

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO EXTRATO
HIDROALCOÓLICO DE *Bixa orellana* (Urucum) E SUA INTERAÇÃO *in vitro*
COM ANTIMICROBIANOS DE USO CLÍNICO**

 <https://doi.org/10.56238/arev6n4-231>

Data de submissão: 14/11/2024

Data de publicação: 14/12/2024

Flávio Júnior Barbosa Figueiredo

Doutorado em Ciência da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz - Fiocruz

Leice Santana da Mota

Graduação em Farmácia
Faculdades Santo Agostinho

Patrícia Ramos Carneiro de Mendonça

Graduação em Farmácia
Faculdades Santo Agostinho

Luís Paulo Ribeiro Ruas

Mestrado em Saúde, Sociedade e Ambiente pela
Universidade Federal dos Vales do Jequitinhonha e Mucuri - UFVJM

Thaisa de Almeida Pinheiro

Mestrado em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Thales de Almeida Pinheiro

Mestrado em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Valéria Farias Andrade

Mestrado em Produção Vegetal
Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG

Nayara Gonçalves Pereira

Mestrado em Biotecnologia Industrial
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Ana Claudia Nascimento Del'Antonio

Acadêmica do Curso de Medicina
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Luana Alves de Oliveira

Acadêmica do Curso de Medicina
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Maria Letícia Rodrigues Maia
Acadêmica do Curso de Medicina
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

João Victor Arcanjo Alvarenga
Acadêmico do Curso de Medicina
Universidade Estadual de Montes Claros – Unimontes

Maria Tereza Carvalho Almeida
Doutorado em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes

Talita Antunes Guimarães
Doutorado em Ciências da Saúde
Universidade Estadual de Montes Claros - Unimontes

Waldemar de Paula-Júnior
Doutorado em Ciências Farmacêuticas
Universidade Federal de Ouro Preto - Ufop

RESUMO

A resistência bacteriana é um grande problema de saúde pública, por isso, torna-se necessário obter novas alternativas de tratamento. A pesquisa com plantas medicinais é uma estratégia importante para a descoberta de agentes terapêuticos. A Bixa orellana é uma espécie vegetal amplamente utilizada pela população para fins de culinária e medicinais. O objetivo deste estudo é verificar o potencial antimicrobiano do extrato hidroalcoólico das sementes de Bixa orellana frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*; determinar a CIM e avaliar a interação do extrato com antimicrobianos de uso clínico. A determinação da atividade antimicrobiana bem como da CIM foi realizada através do método de REMA e a avaliação da interação do extrato com antimicrobianos de uso clínico através da técnica de difusão em meio sólido utilizando discos de papel. A CIM do extrato hidroalcoólico das sementes de Bixa orellana nas diferentes cepas variou de 7,8 a 1000 μ g/mL. Observou-se uma tendência de sinergismo da combinação do extrato com os antimicrobianos testados. Conclui-se assim que os resultados apontam a Bixa orellana como uma planta promissora para o desenvolvimento de novos produtos com atividade antimicrobiana.

Palavras-chave: Resistência bacteriana, Bixa orellana, Microrganismos, Antimicrobianos, Sinergismo.

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana desenvolvida pelos microrganismos é caracterizada como um fenômeno biologicamente normal que confere aos mesmos capacidade de adaptação, crescimento e multiplicação em situações adversas às quais, normalmente, os destruiriam (1).

A resistência bacteriana anteriormente considerada de ocorrência apenas do meio hospitalar, tornou-se um fenômeno muito mais abrangente, atingindo diversos ambientes (2,3,4) e representa grave problema de saúde pública. Segundo dados da OMS (Organização Mundial da Saúde) e da (OPAS) Organização Pan-Americana da Saúde, dentre as bactérias mais avaliadas quanto à resistência frente aos antimicrobianos destacam-se *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*, assinaladas como importantes causas de morbimortalidade (5).

Devido à acentuada resistência bacteriana aos antimicrobianos torna-se necessário obter novas alternativas para o tratamento de doenças infecciosas (6). O desenvolvimento de pesquisa com plantas medicinais vem sendo um indicativo para descoberta de eficientes agentes terapêuticos na obtenção de novos fármacos com eficácia satisfatória e com menos efeitos indesejáveis. O uso de extratos para a modulação da resistência bacteriana a antimicrobianos tem sido estudado, obtendo-se resultados promissores (7).

A biodiversidade vegetal contribui para o fornecimento de substâncias úteis ao tratamento de doenças que acometem os seres humanos. Os metabólitos secundários produzidos pelas plantas apresentam propriedades terapêuticas com variedade e complexidade (8). Esta observação desperta o interesse no estudo para a busca e desenvolvimento de novos fármacos a partir de plantas medicinais (9). A *Bixa orellana* (urucum), uma planta nativa do Brasil e de outras regiões tropicais do planeta, pertencente à família botânica *Bixaceae*, é uma planta lenhosa conhecida no Brasil como urucum, urucu ou açafrão (10). A semente de urucum contém componentes como celulose, sacarose, óleos, fragrâncias alfa e beta caroteno. Essa planta tem sido empregada na medicina tradicional, como expectorante, laxativa, estomática, anti-hemorrágica, cicatrizante, antipirético, analgésico e anti-inflamatório (11). Diversos estudos têm apontado diferentes atividades farmacológicas para esta planta, dentre elas: hipocolesterolêmico (12) hipoglicemiante, antimicrobiana e antioxidante (13).

Por apresentar diferentes tipos de metabólitos secundários, a *Bixa orellana* pode interagir com antimicrobianos de uso clínico, agindo sinergicamente melhorando o potencial do fármaco. Essa estratégia é consequência de um mecanismo no qual, dois diferentes compostos são combinados para aumentar suas atividades individuais, e tem servido de inspiração para novas pesquisas voltadas para a descoberta de moléculas que tem como finalidade atuar nos mecanismos de resistência bacteriana, minimizando-os (14).

Diante do exposto, o presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico de *Bixa orellana*, frente à cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* e descrever a interação desse extrato com antimicrobianos de uso clínico.

2 METODOLOGIA

2.1 OBTENÇÃO DO EXTRATO

O extrato hidroalcoólico das sementes de *Bixa orellana* obtido do Laboratório Harmonize (Ipatinga, Minas Gerais, Brasil) foi filtrado, submetido à rotaevaporação a 50°C e liofilizado. O material gerado foi acondicionado em frasco âmbar a 4°C até o momento de uso, e posteriormente pesado e utilizado para o preparo de solução estoque a 1mg/mL em dimetilsulfóxido (DMSO - Synth, São Paulo, Brasil) 5%, sendo utilizada, imediatamente, nos testes biológicos.

2.2 TRIAGEM FITOQUÍMICA

Os testes fitoquímicos qualitativos basearam-se em métodos colorimétricos e foram conduzidos da seguinte forma: os esteróides e triterpenóides foram pesquisados usando o teste de Lieberman-Burchard, os flavonóides foram rastreados pelo teste de Shinoda, os taninos foram identificados observando-se a formação de precipitados azuis após adição de FeCl₃ e as saponinas e alcalóides foram pesquisadas utilizando o teste de Drangendorff (15).

2.3 OBTENÇÃO E CULTIVO DOS MICRO-ORGANISMOS UTILIZADOS

Os microrganismos foram obtidos do Laboratório de Microbiologia da Universidade Vale do Rio Doce (UNIVALE), identificados como S1-S5 (linhagens de *Staphylococcus aureus*, isolados de ponta de catéter), E1-E5 (linhagens de *Escherichia coli* uropatogênicas) e P1-P5 (linhagens de *Pseudomonas aeruginosa*, isoladas de secreção traqueal), foram submetidas à identificação com o sistema automatizado Vitek 2.0 (version R04.02, bioMérieux), seguindo as instruções do fabricante. Todas as linhagens foram mantidas congeladas a -20 °C em caldo BHI (Difco, Becton Dickinson, USA) adicionado de 10% de glicerina. Para ativação dos cultivos, alíquotas do cultivo congelado foram transferidas para o caldo BHI suplementado com 5% de sacarose, e incubadas a 35 ± 2 °C. Após 24 horas, as culturas contendo as bactérias foram semeadas em placas de Petri contendo Ágar Nutriente (Difco, Becton Dickinson, USA) e colocadas em estufa a 37°C por 48 horas. Após visualização do crescimento, colônias das bactérias foram selecionadas e transferidas para o caldo BHI.

2.4 DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA (MIC)

A CIM do extrato hidroalcoólico das sementes de *Bixa orellana* foi determinada em microplacas de poliestireno (Nunc, Roskilde, Dinamarca) de 96 poços estéreis conforme descrito anteriormente pelo nosso grupo (16). Resumidamente, as culturas bacterianas foram preparadas em caldo BHI na escala 0,5 de McFarland, sendo 100µL dispensados nos poços. Na sequência, foram adicionados 100µL do extrato hidroalcoólico das sementes de *Bixa orellana* que foi diluído em série. As concentrações testadas variaram de 1mg/mL a 7,8µg/mL. As placas foram então incubadas em estufa bacteriológica a 35 ± 2 °C por toda a noite. Após este tempo, em cada poço, foram adicionados 10µL da solução de resazurina (Sigma-Aldrich Missouri, EUA) previamente diluída em água destilada estéril na concentração final de 0,001mg/mL, sendo as placas reincubadas nas condições anteriores por 30 minutos. A CIM foi estabelecida como a menor concentração em que a coloração de resazurina manteve-se inalterada (sem modificação da cor azul para rosa). Todos os experimentos foram realizados em triplicatas indepedentes.

2.5 AVALIAÇÃO DA INTERAÇÃO DO EXTRATO DE *BIXA ORELLANA* COM FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS

A possível interferência do extrato de *Bixa orellana* com fármacos antimicrobianos foi avaliada utilizando o método de disco difusão em ágar (17) com modificações (18). Placas de Petri foram preparadas com Ágar Mueller-Hinton (Difco, Becton Dikinson, USA) nas quais foram semeadas as suspensões bacterianas na escala 0,5 de McFarland. Os seguintes discos antimicrobianos foram utilizados: amoxicilina 500mg, ampicilina 500mg, norfloxacino 500mg, ciprofloxacino 500mg, nitrofurantoína 100mg, (todos da CEFAR, São Paulo, Brasil). Resumidamente, 10µL do extrato de *Bixa orellana* na concentração de 1000 µg/mL foram dispensados em cada disco. As placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 35 ± 2 °C por 24horas, e o diâmetro médio da zona de inibição foi medido e comparado com o controle das placas (discos livres de extrato). O sinergismo ou antagonismo foram considerados se a inibição do diâmetro médio da zona de inibição era pelo menos 2mm maior ou 2 mm mais curto que o controle, respectivamente. Todos os experimentos foram realizados em duplicatas indepedentes.

3 RESULTADOS

Os testes fitoquímicos qualitativos realizados evidenciaram a presença de flavonóides, taninos, saponinas e alcalóides conforme a Tabela 01.

Tabela 01: Resultado da análise qualitativa do ensaio fitoquímico do extrato de semente de urucum (*Bixa orellana*)

Metabólitos analisados	Resultados
Esteróides/triterpenóides	-
Flavonóides	+
Taninos	+
Saponinas	+
Alcalóides	+

(+) presença do composto químico, (-) ausência do composto químico. Fonte (Os autores)

Os dados obtidos na avaliação da atividade antimicrobiana de *B. orellana* encontram-se representados na Tabela 2.

Tabela 02: Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato hidroalcoólico das sementes de *Bixa orellana*, expressos em µg/mL, frente a isolados clínicos.

CIM (µg/mL)			CEPAS		
	P1	P2	P3	P4	P5
	< 7,8	< 7,8	>1000	< 7,8	< 7,8
	S1	S2	S3	S4	S5
	125	125	125	125	125
	E1	E2	E3	E4	E5
>1000					

Concentrações testadas variaram entre 7,8 a 1000 µg/mL. Fonte (Os autores)

Os resultados referentes à sensibilidade das cepas bacterianas frente à ação de antimicrobianos estão representados na Tabela 03.

Tabela 03: Avaliação da interação do extrato de *Bixa orellana* com fármacos antimicrobianos

Cepas	Nor	Nor+E	Amp	Amp+E	Cip	Cip+E	Amo	Amo+E	Nit	Nit+E
S1	15 ± 4,2	12 ± 0	27 ± 4,2	36 ± 4,2	18 ± 0	16 ± 5,0	27 ± 4,2	35 ± 1,4	18 ± 0	20 ± 6,4
S2	18 ± 0	21 ± 4,2	11 ± 7,8	12 ± 0,7	18 ± 0	21 ± 4,2	17 ± 12,0	12 ± 0,70	18 ± 0	18 ± 0
S3	15 ± 4,2	18 ± 0	18 ± 17,0	20 ± 14,1	21 ± 4,2	19 ± 1,4	16 ± 11,3	22 ± 17,0	15 ± 4,2	16 ± 5,0
S4	12 ± 0	12 ± 0	24 ± 0	21 ± 4,2	12 ± 0	12 ± 0	24 ± 0	21 ± 4,2	18 ± 0	16 ± 3,3
S5	18 ± 12,7	16 ± 2,8	30 ± 21,2	33 ± 3,5	15 ± 4,2	18 ± 7,8	24 ± 8,5	29 ± 3,5	15 ± 4,2	16 ± 5,0
S ATCC	09 ± 4,2	12 ± 1,4	18 ± 8,5	32 ± 5,7	12 ± 8,5	18 ± 0	24 ± 0	27 ± 4,2	12 ± 8,5	19 ± 7,0
Cepas	Nor	Nor+E	Amp	Amp+E	Cip	Cip+E	Amo	Amo+E	Nit	Nit+E
P1	15 ± 4,2	12 ± 4,2	36 ± 8,5	36 ± 8,5	18 ± 0	21 ± 4,2	36 ± 8,5	39 ± 4,2	09 ± 4,2	09 ± 4,2
P2	12 ± 8,5	09 ± 4,2	30 ± 0	26 ± 5,7	11 ± 1,4	12 ± 8,5	27 ± 4,2	27 ± 4,2	12 ± 0	13 ± 7,0
P3	18 ± 8,5	22 ± 11,3	27 ± 4,2	25 ± 9,9	15 ± 4,2	16 ± 2,8	27 ± 4,2	25 ± 9,9	18 ± 12,7	12 ± 8,5
P4	15 ± 4,2	16 ± 2,8	30 ± 0	30 ± 0	15 ± 4,2	16 ± 2,8	27 ± 4,2	31 ± 1,4	15 ± 4,2	14 ± 2,8
P5	12 ± 0	12 ± 0	27 ± 4,2	28 ± 2,8	12 ± 0	14 ± 5,7	30 ± 0	25 ± 1,4	12 ± 0	14 ± 2,8
P ATCC	21 ± 4,2	19 ± 1,4	15 ± 4,2	18 ± 0	24 ± 0	18 ± 0,4	15 ± 4,2	18 ± 1,0	09 ± 4,2	16 ± 2,8
Cepas	Nor	Nor+E	Amp	Amp+E	Cip	Cip+E	Amo	Amo+E	Nit	Nit+E
E1	22 ± 11,3	27 ± 4,2	24 ± 0	26 ± 2,8	24 ± 0	28 ± 11,3	24 ± 0	25 ± 1,4	07 ± 0,7	10 ± 5,7

E2	30 ± 0	31 ± 1,0	24 ± 0	24 ± 0	27 ± 4,2	30 ± 0	24 ± 0	20 ± 3,2	09 ± 3,5	09 ± 3,5
E3	21 ± 4,2	22 ± 2,8	06 ± 4,2	09 ± 4,2	21 ± 4,2	23 ± 2,1	06 ± 4,2	10 ± 5,7	06 ± 0	07 ± 1,4
E4	27 ± 4,2	27 ± 4,2	21 ± 4,2	25 ± 1,4	21 ± 12,7	20 ± 2,8	21 ± 4,2	21 ± 4,2	08 ± 2,8	09 ± 4,2
E5	21 ± 4,2	25 ± 7,0	24 ± 0	23 ± 1,0	15 ± 4,2	20 ± 5,7	24 ± 0	24 ± 0	06 ± 0	10 ± 5,1
E ATCC	24 ± 0	25 ± 7,0	24 ± 0	24 ± 0	21 ± 4,2	22 ± 3,8	24 ± 0	24 ± 0	06 ± 0	10 ± 1,0

Nor: Norfloxacino; Amp: Ampicilina; Cip: Ciprofloxacino; Amo: Amoxicilina; Nit: Nitrofurantoína; E: Extrato; Sinergismo; Antagonismo; Indiferente. Valores apresentados em média ± desvio padrão. Fonte (Os autores)

4 DISCUSSÃO

Por meio das análises fitoquímicas obtém-se informações relevantes sobre a presença de metabólitos secundários na planta, isso é importante, pois, conferem proteção a mesma contra ataques de insetos e herbívoros, radiação ultravioleta e doenças. Além disso, oferecem benefícios a saúde humana, pois apresentam atividades biológicas (19).

A presença dos metabólitos secundários pode ser confirmada através de técnicas convencionais como cromatografia de camada delgada e espectroscopia, porém a utilização de técnicas hifenadas que refere-se ao acoplamento entre duas ou mais técnicas analíticas como a cromatografia líquida de alta eficiência e a cromatografia gasosa, traz informações adicionais sobre a estrutura química dos componentes da amostra, funcionando como detectores, com o intuito de obter uma ferramenta de análise mais eficiente e rápida do que as técnicas convencionais (20).

De acordo com a tabela 01, apesar de não se ter detectado a presença de esteróides, estudo anterior identificou esse metabólito em sementes de urucum (21). Justifica-se esta diferença na concentração dos metabólitos secundários que, apesar de ser controlada geneticamente, pode existir variações nos tecidos vegetais em consequência da idade e do tamanho da planta, da parte coletada, local de coleta, sazonalidade (22), fatores ambientais bem como interações com insetos e predadores (23).

Como já citada anteriormente à resistência bacteriana gera uma sobrecarga para os sistemas de saúde colocando em risco a segurança do paciente, pois prolonga o tempo de internação e consequentemente os custos com tratamento, podendo ser causa de morbidade e mortalidade (24). Sendo assim nosso estudo visa avaliar a presença de metabólitos secundários que possuem atividade antimicrobiana na *B. orellana* que possam de certa maneira apresentar ação sinérgica e/ou potencializarem a ação dos antimicrobianos utilizados na clínica, planta esta utilizada para fins culinários e etnobotânicos.

O perfil de susceptibilidade dos isolados clínicos ao extrato hidroalcoólico de *B. orellana* variou entre os isolados de diferentes espécies e até mesmo na mesma espécie. Este dado pode ser

justificado pela variabilidade genética de cada cepa, conforme descrito por alguns autores (25) ao relatar que a variabilidade genética entre isolados da mesma espécie tem sido apontada como um dos fatores determinantes para as variações no perfil de suscetibilidade. Neste estudo optou-se pela utilização de isolados clínicos para se fazer essa avaliação, pois os mesmos correspondem as cepas circulantes na comunidade, ao invés de se utilizar cepas ATCC que são adquiridas comercialmente. Um estudo onde se fez a análise da produção de biofilme por isolados clínicos de *P. a* de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica demonstrou que a maior detecção da produção de biofilmes foi por isolados clínicos em comparação com cepas ATCC utilizadas (26). Estudos anteriores publicados pelo nosso grupo têm avaliado com sucesso os efeitos de plantas medicinais sobre esses isolados clínicos.

As cepas de *P. aeruginosa* apresentaram maior sensibilidade ao extrato das sementes de *B. orellana*, quando comparadas a (*S. aureus* e *E. coli*). Embora *E. coli* sendo Gram negativa não apresentasse sensibilidade, isso possivelmente pode ser em relação as características desse grupo de bactéria, por apresentar dupla membrana formando um envelope complexo, sendo responsável pela menor sensibilidade deste microorganismo frente ao extrato vegetal, que dificulta a entrada de agentes antimicrobianos ou pelas concentrações utilizadas do extrato (27).

Outro estudo sobre a atividade antimicrobiana e anti-inflamatória de produtos naturais sobre patógenos respiratórios demonstrou através do método de microdiluição que o extrato hidroalcoólico de *B. orellana* apresenta atividade frente a todos os patógenos testados incluindo *P. aeruginosa* e *S. aureus*, com taxas de redução de 95% sob o biofilme formado por *P. aeruginosa* e de 93% sob o biofilme formado por *S. aureus* ambos na concentração de 64 mg/ml (28).

A avaliação da interação do extrato hidroalcoólico da semente de *Bixa orellana* se deu através da medida dos halos pela da técnica de difusão em meio sólido utilizando discos de papel filtro.

O estudo para avaliar a interação do extrato de *B. orellana* com fármacos antimicrobianos de uso clínico se faz necessário uma vez que, as plantas medicinais são utilizadas pela população em geral, porém sem nenhuma comprovação de suas atividades farmacológicas. O uso da combinação do extrato de plantas com antimicrobianos pode promover uma redução da dose mínima necessária para a eficácia dos antimicrobianos, isso é interessante, pois pode reduzir a chance de efeitos colaterais, bem como reduzir o custo dos tratamentos. Por isso, este estudo representa uma alternativa terapêutica no combate de bactérias multirresistentes emergentes (29) .

Um estudo semelhante ao nosso, avaliou a interação do extrato hidroalcoólico de *B. orellana* com antimicrobianos e observou que à presença de atividade do extrato frente a bactéria Gram positivas (*S. aureus*) e ausência de atividade frente às bactérias Gram negativas (*E. coli* e *P. aeruginosa*)

onde relatam maior sensibilidade do primeiro frente aos metabólitos vegetais corroborando com nosso estudo (30).

Os testes realizados mostraram que *S. aureus* apresentou-se mais sensível quando usado os antimicrobianos ampicilina e amoxicilina em conjunto com o extrato sendo identificados halos de inibição que oscilaram entre 12 e 36 mm, e menos sensível frente *E. Coli*.

Esses antimicrobianos foram escolhidos pois são frequentemente utilizados na clínica médica, o uso repetido e inadequado dos mesmos é a principal causa do aumento das bactérias resistentes (31). Norfloxacino e Ciprofloxacino pertencem a classe das quinolonas de 2^a geração, são utilizadas em infecção urinária (cistite e pielonefrite) e prostatite; ampicilina e amoxicilina pertencem a classe dos β- Lactâmicos sendo ampicilina, utilizada no tratamento de bronquites, endocardites, gonorreia, meningites, pneumonia, a amoxicilina utilizada no tratamento de uma série de infecções bacterianas das vias respiratórias e também como parte do esquema de tratamento contra infecções causadas pela famosa bactéria *H. pylor*. Nitrofurantoína classe dos nitrofuranos é utilizada no tratamento de infecção urinária.

O extrato hidroalcoólico de *Bixa orellana* apresenta efeito sinérgico, sendo justificado pelos diversos metabólitos secundários produzidos pela planta e já descrito neste trabalho, que quando isolados ou em conjunto apresentou perfil de inibição de crescimento (32).

As sementes de *Bixa orellana* é muito utilizada na culinária e para fins dermatológicos, por isso é necessário uma observação pois quando utilizada em associação com antimicrobianos de uso clínico pode potencializar o efeito dos mesmos.

5 CONCLUSÃO

Considerando os resultados obtidos neste estudo, o extrato hidroalcoólico das sementes de *Bixa orellana* apresenta atividade antimicrobiana sobre os isolados clínicos, além disso interage com antimicrobianos de uso clínico causando efeito sinérgico melhorando assim a atividade desses antimicrobianos. Esses dados juntos apontam a *Bixa orellana* como uma planta promissora para o desenvolvimento de novos produtos com atividade antimicrobiana, porém o uso concomitante de produtos vegetais e medicamentos convencionais merece um olhar muito cuidadoso, visto que à possibilidade de interferir no tratamento de doenças de etiologia bacteriana.

AGRADECIMENTOS

Ao Laboratório de Microbiologia das Faculdades Santo Agostinho, pelo apoio à pesquisa realizada.

REFERÊNCIAS

WHO. World Health Organization. Antimicrobial resistance: global report on surveillance. WHO Library; p.1-256, 2014.

NEGROMOTE GRP, NASCIMENTO JS, BRÍGIDO JVC, CARVALHO AMC, FARIAS RLGP. Estudo de variáveis envolvidas em infecção do trato urinário nosocomiais em hospital universitário. Rev. Soc. Bras. Clin. End. 13 (2): 90-93, 2015.

KOCH CR, RIBEIRO JC, SCHNOR H, ZIMMERMANN B S, MULLER F M, AGOSTIN J D, MACHADO V, ZHANG L. Resistência antimicrobiana dos uropatógenos em pacientes ambulatoriais. Rev. da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical. 41(3): 277-281, 2008.

SANTANA TCFS, PEREIRA EMM, MONTEIRO SG, CARMO MS, TURRI RJG, FIGUEIREDO PMS. Prevalência e resistência bacteriana aos agentes antimicrobianos de primeira escolha nas infecções do trato urinário no município de São Luis-MA. Rev. de Patologia Tropical. 41 (4): 409-418, 2012.

OPAS/OMS. Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. OPAS/OMS; 2017. Disponível em: <https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357:oms-publica-lista-de-bacterias-para-as-quais-se-necessitam-novos-antibioticos-urgentemente&Itemid=812>. Acesso em: 04/06/18.

COUTINHO HDM, COSTA JGM, FALCÃO-SILVA VS, SIQUEIRA- JÚNIOR JP, LIMA EO. Fruits to potentiate the antibiotic activity: the effect of Eugenia uniflora and Eugenia jambolanum L.agains MRSA. Rev. Acta Aliment. 41 (1): 67-72, 2012.

MATIAS EFF, SANTOS FAV, SILVA JMFL, SOUZA CES, TINTINO SR, GUEDES GMM, MEDEIROS CR, BRAGA MFBM, ALMEIDA TS, COSTA JGM et al. Screening the in vitro modulation of antibiotic activity of the extract sand fractions of Ocimum gratissimum L. Rev. Afr J Microbiol Res. 6 (9): 1902-7, 2012. Doi:10.5897/AJMR11.652.

MONTANARI CA, BOLZANI VS. Planejamento racional de fármacos baseado em produtos naturais. Rev. Quim Nova. 24 (1): 105-111, 2000.

NETO GAL, KAFFASHI S, LUIZ WT, FERREIRA WR, DIAS DA SILVA Y SA, PAZIN GV, VIOLANTE IMP. Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. Rev. Bras Pl Med. 17 (4): 1069-1077, 2015.

CAPELLA SO, TILLMANN MT, FÉLIX AOC, FONTOURA EG, FERNANDES CG, FREITAG RA, SANTOS MAZ, FÉLIX SR, NOBRE MO. Potencial cicatrizial da Bixa orellana L. em feridas cutâneas: estudo em modelo experimental. Rev. Arq Bras Med Vet Zootec. 68 (1): 104-112, 2016.

LIMA RJC, MORENO AJD, CASTRO SFL, GONÇALVES JRC, OLIVEIRA AB, SASAKI JM, FREIRE PTC. Taninos hidrolisáveis em Bixa orellana L. Rev. Quím Nova. 29 (3): 507-509, 2006.

LIMA LRP, OLIVEIRA TT, NAGEM TJ, PACHECO S. Efeito de flavonóides e de corantes do urucum sobre a hiperlipidemia induzida em coelhos. *Rev. RBAC.* 42 (1): 69-74, 2010.

COSTA CK, SILVA CB, LORDELLO ALL, ZANIN SMW, DIAS JFG, MIGUEL MD, MIGUEL OG. Identificação de δ tocotrienol e de ácidos graxos no óleo fixo de urucum (*Bixa orellana* Linné). *Rev. Bras PI Med.* 15 (4): 508-512, 2013.

SILVA DM. Efeito de extratos vegetais e antibióticos sobre *Staphylococcus aureus* de origem bovina. [Dissertação]. Viçosa. Minas Gerais, 2012.

SILVA NLA, MIRANDA FAA, CONCEIÇÃO GMDA. Triagem Fitoquímica de Plantas de Cerrado, da Área de Proteção Ambiental Municipal do Inhamum, Caxias, Maranhão. *Rev. Scientia Plena.* 6 (2): 025-402, 2010.

PEREIRA NG, RODRIGUES J, VIEIRA L, TEOFILO K, FIGUEIREDO FJB, DIAS-SOUZA MV. Antimicrobial Potential of *Passiflora alata* and *Piper methysticum* hydroalcoholic extracts, Phytotherapics of Anxiolytic-like Activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Sciences.* 2. 31-33, 2015.

BAUER AW, KIRBY WM, SHERRIS JC, TURCK M. Antibiotic Susceptibility Testing by a Standardized Single Disk Method. *American Journal of Clinical Pathology.* 45 (4): 493–496, 1966.

DIAS-SOUZA MV, ANDRADE S, AGUIAR AP, MONTEIRO AS. Evaluation of Antimicrobial and Anti-biofilm activities of *Anacardium occidentale* stem bark extract. *Journal of Natural Products.* 26 198-205, 2013.

GONÇALVES APS, RENATO AL. Identificação das classes de metabólitos secundários do extrato etanólico de *Piper tuberculatum* JACQ. *Journal of Basic Education Technical and Technological.* 3 (2): 100-109, 2016.

Jessyca Bandeira Corrêa , Fernanda Naimann Bernardi , Ilaine Teresinha Seibel Gehrke. TÉCNICAS CROMATOGRÁFICAS COMBINADAS PARA INVESTIGAÇÃO DE MOLÉCULAS BIOATIVAS COM POTENCIAL BIOTECNOLÓGICO. XXI Jornada de Pesquisa., Universidade Regional do Noroeste do Estado do Rio Grande do Sul (UNIJUÍ) 2016.

COELHO AMSP, SILVA GA, VIEIRA OMC, CHAVASCO, J.K. Atividade antimicrobiana de *Bixa orellana* L. (Urucum). *Rev. Lecta.* 21 (1/2): 47-54, 2003.

BLANK, A. F et al. Influence of season, harvest time and drying on Java citronella (*Cymbopogon winterianus* Jowitt) volatile oil. *Brazilian Journal of Pharmacognosy* 17(4): 557-564, 2007.

FIGUEIREDO, A. S. G. Efeito da sazonalidade no perfil químico e na atividade antioxidante de *Baccharis dracunculifolia* (Asteraceae) e ação modulatória desta planta sobre o metabolismo oxidativo de neutrófilos. 2010. 96f. Dissertação (Mestrado). Faculdades de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

PAIM, R. S. P.; LORENZINI, E. Estratégias para prevenção da resistência bacteriana: contribuições para a segurança do paciente. *Rev. Cuid. v.* 5, n. 2, p. 757-64, 2014.

LIMA, Jailton Lobo da Costa et al . Análise da produção de biofilme por isolados clínicos de *Pseudomonas aeruginosa* de pacientes com pneumonia associada à ventilação mecânica. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo , v. 29, n. 3, p. 310-316, Sept. 2017. Available from <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103507X2017000300310&lng=en&nrm=iso>. access on 15 June 2018. Epub Sep 04, 2017. <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20170039>.

Eller Sarah Carobini Werner de Souza et al. Avaliação antimicrobiana de extratos vegetais e possível interação farmacológica in vitro. Rev Ciênc Farm Básica Apl., 36(1):131-136 ISSN 1808-4532, 2015.

SILVA NCC. Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas. [Dissertação]. Botucatu: Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, São Paulo, 2010.

GONÇALVES AL. Estudo da atividade antimicrobiana de algumas árvores medicinais nativas com potencial de conservação/recuperação de florestas tropicais. [Tese]. Rio Claro: Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista. São Paulo. 2007

Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Manual prático de dispensação. Manual de orientação ao farmacêutico: aspectos legais da dispensação. ANVISA, 2017.

ROJAS JJ, OCHOA VJ, OCAMPO SA, MUÑOZ JF. Screening for antimicrobial activity of ten medicinal plants used in Colombian folkloric medicine: a possible alternative in the treatment of non-nosocomial infections. BMC Complementary Alternative Medicine, v. 17, p. 6-12, 2006.