

AVALIAÇÃO DO EFEITO SINÉRGICO ANTIBACTERIANO DE PLANTAS CONSTITUÍDAS POR COMPOSTOS SULFURADOS

MEDEIROS, A. J. D.¹; SANTOS, E. C. G. dos²

- (1) Instituto Federal de Educação Ciência e Tecnologia do Rio Grande do Norte, Rua São Braz, 304 – Paraíso – Santa Cruz/RN, e-mail: anna.medeiros@ifrn.edu.br
(2) Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Rua das Gaivotas, 7977 – Cidade Satélite – Natal/RN, e-mail: maluangelis@yahoo.com.br

RESUMO

As plantas têm sido o alvo principal de pesquisas para a obtenção de novos antimicrobianos, devido ao aumento da resistência microbiana. As espécies *Allium sativum* e *Allium cepa*, plantas constituídas por compostos sulfurados, vêm sendo utilizadas como alternativa terapêutica desde a antiguidade, principalmente no tratamento de doenças infecciosas. O objetivo desse estudo consistiu em avaliar o potencial inibitório do *Allium sativum* (alho branco e roxo) e *A. cepa* (cebola branca e roxa), e o efeito sinérgico com a vancomicina sobre amostras bacterianas de *Staphylococcus aureus*. Foram utilizadas 10 linhagens de *S. aureus*, sendo duas ATCC e as demais amostras clínicas multirresistentes. As determinações do perfil antibacteriano dos extratos e do efeito sinérgico (extrato + vancomicina) foram realizadas pelo método de diluição em ágar. Dentre os extratos estudados, somente o do alho branco (*A. sativum*) mostrou-se ativo, inibindo *S. aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* 011 na concentração de 1024 µg/mL. O efeito sinérgico foi observado pela associação desse extrato nas concentrações de 1024 µg/mL com a vancomicina a 0,25 µg/mL, inibindo todas as bactérias testadas, de 1024 µg/mL + 0,125 µg/mL, atuando sobre as bactérias Sa 007, 008, 009 e 012, e de 512 µg/mL + 0,25 µg/mL, sobre as bactérias Sa008 e Sa012. Sugere-se que o extrato aquoso do alho branco possa vir a ser utilizado na terapêutica clínica, desde que sejam realizados estudos mais aprofundados.

Palavras-chave: *Staphylococcus aureus*, *Allium sativum*, *Allium cepa*, sinergismo.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Plantas sulfuradas como alternativa terapêutica

A busca por novas substâncias antimicrobianas aumentou devido à resistência aos antimicrobianos convencionais, sendo as plantas o seu principal alvo (CUNICO et al., 2004). Dentre as plantas que apresentam atividade antimicrobiana destacam-se as que possuem compostos sulfurados. Esses compostos são metabólitos secundários, extremamente voláteis, derivados da cisteína que se subdivide em sulfóxidos de S-alilcisteína e γ -glutamyl-S-alilcisteína. Estudos mostram ação tóxica dessas substâncias sobre os nematóides, insetos e fungos, além de inibir enzimas (MARCHIORI, 2005; SCHULZ et al., 2002).

As espécies *Allium sativum* (alho) e *Allium cepa* (cebola), e as do gênero *Brassica* (*Brassicaceae*) são ricas em compostos contendo enxofre (HEINZMANN, 2002). O gênero *Allium*, além de possuir o enxofre, apresenta em sua constituição compostos fenólicos, que favorecem a sua capacidade antioxidante, antibacteriana e antifúngica (BENKEBLIA, 2005).

Atualmente, foram identificados cerca de 30 componentes do alho (*A. sativum*) que possuem efeitos terapêuticos. A sua atividade farmacológica envolve uma variedade de compostos

organossulfurados (KATZUNG et al., 2003), sendo a alicina, substância instável, o seu principal componente antibacteriano, responsável pelo odor característico (CAI et al., 2007).

Pesquisas mostraram a ação do alho contra o desenvolvimento do câncer, como modulador do sistema cardiovascular e do sistema imunológico, além de antiparasitário, antifúngico, antiviral e antibacteriano (HARRIS et al., 2001). Fani et al. (2009), observaram a ação inibitória do extrato aquoso de alho contra cepas multirresistentes de *Streptococcus mutans*.

A cebola (*A. cepa*) é uma fonte alimentícia importante na dieta do povo brasileiro, e um condimento muito requisitado (WETZEL et al., 2005), utilizada como agente anti-hipertensivo, hipolipemiante, antialérgico, antitrombótico, antidiabético, antioxidante e bactericida, bem como, agente preventivo ao câncer e à osteoporose (ALONSO, 1998; GRIFFITHS et al., 2002).

As principais substâncias ativas da cebola incluem os sulfóxidos de alquila cisteína (KUMARI; AUGUSTI, 2007) e os compostos sulfurados ajoeno, aliina, alicina (TSIAGANIS et al., 2006), tiosulfonatos, tiosulfonatos e mono-, di- e trissulfídios, além das saponinas e flavonóides.

Benkeblia (2004) observou uma considerável atividade inibitória dos extratos de óleos essenciais da cebola roxa e do alho contra a *Salmonella enteritidis*.

As plantas medicinais, popularmente, são utilizadas concomitantemente com medicamentos convencionais (AMORIM, 1999). Nessas associações, as plantas e/ou seus subprodutos podem atuar inibindo ou intensificando o efeito terapêutico dos medicamentos convencionais, podendo interferir na resposta esperada (NASCIMENTO et al., 2000).

O sinergismo é um tema bastante abordado nos estudos etnofarmacológicos (VEIGA et al., 2005), que surgiu em consequência da automedicação associada ao uso de plantas, na forma de macerados, infusões, chás, extratos, óleos essenciais e pó (OLIVEIRA et al., 2006).

Orsi et al., (2006) observaram o efeito sinérgico do própolis com os antibióticos, amoxicilina, ampicilina e cefalexina contra *Salmonella typhi*. Experimentos com o óleo essencial de *Plectranthus amboinicus* (hortelã-graúda) potencializou a ação do itraconazol sobre *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. krusei*, e *C. stellatoidea*, e do cetocanazol sobre *C. stellatoidea*, apresentando ação antagônica sobre *C. albicans* e *C. guilliermondii* (OLIVEIRA et al., 2007).

1.2 *Staphylococcus aureus*

Os *S. aureus* são cocos Gram-positivo, pertencentes à família Micrococcaceae, anaeróbios facultativos, imóveis, não esporulados, catalase e coagulase positivos. Crescem em grupos irregulares que se assemelham a cachos de uva. Possuem diâmetro compreendido entre 0,5 – 1,0 µm. Suas colônias podem apresentar coloração amarelo-ouro, que normalmente são hemolíticas. São capazes de crescer em meios contendo 10% de cloreto de sódio, e em temperatura que varia de 18 a 40 °C (MURRAY et al., 2004; BHATIA et al., 2007; LEVINSON; JAWETZ, 2005).

Habitam a pele e mucosa de indivíduos sadios, em particular nas narinas anteriores. A presença do *S. aureus* como comensal pode ocasionar infecções na corrente sanguínea, trato respiratório inferior, pele e tecidos moles (SHINEFIELD; RUFF, 2009). É responsável por casos de osteomielite, endocardite, bacteremia, meningite, abscessos musculares e cerebrais (RIORDAN; LEE, 2004).

As infecções ocasionadas por linhagens de *S. aureus* resistentes a antibióticos têm alcançado proporções epidêmicas. Com a descoberta da penicilina por Alexander Fleming, iniciou-se a era antibiótica, com redução das infecções e da taxa de mortalidade relacionadas ao *S. aureus*. Em meados de 1940, poucos anos após a introdução da penicilina na prática clínica, surgiram as primeiras cepas resistentes em hospitais, tornando-se um problema notável para a comunidade. Essas cepas adquiriram resistência por sintetizar uma penicilinase codificada por plasmídeos, que hidrolisam o anel β-lactâmico da penicilina, essencial para sua atividade antimicrobiana (BARTH, 2009; CHAMBERS; DELEO, 2009).

Em 1960, a metilicina foi lançada no mercado como alternativa terapêutica no combate de cepas produtoras de penicilinase, uma vez que essa droga não sofre ação dessa enzima, sendo utilizada no tratamento de infecções causadas por *S. aureus*. Porém, em 1961, surgiu o primeiro relato de cepas resistentes à metilicina, devido a aquisição do gene *mecA*, que codifica a proteína ligadora de penicilina (PBP2a) de baixa afinidade, impedindo a ligação da droga a parede celular bacteriana (ANDREAZZI; ROSSI, 2005; CHAMBERS; DELEO, 2009; BARTH, 2009, FUDA et al., 2006).

A partir dos anos 80, cepas de *S. aureus* metilicina resistente (MRSA) passaram a representar um problema endêmico em diferentes proporções nos hospitais de diversos países, incluindo o Brasil (ANDREAZZI; ROSSI, 2005). São consideradas as responsáveis pelo surgimento de infecções hospitalares, em todo o mundo (SATO et al., 2000), tornando-se um sério problema clínico (OGATA et al., 2005). Nos anos 90, foi relatado o primeiro caso de MRSA adquirido na comunidade – CA-MRSA (HAWKEY; JONES, 2009).

Uma alternativa para o tratamento de infecções ocasionadas pelo MRSA tem sido o uso da vancomicina. Entretanto, surgiram cepas com resistência intermediária a essa droga (VISA), e mais recentemente, cepas resistentes – VRSA (RICE, 2006). O primeiro caso de VRSA foi reportado em Michigan, EUA, em um paciente de 40 anos com diabetes e com problema renal crônico, desenvolvendo cepas de *S. aureus* resistente à vancomicina e oxacilina. (ANDREAZZI ; ROSSI, 2005).

Novas drogas foram desenvolvidas como alternativa para o tratamento de infecções causadas por VISA, como linezolida, daptomicina, tigeclicina, e quinopristina/dalfopristina (BARTH et al., 2009), bem como, para o tratamento de infecções por MRSA, sendo elas, telavancina, dalbavancina e oritavancina, derivadas da vancomicina, além das cefalosporinas, ceftobiprole e ceftarolina (CHAMBERS; DELEO, 2009).

2 METODOLOGIA

2.1 Material vegetal

Os bulbos das plantas *Allium cepa* e *Allium sativum* foram obtidos nos estabelecimentos comerciais do município de Natal, Rio Grande do Norte.

2.2 Obtenção do extrato

Foram preparados extratos aquosos de *Allium cepa* (cebola branca e roxa) e *Allium sativum* (alho branco e roxo), pelo processo de turbólise, obtendo-se o sumo de cada bulbo, nas concentrações de 70% e 50%, respectivamente. Cada extrato foi realizado no momento do uso. Os resíduos secos obtidos foram 28,6 mg/mL (cebola branca), 17,9 mg/mL (cebola roxa), 78,6 mg/mL (alho branco) e 142,8 mg/ mL (alho roxo).

2.3 Amostras bacterianas

Foram utilizadas 10 amostras de *Staphylococcus aureus*, sendo duas de referência, *S. aureus* ATCC 29213 e 25923, e as demais – *S. aureus* 001, 002, 005, 007, 008, 009, 011 e 012 – amostras clínicas multirresistentes, obtidas do Laboratório de Microbiologia Oral e Anaeróbios do Departamento de Microbiologia – ICB/UFMG. Todas as amostras foram mantidas em ágar nutriente a 4° C.

2.4 Determinação da Concentração Inibitória Mínima dos extratos em estudo e da vancomicina, pelo método de diluição em ágar (NCCLS, 2001)

Essa técnica consistiu na adição de concentrações crescentes de 64 - 2048 µg/mL dos extratos em estudo, em frascos contendo 30 mL de Ágar Mueller-Hinton fundido, seguindo-se plaqueamento, sempre em duplicata. Foram realizados dois controles em cada teste. O inóculo foi preparado em salina estéril a 0,85% com turvação correspondente a 0,5 da escala McFarland. Seguindo-se a inoculação de, aproximadamente, 10⁵ UFC/ ponto, com a utilização do

replicador de Steers e com posterior incubação a 37°C por 24 h. A Concentração Inibitória Mínima (CIM) foi determinada pela menor concentração capaz de inibir o crescimento do microrganismo. As concentrações utilizadas no experimento com a vancomicina foram de 0,25 a 512 µg/mL. A solução de vancomicina foi preparada de acordo com o NCCLS (2001).

2.5 Determinação do efeito sinérgico da planta de melhor atividade associada com a vancomicina

Para a obtenção do efeito sinérgico foram utilizadas associações do extrato de melhor atividade inibitória com a vancomicina, nas concentrações de $\frac{1}{2} + \frac{1}{2}$; $\frac{1}{2} + \frac{1}{4}$; $\frac{1}{4} + \frac{1}{2}$; $\frac{1}{4} + \frac{1}{4}$, correspondentes as suas CIMs (Orsi et al., 2006). Foi considerado sinergismo aquela associação que mostrou inibição do crescimento bacteriano. O experimento foi realizado em duplicata, com dois controles isentos do extrato e da vancomicina

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A atividade antibacteriana dos extratos de *Allium cepa* (cebola branca e a cebola roxa) e de *Allium sativum* (alho branco e roxo) foi verificada pela concentração inibitória mínima (µg/mL) contra o *S. aureus*, cujos resultados estão descritos na Tabela 1. Observou-se que somente o extrato aquoso do alho branco (EAAB) foi ativo, apresentando melhor atividade inibitória contra *S. aureus* 25923 e Sa 011, na concentração de 1024 µg/mL, seguido do *S. aureus* 29213, Sa 001, Sa 005, Sa 007, Sa 008, Sa 009 e Sa 012, na concentração 2048 µg/mL.

Quintaes (2001) observou que o extrato fresco do alho, mostrou-se capaz de inibir o crescimento de 14 espécies de bactérias, entre as quais *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Escherichia coli*. Pesquisas mostraram que o extrato de alho a partir da concentração de 2,5%, reduziu o crescimento micelial e a germinação dos esporos, bem como, a incidência do fungo *Fusarium proliferatum* nos grãos de milho (SOUZA et al., 2007).

A Tabela 2 mostra que a maioria das bactérias foram sensíveis a vancomicina. As bactérias *S. aureus* 29213, Sa 25923, Sa 005, Sa 007, Sa 008, Sa 009, Sa 011 e Sa 012 foram inibidas na concentração de 0,5 µg/mL, enquanto a Sa 001 e Sa 002 demonstraram-se resistentes até a concentração analisada, de 512 µg/mL, sendo necessário outros métodos para comprovar esse resultad. Estudos mostram a resistência do *S. aureus* a vancomicina com CIM > 128 µg/mL, pelo método de microdiluição em ágar (OGATA et al., 2005).

Jonkers e Sluimer (1999) observaram que o CIM da vancomicina para enterococos resistentes foi de 32 a 256 µg/mL, enquanto que na presença do alho (1.000 a 2.000 µg/mL) e da alicina (8 a 16 µg/mL) diminui para o intervalo de 0,5 a 16 µg/mL.

A associação do extrato aquoso do alho branco (2048 µg/mL – $\frac{1}{2}$ e $\frac{1}{4}$) com a vancomicina (0,5 µg/mL – $\frac{1}{2}$ e $\frac{1}{4}$), apresentou efeito sinérgico, destacando-se a combinação de 1024 µg/mL + 0,25 µg/mL que inibiu todas as bactérias testadas. Também foi observado o efeito sinérgico nas associações 1024 µg/mL + 0,125 µg/mL e 512 µg/mL + 0,25 µg/mL, inibindo as bactérias Sa 007, 008, 009 e 012, e Sa008 e Sa0012, respectivamente (Tabela 3).

Dados na literatura mostram que a associação do extrato de alho com a cefazolina e oxacilina isoladas, reduziu a CIM desses antibióticos sobre o *S. aureus* e *S. epidermidis*. Sendo a CIM da cefazolina diminuída 128 vezes para o *S. aureus* e 4 para *S. epidermidis*, enquanto que o da oxacilina reduziu 64 e 32 vezes para o *S. aureus* e *S. epidermidis*, respectivamente (CAI et al., 2007).

Tabela 1- Determinação das Concentrações Inibitórias Mínimas (CIMs) dos extratos aquosos de *A. sativum* e *A. cepa* contra as linhagens de *Staphylococcus aureus*.

Linhagens de <i>S. aureus</i>	Extratos			
	EAAB	EAAR	EACB	EACR
Sa 29213	2048*	-	-	-
Sa 25923	1024	> 2048	-	-
Sa 001	2048	-	-	-
Sa 002	-	-	-	-
Sa 005	2048	-	-	-
Sa 007	2048	-	-	-
Sa 008	2048	-	-	-
Sa 009	2048	-	-	-
Sa 011	1024	-	-	-
Sa 012	2048	-	-	-

*Concentração Inibitória Mínima (µg/mL);

Tabela 2- Perfil de suscetibilidade das amostras clínicas de *S. aureus* a vancomicina.

Linhagens bacterianas	Concentrações (µg/mL)											
	0,25	0,5	1,0	2,0	4,0	8,0	16	32	64	128	256	512
Sa 29213	+	.*	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 25923	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 001	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sa 002	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Sa 005	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 007	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 008	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 009	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 011	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sa 012	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

*Concentração Inibitória Mínima (µg/mL); (-) inibição do crescimento; (+) crescimento bacteriano.

Orsi et al (2006) observaram o sinergismo de três combinações do própolis com amoxicilina, ampicilina, e cefalexina, nas concentrações correspondentes a ½ e ¼ da CIM do própolis e do antimicrobiano, resultando na redução do crescimento da *Salmonella typhi*.

Tabela 3- Efeito sinérgico do extrato aquoso de alho branco (2048 µg/mL – ½ e ¼) com a vancomicina (0,5 µg/mL – ½ e ¼) sobre linhagens de *S. aureus*.

EAAB + VAN (µg/mL)	Linhagens bacterianas					
	Sa 29213	Sa 005	Sa 007	Sa 008	Sa 009	Sa 012
1024 + 0,25	-	-	-	-	-	-
1024 + 0,125	+	+	-	-	-	-
512 + 0,25	+	+	+	-	+	-
512 + 0,125	+	+	+	+	+	+

EAAB- extrato aquoso de alho branco; VAN- vancomicina;

(-) inibição do crescimento; (+) crescimento bacteriano.

Dessa forma, é relevante continuar os estudos de sinergismo envolvendo as plantas, com o propósito de obter novos medicamentos e buscar alternativas para a problemática da resistência bacteriana.

4 CONCLUSÕES

Observou-se que o extrato aquoso do alho branco (*A. sativum*) apresentou atividade inibitória contra o *S. aureus*, a maioria das amostras clínicas de *S. aureus* mostrou-se sensível à vancomicina e a associação do extrato aquoso do alho branco com a vancomicina foi efetiva em concentrações menores que a Concentração Inibitória Mínima.

REFERÊNCIAS

- ALONSO, J. Tratado de fitomedicina: bases clínicas y farmacológicas. ISIS. Ediciones SRL. P. 238-254. 1998
- AMORIM, J.A. **Fitoterapia popular e saúde da comunidade**: diagnóstico para proposta de integração nos serviços de saúde em Campina Grande/Paraíba. 1999. 206 f. Tese de Doutorado. Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 1999.
- BARTH, J.V.C et al. Determinação da resistência antimicrobiana de isolados de *Staphylococcus aureus*. **X Salão de Iniciação Científica**. PUCRS. p. 356-358. 2009.
- BENKEBLIA, N. Free-radical scavenging capacity and antioxidant properties of some selected onions (*Allium Cepal.*) e garlic (*Allium sativum* L.) extracts. **Brazilian archives of biology and technology na international journal**. p. 753-759, 2005..
- BHATIA A; ZAHOR, S. *Staphylococcus aureus* Enterotoxins: A Review. **Journal of Clinical and Diagnostic Research**, p.188-197, 2007.
- CAI, Y.; WANG, R.; PEI, F.; LIANG, B.. Antibacterial Activity of Allicin Alone and in Combination with β -lactams against *Staphylococcus* ssp. and *Pseudomonas aeruginosa*. **The Journal antibiotics**. p. 335-338, 2007.
- CHAMBERS, H.F.; DELEO, F.R. Waves of resistance: *Staphylococcus aureus* in the antibiotic era. **Nature Rev. Microbiol.**, Vol. 7, p. 629-637, 2009.
- CUNICO, M.M et al. Atividade antimicrobiana do extrato bruto etanólico de raízes e partes aéreas de *Ottonia martiana* Miq. (Piperaceae). **Rev. Bras. Farmacogn.** p. 14:97-103, 2004.
- FANI, M.M.; KOHANTEB, J.; DAYAGHI, M. inhibitory activity of garlic (*Allium sativum*) extract on multidrug-resistant *Streptococcus mutans*. **Indian Soc. Pedod. Prevent.**, 2009.
- FUDA, C.; FISHER, J.; MOBASHERY, S. β -Lactam resistance in *Staphylococcus aureus*: the adaptive resistance of a plastic genome. **Cellular and Molecular Life Sciences (CMLS)**. Vol. 62, p. 2617-1633, 2005.
- GRIFFITHS, G. et al. Onions – a global benefit of health. **Phytotherapy Research**, Vol.16, p.603-15. 2002.
- HARRIS, J.C et al. Antimicrobial properties of *Allium sativum* (Garlic). **Appl Microbiol Biotechnol**. p. 282-286. 2001.
- HEINZMANN, B.N. Compostos com enxofre. In: _____. **Farmacognosia**: da planta ao medicamento. Organizado por Cláudia Maria Oliveira Simões *et al.* 4ª ed. Porto Alegre / Florianópolis: Editora Universitária / UFRGS / Ed. Da UFSC, 2002.
- JONKERS, D; SLUIMER, J.; STOBBERINGH, E. Effect of Garlic on Vancomycin-Resistant Enterococci. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, Vol. 43, p. 3045, 1999.
- KATZUNG, B.G. **Farmacologia Básica e Clínica**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 8 ed, 2003.
- KUMARI, K.; AUGUSTI, K. Lipid lowering effect of S- methyl cysteine sulfoxide from *Allium cepa* Linn in high cholesterol diet fed rats. **Ethnopharmacol.**, Vol. 109, p. 367-371, 2007.

LEVINSON, W.; JAWETZ, E. **Microbiologia médica e imunologia**. Porto Alegre: Editora Artmed ,7ª ed. , 2005.

MURRAY, P. R et al. **Microbiologia Médica**. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 4a ed., 2004.

NASCIMENTO, G et al Antibacterial activity of plant ex-tracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. **Rev Bras Microbiol** p.48-53. 2000.

NCCLS. 2001. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: eleventh informational supplement M100-S11. NCCLS, Wayne, Pa.

OGATA, M. et al. Mechanism of action of dipropofol and synergistic action with other antibacterial agents in vitro. **Biol. Pharm. Bull.**, Vol. 28, p. 1773-1775, 2005.

OLIVEIRA et al. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre alguns antibióticos usados na clínica. **Rev Bras Farmacognosia**. p. 77-82. 2006.

ORSI, R.O.; SFORCIN, J.M.; FUNARI, S.R.C.; FERNANDES JUNIOR, A.; BANKOVA, V. Synergistic effect propolis and antibiotics on the *Salmonella typhi*. **Braz. J. Microbiol.**, Vol. 37, p. 108-112, 2006.

QUINTAES, K.D. (2001). **Alho, nutrição e saúde**. *Revista NutriWeb*, v.3. Disponível em:<<http://www.epub.org.br/nutriweb/n0302/alho.htm>>. Acesso em: 10 de julho de 2009.

RICE, L. Antimicrobial resistance in gram-positive bacteria. **American Journal of infection control**. Vol. 34, pp. S11-9, 2006.

ROSSI F., ANDREAZZI D. B. **Resistência bacteriana**: interpretando o antibiograma. São Paulo. EDITORA ATHENEU, 2005.

SATO, Y. et al. Phytochemical flavones isolated from *Scutellaria barbata* and antibacterial activity against methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J. Ethnopharmacol.**, Vol 72, p. 483-488, 2000.

SCHULZ, V.; HÄNSEL, R.; TYLER, V. E. **Fitoterapia racional**: um guia de fitoterapia para as ciências da saúde. São Paulo: Manole, 2002. 406 p

SOUZA, A.E.F.; ARAÚJO, E.; NASCIMENTO, L.C. Atividade antifúngica de extratos de alho e capim-santo sobre o desenvolvimento de *Fusarium proliferatum* isolado de grãos de milho. **Fitopatol. bras.**, Vol. 32, p. 465-471, 2007.

TSIAGANIS, C. M.; LASKARI, K.; MELISSARI, E. Fatty acid composition of *Allium* species lipids. **J. Food Comp**, Vol. 19p. 620-627, 2007.

VEIGA J. V., PINTO A.C., MACIEL M. **Plantas medicinais**: cura segura? Quimica Nova. 2005.

WETZEL, M.M.V.; SILVA, D.B.; GONSALVES, L. P. **Conservação de germoplasma semente de cebola (*Allium cepa* L.) a longo prazo no Brasil**. Brasília: EMBRAPA, 2005.