



ARTIGO

Atividade moduladora de extratos etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus* sobre drogas antimicrobianas

Saulo Relison Tintino^{1*}, Francisco Assis Bezerra da Cunha¹, Karla Katiúcia Alves dos Santos¹, Glaucia Morgana de Melo Guedes¹, Celestina Elba Sobral Souza¹, Edinaldo Fagner Ferreira Matias¹, Maria Flaviana Bezerra Moraes-Braga¹, Jacqueline Cosme Andrade¹, José Galberto Martins da Costa², Maria Audilene de Freitas¹ e Henrique Douglas Melo Coutinho¹

Recebido: 6 de agosto de 2012 Recebido após revisão: 23 de março de 2013 Aceito: 7 de abril de 2013
Disponível on-line em <http://www.ufrgs.br/seerbio/ojs/index.php/rbb/article/view/2316>

RESUMO: (Atividade moduladora de extratos etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus* sobre drogas antimicrobianas). A bactéria *Escherichia coli* é conhecida por produzir enterotoxinas capazes de causar diarreia. Algumas espécies de *Staphylococcus* são agentes etiológicos de muitas infecções oportunistas em animais e humanos. *Pseudomonas aeruginosa* é a principal causa de infecções hospitalares, acometendo principalmente pacientes imunocomprometidos. Candidíase é a micose oportunista mais comum, muitas vezes causada por *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. As plantas medicinais têm sido a fonte de muitos remédios tradicionais aplicados na prática clínica. Neste trabalho, os extratos hexânico e etanólico de *Costus cf. arabicus* foram testados quanto a sua atividade antibacteriana de forma isolada e em combinação com aminoglicosídeos e antifúngicos. O sinergismo dos extratos etanólico e hexânico foi verificado pelo método de microdiluição. Foi observado um efeito sinérgico de ambos os extratos quando combinados com os aminoglicosídeos e antifúngicos. Sugere-se, portanto, que os extratos de *Costus cf. arabicus* poderiam ser usados como uma fonte de produtos naturais com atividade modificadora de resistência a drogas antimicrobianas, fornecendo um novo mecanismo contra o problema da resistência bacteriana e fúngica a drogas.

Palavras-chave: atividade antimicrobiana, *Costus cf. arabicus*, modulação de antimicrobianos.

ABSTRACT: (Modulatory activity of ethanol and hexane extracts of *Costus cf. arabicus* roots on antimicrobial drugs). The bacterium *Escherichia coli* is known to produce enterotoxins causing diarrheal diseases. Some species of *Staphylococcus* are recognized as etiological agents of many animal and human opportunistic infections. *Pseudomonas aeruginosa* is the main cause of nosocomial infections, mainly affecting immunocompromised patients. Candidiasis is the most frequent opportunistic mycosis, frequently caused by *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata*, and *C. krusei*. Medicinal plants have been the source of many remedies used in the clinical practice. In this study, the hexane and methanol extracts of *Costus cf. arabicus* were assayed to the antibacterial activity alone or associated with aminoglycosides and antifungal drugs. Synergism of the ethanol and hexane were verified by the microdilution method. A synergistic effect of the two extracts combined with the aminoglycosides and antifungal agents was demonstrated. It is therefore suggested that the extracts from *Costus cf. arabicus* could be used as a source of natural products with resistance-modifying antimicrobial activity, providing a new mechanism against the problem of bacterial and fungal resistance to drugs.

Key words: *Costus cf. arabicus*, antimicrobial activity, antimicrobial agents modulation.

INTRODUÇÃO

A bactéria Gram-negativa *Escherichia coli* é uma das principais causas de doenças infecciosas em humanos. São conhecidas por produzir enterotoxinas cujas propriedades e papel nas doenças diarreicas têm sido amplamente investigados. A atividade das citotoxinas e seu papel na infecção humana já foi identificado (Konowalchuk *et al.* 1977, Scotland *et al.* 1980), principalmente em infecções do trato urinário (Hughes *et al.* 1982, Matias *et al.* 2010). Outra bactéria Gram-negativa, responsável por doenças infecciosas, é a *Pseudomonas aeruginosa*. Esta é um importante patógeno humano que está frequentemente associado a infecções hospitalares acometendo, principalmente, pacientes imunossuprimidos (Ferreira *et al.* 2010). Esta espécie bacteriana tem sido

considerada um patógeno oportunista, uma vez que, raramente, está associada a infecções em indivíduos imunocompetentes (Ferreira *et al.* 2010). A composição física e química (polianiónica) da membrana externa deste micro-organismo demonstra poder de barreira à passagem de substâncias, como antibióticos e antissépticos, que precisam saturar toda a sua superfície antes da penetração, conferindo maior resistência a essas cepas (Ferreira *et al.* 2010).

Já as bactérias Gram-positivas, como as do gênero *Staphylococcus*, são distribuídas na natureza, assim como na microbiota normal da pele e na mucosa dos pássaros. Algumas espécies de *Staphylococcus* são frequentemente reconhecidas como agentes etiológicos de infecções oportunistas em muitos animais e humanos (Nostro *et al.* 2004, Coutinho *et al.* 2009). *Staphylococ-*

1. Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular. Universidade Regional do Cariri (URCA). Rua Cel. Antonio Luis 1161, Pimenta, CEP 63105-000, Crato, Ceará, Brasil.

2. Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Regional do Cariri (URCA). Rua Cel. Antonio Luis 1161, Pimenta, CEP 63105-000, Crato, Ceará, Brasil.

* Autor para contato. E-mail: saulorelison@gmail.com

cus aureus, *S. epidermidis*, *S. saprophyticus* e *S. haemolyticus* são as espécies mais importantes causadoras de infecções em humanos e hospitalares. Além de causar diferentes tipos de intoxicações, *S. aureus* representa o agente etiológico mais comum de infecções purulentas (por exemplo: furúnculo, carbúnculo, abscesso, miocardite, endocardite, pneumonia, meningite, artrite bacteriana) (Verhoeff et al. 1999, Matias et al. 2010).

Portanto, as bactérias patogênicas são um problema crescente e preocupante, no que se refere ao o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos (Georgopapadakou 2005, Nostro et al. 2004). Para pacientes, a resistência antimicrobiana aumenta a morbidade e mortalidade, enquanto que para as instituições de saúde significa aumento de custos (Dancer 2001, Coutinho et al. 2005). No que diz respeito à crescente importância clínica dada à comunidade hospitalar e infecções bacterianas e o desenvolvimento progressivo da resistência antimicrobiana, um grande número de pesquisas científicas vem sendo realizadas, enfatizando as propriedades antibacterianas de produtos vegetais (Salvagnini et al. 2008, Simões et al. 2008).

As infecções microbianas não são só relacionadas a bactérias, os fungos oportunistas também são responsáveis por infecções, principalmente as causadas por *Candida spp.* Candidíase ou candidose é uma infecção frequentemente causada por fungos oportunistas, onde as espécies comumente implicadas no quadro clínico desta patogenia são: *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis*, *C. glabrata* e *C. krusei*. O espectro da candidíase é muito extenso, indo desde manifestações leves, como a colonização de mucosas até quadros sistêmicos, com a invasão de vários órgãos (Coutinho 2009). Estas leveduras estão presentes na microbiota normal, tornando-se patogênicas em casos como o de imunodeficiência congênita ou adquirida e imunossupressão induzida pelo estresse grave (Dignani et al. 2003).

Na busca de substâncias para o controle de micro-organismos patogênicos, as plantas medicinais têm sido fonte de muitos medicamentos que são aplicados na prática clínica. O uso de extratos, provenientes de produtos naturais, como agentes antimicrobianos pode ser uma alternativa relevante, tendo em vista que os mesmos apresentam uma baixa possibilidade de proporcionar resistência microbiana, porque são misturas complexas, fazendo com que a adaptabilidade microbiana seja muito difícil (Daferera et al. 2003). A família Costaceae é constituída por quatro gêneros: *Costus*, *Dimerocostus*, *Monocostus* e *Tapeinocheilas*, todos distribuídos em áreas tropicais e subtropicais. *Costus* é o gênero com maior número de espécies, apresentando 175 espécies (Specht et al. 2001). Raízes e caules de plantas do gênero *Costus* são utilizados pela medicina tradicional como diurético e contra a diabetes, gonorréia, sífilis, nefrite e outros problemas de saúde (Lans et al. 2001, Mosihuzzaman et al. 1994).

O termo “Modificador da Atividade Antibiótica” é usado para designar substâncias que modulam ou mes-

mo reverterem a resistência bacteriana a certos antibióticos, como é o caso de vários produtos naturais de origem vegetal (extratos e fitoconstituintes isolados), que alteram a susceptibilidade microbiana a antibióticos por inibição de bombas de efluxo (Gibbons, 2004). Este estudo foi desenvolvido com o objetivo de verificar a atividade antibacteriana e antifúngica de extratos etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus*, como também sua capacidade de modular a ação de drogas antimicrobianas.

MATERIAL E MÉTODOS

Material vegetal

Raízes de *Costus cf. arabicus* foram coletadas no município de Crato, Ceará, Brasil. Este material vegetal representa uma possível nova variedade ou espécie biológica. Devido a este fato, a mesma está em processo de identificação, sob a supervisão do Dr. João Marcelo A. Braga, no Jardim Botânico do Rio de Janeiro, Brasil. Uma amostra da planta foi depositada com o número 1267 no Herbário Dárdano de Andrade Lima, da Universidade Regional do Cariri (URCA).

Preparação do extrato etanólico e hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus*

A preparação do extrato de raiz de *Costus arabicus* foi realizada com 228 g para produzir o extrato etanólico de raiz de *Costus cf. arabicus* (EERC) e 149 g para produzir o extrato hexânico de raiz de *Costus cf. arabicus* (EHRC). O material foi devidamente cortado em pequenas seções e posto para secar. Em seguida, posto com 1 L de etanol, no que se desejava obter o extrato etanólico, sendo o mesmo processo realizado com solvente hexânico, à temperatura ambiente. O homogeneizado foi deixado em repouso por 72 horas à temperatura ambiente. Os extratos foram filtrados e concentrados sob vácuo em evaporador rotativo (modelo Q-344B-Quimis, Brasil), e em seguida desidratados utilizando um banho de água quente (modelo Q-214M2 - Quimis, Brasil). O material vegetal produziu o rendimento de 1,84 g de extrato etanólico e 0,45 g de extrato hexânico. Para os testes foi retirado deste material uma quantidade de 100 mg, sendo a mesma diluída em 1mL de dimetilsulfóxido, obtendo-se uma solução de 100 mg/mL, a qual em seguida foi diluída em água destilada baixando a concentração para 1024 µg/mL.

Linhagens bacterianas e fúngicas

Todas as linhagens bacterianas e fúngicas testadas são isolados clínicos. As bacterianas utilizadas foram: *Escherichia coli* (EC-ATCC10536 e EC27); *Staphylococcus aureus* (SA-ATCC25923 e SA358) e *Pseudomonas aeruginosa* (PA-ATCC15442 e PA03). O perfil de resistência das linhagens está identificado na tabela 1. As linhagens foram mantidas em meio de cultura *Ágar infusão de coração* (HIA, Difco Laboratories Ltda.). Antes

Tabela 1. Perfil de resistência das bactérias utilizadas no teste a antibióticos comumente utilizados. Abreviaturas: Ast, Aztreonam; Ax, Amoxicilina; Amp, Ampicilina; Ami, Amicacina; Amox, Amoxilina; Ca, Cefadroxil; Cfc, Cefaclor; Cf, Cefalotina; Caz, Ceftazidima; Cip, Ciprofloxacina; Clo, Cloranfenicol; Im, Imipenem; Can, Canamicina; Com-Cefepime; Cip-Ciprofloxacina; Szt, Sulfametrim; Tet, Tetraciclina; Tob, Tobramicina; Oxa, Oxacilina; Gen, Gentamicina; Neo, Neomicina; Para, Paramomicina; But, Butirosina; Sis, Sisomicina; Lev-levofloxacina; Net, Netilmicina; Mer, Meropenem.

Bactéria	Fonte	Resistencia a antibiótico
<i>Escherichia coli</i> 27	Ferida cirúrgica	Ast, Ax, Ami, Amox, Ca, Cfc, Cf, Caz, Cip, Chlo, Im, Kan, Szt, Tet, Tob
<i>Staphylococcus aureus</i> 358	Ferida cirúrgica	Oxa, Gen, Tob, Ami, Can, Neo, Para, But, Sis, Net
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> 03	Cultura de urina	Cpm, Ctz, Im, Cip, Ptz, Lev, Mer, Ami

dos ensaios, as linhagens foram cultivadas por 24h a 37 °C em caldo *infusão de cérebro e coração* (BHI, Difco Laboratories Ltda). As linhagens fúngicas utilizadas foram: *Candida albicans* 40006, *C. tropicalis* 40042, *C. krusei* 2538. Todas as linhagens foram mantidas em *Ágar infusão de coração* (HIA; Difco Laboratories Ltda) e antes dos ensaios as células foram cultivadas por 24 horas a 37 °C em caldo *infusão de cérebro e coração* (BHI, Difco Laboratories Ltda.).

Drogas

As soluções de drogas antibacterianas e antifúngicas foram preparadas de acordo com as indicações do fabricante. Para os testes, prepararam-se soluções de 5000 µg/mL com os antibacterianos e 1024 µg/mL com os antifúngicos. Sendo as drogas antibacterianas as seguintes: gentamicina; amicacina; neomicina e as antifúngicas: anfotericina B; nistatina; mebendazol e benzoilmetronidazol, obtidas de Sigma Chemical Co.(St.Louis, EUA).

Concentração Inibitória Mínima e modulação de drogas antibacteriana e antifúngica

A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada em BHI a 10%, pelo método de microdiluição, usando uma suspensão de 10⁵ UFC/mL, padronizada segundo o NCCLS (2003). Foi utilizado um inóculo de 100 µL e uma quantidade de 100 µL do extrato, com concentrações variando de 1024 µg/mL a 2 µg/mL (Javadpour *et al.* 1996). A CIM é definida como a menor concentração na qual nenhum crescimento microbiano foi observado. O teste de concentração inibitória mínima foi realizado utilizando as bactérias padrões e a modulação foi realizada com as bactérias multirresistentes. Os mesmos fungos foram utilizados no CIM e na modulação. Para a avaliação dos extratos como modificadores da resistência microbiana, a CIM com as drogas antibacterianas e antifúngicas foi determinada na presença e na ausência do extrato, o qual estava em concentração sub-inibitória (CIM/8). As concentrações adicionadas das drogas antimicrobianas usadas nestes ensaios variaram de 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL, para os antifúngicos e extratos, e 5000 µg/mL a 2,5 µg/mL para os antibacterianos. As placas foram incubadas por 24 horas, a 37 °C.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os mecanismos pelos quais os extratos podem inibir

o crescimento de micro-organismos são variados, e podem ser explicados em parte devido à natureza hidrofóbica de alguns componentes. Esses componentes podem interagir com a dupla camada lipídica da membrana celular e afetam a cadeia respiratória e a produção de energia (Nicolson *et al.* 1999), ou até mesmo tornam as células mais permeáveis a antibióticos, levando à interrupção da atividade celular (Burt 2004).

Vários componentes de extratos podem aumentar a permeabilidade da membrana celular, aumentando a penetração de antibióticos (Helander *et al.* 1998). A interferência com os sistemas enzimáticos das bactérias também pode ser um potencial mecanismo de ação (Wendakoon & Sakaguchi 1995). Estes mecanismos de ação podem ser obtidos pela combinação de antibióticos com extrato em concentração sub-inibitória, aplicados diretamente ao meio de cultura (Coutinho *et al.* 2010). Esta estratégia refere-se à utilização de plantas e drogas em uma abordagem usando mono ou multi-combinações de extrato, que podem afetar não somente um único alvo, mas vários alvos, onde os diferentes componentes terapêuticos colaboram de uma forma sinérgica agonista. Esta abordagem não é só para combinações de extratos; combinações entre produtos naturais ou extratos e produtos sintéticos ou antibióticos também são possíveis (Wagner & Ulrich 2009).

As tabelas 2, 3, 4 e 5 mostram a CIM do extrato e a potencialização do efeito em combinação com os antimicrobianos. O extrato polar etanólico e o apolar hexânico obtiveram o mesmo resultado ≥ 1024 µg/mL, na concentração inibitória mínima, tanto para a atividade antifúngica como para a atividade antibacteriana. Na atividade moduladora nas bactérias, foi observado resultado sinérgico com todos os antibióticos testados. Em *S. aureus*, foi verificada a redução da concentração inibitória mínima de duas a seis vezes em relação ao controle com o antibiótico sozinho, portanto, houve sinergismo das drogas com os dois tipos de extratos testados. Já para *E. coli* não foi verificada atividade moduladora ou antagonista com todos os antibióticos testados, sendo o mesmo observado com a bactéria *P. aeruginosa*. Na atividade moduladora dos antifúngicos, presenciou-se sinergismo apenas em *C. krusei* com benzoilmetronidazol tanto no extrato hexânico como no etanólico, com uma diferença de mais de dois pontos de concentração inibitória. Nas demais leveduras não foram observadas

Tabela 2. Atividade moduladora de *Costus cf. arabicus* contra as bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* com o extrato etanólico (concentrações que variam de 5000 µg/mL a 2,5 µg/mL, para o antimicrobiano, e 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL, para o extrato). Abreviaturas: CIM, Concentração inibitória mínima; +EERC, Extrato etanólico de raiz de *Costus arabicus* em concentração sub-inibitória (CIM/8).

Extrato/antibiótico	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>Paerug</i>	
	só	+EERC	só	+EERC	Só	+EERC
Valor da CIM do EERC	≥1024	-	≥1024	-	≥1024	-
CIM da Gentamicina	2,44	2,44	312,5	4,88	1250	1250
CIM da Amicacina	9,76	9,76	156,2	19,53	625	625
CIM da Neomicina	9,76	9,76	78,12	78,125	625	625

Tabela 3. Atividade moduladora de *Costus cf. arabicus* contra as bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, com o extrato hexânico (concentrações que variam de 5000 µg/mL a 2,5 µg/mL, para o antimicrobiano, e 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL, para o extrato). Abreviaturas: CIM, Concentração inibitória mínima; +EHRC, Extrato Hexânico de raiz de *Costus arabicus* em concentração sub-inibitória (CIM/8).

Extrato/antibiótico	<i>E. coli</i>		<i>S. aureus</i>		<i>Paerug</i>	
	só	+EHRC	só	+EHRC	só	+EHRC
Valor da CIM do EHRC	≥1024	-	≥1024	-	≥1024	-
CIM da Gentamicina	2,44	2,44	312,5	9,76	1250	1250
CIM da Amicacina	9,76	9,76	156,2	9,76	625	625
CIM da Neomicina	9,76	9,76	78,12	19,53	625	625

Tabela 4. Atividade moduladora do extrato etanólico de *Costus cf. arabicus* contra os fungos *C. albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis* (concentrações variando de 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL, tanto para os antifúngicos como para os extratos). Abreviaturas: CIM, Concentração inibitória mínima; +EERC, Extrato etanólico de raiz de *Costus arabicus* em concentração sub-inibitória (CIM/8).

Extrato/antifúngico	<i>C. albicans</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	só	+EERC	só	+EERC	só	+EERC
Valor da CIM do EERC	≥1024	-	≥1024	-	≥1024	-
CIM da Anfotericina b	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024
CIM do Mebendazol	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024
CIM da Nistatina	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024
CIM do Polibiotic	≥1024	≥1024	≥1024	128	≥1024	≥1024

Tabela 5. Atividade moduladora do extrato hexânico de *Costus cf. arabicus* contra os fungos *C. albicans*, *C. krusei* e *C. tropicalis* (concentrações variando de 1024 µg/mL a 0,5 µg/mL, tanto para os antifúngicos como para os extratos). Abreviaturas: CIM, Concentração inibitória mínima; +EHRC, Extrato Hexânico de raiz de *Costus arabicus* em concentração sub-inibitória (CIM/8).

Extrato/antifúngico	<i>C. albicans</i>		<i>C. krusei</i>		<i>C. tropicalis</i>	
	só	+EHRC	só	+EHRC	só	+EHRC
Valor da CIM do EHRC	≥1024	-	≥1024	-	≥1024	-
CIM da Anfotericina b	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024
CIM do Mebendazol	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024
CIM da Nistatina	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024	≥1024
CIM do Polibiotic	≥1024	≥1024	≥1024	128	≥1024	≥1024

atividades moduladoras.

Os resultados de CIM desse trabalho foram semelhantes aos de Mothana et al. (2009), com CIM maior que 1000 µg/mL com o extrato metanólico de folhas de *Costus cf. arabicus*. Há relatos da atividade antibacteriana do extrato metanólico de folhas de *Costus cf. arabicus* por difusão em ágar contra *S. aureus* ATCC 6538 e *Bacillus subtilis* ATCC 6059, apresentando halos de inibição de 10mm, 8mm, 12mm respectivamente. Também há relatos da ausência da atividade por difusão em ágar contra *E. coli* ATCC 11229, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *C. maltosa* SBUG 700 (Mothana et al. 2009). Esse resultado corrobora com os resultados obtidos no presente trabalho, mostrando melhores resultados contra as bactérias Gram-positivas.

Estudos sobre a atividade antibacteriana e moduladora do extrato etanólico de folhas e caule de *Costus cf.*

arabicus foram realizados por Cunha et al. (2011), onde verificou-se a concentração inibitória mínima (CIM) de ≥1024 µg/mL para ambos os extratos, com as duas linhagens. Foi verificada modulação com os antimicrobianos aminoglicosídeos: canamicina, amicacina, gentamicina e neomicina, variando de duas a quatro vezes a CIM, contra *E. coli*. No teste contra *S. aureus*, verificou-se apenas atividade nos extratos do caule, modulando os antimicrobianos amicacina e neomicina.

No extrato metanólico do caule de *Costus cf. arabicus*, Cunha et al. (2012) verificaram concentração inibitória mínima (CIM) de ≥1024 µg/mL em *E. coli* e *S. aureus*. No teste de extrato metanólico da folha de *Costus cf. arabicus*, encontraram CIM de 512 µg/mL para *E. coli* e ≥1024 µg/mL para *S. aureus*. Na atividade antibacteriana e moduladora de antimicrobianos, verificou-se redução da CIM de duas a quatro vezes em

E. coli, com os antimicrobianos aminoglicosídeos: canamicina, amicacina, gentamicina e neomicina. Em *S. aureus* ocorreu modulação somente com canamicina. Entretanto no teste com extrato metanólico da folha de *Costus cf. arabicus*, foi verificada redução da CIM de duas a quatro vezes em *E. coli*, com os antimicrobianos aminoglicosídeos: canamicina, gentamicina e neomicina. Não houve modulação em *Staphylococcus aureus*, exceto com a canamicina.

Não há relatos da atividade antibacteriana de *Costus cf. arabicus* contra *P. aeruginosa* pelo método de microdiluição em caldo, nem moduladora de antimicrobianos, como também não há da atividade antifúngica e moduladora de antifúngicos do mesmo.

CONCLUSÃO

A raiz de *Costus cf. arabicus* mostrou ser uma via alternativa na busca de compostos que potencializam ação de drogas antimicrobianas, de modo que quando testada com as bactérias Gram-positivas, observou-se sinergismo em combinação com as drogas, assim como também foi observado com uma das linhagens fúngicas testadas. Portanto, a raiz de *Costus cf. arabicus* apresenta-se como um agente modulador da atividade antimicrobiana, sendo um produto natural que pode representar uma alternativa interessante nos esforços para combater doenças infecciosas como a candidíase e demais patologias causadas por bactérias resistentes aos antibióticos atuais.

REFERÊNCIAS

- BURT, S. 2004. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods a review. *International Journal of Food Microbiology*, 94: 223-253.
- COUTINHO, H. D. M., CORDEIRO, L. D. & BRINGEL, K. P. 2005. Antibiotic resistance of pathogenic bacteria isolated from the population of Juazeiro do Norte - Ceará. *Revista Brasileira Ciências e Saúde*, 9: 127-138.
- COUTINHO, H. D. M., COSTA, J. G. M., SIQUEIRA, J. J. P. & LIMA, E. O. 2008. *In vitro* anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA strains. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 18: 670-675.
- COUTINHO, H. D. M., COSTA, J. G. M., LIMA, E. O., FALCÃO-SILVA, V. S. & SIQUEIRA, J. J. P. 2009. Herbal therapy associated with antibiotic therapy: potentiation of the antibiotic activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by *Turnera ulmifolia* L. *BMC Complementary Alternative Medicine*, 9:13.
- COUTINHO, H. D. M. 2009. Factors Influencing the Virulence of *Candida spp.* *West Indian Medical Journal*, 58: 160-163.
- COUTINHO, H. D. M., COSTA, J. G. M., LIMA, E. O. & SIQUEIRA-JR, J. P. 2010. Additive effects of *Hyptis martiusii* Benth with aminoglycosides against *Escherichia coli*. *Indian Journal of Medical Research*, 131: 106-108.
- CUNHA, F. A. B., MATIAS, E. F. F., BRITO, S. V., FERREIRA, F. S., BRAGA, J. M. A., COSTA, J. G. M. & COUTINHO, H. D. M. 2011. Antibacterial, Phototoxic, and Synergistic Activity of Ethanol Extracts from *cf. L.* *Journal of Medicinal Food*, 14: 964-968.
- CUNHA, F. A. B., MATIAS, E. F. F., BRITO, S. V., FERREIRA, F. S., BRAGA, J. M. A., COSTA, J. G. M. & COUTINHO, H. D. M. 2012. Phytochemical screening, antibacterial activity and in vitro interactions between *Costus cf. arabicus* L. with UV-A and aminoglycosides. *Natural Product Research*, 26: 380-386.
- DAFERERA, D. J., ZIOGAS, B. N. & POLISSIOU, M. G. 2003. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium sp.* and *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis*. *Crop Protection*, 22: 39-44.
- DANCER, S. J. 2001. The problem with cephalosporins. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 48: 463-478.
- DIGNANI, M. C., SOLOMKIN, J. S. & ANAÏSSIE, E. 2003. *Candida*. in: Anaissie E, McGinnis MR, Pfaller MA. *Medical Mycology*, 1:195-239.
- FERREIRA, H. & ELIENE, R. P. 2010. *Pseudomonas aeruginosa*: Um alerta aos profissionais de saúde. *Revista Pan-americana Infectologia*, 12: 44-50.
- GEORGOPAPADAKOU, N. H. 2005. Infectious disease 2001: drug resistance, new drugs. *Drug Resistance Updates*, 5: 181-191.
- GIBBONS, S. 2004. Anti-staphylococcal plant natural products. *Natural Product Reports*, 21: 263-277.
- HELANDER, I. M., ALAKOM, I. H. L., LATVA, K. K., MATTILA, S. T., POL, I., SMID, E. J., GORRIS, L. G. M. & VON, W. A. 1998. Characterization of the Action of Selected Essential Oil Components on Gram-Negative Bacteria. *Journal Agricultural Food Chemistry*, 46: 3590-3595.
- HUGHES, C., MULLER, D., HACHER, J., GOEBEL, W. Genetics and pathogenic role of *Escherichia coli* haemolysin. 1982. *Toxicon*, 20: 247-252.
- JAVADPOUR, M. M., JUBAN, M. M., LO, W. C., BISHOP, S. M. & ALBERTY, J. B. 1996. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. *Journal Medicinal Chemistry*, 39(16): 3107-3113.
- KONOWALCHUK, J., DICKIE, N. S. & STAVRIC, V. S. 1977. Response to a cytotoxin of *Escherichia coli*. *Infection and immunity*, 18: 775-779.
- LANS, C., HARPER, T., GEORGES, K. & BRIDGEWATER, E. 2001. Medicinal and ethnoveterinary remedies of hunters in Trinidad. *Complementary Alternative Medicine*, 1: 10.
- MATIAS, E. F. F., SANTOS, K. K. A., ALMEIDA, T. S., COSTA, J. G. M. & COUTINHO, H. D. M. 2010. Atividade antibacteriana *In vitro* de *Croton campestris* A., *Ocimum gratissimum* L. e *Cordia verbenacea* DC. *Revista Brasileira de Biociências*, 8: 294-298.
- MOTHANA, R. A. A., GRUENERT, R., BEDNARSKI, P. J. & LINDEQUIST, U. 2009. Evaluation of the in vitro anticancer, antimicrobial and antioxidant activities of some Yemeni plants used in folk medicine. *Pharmazie*, 64: 260-268.
- MOSIHUZZAMAN, M., NAHAR, N., ALI, L., ROKEYA, B., KHAN, A. K., NUR-E-ALAM, M. & NANDI, R. P. 1994. Hypoglycemic effects of three plants from eastern Himalayan belt. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 26(3): 127-138.
- NOSTRO, A., BLANCO, A. R., CANNATELLI, M. A., ENEA, V., FLAMINI, G. & MORELLI, I. 2004. Susceptibility of methicillin-resistant staphylococci to oregano essential oil, carvacrol and thymol. *FEMS Microbiology Letters*, 230: 191-195.
- NCCLS. 2003. *Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically*. Approved standard, 6th ed, NCCLS document M7-A6. Wayne: NCCLS.
- NICOLSON, K., EVANS, G. & OTOOLE P. W. Potentiation of methicillin activity against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by diterpenes. 1999. *FEMS Microbiology Letters*, 179: 233-239.
- SALVAGNINI, L. E., OLIVEIRA J. R. S., SANTOS, L. E., MOREIRA, R. R. D. & PIETRO, R. C. L. R. 2008. Evaluation of the antibacterial activity of *Myrtus communis* L. (Myrtaceae) leaves. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 18: 241-244.
- SCOTLAND, S. M., DAY, N. P., WILLSHAW, G. A. & ROWE, B. 1980. Cytotoxic enteropathogenic *Escherichia coli*. *Lancet*, 1: 90.

- SIMÕES, C. C., ARAUJO, D. B. & ARAÚJO, R. P. C. 2008. Study, *in vitro* and *ex vivo*, of the action of different concentrations of propolis extracts against microorganisms present in human saliva. *Revista Brasileira Farmacognosia*, 18: 84-89.
- SPECHT, C. D., KRESS, W. J., STEVENSON, D. W. & DESALLE, R. 2001. A molecular phylogeny of Costaceae (Zingiberales). *Molecular Phylogenetics and Evolution*, 21: 333-345.
- VERHOEFF, J., BEAUJEAN, D., VLOK, H., BAARS, A., MEYLER, A. & WERKWN, V. D. C. 1999. A Dutch approach to methicillin-resistance *Staphylococcus aureus*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 18: 461-486.
- WENDAKOON, C. & SAKAGUCHI, M. 1995. Inhibition of amino acid de carboxylase activity of *Enterobacter aerogenes* by active components in spices. *Journal Food Products*, 58: 280-283.
- WAGNER, H. & ULRICH, M. G. 2009. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*, 16: 97-110.