ, L.P. FRANÇA F.; GIULIETTI, A.M.; SOARES, M.B.P.; SANTOS, R.R. Atividade antibacteriana em alguns extratos de vegetais do semi-árido brasileiro. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 13, n. (Supl. 2), 2003.

OLIVEIRA, E. T. Micropropagação e Acompanhamento Bioquímico, Fisiológico e Nutricional da babosa (*Aloe vera* (L.) Burm. f) cultivada extra vitro em doses de nitrogênio. Tese (Doutorado em Ciências) - Programa de Pós Graduação em Ciências. Universidade de São Paulo, Piracicaba, 2007.

OZSOY, N. et al. Implications for degenerative disorders - Antioxidative activity, total phenols, flavonoids, ascorbic acid, β -carotene and tocopherol in *Aloe vera*. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v.2, n.2, p. 99-106, 2009.

- PALHARIN, L. H. D. C.; NETO, E. F.; LOPES, M.P. C.; ASCÊNCIO, F.; BOSQUÊ, G. G. Efeitos fitoterápicos e homeopáticos da babosa. *Revista Científica Eletrônica de Agronomia*, v. VII, n.14, 2008.
- PAREKH, J.; CHANDA, S.V. In vitro antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. *Turk J. Biol.*, v. 31, p. 53-58, 2007.
- PORFÍRIO, Z.; MELO FILHO, G.C.; ALVINO, V.; LIMA, M.R.F.; SANT'ANA, A.E.G. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de *Lafoesia pacari* A. St.-Hil., Lythraceae, frente a bactérias multirresistentes de origem hospitalar. *Revista Brasileira de Farmacognosia* v. 19, n. 3, p. 785-89, 2009.
- QUESADA, R. M. B., CARRARA, F. E., ROSS, C.; CALIXTO, L. A.; ROGERI, L. M. S.; PELAYO, J. S. Culturas de pontas de cateteres venosos centrais e perfil de resistência aos antimicrobianos de uso clínico. *Revista Brasileira de Análises Clínicas*. p. 45-48, 2005.
- RABE, T.; VAN STADEN, J. Antimicrobial activity os South African Plants Used for Medicinal Purposes. *Journal of Ethnopharmacology*, v. 56, p.81-87. 1997.
- RAMOS, A. P.; PIMENTEL, L. C. Ação da Babosa no reparo tecidual e cicatrização. *Brazilian Journal of Health*. v. 2, n. 1, p. 40-48, 2011.
- SANTOS, N.Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 13, n. SPE, p. 64-70, 2004.
- SARTORI, M. R. K. Atividade antimicrobiana de fração de compostos puros obtidos das flores da *Acmela brasiliensis* Spreng (*Wedelia paludosa*) (Asteraceae). 2005, 81p. Dissertação (Mestrado) Ciências Farmacêuticas. Universidade do Vale do Itajaí, Santa Catarina.
- SILVA P. *Farmacologia*. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 2006; p. 949-966;
- SILVA, C. G.; MARINHO, M.G.V.; LUCENA, M.F.A.; COSTA, J.G.M. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais em área de Caatinga na comunidade do Sítio Nazaré, município de Milagres, Ceará, Brasil. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, Campinas, v.17, n.1, p.133- 142, 2015.
- SILVA, et al. Study Bioprospecting Of Medicinal Plant Extracts of the Semiarid Northeast: Contribution to the control of Oral Microorganisms. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2012, 2012.
- SILVA, J. M. B.; HOLLENBACH, C. B. Fluoroquinolonas resistência bacteriana na medicina veterinária. *Arq Inst Biol*, v. 77, n. 2, p. 363-9, 2010.
- SILVA, M. D. Estudo Farmacobotânico de Três Espécies Medicinais da Caatinga em Pernambuco, Recife. (Dissertação de mestrado). Pernambuco, Brasil: Programa de Pós Graduação em Botânica. Universidade Federal Rural de Pernambuco; 2008. p. 1760.
- SOUSA JÚNIOR, D. L. et al. Efeito antimicrobiano e modulador do extrato hidroalcoólico de *Genipa americana* (Jenipapo). *Saúde (Santa Maria)*, v. 45, n. 1, 2019.
- STEFANOVIĆ, O. & COMIE, L. Synergistic antibacterial interaction between *Melissa officinalis* extracts and antibiotics. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, v. 2 n. 01, p. 01-05, 2012.
- TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. *Microbiologia*. 6ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2011.
- TSUCHIYA et al. Comparative study on theantibacterial Activity of phytochemical. Flavanones against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Jornal Ethnopharmacologia*.

URZUA, A.; CAROTI, M.; VASQUEZ, L.; MENDONZA, L.; WILKENS, M.; TOJO, E. Antimicrobial study of the resinous exudate and of Diterpenoids Isolated from *Eupatorium salvia* (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology* v. 46, p. 31- 47, 1998.

VLIETINCK, A.J.; VAN HOOFF, L.; TOTTE, J.; LASURE, A.; VANDEN BERGHE D.; RWANGABO, P.C.; Mvukiyumwami J Screening of a Hundred Rwandese Medicinal Plants for Antimicrobial and Antiviral properties. *Journal of Ethnopharmacology* v. 46, n. 31-47, 1995.

WU, X. et al. Mushroom tyrosinase inhibitors from *Aloe barbadensis* Miller. *Fitoterapia*, v. 83, n. 8, p. 1706-1711, 2012.

ZAGO, et al. 2009. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v.19, n.4, 2009.

ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides, In *Farmacognosia da planta ao medicamento*, C.M.O. Simões, Editor. 2001, Editora da UFSC: Florianópolis-SC, Brasil. p. 499-526.