



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB

PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

ANDRÉ FELIPE COSTA ALVES

**BIOPROSPECÇÃO DE ACTINOBACTÉRIAS ISOLADAS DO SOLO DO CERRADO E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

BRASÍLIA

2023



ANDRÉ FELIPE COSTA ALVES

**BIOPROSPECÇÃO DE ACTINOBACTÉRIAS ISOLADAS DO SOLO DO CERRADO E
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Anabele Azevedo Lima
Barbastefano

BRASÍLIA

2023

RESUMO

As actinobactérias são fontes promissoras de compostos bioativos, incluindo antibióticos. A resistência bacteriana aos antibióticos é um problema crescente na saúde pública, e a busca por novos compostos é de extrema objetivo. Com isso, o objetivo do estudo é isolar actinobactérias do solo do cerrado e avaliar suas atividades antimicrobianas contra várias bactérias patogênicas. Para alcançar esse objetivo, foi feita a coleta de amostras do solo em áreas específicas do Parque da Cidade Dona Sarah Kubitschek, localizado no cerrado brasileiro. Em laboratório, foi realizado o isolamento e identificação das actinobactérias por meio de técnicas morfológicas, bioquímicas e moleculares. Por fim, utilizou-se 40 placas de Petri preparadas com o meio de cultura Mueller-Hinton e o método de difusão de discos, das quais 10 foram descartadas e 30, utilizadas para analisar os halos de inibição de crescimento bacteriano. As bactérias testadas incluem *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus mirabilis* e *Enterococcus faecalis*. Esse estudo destaca a importância da busca por novos agentes antimicrobianos, principalmente diante da resistência bacteriana global. Além disso, enfatiza a necessidade de conscientização da população, uso racional de antibióticos e ações para evitar a disseminação de microrganismos resistentes. Concluiu-se que apesar do estudo revelar a capacidade antimicrobiana específica das actinobactérias contra a *Klebsiella pneumoniae*, os resultados indicam a necessidade de investigações adicionais com diferentes actinobactérias e microrganismos para ampliar a possibilidade de novos compostos antimicrobianos, com amostras mais robustas de inibição do crescimento bacteriano, testando novas actinobactérias do cerrado e microrganismos. Além disso, é possível concluir que o estudo incentiva a realização de novos experimentos para testar a ação antimicrobiana dessas actinobactérias.

Palavras-chave: Antibióticos; Bactérias resistentes; Actinobactérias.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	6
OBJETIVOS	7
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
3. MÉTODO	11
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	12
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	15
REFERÊNCIAS	16

1. INTRODUÇÃO

A síntese de compostos bioativos a partir de bactérias e fungos é descrita desde o início do século XX, sendo as actinobactérias o principal alvo da indústria biotecnológica, já que são postas como uma fonte inesgotável de metabólitos secundários bioativos de estrutura química e ação farmacológica bastante diversificada (Arasu et al., 2009; Batista et al., 2011)

Aproximadamente 20 a 70% dos antibióticos de origem natural isolados são produzidos por micro-organismos do solo em especial as bactérias do gênero *Streptomyces* (Dastager et al., 2008; Chater et al., 2010; Adegboye et al., 2012). Além destes antimicrobianos, são também descritos metabólitos com propriedades anti-inflamatórias, anti-microbianos, antitumorais, antioxidantes, antivirais, antiparasitárias, anti-coagulantes, além de enzimas, sideróforos e vitaminas. Estas bactérias filamentosas produzem também compostos aromáticos como a geosmina, responsável pela produção de odor semelhante ao de terra molhada (Moreira, 2006; Minotto, 2014).

Cerca de 200 drogas de atividade antimicrobiana estão disponíveis para terapêutica de doenças de etiologia microbiana. Deste total, 47 novos antibióticos foram aprovados pelo FDA e Canadá Health Ministry entre 1983 e 2001, porém, apenas 2 apresentaram novo mecanismo de ação. Dos 550 novos medicamentos que estão sendo pesquisados, só 6 são antibióticos (Overbye e Barrett, 2005), o que mostra a pouca disponibilidade de compostos possivelmente ativos contra microrganismos de interesse clínico, especialmente multirresistentes.

Fontes naturais pouco exploradas com interações ecológicas que podem resultar na descoberta de compostos quimicamente diversos e biologicamente ativos têm sido consideradas promissoras na busca de novos antibióticos, dos quais os actinomicetos representam o grupo de micro-organismos mais bem-sucedido, que produzem a maioria dos compostos antimicrobianos.

Considerando a biodiversidade do cerrado, e ainda, a importância dos microrganismos presentes nos solos desse bioma reconhecidamente pobre em nutrientes, a busca por este grupo microbiano de interesse biotecnológico apresenta-se como uma estratégia importante para a bioprospecção de novos compostos bioativos.

OBJETIVOS

Isolar actinobactérias do solo do bioma cerrado e avaliar sua atividade antimicrobiana contra *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter*.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 EPIDEMIOLOGIA DAS DOENÇAS CAUSADAS POR ENTEROBACTÉRIAS

Enterobactérias são de uma família de bacilos Gram-negativos responsáveis por inúmeras infecções humanas, adquiridas na comunidade ou nos hospitais. Essas bactérias podem ser móveis ou sem motilidade, aeróbias ou anaeróbias e têm preferência por habitar o trato digestório humano.

Uma das principais enterobactérias causadoras de doenças são as *Escherichia coli*, sendo disseminadas por meio de alimentos contaminados, mal higienizados, cozidos e preparados, e por meio de pessoa a pessoa, via fecal-oral. Essas bactérias produzem toxinas capazes de danificar o revestimento do intestino grosso, podendo afetar outros órgãos caso acessem a corrente sanguínea do paciente. (ROSA, J. L.; BARROS, R. F. e SANTOS, M. O., 2016). Além disso, são bactérias causadoras de infecções do trato urinário, tanto na comunidade quanto nos ambientes hospitalares, apresentando elevado grau de morbidade, afetando pessoas de todas as idades e de ambos os sexos (DE OLIVEIRA, S. M., 2018).

Outra enterobactéria importante ao se tratar de doenças infecciosas é a *Pseudomonas aeruginosa* que faz parte da microbiota humana, com baixas chances de causar contaminação humana. Porém, em ambientes hospitalares, essas bactérias são importantes agentes infecciosos. A *P. aeruginosa* apresenta resistência a inúmeros medicamentos, sendo um patógeno frequente em CTI (centro de terapia intensiva), tendo em vista que os pacientes nesses locais estão em estado crítico (HEGGENDORNN, L. H et al., 2016). Mediante pesquisa de pacientes do Hospital Universitário do Sudeste do Brasil, tem-se que os principais sítios de cultura são o trato respiratório, o sistema sanguíneo e urinário, sendo o sistema respiratório e o sanguíneo os que apresentam um maior percentual de bactérias resistentes (PESSOA, V. S., 2013).

De forma complementar, outra bactéria causadora de doenças infecciosas é a *Klebsiella pneumoniae*, presentes no meio ambiente e no interior do corpo humano. As principais formas de contaminação por *K. pneumoniae* são o etilismo e a exposição prévia a antimicrobianos (PALMEIRA, D. C. C., 2019). Essa bactéria está entre os principais causadores

de pneumonias graves e bacteremias, sendo os principais sítios primários de infecções os tratos respiratórios, urinário, infecções intra-abdominais e sangue (ALMEIDA, V. V. P., 2013).

2.2 A PROBLEMÁTICA DOS ANTIBIÓTICOS

A resistência bacteriana a antibióticos, em nível mundial e hospitalar, é uma grande ameaça à saúde humana dessa e das futuras gerações. Esse problema apresenta consequências econômicas, sociais e governamentais, em vista que afeta a saúde pública, a produção e a venda de medicamentos, assim como a necessidade do surgimento de novas drogas capazes de solucionar e sanar as doenças causadas por superbactérias.

Atualmente, a resistência bacteriana aos antibióticos tem sido o principal problema em UTI, por conta da diversidade e da disseminação de agentes associados ao fluxo de pacientes, o extenso período de internação, o uso de cateteres urinários e venosos, o uso de ventilação mecânica, o estado imunológico do paciente, a idade e o uso de medicamentos por parte dos pacientes (MOTA, F.; OLIVEIRA, H.; SOUTO R., 2018).

O surgimento e a generalização de superbactérias é gerado por inúmeros fatores, que envolvem o fenômeno natural de mutação das bactérias, o equivocado diagnóstico da doença do paciente, a má acessibilidade aos fármacos, a utilização inadequada dos medicamentos, tanto em humanos quanto em animais, a falta de informação e a "globalização" (TIBIRIÇÁ CORRÊA ET AL., 2020).

Assim, para um controle correto das bactérias resistentes a medicamentos, é necessário que ocorra uma conscientização de toda a população, por parte dos governos associados aos pesquisadores que mantêm estudos e pesquisas atualizados sobre antigos e novos agentes antimicrobianos, reconhecendo o problema que esses patógenos causam e continuarão a causar se nenhuma medida for tomada.

2.3 PRINCIPAIS MICRORGANISMOS ENVOLVIDOS NA RESISTÊNCIAS FARMACOLÓGICA

Nos ambientes hospitalares, os BGN (bacilos gram-negativos) são, em sua maioria, os agentes que apresentam mais alta resistência, acarretando em graves consequências de falta de opção terapêutica, tendo em vista a ineficiência dos medicamentos (incluindo penicilinas, cefalosporinas, aminoglicosídeos, tetraciclina, fluoroquinolonas, sulfonamidas, carbapenêmicos e polimixinas) atuais no tratamento e combate das doenças causadas por eles. (MOTA, F.; OLIVEIRA, H.; SOUTO R., 2018).

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde publicou uma lista das bactérias que dependem de novos antibióticos com mais urgência, tendo em vista suas resistências e poderes de infecção e disseminação, sendo participantes dessa lista doze famílias de bactérias, divididas em crítica, alta e média prioridade. As bactérias são *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae* (incluindo *Klebsiella*, *Escherichia coli*, *Serratia* e *Proteus*), *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Helicobacter pylori*, *Campylobacter* ssp., *Salmonellae*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Shigella* ssp.

Tendo em vista que a lista apresentada em 2017 pela OMS das bactérias que apresentam alto poder de resistência a medicamentos contém agentes de inúmeras doenças frequentes na sociedade mundial, entende-se que a busca por novos antimicrobianos tem de ser incentivada e acelerada, com o objetivo de conter os problemas atuais e evitar catástrofes futuras.

2.4 ESTRATÉGIAS ANTIMICROBIANAS

Inúmeras linhas de pesquisas são levantadas constantemente, visando encontrar o potencial antimicrobiano nas mais diversas moléculas produzidas por diferentes organismos, tendo em vista a necessidade de abastecer o mercado farmacêutico contra as superbactérias e bactérias com alto potencial de resistência no futuro.

Assim, encontra-se em bancos de dados na internet numerosas pesquisas, como o artigo "Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica" desenvolvido por Machado Sequeira CM, em Coimbra, Portugal. A pesquisa em questão objetiva, via análise e revisão bibliográfica, expor sucintamente estratégias de controle da resistência aos antibióticos. Os resultados dessa pesquisa mostram uma extensa lista de microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos multirresistentes, e nota-se que quanto maior for a duração da exposição de um paciente a um antibiótico, maiores serão as probabilidades de uma colonização por parte de microrganismos resistentes, sendo a pressão seletiva pelo uso indiscriminado dos antibióticos um dos fatores que levam uma bactéria a se tornar altamente resistente. Além disso, o estudo é agregado com uma tabela que mostra a prevalência de resistências a antibióticos por parte de vários agentes microbianos, como a *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*,

Escherichia coli, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens* e *Klebsiella pneumoniae*.

Para mais, é possível também encontrar o artigo "Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes", redigido por Guimarães, D. O. et al., em 2010, em Ribeirão Preto, SP, que discorre sobre estratégias para se evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, sendo elas a prevenção de infecções bacterianas com o uso de vacinas, o uso racional de antibióticos, o controle e a prevenção da disseminação de microrganismos resistentes, a caracterização, localização e identificação dos genes de resistência e por fim, a descoberta e o desenvolvimento de novos antibióticos. Ademais, esse mesmo estudo lista a existência de três compostos antibióticos com novos mecanismos de ação em estudos iniciais, sendo compostos de amplo espectro para organismos Gram-positivo ou para as ITR (infecção do trato respiratório), porém, para organismos Gram-negativo o cenário não é tão estimulador, tendo em vista que há compostos com novos mecanismos de ação em ensaios iniciais. Como forma de mostrar os recentes antimicrobianos encontrados, o estudo destaca esses compostos e afirma que há uma constante e significativa contribuição de produtos naturais no combate desses agentes, relacionando a busca de substâncias em organismos pouco explorados e o aproveitamento da biodiversidade existente no mundo combinada às diversas técnicas de exploração e extração de princípios ativos poderosos. Por fim, a pesquisa enfatiza a necessidade por novos agentes antibióticos, dado que as doenças infecciosas são a segunda maior causa de mortes no mundo.

Por fim, pode-se citar a linha de pesquisa "Uso de novas tecnologias na prospecção de novos antibióticos", de Nathalia Caroline Scarparo, em 2022, em São Francisco.. Nesse artigo, a pesquisadora objetiva avaliar a evolução das metodologias de bioprospecção de novas moléculas antimicrobianas. Como resultado de sua pesquisa, é levantado que para a obtenção de um novo fármaco, busca-se moléculas capazes de agir no alvo para alterar o curso da doença, busca essa realizada pela bioprospecção de compostos naturais e por meio da engenharia genética. Ainda sob essa perspectiva, tem-se que o território brasileiro, por apresentar uma rica biodiversidade vegetal, possui um grande potencial para o surgimento de novos fármacos antimicrobianos naturais, porém, não foram encontrados trabalhos

científicos que utilizassem da metagenômica para a bioprospecção de novos medicamentos, enfatizando a necessidade de se incentivar esse tipo de pesquisa.

Consiste em revisar a literatura atual pertinente e relevante ao tema de pesquisa. Recomenda-se que, pelo menos, 50% das citações sejam de artigos científicos publicados na área de investigação, nos últimos 6 (seis) anos, sendo 25% deles de autores internacionais. A revisão da literatura deve ser pertinente ao tema e ao problema da pesquisa.

3. MÉTODO

Inicialmente, houve a coleta das actinobactérias nos solos do cerrado em áreas específicas do Parque da Cidade Dona Sarah Kubitschek, e, em seguida, no ambiente laboratorial, foram selecionados 2 microrganismos do solo, que foram identificados e confirmados por técnicas morfológicas.

Após a coleta dos espécimes, o segundo momento foi realizado nas dependências dos laboratórios do CEUB, Labocien, com prévia autorização.

Sendo assim, foi feito o cultivo, identificação, extração de compostos e observação da atuação dessas substâncias contra culturas dos microrganismos selecionados. Inicialmente, os organismos foram armazenados em temperatura ambiente para que posteriormente sejam utilizados para cultivo. O cultivo dos solos foi feito por meio de diluição seriada e com o uso de meios de cultura seletivos ISP2 e ISP3.

Após o cultivo e o isolamento das actinobactérias, foi feita a identificação morfológica.

Visando analisar o potencial antimicrobiano dos microrganismos, foi utilizado o meio de cultura Mueller Hinton (MHA) pelo método de difusão de discos (RANKOVIC, 2015). Tal procedimento consiste no uso de discos de papel que foram impregnados com os extratos obtidos da purificação dos pigmentos produzidos pelas actinobactérias, cada disco foi colocado no meio de cultura MHA o qual apresentou os inóculos dos microrganismos *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* e *Enterobacter*, e a partir disso observamos o diâmetro das zonas de inibição que se formaram ou não, chamados halos de resistência.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A priori todas as análises foram feitas com o intuito de estudar o poder de ação antimicrobiana de duas actinobactérias do cerrado quando em contato com quatro espécies de bactérias de interesse médico.

Assim, das 40 placas de Petri cultivadas, 10 foram contaminadas por fungos durante o estudo, sendo 1 com cultura de *Proteus*, 1, de *Klebsiella*, 4 de *Escherichia coli* e 4 de *Enterococo*, (Imagens: 1 2, 3 e 4

Figura 1: Amostra de *Proteus*.

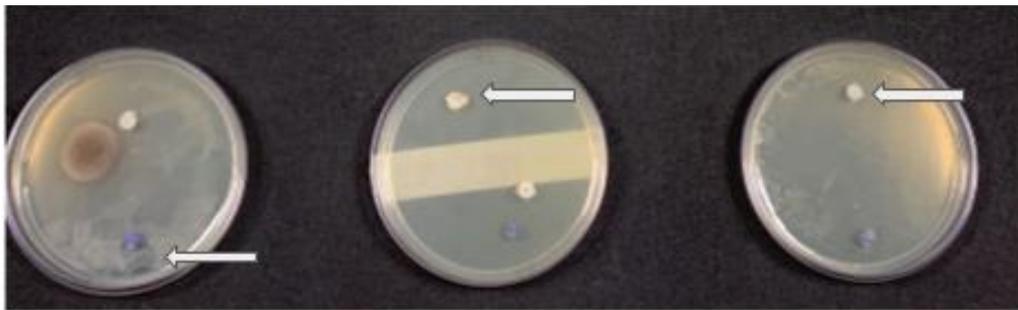


Figura 2: Amostra de *Klebsiella*

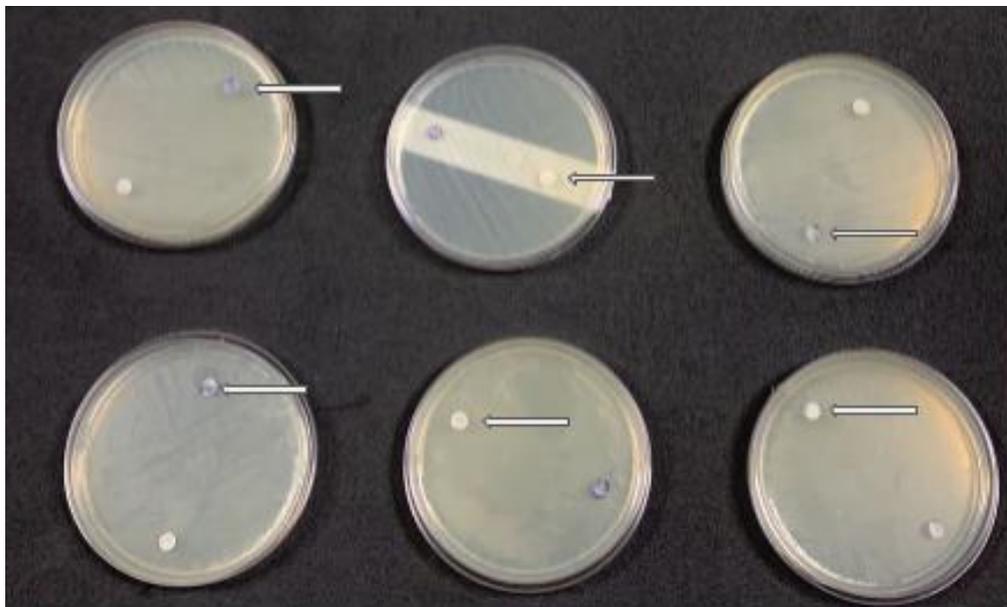


Figura 3: Amostra de *Escherichia coli*

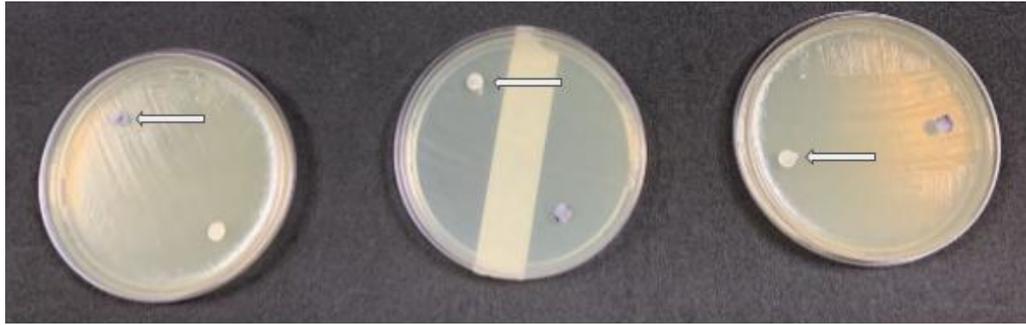
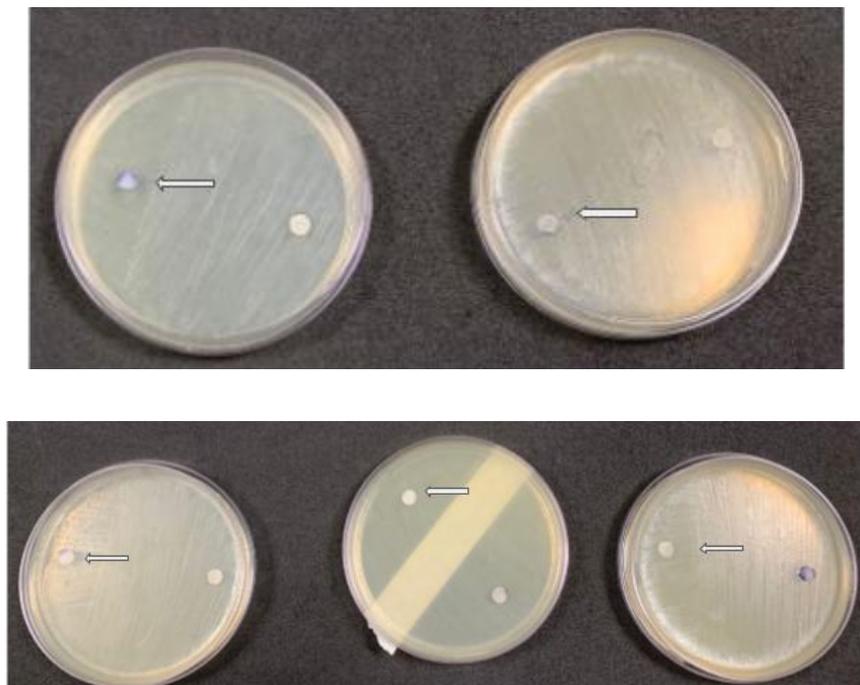


Figura 4: Amostra de *Enterococo*



Fonte: Autor (2023).

Dessa forma, leva-se em consideração que, para halos maiores que 3mm os microrganismos apresentaram sensibilidade, e, para halos maiores que 2 mm e menores que 3 mm, os microrganismos foram considerados moderadamente sensíveis e, por fim, para halos menores que 2 mm, foram considerados resistentes, respectivamente a cada uma das actinobactérias, nomeadas arbitrariamente actinobacteria B e actinobacteria R.

Com isso, encontrou-se halos de inibição nas placas cultivadas pelos 4 microrganismos, como é visto na seguinte tabela (Tabela 1):

Tabela 1 - Tabela de análise da sensibilidade/resistência dos microrganismos às actinobactérias B e R

		Actinobactéria B			
Classificação	Microrganismo	Proteus	Klebsiella	Escherichia coli	Enterococo
R		5	2	6	3
MR		3	3	0	3
S		1	4	0	0
		Actinobactéria R			
Classificação	Microrganismo	Proteus	Klebsiella	Escherichia coli	Enterococo
R		7	4	4	3
MR		2	2	2	3
S		0	3	0	0

Legenda: R (resistente), MR (moderadamente resistente), S (sensível)

Fonte: Autor (2023).

É possível observar na tabela que a *Klebsiella* foi predominantemente sensível à actinobactéria B e R. A bactéria *Proteus* e a *Escherichia coli* foram principalmente resistentes às 2 actinobactérias estudadas. Já a *Enterococo* foi tanto resistente quanto moderadamente resistente a ambas as actinobactérias.

Dessa forma, compreende-se que, pelo método aplicado e para a pesquisa realizada, apenas a *Klebsiella* apresentou sensibilidade relevante à atividade antimicrobiana das actinobactérias do cerrado usadas, e as demais bactérias quando em contato com as actinobactérias não apresentaram resultados satisfatórios de inibição, se mostrando resistentes ou moderadamente resistentes. Há necessidade de repetir os experimentos padronizando concentrações e meios de isolamento e cultivos dos microrganismos.

5. CONCLUSÃO

Durante o desenvolvimento da pesquisa, foi possível observar que as actinobactérias do cerrado colhidas de lugares específicos do Parque da Cidade Dona Sarah Kubitschek utilizando o meio Mueller-Hinton apresentaram ação inibitória antibacteriana frente ao microrganismo *Klebsiella*, que deve ser melhor analisada. Contrariamente, não apresentou essa ação contra os microrganismos *Escherichia coli*, *Enterococcus* e *Proteus*.

Ademais, nota-se que essa pesquisa tem relevância científica, já que se trata de possibilidades antibióticas contra microrganismos como a *Klebsiella*, dando possibilidades de retorno para a sociedade a partir da pesquisa e manipulação farmacêutica.

Por fim, é necessário uma amostra mais satisfatória e robusta de inibição do crescimento bacteriano, testando por meio de novos estudos com novas actinobactérias do cerrado e microrganismos, com o objetivo de descobrir novas bactérias com sensibilidade às actinobactérias do cerrado. Além disso, incentiva a realização de novos experimentos para testar a ação antimicrobiana dessas actinobactérias.

REFERÊNCIAS

- ALEXANDRE, K, P. Guaçatonga (*casearia sylvestris* sw) e porangaba (*cordia salicifolia* ou *cordia ecalyculata* vell/boraginaceae) possuem ação no emagrecimento?. **Brazilian journal of natural sciences**. edição nº 1- vol. 3 – out, 2018.
- ALMEIDA, M.C.; SIMÕES, M.J.S.; RADDI, M.S.G. Ocorrência de infecção urinária em pacientes de um hospital universitário. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, v. 28, n.2, p.215-219, 2007
- ALMEIDA, Vivieni Vieira Prado. Infecções por *Klebsiella pneumonia* resistente aos Carbapenêmicos em hospital de nível terciário: epidemiologia e caracterização. 2013. **Dissertação** (Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFU) - Faculdade de Medicina da UFU, [S. l.], 2013.
- AMORIM, M.M.R.; SANTOS, L.C. Tratamento da vaginose bacteriana com gel vaginal de Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi): ensaio clínico randomizado. **Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia**, v.25, n.2, p.95-102, 2003.
- ANDREMONT, A. The future control of bacterial resistance to antimicrobial agents. **American Journal of Infect Control**, v. 29, p. 256-225, 2001.
- ANVISA. Farmacopeia Homeopática Brasileira. RDC 39, 2010, assinada em 2011. **Farmacopeia Homeopática Brasileira**, [S. l.], 2011.
- ARGENTA, S. C. *et al.* Plantas Medicinais: Cultura Popular Versus Ciência. **Vivências: Revista Eletrônica de Extensão da URI**. Vol.7, N.12: p.51-60, Maio/2011
- BALBACH, A. **A flora nacional na medicina doméstica**. 3ª ed. São Paulo: Edições A Edificação do Lar; 1974
- BIANCHETTI, P. Avaliação da Atividade Antioxidante e Antibacteriana de Extratos Aquosos e Etanólicos de Plantas da Família *Myrtaceae* Frente aos Microrganismo *Escherichia coli*. **Pós-graduação em biotecnologia, do Centro Universitário Univates**. Lajeado. Fev, 2014.
- BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária Portaria no 6/95 de 31.01.95. **Diário Oficial da União**, v. 200, secção I, p. 1523, 6.2, 1995.
- Burt, S. Essential Oils: their antibacterial properties and potential applications in foods – a review. **International Journal of Food Microbiology**, v.94, n.3, 223-253, 2004.
- CASAL, M, M. et al. Investigación de las resistencias a antimicrobianos en *Enterococcus faecalis*. **Rev Esp Quimioter**; 22(3): p.117-119. 2009.
- CARVALHO, M. G *et al.* *Schinus terebinthifolius* Raddi: composição química, propriedades biológicas e toxicidade. **Revista brasileira de plantas medicinais**, Botucatu, v.15, n.1, p.158-169, 2013.
- COAN, C. M.; MATIAS, T. A Utilização das Plantas Medicinais pela Comunidade Indígena de Ventarra Alta- RS. **SaBios-Revista De Saúde E Biologia**, 9(1), 11–19. 2014.
- COSTA, A. P. A Utilização de Plantas Medicinais na Região Nordeste do Brasil: Uma revisão. **Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Farmácia da Universidade Federal de Campina Grande**. Cuité, 2021.

- CORBIA , Anna Cassia Gomes *et al.* Staphylococcus aureus: Importância Para a Saúde Pública e Aspectos Epidemiológicos. **EMBRAPA**, [s. l.], 2000.
- CORDEIRO, M, F. Avaliação Das Atividades Imunomoduladora, Antineoplásica E Antibacteriana De Rizomas De *Limonium brasiliense*, Sementes De *Paullinia cupana* E Cascas Do Caule De *Trichilia catiguá*. **Tese de doutorado**. Universidade Federal de Pernambuco, 2017.
- DASH, B.K. et al. Antibacterial Activities of Methanol and Acetone Extracts of Fenugreek (*Trigonella foenum*) and Coriander (*Coriandrum sativum*). **Life Sciences and Medicine Research**, v.2011, n.27, p.1-8, 2011.
- DE OLIVEIRA, Sergio Marcelino; DOS SANTOS, Ludimylla Lins Gondim. Infecção do trato urinário: estudo epidemiológico em prontuários laboratoriais/Urinary tract infection: epidemiological study in laboratorial records/Infección del trato urinario: estudio epidemiológico en prontuarios de laboratorio. *Journal Health NPEPS*, v. 3, n. 1, p. 198-210, 2018.
- FERNANDES, M. R. Levantamento Etnobotânico das Plantas Utilizadas como Mediciniais por Moradores do Bairro Jardim América, Passo Fundo, RS. **XXI Mostra de Iniciação Científica**. Ecosustentabilidade. Universidade de Passo Fundo – RS. 2012.
- FRANÇA, I. S. X. et al. Medicina Popular: benefícios e malefícios das plantas medicinais. **Rev Bras Enferm**, 61(2): 201-8. Brasília, 2008.
- GLESINGER, L. Medicine through centuries. **Zagreb**: Zora. pp. 21–38. 1954
- GONÇALVES, A. L. **Estudo Da Atividade Antimicrobiana De Algumas Árvores Mediciniais Nativas Com Potencial De Conservação / Recuperação De Florestas Tropicais**. Tese de Doutorado. o Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista. São Paulo, 2007.
- GUIMARÃES, Denise Oliveira *et al.* Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **SciElo Brasil**, [s. l.], 2010. DOI 10.1590/S0100-40422010000300035.
- HAIDA, K. S. *et al.* Avaliação In Vitro Da Atividade Antimicrobiana De Oitoespécies De Plantas Mediciniais. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, v.11, n.3, p. 185-192, set./dez. 2007.
- JUNIOR, V. F. V.; PINTO, A. C. Plantas Mediciniais: cura segura?. **Quim. Nova**, Vol. 28, Nº. 3, 519-528, 2005.
- KÖSER, C. *et al.* Routine Use of Microbial Whole Genome Sequencing in Diagnostic and Public Health Microbiology. **PLoS Pathogens**. (8): 1-9. 2012.
- MAIA, R. R.; et al. Efeito antimicrobiano do extrato de *Momordica charantia* Linn isolado e em associação com antibióticos sobre *Staphylococcus aureus* multirresistentes. **Agropecuária Científica no Semi-árido**, v. 4, n. 1, p. 12- 7, 2008.
- MAGALHÃES, M, S. BORBA, M, P. **Mulheres e as Ervas da Amazônia**. 1ªedição, Editora Garcia. 2020.
- MAJHENIC, L; et al. Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. **Food Chemistry**, v. 104, n. 3, p. 1258-1268, 2007.
- MATOS, F. J. A. Farmácias Vivas. Ed. **Universidade Federal do Ceará**, Fortaleza, 1998.

- MENEZES, K.M.P. et al. Avaliação da resistência da *Escherichia coli* frente a Ciprofloxacina em uroculturas de três laboratórios clínicos de Aracaju-SE. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, v. 41, n. 3, p. 239-42, 2009.
- MIRANDA, J. A. L.; *et al.* Atividade antibacteriana de extratos de folhas de *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, v.17, n.4, supl. III, p.1142-1149, 2015.
- MIRANDA, M. V.; METZNER, B, S. Paullinia cupana: revisão da matéria médica. **Revista de Homeopatia**; 73 (1/2). P. 1-17, 2010.
- MOTA, Fernanda Soares da *et al.* Perfil e prevalência de resistência aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. **Revista RBAC**, [s. l.], 6 nov. 2018. DOI 10.21877/2448-3877.201800740.
- NCCLS/ANVISA. M2-A8, 2003. **Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição**, [S. l.], 2003.
- NEDOPEDALSKI, R.A.; KRUPESK, R. A.O Uso De Plantas Medicinais Pela População De União Da Vitória – Pr: O Saber Popular Confrontado Pelo Conhecimento Científico. **Arquivos do Mudi**, v. 24, n. 1, p.50-67, 2020.
- NEWALL C. A *et al.* **Plantas Medicinas**: Guia para profissional de saúde. Ed. Premier, 2002.
- OSTROSKY, Elissa A. et al. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Revista brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 301-307, 2008.
- PALMEIRA , Danilo César Correia. BACTEREMIAS POR KLEBSIELLA PNEUMONIAE: epidemiologia, clínica e mecanismos de resistência microbiana. 2019. **Dissertação** (Pós-graduação de Ciências da Saúde da UFPE) - Ciências da Saúde,UFPE, [S. l.], 2019.
- HEGGENDORNN, Lorraine Herdy et al. Epidemiological profile and antimicrobial susceptibility of microorganisms isolated from nosocomial infections. **Revista Saúde e Meio Ambiente**, v. 2, n. 1, p. 25-48, 2016.
- PEREIRA, R.J.; CARDOSO, M.G. Metabólitos secundários vegetais e benefícios antioxidantes. **Journal of Biotechnology and Biodiversity**, v.3, n.4, p. 146-52, 2012.
- PESSOA , Vanessa da Silva. *Pseudomonas aeruginosa*: epidemiologia e resistência a antimicrobianos em hospital universitário do sudeste do Brasil. 2013. **Dissertação** (Pós-graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina da UFU) - Faculdade De Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, [S. l.], 2013.
- RAMÍREZ, L.; CASTILLO, A.; VARGAS, A. Evaluación del potencial an-tibacterial in vitro de *Croton lechleri* frente a aislamientos bac-terianos de pacientes con úlceras cutáneas. **Nova**, (11) 19: 51-63. 2013.
- RIBEIRO, C. M. Avaliação da atividade antimicrobiana de plantas utilizadas na medicina popular da Amazônia. **Pós-graduação**, Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Pará. 2008.
- RODRIGUES, W. C. **Metodologia Científica**.FAETEC/IST, Paracambi, 2007.
- ROSA, Joice Lara *et al.* CARACTERÍSTICAS DA ESCHERICHIA COLI ENTEROHEMORRÁGICA (EHEC). **Saúde e ciência em ação**, [s. l.], 2016.

SILVA, P. G. C. *et al.* Fitoterapia Aplicada À Pacientes Com Infecção Urinária. *In: II Congresso Brasileiro de Ciências da Saúde*. Jun, 2017.

SILVA, L. O. P.; NOGUEIRA, J. M. R. Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos. **Rev. bras. anal. clin.**, p. 21-27, 2021.

SCARPARO, N. C.; LIMA DOS SANTOS, J. . USO DE NOVAS TECNOLOGIAS NA PROSPECÇÃO DE NOVOS ANTIBIÓTICOS. **Ensaio USF**, [s. l.], v. 5, n. 1, 2022. DOI: 10.24933/eusf.v5i1.185. Acesso em: 5 maio. 2022.

SCRIP. The natural approach to pharmaceuticals. **Scrip Magazine**, p. 30. Dez. 1993.

SOUSA, Angélica Silva *et al.* A PESQUISA BIBLIOGRÁFICA: PRINCÍPIOS E FUNDAMENTOS. **Cadernos da Fucamp**, [s. l.], 2021.

TIBIRIÇÁ CORRÊA, Leonardo *et al.* CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PRINCIPAIS ANTIMICROBIANOS: UMA REVISÃO DE LITERATURA. **RevInter**, v. 13, n. 2, 2020.

TEIXEIRA, G, S. *et al.* Plantas medicinais, fitoterápicos e/ou nutracêuticos utilizados no controle da obesidade. **FLOVET-Boletim do Grupo de Pesquisa da Flora, Vegetação e Etnobotânica**, v. 1, n. 6, 2014.

THEÓPHILO, C. R. Algumas reflexões sobre pesquisas empíricas em contabilidade. **Caderno de estudos**, p. 01-08, 1998.

TONG, Y. *et al.* Effects of Chinese herbs on the hemagglutination and adhesion of Escherichia Coli strain in vitro. **Afr J Tradit Complement Altern Med.** a;8:82–87. 2011.

TUCAKOV, J. Pharmacognosy. Beograd: **Institute for text book issuing in SR.** p. 11–30, 1964.

VILEGAS, W. **Fitoquímica de Plantas Brasileiras**. Tese (Livre-Docência em Química Orgânica) – Instituto de Química, Universidade Estadual Paulista –Araraquara, p. 109. 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Bulletin of the World Health Organization. Regulatory situation of herbal medicines. **A worldwide review**, Geneva, 1998.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (Geneva). WHO publishes list of bacteria for which new antibiotics are urgently needed. *In: World Health Organization*. Geneva, 27 fev. 2017.

XAVIER, C. B.; COPPOLA, M. C. Resistência Microbiana aos Antibióticos. **Revista Odontológica do Brasil Central**. v. 7 n. 24, 1998.