



Atividade antimicrobiana “in vitro” e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes e produtos sintéticos sobre bactérias e fungos leveduriformes

Rossana M. Pessoa Antunes¹, Edeltrudes O. Lima^{2*}, Maria S.V. Pereira³, Celso A. Camara⁴, Thúlio A. Arruda¹, Raissa M. Ramalho Catão¹, Ticiano P. Barbosa⁵, Xirley P. Nunes⁵, Celidarque S. Dias⁵, Tânia M. Sarmiento Silva⁶

¹Departamento de Farmácia, Universidade Estadual da Paraíba, Campus Universitário, 58100-000, Campina Grande, Paraíba, Brasil,

²Departamento de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal da Paraíba, Campus Universitário, 58051-970, João Pessoa, Paraíba, Brasil,

³Laboratório de Genética, Universidade Federal da Paraíba, Campus Universitário, 58051-970, João Pessoa, Paraíba, Brasil,

⁴Departamento de Química, Universidade Rural de Pernambuco, Dois Irmãos, 52171-900, Recife, Pernambuco, Brasil,

⁵Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, Campus Universitário, 58051-970, João Pessoa, Paraíba, Brasil,

⁶Instituto Multidisciplinar de Saúde, Campus Avançado Anísio Teixeira, Universidade Federal da Bahia, 45055-090, Vitória da Conquista, Bahia, Brasil

RESUMO: Diante da problemática da resistência microbiana as pesquisas apontam para o uso de novos antibióticos que sejam eficazes ante os patógenos emergentes. Este trabalho objetiva testar frente a bactérias gram-positivas (*Staphylococcus aureus*), bactérias gram-negativas (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) e fungos leveduriformes (*Candida albicans*), a atividade antimicrobiana e a concentração inibitória mínima (CIM) de fitoconstituintes de *Ocotea duckei* Vattimo, do lapachol, seus derivados semi-sintéticos, α -lapachona, β -nor-lapachona, β -lapachona, α -nor-lapachona, β -3-iodo-lapachona e α -3-iodo-lapachona, assim como 07 derivados nitrogenados obtidos a partir do lapachol por semi-síntese e de imidas cíclicas similares ao alcalóide filantimida. Os resultados obtidos estimulam o aprofundamento dos estudos para algumas dessas substâncias a exemplo do lapachol e seus análogos que demonstraram atividade antimicrobiana, de modo que os produtos que se apresentaram ativos para *S. aureus*, foram lapachol e o extrato etanólico de *Ocotea duckei*, para *E. coli* foi a iangambina e para a *Candida albicans* foram as imidas. As demais substâncias não apresentaram atividade antimicrobiana para as cepas testadas.

Unitermos: Atividade antimicrobiana, fitoconstituintes, produtos de síntese, iangambina, lapachol, bactérias, leveduras.

ABSTRACT: “In vitro antimicrobial activity and determination of the minimum inhibitory concentration (MIC) of natural and synthetic compounds against bacteria and leveduriform fungi”. Regarding the problem of microbial resistance, the researches point to the use of new antibiotic which can be active against the emergent pathogens. This work aims to test the activity against Gram-positive bacteria (*Staphylococcus aureus*), Gram-negative bacteria (*Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*) and leveduriform fungi (*Candida albicans*), and also the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) of the constituent of *Ocotea duckei* Vattimo, lapachol and its synthetic derivatives α -lapachone, β -nor-lapachone, β -lapachone, α -nor-lapachone, β -3-iodin-lapachone and α -3-iodin-lapachone, as well as seven nitrogenated derivatives of lapachol obtained through semi synthesis. The achieved results stimulate the deepening of the studies for some of theses substances such as lapachol and its analogous which demonstrated antimicrobial activity. The substances which were active against *S. aureus*, were lapachol and the ethanolic extract of *Ocotea duckei* Vattimo, against *Escherichia coli* iangambin and against *C. albicans* the imides. The other substances did not show any activity against the tested bacteria.

Keywords: Antimicrobial activity, phytoconstituents, synthetic substances, yangambin, lapachol, bacteria, yeast.

INTRODUÇÃO

O uso constante de antibióticos tem provocado uma série de problemas dentre os quais se destacam o desequilíbrio da ecologia humana e a resistência microbiana, fazendo com que se busquem novos antibióticos que sejam eficazes, abrindo caminhos para a evolução das pesquisas, pois o desenvolvimento de qualquer novo antimicrobiano vem acompanhado pela resistência dos microrganismos. A emergência de patógenos resistentes é uma ameaça a esses avanços (Moellering Jr 2000).

Esta vertente na pesquisa de novos compostos com ação antimicrobiana tem levado a comunidade científica a investigar a corrida medicamento x microrganismos, pois desde o início dos anos 80 o número de antimicrobianos em fase de desenvolvimento diminuiu consideravelmente enquanto que a resistência dos microrganismos aos mesmos tem crescido de forma imensurável, porque eles estão cada vez mais desenvolvendo uma série de novos mecanismos de resistência (File Jr 2000). O estudo da resistência bacteriana, geralmente é baseado em microrganismos de importância epidemiológica, tais como *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e fungos leveduriformes, responsáveis por diferentes processos etiológicos tanto em pacientes imunocompetentes quanto em pacientes imunodeprimidos (Michelin et al., 316; Oliveira et al., 2006; Lima et al., 2006a; Lima et al., 2006b).

Neste contexto, esta investigação objetiva submeter à análise da atividade antimicrobiana, adotando para realização do screening o método de difusão em placas de Mueller-Hinton (para bactérias) e de agar Sabouraud (para fungos), tomando-se como referencial, o método de difusão em agar, segundo Bauer et al. (1966), bem como sua concentração inibitória mínima (CIM).

Dentre as substâncias utilizadas estão o extrato etanólico bruto de *Ocotea duckei* Vattimo, seus lignóides totais e seu composto majoritário, a iangambina (Figura 1), uma lignana furofurânica com potencial atividades biológicas (Castro-Faria-Neto et al., 1995a,b; Morais et al., 1996; Ribeiro et al., 1996; Tibiriçá et al., 1996; Herbert et al., 1997; Serra et al., 1997; Morais et al., 1998a,b; Barbosa-Filho et al., 1999; Morais et al., 1999Araújo et al., 2001; Marques et al., 2003; Sousa et al., 2005). De *O. duckei* também foram isolados vários alcalóides com atividades biológicas (Morais et al., 1998b; Silva et al., 2002; Dias et al., 2003).

O lapachol é uma hidroxinaftoquinona substituída, 2-hidroxi-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenodiona, descoberto e estudado desde o século passado, e isolado pela primeira vez do lenho da árvore argentina "Lapacho" *Tabebuia avellanedae*, Lar. (Bignoniaceae). Posteriormente o lapachol também foi encontrado em várias outras espécies como, por exemplo, no pau-d'arco-roxo (*Tabebuia* sp) (Fonseca et al., 2003). Neste trabalho estudamos o lapachol e seus

derivados semi-sintéticos: α -lapachona, β -nor-lapachona, β -lapachona, α -nor-lapachona (Barbosa, 2006), 3-iodo- β -lapachona, 3-iodo- α -lapachona (Barbosa-Filho et al, 2006), assim como os derivados nitrogenados obtidos por semi-síntese, 2-amino-1,4-naftalenodiona (L-01), 2-(2,2-dimetoxietilamino)-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenodiona (L-02), 1-(2,2-dimetoxi-etil)-2,2-dimetil-1,2-diidro-benzo[g]quinolina-5,10-diona (L-03), 1-benzil-2,2-dimetil-1,2-diidro-benzo[g]quinolina-5,10-diona (L-04), 2-(2-hidroxietilamino)-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenodiona (L-05), 4-(1-hidroxi-1-metil-etil)-4,5-diidro-1H-nafto[2,3-b]azepina-6,11-diona (L-06), N-[1,4-diidro-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-dioxo-2-naftalenil]-glicina (L-07), 2-amino-3-(3-metil-2-butenil)-1,4-naftalenodiona (L-08) (Figura 2) (Camara et al., 2001; Camara et al., 2002; Barbosa et al., 2005; Silva et al., 2005), e as imidas cíclicas que são substâncias similares ao alcalóide filantimida obtido de *Phyllanthus sellowianus* (Euphorbiaceae) com importante atividade biológica (Figura 3) (Lima et al., 1999).

MATERIAL E MÉTODOS

Material

Neste trabalho foi utilizado o extrato etanólico bruto obtido das cascas do caule e folhas de *Ocotea duckei* Vattimo, a fração de lignóides totais e o composto purificado iangambina (Figura 1), gentilmente cedidos pelo Prof. J.M. Barbosa Filho, obtidos de acordo com o procedimento descrito por Barbosa-Filho et al (1999). Uma exsicata da espécie encontra-se depositada no Herbário Lauro Pires Xavier - DSE/UFPB - sob nº: 4.309.

O lapachol e todos os seus derivados (Figura 2) foram gentilmente cedidos pelo Prof. Celso Amorim Camara conforme procedimentos descritos na literatura (Barbosa, 2006; Barbosa-Filho et al, 2006; Camara et al., 2001; Camara et al., 2002; Barbosa et al., 2005; Silva et al., 2005).

As imidas cíclicas foram gentilmente cedidas pelo Prof. Valdir Cechinel-Filho, obtidas de acordo com o procedimento descrito por Lima et al (1999).

Além das substâncias em teste também foram utilizadas o DMSO (dimetilsulfóxido), o Tween 80 e água destilada estéril. Os meios de cultura utilizados foram Agar Mueller-Hinton (Difco), Agar Sabouraud (Difco) e caldo BHI (Difco).

Os microrganismos utilizados foram: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Candida albicans* ATCC 76645, além de 14 cepas de *E. coli*, 11 cepas de *S. aureus* de origem humana e 07 cepas de fungos leveduriformes da coleção do Laboratório de Micologia da UFPB e 01 cepa de *S. aureus* resistente-meticilin (MRSA) do laboratório de genética do CCEN/UFPB.

Tabela 1. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Ocotea duckei* Vattimo, lignóides totais e iangambina sobre *Staphylococcus aureus*.

Bactérias	Produtos testados / concentração / tamanho do halo (mm)		
	<i>O. duckei</i> Extrato bruto (200 µg/mL)	Lignóides totais (200 µg/mL)	Iangambina (200 µg/mL)
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	0	0	0
<i>S. aureus</i> 1	0	0	0
<i>S. aureus</i> 2	9	0	0
<i>S. aureus</i> 8	9	0	0
<i>S. aureus</i> 16	10	0	0
<i>S. aureus</i> 20	7	0	0
<i>S. aureus</i> 21	7	0	0
<i>S. aureus</i> 31DD	0	0	0
<i>S. aureus</i> 28	0	0	0
<i>S. aureus</i> DB	0	0	0
<i>S. aureus</i> DC	0	0	0
<i>S. aureus</i> 27C	7	0	0
Nº e (%) de cepas sensíveis	6(50%)	0(0%)	0(0%)

Legenda: (0) Não apresentou halo de inibição de crescimento bacteriano

Tabela 2. Avaliação da atividade antimicrobiana de *Ocotea duckei*, lignóides totais e iangambina sobre *Escherichia coli*.

Bactérias	Produtos testados / concentração / tamanho do halo (mm)		
	<i>O. duckei</i> Extrato bruto (200 µg/mL)	Lignóides totais (200 µg/mL)	Iangambina (200 µg/mL)
<i>E. coli</i> ATCC 25925	0	0	7
<i>E. coli</i> 02	0	0	7
<i>E. coli</i> 03	0	0	7
<i>E. coli</i> 04	0	0	7
<i>E. coli</i> 05	0	0	8
<i>E. coli</i> 06	0	0	7
<i>E. coli</i> 07	0	0	8
<i>E. coli</i> 08	0	0	8
<i>E. coli</i> 09	0	0	8
<i>E. coli</i> 13	0	0	7
<i>E. coli</i> 11	0	0	7
<i>E. coli</i> 10	0	0	7
<i>E. coli</i> 14	0	0	8
<i>E. coli</i> 15	0	0	8
<i>E. coli</i> 16	0	0	7
Nº e (%) de cepas sensíveis	0(0%)	0(0%)	15(100%)

Legenda: (0) Não apresentou halo de inibição de crescimento bacteriano

Métodos

Método de difusão em placas com meio sólido Mueller-Hinton (para bactérias) e Agar Sabouraud (para fungos). Tomando-se como referencial, o método de difusão em agar, segundo Bauer et al. (1966) e as recomendações do National Committee for Clinical Laboratory Standart (NCCLS, 2002).

Concentração Inibitória Mínima (CIM) – Os testes foram realizados segundo as normas do NCCLS (2002).

Inóculo – Os microrganismos foram inoculados em caldo BHI e incubados a 37 °C/24h, a fim de se obter uma turvação equivalente a 0,5 de McFarland.

Semeio – O inóculo microbiano foi semeado, na superfície das placas de Agar Mueller Hinton e/ou Agar Sabouraud, com auxílio de swabs estéreis. Em seguida foram realizadas perfurações de 6 mm de diâmetro

A avaliação da atividade antimicrobiana foi realizada observando-se a formação de halos de inibição ao redor das cavidades padronizadas. O volume de distribuição do meio de cultura nas placas de Petri, 90 x

15 mm, corresponde a 20 mL. Foram depositados 50 µL do produto em teste em cada cavidade. A CIM representa a mais alta diluição da substância em teste que conseguiu inibir o crescimento dos microrganismos.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 apresenta o comportamento das cepas de *S. aureus* testadas frente ao extrato etanólico bruto de *Ocotea duckei* Vattimo, seus lignóides totais e iangambina pura, em função do tamanho do halo de inibição de crescimento. Nesse estudo, foi considerado, produto ativo, aquele com atividade antimicrobiana, apenas pela presença de halo de inibição de crescimento, independentemente do seu tamanho. Todos os produtos foram testados na concentração de 200 µg/mL. De acordo com os resultados obtidos verificou-se que o extrato bruto de *O. duckei* foi o único produto que apresentou atividade sobre 6 (50%) das cepas de *S. aureus* ensaiadas apresentando halos de inibição de crescimento que variaram de 7 a 10 mm de diâmetro.

A Tabela 2 apresenta o comportamento desses mesmos produtos, frente a cepas de *E. coli*, observando-se que a iangambina foi o único produto do grupo estudado, que apresentou halo de inibição de crescimento para 15 (100%) das cepas testadas. Os lignóides totais, não apresentaram atividade antimicrobiana para nenhuma das cepas de *S. aureus* nem de *E. coli* testadas.

A Tabela 3 apresenta os resultados da avaliação da atividade antimicrobiana do lapachol e seus análogos. Esses produtos foram avaliados frente a *Candida albicans* ATCC 76645 e a 10 outras cepas de *Candida* provenientes de pacientes ambulatoriais (coleção do Laboratório de Micologia da UFPB). Esses produtos também foram testados frente às cepas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, usadas rotineiramente como padrão em estudos de atividade antimicrobiana, de acordo com o NCCLS (2002).

Os resultados demonstraram que o lapachol e seus análogos foram mais ativos para *S. aureus* ATCC 25923 e *P. aeruginosa* ATCC 27853.

A maioria das substâncias derivadas do lapachol mostrou potencial antimicrobiano diante das cepas testadas, excetuando-se as leveduras.

Para os derivados nitrogenados obtidos a partir do lapachol, observou-se halos de inibição de crescimento apenas para L-04 (12 mm) e para L-08 (15 mm), frente a *S. aureus* ATCC 25923. As demais substâncias desse grupo não apresentaram atividade antimicrobiana para nenhuma das cepas testadas.

Em relação às leveduras, apenas o β-norlapachona e o β-lapachona apresentaram halo de inibição de crescimento de 13 mm e 10 mm, respectivamente, evidenciando atividade antifúngica frente a uma cepa de *Saccharomyces cerevisiae*.

Nos testes com as imidas, observou-se que houve

uma predominância na formação de halos de inibição de crescimento para os fungos leveduriformes exceto para as imidas 422, 424, 425, e 426. Não se observou o mesmo comportamento para as cepas bacterianas, levando a crer que essas substâncias têm ação antifúngica e não antibacteriana como mostra a Tabela 4.

Observa-se que houve uma predominância na formação de halos de inibição de crescimento para fungos leveduriformes. Não se observa o mesmo comportamento para as cepas bacterianas. Testes posteriores, com maior número de microrganismos podem confirmar esta tendência na atividade antimicrobiana das imidas.

Em relação à avaliação da concentração inibitória mínima (CIM), foram utilizadas apenas as substâncias mais ativas, que foram testadas frente a *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, cepas recomendadas pelo NCCLS (2002), quando se avalia o perfil de atividade de antibióticos. Incluiu-se também uma cepa de *S. aureus* multirresistente (*S. aureus* 171c MRSA) de origem humana, doada pelo Laboratório de Genética do CCEN/UFPB.

Em relação aos produtos derivados nitrogenados obtidos a partir do lapachol por semi-síntese, apenas o L-08 apresentou atividade antimicrobiana, sendo esta limitada aos *S. aureus*. A CIM deste produto foi de 50 µg/mL. A iangambina, apresentou discreto halo (7 mm) apenas na concentração de 200 µg/mL para a cepa de *E. coli* ATCC. Este resultado deve ser melhor investigado, incluindo-se outras cepas de *E. coli* (origem humana), além das cepas cujos testes não foram realizados. (Tabela 5).

Observou-se que as substâncias lapachol, α-lapachona, β-lapachona e α-I-lapachona tiveram CIM de 100 µg/mL para as cepas analisadas, excetuando a *E. coli*. A concentração de 50 µg/mL pode ser considerada como a CIM para os produtos β-lapachona, α-lapachona e β-I-lapachona, quando estudados apenas para *S. aureus*.

É importante ressaltar que o produto β-norlapachona apresentou a menor CIM (50 µg/mL) para todos os microrganismos testados, exceto a *E. coli*. Provavelmente esse produto derivado do lapachol pode ser o mais eficaz da série.

CONCLUSÃO

De acordo com estes resultados pode-se afirmar que existe a necessidade de se padronizar e aprofundar as técnicas de determinação de atividade antimicrobiana, de novas substâncias.

É importante lembrar que outras metodologias podem ser utilizadas, com o intuito de corroborar e assegurar estes resultados.

Pode-se dizer, no entanto, que o lapachol e seus derivados possuem atividade antibacteriana e as imidas possuem atividade antifúngica.

A β-norlapachona pode ser o produto de

Tabela 3. Avaliação da atividade antimicrobiana do Lapachol, seus análogos e produtos obtidos por síntese, frente a microrganismos de origem ambulatorial e cepas ATCC

Microrganismos	Derivados nitrogenados do lapachol (200 µg/mL) (Zonas de inibição (mm de diâmetro))							Lapachol e análogos (200 µg/mL) (Zonas de inibição (mm de diâmetro))						
	L-01	L-03	L-04	L-05	L-06	L-07	L-08	Lapachol	α-lapachona	β-nor-lapachona	β-lapachona	α-nor-lapachona	β-lapachona	α-lapachona
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	-	-	-	-	-	11	16	19	14	-	12	13
<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. aureus</i> ATCC 25923	-	-	12	-	-	-	15	11	18	20	19	13	20	16
<i>C. albicans</i> ATCC 76645	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i> LM 300	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i> 556	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. grill</i> LM 06	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. parapsi</i> LM 1D	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. stella</i> LM 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. stella</i> LM13	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicale</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. tropicale</i> LM 124	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<i>S. cerevisiae</i>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	10	-	-	-

Legenda: (-) Não apresentou halo de inibição de crescimento.

Tabela 4. Avaliação da atividade antimicrobiana de imidas frente a fungos leveduriformes e cepas ATCC.

Microrganismos	Produtos										
	Concentração de 200µg/ mL - Zonas de inibição (mm de diâmetro)										
	A02	A04	A26	A27	A28	422	423	424	425	426	
Leveduras	<i>S. cerevisiae</i>	15	20	15	20	22	-	13	-	-	-
	CG LM18	15	19	20	22	20	-	10	-	-	-
	Ca LM300	18	13	17	18	22	-	10	-	-	-
	Ca LM556	15	18	13	18	19	-	10	-	-	-
	Ca LM13	10	13	13	15	14	-	10	-	-	-
	Cs LM13	10	13	13	15	14	-	10	-	-	-
	CT LM 124	16	15	15	-	-	-	-	-	-	-
<i>C. albicans</i> ATCC 76645	15	15	14	13	22	19	-	11	-	-	
Bactérias	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
	<i>E. coli</i> ATCC 25922	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Legenda: (-) Não apresentou halo de inibição de crescimento.

Tabela 5. Avaliação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) de fitoconstituintes e de produtos obtidos por síntese

Produtos Testados CIM		Microrganismos testados/ Halos de inibição em mm			
		<i>S. aureus</i> ATCC 25923	<i>S. aureus</i> 171c (MRSA)	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	<i>E. coli</i> ATCC 95925
lapachol	200µg/mL	11	11	11	-
	100µg/mL	10	10	9	-
	50µg/mL	-	-	-	-
α-lapachona	200µg/mL	15	12	15	-
	100µg/mL	10	10	13	-
	50µg/mL	-	-	-	-
β-lapachona	200µg/mL	22	20	14	-
	100µg/mL	21	18	9	-
	50µg/mL	20	16	-	-
β-nor-lapachona	200µg/mL	25	20	20	-
	100µg/mL	24	16	18	-
	50µg/mL	15	14	11	-
α-nor-lapachona	200µg/mL	13	13	-	-
	100µg/mL	11	11	-	-
	50µg/mL	10	9	-	-
	200µg/mL	22	20	11	-
	100µg/mL	21	18	-	-
α-I-lapachona	200µg/mL	14	14	14	-
	100µg/mL	12	12	8	-
	50µg/mL	10	10	-	-
L-03	200µg/mL	-	-	-	-
	100µg/mL	-	-	-	-
	50µg/mL	-	-	-	-
L-04	200µg/mL	11	NR	-	-
	100µg/mL	-	NR	-	-
	50µg/mL	-	NR	-	-
L-08	200µg/mL	16	16	-	NR
	100µg/mL	15	15	-	NR
	50µg/mL	13	13	-	NR
Iangambina	200µg/mL	-	NR	NR	7
	100µg/mL	-	NR	NR	-
	50µg/mL	-	NR	NR	-

Legenda: (-) Não apresentou halo de inibição de crescimento; NR – teste não realizado.

maior potencial antimicrobiano da série em teste neste trabalho.

Diante do aprofundamento deste estudo estas substâncias podem se apresentar como agentes antimicrobianos em potencial.

REFERÊNCIAS

- Araújo CV, Barbosa-Filho JM, Cordeiro RS, Tibiriçá E 2001. Protective of yangambin on cardiovascular hyporeactivity to catecholamines in rats with endotoxin-induced shock. *N-S Arch Pharmacol* 363: 267-275.
- Barbosa TP 2006. *Derivados nitrogenados do norlapachol: síntese e atividade biológica*, Dissertação de Mestrado, LTF-UFPB, 152 pp.
- Barbosa TP, Câmara CA, Silva TMS, Martins RM, Vargas MD, Pinto AC 2005. New 1,2,3,4-tetrahydro-1-aza-antraquinones and 2-aminoalkyl compounds from norlapachol with molluscicidal activity. *Bioorg Med*

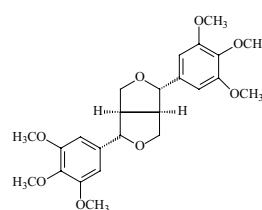


Figura 1. Iangambina de *Ocotea duckei*

Chem 13: 6464-6469.

- Barbosa-Filho JM, Vargas MRW, Silva IG, França LCSL, Moraes EVL, Cunha MS, Silva MFV, Souza MCO, Almeida RN, Agra MF 1999. *Ocotea duckei*: exceptional source of yangambin and other furofuran lignans. *An Acad Bras Cienc* 71: 231-238.
- Barbosa-Filho JM, Camara CA, Silva TMS, Giulietti AM, Botelho MP, Santos RR 2006. Processo de síntese da 3-iodo-alfa-lapachona e 3-iodo-beta-lapachona e usos como imunomodulador, antimicrobiano e

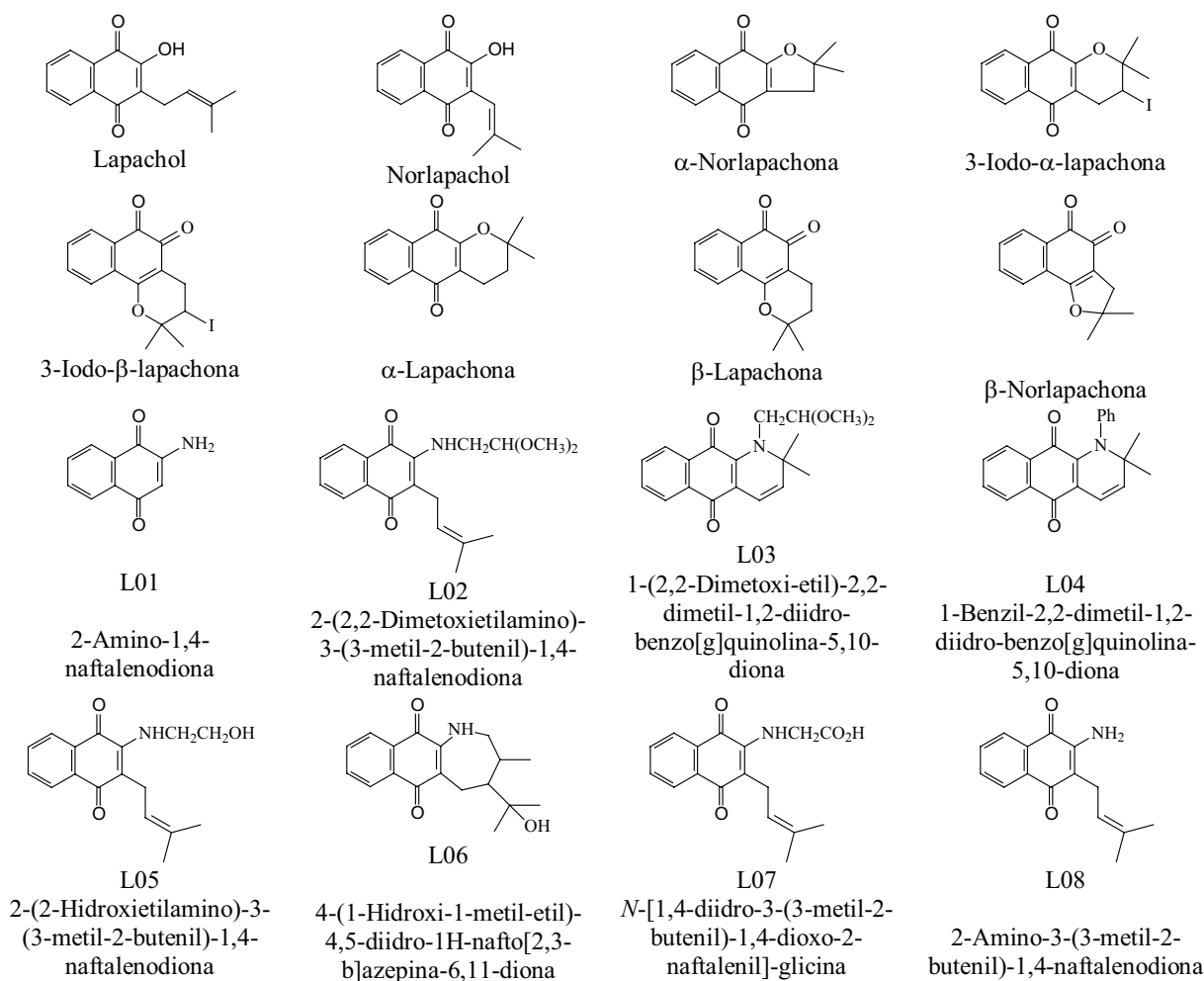


Figura 2. Estruturas químicas do lapachol e seus derivados

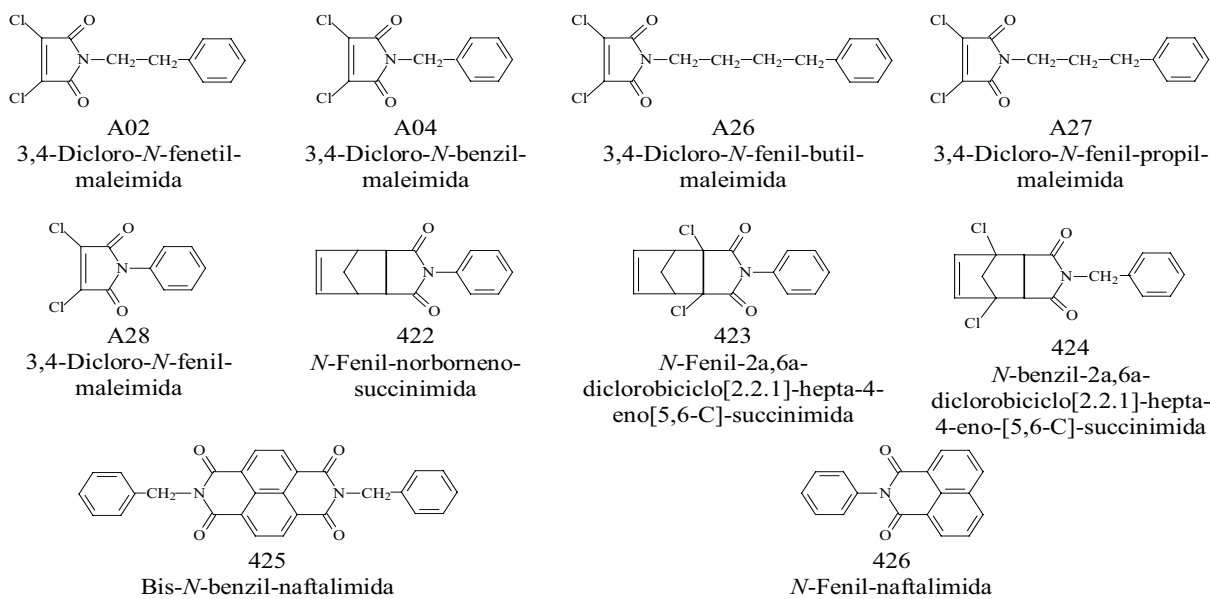


Figura 3. Estrutura química das imidas

- antiinflamatório. Depósito de patente publicado na Revista da Propriedade Industrial 1843, de 02/05/06, referente ao PI 0403686-7.
- Bauer AW, Kirby WMM, Sherris JC, Turck M 1966. Antibiotic susceptibility testing by a standardized single disc method. *Am J Clin Patol* 45: 493-96.
- Camara CA, Pinto AC, Vargas MD, Zuckermann-Schpector J 2002. Azepines from the intramolecular prins cyclization of an aminoderivative of lapachol. *Tetrahedron* 58: 6135-6140.
- Camara CA, Rosa MA, Pinto AC, Vargas, MD 2001. Secondary amines and unexpected 1-aza-anthraquinones from 2-methoxy-lapachol. *Tetrahedron* 57: 9569-9574.
- Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT, Cruz HN, Silva CLM, Violante FA, Barbosa-Filho JM, Thomas G, Martins MA, Tibiriçá EV, Noel F, Cordeiro RSB 1995a. Yangambin: a new naturally occurring platelet activating factor receptor antagonist: binding and in vitro functional studies. *Planta Med* 61: 101-105.
- Castro-Faria-Neto HC, Araújo CV, Moreira S, Bozza PT, Thomas G, Barbosa-Filho JM, Cordeiro RSB, Tibiriçá EV 1995b. Yangambin: a new naturally occurring platelet activating factor receptor antagonist: in vivo pharmacological studies. *Planta Med* 61: 106-112.
- Dias CS, Silva IG, Cunha EVL, Silva MS, Barbosa-Filho JM 2003. Isolamento e identificação de novos alcalóides de *Ocotea duckei* Vattimo (Lauraceae). *Rev Bras Farmacogn* 13(Supl): 62-63.
- File Jr TM 2000. Visão geral sobre resistência bacteriana nos anos 90. *Ple Chest* 2: 3-8.
- Fonseca SGC, Braga RMC, Santana DP 2003. Lapachol, química, farmacologia e métodos de dosagens. *Rev Bras Farm* 84: 9-16.
- Herbert JM, Castro-Faria-Neto HC, Barbosa-Filho JM, Cordeiro RSB, Tibiriçá E 1997. Pharmacological evidence for the putative existence of two different subtypes factor PAF receptors on platelets and leukocytes studies with yangambin. *J Lipid Mediators Cell Signal* 17: 1-14.
- Lima EO, Queiroz E, Andricopulo AD, Nunes RJ, Yunes RA, Corrêa R, Cechinel-Filho V 1999. Evaluation of antifungal activity of N-arylmaleimides and N-phenylalkyl-3,4-dichloromaleimides. *Bol Soc Chil Quim* 44: 185-189.
- Lima, IO, Oliveira RAG, Lima EO, Farias NMP, Souza EL 2006a. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. *Rev Bras Farmacogn* 16: 197-201.
- Lima MRF, Ximenes CPA, Luna JS, Sant'Ana AEG 2006b. The antibiotic activity of some Brazilian medicinal plants. *Rev Bras Farmacogn* 16: 300-306.
- Marques RCP, Medeiros RB, Dias CS, Barbosa-Filho JM, Agnez-Lima LF 2003. Evaluation of mutagenic potential of yangambin and of the hydroalcoholic extract of *Ocotea duckei* by the Ames test. *Mutat Res-Gen Tox En* 536: 117-120.
- Michelin DC, Moreschi PE, Lima AC, Nascimento GGF, Paganelli MO, Chaud MV 2005. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. *Rev Bras Farmacogn* 15: 316-320.
- Moellering Jr RC 2000. Novos desafios no campo das doenças infecciosas. In: *Patógenos emergentes nas doenças infecciosas: Relatório Especial Hospital Práctice. Euromédice*. Ed. Médicas.
- Morais ICSL, Pachú VI, Santos M, Barbosa-Filho JM 1996. New lignan from *Ocotea duckei*. *Fitoterapia* 67: 557.
- Morais ICSL, Pachú VI, Santos JM, Athayde-Filho PF, Almeida RN, Barbosa-Filho JM 1998a. (+)-4'-O-demethylepimagnolin A from *Ocotea duckei*. *Fitoterapia* 69: 91-92.
- Morais LCSL, Barbosa-Filho JM, Almeida RN 1998b. Central depressant effects of reticuline extracted from *Ocotea duckei* in rats and mice. *J Ethnopharmacol* 62: 57-61.
- Morais LCSL, Almeida RN, Cunha EVL, Silva MS, Barbosa-Filho JM, Gray AI 1999. Further lignanas from *Ocotea duckei*. *Pharm Biol* 37: 144-147.
- National Committee for Clinical Laboratory Standards, Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility testing; Twelfth informational supplement M100-512, vol. 22, nº 01., 2002. – NCCLS.
- Oliveira RAG, Lima EO, Vieira WL, Freire KRL, Trajano VN, Lima, IO, Souza EL, Toledo MS, Silva-Filho RN 2006. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. *Rev Bras Farmacogn* 16: 77-82.
- Ribeiro R, Carvalho FAS, Barbosa-Filho JM, Cordeiro RSB, Tibiriçá EV 1996. Protective of yangambin-a naturally occurring platelet activating factor (PAF) receptor antagonist on anaphylactic shock in rats. *Phytomedicine* 3: 249-256.
- Serra MF, Diaz BL, Barreto EO, Pereira APB, Lima MCR, Barbosa-Filho JM, Cordeiro RSB, Martins MA, Silva PMR 1997. Anti-allergic properties of natural PAF antagonist yangambin. *Planta Med* 63: 207-212.
- Silva IGS, Barbosa-Filho JM, Silva MS, Lacerda CDG, Cunha EVL 2002. Coclaurine from *Ocotea duckei*. *Biochem Syst Ecol* 30: 881-883.
- Silva TMS, Camara CA, Barbosa TP, Soares AZ, Cunha LC, Pinto AC, Vargas MD 2005. Molluscicidal activity of synthetic lapachol amino- and hydrogenated-derivatives. *Bioorg Med Chem* 13: 193-196.
- Sousa FCF, Lima VTM, Lacerda CDG, Barbosa-Filho JM, Viana GS 2005. Central nervous system activity of yangambin from *Ocotea duckei* Vattimo (Lauraceae) in mice. *Phytother Res* 19: 282-286.
- Tibiriçá EV, Mosquera K, Abreu M, Ribeiro R, Carvalho FAS, Barbosa-Filho JM, Cordeiro RSB 1996. Antagonistic effect of yangambin on platelet activating factor (PAF)-induced cardiovascular collapse. *Phytomedicine* 2: 235-242.