

AÇÃO DO EXTRATO HIDROALCOÓLICO DE *Alternanthera brasiliana* (L.) O. KUNT., (AMARANTHACEAE) SOBRE A ATIVIDADE DE ANTIMICROBIANOS UTILIZADOS NA TERAPÊUTICADieison de Araújo¹; Sideney Becker Onofre².**RESUMO**

A utilização de produtos naturais na medicina popular é milenar e persiste até os dias atuais. Entretanto, a ideia de que estes produtos são isentos de toxicidade torna o uso de medicamentos fitoterápicos cada vez maior e indiscriminado. O objetivo do presente trabalho foi investigar a interferência do extrato hidroalcoólico de *Alternanthera brasiliana* sobre o efeito de antibióticos disponíveis na rede básica de saúde pública. A pesquisa realizada foi do tipo descritiva - exploratória com abordagem quantitativa. Os ensaios foram realizados com 14 antibióticos em associação com o extrato de *A. brasiliana* sobre as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* através do método de difusão em meios sólido utilizando discos comerciais contendo volumes padronizados de antibióticos. Observou-se o desenvolvimento de halos de inibição do crescimento bacteriano quando da aplicação de discos de antibióticos isolados e em combinação com o extrato hidroalcoólico. Estas constatações mostraram interferência do extrato sobre a atividade dos antibióticos ensaiados. Os resultados evidenciaram que o uso de produtos derivados de plantas pode em algumas situações interferir sobre a efetividade de antibióticos de uso no tratamento clínico.

Palavras-chave: *Alternanthera brasiliana*; antimicrobianos; interferência; extrato hidroalcoólico.

ACTION OF THE HYDROALCOHOLIC EXTRACT OF *Alternanthera brasiliana* (L.) O. KUNT. (AMARANTHACEAE) ON THE ACTIVITY OF THERAPEUTIC ANTIMICROBIAL**ABSTRACT**

The use of natural products in popular medicine is ancient and persists nowadays. However, due to the idea that these products are devoid of toxicity they are widely and indiscriminately used. This study aimed to evaluate the interference of the hydroalcoholic extract of *Alternanthera brasiliana* on the effect of antibiotics available at the public health services. The assays were carried out with 14 antibiotics in association with the extract of *A. brasiliana* on *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* bacteria. The method of diffusion in solid medium using standardized commercial discs containing standard volumes of antibiotics was employed. It was observed the development of halos of bacterial growth inhibition with the application of discs of antibiotics alone and in combination with the hydroalcoholic extract. The results showed interference of the extract with the activity of tested antibiotics. These results showed that the use of plants by-products may, in some instances, interfere with the effectiveness of clinically used antibiotics.

Keywords: *Alternanthera brasiliana*; antimicrobial; interference; hydroalcoholic extract.

¹ Biomédico - Laboratório de Microbiologia do Curso de Biomedicina da Universidade Paranaense - UNIPAR - Campus de Francisco Beltrão - PR - E-mail: dieisondc@hotmail.com.

² Biólogo, Professor Titular da Universidade Paranaense - UNIPAR - Campus de Francisco Beltrão - PR. - E-mail: sideney@unipar.br.

INTRODUÇÃO

A utilização de plantas com fins medicinais, para tratamento, cura e prevenção de doenças, é uma das mais antigas formas de prática medicinal da humanidade. No início da década de 1990, a Organização Mundial de Saúde (OMS) divulgou que 65-80% da população dos países em desenvolvimento dependiam das plantas medicinais como única forma de acesso aos cuidados básicos de saúde (1).

A resistência a drogas de patógenos humanos e animais é um dos casos mais bem documentados de evolução biológica e um sério problema tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento (2). Atualmente, o problema da resistência aos antimicrobianos tornou-se mais grave devido às dificuldades para a descoberta e o lançamento de novos antimicrobianos no mercado, pois com o uso da metodologia tradicional de triagens, a partir de fungos e bactérias está se tornando cada vez mais escassos e mais caros (2). O consumo descontrolado de antibióticos em todo o mundo tem resultado na resistência de populações bacterianas, causando assim um sério problema de saúde pública. Estudos relatam (2), o perigo do retorno a uma era pré-antibiótico, particularmente considerando que nenhuma nova classe de antibiótico foi descoberta nos últimos anos, apesar das intensas pesquisas das indústrias farmacêuticas. Em vista do presente cenário, a busca por novas substâncias antimicrobianas a partir de fontes naturais, incluindo plantas, tem ganhado importância nas companhias farmacêuticas. Estima-se que são necessários mais de 10 anos, a um custo superior a 200 milhões de dólares, para que um antimicrobiano esteja à disposição da medicina (2).

Uma das alternativas usadas pelas indústrias farmacêuticas tem sido a modificação química da estrutura dos antimicrobianos já existentes, na tentativa de torná-los mais eficientes ou de recuperar a atividade prejudicada pelos mecanismos bacterianos de resistência (2, 3).

No passado, a fitoterapia era mais adotada pela população carente da área rural ou urbana, devido à fácil disponibilidade e menores custos. Atualmente, o uso de plantas como uma fonte de antimicrobianos é predominante em países em desenvolvimento como uma solução alternativa para problemas de saúde e está bem estabelecido em algumas

culturas e tradições, especialmente na Ásia, América Latina e África (2, 3).

Por causa do aumento no interesse por produtos naturais, o uso de plantas medicinais tornou-se mais ou menos geral. Muitas destas plantas não têm sido estudadas e podem ser avaliadas quanto à ação antimicrobiana, em contraste com plantas, que já foram exaustivamente estudadas (4).

As plantas com propriedades terapêuticas utilizadas no cuidado de saúde tradicional constituem uma importante fonte de novos compostos biologicamente ativos. Elas aparecem como parte do cuidado tradicional de saúde em muitas partes do mundo ao longo de décadas e têm despertado o interesse de vários pesquisadores (5). Na medicina popular, as plantas são utilizadas concomitantemente ao uso de medicamentos convencionais (1).

Neste uso associado, as plantas medicinais e/ou seus subprodutos podem atuar inibindo ou intensificando o efeito terapêutico dos medicamentos convencionais, bem como não interferir na resposta esperada (6). Tal uso associativo, plantas ou seus subprodutos junto ao uso de medicamentos convencionais, colocam o paciente muitas vezes em risco, já que pode desencadear alterações fisiológicas decorrente de mecanismo ou do modo de ação de cada metabólito. Ainda, tal prática pode dificultar o diagnóstico clínico ao considerar que o próprio usuário não avalia a importância do repasse da informação ao serviço de saúde no momento do atendimento (7).

O uso de extratos de plantas com propriedades antimicrobianas tem importante significado em tratamentos terapêuticos (8,9). Uma dessas plantas é a *Alternanthera brasiliana* (Amaranthaceae) uma planta herbácea de ocorrência em ecossistemas com fisionomias campestres.

A *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (Amaranthaceae), conhecida popularmente no Brasil como “penicilina” e “perpétua do mato”, tem sido utilizada na região sul do Brasil pelas suas propriedades analgésicas e antiinflamatórias (10). Quanto aos estudos farmacológicos, a atividade analgésica foi avaliada por Macedo et al. (11), a atividade antiedematogênica por Delaporte et al. (12), e a atividade antiproliferativa de linfócitos por Brochado et al. (13). As folhas de *A. brasiliana* foram analisadas morfoanatomicamente por Delaporte et al. (14) e quimicamente por Macedo et al. (11), Brochado et al. (13)

objetivando, respectivamente, o controle de qualidade e a identificação dos compostos químicos presentes nesta espécie.

Brochado et al. (13) também analisaram o extrato bruto de *A. brasiliana* quanto a sua atividade antimicrobiana frente a cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538 e ATCC 9144) e *S. aureus* de isolados hospitalares (metilicina resistentes e não resistentes) e o extrato mostrou uma atividade bastante semelhante ao cloridrato de tetraciclina utilizado como padrão. Extratos de *Alternanthera sp.* mostraram também atividade antiviral, sendo que a espécie *A. brasiliana* apresentou, in vitro, inibição do HIV, além do vírus do herpes simples (15).

Além da atividade apregoada a esta planta, Mazzini; Faria (16) determinaram a atividade antifúngica do extrato etanólico de *Alternanthera sp.*, o qual inibiu o crescimento de *Rhizoctonia sp.*, *Alternaria sp.*, *Penicillium chrysogenum*, *Candida albicans* e *Aspergillus niger*.

Trabalho realizado por Jandrey (17) objetivando avaliar a atividade antimicrobiana do extrato etanólico obtido de *Alternanthera brasiliana* (L.) O. Kunt., (Amaranthaceae) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC-25923, *Escherichia coli* ATCC-25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC-9027, concluiu que os extratos foram capazes de inibir o crescimento das bactérias patogênicas *E. coli*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*, mostrando uma concentração inibitória mínima (CIM) para o extrato polar de 33,22 mg/L para *E. coli* e de 66,25 mg/L para *S. aureus* e *P. aeruginosa*, já o extrato apolar apresentou uma CIM de 55,5 mg/L para *E. coli* e 22,50 mg/L para *S. aureus* e *P. aeruginosa*.

Tendo em foco tais evidências, torna-se importante o estudo detalhado das interações medicamentosas entre compostos vegetais e fármacos sintéticos. Ainda que se respeitem os critérios de segurança, o usuário leigo pode-se deparar com uma reação nociva classificada como não-intencional derivada principalmente de terapias profiláticas ou disfunções fisiológicas. Além disso, plantas aparentemente não nocivas e utilizadas como complementos medicamentosos podem ser prejudiciais ao tratamento caso haja incompatibilidade de mecanismos de ação ou outra reação desconhecida. Esse perigo ocorre principalmente quando as pessoas conciliam o uso de medicação prescrita pelo médico com os chás medicinais, sem terem conhecimentos

prévios e de fonte segura sobre a interação desses fármacos.

Levando em consideração esse contexto, e tendo em vista a importância da *Alternanthera brasiliana* é que este trabalho foi desenvolvido, com o intuito de verificar a possível ação do extrato hidroalcoólico obtido da *A. brasiliana* sobre a atividade antimicrobiana de antibióticos utilizados na terapêutica clínica.

MATERIAL E MÉTODOS

MATERIAL BOTÂNICO

A planta estudada foi a *Alternanthera brasiliana* coletada em residências da região Sudoeste do Estado do Paraná, durante o mês de março de 2008. A escolha teve como critério a ampla utilização desta planta na medicina popular em toda a região Sudoeste do Paraná. A exsicata contendo o material botânico foi identificado e armazenado no Laboratório de Botânica da Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão – PR, com número 38A.

MICROORGANISMOS

Foram utilizados como microrganismos cepas testes de *Staphylococcus aureus* (ATCC-25923) e *Escherichia coli* (ATCC-25922). Para isso foram preparadas suspensões das cepas testes em solução salina (NaCl a 0,85% p/v), as quais foram padronizadas de acordo com o tubo 0,5 da escala Mc Farland correspondendo à concentração de aproximadamente 108 Unidades Formadoras de Colônia - (UFC/mL).

OBTENÇÃO DOS EXTRATOS

Para a obtenção do extrato, foi realizada a triagem e a secagem do material botânico em temperatura de 45°C até a obtenção de peso constante. Trinta gramas do material seco e triturado foram adicionados a 100 mL de etanol 70 % e mantido em repouso por 24 horas, posteriormente foi filtrado e concentrado em capela de exaustão por 96 horas em temperatura ambiente. Após a obtenção do extrato concentrado, foram realizadas diluições para se obter uma concentração equivalente a 66,25 mg/L recomendado por Jandrey (17), que indicou uma concentração inibitória mínima

(CIM) de 66,25 mg/L para o extrato hidroalcoólico, utilizando amostras da mesma planta, condições e as mesmas cepas deste estudo.

ANTIBIÓTICOS

Foram avaliados 14 antibióticos, sendo Inibidores de síntese da parede celular: Amoxicilina 10 µg (AMO), Ampicilina 10 µg (AMP), Ceftazidima 30 µg (CAZ), Cefalotina 30 µg (CFL), Cefoxitina 30 µg (CFO), Ceftriaxona 30 µg (CRO), Cefotaxima 30 µg (CTX), Cefepime 30 µg (CPM), Inibidores da síntese protéica: Amicacina 30µg (AMI), Gentamicina 10 µg (GEN), Tetraciclina 30 µg (TET), Clorafenicol 30 µg (CLO), Inibidores da transcrição e replicação do DNA: Ciprofloxacina 5µg (CIP) e Inibidores da síntese de RNA: Rifampicina 5µg (RIF). As concentrações contidas nos discos de antibióticos são concentrações padrões determinadas pelo CLSI (18). Esses foram selecionados para inclusão no estudo tomando como base sua disponibilidade no Laboratório de Microbiologia e a sua utilização na rede básica de saúde. O estudo de observação de sensibilidade das cepas bacterianas frente aos antibióticos foi realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando-se discos de papel de filtro (Newprov®) (8).

ESTUDO DA INTERFERÊNCIA DO EXTRATO SOBRE O EFEITO DE ANTIBIÓTICOS

O estudo de observação de sensibilidade bacteriana frente aos antibióticos foi realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando-se discos de papel de filtro (Newprov®) (8).

Os discos contendo os antibióticos nas suas respectivas concentrações foram saturados no extrato, sendo em seguida colocados em placas de Petri estéreis contendo ágar Mueller-Hinton inoculado com as suspensões bacterianas, com o auxílio de um *swab*, posteriormente essas placas foram incubadas a 37°C, por 24 horas. Após a incubação, foi observada a interferência da CIM do extrato sobre o efeito dos antibióticos sobre as cepas bacterianas ensaiadas. Considerou-se como efeito sinérgico, quando da ocorrência de halo de inibição do crescimento microbiano formado pela aplicação combinada do extrato hidroalcoólico (EH) mais o antibiótico (AB) com

diâmetro \geq que 2,0 mm, quando comparado com o halo de inibição formado pela ação do AB isoladamente. Essa metodologia seguiu a recomendação de Cleeland e Squires (19).

Quando da formação de halo de inibição decorrente da ação combinada AB e EH de menor diâmetro daquele desenvolvido pela ação isolada do AB considerou-se efeito antagônico. Foi considerado como efeito indiferente, quando da observação do halo de inibição conseqüente à aplicação combinada AB e EH com diâmetro igual àquele, conseqüente da aplicação isolada do AB (19). Todos os ensaios foram realizados em triplicatas e os resultados aqui expostos foram obtidos através da média dos resultados dos três ensaios paralelos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados referentes à sensibilidade das cepas bacterianas frente à ação isolada dos antibióticos e a interferência do extrato hidroalcoólico sobre a ação antibacteriana de antibióticos são mostrados na Tabela 1.

Em análise dos resultados obtidos do primeiro estudo, observou-se que a sensibilidade das cepas frente à ação isolada dos antibióticos em ambas as bactérias; Gram positiva (*S. aureus*) e a bactéria Gram negativa (*E. coli*) mostraram-se sensíveis a todos antibióticos ensaiados, apresentando halos de inibição com diâmetros oscilando entre 19,09±4,82 a 31,43±4,47 mm para *S. aureus* e de 10,33±4,87 a 32,87±5,67 mm para *E. coli*. Esses resultados estão de acordo com a CLSI (18).

No segundo estudo foram analisadas as aplicações combinadas do extrato hidroalcoólico com os antibióticos isolados e observou-se que em algumas interações, houve a ocorrência de interferência do extrato sobre o poder antibacteriano dos antibióticos.

Esta interferência ocorreu sobre as duas cepas avaliadas mostrando variados graus de susceptibilidade.

A ampicilina foi o antibiótico que sofreu maior interferência do extrato hidroalcoólico, sendo observado uma interferência sinérgica sobre a cepa de *E. coli* e antagônica para *S. aureus*.

A amoxicilina foi o único antibiótico que teve a sua atividade inibida sobre as duas cepas avaliadas, verificando-se assim, um efeito antagônico do extrato sobre essa molécula.

Tabela 1 - Interferência do extrato hidroalcoólico de *Alternanthera brasiliana* sobre a ação antibacteriana de antibióticos utilizados na clínica.

| Aplicação Combinada | Microrganismos | | | |
|--|-----------------|----------------|-----------------|------------------|
| | HA ₁ | <i>E. coli</i> | HA ₂ | <i>S. aureus</i> |
| Inibidores de síntese parede celular | | | | |
| <i>A. brasiliana</i> + Amoxicilina | 22,23±3,12 | 12±3,24(↓) | 28,76±6,76 | 16±3,89(↓) |
| <i>A. brasiliana</i> + Ampicilina | 20,12±1,22 | 25±1,53(↑) | 27,34±3,22 | 20±2,17(↓) |
| <i>A. brasiliana</i> + Cefoxitina | 23,32±3,20 | 21±2,65(*) | 29,64±2,18 | 34±2,33(↑) |
| <i>A. brasiliana</i> + Cefalotina | 15,56±1,90 | 10±2,09(↓) | 29,32±4,67 | 30±4,22(*) |
| <i>A. brasiliana</i> + Ceftazidima | 32,87±5,67 | 32±1,08(*) | 20,55±2,98 | 40±7,75(↑) |
| <i>A. brasiliana</i> + Cefepime | 29,65±5,98 | 30±2,87(*) | 29,98±1,78 | 38±4,33(↑) |
| <i>A. brasiliana</i> + Cefotaxima | 29,05±4,45 | 31±4,76(*) | 31,43±4,47 | 41±5,32(↑) |
| <i>A. brasiliana</i> + Ceftriaxona | 29,49±2,98 | 27±2,58(*) | 22,65±3,21 | 31±6,54(↑) |
| Inibidores da síntese protéica | | | | |
| <i>A. brasiliana</i> + Amicacina | 19,12±0,56 | 17±2,98(*) | 26,44±2,87 | 28±2,45(*) |
| <i>A. brasiliana</i> + Cloranfenicol | 21,32±2,89 | 20±2,23(*) | 19,31±3,28 | 30±3,89(↑) |
| <i>A. brasiliana</i> + Gentamicina | 26,90±1,78 | 26±1,49(*) | 19,09±4,82 | 32±3,48(↑) |
| <i>A. brasiliana</i> + Tetraciclina | 12,23±2,05 | 10±2,89(*) | 24,39±4,76 | 25±4,68(*) |
| Inibidores da transcrição e replicação do DNA | | | | |
| <i>A. brasiliana</i> + Ciprofloxacina | 30,66±3,89 | 33±1,33(*) | 30,51±6,83 | 30±5,75(*) |
| Inibidores da síntese de RNA | | | | |
| <i>A. brasiliana</i> + Rifampicina | 10,33±4,87 | 19±3,76(↑) | 26,04±2,75 | 25±2,84(*) |

(↑): efeito sinérgico; (↓): efeito antagônico; (*): efeito indiferente

HA₁ - Halo obtido com ação isolada dos antibióticos sobre *E. coli*HA₂ - Halo obtido com ação isolada dos antibióticos sobre *S. aureus*

A ampicilina e a rifampicina foram as únicas que mostraram um comportamento sinérgico sobre a cepa de *E. coli*. Sobre a cepa de *S. aureus*, a cefoxitina, cefepime, cefotaxima, ceftazidima, ceftriaxona, cloranfenicol e a gentamicina potencializaram a ação do antibiótico, o que não foi visto sobre a bactéria *E. coli*, onde sobre ela as alterações foram antagônicas ou indiferentes.

A amicacina, ciprofloxacina e tetraciclina foram antibióticos que os seus efeitos não foram alterados quando avaliadas sobre as duas cepas testadas. De uma forma geral, a característica da interferência exercida pelo extrato sobre a ação dos antibióticos variou de acordo com o tipo do antibiótico, do extrato testado em associação, e tipo de cepa bacteriana ensaiada.

Os resultados aqui obtidos vêm contribuir com as informações sobre a interferência de

metabólitos produzidos por plantas, sobre a atividade antimicrobiana de antibióticos utilizados na clínica médica. Além disso, os resultados obtidos coincidem com os resultados obtidos por Nogueira (20) que comprovou que o óleo essencial de *Plectranthus amboinicus* mostrou em algumas interações, um efeito sinérgico sobre a atividade dos antibióticos amicacina, ampicilina e cloranfenicol, sendo que

tal efeito foi observado principalmente na interação sobre *S. epidermidis*, já Costa et al., (21), destacam, o efeito sinérgico exercido pelo óleo essencial de *Lippia sidoides* sobre cefalotina na interação com *S. aureus*. Nas interações envolvendo as cepas Gram negativas, esse óleo essencial, na maioria das interações, apresentou efeito sinérgico ou antagônico à atividade dos antibióticos.

De acordo com Matos (22), avaliando o óleo essencial de *Eucalyptus citriodora* verificou que este óleo apresentou sinergismo quando associado a ampicilina, cloranfenicol e tetraciclina frente *Staphylococcus epidermidis*. Com relação a *S. aureus*, houve diminuição da atividade inibitória de ampicilina, cloranfenicol e gentamicina. A tetraciclina, quando aplicado em combinação com o óleo essencial de *E. citriodora* evidenciou sinergismo nas interações com todas as bactérias testadas. Resultados semelhantes foram obtidos por Oliveira et al., (23), onde avaliaram a ação de óleos essenciais obtidos de diversas plantas utilizadas na medicina popular no tratamento de doenças dermatológicas infecciosas sobre a atividade de antibióticos utilizados na clínica e de acordo com os resultados, obtidos, observa-se que todos os óleos essenciais analisados apresentaram capacidade de exercer uma maior ou menor ação interferente sobre a atividade antibacteriana dos antibióticos ensaiados, seja através de um efeito antagônico ou sinérgico. Esta

interferência foi observada principalmente nos ensaios envolvendo as cepas de *S. aureus* e *S. epidermidis*, a *P. aeruginosa* foi o microrganismo menos sensível ao uso combinado dos antibióticos e óleos essenciais.

Com os resultados obtidos, pode-se perceber os possíveis efeitos que o extrato avaliado pode promover quando associado aos fármacos testados, enfatizando a importância de conscientização da equipe de profissionais envolvidos na prescrição, dispensação e administração dos medicamentos e o que o ditado popular “produto natural não faz mal” deve ser modificado. Com isso, médicos e farmacêuticos devem questionar e alertar seus pacientes também sobre o uso de plantas medicinais. Devido ao seu poder de interação, os fitoterápicos não devem ser administrados com outros medicamentos sem orientação médico/farmacêutica e quando isso acontecer, deve-se antes conhecer o modo de ação e os componentes químicos de cada uma das plantas das quais se está fazendo uso.

CONCLUSÃO

O extrato analisado apresenta capacidade de exercer interferência sobre a atividade antibacteriana dos antibióticos ensaiados, seja através de um efeito antagônico ou sinérgico.

Esta interferência foi observada com o mesmo comportamento nos ensaios envolvendo *S. aureus* e *E. coli*. Não foi possível verificar efeitos sobre grupos de antibióticos de maneira específica, portanto o nível de interferência observado foi semelhante nos quatro grupos avaliados. Assim, o uso concomitante de produtos vegetais e medicamentos convencionais merece um olhar muito cuidadoso, visto que há a possibilidade de interferência no tratamento de doenças de etiologia bacteriana.

Dieison de Araújo
Sideney Becker Onofre

Endereço para correspondência:

Universidade Paranaense – UNIPAR – Campus de Francisco Beltrão – Av. Julio Assis Cavalheiro, 2000 – Bairro Industrial – 85601-060 – Francisco Beltrão – PR. Fone: (46) 3520-2800. E-mail: sideney@unipar.br

Recebido em 04/02/10

Revisado em 24/06/10

Aceito em 09/08/10

REFERÊNCIAS

- (1) AMORIM, J.A. **Fitoterapia popular e saúde da comunidade: diagnóstico para proposta de integração nos serviços de saúde em Campina Grande, Paraíba.** São Paulo, 206p. (1999). Tese (Doutorado em Prática de **Saúde Pública**. - Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, 1999.
- (2) PHELPS, C.E. Bug/drug resistance: sometimes less is more. **Med Care**, v.27, p.194-203, 1989.
- 3-SOUZA, J.M.D.et al. Phytochemical study of *Mikania pseudohoffmani*ana. **Rev. Bras. Cienc. Farm.** v.42, n.2, p.123-127, 2006.
- (4) BROWN, C. Resistance mechanisms to drugs. In: Brown R Boger-Brown U, editors. Cytotoxic drug resistance mechanisms. **Totowa: Humana Press** p.30-59, 1999.
- (5) CUNHA, G.M.A. Atividade antimicrobiana de plantas popularmente usadas no Ceará. **Rev. Bras. Farm.** v.76, p.5-6, 1995.
- 6 NASCIMENTO, G.F et al. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. **J. Bras. Microbiologia**, v.31, p.48-53, 2000.
- (7) MARTINEZ, R.; GIRONI, R.H.A.R.; SANTOS, V.R. Sensibilidade bacteriana a antimicrobianos usados na prática médica em Ribeirão Preto – SP - **Medicina**, Ribeirão Preto, v.29, p.278-284, 1984.
- (8) VANDEPITTE, J. et al. **Procedimentos laboratoriais em bacteriologia clínica.** OMS. Editora Santos, São Paulo. 1994, p.87.
- (9) PENILDON, S. **Farmacologia.** 7ª ed, Guanabara Koogan, 2006, p.48-159; 172-178.
- (10) REITZ, P.R. **Amarantáceas: Flora Ilustrada Catarinense.** São Paulo: Atheneu, 1972, 135p.
- (11) MACEDO, A.F. et al. Pharmacological and phytochemical studies of callus culture extracts from *Alternanthera brasiliana*. **Pharmazie**, v.54, p.776-777, 1999.
- (12) DELAPORTE, R.H. **Estudio farmacognóstico, farmacológico y químico de *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze y *Bouchea fl uminensis* (Vell.) Mold.** Havana - Cuba, 77p. (2001). Tese de doutorado - Universidade de Havana. 2001.
- (13) Brochado, C.O.; Almeida, A.P.; Barreto, B.P.; Costa, L.P.; Ribeiro, L.S.; Pereira, R.L.C.; Koatz, V.L.G.; Costa, S.S. Flavonol robinobiosides and rutosides from *Alternanthera brasiliana* (Amaranthaceae) and their effects on lymphocyte proliferation *in vitro*. **J. Braz. Chem. Soc.** v.14, p.449-451, 2003.
- (14) DELAPORTE, R.H.; MILANEZE, M.A.; MELLO, J.C.P.; JACOMASSI, E. Estudo farmacognóstico das folhas de *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (Amaranthaceae). **Acta Farm Bonaerense** v.21, p.169-174, 2002.
- (15) LAGROTA, M.H.C.; WIGG, A.N.S.; AGUIAR, D.C. Antiviral activity of naphthoquinones. I. Lapachol derivatives against enteroviruses. **Rev. Lat. Amer. Microbiol.** v.29, p.15-20, 1987.
- (16) MAZZINI, L.M.; FARIA, T.J. Estudo de controle de plantas daninhas, insetos e fungos em culturas oleícolas utilizando extratos vegetais. In: XI Encontro Anual de Iniciação Científica, XI Encontro Anual de Iniciação Científica. Maringá, Brasil. 2002.

(17) JANDREY, H.C.M.; ONOFRE, S.O. Atividade antimicrobiana de extratos etanólicos de *Alternanthera brasiliana* (L.) O. Kunt., (Amaranthaceae) sobre bactérias patogênicas. **Revista de Biologia e Saúde da Unisep.** v.3, n.1, p.51-57, 2009.

(18) CLSI - Clinical and Laboratory Standard Institute - Approved standard M2-A7: **Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests.** Seventh edition. Wayne, PA. 2003.

(19) CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evolution of new antimicrobials in vitro and experimental animal infections. In: Lorian, VMD. **Antibiotics in laboratory medicine.** Baltimore: Williams & Wilkins; p.739-87, 1999.

(20) NOGUEIRA, J.C.R. **Atividade antimicrobiana in vitro de produtos vegetais sobre microrganismos isolados de pacientes portadores de otite externa aguda.** João Pessoa, 108p. 2004. Dissertação de Mestrado (Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Universidade Federal da Paraíba, 2004.

(21) COSTA, J.G.M.; RODRIGUES, F.F.G.; ANGÉLICO, E.C.; SILVA, M.R.; MOTA, M.L.; SANTOS, N.K.A.; CARDOSO, A.L.H.; LEMOS, T.L.G. Estudo químico-biológico dos óleos essenciais de *Hyptis martiusii*, *Lippia sidoides* e *Syzygium aromaticum* frente às larvas do *Aedes aegypti*. **Rev Bras Farmacogn** v.15, p.304-309, Out./Dez. 2005.

(22) MATOS, F.J.A. **Farmácias vivas: sistema de utilização de plantas medicinais. Projeto para pequenas comunidades.** Fortaleza: Editora UFC. 1994.

(23) OLIVEIRA, R.A.; LIMA, E.O.; VIEIRA, W.L.; FREIRE, K.R.L.; TRAJANO, V.N.; LIMA, I.O.; SOUZA, E.L.; TOLEDO, M.S.; SILVA-FILHO, R.N. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Rev. Bras. Farmacogn.** v.16, p.77-82, Jan./Mar.2006.