

Avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais de uso popular: *Alternanthera brasiliana* (penicilina), *Plantago major* (tansagem), *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-ursi) e *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra)

Evaluation of antibacterial activity of medicinal plants in popular medicine: *Alternanthera brasiliana* (penicillin), *Plantago major* (broadleaf plantain), *Arctostaphylos uva-ursi* (bearberry), and *Phyllanthus niruri* (stone breaker)

Francine Poffo Spézia¹ , Diogo Siebert¹ , Adrielli Tenfen¹ , Caio Mauricio Mendes de Cordova¹ , Michele Debiasi Alberton¹ , Alessandro Guedes¹ 

¹ Universidade Regional de Blumenau, Curso de Farmácia, Blumenau, Santa Catarina, Brasil

RESUMO

Os estudos de substâncias obtidas de vegetais vêm adquirindo novas perspectivas, em razão dos problemas associados à terapêutica de diversas infecções, principalmente no que diz respeito à resistência aos antimicrobianos. OBJETIVOS: Avaliar a atividade antibacteriana de plantas medicinais, frente a diferentes espécies de bactérias, bem como analisar seus perfis cromatográficos. MATERIAIS E MÉTODOS: Foram obtidos o extrato hidroalcoólico e as frações diclorometano, acetato de etila, n-butanol e aquosa das plantas *Alternanthera brasiliana*, *Plantago major*, *Arctostaphylos uva-ursi* e *Phyllanthus niruri*, que foram testados pelo método de microdiluição em caldo utilizando-se cepas de *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis* e *Klebsiella pneumoniae*. Com isso, foi determinada a concentração inibitória mínima (CIM) das amostras. O perfil cromatográfico dos extratos e frações foi determinado por meio da técnica de cromatografia em camada delgada. RESULTADOS: A fração acetato de etila de *A. uva-ursi* apresentou CIM de 125 µg/mL contra *M. genitalium* e de 31,25 µg/mL contra *S. aureus*, sendo essa última uma atividade antibacteriana excelente. Para a mesma fração, *P. niruri* apresentou atividade antibacteriana moderada, com valores de CIM de 250 µg/mL contra *M. genitalium* e *S. aureus*. As espécies *A. brasiliana* e *P. major* apresentaram fraca ou nenhuma atividade contra as cepas testadas. CONCLUSÃO: Não foi possível estabelecer uma estreita relação entre o uso popular, a atividade antibacteriana *in vitro* e o perfil fitoquímico das plantas, uma vez que os efeitos antibacterianos das espécies vegetais estudadas variaram frente às diferentes bactérias com e sem parede celular.

Palavras-chave: Antibacterianos; Penicilinas; Extratos de Plantas; Testes de Sensibilidade Microbiana.

ABSTRACT

Studies of substances obtained from vegetables have been acquiring new perspectives, due to problems associated with the treatment of several infections, mainly about the resistance to antimicrobials. OBJECTIVES: To evaluate the antibacterial activity of medicinal plants against different species of bacteria, as well as to analyze their chromatographic profiles. MATERIALS AND METHODS: Hydroalcoholic extract and dichloromethane, ethyl acetate, n-butanol, and aqueous fractions were obtained from *Alternanthera brasiliana*, *Plantago major*, *Arctostaphylos uva-ursi*, and *Phyllanthus niruri*, which were tested by the broth microdilution method using strains of *Mycoplasma genitalium*, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Proteus mirabilis*, and *Klebsiella pneumoniae*. Thus, the minimum inhibitory concentration (MIC) of those samples was determined. The chromatographic profile of the extracts and fractions was determined by thin layer chromatography technique. RESULTS: The ethyl acetate fraction of *A. uva-ursi* presented MIC of 125 µg/mL against *M. genitalium* and 31.25 µg/mL against *S. aureus*, the latter has been an excellent antibacterial activity. For the same fraction, *P. niruri* showed moderate antibacterial activity, with MIC of 250 µg/mL against *M. genitalium* and *S. aureus*. The species *A. brasiliana* and *P. major* showed little or no activity against the tested strains. CONCLUSION: It was not possible to determine a close link between popular medicine, *in vitro* antibacterial activity, and the phytochemical profile of plants, since the antibacterial effects of the studied plant species have varied compared to different bacteria with and without cell walls.

Keywords: Antibacterials; Penicillins; Plant Extracts; Microbial Sensitivity Tests.

Correspondência / Correspondence:

Adrielli Tenfen

Universidade Regional de Blumenau, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Campus III

Rua São Paulo, 2171. Bairro: Itoupava Seca. CEP: 89030-000 – Blumenau, Santa Catarina, Brasil – Tel.: +55 (47) 3321-7335

E-mail: adrielli.tenfen@gmail.com

INTRODUÇÃO

As infecções do trato urinário estão entre as doenças infecciosas mais comuns que acometem a população¹. Aproximadamente 60% das mulheres entre 18 e 24 anos de idade irão apresentar pelo menos uma infecção urinária sintomática durante a vida, sendo que 5% delas apresentarão episódios recorrentes².

Os principais microrganismos relacionados às infecções do trato urinário são as enterobactérias, destacando-se a *Escherichia coli*, considerada o agente etiológico mais prevalente, responsável por 80% das infecções. Outros uropatógenos comuns são *Staphylococcus saprophyticus* (15%), seguido de *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas* e *Serratia*. Ainda estão envolvidos os cocos Gram-positivos, como *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus agalactiae*³.

Além desses, os microrganismos do gênero *Mycoplasma* e *Ureaplasma* apresentam importância clínica, pois são responsáveis pelo desenvolvimento de várias doenças, principalmente geniturinárias e respiratórias⁴. Pertencem à classe Mollicutes e se caracterizam por serem os menores organismos capazes de autorreplicação, possuindo genoma reduzido e ausência de parede celular⁵. Esse fato leva a não suscetibilidade desses microrganismos aos antibióticos que atuam em nível de parede celular. A infecção por esses agentes está associada à imunodepressão, obstrução ou instrumentação urinária prévia⁶.

As espécies *Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum* são as principais causadoras de infecções urogenitais entre os micoplasmas⁷. *U. urealyticum* está associada a uretrites não gonocócicas. Já a espécie *M. hominis* foi isolada de pacientes com pielonefrite aguda, correlacionada também à doença inflamatória pélvica, a vaginose bacteriana e, em gestantes, a abortos espontâneos, a partos prematuros e à febre pós-parto⁸. Além dessas, a espécie *Mycoplasma genitalium* foi relatada como causadora de uretrite em homens e cervicite mucopurulenta em mulheres⁹.

Devido aos problemas associados à terapêutica de diversas infecções, principalmente a resistência aos antibióticos, substâncias oriundas de vegetais têm adquirido novas perspectivas, como o aumento do interesse do seu uso na busca de compostos antimicrobianos^{10,11}.

O uso de plantas para curar ou combater doenças é muito antigo¹², sendo ainda uma prática muito presente no cotidiano da população. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, cerca de 65 a 80% da população mundial não têm acesso ao atendimento primário de saúde e recorre à medicina tradicional, especialmente às plantas medicinais, na procura de alívio para muitas doenças¹⁰.

Estudos demonstraram que as plantas, incluindo aquelas de uso popular, produzem metabólitos ativos, que apresentam atividades antibacteriana, anti-helmíntica, antifúngica, antiviral, anti-inflamatória, antioxidante, dentre outras¹¹, descobertas essas

que tornaram as plantas uma das fontes para o desenvolvimento de novos fármacos¹³.

O gênero *Alternanthera* (Amaranthaceae) é formado por 80 espécies, amplamente distribuídas pelo mundo, sendo que 25% delas são encontradas no Brasil¹⁴. São plantas nativas das regiões litorânea e Amazônica. A espécie *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze é comumente conhecida como "penicilina", "terramicina" ou "doril" e é utilizada na medicina tradicional para o tratamento de diarreia, cistite, infecções de garganta e gerais^{15,16}. A infusão de suas folhas é considerada diurética, digestiva, depurativa, sendo empregada para moléstias do fígado e da bexiga¹⁷.

Já o gênero *Phyllanthus* (Phyllanthaceae), conhecido popularmente como "quebra-pedra", é encontrado no Brasil, em toda a região tropical¹⁷. As plantas desse gênero, especialmente a *Phyllanthus niruri* L., são recomendadas pela medicina popular para o tratamento de problemas renais, gastroenterites, infecções geniturinárias, hepatite B e diabetes^{11,12,14,17,18,19}.

Plantago major L. (Plantaginaceae), também conhecida como "tansagem", é uma erva pequena, nativa da Europa e naturalizada em todo o sul do Brasil¹⁷. Estudos etnofarmacológicos mostraram que *P. major* é utilizada no tratamento de inúmeras patologias, como doenças de pele, infecções, problemas digestivos, respiratórios, circulatórios, entre outros²⁰.

Arctostaphylos uva-ursi (L.) Spreng. pertence à família Ericaceae e é usada, principalmente, como antisséptico, anti-inflamatório e no tratamento de infecções do trato urinário, como cistite, uretrite, disúria e pielonefrite. Essa planta foi introduzida, na prática médica, na região da Europa, e continua sendo um dos mais comuns e importantes desinfetantes do trato urinário, no que se refere às ervas medicinais. Seu principal componente medicinal ativo é o arbutin, um glicosídeo fenólico que gera hidroquinona como resultado da glicólise, sendo que uma pequena quantidade de hidroquinona livre é encontrada nas folhas. Ácido p-cumárico e ácido cafeico, também encontrados na espécie, são componentes com propriedades antibacterianas e ácido salicílico, conhecido pela sua ação anti-inflamatória e bacteriostática²¹.

Diante desse contexto, os objetivos deste trabalho foram avaliar a atividade antibacteriana de *A. brasiliana*, *P. major*, *A. uva-ursi* e *P. niruri*, plantas medicinais de uso popular, frente a diferentes espécies de bactérias causadoras de infecções urogenitais, bem como analisar seus perfis cromatográficos. É importante ressaltar que este é o primeiro trabalho que avalia a atividade antimollicute dessas espécies.

MATERIAIS E MÉTODOS

MATERIAL VEGETAL

Partes aéreas da espécie *A. brasiliana* foram coletadas em casas de moradores do bairro Água Verde, na cidade de Blumenau, estado de Santa Catarina, Brasil. Após a identificação, um exemplar foi arquivado no Herbário Dr. Roberto Miguel Klein,

da Universidade Regional de Blumenau, sob o número de registro 36295. As demais espécies vegetais, *P. major* (Lote: 0040), *A. uva-ursi* (Lote: 0024) e *P. niruri* (Lote: 0050), da marca NatuBlu, foram adquiridas comercialmente em uma farmácia de dispensação, no centro de Blumenau, na forma de planta *in natura*.

Quanto à preparação dos extratos e frações vegetais, a espécie *A. brasiliana* foi submetida à secagem em temperatura ambiente e, em seguida, moída em moinho de facas. As demais espécies, adquiridas secas, também foram moídas em moinho de facas. Os produtos obtidos foram macerados com solução hidroalcoólica 70% durante sete dias. Em seguida, os extratos foram filtrados e concentrados em um evaporador rotatório sob pressão, reduzidos à temperatura de 45 °C, sem necessidade de liofilização. Os extratos obtidos foram submetidos ao processo de partição líquido-líquido com solventes de diferentes polaridades, a fim de se obterem as frações diclorometano (DCM), acetato de etila (AcOEt), n-butanol (BuOH) e aquosa (Aq) de cada amostra.

ANÁLISE CROMATOGRÁFICA

Os extratos e frações submetidos à análise em cromatografia de camada delgada (CCD) e foram selecionados de acordo com os valores da concentração inibitória mínima (CIM), de modo

a correlacionar os perfis cromatográficos com a atividade antibacteriana evidenciada. Os padrões cromatográficos de *A. uva-ursi* e *P. niruri* foram selecionados de acordo com os marcadores de identificação dessas espécies, conforme a Farmacopeia Brasileira IV²²; os de *A. brasiliana*, conforme o estudo de Pereira²³; e os de *P. major*, segundo Braz et al.²⁴. Cerca de 0,015 g das amostras e padrões foram pesados e diluídos em 1 mL de metanol, obtendo-se uma concentração final de 15 mg/mL de cada amostra.

Foram utilizadas placas de sílica GF₂₅₄, no tamanho de 6x8 cm, e cuba de saturação com migração ascendente. Alíquotas de 5 µL das amostras e padrões foram aplicadas nas placas, com o auxílio de um pipetador automático. Os sistemas de eluentes e os agentes cromogênicos utilizados neste estudo foram selecionados de acordo com informações obtidas previamente da literatura e encontram-se descritos no quadro 1.

ATIVIDADES BIOLÓGICAS

Foram utilizadas cepas de referência de mollicutes, como *M. genitalium* (ATCC 33530), *M. hominis* (ATCC 23114), *U. urealyticum* (ATCC 27618), e cepas de *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 25923), *Proteus mirabilis* (ATCC 25933), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 13883) e *S. saprophyticus* (ATCC 15305).

Planta	Padrões	Sistema eluente	Reveladores	Referências
<i>A. brasiliana</i>	β-sitosterol	I. Tolueno:acetato de etila (97:3)	a. Anisaldeído sulfúrico	Pereira ²³ (com modificações)
	Ácido gálico e ácido clorogênico	II. Tolueno:acetato de etila:metanol:ácido fórmico (40:60:10:6)	b. NP+PEG 4000+UV 365	Braz et al. ²⁴ (com modificações)
<i>P. niruri</i>	Ácido gálico	III. Acetato de etila:ácido fórmico:água (90:5:5)	c. Cloreto férrico 5% em metanol	Farmacopeia Brasileira IV ²²
<i>A. uva-ursi</i>	Hidroquinona e ácido gálico	IV. Tolueno:acetato de etila:metanol:ácido fórmico (75:25:10:6)	d. Cloreto férrico 1% em metanol	Braz et al. ²⁴
	Ácido clorogênico	V. Acetato de etila:água:ácido fórmico:ácido acético (100:26:11:11)	b. NP+PEG 4000+UV 365	Wagner e Bladt ²⁵
	Arbutina	VI. Tolueno:acetato de etila:metanol:ácido fórmico (25:75:10:6)	d. Cloreto férrico 1% em metanol	Braz et al. ²⁴ (com modificações)
	Ácido salicílico	II. Tolueno:acetato de etila:metanol:ácido fórmico (40:60:10:6)	d. Cloreto férrico 1% em metanol	Braz et al. ²⁴ (com modificações)
<i>P. major</i>	Ácido clorogênico	VIII. Acetato de etila:água:ácido fórmico:ácido acético (100:27:11:11)	b. NP+PEG 4000+UV 365	Braz et al. ²⁴

NP: Difenilboriloxietilamina; PEG 4000: Polietilenoglicol 4000; UV 365 nm.

Quadro 1 – Plantas, padrões, sistemas de eluentes e reveladores utilizados para a avaliação de CCD nas espécies pesquisadas

As cepas de mollicutes foram cultivadas no Laboratório de Pesquisa em Bioanálises da Universidade de Blumenau, de acordo com Taylor-Robinson²⁶, com modificações. As bactérias com parede celular *E. coli*, *S. aureus*, *P. mirabilis*, *K. pneumoniae* e *S. saprophyticus* foram cultivadas em meio ágar-sangue e incubadas em estufa a 35 °C, por 24 h, na presença de oxigênio.

As amostras foram dissolvidas em água estéril, com 10% de dimetilsulfóxido (DMSO), e testadas pelo método de microdiluição, na concentração inicial de 2 mg/mL, frente às cepas de bactérias.

A determinação da atividade antimicrobiana contra bactérias sem parede celular foi testada pelo método da microdiluição em caldo com os extratos e frações vegetais, conforme metodologia proposta por Bebear e Robertson²⁷, com modificações. Em uma placa de microtitulação estéril de fundo chato com 96 poços, foi realizada uma diluição seriada dos extratos e frações das plantas, na qual, em 100 µL de meio líquido de arginina (MLA), SP₄ ou meio líquido de ureia (U₁₀), foram adicionados 100 µL das amostras, individualmente, procedendo-se a uma série de diluições (diluídos em razão 2). A essas diluições, foram adicionados 100 µL de um inóculo de cultura de mollicutes em fase log de crescimento, contendo 10³ microrganismos/mL. Como controle negativo, foi feita uma diluição seriada do próprio solvente (DMSO), sem extrato de planta; e, como controle de viabilidade da cepa, foi feita uma diluição seriada da cultura de microrganismo, sem a adição de solvente ou de extrato de planta. Por fim, foram adicionadas, em cada poço, de duas a três gotas de vaselina, de modo a isolar os microrganismos do meio externo e criar um ambiente de microaerofilia. As placas foram incubadas a 37 °C por no mínimo 48 h, e o crescimento foi observado, a olho nu, pela mudança de coloração do meio, devido à presença do indicador vermelho de fenol. A CIM foi determinada como sendo a concentração correspondente ao poço anterior àquele onde foi possível verificar a mudança de coloração.

A determinação da atividade antimicrobiana contra bactérias com parede celular foi testada pelo método da microdiluição em caldo com os extratos e frações vegetais, conforme o Clinical and Laboratory Standards Institute²⁸. A CIM foi determinada como sendo a concentração correspondente ao poço anterior àquele onde foi possível se verificar a formação do "botão".

Para a análise dos resultados de atividade antibacteriana, levou-se em consideração o parâmetro estabelecido por Machado et al.²⁹: para extratos de plantas e frações, são considerados ativos valores de CIM abaixo de 100 µg/mL; moderadamente ativos, valores entre 100 e 500 µg/mL; fracamente ativos, valores entre 500 e 1.000 µg/mL; e, acima de 1.000 µg/mL, os extratos e frações foram considerados inativos.

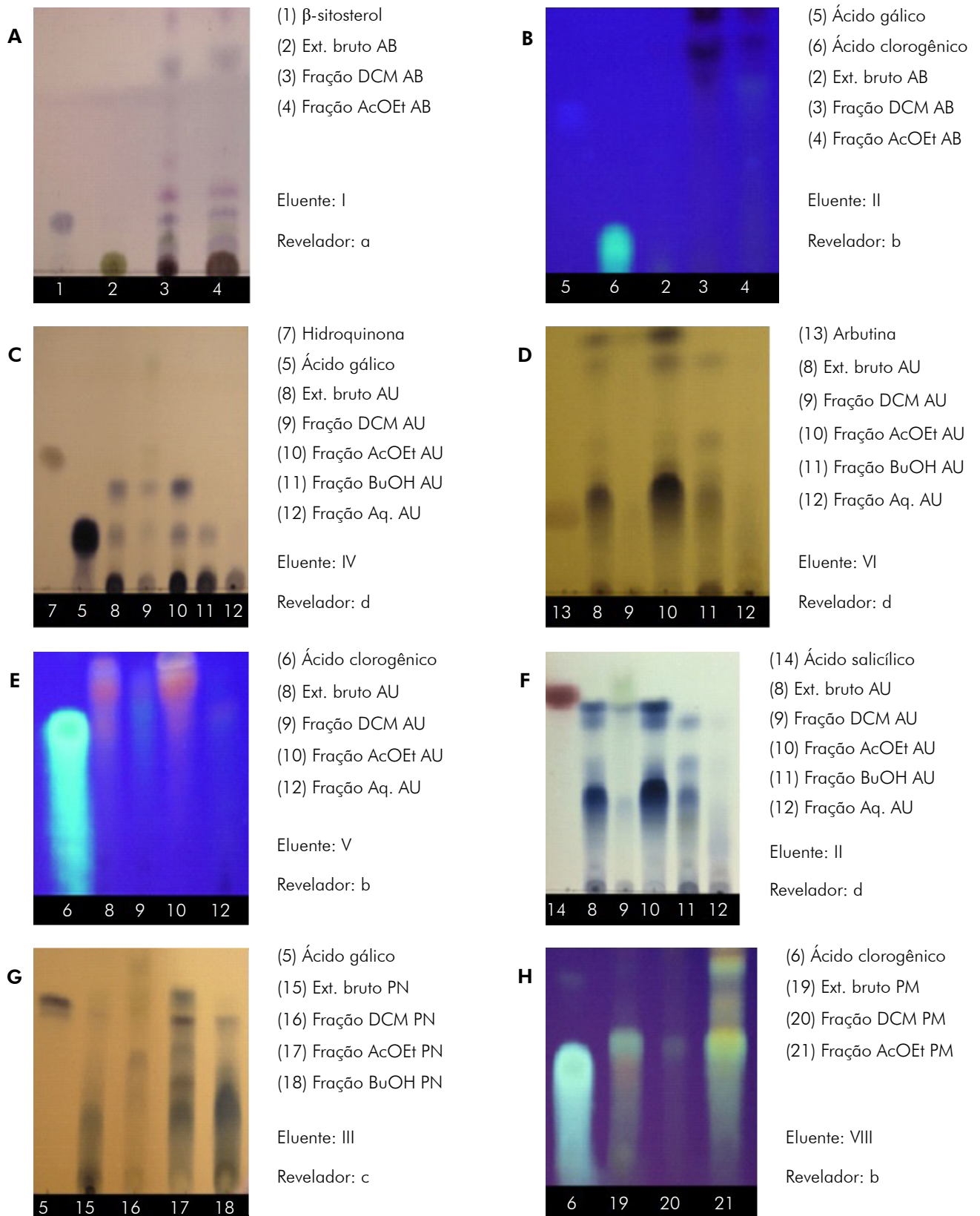
RESULTADOS

Os resultados da obtenção dos extratos hidroalcoólicos (EH) e das frações estão apresentados na tabela 1. Conforme os perfis cromatográficos das plantas avaliadas (Figura 1), a *A. brasiliana* demonstrou, nas frações DCM e AcOEt, manchas que se assemelham ao padrão β-sitosterol, quando revelados com anisaldeído sulfúrico (Figura 1A). As manchas dos padrões testados não foram observadas no extrato hidroalcoólico e nas frações dessa espécie (Figura 1B). Conforme o cromatograma exposto na figura 1C, a fração DCM de *A. uva-ursi* apresentou uma mancha característica para terpenos; enquanto o extrato hidroalcoólico e as frações AcOEt e BuOH apresentaram manchas similares ao padrão ácido gálico, quando revelados com cloreto férrico 1% em metanol. Para a mesma espécie, os padrões ácido clorogênico e ácido salicílico não foram observados, conforme o perfil cromatográfico revelado nas figuras 1E e 1F. As frações AcOEt e BuOH de *P. niruri* demonstraram manchas características de compostos fenólicos (Figura 1G), assim como para o extrato hidroalcoólico e a fração AcOEt de *P. major* (Figura 1H).

Tabela 1 – Rendimento do extrato hidroalcoólico e frações obtidos das espécies vegetais analisadas

Extrato/ Frações	Espécies vegetais							
	<i>A. brasiliana</i>		<i>P. niruri</i>		<i>P. major</i>		<i>A. uva-ursi</i>	
	Peso (g)	Rendimento (%)	Peso (g)	Rendimento (%)	Peso (g)	Rendimento (%)	Peso (g)	Rendimento (%)
EH*	196,40	9,87	124,87	17,09	194,93	18,44	144,49	22,11
DCM†	0,44	2,86	1,10	6,33	0,26	0,82	1,77	6,34
AcOEt†	0,18	1,17	1,24	7,17	0,32	1,01	8,35	29,89
BuOH†	0,94	6,10	3,45	19,87	4,10	12,83	6,04	21,61
Aq†	9,11	59,21	9,55	55,05	17,83	55,79	9,22	32,98

* O rendimento do extrato hidroalcoólico (EH), para cada espécie, foi calculado em relação à amostra pulverizada seca. † O rendimento das respectivas frações (DCM, AcOEt, BuOH, Aq) foi calculado em relação ao extrato hidroalcoólico utilizado no procedimento de partição.



A e B: Cromatogramas de *A. brasiliiana* (AB); **C, D, E e F:** Cromatogramas de *A. uva-ursi* (AU); **G:** Cromatograma de *P. niruri* (PN); **H:** Cromatogramas de *P. major* (PM).

Cromatogramas: **A** – (1) β -sitosterol, (2) Extrato hidroalcoólico AB, (3) Fração DCM AB, (4) Fração AcOEt AB, Eluente: I, Revelador: a. **B** – (5) Ácido gálico, (6) Ácido clorogênico, (2) Extrato hidroalcoólico AB, (3) Fração DCM AB, (4) Fração AcOEt AB, Eluente: II, Revelador: b. **C** – (7) Hidroquinona, (5) Ácido gálico, (8) Extrato hidroalcoólico AU, (9) Fração DCM AU, (10) Fração AcOEt AU, (11) Fração BuOH AU, (12) Fração Aq AU, Eluente: IV, Revelador: d. **D** – (13) Arbutina, (8) Extrato hidroalcoólico AU, (9) Fração DCM AU, (10) Fração AcOEt AU, (11) Fração BuOH AU, (12) Fração Aq AU, Eluente: VI, Revelador: d. **E** – (6) Ácido clorogênico, (8) Extrato hidroalcoólico, (9) Fração DCM AU, (10) Fração AcOEt AU, (12) Fração Aq AU, Eluente: V, Revelador: b. **F** – (14) Ácido salicílico, (8) Extrato hidroalcoólico AU, (9) Fração DCM AU, (10) Fração AcOEt AU, (11) Fração BuOH AU, (12) Fração Aq AU, Eluente: II, Revelador: d. **G** – (5) Ácido gálico (15), Extrato hidroalcoólico PN, (16) Fração DCM PN, (17) Fração AcOEt PN, (18) Fração BuOH PN, Eluente: III, Revelador: c. **H** – (6) Ácido clorogênico, (19) Extrato hidroalcoólico PM, (20) Fração DCM PM, (21) Fração AcOEt PM, Eluente: VIII, Revelador: b.

Figura 1 – Resultados da análise cromatográfica das espécies vegetais analisadas

Nos testes de microdiluição realizados frente às cepas bacterianas, verificou-se, de maneira geral, uma atividade antibacteriana muito semelhante entre os extratos e frações das diferentes espécies vegetais, merecendo destaque a atividade da fração AcOEt e extrato hidroalcoólico de *A. uva-ursi*, com CIM de 31,25 µg/mL e 125 µg/mL, respectivamente, frente à cepa de *S. aureus*, conforme demonstrado na tabela 2.

DISCUSSÃO

As plantas selecionadas nesta pesquisa são muito procuradas pela população como remédio no tratamento de infecções urinárias, porém nenhum estudo revelou ainda sua real atividade antimicrobiana contra cepas de mollicutes.

De acordo com os rendimentos percentuais, observou-se que todas as espécies apresentaram alto rendimento da fração Aq, o que pode estar relacionado à presença majoritária de compostos glicosilados e polímeros³⁰. Estudos cromatográficos sugerem que a espécie *A. brasiliana* apresentou menor complexidade

química nas frações mais apolares, demonstrando um perfil quantitativo diferente, em comparação às espécies *P. niruri* e *P. major*. Percebe-se que essas últimas espécies apresentaram alto rendimento da fração BuOH, enquanto *A. uva-ursi* apresentou bom rendimento, tanto nas frações AcOEt como na BuOH.

A espécie *A. brasiliana* foi inativa, tanto para o extrato hidroalcoólico quanto para as diferentes frações testadas. Frente às cepas de mollicutes, as frações DCM e AcOEt foram inativas (CIM = 1.000 µg/mL), exceto em relação à cepa de *M. genitalium*, que não teve seu crescimento inibido na presença da fração DCM. O extrato hidroalcoólico e as demais frações mostraram-se inativas. Nenhuma atividade inibitória foi evidenciada contra as diferentes espécies de bactérias com parede celular. Esse resultado vai de encontro ao evidenciado por Coutinho et al.³¹, que testaram o extrato etanólico das folhas de *A. brasiliana* contra cepas de *E. coli*, *S. aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, tendo sido também considerado inativo perante os parâmetros de Machado et al.²⁹.

Tabela 2 – Resultados da avaliação de CIM das espécies vegetais analisadas frente a cepas bacterianas

Plantas	Microrganismos							
	<i>M. genitalium</i>	<i>M. hominis</i>	<i>U. urealyticum</i>	<i>E. coli</i>	<i>P. mirabilis</i>	<i>K. pneumoniae</i>	<i>S. aureus</i>	<i>S. saprophyticus</i>
<i>A. brasiliana</i>	CIM (µg/mL)							
EH	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
DCM	>1.000	1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
AcOEt	1.000	1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
BuOH	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
Aq	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
<i>A. uva-ursi</i>	CIM (µg/mL)							
EBH	500	1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	125	1.000
DCM	500	500	500	>1.000	>1.000	>1.000	500	500
AcOEt	125	500	250	1.000	1.000	>1.000	31,25	250
BuOH	1.000	>1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	500	1.000
Aq	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
<i>P. niruri</i>	CIM (µg/mL)							
EH	500	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
DCM	1.000	500	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	250	250
AcOEt	250	1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	500	500
BuOH	500	>1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
Aq	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
<i>P. major</i>	CIM (µg/mL)							
EH	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
DCM	500	1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	1.000	1.000
AcOEt	1.000	1.000	1.000	>1.000	>1.000	>1.000	1.000	1.000
BuOH	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000
Aq	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000	>1.000

Vários estudos foram realizados na busca de efeitos antimicrobianos dessa espécie vegetal, uma vez que popularmente é conhecida como "penicilina". Entretanto, nenhum estudo foi realizado com bactérias sem parede celular (molicutes). Pereira et al.³² avaliaram o extrato hidroalcoólico e a fração AcOEt de *A. brasiliana* e encontraram valores de CIM = 1.250 µg/mL, contra *S. aureus*, e CIM > 2.500 µg/mL, contra *E. coli* e *P. aeruginosa*. Nenhuma atividade foi evidenciada frente ao fungo *Saccharomyces cerevisiae*, no qual o extrato hidroalcoólico foi fungistático e fungicida na concentração de 625 µg/mL.

A ausência de atividade antimicrobiana de *A. brasiliana*, relatada no presente estudo e em trabalhos anteriores, não corrobora os efeitos terapêuticos relatados pelo uso popular^{15,16,17}. Esse fato pode ser explicado, provavelmente, por essa espécie não estar relacionada ao combate a microrganismos através de efeitos bacteriostático ou bactericida, mas sim por sua ação anti-inflamatória³². A análise fitoquímica qualitativa de diferentes extratos de *A. brasiliana* revelou a presença de compostos como carboidratos, alcaloides, saponinas, flavonoides, fenóis, taninos e proteínas³³. Os polifenóis, flavonoide e ácidos fenólicos apresentam diversas funções, como atividade antioxidante, ação hormonal, estimulação enzimática e propriedades antibacterianas^{33,34}. Além dessas, foram relatadas a ação anti-inflamatória e a presença de compostos com possível ação analgésica, o que contribuiria no alívio dos sintomas de processos infecciosos e poderia levar à ideia de uma possível ação antibacteriana^{33,35}. Pode haver ainda a inibição da formação de biofilmes, devido a um impedimento da adesão desses microrganismos em superfícies biológicas, a exemplo do *cranberry* (*Vaccinium macrocarpon*)³⁶. Os biofilmes correspondem a uma associação entre células bacterianas, formando uma matriz multicelular, que podem se aderir a superfícies biológicas e não biológicas. São sistemas complexos e dinâmicos, que apresentam um modo de crescimento protegido contra as defesas do hospedeiro, assim como da ação de antibióticos, além de permitir que os microrganismos sobrevivam em ambientes hostis^{37,38}. Tais hipóteses poderiam justificar o uso dessa planta como medicamento pela população em processos infecciosos *in vivo*.

Em relação às bactérias com parede celular, a fração AcOEt de *A. uva-ursi* foi capaz de inibir o crescimento de *S. aureus* a uma concentração de 31,25 µg/mL, uma atividade excelente que corresponde ao melhor resultado deste trabalho. O extrato hidroalcoólico apresentou CIM = 125 µg/mL, seguido das frações DCM e BuOH com CIM = 500 µg/mL, caracterizando uma atividade moderada. Diante dos resultados, a fração AcOEt mostrou-se mais ativa em relação ao extrato hidroalcoólico e demais frações. Segundo estudos de Cechinel Filho e Yunes³⁰, essa fração concentra um grande número de metabólitos secundários, como flavonoides, taninos, saponinas, ácidos triterpênicos e compostos fenólicos, entre eles a hidroquinona²⁴. No entanto, acredita-se

que alguns dos metabólitos secundários concentrados na fração AcOEt possam estar contribuindo para a melhor atividade. Além disso, o alto rendimento dessa fração pode ser um fato interessante para estudos posteriores³⁹. Estudos *in vitro*, citados por Blumenthal et al.⁴⁰, demonstraram que preparações à base de *A. uva-ursi* também têm atividade antibacteriana contra *Proteus vulgaris*, *E. coli*, *U. urealyticum*, *M. hominis*, *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*.

Em relação à espécie *P. niruri*, a fração AcOEt apresentou atividade antibacteriana moderada, com valores de CIM = 250 µg/mL, frente à cepa *M. genitalium*. Contra *S. aureus*, as frações DCM e AcOEt apresentaram atividade antibacteriana moderada, com CIM = 250 µg/mL e 500 µg/mL, respectivamente. *P. niruri* tem demonstrado atividade antibacteriana *in vitro* contra *Staphylococcus*, *Micrococcus* e *Pasteurella*, bem como atividade antimalárica *in vivo*. Outras espécies do gênero, como *P. burchellii* e *P. parvulus*, apresentaram atividade contra *E. coli*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa*, *Klebsiella oxytoca*, *Serratia marcescens* e *Bacillus subtilis* (CIM ± 5 mg/mL)¹⁸. Em um trabalho de Sumathi e Parvathi⁴¹, a CIM do extrato das folhas de *P. niruri* foi de 50 µg/mL contra *Salmonella enterica* sorovar Typhi e *S. aureus*, resultados que justificam o uso popular dessa planta para tratamento de gastroenterites. A atividade antimicrobiana dos extratos etanólico e acetônico de *P. niruri* também foi testada pelo método de difusão em disco por Divya et al.⁴², que evidenciaram zonas de inibição efetivas dos extratos contra os isolados de *Staphylococcus* sp., *E. coli*, *Pseudomonas* sp. e *Bacillus* sp. Esse resultado se deve à presença de taninos, flavonoides e compostos fenólicos encontrados na espécie vegetal⁴². O extrato etanólico das folhas de *P. niruri* apresentou alta atividade contra *K. pneumoniae* (18 mm), *P. aeruginosa* (16 mm) e *P. mirabilis* (26 mm), sendo esse último superior ao controle positivo (23 mm)⁴³.

P. major apresentou valores de CIM inativos contra as cepas testadas. Os resultados obtidos para a espécie se assemelham àqueles relatados na literatura, uma vez que evidências de atividade antimicrobiana só foram possíveis em extratos com alta concentração de compostos bioativos. Metiner et al.⁴⁴ analisaram a atividade antimicrobiana, através do método de microdiluição, e verificaram que o extrato acetônico foi inativo contra *Bacillus cereus*, com CIM = 3.562 µg/mL, assim como frente às cepas de *B. subtilis*, *P. mirabilis*, *P. aeruginosa* e *Staphylococcus epidermidis*, com CIM = 28.500 µg/mL. O extrato etanólico também foi inativo contra *E. coli* e *B. cereus* na CIM = 12.500 µg/mL. Nos estudos de Okmen⁴⁵, o extrato metanólico das folhas de *P. major* apresentou-se inativo (CIM = 1.625 µg/mL) contra diferentes cepas de *S. aureus*.

A análise cromatográfica mostrou que a espécie *A. brasiliana* apresenta um metabólito com *Rf* similar ao β-sitosterol (*Rf* = 0,17) nas frações DCM e AcOEt, com *Rfs* ~ 0,18, conforme demonstrado na figura 1A. Na composição dessa espécie, destacam-se os fitoesteróis,

como estigmasterol, β -sitosterol e espinasterol. Tais substâncias são comumente encontradas nos vegetais, sendo que o estigmasterol e o β -sitosterol são os esteroides majoritários presentes nas membranas celulares das plantas. Estudos prévios realizados com o β -sitosterol demonstraram significativo efeito analgésico e anti-inflamatório³². Na figura 1B, não se observou a presença de compostos ativos similares ao ácido gálico ($R_f = 0,56$) e ao ácido clorogênico ($R_f = 0,11$), utilizados como padrões nas amostras analisadas. Outros trabalhos demonstram a presença de compostos fenólicos⁴⁶ e flavonoides⁴⁷, compostos esses conhecidos pelo seu efeito antibacteriano⁴⁸.

Romm et al.²¹ sugeriram que a atividade antimicrobiana da espécie *A. uva-ursi* esteja relacionada à presença de arbutina e sua aglicona, a hidroquinona. Ainda, segundo a Farmacopeia Brasileira IV²², esses compostos são considerados padrões de qualidade para a identificação dessa espécie. Porém, de acordo com o perfil cromatográfico mostrado nas figuras 1C e 1D, não foi possível observar a presença de compostos similares à hidroquinona/ $R_f = 0,40$ e à arbutina/ $R_f = 0,24$ nas amostras analisadas. Essa planta destaca-se pelo alto teor de glicosídeos de fenóis simples, sendo o principal deles a arbutina, cujo teor varia de 6 a 10%⁴⁸. Braz et al.²⁴ demonstraram a presença de hidroquinona na fração AcOEt de *A. uva-ursi* por meio de CCD e nas mesmas condições de estudo do presente trabalho.

O baixo teor ou a ausência desses compostos nas espécies vegetais analisadas pode ser atribuído, por exemplo, à época do ano em que a planta foi coletada, aos procedimentos de secagem e armazenamento⁴⁸, ou até mesmo por uma possível troca de espécie. Essa última hipótese foi descartada, pois a autenticidade das espécies foi confirmada por parâmetros da Farmacopeia Brasileira IV²². Outra hipótese pode estar relacionada à estabilidade dos compostos fenólicos, que são facilmente oxidáveis tanto por meio de enzimas vegetais específicas quanto por influência da luz e do calor. A hidroquinona, por exemplo, é um composto facilmente fotodegradável e apresenta alta reatividade química, podendo sofrer oxidação, dependendo das condições de temperatura, pH e presença de oxigênio no meio, além das formas de armazenamento, que não são apresentadas em amostras adquiridas comercialmente^{48,49}. Ainda, ressalta-se a sensibilidade do método como um interferente. Na análise por CCD, os compostos identificados, normalmente, apresentam-se em maior quantidade nos vegetais (majoritários). Técnicas analíticas mais sensíveis podem auxiliar na detecção de compostos em minoritários presentes.

A espécie *A. uva-ursi* é caracterizada ainda pelo elevado teor de taninos, derivados do ácido gálico, podendo sua concentração ser superior a 10%⁴⁸. Por tal motivo, foi pesquisada também a presença desse composto nas amostras, que, na metodologia empregada (Quadro 1), aparece em $R_f = 0,12$ (Figura 1C). A análise cromatográfica mostrou que um metabólito similar ao ácido gálico encontra-se presente no extrato hidroalcoólico, na fração DCM

e AcOEt, podendo ser um dos fatores responsáveis pela atividade antibacteriana evidenciada na presente amostra. Além disso, não se verificou a presença de compostos similares ao ácido clorogênico ($R_f = 0,55$) e nem ao ácido salicílico ($R_f = 0,74$), compostos conhecidos por sua ação anti-inflamatória e bacteriostática²¹ (Figuras 1E e 1F, respectivamente).

O perfil cromatográfico de *P. niruri* está demonstrado na figura 1G. Os resultados revelaram a presença de um metabólito similar ao ácido gálico ($R_f = 0,73$) nas frações AcOEt e BuOH, o que pode ter contribuído para a atividade moderada evidenciada contra *M. genitalium*. A análise fitoquímica dessa planta, em estudos anteriores, registrou a presença de vários flavonoides, triterpenoides, lignanas, fenóis e taninos. Porém, ainda existem poucos estudos correlacionando a atividade da planta com uma única substância ou ao efeito sinérgico entre os diferentes constituintes^{17,18}.

Os resultados do perfil cromatográfico de *P. major* estão demonstrados na figura 1H. É possível verificar uma mancha similar ao padrão de ácido clorogênico ($R_f = 0,42$), sugerindo a presença do metabólito no extrato hidroalcoólico e na fração AcOEt. Braz et al.²⁴ evidenciaram a presença do ácido clorogênico e do ácido cafeico na fração AcOEt de *P. major*.

Devido aos poucos relatos na literatura sobre a ação de plantas medicinais contra espécies de mollicutes e a busca por melhores resultados frente às bactérias com parede celular, os dados encontrados podem auxiliar na obtenção de moléculas farmacologicamente ativas e na elucidação do uso de plantas para fins terapêuticos, assim como a fração AcOEt de *A. uva-ursi*, que apresentou uma atividade antibacteriana excelente (31,25 $\mu\text{g/mL}$) frente à cepa de *S. aureus*.

CONCLUSÃO

Não foi possível estabelecer uma estreita relação entre o uso popular, a atividade antibacteriana *in vitro* e o perfil fitoquímico das plantas, uma vez que os efeitos antibacterianos das espécies vegetais estudadas variaram frente às diferentes espécies de bactérias, e, na maioria dos casos, foram considerados inativos. Os resultados deste estudo ressaltaram que a espécie *A. brasiliana*, apesar de ser conhecida popularmente como "penicilina", um potente antibiótico da classe dos β -lactâmicos, não possui qualquer atividade antibacteriana contra as cepas testadas *in vitro*.

Outro resultado relevante foi que a fração AcOEt, obtida de *A. uva-ursi*, demonstrou uma excelente atividade contra *S. aureus*, o que, segundo dados da literatura, deveria estar relacionado à presença de compostos como arbutina e hidroquinona. Porém, em análise cromatográfica, os compostos não foram encontrados, sugerindo, assim, a existência de mais compostos responsáveis por essa atividade.

CONFLITOS DE INTERESSES

Os autores declaram não haver conflitos de interesses em relação à pesquisa.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores foram responsáveis por elaborar a identificação/avaliação fitoquímica e atividade

biológica das amostras, além de terem participado da escrita do manuscrito.



REFERÊNCIAS

- Vogel NW, Taschetto APD, Dall'Agnol R, Weidlich L, Ethur EM. Assessment of the antimicrobial effect of three plants used for therapy of community-acquired urinary tract infection in Rio Grande do Sul (Brazil). *J Ethnopharmacol.* 2011 Oct;137(3):1334-6.
- Mielle Filho A. Síndromes clínicas. In: Albin CA, Souza HAPHM, Silveira ACO, organizadores. Infecções urinárias: uma abordagem multidisciplinar. Curitiba: CRV; 2012.
- Santos Filho L. Epidemiologia e etiologia das infecções do trato urinário. In: Albin CA, Souza HAPHM, Silveira ACO, organizadores. Infecções urinárias: uma abordagem multidisciplinar. Curitiba: CRV; 2012.
- Cordova SM, Benfatti CS, Magina MDA, Guedes A, Cordova CMM. Análise da atividade antimicrobiana de extratos isolados de plantas nativas da flora brasileira frente a *Mycoplasma arginini*, *M. hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. *Rev Bras Anal Clin.* 2010;42(4):241-4.
- Cordova CMM, Cunha RAF. Detecção de *Mycoplasma genitalium*, *M. fermentans* e *M. penetrans* em pacientes com sintomas de uretrite e em indivíduos infectados pelo HIV-1 no Brasil. *J Bras Patol Med Lab.* 2002;38(2):111-8.
- Silveira ACO. Uropatógenos incomuns. In: Albin CA, Souza HAPHM, Silveira ACO, organizadores. Infecções urinárias: uma abordagem multidisciplinar. Curitiba: CRV; 2012.
- Benfatti CS, Cordova SM, Guedes A, Magina MDA, Cordova CMM. Atividade antibacteriana *in vitro* de extratos brutos de espécies de *Eugenia* sp frente a cepas de mollicutes. *Rev Pan-Amaz Saude.* 2010 jun;1(2):33-9.
- Daxboeck F, Zitta S, Stadler M, Iro E, Krause R. *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* in patients with sterile pyuria. *J Infect.* 2005 Jul;51(1):54-8.
- Kataoka S, Yamada T, Chou K, Nishida R, Morikawa M, Minami M, et al. Association between preterm birth and vaginal colonization by mycoplasmas in early pregnancy. *J Clin Microbiol.* 2006 Jan;44(1):51-5.
- Yunes RA, Calixto JB. Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna: métodos de estudo, fitoterápicos e fitofármacos, biotecnologia, patente. Chapecó: Argos; 2001. (Série didática).
- Muraina IA, Picard J, Eloff JN. Development of a reproducible method to determine minimum inhibitory concentration (MIC) of plant extract against a slow-growing mycoplasmas organism. *Phytomedicine.* 2009 Mar;16(2-3):262-4.
- Ekwenye UN, Njoku NU. Antibacterial effect of *Phyllanthus niruri* (Chanca Piedra) on three enteropathogens in man. *Int J Mol Med Adv Sci.* 2006;2(2):184-9.
- Chin YW, Balunas MJ, Chai HB, Kinghorn AD. Drug discovery from natural sources. *AAPS J.* 2006 Jun;8(2):E239-53.
- Delaporte RH, Milaneze MA, Mello JCP, Jacomassi E. Estudo farmacognóstico das folhas de *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (Amaranthaceae). *Acta Farm Bonaerense.* 2002;21(3):169-74.
- Caetano N, Saraiva A, Pereira R, Carvalho D, Pimentel MCB, Maia MBS. Determinação de atividade antimicrobiana de extratos de plantas de uso popular como anti-inflamatório. *Rev Bras Farmacogn.* 2002;12 supl 1:132-5.
- Souza GC, Haas APS, von Poser GL, Schapoval EES, Elisabetsky E. Ethnopharmacological studies of antimicrobial remedies in the south of Brazil. *J Ethnopharmacol.* 2004 Jan;90(1):135-43.
- Lorenzi H, Matos FJA. Plantas medicinais no Brasil: nativas e exóticas. Nova Odessa: Instituto Plantarum; 2002.
- Mdlolo CM, Shandu JS, Oyedeji OA. Phytochemical constituents and antimicrobial studies of two South African *Phyllanthus* species. *Afr J Biotechnol.* 2008 Mar;7(5):639-43.
- Calixto JB, Santos AR, Cechinel Filho V, Yunes RA. A review of the plants of the genus *Phyllanthus*: their chemistry, pharmacology, and therapeutic potential. *Med Res Rev.* 1998 Jul;18(4):225-58.
- Samuelsen AB. The traditional uses, chemical constituents and biological activities of *Plantago major* L. A review. *J Ethnopharmacol.* 2000 Jul;71(1-2):1-21.
- Romm A, Hardy ML, Mills S. Uva ursi. In: Botanical medicine for women's health. Amsterdam: Elsevier; 2010. p. 547-9.
- Farmacopeia Brasileira. 4. ed. São Paulo: Atheneu; 2004. Acompanha as atualizações de 1996 e 2002.

- 23 Pereira DF. Morfoanatomia e histoquímica comparativa entre *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze e *Alternanthera dentata* (Moench) Stuchlik; estudo fitoquímico e biológico de *Alternanthera brasiliana* [dissertação]. Santa Maria (RS): Universidade Federal de Santa Maria; 2007.
- 24 Braz R, Wolf LG, Lopes GC, Mello JCP. Quality control and TLC profile data on selected plant species commonly found in the Brazilian market. *Rev Bras Farmacogn*. 2012 Sep-Oct;22(5):1111-8.
- 25 Wagner H, Bladt S. Plant drug analysis: a thin layer chromatography atlas. 2nd ed. New York: Springer; 1996.
- 26 Taylor-Robinson D. Diagnosis of sexually transmitted diseases. In: Tully JG, Razin S, editors. Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology. Vol. 2. San Diego: Academic Press; 1996. p. 225-36.
- 27 Bebear C, Robertson J. Determination of the minimal inhibitory concentration. In: Tully JG, Razin S, editors. Molecular and diagnostic procedures in mycoplasmaology. San Diego: Academic Press; 1996. p. 189-97.
- 28 Clinical and Laboratory Standards Institute. Normas de desempenho para testes de sensibilidade antimicrobiana; 15º suplemento informativo. Wayne: CLSI; 2005. 177 p. (CLSI document, M100-S15; vol. 25, nº. 1).
- 29 Machado KE, Cechinel-Filho V, Tessarolo ML, Mallmann R, Meyre-Silva C, Cruz AB. Potent antibacterial activity of eugenia umbelliflora. *Pharm Biol*. 2005;43(7):636-9.
- 30 Cechinel Filho V, Yunes RA. Estudo químico de plantas medicinais orientado para a análise biológica. Obtenção, determinação e modificação estrutural de compostos bioativos. In: Yunes RA, Calixto JB, editores. Plantas medicinais sob a ótica da química medicinal moderna: métodos de estudo, fitoterápicos e fitofármacos, biotecnologia, patente. Chapecó: Argos; 2001. p. 53. (Série didática).
- 31 Coutinho HDM, Oliveira-Tintino CDM, Tintino SR, Pereira RLS, Freitas TS, Silva MAP, et al. Toxicity against drosophila melanogaster and antiedematogenic and antimicrobial activities of *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze (Amaranthaceae). *Environ Sci Pollut Res*. 2018 Apr;25(11):10353-61.
- 32 Pereira DF, Santos M, Pozzatti P, Alves SH, Campos MMA, Athayde ML. Antimicrobial activity of a crude extract and fractions from *Alternanthera brasiliana* (L.) O. Kuntze leaves. *Lat Am J Pharm*. 2007;26(6):893-6.
- 33 Pratap CR. Analysis of proximate, phytochemical, elemental compositions and antioxidant property of leaf of *Alternanthera brasiliana* (L.) Kuntze. *MOJ Food Process Technol*. 2017;4(3):74-9.
- 34 Mohammed SY, Sule MS. Potency of partially purified anthocyanin from leaf extract of *Guiera senegalensis* against carbon tetrachloride - induced lipoperoxidation in rats. *Bayero J Pure Appl Sci*. 2009 Dec;2(2):155-8.
- 35 Macedo AF, Lage CL, Esquibel MA, Souza MM, Silva KL, Niero R, et al. Preliminary phytochemical and pharmacological studies on plantlets of *Alternanthera brasiliana* cultured under different spectral quality of lights. *Acta Farm Bonaerense*. 2004;23(4):515-9.
- 36 LaPlante KL, Sarkisian SA, Woodmansee S, Rowley DC, Seeram NP. Effects of cranberry extracts on growth and biofilm production on *Escherichia coli* and *Staphylococcus* species. *Phytother Res*. 2012 Sep;26(9):1371-4.
- 37 Fux CA, Costerton JW, Stewart PS, Stoodley P. Survival strategies of infectious biofilms. *Trends Microbiol*. 2005 Jan;13(1):34-40.
- 38 Branda SS, Vik A, Friedman L, Kolter R. Biofilms: the matrix revisited. *Trends Microbiol*. 2005 Jan;13(1):20-6.
- 39 Vučić DM, Petković MR, Rodić-Grabovac BB, Vasić SM, Čomić LR. *In vitro* efficacy of extracts of *Arctostaphylos uva-ursi* L. on clinical isolated *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* strains. *Kragujevac J Sci*. 2013;35:107-13.
- 40 Blumenthal M, Goldberg A, Brinckmann J, editors. Herbal medicine: expanded Commission E monographs. Massachusetts: Integrative Medicine Communications; 2000.
- 41 Sumathi P, Parvathi A. Antimicrobial activity of some traditional medicinal plants. *J Med Plant Res*. 2010 Feb;4(4):316-21.
- 42 Divya KS, Duth AG, Chauhan JB. A study on the phytochemical and antibacterial activity of *Phyllanthus niruri* against the isolates of poultry feeds. *J Pharmacogn Phytochem*. 2018;7(3):910-6.
- 43 Nivetha S, Vetha RD. Antimicrobial studies on ethanolic extracts of *Phyllanthus niruri*. *J Chem Pharm Res*. 2015;7(6):103-6.
- 44 Metiner K, Ozkan O, AK S. Antibacterial effects of ethanol and acetone extract of *Plantago major* L. on gram positive and gram negative bacteria. *Kafkas Univ Vet Fak Derg*. 2012;18(3):503-5.
- 45 Okmen AS. Antioxidant and antibacterial activities of different plants extracts against *Staphylococcus aureus* isolated from soccer player's shoes and knowledge and applications about foot hygiene of the soccer players. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2015;12(3):143-9.
- 46 Souza MM, Kern P, Floriani AEO, Cechinel-Filho V. Analgesic properties of a hydroalcoholic extract obtained from *Alternanthera brasiliana*. *Phytother Res*. 1998 Dec;12(4):279-81.

- 47 Brochado CO, Almeida AP, Barreto BP, Costa LP, Ribeiro LS, Pereira RLC, et al. Flavonol robinobiosides and rutinosides from *Alternanthera brasiliana* (Amaranthaceae) and their effects on lymphocyte proliferation *in vitro*. J Braz Chem Soc. 2003 May-Jun;14(3):449-51.
- 48 Simões CMO, Schenkel EP, Gosmann G, Mello JCP, Mentz LA, Petrovick PR, organizadores. Farmacognosia: da planta ao medicamento. 5. ed. rev. ampl. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS / Editora da UFSC; 2003.
- 49 OECD SIDS. Hydroquinone, CAS N°: 123-31-9. UNEP Publications. 2002 [cited 2013 Apr 20]. Available from: <https://hpcchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=7ca97271-99ed-4918-90e0-5c89d1ce200c>. 309 p.

Recebido em / Received: 1/11/2018

Aceito em / Accepted: 25/6/2019

Como citar este artigo / How to cite this article:

Spézia FP, Siebert D, Tenfen A, Cordova CMM, Alberton MD, Guedes A. Avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais de uso popular: *Alternanthera brasiliana* (penicilina), *Plantago major* (tansagem), *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-ursi) e *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra). Rev Pan Amaz Saude. 2020;11:e202000127. Doi: <http://dx.doi.org/10.5123/S2176-6223202000127>