



# Efeito modulador do extrato de plantas medicinais do gênero *Spondias* sobre a resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à Eritromicina

Laianne Carla Batista Alencar<sup>1</sup>; Thiago Pereira Chaves<sup>1</sup>; Jocimar da Silva Santos<sup>1</sup>; Fernanda Pontes Nóbrega<sup>1</sup>; Renê Monteiro Araújo<sup>1</sup>; Vanda Lúcia dos Santos<sup>2</sup>; Délcio de Castro Felismino; Ana Cláudia Dantas de Medeiros<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup> Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos, Campus Universitário, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

<sup>2</sup> Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Departamento de Biologia, Campus Universitário, Campina Grande, Paraíba, Brasil.

## RESUMO

A acentuada resistência bacteriana gera uma necessidade de desenvolver novos fármacos e a pesquisa com plantas medicinais, como fontes de substâncias bioativas vêm sendo um indicativo para descoberta de eficientes agentes terapêuticos. Microrganismos do gênero *Staphylococcus* são cocos Gram positivos, que podem causar supurações, abscessos e diversas infecções piogênicas em humanos e animais. Assim, o objetivo deste trabalho foi analisar a atividade moduladora de extratos de plantas medicinais do gênero *Spondias* frente à *Staphylococcus aureus* resistentes a eritromicina. A concentração inibitória mínima e a capacidade de modular a resistência das cepas de *S. aureus* à Eritromicina foram avaliadas pelo método de microdilução. Os resultados mostraram que a associação de eritromicina com *Spondias purpurea* apresentou efeito sinérgico sobre as cepas SA04 e SA05. Enquanto que a *Spondias mombin* apresentou sinergismos sobre a ATCC, SA01, SA03 e SA05. O bioensaio com *A. salina* demonstrou que *S. purpurea* e *S. mombin*, apresentaram em  $CL_{50}$  1000 e 482,5 µg/mL, respectivamente. Os resultados são promissores e sugerem que os extratos de espécies do gênero *Spondias* possuem potencial como agentes moduladores de resistência bacteriana.

Palavras-chave: *Spondias purpurea* L. *Spondias mombin* L. Modulação. Resistência bacteriana.

## INTRODUÇÃO

O aumento da resistência bacteriana a antibióticos é um problema que afeta a população em geral e preocupa profissionais de diversas áreas, representando maior mortalidade por infecções, aumento do custo de tratamento e um desafio para o manejo clínico (Matias *et al.*, 2010). São denominados como resistentes os microrganismos capazes de crescer na presença de concentrações de um ou mais antibióticos que normalmente interfeririam nas suas funções de crescimento (Oliveira & Silva, 2008). Algumas iniciativas para resolver esse problema têm sido tomadas, no sentido de regularizar o uso de antimicrobianos, conter a disseminação de cepas resistentes e pesquisar formas de combater estes microrganismos (Oliveira & Silva, 2008).

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

A família *Anacardiaceae* é composta de 77 gêneros e cerca de 600 espécies, conhecidas por apresentarem frutos comestíveis, em sua maioria, na forma de drupas. O gênero *Spondias* pertence a esta família, apresentando 18 espécies de plantas distribuídas nas regiões tropicais do planeta (Min Tianlu & Barfod, 1980). *Spondias purpurea* L., conhecida popularmente como Seriguela, é uma planta nativa da América Central, geralmente encontrada no México, Guatemala, Caribe e na região nordeste do Brasil, sendo popularmente utilizada por seu valor alimentício e por suas propriedades medicinais (Albuquerque *et al.*, 2007; Cartaxo *et al.*, 2010; Augusto *et al.*, 2012; Gachet *et al.*, 2010). Em estudos recentes, foram relatadas a utilização de *S. purpurea* no tratamento de infecções bucais e de cáries e a atividade inibitória de seu extrato sobre *Streptococcus mutans* (Rosas-Piñón *et al.*, 2012).

Autor correspondente: Ana Cláudia D. Medeiros, Universidade Estadual da Paraíba (UEPb), Laboratório de Desenvolvimento e Ensaios de Medicamentos, R. Baraúnas, 351 - Campus Universitário, CEP: 58.429-500 - Campina Grande, Paraíba, Brasil. E-mail: anaclaudia@uepb.edu.br

A espécie *Spondias mombin* L., conhecida popularmente como cajá, é encontrada em regiões tropicais da África, Ásia e América, sendo que no Brasil ocorrem, especialmente, na região norte e nordeste (Sacramento & Souza, 2000). As folhas e caule desta planta exibiram atividade antiviral pronunciada contra Cocksackie B2 e vírus herpes simplex 1 (Corthout *et al.*, 1991). No estudo da atividade antibacteriana dos extratos de *S. mombin* verificou-se ação inibitória dos extratos em todas as concentrações testadas, principalmente sobre *Staphylococcus coagulase negativa*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus sp* (Medeiros *et al.*, 2012).

Diante disso, este estudo teve como objetivo investigar a atividade moduladora dos extratos de *S. purpurea* L e *S. mombin* frente a *S. aureus* em relação ao seu perfil de resistência a eritromicina, assim como avaliar indício de toxicidade através do ensaio com *Artemia salina*.

## MATERIAL E METODOS

### Material vegetal e Preparação dos Extratos

As folhas de *S. purpurea* e *S. mombin* foram coletadas na região semiárida do estado da Paraíba, sendo as exsiccatas confeccionadas e depositadas no herbário Arruda Câmara da Universidade Estadual da Paraíba, sob os números ACAM 000128 e ACAM 000434, respectivamente. O material vegetal foi seco em estufa de circulação de ar a  $40 \pm 1$  °C e, posteriormente, pulverizado em moinho de facas, com granulometria de 10 mesh. Os pós das plantas (100g) foram submetidos à extração com etanol 96% por percolação durante cinco dias, seguida de concentração em evaporador rotativo a 40°C, obtendo-se os extratos etanólicos brutos.

### Teste de susceptibilidade microbiana e determinação da concentração inibitória fracionada

Os extratos vegetais foram testados em isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* (SA01, SA02, SA03, SA04, SA05, SA06) resistentes à eritromicina e em cepa não resistente (ATCC 25923). Os microrganismos foram cultivados em ágar Mueller Hinton a  $37 \pm 1$  °C durante 24 horas e mantidas em tubos de ensaio contendo ágar BHI. A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi realizada pelo método de microdiluição, de acordo com os procedimentos recomendados pelo *Clinical and Laboratory Standards Institute* (CLSI, 2012). Os inóculos foram padronizados em tubos contendo 5 mL de solução salina a 0,9% esterilizada. A suspensão microbiana foi ajustada, utilizando um espectrofotômetro, Shimadzu, com comprimento de onda de 625 nm, o que equivalente a  $10^5$  UFC/mL. Cem microlitros de cada extrato foram diluídos em série com caldo Mueller Hinton esterilizado em uma placa de 96 poços para cada cepa estudada. Dez microlitros do inóculo de cada microrganismo foram adicionados em todos os poços em suas respectivas placas. As placas foram incubadas a  $37 \pm 1$  °C e o crescimento bacteriano foi indicado pela adição de 20 µL da solução aquosa de

resazurina (*Sigma-Aldrich*) a 0,01% com a posterior incubação a  $37 \pm 1$  °C. Bactérias viáveis reduzem o corante mudando sua coloração azul para rosa e a CIM foi definida como a menor concentração da substância que inibiu a mudança de coloração da resazurina. O etanol 96% foi usado como controle negativo.

No ensaio de modulação da resistência, a CIM do antibiótico foi definida na presença de uma concentração sub-inibitória dos extratos (CIM/8). O cálculo da Concentração Inibitória Fracionada (CIF) foi realizado para obter um coeficiente que indicasse se a associação dos extratos com o antibiótico produziu efeito sinérgico ( $FIC \leq 0,5$ ), indiferente ( $4,0 > CIF > 0,5$ ) ou antagonista ( $FIC > 4,0$ ) de acordo com a fórmula descrita por Mackay *et al.* (2000).

$$CIF = \frac{\text{CIM do antibiótico em combinação com o extrato}}{\text{CIM do antibiótico isolado}}$$

### Bioensaio com *Artemia salina*

Neste teste, 50 g de ovos de *A. salina* foram incubados em água do mar (pH  $8 \pm 0,5$  e  $28 \pm 0,5$  °C), em presença de luz artificial durante 24-36 horas para a eclosão das larvas. Após incubação, as larvas foram transferidas para tubos contendo diferentes concentrações dos extratos (2000, 1500, 1000, 500, e 250 µg/ml), além do grupo controle. Os tubos foram incubados durante 24 horas sob luz artificial e em seguida, as larvas sobreviventes foram contadas para determinação da  $CL_{50}$  usando o método de Probit. Os testes foram feitos em triplicata. Como medida da toxicidade extrato, o valor  $CL_{50}$  inferior a 1000 µg/ml é considerado bioativo (Meyer *et al.*, 1982).

## RESULTADOS

Os resultados descritos na tabela 1 mostraram que os extratos apresentaram atividade antimicrobiana em todas as cepas testadas, sendo que o extrato de *S. mombin* foi considerado o mais efetivo com CIM de 1,04 mg/mL.

Ao observar os valores da CIM combinada, constata-se que a associação de eritromicina e *S. purpurea* apresentou dosagens significativamente menores sobre as cepas SA01, SA04, SA05 e SA06, quando comparadas ao antibiótico ou ao extrato vegetal quando testados isoladamente.

É também importante destacar que a CIM da eritromicina apresentou valores bastante elevados, sendo, na maioria dos casos, maiores que os dos extratos. Entretanto, esses valores foram reduzidos substancialmente, quando o antibiótico foi associado a um dos dois extratos testados.

A associação de eritromicina com *S. purpurea* apresentou efeito sinérgico sobre as cepas SA04 e SA05, sendo a redução mais acentuada sobre a primeira, cuja CIM foi reduzida de 26,04 para 1,46 mg/mL (CIF = 0,06). Enquanto que, no extrato de *S. mombin* foi observado efeito sinérgico sobre quatro cepas testadas 25923, SA01, SA03 e SA05. A redução mais expressiva ocorreu sobre a cepa

Tabela 01: Concentrações Inibitórias Mínimas (CIM) dos extratos de *Spondias purpurea* L. e *Spondias mombin* L, isolados e em associação com eritromicina, sobre cepas de *S. aureus*.

Microrganismos	CIM (mg/mL)			CIF	Interpretação
	ERI	EB	Combinada		
<i>Spondias purpurea</i>					
25923	0,01	8,33	0,02	2,29	Indiferente
SA01	83,33	66,65	42,32	0,51	Indiferente
SA02	0,60	66,65	1,21	2,01	Indiferente
SA03	42,32	16,66	21,49	0,51	Indiferente
SA04	26,04	33,33	1,46	0,06	Sinérgico
SA05	20,83	11,66	9,11	0,44	Sinérgico
SA06	3,90	33,33	2,60	0,67	Indiferente
<i>Spondias mombin</i>					
25923	0,01	1,04	0,00	0,38	Sinérgico
SA01	83,33	1,04	41,67	0,50	Sinérgico
SA02	0,60	1,04	2,40	4,00	Indiferente
SA03	42,32	1,04	13,01	0,31	Sinérgico
SA04	26,04	8,33	31,25	1,20	Indiferente
SA05	20,83	1,04	10,42	0,50	Sinérgico
SA06	3,90	1,04	3,90	1,00	Indiferente

ERI: Eritromicina; EB: Extrato Bruto; CIF: Concentração Inibitória Fracionada

SA03, a qual mostrou que a CIM foi reduzida de 42,32 para 13,01 mg/mL (CIF = 0,31).

Os resultados do bioensaio com *A. salina* demonstraram que *S. purpurea* e *S. mombin*, apresentaram em CL<sub>50</sub> 1000 e 482,5 µg/mL, respectivamente.

## DISCUSSÃO

A inibição do crescimento bacteriano pelo extrato vegetal pode ter várias explicações, como por exemplo, as ações do conjunto de metabólitos secundários presentes na planta. Como relatam Cowan, (1999) Kim *et al.*, (2004) e Fabri & Costa (2012), compostos fenólicos como taninos podem ser tóxicos para microrganismos devido à inativação de enzimas e proteínas transportadoras da parede celular. Enquanto, os flavonoides podem se complexar com proteínas extracelulares e interferir na expressão de genes. Já, os flavonoides lipofílicos podem romper a membrana plasmática microbiana.

Os compostos citados acima, assim como uma ampla variedade de outros compostos, são metabólitos secundários que podem ser produzidos por plantas em resposta a fatores de agressão, como organismos patógenos (vírus, bactérias, fungos, entre outros) (Becho *et al.*, 2009).

Em estudos da composição dos metabólitos secundários de *S. purpurea*, foram identificados, dentre outros compostos, polifenóis (como o ácido gálico) e flavonóis (diversos glicosídeos de quercetina) (Engels *et al.*, 2012). Ao passo que, Njoku *et al.*, (2007) através de uma triagem fitoquímica de *S. mombin*, mostraram que suas folhas contém alcalóides, flavonoides, taninos, saponinas e compostos fenólicos.

Mesmo apresentando substâncias que possuem atividade antimicrobiana reportada, os extratos de *S. purpurea* e *S. mombin* não apresentaram tal atividade de maneira relevante de acordo com Ríos & Recio (2005), os quais preconizam que para que um extrato seja eficiente, sua CIM deve ser menor que 1mg/mL.

Em estudos que buscam avaliar a eficácia antimicrobiana das referidas plantas, porém com a utilização de outras técnicas, foram encontrados resultados positivos para *S. mombin* contra diversas cepas, entre elas *S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhosa*, *Shigella dysenteriae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis*, *Bacillus megaterium* e *B. subtilis* (Cáceres *et al.*, 1995; Abo *et al.*, 1999; Atindehou *et al.*, 2002). Os resultados positivos exibidos por *S. purpurea* foram principalmente contra enterobactérias (Cáceres *et al.*, 1990, 1993).

Embora a atividade antimicrobiana dos extratos testados neste estudo não tenha sido considerada significativa, quando associados à eritromicina, tais extratos proporcionaram a redução da CIM sobre cepas de *S. aureus*.

O uso de produtos vegetais associados com outros produtos naturais ou outros antibióticos sintéticos é bem documentado. Essa associação tem mostrado que alguns extratos de plantas têm atuado de maneira sinérgica com o antibiótico utilizado, o que resulta em uma melhor atividade antimicrobiana contra várias cepas multirresistentes (Aqil *et al.*, 2006; Coutinho *et al.*, 2009a, b, 2010a, b; Figueiredo *et al.*, 2013; Ncube *et al.*, 2011; Sato *et al.*, 2004).

Metabólitos secundários de plantas são boas fontes de substâncias para terapia combinada, podendo

seus mecanismos de ação estarem relacionados com o aumento da permeabilidade da membrana celular externa (Hemaiswarya *et al.*, 2008), inibição de modificações do sítio ativo do fármaco (Hegde *et al.* 2004), inibição da bomba de efluxo (Roccaro *et al.*, 2004) ou evitando a inativação do antibiótico através de degradação ou modificação enzimática (Wright, 2005).

Os extratos de *S. mombin* e *S. purpurea* possivelmente agiram conforme os mecanismos de ação relacionados com o sítio ativo ou modificação enzimática, considerando que a cepa testada neste estudo é Gram positiva, já que segundo Tenson *et al.*, (2003) e Guimarães *et al.*, (2010), a eritromicina se liga à subunidade ribossomal 50S e causa a dissociação da peptidil-RNAt durante a tradução, bloqueando o caminho pelo qual peptídeos em formação deixam o ribossomo.

Meyer *et al.* (1982) estabeleceram uma escala de concentração letal (CL<sub>50</sub>) com base na toxicidade das substâncias para as larvas de *A. salina*. De acordo com a escala, valores de CL<sub>50</sub> < 500 µg/mL indicam toxicidade, CL<sub>50</sub> entre 500 e 1000 µg/mL denotam toxicidade moderada, enquanto CL<sub>50</sub> > 1000 µg/mL sugere ausência de toxicidade. Enquadrando os extratos de *S. purpurea* e *S. mombin* nessa escala, constata-se que o primeiro apresentou toxicidade moderada, enquanto o segundo pode ser considerado tóxico.

## CONCLUSÃO

Este é o primeiro relato de atividade moduladora de antibióticos por extratos obtidos de espécies do gênero *Spondias*. Tais resultados indicam que *S. mombin* e *S. purpurea* podem vir a ser uma fonte de produtos naturais com potencial para modificar a atividade de antibióticos, podendo atuar como adjuvantes na terapia antimicrobiana. Entretanto, os resultados do bioensaio com *A. salina* sugerem toxicidade nos extratos. Dessa forma, é necessária a realização de novos estudos que determinem o mecanismo de ação desses produtos naturais, assim como novos ensaios de toxicidade que forneçam base para o uso seguro dessas plantas.

## ABSTRACT

*Modulatory effect of the extract of medicinal plants of Spondias genus on resistance of Staphylococcus aureus to Erythromycin*

**The marked bacterial resistance generates a need to develop new drugs and research on medicinal plants as sources of bioactive substances has been an indication for efficient discovery of therapeutic agents. Microorganisms of the genus Staphylococcus are Gram positive coccus, which can cause suppurative, abscesses and various pyogenic infections in humans and animals. Thus, the objective of this study was to evaluate the modulatory activity of extracts of medicinal plants**

**of genus Spondias against Staphylococcus aureus resistant to erythromycin. The minimum inhibitory concentration and modulating activity of the plant extracts studied and erythromycin were evaluated by the microdilution method. The results showed that the association of erythromycin with Spondias purpurea showed synergistic effect on the strains SA04 and SA05. While Spondias mombin showed synergism on the ATCC, SA01, SA03 and SA05 strain. The bioassay with A. salina showed that S. purpurea and S. mombin presented a LC50 1000 and 482.5 mg/ mL, respectively. The results are promising and suggest that that the extracts species of the genus Spondias agents have potential as modulator agents of bacterial resistance.**

Keywords: *Spondias purpurea* L. *Spondias mombin* L. Modulation. Microbial resistance.

## REFERENCIAS

Abo KK, Ogunleye VO, Ashidi JS. Antimicrobial Potential of *Spondias mombin*, *Croton zambesicus* and *Zygotritonia crocea*. *Phytother Res.* 1999;13(6):494–7.

Albuquerque UP, Medeiros PM, Almeida PLS, Monteiro JM, Lins Neto EMF, Melo JG, Santos JP. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. *J Ethnopharmacol.* 2007;114(3):325–54.

Aqil, F, Ahmad, I, Owais, M. Evaluation of anti-methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) activity and synergy of some bioactive plant extracts. *Biotechnol J.* 2006;1(10):1093-1102.

Atindehou KK, Koné M, Terreaux C, Traore D, Hostettmann K, Dosso M. Evaluation of the Antimicrobial Potential of Medicinal Plants from the Ivory Coast. *Phytother Res.* 2002;16(5):497–502.

Augusto PED, Cristianini M, Ibarz A. Effect of temperature on dynamic and steady-state shear rheological properties of siriguela (*Spondias purpurea* L.) pulp. *J Food Eng.* 2012;108(2):283-9.

Becho JRM, Machado H, Guerra MO. Rutina – Estrutura, metabolismo e potencial farmacológico. *Rev Int Est Exp.* 2009;1(1):21-5.

Cáceres A, Cano O, Samayoa B, Aguilar L. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 1. *Screening of 84 plants against enterobacteria.* *J Ethnopharmacol.* 1990;30(1): 55-73.

Cáceres A, Fletes L, Aguilar L, Ramirez O, Figueroa L, Taracena AM, Samayoa B. Plants used in Guatemala for the treatment of gastrointestinal disorders. 3. Confirmation of activity against enterobacteria of 16 plants. *J Ethnopharmacol.* 1993; 38(1):31-8.

Cáceres A, Menéndez H, Méndez E, Cohobón E, Samayoa BE, Jauregui E, Peralta E, Carrillo G. Antigonorrhoeal activity of plants used in Guatemala for the treatment

- of sexually transmitted diseases. *J Ethnopharmacol.* 1995;48(2):85-8.
- Cartaxo SL, Souza MMA, Albuquerque UP. Medicinal plants with bioprospecting potential used in semi-arid northeastern Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2010;131(2):326-42.
- CLSI. *Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standard.* 9th. ed. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: *Clinical and Laboratory Standards Institute*; 2012.
- Corthout J, Pieters L, Claeys M, Vanden Berghe D, Vlietinck A. Antiviral caffeoyl esters from *Spondias mombin*. *Phytochemistry.* 1992;31(6):1979-81.
- Coutinho HDM, Costa JG, Lima EO, Falcão-Silva VS, Siqueira-Júnior JP. Potentiating effect of *Mentha arvensis* and chlorpromazine in the resistance to aminoglycosides of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *In vivo.* 2009a;23(2):287-9.
- 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. against MRSA. *Acta Aliment.* 2012;41(1):67-72.
- Cowan MM, Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clin Microbiol Rev.* 1999; 12(4):564-82.
- Engels C, Gräter D, Esquivel P, Jiménez VM, Gänzle MG, Schieber A. Characterization of phenolic compounds in jocote (*Spondias purpurea* L.) peels by ultra high-performance liquid chromatography/electrospray ionization mass spectrometry. *Food Res Int.* 2012;46(2):557-62.
- Fabri RL, Costa JABM. Perfil farmacognóstico e avaliação das atividades citotóxica e antibacteriana de *Bromelia antiochana* Bertol. *Rev Eletr Farm.* 2012;9(2):37-48.
- Figueiredo FG, Ferreira EO, Lucena BFF, Torres CMG, Lucetti DL, Lucetti ECP, Silva JMFL, Santos FAV, Medeiros CR, Oliveira GMM, *et al.* Modulation of the Antibiotic Activity by Extracts from *Amburana cearensis* A. C. Smith and *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan. *Biomed Res Int.* 2013;2013:640682. doi: 10.1155/2013/640682. Epub 2012 Dec 27.
- Gachet MS, Lecaro JS, Kaiser M, Brun R, Navarrete H, Muñoz RA, Bauer R, Schühly W. Assessment of anti-protozoal activity of plants traditionally used in Ecuador in the treatment of leishmaniasis. *J Ethnopharmacol.* 2010;128(1):184-97.
- Guimarães DO, Momesso LS, Pupo MT. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. *Quím Nova.* 2010; 33(3):667-79.
- Hegde VR, Pu H, Patel M, Black T, Soriano A, Zhao W, Gullo VP, Chan TM. Two new bacterial DNA primase inhibitors from the plant *Polygonum cuspidatum*. *Bioorg Med Chem Lett.* 2004;14(9):2275-7.
- Hemaiswarya S, Kruthiventi AK, Doble M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. *Phytomedicine.* 2008;15(8):639-52.
- Kim HP, Son KH, Chang HW, Kang SS. Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms. *J Pharm Sci.* 2004;96(3):229-45.
- Mackay ML, Milne K, Gould IM. Comparison of methods for assessing synergic antibiotic interactions. *Int J Antimicrob Agents.* 2000;15(2):125-9.
- 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 extracts and fractions of *Ocimum gratissimum* L. *Afr J Microbiol Res.* 2012;6(9):1902-7.
- Matias, EFF, Santos KKA, Almeida TS, Costa JGM, Coutinho HDM. Atividade antibacteriana *in vitro* de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. *Rev Bras Biociênc.* 2010;8(3):294-8.
- Meyer BN, Ferrigni NR, Putnam JE, Jacobsen LB, Nichols DE, McLaughlin JL. . Brine shrimp: a convenient general bioassay for active plant constituents. *J Med Plants Res.* 1982;45(5):31-4.
- Min TMT, Barfod A. *Anacardiaceae.* Pequim, 1980. p. 407.
- Ncube B, Finnie JF, Van Standen J. Seasonal variation in antimicrobial and phytochemical properties of frequently used medicinal bulbous plants from South Africa. *S Afr J Bot.* 2011;77(2): 387-96.
- Njoku PC, Akumefula MI. Phytochemical and Nutrient Evaluation of *Spondias mombin* Leaves. *Pak J Nutr.* 2007; 6(6):613-15.
- Oliveira AC, Silva RS. Desafios do cuidar em saúde frente à resistência bacteriana: uma revisão. *Rev Eletr Enf.* 2008;10(1):189-97.
- Ríos JL, Recio MC. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1-2):80-4.
- Roccaro AS, Blanco AR, Giuliano F, Rusciano D, Enea V. Epigallocatechin-Gallate Enhances the Activity of Tetracycline in *Staphylococci* by Inhibiting Its Efflux from Bacterial Cells. *Antimicrob Agents Chemother.* 2004;48(6):1968-73.
- Rosas-Piñón Y, Mejía A, Díaz-Ruiz G, Aguilar MI, Sánchez-Nieto S, Rivero-Cruz JF. Ethnobotanical survey and antibacterial activity of plants used in the Altiplane region of Mexico for the treatment of oral cavity infections. *J Ethnopharmacol.* 2012;141(3):860-5.
- Sacramento CK, Souza FX. Cajá (*Spondias mombin* L.) Jaboticabal: Funep; 2000. 42p.
- Sato M, Hitoshi T, Yamaguchi R, Kato K, Etoh H. Synergistic effects of mupirocin and an isoflavanone isolated from *Erythrina variegata* on growth and recovery of methicillin-

resistant *Staphylococcus aureus*. Int J Antimicrob Agents. 2004;24(3):241-6.

Silva MSP, Brandão DO, Chaves TP, Formiga Filho ALN, Costa EMMB, Santos VL, Medeiros ACB. Study bioprospecting of medicinal plant extracts of the semiarid Northeast: Contribution to the control of oral microorganisms. Evid-Based Comp Alt Med. 2012; Article ID 681207. doi:10.1155/2012/681207

Tenson T, Lovmar M, Ehrenberg M. The Mechanism of Action of Macrolides, Lincosamides and Streptogramin B Reveals the Nascent Peptide Exit Path in the Ribosome. J Mol Biol. 2003;330(5):1005–14.

Wright GD. Bacterial resistance to antibiotics: enzymatic degradation and modification. Adv Drug Deliv Rev. 2005;57(10):1451–70.

Recebido em 12 de junho de 2013

Aceito em 29 de outubro de 2013