



Atividade antibacteriana e efeito interativo *in vitro* de um produto a base de cranberry sobre *Escherichia coli*

Raíssa Mayer Ramalho Catão^{1*}; Luanne Eugênia Nunes¹; Anna Paula Porto Viana¹; Wilma Raianny Vieira da Rocha¹; Ana Cláudia Dantas de Medeiros²

¹ Universidade Estadual da Paraíba – UEPB, Laboratório de Atividade Antimicrobiana, UEPB, Campina Grande (PB), Brasil.

² Universidade Estadual da Paraíba - UEPB, Laboratório de Desenvolvimento de Medicamentos, Campina Grande (PB), Brasil.

RESUMO

Produtos derivados de plantas estão sendo bastante estudados devido à possibilidade de apresentarem substâncias com atividades antimicrobianas, principalmente, em decorrência do aumento da resistência bacteriana aos antimicrobianos. *Vaccinium macrocarpon* Aiton, conhecido como cranberry, é uma planta nativa, bastante difundida na América do Norte por suas propriedades terapêuticas, particularmente, na prevenção e tratamento de infecções urinárias. Este estudo objetivou avaliar *in vitro* a atividade antibacteriana, a concentração inibitória mínima (CIM) de um produto comercial a base de cranberry bem como as possíveis interações deste produto quando em associação com antimicrobianos, frente a cepas de *Escherichia coli*. As avaliações da atividade antibacteriana e da CIM foram realizadas utilizando-se discos de papel filtro estéreis (Cefar®), embebidos em 30µL da solução contendo frutos de cranberry em diferentes concentrações. O estudo da interferência do produto sobre a efetividade dos antimicrobianos foi realizado embebendo-se os discos de antibióticos, com 30µL da solução de cranberry [20mg/mL] equivalente a ½ CIM. Os resultados mostraram que a solução de cranberry apresentou atividade para todas as cepas de *E. coli* testadas independentemente do perfil de resistência e foi capaz de provocar diferentes efeitos interativos quando associado aos antimicrobianos. Estes dados comprovam o potencial antibacteriano deste fruto, promissor, para estudos de desenvolvimento de novos fármacos, entretanto, também mostram que em algumas situações, pode interferir sobre a efetividade de antimicrobianos de uso clínico.

Palavras-chave: Atividade antibacteriana. Efeito interativo. *Vaccinium macrocarpon*.

INTRODUÇÃO

O uso de plantas medicinais é uma prática antiga em todo o mundo (Nascimento *et al.*, 2000) e predominante em países em desenvolvimento (Bastos *et al.*, 2011) onde existe uma dependência na denominada medicina popular como solução alternativa para problemas de saúde, especialmente na Ásia, África e América Latina (Sartoratto *et al.*, 2004).

Várias substâncias naturais têm demonstrado diferentes ações farmacológicas, dentre elas destaca-se a atividade antibacteriana (Mendes *et al.*, 2011), principalmente, pelo fato de que grande parte dos vegetais utilizados na medicina alternativa serem constituída por flavanóides (antocianidinas) que agem sobre as células bacterianas rompendo a membrana citoplasmática e inibindo a atividade enzimática (Doughari *et al.*, 2008; Gondim *et al.*, 2011), taninos condensados (proantocianidinas), taninos hidrossolúveis, polifenóis (resveratrol), ácidos fenólicos (ácido hidroxibenzóico e ácido hidroxicinâmico) e lignanas, que são conhecidos por suas propriedades benéficas a saúde humana como antioxidantes, anti cancerígenas (Azevedo *et al.*, 2010) e anti aderente (Freixinho, 2012).

O *Vaccinium macrocarpon* Aiton, conhecido como cranberry, é uma planta nativa e bastante difundida na América do Norte por suas propriedades terapêuticas (Rossi *et al.*, 2010). No Brasil, esta fruta é conhecida como: oxicoco, uva-do-monte ou mirtilo-vermelho (Freixinho, 2012). O gênero *Vaccinium* pertence à família das Ericáceas que entre outras espécies inclui: *Vaccinium carymbosum* (blueberry), *Vaccinium myrtillus* (mirtilo). Embora sejam espécies com características semelhantes, variam quando analisados em sua composição fitoquímica. Sendo os benefícios terapêuticos diferentes para determinadas espécies (Cunningham *et al.*, 2005).

O *V. macrocarpon* apresenta um fruto pequeno e de coloração avermelhada, com dimensões em torno de dois centímetros de diâmetro, e o seu peso varia entre um e dois gramas. É um fruto inserido nos hábitos alimentares e tratamentos terapêuticos em todo o continente norte americano, particularmente, na prevenção e tratamento de

infecções do trato urinário (ITU) através de mecanismos que impedem a aderência de micro-organismos às células uropiteliais (Zafriri *et al.*, 1989). Devido à presença de flavonóides em sua composição há relatos de expressiva atividade antioxidante, principalmente na prevenção de doenças cardiovasculares, por inibir a oxidação lipídica (Deyhim *et al.*, 2007).

A atividade antimicrobiana é motivo de inúmeros estudos devido ao aumento da resistência bacteriana às drogas antimicrobianas convencionais (Schelz & Hohmann, 2006; Mendes *et al.*, 2011). Também já foi verificado, em estudos anteriores, que o uso associado de plantas medicinais ou dos seus compostos derivados pode interferir, inibindo ou intensificando o efeito terapêutico dos antimicrobianos convencionais (Nascimento *et al.*, 2000; Zago *et al.*, 2009; Bastos *et al.*, 2011).

O objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antibacteriana, determinar a concentração inibitória mínima (CIM) e as possíveis interações entre um produto a base de cranberry quando em associação com antimicrobianos comerciais, frente a cepas de *Escherichia coli* isoladas de uroculturas com conhecido perfil fenotípico de resistência aos antimicrobianos.

MATERIAL E MÉTODOS

Foi adquirido um produto a base de cranberry com venda comercial autorizada, classificado como suplemento alimentar na América do Norte. O produto em estudo é apresentado como cápsulas gelatinosas contendo em cada unidade: 100 mg de ácido ascórbico (vitamina C); 3 UI de acetato de D-alfa-tocoferol (vitamina E); 40 mg de concentrado de cranberry (fruto fresco), além de gelatina, óleo de soja, glicerina vegetal, cera de abelha amarela e lecitina de soja, sem especificações de teor.

Para o preparo da solução utilizada nos testes, dissolveu-se uma cápsula do produto em 1 mL de lauril sulfato de sódio [10%], obtendo uma concentração inicial de cranberry de 40mg/mL. A partir desta solução foram realizadas diluições sucessivas e seriadas, obtendo-se concentrações até 1,25mg/mL.

Foram utilizadas cepas de *Escherichia coli* (n=10) isoladas de uroculturas e pertencentes à bacterioteca do Laboratório de Atividade Antimicrobiana da Universidade Estadual da Paraíba, além da cepa padrão *E. coli* ATCC 25922, usada como controle. As cepas foram armazenadas em Ágar Infusão de Cérebro e Coração (BHI) e mantidas sob refrigeração até o momento do uso quando foram reativadas em caldo BHI e incubadas a 37 °C por 24h, sendo então cultivadas em Ágar Mueller Hinton (MHA) e incubadas a 37 °C por 24h. As colônias isoladas foram selecionadas e inoculadas em 2,0 mL de solução salina (NaCl 0,85%) estéril para obtenção de um inóculo padrão com turvação comparável à escala 0,5 de McFarland, equivalente a uma contagem de bactérias de aproximadamente 106 CFU/mL (CLSI, 2010).

Para a realização do antibiograma, foram utilizados polidiscos da Série Urinária (Multifar®) e testados pela

técnica de disco difusão (CLSI, 2010).

A atividade antibacteriana e a determinação da concentração inibitória mínima do produto a base de cranberry também foram realizadas através da técnica de disco difusão adaptada de Bauer *et al.* (1966), seguindo as recomendações estabelecidas pelo *Clinical Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2010). Foram utilizados discos de papel filtro estéreis (Cefar®), com 6 mm de diâmetro, embebidos em 30µL da solução do produto testado, em diferentes concentrações de cranberry (40mg/mL; 20mg/mL; 10mg/mL; 5mg/mL; 2,5mg/mL e 1,25mg/mL) os quais foram colocados na superfície de placas de Petri contendo MHA previamente inoculadas com auxílio de um *swab* estéril com cada suspensão bacteriana. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 h e após este período foi realizada a leitura dos halos de inibição do crescimento bacteriano. Os testes foram realizados em duplicata e os resultados foram obtidos a partir da média dos halos de inibição. Considerando-se como ativo a presença de halo de inibição com diâmetro ≥ 8 mm (Naqvi *et al.*, 1991; Catão, 2007).

O estudo da interferência da solução contendo cranberry sobre a efetividade dos antibióticos foi realizado pela mesma metodologia citada, embebendo-se os discos de antibióticos com 30µL da solução contendo cranberry [20mg/mL] equivalente a $\frac{1}{2}$ CIM (Catão, 2007).

Considerou-se presença de efeito interativo quando houve alteração do diâmetro dos halos de inibição de crescimento microbiano após esta adição. E, como efeito interativo sinérgico, quando o diâmetro do halo de inibição formado pela combinação do produto teste (P) e o antimicrobiano (AB), apresentou aumento ≥ 2 mm quando comparado com o halo de inibição formado pela ação do AB testado isoladamente. Quando da formação de halo de inibição decorrente da ação combinada [AB + P] apresentou diâmetro inferior àquele desenvolvido pela ação isolada do AB considerou-se efeito antagônico (Cleeland & Squires, 1991; Oliveira *et al.*, 2006). Os testes foram realizados em duplicata e o resultado obtido a partir das médias dos halos de inibição formados.

RESULTADOS

O antibiograma foi realizado utilizando-se drogas usuais para o tratamento de infecções urinárias e observou-se que todas as cepas de *E. coli* foram sensíveis ao meropenem e a amicacina. Entretanto, 60% destas cepas apresentaram multirresistência aos antimicrobianos testados, sendo estas resistentes em sua maioria as quinolonas (ciprofloxacino, lomefloxacino, norfloxacino e levofloxacino), aos aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina), a ampicilina, a tetraciclina e as sulfonamidas.

O produto a base do concentrado de cranberry (40 mg/mL) mostrou-se ativo frente a todas as amostras de *E. coli*, apresentando halos de inibição do crescimento ≥ 8 mm e CIM de 40mg/mL (Tabela 1). As outras concentrações testadas não inibiram o crescimento bacteriano.

Tabela 01- Atividade antibacteriana e determinação da concentração inibitória mínima de uma solução de cranberry frente à *Escherichia coli*

Identificação das amostras	Diâmetro dos halos de inibição em mm						
	Solução de cranberry [mg/mL]						*Solução de lauril sulfato de sódio
	[40]	[20]	[10]	[5]	[2,5]	[1,25]	10%
E.coli ATCC 25922	11	-	-	-	-	-	-
1	9	-	-	-	-	-	-
2	10	-	-	-	-	-	-
3	10	-	-	-	-	-	-
4	9	-	-	-	-	-	-
5	10	-	-	-	-	-	-
6	9	-	-	-	-	-	-
7	9	-	-	-	-	-	-
8	10	-	-	-	-	-	-
9	12	-	-	-	-	-	-
10	9,5	-	-	-	-	-	-

Legenda: (-) ausência de halo de inibição; (*) Controle Negativo.

Tabela 02 – Avaliação do efeito da associação da solução de cranberry [20mg/mL] e antimicrobianos frente à *Escherichia coli* em função do diâmetro dos halos de inibição

Antimicrobianose Associações	Identificação das cepas de <i>E. coli</i>										
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	ATCC
CIP	0	0	0	40	34	30	0	0	12	36	34
CIP+ SC	0	0	0	30	34	30	0	0	0	30	0
TET	28	0	0	28	24	24	28	8	0	28	28
TET+SC	16	0	0	18	18	19	22	0	0	20	0
TOB	10	12	15	22	25	24	15	26	24	24	23
TOB+SC	0	0	0	0	0	20	0	18	18	0	0
AMI	24	24	24	24	25	24	24	26	23	28	24
AMI+SC	22	24	19	22	24	20	0	22	18	28	26
AMP	0	0	0	20	18	22	0	0	0	22	18
AMP+SC	0	0	0	19	18	19	0	8	0	20	15
CAZ	29	30	29	16	23	26	32	34	28	30	26
CAZ+SC	30	32	30	24	24	25	18	28	28	28	28
CLO	22	25	22	24	24	24	24	8	26	20	24
CLO+SC	24	25	29	24	24	24	24	10	24	24	25
SUL	20	0	0	28	24	22	22	0	0	36	18
SUL+SC	16	0	0	18	18	16	16	0	0	18	0
GEN	0	0	8	22	24	25	0	26	24	24	22
GEN+SC	0	0	0	0	0	22	0	18	0	0	0
LMX	0	0	0	36	30	40	0	0	0	42	24
LMX+SC	0	0	0	22	24	24	0	0	0	26	0
SUT	28	0	0	26	24	26	31	24	0	36	26
SUT+SC	24	0	0	22	24	22	26	14	0	28	22
MER	32	34	32	34	30	30	34	36	35	34	32
MER+SC	32	35	33	27	30	30	32	29	0	36	28
NOR	0	0	0	36	32	34	0	0	12	36	30
NOR+SC	0	0	0	26	30	28	0	0	0	30	30
NIT	24	18	14	24	28	29	24	14	28	26	22
NIT+SC	22	19	18	24	28	26	10	12	24	22	20
LVX	0	0	0	40	42	42	8	12	10	40	32
LVX+SC	0	0	0	28	28	24	0	0	10	26	0

Legenda: CIP(ciprofloxacino 5µg); TET(tetraciclina 30µg); TOB(tobramicina 10µg); AMI(Amicacina 30µg); AMP(Ampicilina 10µg); CAZ(Ceftazidima 30µg); CLO(Clorafenicol 30µg); SUL(Sulfonamidas 300µg); GEN(Gentamicina 5µg); LMX(Lemofloxacino 10µg); SUT(Cotrimazol 25µg); MER(Meropenem 10µg); NOR(Norfloxacino 10µg); NIT(Nitrofurantoina 300µg); LVX(Levofloxacino 5µg); SC(Solução de cranberry 20mg/mL).

A Tabela 2 apresenta o comportamento interativo destas cepas bacterianas, quando testadas frente aos antimicrobianos associados ao produto à base de cranberry. Observou-se a presença de diferentes efeitos interativos com vários antimicrobianos, dentre eles: cloranfenicol, tetraciclina, meropenem, nitrofurantoína e aminoglicosídeos, destacando-se as quinolonas. Ainda verificou-se o efeito antagônico nas associações da solução de cranberry [20mg/mL] com a tobramicina em 100% das cepas. Comportamento semelhante, porém, com diferentes percentuais também foram observados em outros antimicrobianos tais como: tetraciclina, amicacina e gentamicina (70%); nitrofurantoína, sulfonamidas e cotrimoxazol (60%), seguido de levofloxaxino e norfloxacino, em 50% das cepas. Também foi observada a presença de efeito sinérgico, nas associações com antimicrobianos, dentre elas, com: cloranfenicol (40%), ceftazidima (20%), meropenem e nitrofurantoína (10%) das cepas (Figura 1).

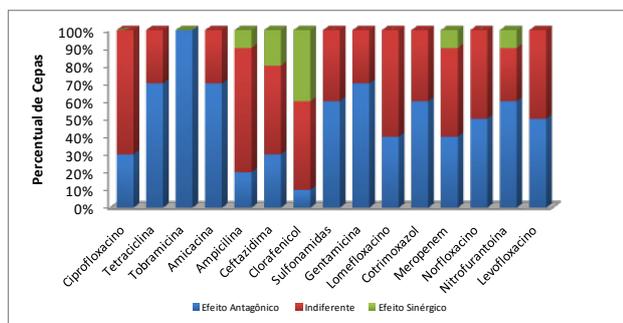


Figura 01: Avaliação percentual do tipo de interação entre antimicrobianos e solução de cranberry [20mg/mL] frente à *Escherichia coli* (n=10)

DISCUSSÃO

O elevado percentual de cepas resistentes aos antimicrobianos encontrado neste estudo está em concordância com outros autores (Silva & Duarte, 2002; Rodrigues & Riethmann, 2008; Beraldo-Mussolini *et al.*, 2012) que também constataram cepas fenotipicamente distintas quanto ao perfil de resistência aos agentes antimicrobianos utilizados rotineiramente na clínica médica.

Segundo Pereira (2009), o largo espectro de atividade das quinolonas, além das suas excelentes características farmacocinéticas e de uma elevada taxa de sucesso na terapêutica antimicrobiana, fez com que estas substâncias fossem utilizadas exaustiva e indiscriminadamente, nos últimos anos, principalmente em casos de infecções urinárias. Este consumo, exagerado, levou a um aumento no percentual de cepas resistentes em todo o mundo. Este fato também foi detectado neste estudo apesar do reduzido número de amostras analisadas.

De acordo com Von Baum & Marre (2005), cepas patogênicas de *E. coli* têm sido identificadas como

causa de infecções no trato urinário, meningite neonatal, septicemia nosocomial e enterites e a resistência a pelo menos duas classes de antimicrobianos tem sido um achado frequente, restringindo as opções terapêuticas disponíveis. Estes dados estão em concordância com os registrados neste estudo, fato este que impulsiona o uso de antibioticoterapia combinada, tanto com antimicrobianos tradicionais como na busca de novas substâncias (Costa *et al.*, 2008; Coates *et al.*, 2011).

Vários micro-organismos, dentre eles *E. coli* tem demonstrado um potencial relativo no desenvolvimento de resistências aos antimicrobianos comumente utilizados em tratamentos empíricos, verificando-se a presença de resistência à ampicilina ou amoxicilina (>40%), ao trimetoprim/sulfametoxazol e as quinolonas (>20%) e diminuição na suscetibilidade às cefalosporinas (Oteo, 2002; Kahlmeter 2003). Estes dados preocupantes e alarmantes corroboram os elevados percentuais de resistência encontrados neste estudo e alertam para a necessidade de outros estudos que envolvam mecanismos de resistência e implementação de medidas de contenção.

Vários são os mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos, destacando-se dentre eles, baixa permeabilidade da membrana externa, hiper expressão de sistemas de bombas de efluxo, alterações de porinas e inativação enzimática (Castro, 2010). É importante ressaltar que estes mecanismos podem ocorrer simultaneamente, contribuindo para ampliar o fenômeno da resistência, fato que impulsiona a busca por novas substâncias assim como também do seu uso associado, visando obter atividade sinérgica, como nos casos específicos das várias combinações de antimicrobianos (Silveira *et al.*, 2006).

O estudo e a descoberta de produtos naturais com atividade antimicrobiana intrínseca ou combinada com antibióticos de uso comum para fins terapêuticos podem representar uma nova forma de combate aos micro-organismos multirresistentes (Coutinho, 2008).

Diversos produtos à base de cranberry estão sendo utilizados com fins terapêuticos e profiláticos (Wu *et al.*, 2008; McMurdo *et al.*, 2009), porém muito ainda precisa ser esclarecido sobre as possíveis ações e/ou efeitos interativos, quer seja *in vitro* ou *in vivo*, destes produtos quando utilizados concomitantemente com outras substâncias, principalmente, drogas antimicrobianas.

Vários autores, em estudos *in vivo*, relataram a presença de efeitos favoráveis após o consumo de produtos à base de cranberry em pacientes com processos infecciosos, principalmente em casos de infecções urinárias (Kontiohari *et al.*, 2001; Wu *et al.*, 2008; Diarra *et al.*, 2013).

Em relação à atividade antibacteriana *in vitro*, os resultados encontrados neste estudo estão em concordância com os relatados por diversos autores que comprovaram a presença do efeito antimicrobiano de produtos à base de cranberry frente a *S. aureus*, *Salmonella spp.* e *E. coli* (Heinonen, 2007; Wu *et al.*,

2008; Côté *et al.*, 2011) e *P. aeruginosa* (Leitão *et al.*, 2005). Resultados semelhantes também foram descritos por Caillet *et al.*, (2012), que realizaram estudos com cranberry em diversas apresentações, sendo estas capazes de inibir o crescimento de micro-organismos tais como *Listeria monocytogenes*, *E. coli* O157:H7 e *Enterococcus* spp., além da espécie utilizada neste estudo.

O uso de antibioticoterapia combinada ou associada é um fato nos dias atuais. Entretanto, diversos autores relatam estudos sobre diferentes efeitos causados pelo uso associado de produtos naturais e antimicrobianos convencionais (Swerts & Costa, 2005; Oliveira *et al.*, 2006; Ahmed *et al.*, 2010). Diversas interferências podem ocorrer, possibilitando efeitos negativos, inclusive, neutralizando a ação dos antimicrobianos convencionais. Neste trabalho observou-se maior número de interações antagônicas. Entretanto, por se tratar de um estudo preliminar, não foi possível obter dados que expliquem as evidências das interações farmacológicas ocorridas.

ABSTRACT

Antibacterial activity and interactive effect in vitro of a cranberry product on Escherichia coli

Products derived from plants are being studied because often have substances with antimicrobial activity, mainly due to the increase in bacterial resistance to antimicrobial compounds. *Vaccinium macrocarpon* Aiton, known as cranberry, is a plant native to, quite widespread in North America for its therapeutic properties, particularly in the prevention and treatment of urinary infections. This study aimed to evaluate the antibacterial activity, the minimum inhibitory concentration (MIC) and the possible interactions between a cranberry product when in association with antimicrobial agents against strains of *Escherichia coli*. The sensitivity profile was performed by disk diffusion using discs (Multifar®), and the assessments of antibacterial activity and the MIC were performed using sterile filter paper discs (Cefar®), soaked in 30 µl of the solution of cranberry, tested in different concentrations. The study of interference of cranberry solution about the effectiveness of antimicrobials was accomplished by soaking the antibiotic discs in their respective concentrations, with cranberry solution 30µL [20 mg/mL] equivalent to 0.5 MIC. The results showed that cranberry solution presented activity for all strains regardless of resistance profile of these lineages and was able to provoke different interactive effects when associated to antimicrobials. These results prove the antibacterial potential of this fruit promising possible, for studies of development of new products, however, also show that in some situations, it may interfere on the effectiveness of antimicrobials for clinical use.

Keywords: Antibacterial activity. Interactive effect. *Vaccinium macrocarpon*.

REFERÊNCIAS

Ahmed Z, Khan SS, Khan M, Tanveer A, Lone ZA. Synergistic effect of *Salvadora persica* extracts, tetracycline and penicillin against *Staphylococcus aureus*. *African J Basic Appl Sci*. 2010;2(1-2):25-9.

Azevedo MM, Santos DJL, Silva AM. Fitoquímicos presentes em frutos silvestres: evidência científica para a sua ação biológica. *Rev Fac Ciênc Saúde*. 2010;7:180-90.

Bastos GM, Nogueira NAP, Soares CL, Martins MR, Rocha LQ, Teixeira AB. *In vitro* determination of the antimicrobial potential of homemade preparations based on medicinal plants used to treat infectious diseases. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011;32(1):113-20.

Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turc KM. Antibiotic susceptibility testing a standardized single disk method. *Am J Clin Path*. 1966;45:493-6.

Beraldo-Massolini MC, Nardi CPP de, Makino LC, Schocken-Iturrino RP. Prevalência de infecções urinárias em pacientes atendidos pelo sistema único de saúde e sua suscetibilidade aos antimicrobianos. *Medicina*. (Ribeirão Preto) [Internet] 2012 [citado 2013 nov 17]; 45(3): 318-2. Disponível em: <http://revista.fmrp.usp.br/2012/vol45n3>

Caillet S, Côté J, Sylvain JF, Lacroix M. Antibacterial effect of fractions from cranberry products on the growth of seven pathogenic bacteria. *Food Control*. 2012(23):419-28.

Castro, RD. Atividade antifúngica do óleo essencial de *Cinnamomum zeylanicum* Blume (Canela) e sua associação com antifúngicos sintéticos sobre espécies de *Candida*. [Tese]. João Pessoa: Departamento de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba; 2010.

Catão RMR. Atividade antimicrobiana e efeitos biológicos de riparinas sobre bactérias e fungos leveduriformes. [Tese]. João Pessoa: Departamento de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba; 2007.

Cleeland L, Squires E. Evaluation of new antimicrobials *in vitro* and experimental animal infections. In: Lorian VMD. *Antibiotics in Laboratory Medicine*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1991:739-88.

CLSI. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Twentieth informational supplement. CLSI document M100-S20. Wayne, PA: CLSI; 2010.

Coates A, Halls G, Hu Y. Novel classes of antibiotics or more of the same? *Br J Pharmacol*. 2011;163:184-94.

Costa VCO, Tavares, JF, Agra MF, Falcão-Silva VS, Facanali R, Vieira APP, Marques MOM, Siqueira-Junior JP, Silva MS. Composição química e modulação da resistência bacteriana a drogas do óleo essencial das folhas de *Rollinia leptopetala* R. E. Fries. *Braz J Pharmacogn*. 2008;18(2):245-8.

- Côté J, Caillet S, Doyon G, Dussault D, Sylvain JF, Lacroix M. Antimicrobial effect of cranberry juice and extracts. *Food Control*. 2011;22(8):1413-8.
- Coutinho HDM. Avaliação da atividade antibacteriana e fotossensibilizante de produtos naturais da região do Cariri Cearense. [Tese]. João Pessoa: Departamento de Farmácia, Universidade Federal da Paraíba; 2008.
- Cunningham DG, Vannozzi SA, Turk R, Roderick R, O'Shea E, Brilliant K. Constituyentes fitoquímicos del arándano americano (*Vaccinium macrocarpon*) y sus beneficios para la salud. *Rev Fitoter*. [Internet] 2005 (Citado 2013 nov 16); 5 (1):5-16. Disponível em: <http://www.fitoterapia.net/revista>
- Deyhim F, Patil BS, Villarreal A. Cranberry juice increases antioxidant status without affecting cholesterol homeostasis in orchidectomized rats. *J Med Food*. 2007;10:49-53
- Diarra MS, Block G, Rempel H, Oomah BD, Harrison J, McCallum , Boulanger S, Brouillette E, Gattuso M, Malouin F. *In vitro* and *in vivo* antibacterial activities of cranberry press cake extracts alone or in combination with β -lactams against *Staphylococcus aureus*. *BMC Complementary and Alternative Medicine* [Internet] 2013 (cited 2013 nov 17), 13:90. Available from:<http://www.biomedcentral.com/1472-6882/13/90> DOI:10.1186/1472-6882-13-90.
- Doughari JH, El-Mahmood AM, Tyoyina I. Antimicrobial activity of leaf extracts of *Senna obtusifolia* (L). *Afr J Pharmacol*. [Internet] 2008 (Cited 2013 nov 17) 2(1):07-13. Available from: <http://www.academicjournals.org/ajpp>
- Freixinho ABS. Efeito antiaderente *in vitro* do suco concentrado de cranberry sobre o *Streptococcus mutans*. [Dissertação]. Duque de Caxias: Escola de Ciências da Saúde, Universidade do Grande Rio Professor José de Souza Herdy; 2012.
- Gondim BLC, Vieira TI, Cunha DA, Santiago BM, Valença AMG. Atividade Antimicrobiana de Produtos Naturais Frente a Bactérias Formadoras do Biofilme Dentário. *Pesq Bras Odontoped Clin Integr*. 2011;11(1):123-7.
- Heinonen M. Antioxidant activity and antimicrobial effect of berry phenolics— a Finnish perspective. *Mol Nutr Food Res*. 2007;51(6):684-91. DOI: 10.1002/mnfr.200700006
- Kahlmeter G. An international survey of the antimicrobial susceptibility of pathogens from uncomplicated urinary tract infections: the ECO-SENS Project. *J Antimicrob Chemother*. 2003;51(1):69-76.
- Kontiohari T, Sundqvist K, Nuutinen M, Pokka T, Koskela M, Uhari M. Randomised trial of cranberry-lingonberry juice and *Lactobacillus GG* drink for the prevention of urinary tract infections in women. *Brit Med J*. 2001;322:1571-3.
- Leitão DPS, Polizello ACM, Ito IY, Spadaro ACC. Antibacterial Screening of Anthocyanic and Proanthocyanic Fractions from Cranberry Juice. *J Med Food*. 2005;8(1):36-40. DOI:10.1089/jmf.2005.8.36
- McMurdo MET, Argo I, Phillips G, Daly F, Davey P. Cranberry or trimethoprim for the prevention of recurrent urinary tract infections? A randomized controlled trial in older women. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63(2):389-395. DOI: 10.1093/jac/dkn489
- Mendes LPM, Maciel KM, Vieira ABR, Mendonça LCV, Silva MF, Rolim Neto PJ, Barbosa WLR, Vieira JMS. Atividade Antimicrobiana de Extratos Etanólicos de *Peperomia pellucida* e *Portulaca pilosa*. *Rev Ciênc Farm Básica Apl*. 2011;32(1):121-5.
- Naqvi, SH; Kilian, M SY; Vohora, SB. Anti-bacterial anti-fungal and antihelminthic investigations on Indian medicinal plants. *Fitoterapia*. 1991;62(3):221-8.
- Nascimento GGf, Locatelli J, Freitas PC, Silva GL. Anti bacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Braz J Microbiol*. 2000; 31(4):247-56.
- Oliveira RAG de, Lima EO, Vieira WL, Freire KRL, Trajano VN, Souza EL, Toledo MS, Silva-Filho RN. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. *Braz J Pharmacogn*. 2006;16(1):77-82.
- Oteo J, Campos J, Baquero F. Antibiotic resistance in 1962 invasive isolates of *Escherichia coli* in 27 Spanish hospitals participating in the European Antimicrobial Resistance Surveillance System (2001). *J Antimicrob Chemother*. 2002;50(6):945-52.
- Pereira AMR. Prevalência do gene *qnr* em isolados de *Escherichia coli*. [Dissertação]. Aveiro: Departamento de Biologia, Universidade de Aveiro; 2009.
- Rossi R, Porta S, Canovi B. Overview on cranberry and urinary tract infections in females. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:61-2
- Sartoratto A, Machado ALM, Delarmelina C, Figueira GM, Duarte MCT, Redher VLG. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Braz J Microbiol*. 2004;35:275-80.
- Schelz Z, Molnar J, Hohmann J. Antimicrobial and antiplasmid activities of essential oils. *Fitoterapia*. 2006;77(4):279–85.
- Silva EM, Duarte A. Salmonella Enteritidis in Poultry: Retrospective in Brazil. *Rev Bras Ciênc Avic*. 2002;4(2):85-100.
- Silveira GP, Nome F, Gesser JC, Sá MM. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. *Quim Nova*. 2006;29(4):844-55.
- Swerts MSO, Costa AMDD, Firini JE. Associação de clorexidina e própolis atuando na inibição da aderência de *Streptococcus spp*. *Rev Int Periodontia Clín*. 2005;2:10-6.

Von Baum H, Marre R. Antimicrobial resistance of *Escherichia coli* and therapeutic implications. *Int J Med Microbiol.* 2005;295:503-11.

Wu VC, Qiu X, Bushway A, Harper L. Antibacterial effects of American cranberry (*Vaccinium macrocarpon*) concentrate on foodborne pathogens. *LWT - Food Sci Technol.* 2008;41:1834-41.

Zaffiri D, Ofek I, Adar R, Pocino M, Sharon N. Inhibitory activity of Cranberry Juice on adherence of type 1 and Type P fimbriated *Escherichia coli* to eucaryotic cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 1989;33(1):92-8.

Zago JAA, Uschimar PI, Barbosa LN, Junior AF. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. *Braz J Pharmacogn.* 2009; 19(4):828-33.

Recebido em 27 de novembro de 2013

Aceito em 22 de janeiro de 2014

