



## Caracterização fitoquímica de *Clitoria ternatea* Linn biodirecionada pelo seu potencial contra micro-organismos multirresistentes

## Phytochemical characterization of *Clitoria ternatea* Linn biodirected for its potential against multiresistant microorganisms

Maurício Santos de Melo<sup>(1)</sup>; Mariane Carvalho Santos<sup>(2)</sup>; João Gomes da Costa<sup>(3)</sup>;  
Luana Luzia Santos Pires<sup>(4)</sup>; Thiago José Matos Rocha<sup>(5)</sup>;  
Aldenir Feitosa dos Santos<sup>(6)</sup>

<sup>(1)</sup>Estudante, Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL, Brasil. mauriciosdm@outlook.com

<sup>(2)</sup>Estudante, Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL, Brasil. mariane.cs@hotmail.com

<sup>(3)</sup>Docente e pesquisador do Programa de Pós-graduação em Análise de Sistemas Ambientais pelo Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL, Brasil. joao-gomes.costa@embrapa.br

<sup>(4)</sup>Docente, Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL, Brasil. llspires@yahoo.com.br

<sup>(5)</sup>Docente e pesquisador da Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas e membro permanente do Programa de Pós-graduação em Análise de Sistemas Ambientais pelo Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL, Brasil. thy\_rocha@hotmail.com

<sup>(6)</sup>Docente e pesquisadora da Universidade Estadual de Alagoas e membro do Programa de Pós-graduação em Análise de Sistemas Ambientais pelo Centro Universitário Cesmac, Maceió-AL, Brasil. aldenirfeitosa@gmail.com

Todo o conteúdo expresso neste artigo é de inteira responsabilidade dos seus autores.

Recebido em: 25 de agosto de 2018; Aceito em: 30 de agosto de 2018; publicado em 02 de 09 de 2018. Copyright© Autor, 2018.

**RESUMO:** Os desafios no tratamento de doenças infecciosas vêm crescendo de forma significativa, tendo em vista que a eficácia clínica de muitos antimicrobianos existentes está ameaçada pelo surgimento de patógenos multirresistentes. *Clitoria ternatea*, conhecida vulgarmente como cunhã, tem várias propriedades medicinais conhecidas empiricamente. Não há relatos da ação antimicrobiana de extratos de *C. ternatea* em inibir bactérias multirresistentes de interesse médico, necessitando de estudos adicionais para detecção de novas opções terapêuticas contra esses micro-organismos causadores de infecções graves. Com isso, este trabalho buscou avaliar a atividade antibacteriana do extrato bruto da folha de *C. ternatea* e suas partições contra isolados clínicos multirresistentes causadores de infecção hospitalar. Os extratos foram testados pelo método de microdiluição em caldo. Diluições seriadas foram realizadas para determinar a concentração inibitória mínima (CIM), no qual foi semeada para detectar a concentração bactericida mínima (CBM). O extrato e suas partições apresentaram atividade inibitória de 100 µg/mL e 250 µg/mL de CBM frente aos isolados de *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae* ESBL e *Acinetobacter baumannii* MBL, demonstrando ação contra bactérias gram-positivas e gram-negativas com diferentes mecanismos de resistência. Através da análise fitoquímica foram observados compostos fenólicos, flavonoides, alcaloides, saponinas e tanino.

**PALAVRAS-CHAVE:** *Clitoria ternatea*, Atividade antibacteriana, Produtos naturais.

**ABSTRACT:** Challenges in treating infectious diseases are growing significantly, considering that the clinical efficacy of many antimicrobials has been threatened by the emergence of multiresistant pathogens. *Clitoria ternatea*, commonly known as Cunhã, has several medicinal properties, determined by empirical use. There are no reports in literature about inhibition of multiresistant bacteria by the antimicrobial activity of extracts of *C. ternatea*, therefore there is a need for additional studies to detect new therapeutic options against these microorganisms that cause serious infections. Thus, the aim of this work is to evaluate the antibacterial activity of *C. ternatea* crude extract and its partitions against clinical isolates of multiresistant bacteria responsible for nosocomial infection. The extracts were tested by broth microdilution method. Serial dilutions were performed to determine minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC). The extract and its partitions presented inhibitory activity of 100 µg/mL and 250 µg/mL against the *Staphylococcus aureus* MRSA, *Klebsiella pneumoniae* ESBL and *Acinetobacter baumannii* MBL samples, demonstrating action against gram-positive and gram-negative bacteria with different mechanisms of resistance. Phytochemical analysis showed phenolic compounds, flavonoids, alkaloids, saponins and tannins.

**KEYWORDS:** *Clitoria ternatea*, Antibacterial activity, Natural products.

## INTRODUÇÃO

O uso abusivo e inadequado de inúmeros antibióticos em diversos países têm resultado no aumento da resistência bacteriana, gerando um grande problema de saúde pública, devido à crescente taxa de mortalidade associada (GELLER; KORB, 2009; CALDAS; MORALES, 2010).

Entre os principais patógenos humanos estão *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE), *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), bactérias gram-negativas produtoras de beta-lactamase de espectro estendido (ESBL) e carbapenease (KPC), *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* produtoras de metalo-beta-lactamases (MBL) e oxacilinases (OXA), que são reconhecidos como extremamente difíceis de tratar (BALASUNDAR et al., 2011; DAHIYA; PURKAYASTHA, 2012; DAHDOUH et al., 2014).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, as principais medidas para controlar e reduzir as consequências da resistência bacteriana são o monitoramento constante do consumo e o desenvolvimento de novos antibióticos (GELLER; KORB, 2009; CALDAS; MORALES, 2010; WHO, 2014).

Na busca de novos antimicrobianos devemos enfatizar aqueles de origem vegetal, uma vez que o Brasil apresenta a maior biodiversidade do planeta e que muitas plantas já vêm sendo utilizadas para tal finalidade (MICHELIN et al., 2005; OLIVEIRA et al., 2006), devido à presença de compostos farmacológicos ativos (metabólitos secundários) encontrados em várias espécies (DUARTE et al., 2004; CALIXTO, 2000).

O semiárido brasileiro é uma região que ocupa 11,5% do território nacional e estima-se ter oito mil espécies vegetais, sendo que dessas, 318 são endêmicas da caatinga (GIULIETTI et al., 2013). Segundo Pereira (2005), nessa região existe uma diversidade de plantas, em especial a família *Leguminosae*, sendo utilizadas com finalidades terapêuticas em processos inflamatórios, doenças intestinais, cicatrização de ferimentos e processos infecciosos (QUEIROZ, 2006; SANTOS et al., 2010).

*Clitoria ternatea* Linn é uma espécie forrageira exótica, conhecida como cunhã, pertencente à família *Leguminosae* (*Fabaceae*), distribuída em todas as zonas tropicais do globo terrestre, inclusive no semiárido do nordeste brasileiro. Na Índia, a cunhã foi adotada no sistema de medicina tradicional, devido às suas múltiplas propriedades medicinais, como ansiolítica, antidepressiva, anticonvulsivante, antistress, potencializadora da memória e inteligência, anti-inflamatória, antipirética, analgésica e

contra infecções (PONNUSAMY et al., 2010). Essas propriedades estão relacionadas aos diversos constituintes ativos encontrados na planta como lactonas, taraxerol, glicosídeo fenólico, alcalóides, ácido polipeptídico p-hidroxicinâmico, hexacosanol, antoxantina, cloreto de cianina, palmítico, esteárico, oléico, linoléico, linolênico, taninos, resinas (ARUMUGAM; PANNEERSELVAM, 2012).

O mercado constantemente dirige sua atenção para metabólitos secundários produzidos pelas plantas para verificar suas propriedades e avaliar sua possível utilização na indústria (HAMDI; HSOUNA, 2012).

O aumento da resistência bacteriana e a falta de opções terapêuticas para o tratamento de infecções por micro-organismos multirresistentes leva à necessidade da busca de novos antimicrobianos. Considerando a vasta potencialidade da cunhã como fonte de numerosos metabólitos secundários, faz-se necessária à realização desta pesquisa para a busca de novos Fármacos com ação antimicrobiana. Esta pesquisa visa avaliar a atividade antimicrobiana do extrato etanólico bruto das folhas de *Clitoria ternatea* e suas frações.

## PROCEDIMENTO METODOLÓGICO

### Material vegetal

As folhas de *Clitoria ternatea* foram cultivadas e depois coletadas no município de Santana do Ipanema – Alagoas em dezembro de 2016, na área de produção de forragens da Uneal/ Zootecnia/ Grupo Caatinga. Após coleta, o material vegetal foi enviado para o Instituto do Meio Ambiente de Alagoas para identificação botânica e uma exsicata da planta foi depositada sob o n° 1635.

### Extração

As folhas foram secas à sombra em local aberto e submetidas à secagem em estufa a 50°C por 6 horas. Em seguida, foram trituradas e maceradas em etanol absoluto. Após o processo de maceração, o material vegetal obtido foi submetido à filtração e rotaevaporação, visando à obtenção do extrato etanólico bruto (BRASIL, 1997)

## **Análise fitoquímica e fracionamento biomonitorado pela atividade antibacteriana**

Para a identificação dos principais grupos químicos presentes nas folhas de *C. ternatea* realizou-se o ensaio sistemático de análise fitoquímica, utilizando metodologias de Matos (1997) e Silva (2012). A partir do extrato etanólico bruto das folhas de *C. ternatea* obtido, foi feita a partição com solventes orgânicos em ordem crescente de polaridade como hexano, clorofórmio e acetato de etila. Para iniciar o processo de partição líquido-líquido foi utilizada uma mistura metanol: água nas proporções 9:1. Em cada fração particionada foi avaliada a atividade antibacteriana.

### **Atividade Antibacteriana**

O teste de triagem, a CIM (Concentração Inibitória Mínima) e a CBM (Concentração Bactericida Mínima) do extrato bruto e suas frações foram avaliados em microplacas de 96 poços, seguindo metodologia descrita pela CLSI (2015).

A atividade antibacteriana foi evidenciada com inóculos na concentração de  $5 \times 10^5$  UFC/mL obtidos das colônias frescas de cepas-padrão (*Staphylococcus aureus* ATCC 29213 MRSA, *Enterobacter aerogenes* ATCC 13048, *Klebsiella pneumoniae* ATCC BAA-1705 KPC, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Acinetobacter baumannii* ATCC 17978). Isolados clínicos com perfil de multirresistência obtidos de amostras clínicas também foram avaliados. Posteriormente, a suspensão bacteriana foi transferida para os 96 poços na microplaca, previamente inoculada em caldo Müeller-Hinton. Em seguida, os extratos (500 µg/mL DMSO 1%) foram adicionados aos poços em triplicata e incubados a 37°C por 24 horas. Para visualização dos resultados foram adicionados em cada poço da microplaca uma solução a 1 mg/mL de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-brometo de tetrazólio (MTT) que foi incubada a 37°C por 30 minutos. Amicacina (5 µg/mL) foi utilizada controle positivo, DMSO 1% como controle negativo, além dos controles de crescimento e de esterilidade. O extrato que apresentou atividade foi submetido a diluições seriadas em caldo para avaliar a CIM e a CBM. A leitura foi realizada após incubação das placas a 37°C por 24 horas (CLSI, 2015).

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

O extrato e as frações obtidas das folhas de *C. ternatea* apresentaram atividade antibacteriana contra as bactérias testadas, como pode ser observada na tabela 1.

**Tabela 1-** Concentração inibitória mínima e concentração bactericida mínima do extrato e frações de hexano, acetato de etila e clorofórmio (particionada do extrato bruto da folha de *Clitoria ternatea*)

BACTÉRIAS	CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA/CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA (µg/mL)			
	FRAÇÃO HEXÂNICA	FRAÇÃO ACETILÊNICA	FRAÇÃO CLOROFÓRMICA	EXTRATO ETANÓLICO BRUTO
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213	100/250	100/100	250/500	500/500
<i>Staphylococcus aureus</i> IC169 MRSA	100/100	100/100	100/250	250/500
<i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212	250/500	100/250	100/500	250/500
<i>Enterobacter aerogenes</i> ATCC 13048	250/500	250/250	100/500	100/250
<i>Enterobacter aerogenes</i> IC32 ESBL	250/500	100/500	250/250	500/500
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ATCC BAA-1705 KPC	500/500	250/500	250/500	250/500
<i>Klebsiella pneumoniae</i> IC08 KPC	100/250	250/250	250/250	100/500
<i>Escherichia coli</i> ATCC 25922	100/250	100/250	100/100	100/250
<i>Escherichia coli</i> IC45 ESBL	250/250	250/250	500/500	250/500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	-	100/250	-	250/500
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> IC26 MBL	-	500/500	-	500/500
<i>Acinetobacter baumannii</i> ATCC 17978	-	250/250	-	250/250
<i>Acinetobacter baumannii</i> IC53 MBL	-	250/500	-	250/250

Fonte: Dados da pesquisa

**MRSA** – *Staphylococcus* resistentes a meticilina; **ESBL** – Beta-lactamase de Espectro Estendido; **MBL** – Metallo-beta-lactamase; **KPC** – *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; **IC** – Isolado clínico.

A menor concentração inibitória apresentada pelos extratos foi de 100 µg/mL, considerada forte atividade antibacteriana e antifúngica, pois segundo Sartoratto et al. (2004), uma forte atividade de extratos vegetais seria para valores de CIM entre 50-500 µg/mL, CIM com atividade moderada entre 600-1500 µg/mL e fraca atividade acima de 1500 µg/mL.

O extrato e frações apresentaram atividade mesmo diante de cepas multirresistentes. Este resultado é bastante promissor devido ao ritmo crescente da resistência que ocorrem em diferentes patógenos, representando um grande desafio terapêutico (ANDREAZII; ROSSI, 2005). Nas últimas décadas o enfoque dado para o controle das infecções por bactérias gram-negativas, pode ter contribuído para o surgimento de bactérias gram-positivas multirresistentes, principalmente *Staphylococcus* resistentes à metilina (MRSA), *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) e também as gram-negativas *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* resistentes a beta-lactâmicos (ESBL) e carbapenêmicos (MBL) (LOW; NADLER, 1997; SANTOS-FILHO et al., 2002).

Os antimicrobianos beta-lactâmicos têm seu mecanismo de ação ligando-se a proteínas que participam da síntese da parede celular, que são as PBPs (proteínas ligadoras de penicilina) impedindo a formação da parede celular e resultando assim em lise bacteriana. O mecanismo de resistência à metilina está relacionado ao desenvolvimento de uma PBP adicional que é a PBP<sub>2a</sub> que é funcional, mas não tem afinidade por antimicrobianos beta-lactâmicos, que é o caso da metilina (BECKER et al., 2006).

As frações de *C. ternatea* que apresentaram ação antiestafilocócica podem representar uma alternativa, já que vancomicina é uma das poucas opções terapêuticas para bactérias MRSA (ALMEIDA et al., 2006). Além do mais, cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina (VRSA) e *S. aureus* com sensibilidade intermediária à vancomicina (VISA) já foram isoladas e têm sido motivo de grande preocupação no controle da resistência bacteriana (BOYLE-VAVRA et al., 2001; TIWARI; SEN, 2006).

Os *Enterococcus* podem ser causa de pelo menos 10% das infecções hospitalares, entre elas septicemia, endocardite e infecções no trato urinário, muitas delas difíceis de tratar, devido à resistência natural a diversas classes de antimicrobianos que as principais espécies apresentam (BUDZIK; SCHNEEWIND, 2006; LOVE, 2001). Por isso estudos de ação antimicrobiana de extratos de plantas têm sido realizados. Todas as

frações foram eficazes contra uma cepa selvagem de *E. faecalis*, o qual chega a representar cerca de 85 a 90% dos enterococos isolados na clínica (COSTA et al., 2010).

As bactérias gram-negativas têm sido um problema frequente no âmbito hospitalar por apresentarem habilidade de desenvolver mecanismos de resistência principalmente enzimáticos. O tratamento de infecções causadas por cepas de *K. pneumoniae* é difícil pela existência de cepas carregando plasmídeos, que codificam enzimas conhecidas como beta-lactamases (ESBL), conferindo assim resistência aos beta-lactâmicos. Todas as frações e extrato bruto de *C. ternatea* apresentaram atividade frente *K. pneumoniae*, que é a principal espécie produtora de ESBL, responsável por 2 a 5% das infecções hospitalares, principalmente respiratórias e urinárias (MENEZES et al., 2007; SCARPATE; COSSATIS, 2009).

Apenas a fração acetilênica e o extrato bruto apresentaram atividade contra os bacilos gram-negativos não fermentadores: *A. baumannii* e *P. aeruginosa* multirresistentes produtoras de metalo-beta-lactamases (MBL), enzima inibidora de carbapenêmicos. *A. baumannii* e *P. aeruginosa* vêm se tornando um importante patógeno nos últimos anos devido a surtos de infecção em unidades de grandes queimados, imunodeprimidos e pacientes em uso de ventilação mecânica que estão internados em UTI. Além disso, têm capacidade de desenvolver resistência a múltiplas drogas e estão cada vez mais resistentes aos antimicrobianos de escolha para o tratamento das infecções graves como os carbapenêmicos através da produção de carbapenemases, estando assim relacionado com sua persistência nas infecções hospitalares e falha terapêutica (CIRINO et al., 2008).

Com relação a composição química das diferentes frações e extrato de *C. ternatea*, observa-se uma composição variada (Tabela 2).

A avaliação fitoquímica foi de extrema importância para analisar a identidade e qualidade de *C. ternatea*. Segundo a Farmacopéia Brasileira (1997) e Oliveira et al. (2001), os principais componentes das inflorescências são os flavonóides, aos quais também são atribuídas diversas atividades farmacológicas conhecidas, tal como atividade antimicrobiana. A atividade antimicrobiana apresentada por alguns vegetais também está relacionada à presença de taninos em sua composição, possuindo também ação bactericida (SIMÕES, 2003).

**Tabela 2** - Constituintes químicos presentes no extrato e frações de *Clitoria ternatea*.

METABÓLITOS SECUNDÁRIOS	FRAÇÃO HEXÂNICA	FRAÇÃO ACETILÊNICA	FRAÇÃO CLOROFÓRMICA
FENÓIS	N	P	N
TANINOS PIROGÁLICOS	P	P	N
TANINOS FLOBAFÊNICOS	N	P	N
ANTOCIANINA E ANTOCIANIDINA	N	P	N
CHALCONAS E AURONAS	N	P	N
FLAVONONÓIS	N	P	P
LEUCOANTOCIANIDINAS	N	N	N
CATEQUINAS	N	P	P
FLAVONONAS	N	P	P
FLAVONÓIS, FLAVONONAS, FLAVONAS E XANTONAS	N	P	N
ESTERÓIDES	P	P	N
TRITERPENÓIDES	N	P	N
SAPONINAS	P	P	P

**Legenda:** N= negativo; P= positivo

**Fonte:** Dados da pesquisa

Compostos fenólicos, flavonoides, saponinas, taninos e esteroides apresentaram-se como compostos majoritários em *Clitoria ternatea* (Tabela 1). O grande interesse em torno dessas classes de metabólitos secundários é a correlação que esses compostos têm com atividade antimicrobiana.

Substâncias como saponinas são atribuídos de características como ação emulsificante e detergente, propriedades expectorante, diurética, anti-inflamatória, antibacteriana e antiviral, demonstrando viabilidade farmacológica. Os taninos possuem efeitos adstringente, antidiarreico, antisséptico e antimicrobiano. Os flavonoides são abundantes em frutas e possuem propriedades anti-inflamatória, antibacteriana, antifúngica, antioxidante, anticancerígena (MULLER et al., 2013).

A fração acetilênica foi a que mais apresentou compostos fenólicos, mostrando também atividade contra grande parte das bactérias utilizadas na pesquisa. Diante desses resultados torna-se necessário a realização de estudos mais aprofundados sobre essa fração, para comprovar a presença desses compostos fitoquímicos e sua ação antibacteriana.



## CONCLUSÃO

O extrato etanólico bruto e frações de hexano, acetato de etila e clorofórmio de *Clitoria ternatea* apresentaram em sua composição química uma variedade de compostos com potencial antibacteriano contra as diversas bactérias multirresistentes analisadas, sendo esta um promissor para o estudo de desenvolvimento de novos medicamentos com atividade antibiótica.

## AGRADECIMENTOS

Ao Grupo Caatinga, Uneval, Prof José Crisólogo, pela cessão do substrato herbáceo de *Clitoria ternatea* cultivado no campo de estudos de forragem.

## REFERÊNCIAS

1. ALMEIDA J. R. G. A. et al. Antimicrobial activity of the essential oil of *Bowdichia virgilioides* Kunt. Revista Brasileira de Farmacognosia, Curitiba, v. 16, p. 638-641, 2006.
2. ANDREAZZI, D.; ROSSI, F. Resistência Bacteriana - Interpretando o antibiograma. 1 ed. São Paulo: Atheneu, 2005. 118 p.
3. ARUMUGAM, M.; PANNEERSELVAM, R. In vitro propagation and antibacterial activity of *Clitoria ternatea* Linn. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, Hainan, v. 2, n. 2, p. 870-75, ago. 2012.
4. BADDOUR, M. M.; ABUELKHEIR, M. M.; FATANI, A. Trends in antibiotic susceptibility patterns and epidemiology of MRSA isolates from several hospitals in Riyadh, Saudi Arabia. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials, [S.l.], v. 5, p. 30-40, 2006.
5. BALASUNDAR, A. et al. Antimicrobial Activity of the Leaf Extracts of Two Medicinal Plants Against MRSA (Methicilin Resistant *Staphylococcus aureus*) from Human Urinary Tract Pathogens. Research Journal of Microbiology, v. 6, n. 7, p. 625-631.

6. BUDZIK, J. M.; SCHNEEWIND, O. Pili prove pertinent to enterococcal endocarditis. In: POULOS, M. G. et al. Endothelial transplantation rejuvenates aged hematopoietic stem cell function. 11. ed. [S.l.: s.n.]. p. 2582-2584. v. 127, 2017.
7. CALDAS, C.; MORALES, A. P. De volta à era pré-antibiótica: a busca emergencial por novos arcabouços. *Ciência e Cultura*, São Paulo, v. 62, n. 4, p. 14-16, out. 2010.
8. CALIXTO, J.B. Efficacy, safety, quality control, marketing and regulatory guidelines for herbal medicines (phytotherapeutic agents). *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, v. 33, n. 2, p. 179-189, Fev. 2000.
9. CIRINO P.V, GUIMARÃES S.N, FOLLADOR I. Infecção cutânea rara por *Acinetobacter baumannii* em imunocompetente: relato de um caso. *Anais Brasileiros de Dermatologia*, Salvador, v. 83, n. 4, p. 335-8, 2008. agents). *Braz J Med Biol Res*, Ribeirão Preto, v. 33, n. 2, p. 179-189, Fev. 2000.
10. CLSI. Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Twenty-Fifth Informational Supplement. CLSI document M100-S25. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2015.
11. COSTA P.M. et al. Changes in antimicrobial resistance among faecal enterococci isolated from growing broilers prophylactically medicated with three commercial antimicrobials. [Preventive Veterinary Medicine](#), Amsterdã, v. 93, p.71-76, 2010.
12. DAHDOUH, E. et al. Mutant Prevention Concentrations of Imipenem and Meropenem against *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. *The Scientific World Journal*, Trípoli, v. 2014, p. 1-7, 2014.
13. DAHIYA, P.; PURKAYASTHA, S. Phytochemical screening and antimicrobial activity of some medicinal plants against multi-drug resistant bacteria from clinical isolates. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, Nova Deli, v. 74, n. 5, p. 443, 2012.
14. DUARTE, M.C.T. et al. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de espécies da coleção de plantas medicinais CPQBA/UNICAMP. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, Curitiba, v.14, n.1, p.06-08, 2004.
15. BECKER, K.; HU, Y.; BILLER-ADORNO, N. Infectious diseases – a global challenge. *International Journal of Medical Microbiology*, Amsterdã. v.296, p.179-185, 2006.

16. BOYLE-VAVRA, S. et al. A spectrum of changes occurs in peptidoglycan composition of glycopeptide-intermediate clinical *Staphylococcus aureus* isolates. *Antimicrob Agents Chemother*, Washington, v.45, p.280-287, 2001.
17. BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. *Farmacopéia Brasileira*, 4. ed. Rio de Janeiro: Atheneu, v. 2, 1997.
18. GELLER, B. M. R.; KORB, A. O conhecimento como fator determinante para o enfrentamento dos problemas ambientais e de saúde. In: Congresso Nacional de Educação - EDUCERE, 9., 2009, Paraná. Anais... Paraná: [s.n.], 2009. p. 10835-10846. Disponível em: <[http://educere.bruc.com.br/arquivo/pdf2009/3029\\_1500.pdf](http://educere.bruc.com.br/arquivo/pdf2009/3029_1500.pdf)>. Acesso em: 30 jan. 2017
19. GIULIETTI, A. M. et al. Espécies endêmicas da Caatinga. In: SAMPAIO, E. V. S. B. et al. (Ed.). *Vegetação e Flora da Caatinga*. Recife: APNE, 2002, p. 103-115.
20. HAMDÍ, N.; HSOUNA, A. Phytochemical composition and antimicrobial activities of the essential oils and organic extracts from pelargonium graveolens growing in Tunisia. *Lipids in Health and Disease*, v. 11, n. 1, p. 167, 2012. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3539951/pdf/1476-511X-11-167.pdf>>. Acesso em: 23 jan. 2017.
21. LOVE, R. M. *Enterococcus faecalis* - a mechanism for its role in endodontic failure. *International Endodontic Journal*, Dunedin, p. 399-405, jan. 2001. Disponível em: <[http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2591.2001.00437.x/epdf?r3\\_referer=wol&tracking\\_action=preview\\_click&show\\_checkout=1&purchase\\_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase\\_site\\_license=LICENSE\\_DENIED](http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1046/j.1365-2591.2001.00437.x/epdf?r3_referer=wol&tracking_action=preview_click&show_checkout=1&purchase_referrer=www.ncbi.nlm.nih.gov&purchase_site_license=LICENSE_DENIED)>. Acesso em: 10 ago. 2017.
22. LOW, D. E. & NADLER, H.L. A review of in-vitro antibacterial activity of quinupristin/dalfopristin against methicillin-susceptible and -resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, Birmingham, v 39. p. 53-58, jan. 1997.
23. MATOS, F.J.A. *Introdução à Fitoquímica Experimental*. 2 ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997.
24. MENEZES, E. A. et al. Frequência e percentual de suscetibilidade de bactérias isoladas em pacientes atendidos na unidade de terapia intensiva do Hospital Geral de Fortaleza. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial*, Rio de Janeiro, v. 43, n. 3, p. 149-55, 2007.

25. MICHELIN, D.C. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. *Revista Brasileira Farmacognsia*, Curitiba, v. 15, n. 1, p. 316-320, 2005.
26. MULLER, N.G. et al. Potencialidades fitoquímicas do melão (*Cucumis melo* L.) na região Noroeste do Rio Grande do Sul - Brasil. *Revista brasileira de plantas medicinais*, Botucatu, v. 15, n. 2, p. 194-198, 2013.
27. OLIVEIRA, R.A.G. et al. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. *Revista Brasileira Farmacognsia*, Curitiba, v. 16, p. 77-82, 2006. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbfar/v16n1/a13v16n1>>. Acesso em: 3 mar. 2017.
28. OLIVEIRA, A.L. et al. *Achyrocline satureioides* (Lam.) DC. (marcela), Asteraceae, avaliação comparativa da droga vegetal e estudos preliminares de otimização da extração. *Caderno de Farmácia*, Porto Alegre, v. 17, n. 1, p. 33-38, 2001. Disponível em: <<http://www.lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/19504/000318224.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 3 mar. 2017.
29. PEREIRA, D.D. *Plantas em Prosa e Poesia do Semi-árido*. Campina Grande: EDUFPG, 2005. 219 p.
30. PONNUSAMY, S. et al. The effect of leaves extracts of *Clitoria ternatea* Linn against the fish pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, Hainan, v. 3, n. 9, p. 412-20, 2010. Disponível em: <<http://oaji.net/articles/2016/3555-1470109270.pdf>>. Acesso em: 3 mar. 2017.
31. Queiroz, L.P. The Brazilian Caatinga: phytogeographical patterns inferred from distribution data of the Leguminosae. In: Pennington, R.T; Lewis, G.P.; Ratter, J.A. (orgs.). *Neotropical Savannas and Dry Forests: Diversity, Biogeography, and Conservation*. Boca Raton: Taylor & Francis, CRC, Press, 2006. p.113-149.
32. SARTORATTO, A, A. et al. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Brazilian Journal of Microbiology*, São Paulo, v. 35, p. 275-280, out. 2004..
33. SANTOS, A. P. et al. Composição química, atividade antimicrobiana do óleo essencial e ocorrência de esteróides nas folhas de *Pterodon emarginatus* Vogel, Fabaceae. *Revista Brasileira de Farmacognsia*, Paraná, v. 20, n. 6, p. 891-896, dez. 2010.

34. SANTOS FILHO, L.; SANTOS, I.B.; ASSIS, A.M.L.; XAVIER, D.E. Determinação da produção de metalo- beta- lactamase em amostras de *Pseudomonas aeruginosa* isoladas em João Pessoa, Paraíba. *Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial, Paraíba*, v. 38, n. 4, p. 291-296, 2002.
35. SCARPATE, E. C. B.; COSSATIS, J.J. A presença da *Klebsiella pneumoniae* – produtora de b-lactamase de espectro estendido no ambiente hospitalar. *Saúde & Ambiente em Revista, Duque de Caxias*, v. 4, n. 1, p. 1-11, 2009..
36. SILVA, M.J.D. et al. Avaliação da atividade antioxidante e antimicrobiana dos extratos e frações orgânicas de *Mimosa caesalpinifolia* Benth. (Mimosaceae). *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 33, n. 2, p. 267-274, 2012.
37. SIMÕES, C.M. O. 2003. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*. 5. ed. Santa Catarina: UFSC.
38. TIWARI, H.K., SEN, M.R. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. *BMC Infectious Diseases*, v. 6, p. 156, 2006.
39. World Health Organization. *Antimicrobial resistance: Global Report on Surveillance*. Geneva: WHO, 2014. Disponível em: <<http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/112642/1/9789241564748eng.pdfua=1>>. Acesso em: 3 mar. 2017.