

CAPÍTULO 7

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E POTENCIAL FARMACOLÓGICO DE *Raphiodon echinus*: UMA REVISÃO SOBRE A LAMIACEAE E SEU EFEITO MODULADOR NO COMBATE A MICRORGANISMOS PATOGÊNICOS

Data de submissão: 18/02/2025

Data de aceite: 05/03/2025

Adrielle Rodrigues Costa

Universidade Regional do Cariri - URCA

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri - URCA

Raimundo Samuel Leite Sampaio

Universidade Regional do Cariri – URCA

Raniere Rodrigues Da Silva

Universidade Regional do Cariri – URCA

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri – URCA

Amanda Maria de Alencar Campos Maia

Faculdade de Medicina Estácio de Juazeiro do Norte

Maria Érika de Oliveira Silva

Centro Universitário Dr. Leão Sampaio

Maria Aparecida Barbosa Ferreira Gonçalo

Universidade Regional do Cariri – URCA

José Thyálio da Costa Silva

Universidade Regional do Cariri – URCA

Maria Hellen Garcia Novais

Universidade Federal do Cariri – UFCA

Luiz Neldeciilio Alves Vitor

Universidade Federal do Cariri – UFCA

Antônia Eliene Duarte

Universidade Regional do Cariri - URCA

RESUMO: Este trabalho revisa as propriedades químicas, farmacológicas e antimicrobianas de *Raphiodon echinus*, uma espécie pertencente à família Lamiaceae. A planta, nativa da caatinga brasileira, apresenta uma composição rica em compostos fenólicos, como ácidos cafeico e clorogênico, além de sesquiterpenos, que conferem à espécie atividade antioxidante, anti-inflamatória e antimicrobiana. Estudos destacam seu potencial no combate a fungos do gênero *Candida* e bactérias multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. A ação sinérgica entre os compostos naturais e antibióticos tradicionais é apresentada como uma estratégia promissora no enfrentamento à resistência microbiana. Além disso, a toxicidade de *R. echinus* foi avaliada por meio de ensaios com *Artemia salina*, indicando um perfil de segurança para futuros estudos terapêuticos.

PALAVRAS-CHAVES: Características, Metabolitos secundários, Ação bactericida, Tolerância bacteriana, Segurança biológica.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY AND PHARMACOLOGICAL POTENTIAL OF *Raphiodon echinus*: A REVIEW ON LAMIACEAE AND ITS MODULATING EFFECT IN COMBATING PATHOGENIC MICROORGANISMS

ABSTRACT: This paper reviews the chemical, pharmacological and antimicrobial properties of *Raphiodon echinus*, a species belonging to the Lamiaceae family. The plant, native to the Brazilian caatinga, has a composition rich in phenolic compounds, such as caffeic and chlorogenic acids, in addition to sesquiterpenes, which give the species antioxidant, anti-inflammatory and antimicrobial activity. Studies highlight its potential in combating fungi of the genus *Candida* and multidrug-resistant bacteria, such as *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. The synergistic action between natural compounds and traditional antibiotics is presented as a promising strategy in combating microbial resistance. In addition, the toxicity of *R. echinus* was evaluated through assays with *Artemia salina*, indicating a safety profile for future therapeutic studies.

KEYWORDS: Characteristics, Secondary metabolites, Bactericidal action, Bacterial tolerance, Biological safety.

INTRODUÇÃO

De acordo com os autores Vianna (2009), Saeb e Gholamrezaee (2012), a família Lamiaceae, antes conhecida como Labiateae, está inserida na ordem Tubiflorae, sendo considerada como uma das maiores famílias de angiospermas já registradas. Está por sua vez é conhecida como uma das principais famílias botânicas, representantes de plantas medicinais, possuindo atualmente 245 gêneros, dos quais são aceitos 1.886 nomes científicos de espécies (THE PLANT LIST, 2018). Uma característica peculiar dessa família é a presença de tricomas secretores, geralmente produtores de óleos essenciais de grande valor medicinal. Esta característica confere aromas marcantes ao vegetal.

Essa família é representada por ervas, arbustos e árvores. São espécies cosmopolitas, e suas morfologias são representadas por folhas do tipo simples, que podem estar tanto no tipo oposta quanto verticilada. O limbo foliar geralmente é inteiro, dentado ou partido, porém todos possuem pêlos responsáveis pela secreção dos aromas característicos. Suas folhas são de tamanhos variados, com cores radiantes para atração de polinizadores (DIAS et al., 2007). Essa família apresenta amplo potencial farmacológico, e muitos estudos comprovam os efeitos positivos de várias espécies pertencentes a essa família botânica (LIMA; CARDOSO, 2007).

O gênero *Raphiodon* é composto por apenas uma espécie, a mesma aqui estudada. Uma vez que essa espécie por sua vez apresenta 4 sinônimas, ou seja, quatro nomes diferentes para essa espécie. São elas: *Hyptis sideritis* Mart. ex Benth, *Lippia echinus* (Nees & Mart.) Spreng., *Mesosphaerum sideritis* (Mart. ex Benth.) Kuntze, *Zappania echinus* Nees & Mart. (THE PLANT LIST, 2018). É um gênero monotípico, que como é representado por um único vegetal é importante destaca como principais características a presença de cálice frutífero com lacínios espinescentes e hábito prostrado (DIAS et al., 2007).

Raphiodon echinus (Nees & Mart.) Schauer (Fig. 1), é uma planta endêmica nativa da caatinga, um bioma brasileiro original. Com ampla distribuição pelo Nordeste Brasileiro, alguns estudos comprovam seu efeito farmacológico tais como atividade microbiana, ação inflamatória, analgésica, citotóxica e antioxidante (DUARTE et al., 2016a; DUARTE et al., 2016b; SOUSA et al., 2012; MENEZES et al., 2006; COSTA et al., 2017).

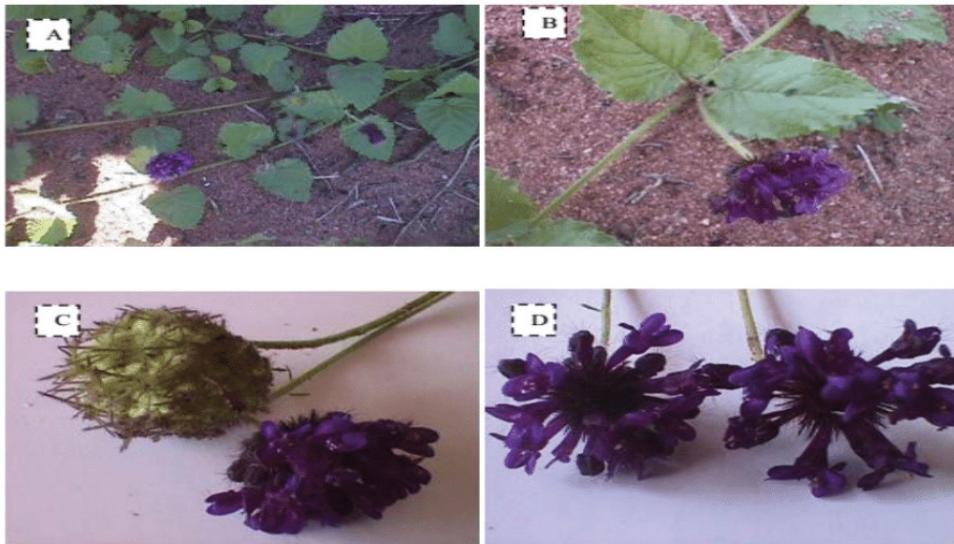


Figura 1: A- Vista frontal de *Raphiodon echinus* (Nees & Mart.) Schauer. B- Detalhe da folha e flor. C- Vista dorsal da flor e fruto. D- Vista frontal da inflorescência e flor mostrando filetes e o lobo da corola recobrindo as anteras.

Fonte: DUARTE, A.E. 2015.

COMPOSIÇÕES QUÍMICAS DA ESPÉCIE

Em relação à composição química, existem relatos na literatura da presença de germacrônico D e α-guaieno, citados como principais compostos do óleo essencial dessa espécie, cuja composição é dotada de mono e sesquiterpeno (TORRES et al., 2009). Em alguns estudos com extratos dessa espécie, foi abordado como compostos principais que se apresentaram com maiores porcentagens nos extratos aquoso e etanólico destaca-se o ácido elágico, ácido cafeico e ácido clorogênico como compostos majoritários (DUARTE et al., 2016b).

Os extratos da *R. echinus* são ricos em compostos fenólicos e polifenólicos, os quais apresentam estruturas variadas e com atividades multifuncionais, apresentando-se na literatura com várias atividades biológicas relevantes, como por exemplo, os flavonóides, ácidos fenólicos, taninos, ligninas e tocoferóis (ANGELO; JORGE, 2007; MENEZES; KAPLAN, 2006; SOARES, 2012).

Os flavonóides encontrados nas folhas podem diferir daqueles presentes em outras partes do vegetal como flores, caules, ramos, raízes ou frutos, podendo ainda ocorrer em diferentes concentrações, dependendo do órgão vegetal onde se encontra, bem como ao meio onde o vegetal se encontra (ZUANAZZI, 2000). A variação da composição química entre os horários é devida aos fatores físicos, químicos e biológicos aos quais a espécie esta submetida. Fatores como a taxa de luminosidade, estresse hídrico, calor, dentre outros fatores podem alterar os compostos fenólicos presentes nos óleos voláteis e extratos vegetais.

Candida sp. E FUNGICIDAS

Leveduras de *Candida* sp. residem no homem como comensais, fazendo parte da microbiota normal em indivíduos saudáveis. No entanto, quando há um desequilíbrio entre a microbiota e o sistema imune do hospedeiro, esses fungos podem se tornar patógenos, causando a chamada candidíase, apresentando formas clínicas como: mucosa, sistêmica e alérgica cutânea (MORAIS-BRAGA et al., 2013; SHINOBU et al., 2007; ZIARRUSTA, 2002). Entre as várias espécies patogênicas com maior interesse na pesquisa microbiológica, a *Candida albicans* é uma das espécies mais frequentemente isolada de amostras clínicas (ALFONSO et al., 2010).

Nos últimos anos, muitas plantas foram avaliadas não apenas para atividade antifúngica, mas também como agente modificador da resistência a antibióticos, pois a resistência microbiológica aos fármacos de primeira linha aumentou consideravelmente, tornando-se muito importante a busca constante de novos agentes antifúngicos (COUTINHO et al., 2008 e GIBBONS, 2004). Os compostos naturais são ricos em fitoquímicos que podem atuar diretamente na membrana plasmática, causando uma ruptura na membrana e levando ao dano citoplasmático causando a morte celular do microrganismo (COUTINHO et al., 2015).

Os ensaios *in vitro* utilizados para detectar novos agentes antifúngicos a partir de produtos naturais são uma ferramenta útil para a avaliação de derivados de plantas, como óleos essenciais e extratos (MALELE et al., 2003, MORAES-BRAGA et al., 2017; 2016). Uma vez que muitos estudos relatam a importância das interações de óleos essenciais e extratos testados em diferentes concentrações com os antifúngicos tradicionais na inibição do crescimento e resistência adquirida aos fármacos de primeira linha (AHME et al., 2009; CIRKOVIC et al., 2011; SHINOBU et al., 2007).

BACTÉRIAS E BACTERICIDAS

O *Staphylococcus aureus* é uma das espécies bacterianas mais comuns causadoras de doenças infecciosas, altamente patogênicas, embora faça parte da microbiota dos indivíduos. São classificados como cocos Gram-positiva, imóveis, não esporulados, é a espécie mais virulenta do seu gênero (LIMA et al., 2015), destacando que várias características morfológicas, fisiológicas e químicas são responsáveis pela sua virulência (MURRAY, 2009; SANTOS, 2007).

É causadora de diversas formas de infecções, tais como endocardites, pneumonias e septicemias (RATTI et al., 2009; SILVA et al., 2012). Essas espécies possuem diversos mecanismos de defesa contra algumas drogas utilizadas no tratamento, consideradas portadoras de resistência múltipla, dificultando os problemas clínicos e epidemiológicos (RATTI et al., 2009).

A *Escherichia coli* é uma bactéria Gram-negativa, anaeróbia facultativa pertencente à Família Enterobactereacea (KAPER et al., 2014). É uma espécie que também faz parte da microbiota humana (intestinal) que em alguns momentos pode se tornar uma espécie patogênica, devido a infecções ou alterações no sistema biológico dos indivíduos, responsáveis por infecções intestinais e infecção extra intestinal (JOHNSON et al., 2005; MOULIN-SCHOULER et al., 2007)

Pseudomonas aeruginosa: Gram-negativa, baciliforme e aeróbia, pertencente à família Pseudomonadaceae. Normalmente é uma bactéria aeróbia, mas pode crescer anaerobicamente se o nitrato estiver disponível (NEVES et al., 2011). Responsável por causar a peritonite, bacteremia, infecções do trato urinário e infecções cirúrgicas em indivíduos imunocomprometidos (KONEMAN et al., 2011; NASCIMENTO, 2014).

Embora os antibióticos ajam muitas vezes de forma eficaz, o uso indiscriminado desses agentes, pela população, é o maior responsável pelo desenvolvimento de microrganismos resistentes (TRABULSI, 2005), devido ao intercâmbio de material genético, que ocorre de forma natural intra ou interespécies entre os bacilos Gram (NEVES et al., 2011). Diante tanto, a combinação de produtos naturais com antibióticos de primeira escolha pode apresentar ótimos resultados na ação direta contra muitas espécies bacterianas, relação essa conhecida como sinergismo, podendo de alguma forma reverter à resistência biológica de muitas espécies patogênicas (SIEBRA et al., 2018).

TOXICIDADE E *Artemia salina* LEACH

Os ensaios de toxicidade são fundamentais para determinar a segurança de substâncias, especialmente quando estas são derivadas de produtos naturais com potencial terapêutico. No caso de plantas medicinais, é essencial avaliar os possíveis efeitos adversos para garantir a eficácia sem comprometer a saúde humana. Entre os métodos mais simples e acessíveis para este tipo de avaliação, destaca-se o teste com *Artemia salina* Leach, um microcrustáceo que serve como um modelo biológico versátil e de baixo custo. Este ensaio permite verificar a toxicidade aguda de extratos vegetais e substâncias purificadas, proporcionando uma estimativa rápida e preliminar da concentração letal média (CL_{50}) – ou seja, a concentração da substância que causa a morte de 50% da população testada.

A metodologia com *A. salina* apresenta diversas vantagens. Além de ser amplamente utilizada em estudos de toxicidade geral, este modelo é sensível, reproduzível e econômico, o que o torna uma ferramenta importante na triagem inicial de compostos bioativos. O teste tem mostrado boa correlação com a toxicidade observada em ensaios mais avançados, como

aqueles realizados em células tumorais, o que o qualifica como uma excelente abordagem para identificar substâncias com potencial farmacológico. Em algumas investigações, a toxicidade frente à *A. salina* é 10 vezes maior do que a dose efetiva (DE_{50}) necessária para causar citotoxicidade em linhagens celulares tumorais (MACLAUGHLIN, 1991).

Estudos experimentais conduzidos com extratos vegetais de espécies da família Lamiaceae, como *R. echinus*, também se beneficiaram desta metodologia. *R. echinus*, reconhecida por sua composição rica em fenóis e flavonoides, foi submetida a avaliações de toxicidade utilizando *A. salina*. Os resultados indicaram uma baixa toxicidade geral, sugerindo um perfil seguro para o uso farmacológico da planta. Contudo, a presença de compostos bioativos potentes, como os ácidos cafeico e clorogênico, exige um monitoramento cauteloso das doses terapêuticas para evitar potenciais efeitos adversos.

*É importante destacar que a toxicidade de plantas medicinais pode variar de acordo com diversos fatores, como a forma de preparo do extrato (aquoso, etanólico, entre outros), a parte da planta utilizada (folhas, caules, raízes), bem como o ambiente de cultivo e as condições climáticas. Por isso, ensaios como o de *A. salina* são uma etapa essencial no desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos, ajudando a mapear as doses seguras e identificar possíveis riscos toxicológicos.*

Além do teste com *A. salina*, outros modelos *in vivo* e *in vitro* podem ser utilizados para complementar os dados de toxicidade, como ensaios em linhagens celulares humanas e em organismos superiores. No entanto, a simplicidade e a eficiência do teste com *A. salina* continuam a torná-lo uma primeira escolha nos estudos iniciais de triagem, sendo amplamente empregado na pesquisa de novos agentes terapêuticos.

*Dessa forma, os ensaios de toxicidade com *A. salina* são uma ferramenta valiosa no campo da farmacognosia e fitoquímica, permitindo a avaliação rápida da segurança de compostos naturais antes de sua aplicação clínica. A avaliação da toxicidade é um passo essencial para garantir que as substâncias investigadas, como os extratos de *R. echinus*, possam ser exploradas com segurança no tratamento de doenças microbianas e outras condições de saúde.*

CONCLUSÃO

A espécie *Raphiodon echinus*, pertencente à família Lamiaceae, apresenta um notável potencial farmacológico, especialmente devido à sua composição rica em compostos fenólicos e terpenóides. Estudos indicam sua relevante atividade antimicrobiana, destacando seu efeito contra bactérias multirresistentes, como *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, além de fungos do gênero *Candida*. A sinergia entre os compostos bioativos da planta e antibióticos convencionais reforça a importância da busca por alternativas naturais para combater a resistência microbiana. Além disso, sua composição química diversificada, com presença de ácidos fenólicos e flavonoides, confere à espécie propriedades antioxidantes e anti-inflamatórias, ampliando seu espectro de aplicações terapêuticas.

Os estudos de toxicidade realizados com *Artemia salina* demonstraram um perfil de segurança favorável para *R. echinus*, sugerindo seu potencial para o desenvolvimento de novos fitoterápicos. No entanto, fatores como a variação na composição química e a concentração dos compostos bioativos reforçam a necessidade de um controle rigoroso na formulação de produtos à base dessa espécie. Dessa forma, pesquisas futuras devem aprofundar as investigações sobre seu mecanismo de ação, segurança em modelos biológicos mais complexos e sua aplicabilidade clínica. A valorização de espécies da flora nativa, como *R. echinus*, reforça a importância da biodiversidade brasileira na descoberta de novos agentes terapêuticos.

REFERÊNCIAS

- ALFONSO, C.; LOPEZ M.; ARECHAVALA, A.; PERRONE, D. C.; GUELFAND, L.; BIANCHI, M.; Identificacion presuntiva de *Candida* spp. y de otras levaduras de importancia clínica: utilidad del agar. **Revista Iberoamericana de Micología**. v. 27, n. 2, p. 90–93, 2010.
- ANGELO, P. M.; JORGE, N. Compostos fenólicos em alimentos - uma breve revisão. **Rev. Instituto Adolfo Lutz**. v. 66, p. 01-09, 2007.
- COSTA, A. R.; SILVA , J. L.; LIMA, K. R. R.; ROCHA, M. I.; BARROS , L.M.; COSTA, J. G. M.; BOLIGON, A. A.; KAMDEM , J. P.; CARNEIRO, J. N. P.; LEITE, N. F.; MENEZES, I. R. A.; DUARTE, A. E.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; COUTINHO, H. D. M. Rhaphiodon echinus (Nees & Mart.) Schauer: Chemical, toxicological activity and increased antibiotic activity of antifungal drug activity and antibacterial. **Microbial Pathogenesis**. v. 107, p. 280-286, 2017.
- COUTINHO, H. D. M.; BRITO, S. M. O.; VANDESMET, S.; OLIVEIRA, M. T. A.; MARTINS, M. G. A.; SILVA, A. R. P.; COSTA, M. S. Evaluacion comparativa de la modulacion de antibioticos frente a cepas bacterianas de *Escherichia Coli*, *Staphylococcus aureus*. **Revista Ciencias de la Salud**. v. 13, p. 345-354, 2015.
- DIAS, C. T. V.; KIILL, L. H. P. Ecologia da polinização de *Raphiodon echinus* (Nees & Mart.) Schauer (Lamiaceae) em Petrolina, PE, Brasil. **Acta Botânica Brasílica**. v. 21, n. 4, p. 977-982, 2007.
- DUARTE, A. E.; WACZUK, E. P.; ROVERSI, K. R.; DA SILVA, M. A. P.; BARROS, L. M.; DA CUNHA, F. A. B.; DE MENEZES, I. R. A.; DA COSTA, J. G. M; BOLIGON, A. A.; ADEMILUYI, A. O.; KAMDEM, J. P.; ROCHA, J. P. T.; BURGER, M. E. Polyphenolic composition and evaluation of antioxidant activity, osmotic fragility and cytotoxic effects of *Rhaphiodon echinus*. **Molecules**. v. 21, p. 2-15, 2016.
- DUARTE, A. E.; MENEZES, I. R. A.; MORAIS-BRAGA, M. F. B.; LEITE, N. F.; BARROS, L. M.; WACZUC, E. P.; SILVA, M. A. P.; KANDEM, J. P.; COUTINHO, H. D. M.; BURGER, M. E. Antimicrobial Activity and Modulatory Effect of Essential Oil from the Leaf of *Rhaphiodon echinus* (Nees & Mart) Schauer on Some Antimicrobial Drugs. **Molecules**. v. 21, p. 2-14, 2016.
- GIBBONS, S. Anti-staphylococcal plant natural products. **Emerging Infectious Diseases**. v. 21, p. 263-277, 2004.
- JOHNSON, J. R.; RUSSO, T. A. Molecular epidemiology of extraintestinal pathogenic (uropathogenic) *Escherichia coli*. **International Journal of Medical Microbiology**. v.295, p. 383-404, 2005.

KAPER, J. B.; NATARO, J. P.; MOBLEY, H. L. T. Pathogenic Escherichia coli. **Nature Reviews Microbiology**. v. 2, p. 123-40, 2014.

KONEMAN, E. W.; ALLEN, S. D.; JANDA, W. M.; SCHRECHENBERGER, P. C.; WINN, W. C. **Diagnóstico Microbiológico**. 5^a Ed. Medsi, São Paulo, 2011.

KRAUS, J. E.; ARDUIN, M. **Manual básico de métodos em morfologia vegetal**, Ed. EDUR, Rio de Janeiro, 1977.

LIMA, M. F. P.; MILKA, A. B.; PARENTE, R. S. P.; JÚNIOR, R. C. V.; OLIVEIRA, M.E.O. *Staphylococcus aureus* e as infecções hospitalares – revisão de literatura. **Uningá Review**. v. 21, n. 1, p. 32-39, 2015.

LIMA, R.K.; CARDOSO, M. G. Lamiaceae family: important essential oils with biological and antioxidant activity. **Revista Fitoterá**. v. 3, n. 3, p.14-24, 2007.

MACLAUGHLIN, J. L. Methods in Plant Biochemistry; Hostettmann, K., **Academic Press**. v. 6, p 1-3, 1991.

MALELE, R. S.; MUTAYABARWA, C. K.; MWANGI, J. W.; THOITHI, G. N.; LOPEZ, A. G.; LUCINI, E. I.; ZYGADLO, J. A. Essential oil of *Hyptis suaveolens* (L.) Poit. from Tanzania: composition and antifungal activity. **Journal of Essential Oil Research**. v. 15, p. 438-40, 2003.

MENEZES, F. S.; KAPLAN, M. A. C. In-mixture analysis of triterpenes from *Rhaphiodon echinus*. **Revista Latinoamericana Química**. v. 34, p. 37-41, 2006.

MORAIS-BRAGA, M. F. B.; SOUZA, T. S.; SANTOS, K. K. A.; GUEDES, G. M. M.; ANDRADE, J. C.; TINTINO, S. R.; COSTA, J. G. M.; MENEZES, I. R. A.; SARAIVA, A. A. F.; COUTINHO, H. D. M. Atividade antibacteriana, antifúngica e moduladora da atividade antimicrobiana de frações obtidas de *Lygodium venustum* SW. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**. v. 12, n. 1, p. 38-43, 2013.

MOULIN-SCHOULER, M.; REPERANT, M.; LAURENT, S.; BREE, A.; MIGNON-GRASTEAU, S.; GERMON, P.; RASSCHAERT, D.; SCHOULER, C. Ex traintestinal pathogenic *Escherichia coli* strains of avian and Human origin: link between phylogenetic relationship and common virulence patterns. **Journal Clinical Microbiologi**. v. 45, n. 10, p. 3366-3376, 2007.

MURRAY, P. R. **Microbiología Médica**. 6^a ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2009.

NASCIMENTO, A. L. D. R. **Ação antimicrobiana do extrato de Eugenia Uniflora L.(pitanga) sobre Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa e Escherichia coli**. (Trabalho de conclusão de curso), Universidade Estadual da Paraíba- UEPB, Campina Grande, 2013.

NEVES, P. N.; ELSA, M.; MAMIZUKA, E. M.; CARLOS, E.; LEVY, C. E.; LINCOPAN, N. Multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*: an endemic problem in Brazil. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial**. v. 47, n. 4, p. 409-420, 2011.

RATTI, R. P.; SOUSA, C. P. *Staphylococcus aureus* meticilina resistente (MRSA) e infecções nosocomiais. **Revista de Ciências Farmaceutica** Básica. v. 30, n. 2, p. 1-8, 2009.

SAEB, K.; GHOLAMREZAEE, S. Variation of essential oil composition of *Melissa officinalis* L. leaves during different tages of plant growth. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**. v. 2, p. 547-549, 2012.

SANTOS, A. L. D. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia Medicina Laboratorial**. v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.

SHINOBU, C. S.; OGATTA, S. F. Y.; BIZERRA, F.; FURLANETO, L.; PERALTA, R. M.; SVIDZINSKI, T. I. E. Lack of association between genotypes and virulence factors in *C. albicans* strains isolated from vagina secretion. **Brazilian Journal Microbiology**. v. 38, p. 467-471, 2007.

SIEBRA, A. L. A.; OLIVEIRA, L. R.; PEREIRA, A. O.; SIEBRA, D. C.; ALBUQUERQUE, R. S.; LEMOS, I. C. S.; DELMONDES, G. A.; TINTINO, S. R.; FIGUEREDO, F. G.; COUTINHO, H. D. M.; MENEZES, I. R. A.; FELIPE, C. F. B.; KERNTOPF, M. R. Potentiation of antibiotic activity by *Passiflora cincinnata* Mast. front of strains *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Saudi journal of biological sciences**. v. 25, p. 37-43, 2018.

SILVA, S. A.; DEUSCHLE, R. A. N.; GARLET, C. D. C. M. Pesquisa de *Staphylococcus aureus* nas maçanetas das portas dos quartos de um hospital da região noroeste do estado do rio grande do sul. **Revista Saúde**. v. 38, n. 1, p. 99-108, 2012.

SOARES, S. E. Phenolic acids as antioxidants. **Revista de Nutrição**. v. 15, n. 1, p. 71-81, 2012.

SOUSA, A. Z.; RODRIGUES, S. A. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Rhaphiodon echinus* (nees & mart) shauer. **Biologia e farmácia**. v. 07, p. 12-16, 2012.

TORRES, M. C. M.; FLORÊNCIO, L. C. M.; SILVEIRA, E. R.; PESSOA, O. D. L. Chemical composition of the Essential Oils of *Rhaphiodon echinus* (Nees & Mart.) Shauer. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**. v. 12, p. 674-677, 2009.

TRABULSI, L. R; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: SP, 2005

VIANNA, J. S. **Caracterização anatômica, morfológica e química de quimiotipos de Ocimum gratissimum Lineu**. Dissertação de Mestrado. Faculdade de Agronomia e Medicina Veterinária, Universidade de Brasília, Brasília, 2009.

ZIARRUSTA, G. B. Vulvogaginitis candidásica. **Revista Iberoamericana de Micología**. v. 19, p. 22-24, 2002.

ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÓES, C.M.O. et al. (Eds.). **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. Porto Alegre/Florianópolis: Ed. da Universidade/UFRGS/ Ed. da UFSC, 2000. p.489-544.