



RESISTÊNCIA MICROBIANA AOS FÁRMACOS NO TRATAMENTO DE MASTITES: ALTERNATIVAS NATURAIS PARA ROMPER ESSA BARREIRA

LUIZ FERNANDO ANNUNZIATA TREVISAN¹, ANDRÉIA VIEIRA PEREIRA², MARCIA ALMEIDA DE MELO³, ANA CAROLINA LYRA ALBUQUERQUE⁴, MARIA DO SOCORRO VIEIRA PEREIRA⁵, ONALDO GUEDES RODRIGUES⁶, EDNALDO QUEIROGA DE LIMA⁶, JOZINETE VIEIRA PEREIRA⁷

- ¹ Aluno(a) da Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG/CSTR. Av. Universitária, s/n, Bairro Santa Cecília, CEP 58708-110. Patos – PB.
² Aluno(a) do Programa de Pós-Graduação em Zootecnia pela UFCG/CSTR. Av. Universitária, s/n, Bairro Santa Cecília, CEP 58708-110. Patos – PB.
³ Unidade Acadêmica de Medicina Veterinária, UFCG/CSTR. Av. Universitária, s/n, Bairro Santa Cecília, CEP 58708-110. Patos – PB.
⁴ Unidade Acadêmica de Odontologia, UFPB. Capus I, Av. Cidade Universitária, s/n, CEP 58059-900. João Pessoa – PB.
⁵ Departamento de Biologia Molecular, UFPB. Capus I, Av. Cidade Universitária, s/n, CEP 58059-900. João Pessoa – PB.
⁶ Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas, UFCG/CSTR. Av. Universitária, s/n, Bairro Santa Cecília, CEP 58708-110. Patos – PB.
⁷ Unidade acadêmica de Odontologia. Av. das Baraúnas 351, Campus Universitário, Bodocongó, CEP 58101-001. Campina Grande – PB.

RESUMO

Staphylococcus aureus produz um amplo espectro de doenças desde lesões superficiais até severas infecções sistêmicas, no homem e outros animais. Devido a sua grande versatilidade no desenvolvimento de resistência a vários antibióticos, que contribui para a sobrevivência em ambientes hospitalares, a medicina alternativa vem buscando meios naturais no tratamento de infecções a longo prazo causado por essas bactérias. A utilização de plantas pela medicina popular e a divulgação dos êxitos conduziram a exploração científica, proporcionando um conhecimento químico-farmacológico de milhares de plantas. Tendo em vista o auto índice de resistência dos *Staphylococcus spp*, e a necessidade do desenvolvimento de novas terapias eficazes para rebanhos acometidos por mastite, este trabalho teve como objetivo demonstrar o efeito dos extratos hidroalcoólicos de Arruda e Alecrim como uma alternativa eficaz no controle a este importante agente. Foi realizada a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos extratos sobre 20 linhagens bacterianas pelo método de difusão em meio sólido. Os resultados demonstram que todas as amostras são sensíveis aos extratos até a diluição 1:4 apresentando halos de inibição de 11 a 25 e 11 a 26 mm respectivamente e que a inibição do crescimento apresentou-se homogênea, de acordo com o grau de concentração do extrato da planta. Os resultados deste estudo são promissores e mostram a importância de se avaliar meios alternativos no combate a infecções e ao desenvolvimento de resistência a drogas em *S. aureus*.

Palavras-chave: Fitoterapia, *Ruta graveolens*, *Rosmarinus officinalis*, *Staphylococcus aureus*.

RESISTANCE MICROBIANA TO THE FÁRMACOS IN THE TREATMENT OF MASTITES: NATURAL ALTERNATIVES TO BREACH THIS BARRIER

ABSTRACT

Staphylococcus aureus produces an ample specter of illnesses since superficial injuries until severe systemic infections, in the man and other animals. Had its great versatility in the development of resistance to some antibiotics, that contributes for the survival in hospital environments, the alternative medicine comes searching half natural in the treatment of infections in the long run caused by these bacteria. The use of plants for the popular medicine and the spreading of the successes had lead the scientific exploration, providing to a knowledge chemistry-pharmacological of thousand of plants. In view of the auto index of resistance of the *Staphylococcus spp*, and the necessity of the development of new efficient therapies for flocks affected for mastiti, this work had as objective to demonstrate the effect of hidroalcoólicos extracts of Arruda and Alecrim as an efficient alternative in the control to this important agent. The determination of Minimum the Inibitória Concentration (CIM) of extracts on 20 bacterial ancestries for the method of diffusion in half solid was carried through. The results in accordance with demonstrate that all the samples are sensible to extracts until the dilution 1:4 presenting halos of inhibition of 11 to 25 and 11 to 26 mm respectively and that the inhibition of the growth was presented homogeneous, the degree of concentration of the extract of the plant. The results of this study are promising and show the importance of if evaluating alternative ways in the combat the infections and to the development of resistance the in *S. aureus* drugs.

Keywords: Phytotherapy, *Ruta graveolens*, *Rosmarinus officinalis*, *Staphylococcus aureus*.

INTRODUÇÃO

O período em que se iniciou a prática da antibioterapia foi bem sucedido levando a que numerosas doenças infecciosas provocadas por bactérias pudessem ser controladas Kümmerer (2004). A resistência aos antibióticos demonstra que não é um problema novo Serapicos (2008). Perante este cenário, as bactérias, conhecidas pela sua plasticidade, foram capazes de desenvolver uma série de mecanismos que permitiram torná-las resistentes aos antibióticos. Desta forma, a disseminação da resistência a antibióticos tornou-se inevitável, sendo considerado atualmente um problema de saúde pública (LEVY, 2002; 2004). Segundo Serapicos (2008) quando se analisa o problema da resistência a antibióticos devem considerar-se alguns pontos fundamentais, como a seleção de microrganismos resistentes por ação de agentes antimicrobianos e a aquisição de genes de resistência por transferência horizontal de genes. O primeiro ponto decorre da ocorrência de antibióticos e/ou dos seus produtos de degradação no ambiente, permitindo a seleção de bactérias detentoras de genes de resistência em detrimento das que não são portadoras de tais elementos genéticos (Alonso et al., 2001; Kümmerer, 2003).

O principal problema que afeta os rebanhos leiteiros, mundialmente, é a inflamação da glândula mamária ou mastite, a qual, freqüentemente, tem origem bacteriana (FAGUNDES; OLIVEIRA, 2004). As bactérias do gênero *Staphylococcus spp.* ocupam um papel destacado na etiologia das infecções intramamárias do gado leiteiro, sendo a espécie *S.aureus* considerada um patógeno primário e tem sido o agente mais freqüentemente isolado tanto de infecções clínicas como subclínicas (BRITO et al 2002).

A mastite é causada principalmente por *Staphylococcus aureus*. Por ser uma doença altamente prejudicial aos rebanhos leiteiros, muitos estudos sobre essa doença são feitos, e programas de manejo tentam melhorar a saúde da glândula mamária. Esse microrganismo tem sido isolado com freqüência em quartos mamários investigados (GODDEN et al 2002; FAGUNDES; OLIVEIRA, 2004).

O *Staphylococcus aureus* é capaz de causar infecções de longa duração, com tendência a se tornarem crônicas, com baixa taxa de cura e grande perda na produção de leite (SABOUR et al 2004). Segundo Marques (2008) o surgimento de cepas de *Staphylococcus au-*

reus resistentes a antibióticos está diretamente relacionado ao uso inadequado do medicamento, tornando assim cada vez mais difícil de tratar os casos de infecções causadas por *Staphylococcus aureus*.

No contexto da sociedade moderna, é crescente o interesse em terapias alternativas e no uso terapêutico de produtos naturais, especificamente aqueles derivados de plantas (Oliveira et al 2007). Sendo a fitoterapia considerada pela OMS em seu programa de saúde (OMS, 1991) o uso oficial dessas fontes terapêuticas nos serviços de saúde requer o conhecimento científico para a transformação dessas plantas em fonte terapêutica de uso seguro, racional e benéfico (Rates, 2001; Michilis, 2004; Tôrres et al., 2005; Vendruscolo et al., 2005; Silva et al., 2006). A *Ruta graveolens* é uma planta encontrada região do semi-árido nordestino, da família Rutacea, pode ser assim caracterizada em subarbusto perene, rizomatoso, de caule erecto, lenhoso na parte inferior e pouco ramificado, Lorenzi (2002). Segundo os resultados de ensaios farmacológicos, esta planta tem atividade anti-helmíntica, febrífuga, emenagoga e abortiva, que foi comprovada experimentalmente pela administração do extrato alcoólico das folhas a ratas prenhes (SOUSA, 1991 apud BRUNO, 2007). Na região Nordeste do Brasil, as folhas de *Rosmarinus officinalis* Linn. da família Labiatae é um arbusto aromático de pequeno porte da, cujas folhas abrigam pequenas glândulas contendo óleo aromático, Al-Sereiti (et al 1999). Tem sido utilizada popularmente com propriedades anti-hipertensiva e digestiva (Agra et al 2007). Tendo em vista o auto índice de resistência dos *Staphylococcus spp.*, e a necessidade do desenvolvimento de novas terapias eficazes para rebanhos acometidos por mastite, o presente trabalho vem demonstrar o efeito dos extratos hidroalcoólicos de *Ruta graveolens* (Arruda) e *Rosmarinus officinalis* Linn (Alecrim) como uma alternativa eficaz no controle a este importante agente.

MATERIAL E MÉTODOS

Aquisição do Material Botânico

A matéria prima da *Ruta graveolens* (casca) assim como o *Rosmarinus officinalis* Linn foram coletadas no Horto de plantas medicinais do Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) da Universidade Federal da Paraíba, onde se encontra sua exsicata, e foram secas em estufas de ventilação forçada a 40°C.

Confecção dos Extratos

A obtenção dos extratos foi realizada no Laboratório de Tecnologia Farmacêutica (LTF) no Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco. Para a extração foi empregado o método de lixiviação em fluxo contínuo à temperatura ambiente. A extração ocorreu através da solução extratora de etanol (a 80%v/v) renovado constantemente por um período de 24 horas.

Determinação da Atividade Antimicrobiana dos Extratos da *Ruta graveolens* (casca) e da *Rosmarinus officinalis* Linn

A determinação da atividade antimicrobiana em placas do extrato foi determinada pelo método de difusão em meio sólido, segundo CATÃO et al. (2006) e as recomendações do National Commite for Clinical Laboratory Standardas (NCCLS, 2003) para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) sobre as linhagens bacterianas. As linhagens foram cultivadas em caldo nutritivo (BHI – Brain Heart Infusion- DIFCO); incubadas a 37°C por um período de 18-24 horas. Placas de Agar Mueller Hinton (DIFCO) foram preparadas e após 24 horas para controle de esterilidade, foram inundadas com solução salina inoculada com microrganismo do overnight em uma concentração de 10^{-2} e a seguir, foram confeccionadas no meio de cultura, cinco orifícios que receberam numerações de 1 a 10, os quais correspondiam ao número da diluição da substância teste (Extrato puro até 1:1024), de aproximadamente 6 mm de diâmetro. Nos orifícios foram colocados um volume de 50 μ l da solução do extrato nas diluições. As placas foram incubadas em estufa bacteriológica a 37°C por um período de 24 horas. Cada ensaio foi realizado em duplicata frente a cada linhagem selecionada. Foi considerado como CIM (Concentração Inibitória Mínima) a menor concentração do extrato capaz de inibir completamente o crescimento bacteriano, ou seja, presença do halo acima de 12 mm.

Linhagens Bacterianas

Neste trabalho foram utilizadas vinte amostras de *Staphylococcus aureus* de origem animal. As amostras animais foram isoladas de bovinos em fase de lactação na região de Patos no sertão paraibano. As linhagens bacterianas de origem bovinas foram: 250U; 324U; 314U; 303U; 311FN; 146L; 313FN; 429FN;

319U;319L; 322FN; 316U; 249FN; 212U;122U; 129FN; 313U; 311L; 302U.

RESULTADOS E DISCUSSÕES

A determinação da atividade antimicrobiana do extrato da *Ruta graveolens* e da *Rosmarinus officinalis* Linn, sobre as amostras de *Staphylococcus aureus* de origem bovina ensaiadas (Tabelas 1 e 2) possibilitou a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), com base no tamanho dos halos de inibição, do extrato que inibiu o crescimento dessas bactérias. Os resultados aqui apresentados demonstram que todas as amostras ensaiadas são sensíveis ao extrato hidroalcoólico de *Ruta graveolens*. Observou-se halos de inibição que variaram de 11 a 25 mm. A inibição do crescimento apresentou-se homogênea, de acordo com o grau de concentração do extrato da planta em estudo. Esses resultados confirmam o estudo de Nogueira (2008) que ao analisar a ação antimicrobiana com o óleo essencial e extrato de *R. graveolens*, a 4%, inibiu quatro cepas de *Staphylococcus*, com halos de inibição entre 10 a 13 mm diâmetro. Diferentemente dos resultados descritos por Araújo (2003) onde o óleo essencial de *R. graveolens*, foi ativo contra espécies de leveduras, mas não contra *S. aureus*, assim como aos achados de Ross et al. (1980). Ivanova (2005), realizou estudos com o extrato de folhas de arruda (*R. graveolens*), onde este apresentou halo superior à 8 mm, frente à cepa de *E. coli* (LM9). Pereira, et.al., (2006) avaliaram a atividade antimicrobiana dos extratos de casca e frutos da *Ruta graveolens*, sobre as cepas de *S. aureus*, *Escherichia coli* e *Enterobacter gergoviae*, onde a análise dos dados indicou que os houve moderada inibição contra as diferentes linhagens bacterianas. No entanto, Sá et al. (1995 apud NOGUEIRA, 2008) observaram a sua atividade contra *P. aeruginosa* e *S. aureus*. Estas diferenças podem ser creditadas ao óleo essencial de concentração e as estirpes microbianas testadas (NOGUEIRA, 2008). Silva et.al., (2008) investigaram a ação antimicrobiana e a inibição de aderência in vitro do extrato hidroalcoólico de *R. officinalis* sobre cepas padrão de *Streptococcus mitis*, *Streptococcus sanguinis*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus sobrinus* e *Lactobacillus casei*, não havendo inibição de crescimento de *S. mitis*, e as CIMAs frente a *S. mutans* e *S. sobrinus* variaram nas diluições de 1:8, 1:16 e 1:8, nessa ordem. Os resultados foram de concordata com os

Tabela 1. Concentração inibitória mínima do extrato da *Ruta graveolens* sobre 20 amostras de *S.aureus* de origem bovina

Linhagens Bacterianas	Diâmetro do halos de inibição (mm)					Linhagens Bacterianas	Diâmetro do halos de inibição (mm)				
	Ext. Puro	1:2	1:4	1:8	Diluição do Extrato		Ext. Puro	1:2	1:4	1:8	
250 U	21	00	00	00		322 FN	20	16	13	00	
324 U	16	15	00	00		312U	19	14	00	00	
314 FN	16	15	12	00		316U	15	12	00	00	
303U	24	19	14	12		249FN	19	13	00	00	
311FN	23	20	00	00		212U	25	18	14	13	
146L	26	17	13	00		122U	23	14	13	12	
313 FN	25	20	15	00		129FN	19	15	13	00	
429 FN	25	23	14	11		313U	16	13	12	00	
319U	17	14	00	00		311L	22	16	14	11	
319 L	25	19	15	00		302U	16	14	12	11	

Onde: (FN) – Fossa Nasal; (U) – Úbere; (L) – Leite; E.P – Extrato Puro

Tabela 2. Concentração Inibitória Mínima do extrato hidroalcoólico do Alecrim (*R. officinalis* Linn.) sobre 20 amostras representativas de *S. aureus* bovinas

Linhagens Bacterianas	Diâmetro do halos de inibição (mm)					Linhagens Bacterianas	Diâmetro do halos de inibição (mm)				
	Ext. Puro	1:2	1:4	1:8	Diluição do Extrato		Ext. Puro	1:2	1:4	1:8	1:16
250 U	22	12	00	00	00	322 FN	20	18	12	11	00
324 U	22	16	00	00	00	312U	31	22	19	15	12
314 FN	20	17	00	00	00	316U	25	18	17	12	11
303U	17	15	13	11	00	249FN	25	20	16	14	00
311FN	18	15	13	00	00	212U	21	15	11	10	00
146L	26	20	15	12	00	122U	22	14	16	15	12
313 FN	25	20	17	13	12	129FN	23	12	10	00	00
429 FN	22	19	17	00	00	313U	24	14	12	11	00
319U	23	20	18	14	11	311L	17	12	11	00	00
319 L	25	14	12	00	00	302U	18	15	11	10	00

Onde: (FN) – Fossa Nasal; (U) – Úbere; (L) – Leite; E.P – Extrato Puro

estudos de Genena et al (2008) que indicaram que os extratos de *R. officinalis* mostraram atividade antibacteriana, também de acordo com Weckesser et al. (2007), principalmente contra as bactérias Gram-positivas (*S. aureus* e *B. cereus*). Para as bactérias Gram-positivas, os extratos se tornaram mais eficientes com o aumento da extração tempo para o *S. aureus*. Uma boa a moderada atividade antimicrobiana de óleo essencial de alecrim tem sido relatada por vários autores (GACHKAR et al 2007; CELIKTAS et al 2007).

Ainda segundo Genena et al (2008) a atividade antibacteriana do extrato foi confirmada. No que diz respeito à atividade antibacteriana, os óleos são ativos contra *S. aureus*. Extratos de *R. officinalis* obtidos por extração supercrítica CO2 mostrou-se promissor no que diz respeito à sua atividade antimicrobiana desejada.

Também foi encontrado atividade antimicrobiana do extrato de *R. officinalis* sobre fungos e bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, como *S. aureus*,

S.albus, *Vibrio colere*, *E. coli*, *Corinebacterium*, *Lactobacillus brevis*, *Pseudomonas fluorenses*, *Rhodotorula glutinis* e *Kluyveromyces bulgaricus* (Newall et al., 2002), *Micrococcus luteus*, *Salmonella spp.* e *Listeria monocitogens* (Alonso, 1998).

CONCLUSÃO

Staphylococcus aureus, são os microrganismos mais observados em cultura de vacas leiteiras afetadas por mastite. Tanto o extrato hidroalcoólico da *Ruta graveolens* quanto da *Rosmarinus officinalis* Linn obtiveram efeito satisfatório em sua atividade antimicrobiana contra esse agente, mas fazem-se necessários estudos mais detalhados e abrangentes em relação ao uso destas plantas medicinais, pois podem ser uma alternativa terapêutica promissora em um futuro próximo, principalmente devido a grande resistência que vem

sido observada em cepas desse agente devido ao uso inadequado e indiscriminado de antibióticos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AGRA, M. F.; FRANÇA, P. F.; BARBOSA-FILHO, J. M. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 17: 114-140. 2007.
- ALBUQUERQUE, U. P.; HANAZAKI, N. As pesquisas etnadirigidas na descoberta de novos fármacos de interesse médico e farmacêutico: fragilidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 16(Supl.): 678-689. 2006.
- ALONSO, A.; SÁNCHEZ, P.; MARTÍNEZ, J. L. Environmental selection of antibiotic resistance genes. Minireview. **Environmental Microbiology** 3: 1-9. 2001.
- ALONSO, J. R. Tratado de fitomedicina: Bases clínicas y farmacológicas. **Isis**: Buenos Aires. 1998.
- AL-SEREITI, M. R.; ABU-AMER, K. M. Pharmacology of rosemary (*Rosmarinus officinalis* Linn.) and its therapeutic potentials. **Indian Journal of Experimental Biology** 37: 124-130. 1999.
- ARAÚJO, J. C. L. V. Perfil de sensibilidade de microrganismos oportunistas de origem clínica e ambiental a óleos essenciais. Tese (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) – Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa. 2003. 77p.
- BRITO, M. A. V. P.; CAMPOS, G. M. M.; BRITO, J. R. F. Esquema simplificado para identificação de estafilococos coagulase-positivos isolados de mastite bovina. **Ciência Rural**, v. 32, n. 1, p. 79-82, 2002.
- BRUNO, P. R. Bioeletrografia em plantas de *Ruta graveolens* tratadas com homeopatas. Universidade Federal de Viçosa, MG, 2007.
- CATÃO, R. M. R.; ANTUNES, R. M. P.; ARRUDA, T. A.; PEREIRA, M. S. V.; HIGINO, J. S.; ALVES, J. A.; PASSOS, M. G. V. M. & SANTOS, V. L. (2006). Atividade antimicrobiana “in vitro” do extrato etanólico de *Punica granatum* linn. (romã) sobre isolados ambulatoriais de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, 38(2): 111-114.
- CELIKTAŞ, O. Y. et al. Antimicrobial activities of methanol extracts and essential oils of *Rosmarinus officinalis*, depending on location and seasonal variations. **Food Chemistry**, Bornova-Izmir/Eskisehir, v. 100, n. 2, p. 553-559, 2007.
- FAGUNDES, H.; OLIVEIRA, C. A. F. Infecções intramamárias causadas por *Staphylococcus aureus* e suas implicações em saúde pública. **Ciência Rural**, v. 34, n. 4, p. 1315-20, 2004.
- GACHKAR, L. et al. Chemical and biological characteristics of *Cuminum cyminum* and *Rosmarinus officinalis* essential oils. **Food Chemistry**, Tehran, v. 102, n. 3, p. 898-904, 2007.
- GENENA, A. K. et al. Rosemary (*Rosmarinus officinalis*): a study of the composition, antioxidant and antimicrobial activities of extracts obtained with supercritical carbon dioxide. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, Campinas, v. 28, n. 2, June 2008.
- GODDEN, S. M.; JANSEN, J. T.; LESLIE, K. E. et al. The effect of sampling time and sample handling on the detection of *Staphylococcus aureus* in milk from quarters with sub-clinical mastitis. **Can. Vet. J.**, v. 43, p. 38-42, 2002.
- IVANOVA A. A.; MIKHOVA, B.; NAJDENSKIB, H.; TSVETKOVA. I.; KOSTOV, I. Antimicrobial and cytotoxic activity of *Ruta graveolens*. **Fitoterapia**. v. 76, p. 344-347, 2005.
- KÜMMERER, K. The significance of antibiotics in the environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 52: 5-7. 2003.
- KÜMMERER, K. Resistance in the environment. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 54: 311-320. 2004.
- LEVY, S. B. Antibiotic and antiseptic resistance: impact on public health. **Pediatric Infectious Disease Journal** 19: 120-122. 2000.
- LEVY, S. B. Factors impacting on the problem of antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy** 49:25-30. 2002.
- LORENZI, H.; MATOS, F. J. A. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa, Instituto Plantarum de Estudos da Flora, 2002. 512p.
- MARQUES, T. C. et al. Antimicrobial drug administration errors identified in Brazilian multicentric study. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, São Paulo, v. 44, n. 2, June 2008.
- MICHILIS, E. Diagnóstico situacional dos serviços de fitoterapia no Estado do Rio de Janeiro. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 14(Supl. 1): 16-19. 2004.
- NCCLS (National Committee for Clinical Laboratory Standards). (2003) Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard, 6th edition. M7-A6. NCCLS, Wayne, PA.
- NEWALL, C. A.; ANDERSON, L. A.; PHILLIPSON, J. D.; Plantas medicinais: guia para profissional de saúde. São Paulo: Premier. 2002.
- NOGUEIRA, J. C. R.; DINIZ, M. de F. M.; LIMA, E. O. In vitro antimicrobial activity of plants in Acute Otitis Externa. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, São Paulo, v. 74, n. 1, Feb. 2008.

- OLIVEIRA, F. Q.; GOBIRA, B.; GUIMARÃES. C.; BATTISTA, J.; BARRETO, M.; SOUZA, M. Espécies vegetais indicadas na odontologia. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 17: 466-476. 2007.
- Organização Mundial de Saúde 1991. *Pautas para la evaluación de medicamentos herbáricos*. Ginebra.
- PEREIRA M. S. V. ; RODRIGUES O. G.; FEIJÓ F. M. C.; ATHAYDE A. C. R; LIMA E. Q.; MARIA SOUSA R. Q. (2006). Atividade antimicrobiana de extratos de plantas no Semi-Árido Paraibano. *Agropecuária Científica no Semi-árido*, 2 : 1.
- RATES, S. M. K. 2001. Plants as source of drugs. **Toxicognosia**, 39: 603-613.
- ROSS, S. A. ; EL-KELTAWI, N. E.; MEGALLA, S. E.; Antimicrobial activity of some Egyptian aromatic plants. **Fitoterapia** :51(2):201-6. 1980.
- SILVA. M. I. G.; GONDIM, A. P. S.; NUNES, I. F. S.; SOUSA, F. C. F. Utilização de fitoterápicos nas unidades básicas de atenção à saúde da família no município de Maracanaú (CE). **Revista Brasileira de Farmacognosia** 16: 455-462, 2006.
- SABOUR, P. M.; GILL, J. J.; LEPP, D. et al. Molecular Typing and Distribution of *Staphylococcus aureus* Isolates in Eastern Canadian Dairy Herds. **Journal Clinical Microbiology**, v. 42, p. 3449-3455, 2004.
- SERAPICOS, E. S. A. C. Prevalência da resistência a antibióticos, metais e desinfetantes em isolados de staphylococcus provenientes de uma etar municipal. FEUP, Faculdade de Engenharia, Universidade do Porto: Porto, Janeiro de 2008.
- SILVA, M. S. A. et al . Atividade antimicrobiana e antiaderente in vitro do extrato de *Rosmarinus officinalis* Linn. sobre bactérias orais planctônicas. **Revista Brasileira de Farmacognosia**., João Pessoa, v. 18, n. 2, Jun. 2008 .
- TÔRRES, A. R.; OLIVEIRA, R. A. G.; DINIZ, M. F. F. M.; ARAÚJO, E. C. Estudo sobre o uso de plantas medicinais em crianças hospitalizadas da cidade de João Pessoa: riscos e benefícios. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 15: 373-380. 2005.
- VENDRUSCOLO, G. S.; RATES. S. M. K.; MENTZ, L. A. Dados químicos e farmacológicos sobre as plantas utilizadas como medicinais pela comunidade do bairro Ponta Grossa, Porto Alegre, Rio Grande do Sul. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 15: 361-372. 2005.
- WECKESSER, S. et al. Screening of plant extracts for antimicrobial activity against bacteria and yeasts with dermatological relevance. **Phytomedicine**, Freiburg, v. 14, n. 7-8, p. 508-516, 2007.