

ARTIGO ORIGINAL

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DOS FRUTOS VERDES E MADUROS DE *SOLANUM LYCOCARPUM*

EVALUATION OF THE ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF GREEN AND RIPE FRUITS OF *SOLANUM LYCOCARPUM*

Alan Cristian dos Santos¹; Sérgio Henrique Amaro²; Kelly Lima Santos³; Paula Avelar Amado⁴; Nathália Lucca Silva⁵; Késsia de Oliveira Silva⁶; Wilson Rodrigues Braz⁷; Jéssica Tauany Andrade⁸; Jaqueline Maria Siqueira Ferreira⁹; Luciana Alves Rodrigues dos Santos¹⁰; Melissa Grazielle Morais¹¹.

1. Graduando em Biomedicina no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. alancsantosbd@gmail.com
2. Graduando em Biomedicina no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. sergiohenriquef@gmail.com
3. Graduanda em Biomedicina no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. lekynharcos@gmail.com
4. Doutoranda em Biotecnologia, UFSJ, 2017, Divinópolis, MG. paulaavelar18@yahoo.com.br
5. Doutoranda em Ciências da Saúde, UFSJ, 2015, professora adjunta no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. nathaliasilva@prof.una.br
6. Especialista em Metodologia do Ensino de Química e em Socorros e Emergências. Professora Assistente no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. kessiasilva@prof.una.br
7. Doutorando em Ciências (Química/Química Inorgânica) pela Universidade de Franca, coordenador dos cursos de Biomedicina e Farmácia e Professor Adjunto no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. wilsonbraz@prof.una.br
8. Doutoranda em ciências da saúde, UFSJ, 2016, Divinópolis, MG. jessicatauany@gmail.com
9. Doutorado em Ciências Biológicas, 2008, UFMG. Professora Adjunta da Universidade Federal de São João Del-Rei, Divinópolis, MG. jackmaria4@gmail.com
10. Doutorado em Química, UFMG, 2006. Professora Associada da Universidade Federal de São João Del-Rei, Divinópolis, MG. luafsantos@ufsj.edu.br
11. Doutoranda em Biotecnologia, UFSJ, 2016, Professora Adjunta no Centro Universitário Una de Bom Despacho. Bom Despacho, MG. melissamorais@prof.una.br

* autor para correspondência: Melissa Grazielle Morais: melissamorais@prof.una.br

Recebido em: 20/11/2017 - Aprovado em: 10/07/2018 - Disponibilizado em: 31/07/2018

RESUMO: As infecções bacterianas causam diversos problemas para a saúde pública, o que vem sendo agravado devido à resistência desses patógenos aos antibióticos. Diante disso, cresce a busca por fontes alternativas de combate às bactérias. Plantas do gênero *Solanum*, como a espécie *Solanum lycocarpum*, tem demonstrado na literatura bons resultados em testes de avaliação do potencial antimicrobiano. O objetivo deste estudo foi avaliar o potencial antibacteriano de extratos etéreos obtidos de frutos verdes e maduros de *Solanum lycocarpum* através da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração Bactericida Mínima (CBM). Os extratos foram obtidos pela extração em Soxhlet utilizando como solvente éter de petróleo e diluídos em sete

concentrações variando entre 2000 a 31 µg/mL, sendo avaliadas em triplicata a atividade antimicrobiana frente às espécies bacterianas *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*. O extrato do fruto verde apresentou CIM de 500 µg/mL frente à *L. monocytogenes*. O extrato de fruto maduro apresentou CIM de 62 µg/mL e 500 µg/mL frente à *L. monocytogenes* e *S. agalactiae* respectivamente, além de CBM de 1000 µg/mL para *S. agalactiae*. Os resultados obtidos têm sua relevância destacada pela importância clínica das espécies bacterianas. Os extratos etéreos apresentaram maior atividade antimicrobiana frente às bactérias Gram positivas. Os resultados evidenciam o potencial antibacteriano de *S. lycocarpum* e caracterizam-se como um incentivo para novas pesquisas direcionadas ao isolamento de substâncias que possam ser utilizadas como base para a síntese de novos antibióticos.

PALAVRAS-CHAVE: Solanaceae. *Solanum lycocarpum*. Antimicrobiano. Resistência bacteriana.

ABSTRACT: Bacterial infections cause several problems for public health, which has been aggravated by the resistance of these pathogens to the action of antibiotics. Therefore, the search for alternative sources in combating bacteria grows. Plants of the genus *Solanum*, as well as the species *Solanum lycocarpum*, have demonstrated in the literature good results in evaluation tests of antimicrobial potential. The objective of this study was to evaluate the antibacterial potential of ethereal extracts obtained from green and mature fruit of *Solanum lycocarpum* through the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) and the minimum bactericidal concentration (MBC). The extracts were obtained by extraction in petroleum ether solvent and diluted in 7 concentrations ranging from 2000 to 31 µg/mL, being evaluated in triplicate the antimicrobial activities against the bacterial species *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* and *Streptococcus agalactiae*. The green fruit extract showed MIC of 500 µg/mL against *L. monocytogenes*. The mature fruit extract presented MIC of 62 µg/mL and 500 µg/mL against *L. monocytogenes* and *S. agalactiae* respectively, in addition to CBM of 1000 µg/mL for *S. agalactiae*. The results obtained have their relevance highlighted by the clinical importance of the bacterial species. The ethereal extracts presented higher antimicrobial activity against the Gram positive bacteria. The results emphasize the antibacterial potential of *S. lycocarpum* and characterize an incentive for new research aimed at the isolation of substances that can be used as prototypes for new antibiotics.

KEYWORDS: Solanaceae. *Solanum lycocarpum*. Antimicrobial. Bacterial resistance.

1. INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas são prevalentes em todo o mundo e, dentre os prejuízos causados por elas, destaca-se as mortes e danos à saúde, além do aumento das despesas hospitalares decorrentes das infecções nosocomiais, sendo este considerado grave problema de saúde pública (BARROS et al., 2012; NANGINO et al., 2012)

Os antimicrobianos têm como efeito matar ou inibir o crescimento das bactérias e se apresenta como a forma mais comum e eficaz de combatê-las (SILVEIRA et al., 2012).

A resistência à ação desses fármacos por parte das bactérias faz com que essas infecções se tornem um problema de saúde pública, devido principalmente ao fato de que a produção de novos antimicrobianos não acompanha a velocidade do desenvolvimento de

resistência por parte desses micro-organismos (FARIA; PESSALACIA; SILVA, 2016).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (2014), a resistência bacteriana é considerada umas das principais ameaças à saúde humana. O uso indiscriminado dos antimicrobianos é apontado como a principal causa do desenvolvimento de resistência (TRENTO et al., 2014).

As bactérias podem desenvolver mecanismos de resistência através de mutações, que ocorrem de forma individual ou por recombinação genética. Esses mecanismos podem ser enzimáticos, como a produção da enzima betalactamase que degrada o anel beta-lactâmico de certos antimicrobianos impedindo sua ação, ou não enzimáticos como a bomba de efluxo, que expulsa o fármaco do interior da célula, logo após sua penetração (BUENAHORA et al., 2016).

Diante dessa situação, aumenta o interesse na busca por fontes alternativas de combate a essa ameaça, e dentro desse contexto, a avaliação das propriedades farmacológicas de plantas medicinais apresenta resultados promissores (SILVEIRA et al., 2012).

Entre as plantas que possuem potencial terapêutico estão as pertencentes à família *Solanaceae*, que contem cerca de 150 gêneros e 3000 espécies, sendo que no Brasil existem 32 gêneros e 350 espécies (BARTH; DUARTE, 2008). *Solanum* é o principal gênero desta família, tendo cerca de 1250 espécies distribuídas pelo mundo, principalmente na América do Sul. As plantas desse gênero apresentam glicosídeos, flavonóis e flavonas em sua composição fitoquímica (GONÇALVES et al., 2016).

A espécie *Solanum lycocarpum*, pertence ao gênero *Solanum*, é popularmente conhecida como lobeira ou fruta do lobo, sendo encontrada principalmente na região do Cerrado brasileiro e muito utilizada na recuperação de áreas degradadas (GALLON et al., 2015).

Na literatura, a atividade antimicrobiana de *Solanum lycocarpum* e outras espécies do gênero *Solanum* estão relacionadas à sua composição fitoquímica, que podem apresentar metabólitos secundários como os alcaloides, triterpenos, flavonoides e compostos fenólicos (GONÇALVES et al., 2016).

Paz, Lima, Braga (2013) demonstraram atividade antifúngica da espécie *S. monachophyllum*, enquanto Gonçalves et al. (2016) mostraram atividade antimicrobiana de *S. subinerme* sobre a bactéria Gram positiva *Staphylococcus aureus*. Morais et al. (2014) e Costa et al. (2015) relataram atividade antibacteriana de frutos maduros e folhas de *S. lycocarpum*, sendo mais eficiente frente as bactérias Gram positivas. São encontrados na literatura poucos estudos referentes à *Solanum Lycocarpum* (MORAIS et al., 2014; COSTA et al.,

2015). Nestes trabalhos foram analisados os frutos maduros e folhas da espécie, indicando que o potencial antibacteriano desse fruto pode ser melhor explorado e analisado.

Portanto, frente ao problema da resistência bacteriana e a necessidade pela busca de novas alternativas de solucioná-lo, aliado ao potencial antimicrobiano das plantas do gênero *Solanum*, o presente trabalho teve por objetivo avaliar a atividade antibacteriana dos extratos etéreos obtidos de frutos verdes e maduros de *Solanum lycocarpum* frente às bactérias Gram positivas *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*, e a bactéria Gram negativa *Escherichia coli*.

2. MÉTODOS

2.1. OBTENÇÃO DOS EXTRATOS ETÉREOS

Os frutos verdes e maduros de *S. lycocarpum* foram coletados na cidade de São Sebastião do Oeste, Minas Gerais, Brasil. A amostra vegetal foi herborizada, depositada no Herbário do Instituto de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Minas Gerais, Brasil, com o número de registro BHCB 159397 e identificada pelo Prof. Dr. Alexandre Salino. Os frutos foram picados com as cascas e sementes, secados em estufa à temperatura controlada de 40 °C, por um período de seis dias e triturados obtendo-se os materiais vegetais em pó, que foram submetidos à extração em aparelho de Soxhlet, utilizando o solvente éter de petróleo, por um período de 6 horas, posteriormente foram concentrados em evaporador rotatório e liofilizados, obtendo-se os extratos etéreos dos frutos verdes e maduros (SILVA et al., 2015).

Foram obtidas sete diluições dos extratos nas concentrações 2000, 1000, 500, 250, 125, 62 e 31 µg/mL para serem submetidos aos testes

microbiológicos. Sendo realizadas diluições seriadas, utilizando como diluente solução Dimetilsulfóxido (DMSO) e água destilada em proporção 1:4.

2.2. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

A avaliação da atividade antibacteriana dos extratos dos frutos foi feita frente às espécies bacterianas *Escherichia coli* (ATCC 11229), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29213), *Listeria monocytogenes* (ATCC 15313) e *Streptococcus agalactiae* (ATCC 13813), provenientes da *American Type Culture Collection* (ATCC). As bactérias foram reativadas em caldo nutriente e foram feitas estrias compostas em ágar nutriente.

2.2.1. MÉTODO DE MICRODILUIÇÃO EM CALDO

O método de microdiluição em caldo foi realizado para determinar a concentração inibitória mínima (CIM), utilizando placas de fundo chato de 96 poços, conforme metodologia descrita no *Clinical and Laboratory Standards Institute* (2012).

O antibiótico Cloranfenicol foi utilizado como controle positivo e água destilada como controle negativo. As diluições de 2000, 1000, 500, 250, 125, 62 e 31 µg/mL, foram utilizadas em triplicata.

O inóculo de bactérias foi padronizado de acordo com o documento M07-A9 do CLSI (CLSI, 2012), as colônias isoladas foram cultivadas por 24 horas em Mueller Hinton Agar (Himedia, Índia) e a suspensão foi preparada em solução salina (NaCl 0,85%). densidade ajustada para 0,5 na escala de McFarland (correspondendo a $1,5 \times 10^8$ UFC.mL⁻¹). Em seguida, um volume de 50 µL deste inóculo foi transferido para 10 mL de caldo Mueller Hinton.

Para a determinação da CIM as microplacas de 96 poços foram preenchidas com caldo Mueller Hinton, sendo adicionado 250µL para o branco do crescimento, enquanto para os brancos das

amostras e dos controles positivo e negativo foram adicionados 225 µL, e nos poços referentes ao controle de crescimento foi adicionado 125 µL, e o volume de 100 µL nos poços respectivos dos testes das diluições dos extratos e controles positivos e negativos. Posteriormente foram adicionados 25 µL das diluições dos extratos etéreos do fruto maduro e verde de *S. Lycocarpum* e dos controles positivos e negativos nos respectivos poços referentes aos brancos e testes. Por ultimo, foi adicionado, aos poços referentes aos testes, o volume de 100 µL do inóculo previamente padronizado.

As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas, para propiciar o crescimento bacteriano. A análise dos resultados foi feita macroscopicamente, verificando a presença ou ausência de turvação no meio e comparando as diluições aos controles: positivo, negativo e de crescimento. A inibição do crescimento foi determinada a partir da ausência de turvação, sendo avaliada assim a concentração inibitória mínima.

2.2.2. DETERMINAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA

As diluições que apresentaram atividade inibitória no teste de microdiluição em caldo foram submetidas à determinação da concentração bactericida mínima (CBM).

Foi transferido um volume de 25 µL das diluições que inibiram o crescimento das bactérias, para placas com ágar Mueller Hinton, e realizado o plaqueamento com alça de Drigalski. Todas as diluições foram testadas em triplicata, e as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas (TORRES et al., 2002). A CBM foi considerada a menor concentração do extrato capaz de matar a bactéria e, conseqüentemente, impedir o crescimento visível.

3. RESULTADOS

3.1 CONCENTRAÇÃO INIBITÓRIA MÍNIMA

O extrato etéreo do fruto maduro apresentou CIM de 62 µg/mL frente à *L. monocytogenes*, e de 500 µg/mL frente à *Streptococcus agalactiae*. Sobre à Gram negativa *Escherichia coli* e à Gram positiva *Staphylococcus aureus*, o CIM foi maior que 2000 µg/mL (Tabela 1).

O extrato etéreo do fruto verde apresentou CIM de 500 µg/mL frente à *L. monocytogenes*, e CIM maior que 2000 µg/mL para *S. agalactiae*, *S. aureus* e *E. coli* (Tabela 1).

Tabela 1- CIM e CBM dos extratos etéreos do fruto maduro e verde de *S. lycocarpum*

Bactérias	Concentração (µg/mL)			
	Fruto Maduro		Fruto Verde	
	CIM	CBM	CIM	CBM
<i>E. coli</i>	-	-	-	-
<i>S. aureus</i>	-	-	-	-
<i>L. monocytogenes</i>	62	-	500	-
<i>S. agalactiae</i>	500	1000	-	-

Nota: (-) valores superiores a 2000 µg/ML; CIM: Concentração Inibitória Mínima ; CBM: Concentração Bactericida Mínima. **Fonte:** Dados da pesquisa.

3.2. CONCENTRAÇÃO BACTERICIDA MÍNIMA

O extrato do fruto maduro apresentou CBM de 1000 µg/ml frente à *S. agalactiae* e frente às outras espécies bacterianas avaliadas, o CBM apresentado foi maior que 2000 µg/mL (Tabela 1).

O extrato etéreo do fruto verde exibiu CBM superior a 2000 µg/mL frente a todas as bactérias testadas.

4. DISCUSSÃO

O resultado mostra potencial antibacteriano da espécie *Solanum lycocarpum* frente às bactérias Gram positivas *Listeria monocytogenes* e *Streptococcus agalactiae*.

Os resultados são de relevância, haja vista, a importância dessas bactérias na clínica médica. *Streptococcus agalactiae* é causadora de doenças graves em recém-nascidos, porque coloniza normalmente a região vaginal e retal das gestantes. Também é causadora de fasciíte necrosante, uma doença que atinge tecidos moles de regiões como genitália, parede torácica, cabeça e pescoço, dentre outros sítios e acomete principalmente pessoas imunodeficientes. Além disso, esse patógeno vem sendo muito relacionado a casos de sepse em indivíduos não neonatos (FIOLO et al., 2012; RAMPELOTTO et al., 2014).

L. monocytogenes é causadora de Listeriose, uma doença de caráter alimentar que pode levar à morte. Essa bactéria também é causadora de meningite bacteriana, sendo a terceira causa mais prevalente dessa condição e é mais comum em indivíduos imunodeficientes. A infecção ocorre geralmente por via digestiva, através da ingestão de alimentos contaminados como leite e derivados, carnes, dentre outros (ELSO et al., 2008; RIBEIRO et al., 2016).

Em um estudo conduzido por Moraes et al., (2014) foram avaliadas as atividades antibacterianas do extrato etanólico e frações obtidas dos frutos maduros de *Solanum lycocarpum* frente às bactérias Gram positivas, os resultados destes autores mostraram atividade antibacteriana dos frutos maduros de *S. lycocarpum* frente às espécies de bactérias Gram positivas *Listeria monocytogenes*, *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pyogenes*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*. Estes dados corroboram com o presente estudo, no qual foi observada atividade bacteriostática do fruto verde e

maduro de *S. lycocarpum* frente à *L. monocytogenes*, assim como atividade bacteriostática e bactericida do fruto maduro frente à *S. agalactiae*.

Substâncias antibacterianas podem apresentar diferenças em relação à ação antimicrobiana sobre os grupos de bactérias Gram positivas e Gram negativas, principalmente devido às diferenças estruturais e funcionais entre elas. Um exemplo disso é a sua estrutura externa, pois as bactérias Gram positivas apresentam parede celular mais simples, sem membrana externa e com camada espessa de peptidoglicano, já as Gram negativas apresentam parede celular mais complexa que apesar de possuir menos peptidoglicano, contam com uma membrana externa formada por lipopolissacarídeos que pode ser a causa de sua maior resistência (YAO; KAHNE; KISHONY, 2012).

Além disso, as bactérias ou cepas podem desenvolver e expressar diferentes formas de resistência como a inativação enzimática dos antibióticos, bomba de efluxo, alteração na permeabilidade externa da membrana, dentre outras, o que pode influenciar na ação dos compostos antimicrobianos (GUIMARÃES; MOMESSO; PUPO, 2009).

Os solventes utilizados podem influenciar na composição dos extratos obtidos. A partir da extração com etanol são obtidos extratos com presença de compostos polares, como os ácidos cinâmicos e fenólicos (MORAIS et al., 2014). Já na extração com éter de petróleo obtêm-se extratos com compostos apolares, tais como ácidos graxos e ésteres (SILVA et al., 2015).

Analisando os resultados do presente estudo fica demonstrado que o fruto maduro apresentou melhores resultados quando comparado ao fruto verde, indicando que com o processo de amadurecimento podem ocorrer alterações na

composição fitoquímica dos frutos, podendo influenciar a atividade antibacteriana.

Em estudos anteriores utilizando os mesmos extratos etéreos deste estudo, a composição dos óleos mostrou-se diversificada, sendo que no óleo de fruto verde houve predomínio de ácido linoleico (75,5%) e no óleo de fruto maduro predominaram os ácidos palmítico (41,5%) e oleico (26,9%) (SILVA et al., 2015).

Leite et al., (2009), realizaram triagem fitoquímica do extrato hexânico obtido a partir de sementes de *Persea americana*, espécie pertencente à família *Lauraceae* e popularmente conhecida como abacate, e detectaram a presença dos ácidos palmítico (21,3%), oleico (24,1%) e linoleico (27,6%). Nesse mesmo estudo, o extrato hexânico apresentou atividade antimicrobiana frente às espécies fúngicas *Candida parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. albicans*, *C. krusei*, *Cryptococcus neoformans*, e *Malassezia pachydermatis*.

Greenway e Dyke (1979) mostraram que o ácido linoleico inibiu o crescimento da bactéria Gram positiva *S. aureus*, sendo esse efeito atribuído ao aumento de permeabilidade causado por esse ácido na bactéria. No estudo descrito foi utilizado o composto isolado, enquanto no presente estudo, utilizou-se extrato com a presença desse ácido linoleico em menor proporção (75,5%) quando se compara a um produto isolado. Esse fato pode explicar os diferentes resultados frente a essa espécie bacteriana (SIMÕES et al., 2004).

5. CONCLUSÕES

Analisando os resultados obtidos nesse estudo e correlacionando-os com outros relatados na literatura, fica evidente que *S. lycocarpum* apresenta-se como uma alternativa no combate as infecções bacterianas, porque independente da forma de extração e dos metabólitos presentes nos extratos

da planta, esta apresentou atividade antibacteriana frente a bactérias de relevância clínica médica.

Os resultados apresentados agregam informações quanto às atividades biológicas de *S. lycocarpum* na literatura científica, sendo um importante estímulo para futuras pesquisas que visem avaliar a atividade antibacteriana de compostos isolados dessa espécie e que possam ser usados como base para a síntese de novos antibióticos.

REFERÊNCIAS

- BARROS, L. M.; BENTO, J. N. C.; CAETANO, J. A.; MOREIRA, R. A. N.; PEREIRA, F. G. F.; FROTA, N. M.; MOURA ARAÚJO, T. M.; SOARES, E. Prevalência de micro-organismo e sensibilidade antimicrobiana de infecções hospitalares em unidade de terapia intensiva de hospital público no Brasil. **Revista de Ciências Farmaceuticas Basica e Aplicada, Araraquara**, v. 33, n. 3, p. 429–435, 2012.
- BARTH, O. M.; DUARTE, G. Morfologia polínica de espécies arbóreas de *Solanaceae* do Estado de Santa Catarina, Brasil. **Hoehnea**, v. 35, n. 3, p. 379–386, 2008.
- BUENAHORA, R. D. R.; ZARATE, D. E. B.; SANCHEZ, D. C. S.; SARMIENTO, D. C. C.; GOMEZ, C. C. G. *Acinetobacter baumannii*: patógeno multirresistente emergente. **Revista de los estudiantes de medicina de la universidad industrial de santander**, v.29, n.2, p.113-135, 2016.
- CLINICAL and laboratory standards institute. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Test for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-NCCLS**, 6th edn. CLSI document M7-A6. Wayne, Pennsylvania USA, 2012.
- COSTA, G. A. F.; MORAIS, M. G.; SALDANHA, A. A.; SILVA, I. C. A.; ALEIXO, A. A.; FERREIRA, J. M. S.; SOARES, A. C.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; LIMA, L. A. R DOS S. Antioxidant, Antibacterial, Cytotoxic, and Anti-Inflammatory Potential of the Leaves of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2015, 2015.
- ELSO T. M. J.; CARTIER R. L.; GÁLVEZ M. M.; OKUMA P. C.; RODRÍGUEZ C. P.; QUIROZ C. G.; NÚÑES D. C.; RIFFO A. C. Neurolisteriosis: Descripción de siete casos. **Revista Chilena Neuro Psiquiatria**, v.46, n.4, p. 270-279, 2008.
- FARIA, T. V. D. E; PESSALACIA, J. D. R.; SILVA, E. S. D. A. Fatores De Risco No Uso De Antimicrobianos Em Uma Instituição Hospitalar, Reflexões Bioéticas, **Revista Acta Bioethica**, v.22, n.2, p.321–329, 2016.
- FIOLO, K.; ZANARDI, C. E.; SALVADEGO, M.; BERTUZZO, C. S.; AMARAL, E.; CALIL, R.; EMILIO, C. Taxa de infecção e sorotipos de *Streptococcus agalactiae* em amostras de recém-nascidos infectados na cidade de Campinas (SP), Brasil. **Revista Brasileira de Ginecologia Obstetrícia**. Campinas (SP), v.1, n. 34, p. 544-547, 2012.
- GALLON, M. E.; BARROS, B. S. P.; SILVA, M. A. DIAS, S. H. M.; ALVES-DA-SILVA, G. Determinação dos parâmetros anatômicos, físico-químico e fitoquímicos das folhas de *Solanum lycocarpum* A. St.- Hill. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, Campinas**, v. 17, n. 4, p. 937–944, 2015.
- GONÇALVES, A. P. P.; VIEIRA, G. DE D.; CUNHA, P. N. A.; KISSLER, T. V. L.; HERNÁNDEZ, A. H. F.; TELES, C. B. G. Caracterização fitoquímica e

atividade antimicrobiana de extratos de *Solanum subinerme* (Solanaceae). **Revista Brasileira Pesquisa Saúde, Vitória**, v.18, n.2, p.8–16, 2016.

GREENWAY, D. L. A.; DYKE, K. G. H. Mechanism of the Inhibitory Action of Linoleic Acid on the Growth of *Staphylococcus aureus*, **Journal of General Microbiology**, Oxford, v.115, p.233-245, 1979.

GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: Importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Revista Química nova**. Ribeirão Preto, São Paulo, v.33, n.3, p. 667-679, 2010.

LEITE, J. J.; BRITO, E. H.; CORDEIRO, R. A.; BRILHANTE, R. S.; SIDRIM, J. J.; BERTINI, L. M.; MORAIS, S. M.; ROCHA, M. F. Chemical composition, toxicity and larvicidal and antifungal activities of *Persea americana* (avocado) seed extracts. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v.42, n.2, p.110-113, 2009.

MORAIS, M. G.; COSTA, G. A. F.; ALEIXO, A. A.; OLIVEIRA, G. T.; ALVES, L. F.; DUARTE-ALMEIDA, J. M.; FERREIRA, J. M. S.; LIMA, L. A. R. S. Antioxidant, antibacterial and cytotoxic potential of the ripe fruits of *Solanum lycocarpum* A. St. Hil. (Solanaceae). **Natural Product Research**, 2014.

NANGINO, de O. G. OLIVEIRA, C. D.; CORREIA, P. C.; MACHADO, N. M. Impacto financeiro das infecções nosocomiais em unidades de terapia intensiva em hospital filantrópico de Minas Gerais. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, Belo Horizonte, v.24, n.4, p.357–361, 2012.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE, **Antimicrobial resistance: global report on surveillance**. Genebra: abr. 2014, p.257, 2014.

PAZ, E. S.; LIMA, R. A.; BRAGA, A. G. S. Atividade fungicida do extrato das folhas de *Solanum monachophyllum* (SOLANACEAE) sobre *Rhizoctonia solani* (AGONOMICETACEAE) *in vitro*. **Congresso Nacional de Botânica**, Belo Horizonte, v.165, n.2, p.1 , 2013.

RAMPELOTTO, F. R.; H ROSMARI, H.; ROSIÉLI, M.; SILVEIRA, N.; GARZON, R.; SILVANA, L. O. S.; BOTTEGA, A. Fasciíte necrosante por *Streptococcus agalactiae* em paciente diabética – relato de caso. **Revista Scientia Médica**, Santa Maria, Rio Grande do Sul, v.24, n.2, p.182-186, 2014.

SILVA, V. C. B., NETO, J. A. R., STÊNIO, N. A., LIMA, L. A. R, DOS S. Larvicidal activity of oils, fatty acids, and methyl esters from ripe and unripe fruit of *Solanum lycocarpum* (Solanaceae) against the vector *Culex quinquefasciatus* (Diptera: Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, Brasília, v.48, p. 610-613, 2015.

RIBEIRO, S. H.; GIANOCLOU, M. F.; CAMPOS, M. F.; ALVES, E. M. Listeriose: uma doença de origem alimentar pouco conhecida no Brasil. **Revista Higiene Alimentar**. Ituiutaba – MG, v.30, 2016.

SILVEIRA, S. M.; CUNHA, Jr. A.; SCHEUERMANN, G. N.; SECCHI, F. L.; VERRUK' S.; CLEIDE, M. K.; VIEIRA, C. R. W. Composição química e atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Cymbopogon winterianus* (citronela), *Eucalyptus paniculata* (eucalipto) e *Lavandula angustifolia* (lavanda). **Revista Instituto Adolfo Lutz**. São Paulo, v.71, n.3, p.471–480, 2012.

SIMÕES, C. M. O. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. Rio Grande do Sul: UFRGS, 2004.

TORRES, C. Lectura interpretada del antibiograma de cocos gram positivo. **Enfermedades Infecciosas**

y **Microbiología Clínica**. Elsevier, v.20, n.7, p.354-64, 2002.

TRENTO, C. L.; MENEZES, J.; RIBEIRO, L.; SIQUEIRA, A. S.; TAKESHITA, W.N. Avaliação do conhecimento de cirurgiões-dentistas e acadêmicos de odontologia na cidade de Aracaju, Sergipe, a respeito da adequada prescrição de antimicrobianos.

Revista de Odontologia, UNESP, v.43, n.4, p.286-293, 2014.

YAO, Z.; KAHNE, D.; KISHONY, R. Distinct single-cell morphological dynamics under beta-lactam antibiotics. **National Institutes of health**.v.48, n.5, p.705-712,2012.