

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS DE RIBEIRÃO PRETO

Atividades biológicas de extratos de *Solanum paludosum*
Moric. obtidos por maceração e extração supercrítica

Silvia de Siqueira

Ribeirão Preto
2010

RESUMO

SIQUEIRA, S. **Atividades biológicas de extratos de *Solanum paludosum* Moric obtidos por maceração e extração supercrítica.** 2010. 129f. Dissertação (Mestrado). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Solanum paludosum Moric. popularmente conhecida como jurubeba roxa, é uma espécie arbustiva encontrada no Brasil, utilizada na medicina popular principalmente para tratar distúrbios do fígado. Embora alguns trabalhos tenham descrito o perfil fitoquímico de *S. paludosum*, não existem estudos, até o presente, avaliando as propriedades biológicas desta planta. Assim, dois procedimentos de extração, maceração e extração supercrítica foram utilizados para obter diferentes extratos desta planta. Estes extratos foram comparados no que diz respeito ao perfil cromatográfico dos seus compostos fenólicos e avaliados quanto a citotoxicidade contra duas linhagens de células de mamíferos e quanto a atividade antioxidante *in vitro* utilizando três sistemas: o método de DPPH[•], o sistema xantina/xantina oxidase/luminol e a atividade inibidora da peroxidação lipídica. Além disso, a possibilidade de utilizar extratos de *S. paludosum* como uma nova fonte de inibidores de bombas de efluxo contra cepas de *Staphylococcus aureus* foi investigada. A maceração e a SFE levaram a obtenção de três extratos com diferentes perfis cromatográficos: SP-EtOH_B, com uma composição química complexa, SP-SFE_{CO2}, enriquecido com flavonóides metoxilados, e SP-EtOH_M, contendo principalmente polifenóis polares. No que diz respeito à atividade citotóxica, SP-EtOH_B e SP-EtOH_M mostraram similar baixa toxicidade contra as células de fibroblasto, enquanto o SP-SFE_{CO2} foi mais citotóxico. A SP-EtOH_B apresentou o melhor efeito citotóxico contra células de melanoma. SP-SFE_{CO2} não demonstrou capacidade de reduzir o radical DPPH[•] enquanto que os extratos SP-EtOH_B e SP-EtOH_M foram altamente antioxidantes (CI₅₀ ≈ 19,3 µg/mL). Todos os extratos apresentaram atividade inibitória do sistema xantina/XOD/luminol de maneira dependente de concentração (28 % a 97% em 4,7 a 298,5 µg/mL). A inibição da peroxidação lipídica aumentou com o aumento das concentrações dos extratos sem diferença entre SP-SFE_{CO2} e SP-EtOH_M (CI₅₀ ≈ 56,76 µg/mL). Curiosamente, a maior potência anti lipoperoxidativa foi com relação ao extrato SP-EtOH_B (CI₅₀ ≈ 3,23 µg/mL), o que pode indicar um efeito sinérgico de compostos com mecanismos diferentes de ação antioxidante. Nenhum dos extratos testados apresentaram atividade antibacteriana. Por outro lado, todos os extratos apresentaram acentuada atividade moduladora nas cepas estudadas, principalmente a SP-SFE_{CO2}, que reduziu a CIM dos antibióticos em até oito vezes. Esta atividade pode estar relacionada com a elevada lipofilicidade de flavonóides polimetoxilados em SP-SFE_{CO2}, visto que a lipofilicidade é uma característica comum de diversos inibidores da bomba de efluxo. Em conclusão, os dois métodos de extração foram adequados para obter extratos com diferentes atividades biológicas de acordo com seu padrão de compostos fenólicos, o que contribui para aumentar o valor agregado de *Solanum paludosum* Moric.

Palavras-chaves: *Solanum paludosum* Moric.– processos extrativos – atividades biológicas.

ABSTRACT

SIQUEIRA, S. **Biological activities of extracts of *Solanum paludosum* Moric obtained by maceration and supercritical fluid extraction.** 2010. 129f. Dissertation (Master). Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2010.

Solanum paludosum Moric., popularly known as purple jurubeba, is a shrub found in Brazil, used in folk medicine mainly to treat liver disorders. Although some works have described the phytochemical profile of *S. paludosum*, there are no studies, until now, evaluating the biological properties of this plant. Thus, two procedures of extraction, maceration and supercritical fluid extraction, were used to obtain different extracts of this plant. These extracts were compared as regard the chromatographic profile of its phenolic compounds and evaluated for cytotoxicity against two mammalian cell lines and for *in vitro* antioxidant activity using three systems: the DPPH[•] method, the xanthine/xanthine oxidase/luminol assay and the lipid peroxidation inhibitory activity. Also, the possibility of using *S. paludosum* extracts as a new source of inhibitors of efflux pumps against *Staphylococcus aureus* strains has been investigated. The maceration and SFE led the obtaining of three extracts with distinct chromatographic profiles: SP-EtOH_{CRUDE}, with a complex chemical composition, SP-SFE_{CO2}, enriched with methoxylated flavonoids, and SP-EtOH_{MARC}, containing mainly polar polyphenols. As regard the cytotoxic activity, extracts SP-EtOH_{CRUDE} and SP-EtOH_{MARC} showed a similar low toxicity against fibroblast cells while the SP-SFE_{CO2} was more cytotoxic. The SP-EtOH_{CRUDE} presented the best cytotoxic effect against melanoma cells. SP-SFE_{CO2} showed no capacity to reduce the radical DPPH[•] while SP-EtOH_{CRUDE} and SP-EtOH_{MARC} were highly antioxidants (IC₅₀ ≈ 19,3 µg/mL). All extracts exhibited inhibitory activity of the xanthine/XOD/luminol system in a dose-dependent manner (28 % to 97 % at 4.7–298.5 µg/ml). The inhibition of lipid peroxidation increased with increasing concentrations of extracts, with no difference between SP-SFE_{CO2} and SP-EtOH_{MARC} (IC₅₀ ≈ 56.76 µg/ml). Interestingly, the highest anti-lipoperoxidative potency was with regard to SP-EtOH_{CRUDE} (IC₅₀ ≈ 3.23 µg/ml), which may indicate a synergistic effect of compounds with different mechanisms of antioxidant action. None of the extracts tested showed significant antibacterial activity. On the other hand, all extracts showed marked modulator activity in the studied strains, mainly the SP-SFE_{CO2} which reduced the MIC of antibiotics up to eight fold. This activity may be related to the high lipophilicity of polymethoxylated flavonoids in SP-SFE_{CO2}, since lipophilicity is a common feature of several efflux pump inhibitors. In conclusion, both methods of extraction were adequate for obtain extracts with different biological activities according to its pattern of phenolic compounds, contributing to increase the aggregate value of *Solanum paludosum* Moric.

Keywords: *Solanum paludosum* Moric. – processes of extraction - biological activities.

Introdução

1. INTRODUÇÃO

O Brasil tem a maior biodiversidade florística do planeta representando quase 20 % da flora mundial, abrigando mais de 56.000 espécies de plantas em uma área de 8.514.877 km², um patrimônio vegetal que representa aproximadamente 16,5 bilhões de genes (GIULIETTI et al., 2005; SANDES; BLASE, 2000). Para se ter uma idéia da magnitude da biodiversidade brasileira, em toda a América do Norte são estimadas 17.000 espécies existentes, na Europa cerca de 12.500 e, na África, entre 40.000 e 45.000 plantas (RANGEL, 2009).

Diante de tamanha biodiversidade, o Brasil deveria ocupar um lugar privilegiado dentro do contexto mundial de fitoterápicos. No entanto, segundo a Agência Paranaense de Propriedade Industrial (APPI, 2004), dos quase 14 bilhões de dólares movimentados ao ano pelo mercado mundial de medicamentos derivados de plantas, apenas 124 milhões de dólares/ano referem-se ao Brasil. Ressalta-se, por exemplo, o caso da Alemanha, que é responsável por 50 % do mercado europeu e mais de 20 % do mercado mundial de fitoterápicos o que corresponde a mais de US\$ 3 bilhões de dólares/ano. Mais de 80 % dos médicos alemães freqüentemente prescrevem fitomedicamentos já bem documentados cientificamente, sendo o Tebonin[®] (Dr. Schwabe's), à base de extrato de *ginkgo biloba*, o medicamento mais vendido no país (DIAMOND et al., 2000).

No Brasil, apenas 8 % das plantas foram estudadas quanto aos seus compostos bioativos e 1.100 espécies foram avaliadas com relação às suas propriedades medicinais e terapêuticas (GARCIA; SILVA; GILBERT, 1996). Assim, a utilização medicinal de plantas pela população brasileira se dá na forma de tinturas, xaropes, chás, extratos fluidos e secos e é usualmente baseada no conhecimento empírico de suas propriedades, transmitidas oralmente de geração a geração, não havendo comprovação científica de sua ação medicinal (AMOROZO, 1996). Até o presente, só um fitoterápico baseado na flora brasileira foi desenvolvido pela indústria farmacêutica nacional. Trata-se do Acheflan[®] (Laboratório Aché), uma pomada anti-inflamatória contendo óleo essencial de erva-baleeira (*Cordia verbenacea*) comercializada desde 2005. O Acheflan[®] levou sete anos e R\$ 15 milhões para ficar pronto e foi fruto

de uma parceria entre a iniciativa privada e a Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC) (BRANDÃO et al., 2006).







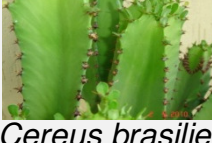



Além do Acheflan[®], há mais de 420 fitoterápicos registrados na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) provenientes de 60 plantas diferentes. No entanto, a maioria das espécies vegetais é originária de outros países, sendo 28 % asiática; 27 % européia; 25 % da América do Sul; 19 % da América do Norte e/ou Central; dentre outros lugares. Apenas dez plantas são nativas e esses medicamentos não foram desenvolvidos em território nacional (CARVALHO et al., 2008). As espécies brasileiras, seus nomes populares e o número de produtos registrados para cada planta estão indicados na Tabela 1.

Esses fitoterápicos, com exceção do guaco e da carqueja, têm seus usos unicamente justificados pela medicina popular, carecendo de estudos farmacológicos e toxicológicos que comprovem a segurança desses medicamentos.

Outro fato preocupante é que produtos derivados de plantas genuinamente brasileiras, como o açaí (*Euterpe oleracea*), copaíba (*Copaifera* sp), cupuaçu (*Theobroma grandiflorum*), bacuri (*Platonia insignis*), murici (*Byrsonima sericeae*) e camu-camu (*Myrciaria dubia*), entre outros, já foram patenteados no mercado internacional por indústrias estrangeiras (SHIVA, 2001; APPI, 2004).

Em estudo realizado por Moreira (2000), diversos bancos de patentes (*International Patent Classification, Patent Database of Brazil's National Industrial Property Institute e European Patent Office*) foram analisados quanto às solicitações de patentes ou patentes concedidas às plantas brasileiras, identificando o tipo de invenção envolvida (processo, produto e/ou uso) e quem eram os detentores das patentes. Como resultado foi identificado que 738 documentos eram de produtos, a maioria fitoterápicos, produzidos a partir de 186 plantas brasileiras, sendo 94,2% destes documentos, solicitações feitas por empresas estrangeiras; 89,3% dos pedidos foram para aplicações terapêuticas (principalmente para uso dermatológico) e 57,4% dos pedidos eram relacionados ao uso dos extratos ou ingredientes ativos na forma de composições farmacêuticas.

Tabela 1. Espécies brasileiras, nomes populares e o número de produtos registrados pela ANVISA.

Espécie vegetal	Nome popular	Nº de registros
 <i>Paullinia cupana</i>	guaraná	18
 <i>Maytenus ilicifolia</i>	espinheira santa	9
 <i>Amenopaegma arvense</i>	catuaba	7
 <i>Mikania glomerata</i>	guaco	6
 <i>Baccharis trimera</i>	carqueja	6
 <i>Pffafia glomerata</i>	ginseng brasileiro	1
 <i>Cereus brasilienis</i>	cactus	1
 <i>Mentha crispa</i>	hortelã	1
 <i>Schinus terebinthifolius</i>	aroeira	1
 <i>Cordia verbenacea</i>	erva-baleeira	1

Na maioria dos casos, essas patentes são obtidas por meio da ação conhecida como biopirataria. A biopirataria é caracterizada pelo contrabando de materiais biológicos e pela apropriação dos conhecimentos das populações tradicionais sem o consentimento das autoridades nacionais. O avanço dos processos em biotecnologia e a facilidade de se registrarem marcas e patentes em instituições internacionais têm estimulado a biopirataria e promovido uma verdadeira corrida em busca de recursos naturais patenteáveis (SHIVA, 2001; APPI, 2004; HATHAWAY, 2004).

Todos esses exemplos ilustram o potencial das plantas medicinais brasileiras e revela o quanto estas não vêm sendo adequadamente aproveitadas pelos próprios brasileiros ao longo do tempo.

Além disso, os fitoterápicos possuem uma série de vantagens (YUNES, PEDROSA, CECHINEL FILHO, 2001), destacando-se dentre elas:

- a) Menores custos de pesquisa e produção: enquanto o custo de desenvolvimento de um novo fármaco sintético é de 300 a 900 milhões de dólares o de um novo fitoterápico é bem menor.
- b) Efeitos sinérgicos, compostos diferentes exibindo efeitos similares.
- c) Associação de mecanismos em alvos moleculares diferentes.
- d) As plantas exibem uma alta diversidade estrutural e uma ampla variedade de efeitos biológicos possibilitando a descoberta de novos mecanismos biológicos, obtenção de novas moléculas ativas e estudo da relação estrutura-atividade.

Diante desse quadro, o governo federal aprovou a Política Nacional de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos, por meio do Decreto Presidencial Nº. 5.813, de 22 de junho de 2006, uma maneira de garantir à população o uso seguro e racional de plantas medicinais e fitoterápicos. Essa política objetiva a utilização sustentável de fitoterápicos desenvolvidos com segurança, eficácia e qualidade e a inserção de plantas medicinais, fitoterápicos e serviços relacionados à fitoterapia no Sistema Único de Saúde (SUS). Para facilitar essa prática, a ANVISA criou a lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado. Os produtos obtidos a partir das espécies vegetais que integram tal lista (Instrução Normativa nº 5/08) não precisam validar indicações terapêuticas e segurança de uso.

Atualmente a comprovação da segurança e eficácia de um novo fitoterápico no Brasil pode ser feita pela revisão da literatura técnico-científica

disponível, pela tradicionalidade de uso (etnofarmacologia), pela verificação da planta na “Lista de medicamentos fitoterápicos de registro simplificado” e a partir de ensaios pré-clínicos e clínicos de segurança e eficácia.

Dentro dessa política, há ainda o incentivo a pesquisas que conduzam a um maior conhecimento do potencial terapêutico e tóxico das plantas brasileiras e ao desenvolvimento de tecnologias e inovações na manufatura de fitoterápicos.

Pesquisas que buscam determinar a eficácia e segurança das plantas medicinais são conhecidas como estudos de validação (RATES, 2001). Os métodos utilizados para validar as plantas consistem, em linhas gerais, nas etapas descritas na Figura 1.

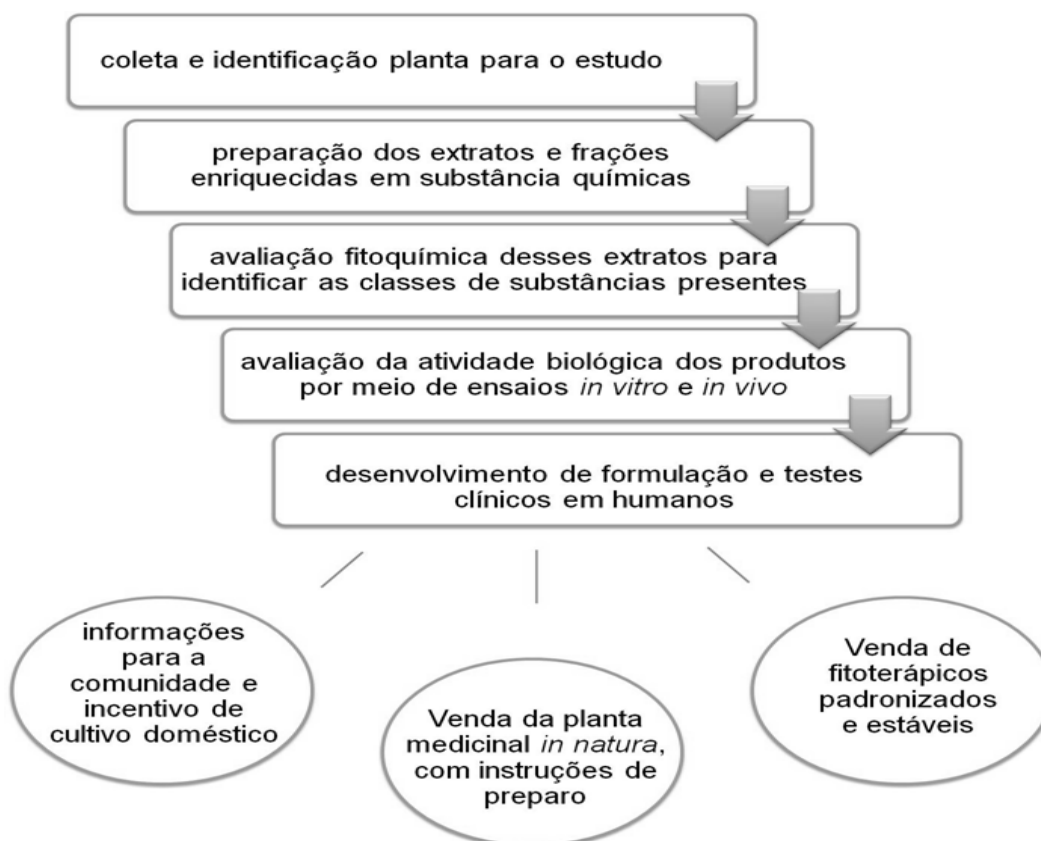


Figura 1. Etapas de validação de uma planta medicinal. Adaptado de Rates (2001).

Após a confirmação da eficácia e segurança, o produto farmacêutico final é manufaturado, concomitantemente ao desenvolvimento de métodos de controle de qualidade e de produção desses medicamentos.

O Ministério do Meio Ambiente (MMA) também tem se empenhado em proteger a diversidade de plantas no Brasil. Para evitar que aquelas com elevada importância econômica atual ou potencial se tornem conhecidas no exterior antes de serem exploradas por aqui, a entidade decidiu relacionar espécies da flora das regiões Norte, Nordeste, Centro-oeste, Sul e Sudeste, visando ampliar as pesquisas e fomentar o desenvolvimento de produtos voltados para o mercado interno e de exportação.

Dentro do contexto da 'Conservação e Utilização Sustentável da Diversidade Biológica Brasileira', foi elaborada a lista de "Plantas para o Futuro" (MMA, 2004), contendo as espécies prioritárias enquadradas nas seguintes categorias: plantas madeireiras; plantas forrageiras; plantas frutíferas; plantas apícolas; plantas produtoras de fibras e ornamentais; plantas produtoras de óleos, ceras e semelhantes; e plantas medicinais e produtoras de princípios ativos. O trabalho de identificação durou dois anos (2004/2005) e foi realizado por equipes multidisciplinares coordenadas pelo MMA nas cinco regiões do país. Espécies desconhecidas ou exploradas apenas pela economia regional tiveram preferência na escolha.

Com relação às plantas medicinais, foram catalogadas 99 espécies de destaque nas cinco regiões, que necessitam ser estudadas do ponto de vista químico e farmacológico para o melhor entendimento de sua ação terapêutica e desenvolvimento de produtos fitoterápicos de qualidade.

O objeto do presente estudo foi a *Solanum paludosum* Moric, uma das 15 plantas medicinais pertencentes à região Nordeste. Para a investigação detalhada dessa espécie arbustiva, conhecida popularmente como "jurubeba-roxa" ou "jurubeba-brava", suas partes aéreas foram extraídas por maceração, um processo amplamente empregado na indústria farmacêutica, e com fluido supercrítico, uma tecnologia limpa alternativa, obtendo-se três extratos distintos quanto à composição de substâncias fenólicas. O potencial biológico destes extratos foi avaliado quanto:

a) a ação citotóxica frente a duas linhagens de células de mamíferos pelo MTT;

b) a atividade antioxidante *in vitro*, utilizando três sistemas antioxidantes diferentes: a atividade redutora do DPPH^{*}, a atividade inibidora do sistema xantina/XOD/luminol e avaliação da atividade inibidora da peroxidação lipídica;

c) e a modificação da atividade de antibióticos em cepas resistentes de *Staphylococcus aureus*.

Para atingirmos nossos objetivos, fez-se necessária a criação de uma equipe multidisciplinar trabalhando em conjunto, como esperado de um estudo para a avaliação de uma planta. Assim, o presente trabalho foi realizado em colaboração com pesquisadores da Universidade Federal da Paraíba (UFPB-João Pessoa/PB), botânicos, fitoquímicos e biólogos responsáveis pelo estudo químico-botânico da espécie, pela doação do material vegetal e pela avaliação da modulação da resistência dos extratos obtidos, e com pesquisadores da Universidade Tiradentes (UNIT-Aracaju/SE), engenheiros químicos responsáveis pela extração com fluido supercrítico, firmando-se assim uma integração interinstitucional e promovendo um compartilhamento de experiências, tão importantes para o progresso científico.

Conclusões

6. CONCLUSÕES

Este trabalho abordou uma avaliação comparativa do perfil químico e do potencial biológico de extratos de *S. paludosum* obtidos por maceração e extração supercrítica. Ambos os métodos são adequados para obter extratos com diferentes atividades biológicas de acordo com seu padrão de compostos ativos. As principais conclusões foram:

a) A análise do perfil cromatográfico do extrato etanólico bruto de *S. paludosum*, o SP-EtOH_B, revelou uma ampla variedade de compostos fenólicos, principalmente flavonóides, enquanto que a SFE originou um extrato enriquecido com flavonóides metoxilados, o SP-SFE_{CO2}, e a maceração de seu marco originou o extrato SP-EtOH_M, rico em compostos polares;

b) As análises de citotoxicidade indicaram que os extratos SP-EtOH_B, SP-SFE_{CO2}, e SP-EtOH_M apresentaram efeito tóxico frente a células de fibroblasto somente em concentrações maiores que aquelas que promoveram os efeitos antioxidante e modificador da atividade de antibióticos *in vitro*. Além disso, o extrato SP-EtOH_B apresentou atividade citotóxica seletiva para células de melanoma;

c) Os extratos SP-EtOH_B, SP-SFE_{CO2}, e SP-EtOH_M demonstraram atividade antioxidante revelada pelo ensaio do DPPH^{*}, sistema xantina/xantina oxidase/luminol e atividade inibitória da peroxidação lipídica. O extrato SP-EtOH_B apresentou potente ação anti-peroxidativa, o que pode indicar um efeito sinérgico dos compostos antioxidantes presentes neste extrato;

d) Os extratos SP-EtOH_B, SP-SFE_{CO2}, e SP-EtOH_M não apresentaram atividade antibacteriana, no entanto apresentaram atividade moduladora da resistência aos antibióticos para as cepas de *S. aureus* utilizadas. O extrato SP-SFE_{CO2} se destacou por causar uma alta potencialização na atividade da eritromicina, provavelmente devido às propriedades lipofílicas dos flavonóides metoxilados presentes neste extrato;

e) Uma vez que alguns estudos relatam que os flavonóides metoxilados têm potencial biológico superior quando comparados com flavonóides não metoxilados devido às suas propriedades anticarcinogênicas, tanto na iniciação como nos estágios de promoção do câncer, uma atenção especial deve ser dada à técnica de SFE, que foi altamente seletiva para a extração desta classe de compostos, contribuindo para aumentar o valor agregado de *Solanum paludosum* Moric.

Há poucos estudos sobre *S paludosum* na literatura, embora o potencial biológico desta planta seja promissor. Os resultados obtidos em nosso trabalho conferem uma contribuição inicial para eventuais pesquisas futuras.

Referências

- ADAMS, M. K. **Analysis of Coffee Production and Trade**. Allontown: Liquid Carbon Industry Corporation. 1991. p. 1-30.
- AESCHLIMANN, J. R., DRESSER, L. D., KAATZ, G. W., RYBAK, M. J. Effects of NorA inhibitors on in vitro antibacterial activities and postantibiotic effects of levofloxacin, ciprofloxacin, and norfloxacin in genetically related strains of *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, p. 335-340, 1999.
- AGRA, M. F. A new species of *Solanum* subgenus *Leptostemonum* (Solanaceae) from Chapada da Diamantina, Bahia, Brazil. **Novon**, v. 9 (3), p. 292-295, 1999.
- AGRA, M. F.. **Estudo taxonômico do gênero Solanum L. (Solanaceae)**. Recife: Dissertação (Mestrado), Universidade Federal Rural de Pernambuco, 1991.
- AGRA, M.F.; BHATTACHARYYA, J. Ethnomedicinal and phytochemical investigation of the *Solanum* species in the northeast of Brazil. **In: Solanaceae**, England: Royal Botanic Gardens, 1999, p.341-343.
- ALLADA, S. R. Solubility parameters of supercritical fluid Industrial and engineering. **Chemistry process Design and Development**, n v. 23, n. 2, p. 344-348, 1984.
- AMOROZO, M.C.M. **A abordagem etnobotânica na pesquisa de plantas medicinais. Um guia de estudo interdisciplinar**. Editora UNESP. São Paulo, SP, Brasil, 1996.
- ANKLAM, E.; MULLER, A. Extractions of caffeine and vanillin from drugs by supercritical carbon dioxide. **Pharmazie**, v.50, p. 364-365. 1995.

APPI. AGÊNCIA PARANAENSE DE PROPRIEDADE INDUSTRIAL. **Quanto valem a fauna e flora brasileiras?** Curitiba, PR, Brasil, 1-12p, 2004.

ARUOMA, O.I. Free radicals, antioxidants and international nutrition. **Asia Pacific Journal Clinical Nutrition**, v 8, n.1, p.53-63, 1999.

ATAÍDE, J. R. **Atividade farmacológica dos extratos da jurubeba roxa, *Solanum paludosum* Moric.** João Pessoa: Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, 1982.

BARBOSA-FILHO, J. M.; AGRA, M. F.; OLIVEIRA, R. A. G.; PAULO, M. Q.; TROLIN, G.; CUNHA, E. V. L.; ATAIDE, J. R.; BHATTACHARYYA, J. Chemical and pharmacological investigation of *Solanum* species of Brazil – a search for salasodine and other potentially useful therapeutic agents. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 86, p. 189-191, 1991.

BASÍLIO, I. J. L. D. **Estudo farmacobotânico de órgãos vegetativos e fitoquímico dos alcalóides da casca de raízes de *solanum paludosum* moric. (solanaceae).** João Pessoa: Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, 2008.

BASÍLIO, I. J. L. D.; AGRA, M. F.; BHATTACHARYYA, J. Estudo farmacobotânico de folhas de *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae). **Revista Brasileira de Biociências**, v. 5 (1), p. 651-653, 2007

BLOIS, M. S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, London, v. 26 (4617), p. 1199-1200, 1958.

BOBIN, M.F.; RAYMOND, M.; MARTINI, M.C. Propriedades de absorcao UVA/UVB de produtos naturais. **Cosmetics & Toiletries**, v. 7, p. 44-50, 1995.

BRANDÃO, V.; CRISTINA, A.; GONÇALVES, V. **Brasil inovador: o desafio empreendedor: 40 histórias de sucesso de empresas que investem em inovação coordenação**, Brasília, DF, Brasil, 38-39p, 2006.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Guia para validação de métodos analíticos e bioanalíticos. RE n° 899, de 29 de maio de 2003. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Site visitado em: 15 de abril, 2009.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA. Lista de registro simplificado de fitoterápicos. RE n° 89, de 16 de março de 2004. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>. Site visitado em: 20 de março de 2009.

CACACE, J. E.; MAZZA, G.. Optimization of extraction of anthocyanins from black currants with aqueous ethanol. **Journal of Food Science**, 68: 240-248, 2003

CARMICHAEL, J.; DEGRAFF, W. G.; GAZDAR, A. F.; MINNA, J. D.; MITCHELL, J. B. Evaluation of a Tetrazolium-based Semiautomated Colorimetric Assay: Assessment of Chemosensitivity Testing. **Cancer Research**, v. 47, p. 936-942, 1987.

CARRILHO, E.; TAVARES, M. C. H. ; LANÇAS, F. M. Fluidos supercríticos em química analítica. I. Cromatografia com fluido supercrítico: Conceitos Termodinâmicos **Química Nova**, v. 24 (4), p. 509-515, 2001.

CASAGRANDE, F.; BARBON, J. M. Effects of structurally related flavonoids on cell cycle progression of human melanoma cells: regulation of cyclin-dependent kinases CDK2 and CDK1. **Biochemical. Pharmacology**. v. 6, p. 1205-1215, 2001.

CHAMBERS, H.F. Methicilin-resistant staphylococci. **Clinical Microbiology Reviews**, v.1, p. 173-186, 1988.

CITOGLU, G. S.; SEVER, B.; ANTUS, S.; BAITZ-GACS, E.; ALTANLAR, N. Antifungal flavonoids from *Ballota glandulosissima*. **Pharmaceutical Biology**, v. 41 (7), p. 483-486, 2003.

COHEN, F. L., TARTASKY, D. Microbial resistance to drug therapy: a review. **American Journal of Infection Control**, v. 25, p. 51-64. 1997.

COOK, N.C.; SAMMAN, S. Flavonoids- Chemistry, metabolism, cardioprotective effects, and dietary sources. **Journal Nutritional Biochemistry**, v.7, n.2, p.66-76, 1996.

COSTA, A. F. **Farmacognosia**. 5.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.3, 1994.

DE ANGELIS, I.; GIUBILEI, L.; STAMMATI, A.; ZAMPAGLIONI, F.; ZUCCO, F.; DESHPANDE, S. S.; IRANI, K. Oxidant signaling in carcinogenesis: a commentary. **Human and Experimental Toxicology**, Basingstoke, v.21, p. 63-64, 2002.

DEGNAN, A. J.; VON ELBE, J. H.; HARTEL, R. W. Extraction of annatto seed pigment by supercritical carbon dioxide. **Journal Food Science**, v. 56, n.6, p. 1655-1659. 1991.

DIAMOND, B. J.; SHIFLETT, S. C.; FEIWEL, N.; MATHEIS, R. J.; NOSKIN, O.; RICHARDS, J. A.; SCHOENBERGER, N. E. Ginkgo biloba Extract: mechanisms and Clinical Indications. **Archives of Physical Medicine and Rehabilitation**, v. 81, p. 668-678, 2000.

DOBBS, J. M.; WONG, J.M.; LAHIERE, R.J.; JOHNSTON, K. P. Modification of supercritical fluid phase behaviour using polar co-solvents. **Industrial & Engineering Chemistry Research**, v. 26, p. 56–65, 1987.

DUARTE, M. C.; SILVA, J. L. V.; CAVALCANTE, F. A.; RIBEIRO, L. A. A.; SILVA, T. M. S.; SILVA, B. A. Papel dos Canais de Ca^{+2} e K^{+} na Ação Relaxante da Fase Acetato de Etila de *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae). In: Encontro de Iniciação Científica da UFPB, 9., 2003, João Pessoa. **CD-ROM (Resumos)**. João Pessoa: UFPB, 2003.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA, L.S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 43(1), p. 61-81, 1997.

FOGLIANO, V.; VERDE, V.; RANDAZZO, G.; RITIENI, A. Method for Measuring Antioxidant Activity and Its Application to Monitoring the Antioxidant Capacity of Wines. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**., v. 47, p. 1035-1040, 1999.

FONTANA, J. D.; LANÇAS, F. M.; PASSOS, M.; CAPPELARO, E.; VILEGAS, J.; BARON, M.; NOSEDA, M.; POMÍLIO, A. B.; VITALE, A.; WEBBER, A. C.; MAUL, A. A.; PERES, W. A.; FOESTER, L. A. Selectivity polarity – and adsorption- guide extraction/purification of *Annona sp.* Polar ecetogenius and biological assay against agricultural pest. **Applied Biochemical and Biotechnology**, v. 70, n. 72. p. 67-76. 1998.

FOURNIER, B., ARAS, R., HOOPER, D. C. Expression of the multidrug resistance transporter NorA from *Staphylococcus aureus* is modified by a two-component regulatory system. **Journal of Bacteriology**, v. 182, p. 664-671, 2000.

FREIRE, K. R. L. ; SILVA, T. M. S.; CÂMARA, C. A. ; AGRA, M. F. . **Atividade antioxidante de extratos das partes aéreas de *Solanum paludosum* Moric..**

In: V Simpósio Brasileiro de Farmacognosia, 2005, Recife, 2005.

FRIEDMAN, M.; MCDONALD G. M. Potato glycoalkaloids: chemistry, analysis, safety and plant physiology. **Critical Reviews in Plant Science**, v.16: 55-132, 1997.

FUCHS, J.; PACKER, L. **Photooxidative stress in the skin. In: Oxidative Stress – Oxidants and antioxidants.** London:SIES H.(ed) Academic Press, 1991, p.559-583.

GARCIA, E. S.; SILVA, A.C. P.; GILBERT, B.. **Fitoterápicos.** Campinas, SP, Brasil, 17p, 1996.

GIÃO, M. S.; PEREIRA, C. I.; FONSECA, S. C.; PINTADO, M. E.; MALCATA, F. X. Effect of particle size upon the extent of extraction of antioxidant power from the plants *Agrimonia eupatoria*, *Salvia* sp. and *Satureja Montana*. **Food Chemistry**, v.117 (3), p. 412-416, 2009.

GIBBONS, S.; UDO, E. E. The effect of reserpine, a modulator of multidrug efflux, on the in vitro activity of tetracycline against clinical isolates of methicillin resistance *Staphylococcus aureus* (MRSA) possessing the tet(K) determinant. **Phytotherapy Research**, v.14, p. 139-140, 2000.

GIULIETTI, A., M.; HARLEY, R. M.; QUEIROZ, L. P.; WANDERLEY, M. G. L.; BERG, C. V. D. Biodiversidade e conservação das plantas no Brasil. **Biodiversidade**, v. 1, p. 52-61, 2005.

GOPALAKRISHNAN, N.; NARAYMAN, C. S. Supercritical carbon dioxide extraction of cardamom. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 39, p. 1976-1978. 1991.

GUZ, N. R., STERMITZ, F. R., JOHNSON, J. B., BEESON, T. D., WILLEN, S. Flavonolignan and flavone inhibitors of a *Staphylococcus aureus* multidrug resistance pump: structure-activity relationships. **Journal of Medical Chemistry**, v. 44, p. 261-268, 2001.

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C. **Free radicals in biology and medicine**, 3^{ed}, New York: Pergamon Press, p. 1-104, 1990

HALLIWELL, B.; GUTTERIDGE, J. M. C.; **Free Radicals in Biology and Medicine**. Oxford: University Press: Oxford, 2007.

HIERRO, M. T. G. **Temas avanzados de análisis químicas**. Edinford S.A., Madrid, 1994.

HIRAYAMA, O.; TAKAGI, M.; HUKUMOTO, K.; KATOH, S. Evaluation of antioxidant activity by chemiluminescence. **Analytical Biochemistry**, v. 247, p. 237-241, 1997.

HUSOY, T.; SYVERSEN, T.; JENSSEN, J. Comparisons of four *in vitro* cytotoxicity tests: the MTT assay, NR assay, uridine incorporation and protein measurements. **Toxicology In Vitro**, v.7, n.2, p.149-154, 1993.

JENKINSON, D. H.; BARNARD, E. A.; HOYER, D.; HUMPHREY, P. P. A.; LEFF, P.; SHANKLEY, N. P. International union of pharmacology committee on receptor nomenclature and drug classification. IX. Recommendations on terms and symbols in quantitative pharmacology. **Pharmaceutical Reviews** v. 47 (2): 255-266, 1995.

JONES, W. P.; LOBO-ECHEVERRI, T.; MI, Q.; CHAI, H. B.; SOEJARTO, D. D.; CORDELL, G. A.; SWANSON, S. M.; KINGHORN, A. D. Cytotoxic Constituents from the Fruiting Branches of *Callicarpa americana* Collected in Southern Florida. **Journal of Natural Products**. v. 70 (3), p. 372–377, 2007.

KAATZ, G. W., SEO, S. M., RUBLE, C. A. Efflux-mediated fluoroquinolone resistance in *Staphylococcus aureus*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 37, p. 1086-1094. 1993.

KAATZ, G. W.; SEO, S. M. Inducible NorA-mediated multidrug resistance in *Staphylococcus aureus*. ***Antimicrobial Agents and Chemotherapy***, v. 39, p. 2650-2655, 1995.

KATIHAR, S. K.; ELMETS, C. A. Green tea polyphenolic antioxidants and skin photoprotection. ***International Journal of Oncology***, v. 18 (6), p. 1307-1313, 2001.

KERROLA, K. Literature review isolation of essential oils and flavor compounds by dense carbon dioxide. ***Food Reviews International***, New York, v. 11, n.4, p.547-573. 1995.

KING, J. W.; LIST, G. R.; Supercritical fluid technology in oil and lipid and chemistry. ***Journal of American Oil Chemistry Society***, v 73, n.p. 435. 1996.

KOHEN, R.; GATI, I. Skin low molecular weight antioxidants and their role in aging and in oxidative stress. ***Toxicology***, v. 148, nos. 2/3, p. 149-157, 2000.

KÖHLER, T., PECHÈRE, J. C., PLÉSIAT, P. Bacterial antibiotic efflux systems of medical importance. ***Cellular and Molecular Life Sciences***, v. 56, p. 771-778. 1999.

KUMAR, A., SCHWEIZER, H. P. Bacterial resistance to antibiotics: active efflux and reduced uptake. ***Advanced Drug Delivery Reviews***, v. 57, p. 1486-1513, 2005.

KÜPELI, E.; ORHAN, D. D.; YESILADA, E. Effect of *Cistus laurifolius* L. leaf extracts and flavonoids on acetaminophen-induced hepatotoxicity in mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 103, p. 455–460, 2006.

KUSUMOTO, I. T.; NAKABAYASHI, T.; KIDA, H.; MIYASHIRO, H.; HATTORI, M.; NAMBA, T.; SHIMOTOHNO, K. Screening of various plant extracts used in ayurvedic medicine for inhibitory effects on human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) protease. **Phytotherapy Research**, v.9, n.3, p.180-184, 1995.

LANG, Q.; WAY, C. M. Supercritical fluid extraction in herbal and natural product studies — a practical review. **Talanta**, v. 53 (4), p. 771-782, 2001.

LEWIS, K. In Search of natural substrates and inhibitors of MDR pumps. **Journal of Molecular Microbiology and Biotechnology**, v. 3, p. 247-254, 2001.

LIEBER, C. S. Role of oxidative stress and antioxidant therapy in alcoholic and nonalcoholic liver diseases. **Alcohol Research and Treatment**, 1996.

LIM, S.; HARTLAND, S. A new industrial process for extraction cocoa butter and xanthenes with supercritical carbon dioxide. **Journal of American Oil Chemistry Society**, p. 423-429. 1996.

LIST, P.H.; SCHMIDT, P.C. **Phytopharmaceutical Technology**. Boca Raton: CRC Press, 1989, 374p.

LIU ,Y. B.; PETERSON, D. A.; KIMURA, H.; SCHUBERT, D. Mechanism of cellular 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) reduction. **Journal of Neurochemistry**. v. 69, p. 581-593, 1997.

LOMOVSKAYA, O., BOSTIAN, K. A. Practical applications and feasibility of efflux pump inhibitors in the clinic – a vision for applied use. **Biochemical Pharmacology**, v. 71, p. 910-918, 2006.

LYNCH, A. S. Efflux systems in bacterial pathogens: an opportunity for therapeutic intervention? An industry view. **Biochemical Pharmacology**, v. 71, p. 949-956, 2006.

MACNALLY, M. E. P.; Method development in supercritical fluid extraction. **Journal of American Association of Official analytical Chemists International**, v. 79, n.2. p. 380-387. 1996.

MANTHEY, J. A.; GUTHRIE, N. Antiproliferative Activities of Citrus Flavonoids against Six Human Cancer Cell Lines. . **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 50, p. 5837-1843, 2002.

MANTHEY, J. A.; GUTHRIE, N.; GROHMANN, K. Biological properties of citrus flavonoids pertaining to cancer and inflammation. **Current Medicinal Chemistry**. v. 8, p. 135-153, 2001,

MARKHAM, P., WESTHAUS, E., KLYACHKO, K., JOHNSON, M. E., NEYFAKH, A. Multiple novel inhibitors of the NorA multidrug transporter of *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 43, p. 2404-2408, 1999.

MARQUELE-OLIVEIRA, F. **Desenvolvimento de formulações tópicos fotoquimioprotetoras contendo extrato de própolis: estudos de estabilidade, permeação e retenção cutânea *in vitro* e de eficácia *in vivo***. Ribeirão Preto: Doutorado (Tese). Faculdade de ciências farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, 2007.

MARQUEZ, B. Bacterial efflux systems and efflux pumps inhibitors. **Biochimie**, v. 87, p. 1137-1147, 2005.

MARSHALL, N. J., PIDOOCK, L. J. V. Antibacterial efflux systems. **Microbiologia**, v. 13, p. 285-300, 1997.

MAUL, A. A.; WASICHI, R.; BACCHI, E. M. Extração por fluído supercrítico. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.5, n.2, p. 185-200. 1996.

McMURRY, L., JR. PETRUCCI, R. E., e LEVY, S. B. Active efflux of tetracycline encoded by four genetically different tetracycline resistance determinants in *Escherichia coli*. **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, v. 77, p. 3974-3977, 1980.

MINOTTI, G.; AUST, S. The role of iron in oxygen radical mediated lipid peroxidation. **Chemico Biological Interactions**, v 71, n.1, p.1-19, 1989.

MITCHELL, B. A., BROWN, M. H., SKURRAY, R. A. QacA multidrug efflux pump from *Staphylococcus aureus*: comparative analysis of resistance to diamidines, biguanidines, and guanylhydrazones. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, p. 475–477, 1998.

MIYAZAWA, M.; OKUNO, Y.; NAKAMURA, S.; KOSAKA, H. Antimutagenic activity of flavonoids from *Pogostemon cablin*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 48, n. 3, p. 642-647, 2000.

MMA, MINISTÉRIO DO MEIO AMBIENTE, **Plantas para o Futuro**. Secretaria de biodiversidade e florestas. Ano internacional da biodiversidade. Departamento de Conservação da Biodiversidade, 2004. Disponível em: <http://www.mma.gov.br/>. Acesso em: 09/2010.

MOLNAR, J., SZABO, D., MANDI, Y., MUCSI, I., FISCHER, J., VARGA, A., KONIG, S., MOTOHASHI, N. Multidrug resistance reversal in mouse lymphoma cells by heterocyclic compounds. **Anticancer Research**, v. 18, p. 3033-3038. 1998.

MOLYNEUX, P. The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. **Songklanakarín Journal of Science Technology**, v. 26 (2) p. 211-219, 2004.

MONTEIRO, F. S. **Participação de receptores muscarínicos e da via do óxido nítrico no efeito espasmolítico da fração de alcalóides de *Solanum paludosum* Moric (SOLANACEAE)**. João Pessoa: Dissertação (Mestrado). Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, 2009.

MORAES, M. D. L. L.; VILEGAS, J. H. Y.; LANCAS, F. M. Supercritical fluid extraction of glycosylated flavonoids from *Passiflora leaves*. **Phytochemical Analysis**, v. 8, p. 257–260, 1997.

MOREIRA, A. C. Patentes extratos de plantas e derivados. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, v. 2, n. 13, p. 28-32, 2000.

MOSMANN T. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. **Journal of Immunology Methods**. v. 65, p. 55-63, 1983.

MOURE, A.; CRUZ, J. M.; FRANCO, D.; DOMÍNGUEZ, J.M.; SINEIRO, J.; DOMÍNGUEZ, H.; NÚÑEZ, M.J.; PARAJÓ, J.C. Natural antioxidants from residual sources. **Food Chemistry**, v. 72, p. 145-171, 2001.

MURILLO, J. I. ; ENCARNACIÓN-DIMAYUGA, R.; MALMSTRØM, J.; CHRISTOPHERSEN, C.; FRANZBLAU, S. G. Antimycobacterial flavones from *Haplopappus sonorensis*. **Fitoterapia**, v. 74, p. 226-230, 2003.

NASCIMENTO, R.J.B. **Estudo de espécies do gênero *Solanum* (Solanaceae): quimiotaxonomia e ensaios biológicos**. Dissertação. João

Pessoa: (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos). Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, UFPB,. 2006, 103p.

NATECHE, F.; MARTIN, A.; BARAKA, S.; PALOMINO, J. C.; KHALED, S.; PORTAELS, F. Application of the resazurin microtitre assay for detection of multidrug resistance in *Mycobacterium tuberculosis* in Algiers. **Journal of Medicinal Microbiology**, v. 55, p. 857-860, 2006.

NCCLS. National Committee for Clinical Laboratory Standards. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically. Approved Standard**. 6th Edition. Wayne, Pennsylvania: NCCLS, (NCCLS document M7-A6), 2003b.

NEYFAKH, A. A., BORSCH, C. M., KAATZ, G. W. Fluoroquinolone resistance protein NorA of *Staphylococcus aureus* is a multidrug efflux transporter. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 37, p. 128-129, 1993.

NOSER, F. Cultura de células a service da cosmetologia. **Cosmetology Toiletries**, São Paulo, v.3, p.46-47, 1991.

NOSER, F. Cultura de células a service da cosmetologia. *Cosmetology Toiletries*, São Paulo, v.3, p.46-47, 1991.

OJO, K. K., STRIPLIN, M. J., ULEP, C. C., CLOSE, N. S., ZITTLE, J., LUIS, H., BERNARDO, M., LEITAO, J., ROBERTS, M.C. *Staphylococcus* Efflux *msr(A)* Gene Characterized in *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Corynebacterium*, and *Pseudomonas* Isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 50, p. 1089-1091. 2006.

OLMSTEAD, R. G. R.; SPRANGLER, E.; BOHS, L.; PALMER, J. D. Phylogeny and provisional classification of the Solanaceae based on chloroplast DNA. In: **In: Solanaceae IV**, England: Royal Botanic Gardens, 1999, p.111-138.

PASCUAL, C.; GONZALEZ, R.; TORRICELLA, R.G. Scavenging action of propolis extract against oxygen radicals. **Journal of Ethnopharmacology**, Clare, v. 41, p. 9-13, 1994.

PAVIANI, L. C.; DARIVA, C.; MARCUCCI, M. C.; CABRAL, F. A. Supercritical carbon dioxide selectivity to fractionate phenolic compounds from the dry ethanolic extract of propolis. **Journal of process engineering**, v. 33, p. 15-27, 2010.

PIDDOCK, L. J. V. Clinically relevant chromosomally encoded multidrug resistance efflux pumps in bacterial. **Clinical Microbiology Review**, v. 19, p. 382-402, 2006a.

PIDDOCK, L.J.V. Multidrug-resistance efflux pumps – not just for resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 4, p. 629-636, 2006b.

PIETTA, P.G. Flavonoids as antioxidants. **Journal of Natural Products**, Pittsburgh, v.63, n.7, p.1035-1042, 2000.

POOLE, K. Mechanisms of bacterial biocide and antibiotic resistance. **Journal of Applied Microbiology**, Symposium Supplement, v. 92, p. 55-64, 2002.

POOLE, K., LOMOVSKAYA, O. Can efflux inhibitors really counter resistance? **Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies**, v. 3, p. 145-152, 2006.

POVH, N. P.; MARQUES, M. O. M.; MEIRELES M. A. A. Supercritical CO₂ extraction of essential oil and oleoresin from chamomile (*Chamomilla recutita* [L.] Rauschert). **The Journal of Supercritical Fluids**, v. 21 (3), p. 245-256, 2001.

PRISTA, L. N.; ALVES, A. C.; MORGADO, R. **Tecnologia farmacêutica**. 4.ed. Lisboa: Fundação Calouste Gulbenkian, v.1, 1127, 1996, 1113-1115p.

QUECKENDERG, O. R.; FRAHM, A. W. Supercritical fluid extraction und selektivitat in der naturstoffanalytk. **Pharmazie**, v. 49, p. 159-166. 1994.

QUINTANS-JÚNIOR, L. J.; ALMEIDA, R. N.; FALCÃO, A. C. G. M.; AGRA, M. F.; SOUSA, M. F. V.; BARBOSA-FILHO, J. M. Avaliação da Atividade Anticonvulsivante de Plantas do Nordeste Brasileiro. **Acta Farmacologica. Bonaerense**, v. 21(3), p. 179- 184, 2002.

RANGEL, A. **Estimativa de diâmetro mínimo das árvores utilizadas por carvoeiros históricos**. Rio de Janeiro, 2009. Monografia, Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro, 2009.

RATES, S.M.K. Plants as source of drugs. **Toxicon**, v.39, p.603-13, 2001

RIDDELL, R. J., CLOTHIER, R. H., BALLS, M. An evaluation of three *in vitro* cytotoxicity assays. **Food Chemical Toxicology**, v.24, n.6/7, p.469-471, 1986.

ROBAK, J.; GRYGLEWSKI, R.J. Flavonoids are scavengers of superoxide anion. **Biochemical Pharmacology**, v.37, n. 5, p.837-841, 1988.

RODRIGUES, M. R. A.; CAMARÃO, E. B.; DOS SANTOS, J. G.; DARIVA, C.; OLIVEIRA, J. V.; The effects of temperature and pressure of the characteristics of the extracts from high-pressure CO₂ extraction of *Majorana hortensis* Moench. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**. v. 51, n.2. p. 453-456. 2003.

ROSTAGNO, M. A.; ARAUJO, J. M. A.; SANDI, D. Supercritical fluid extraction of isoflavones from soybean flour. **Food chemistry**, vol. 78 (1), p. 111-117, 2002.

SAIER, M. H., PAULSEN, I. P. Phylogeny of multidrug transporters. **Seminars in Cell & Developmental Biology**, v. 12, p. 205-213, 2001.

SÁNCHEZ, P. D. Sistemas MDR y resistencia a los antimicrobianos. **Revista Española de Quimioterapia**, v. 16, p. 172-187, 2003.

SANDES, A. R. R.; DI BLASE, G. Biodiversidade e diversidade química e genética. **Biotecnologia Ciência & Desenvolvimento**, n. 33, p. 62-71, 2004.

SANTOS, R. F. **Ação espasmolítica de retusin, flavonóide isolado de *Solanum paludosum* Moric., e de seu derivado metilado em íleo isolado de cobaia**. 2006. Dissertação (Mestrado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2006.

SAOTOME, K.; MORITA, H.; UMEDA, M. Cytotoxicity test with simplified crystal violet staining method using microtitre plates and its application to injection drugs. **Toxicology in Vitro**, v.3, n.4, p.317-321, 1989.

SARGENTI, S. R.; LANÇAS, F. M. Influence of the extraction mode and temperature supercritical fluid extraction of Brazilian citrus. Parti: Riva Del Guarda. International Symposium on Capillary Chromatography, 16, p. 1800-1812, 1994.

SASAKI, K.; TANAKA, N.; WATANABE, M.; YAMADA, M. Comparison of cytotoxic effects of chemicals in four different cell types. **Toxicology in Vitro**, v.5, n.5/6, p.403-406, 1991.

SCALIA, S.; GIUFFREDA, L.; PALLADO, P. Analytical and preparative supercritical fluid extraction of chamomile flowers and its comparison with conventional methods. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis** v. 21 (3), p. 549-558, 1999.

SHARAPIN, N.; ROCHA, L. M.; CARVALHO, E. S.; SANTOS, E. W. M., ALBURQUERQUE, E. M. R. **Fundamentos de tecnologia de fitoterápicos**.

Santafé de Bogotá: Convênio Andrés Bello (CAB) e Programa Iberoamericano de Ciência e Tecnologia para o Desenvolvimento (CYTED), 2000, 248 p.

SHIVA; VANDANA; DE OLIVEIRA, L. C. B. **Biopirataria: a pilhagem da natureza e do conhecimento**. Petrópolis, RJ, Brasil, 2001.

SILVA, D. A., FALCÃO-SILVA, V. S., GOMES, A. Y. S., COSTA, D. A., LEMOS, V. S., AGRA, M. F., BRAZ-FILHO, R., SIQUEIRA-JÚNIOR, J. P., SOUZA, M. F. V. Triterpenes and phenolic compounds isolated from the aerial parts of *Herissantia tiubae* and evaluation of 5,4'-dihydroxy-3,6,7,8,3'-pentamethoxyflavone as modulator of bacterial drug resistance. **Pharmaceutical Biology**, v. 47, p. 128–133, 2009.

SILVA, J. L. V. **Estudo comparativo do mecanismo de ação vasorelaxante de flavonóides obtidos de *Solanum paludosum* Moric. (Solanaceae):** 2005. Tese (Doutorado em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos) - Laboratório de Tecnologia Farmacêutica, Universidade Federal da Paraíba, João Pessoa, 2002.

SILVA, T. M. S.; BRAZ-FILHO, R.; CARVALHO, M. G.; AGRA, M. F. Ocorrência de flavonas, flavonóis e seus glicosídeos em espécies do gênero *Solanum* (SOLANACEAE). **Química Nova**, v. 26 (4), p. 517-522, 2003.

SILVA, T.M.S.; AGRA, M.F.; BHATTACHARYYA, J. Studies on the alkaloids of *Solanum* of northeastern Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.15, n.4, p.292-293, 2005a.

SILVA, T.M.S.; BATISTA, M.M.; CAMARA, C.A.; AGRA, M.F. Molluscicidal activity of some Brazilian *Solanum* spp. (Solanaceae) against *Biomphalaria glabrata*. **Annals of Tropical Medicine and Parasitology**, v.99, n.4, p.419-425, 2005b.

- SILVA, T.M.S.; BRAZ-FILHO, R.; CARVALHO, M.G.; AGRA, M.F. 2002a. Constituintes químicos do extrato acetato de etila das partes aéreas de *Solanum paludosum* Moric. **Revista Brasileira de Farmacognosia** 5(12): 85 – 86, 2002a.
- SILVEIRA, G. P., NOME, F., GESSER, J. C., SÁ, M. M. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, p. 844-855, 2006.
- SINGLETON, V. L.; ORTHOFER, R.; LAMUELA-RAVENTÓS, R. M. Analysis of Total Phenols and Other Oxidation Substrates and Antioxidants by Means of Folin-Ciocalteu Reagent. **Methods in Enzymology**, New York, v. 299, p. 152-172, 1999.
- SMITH, E., WILLIAMSON, E., WAREHAM, N., KAATZ, G. W., GIBBONS, S. Antibacterials and modulators of bacterial resistance from the immature cones of *Chamaecyparis lawsoniana*. **Phytochemistry**, v. 68, p. 210-217, 2007a.
- SMITH, T. L., JARVIS, W. R. Antimicrobial resistance in *Staphylococcus aureus*. **Microbes and Infection**, v. 1, p. 795-805. 1999.
- SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; GOSMANN, G.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R.. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 5.ed. Porto Alegre: Ed. UFRGS; Florianópolis: Ed. UFSC, 2004.
- SOARES, L. A. L.; GONZÁLEZ, O. G.; PETROVICK, P. R.; BASANI, V. L. Desenvolvimento tecnológico de soluções extrativas aquosas de *Phyllanthus niruri* L. (quebra-pedra) empregando planejamento fatorial. **Cad. Farm.**, v.14, n.1/2, p.21-26, 1998.
- STAVRI, M., PIDDOCK L. J. V., GIBBONS, S. Bacterial efflux pump inhibitors from natural sources. **Journal Antimicrobial Chemotherapy**, v. 59, p.1247-1260, 2007.

STEENVOORDEN, D. P. T.; BEIJERSBERGEN VAN HENEGOUWEN, G. M. J. The use of endogenous antioxidants to improve photoprotection. **Journal of Photochemistry and Photobiology**, v. 41 (1-2), p. 1-10, 1997.

STERMITZ, F. R., SCRIVEN, L. N., TEGOS, G., LEWIS, K. Two flavonols from *Artemisa annua* which potentiate the activity of berberine and against a norfloxacinresistant strain of *Staphylococcus aureus*. **Planta Medica**, v. 68, p. 1140-1141. 2002.

TAYLOR L.T. **Supercritical Fluid Extraction**. New York: Wiley, 1996.

TREASE, G. E.; EVANS, W. C. **Pharmacognosy**. 14 ed. London: W. B. Saunders, 1996, 120p.

VAN BAMBEKE, F., PAGÈS, J. LEE, V. J. Inhibitors of bacterial efflux pumps as adjuvants in antibiotic treatments and diagnostic tools for detection of resistance by efflux. **Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery**, v. 1, p. 157-175, 2006.

VAN BAMBEKE, F., PLÉSIAT, G. P, PECHÈRE, J. C., TULKENS, P. M. Antibiotic efflux pumps in prokaryotic cells: occurrence, impact on resistance and strategies for the future of antimicrobial therapy. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, p. 1055–1065, 2003.

VEGA, P. J.; BALABAN, M. O.; SIMS, C. A.; O'KEEFE, S. F.; CORNELL, J. A.; Supercritical carbon dioxide extraction efficiencies for carotenes from carrots by RSM. **Journal Food Science**. v. 61, n.4 p. 757-759. 1996.

WALSH, C. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. **Nature**, v. 406, p. 775-781. 2000.

WEBBER, M. A., PIDDOCK, L. J. V. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, p. 9-11, 2003.

WIJESEKERA, D R., R., O., B., **The Medicinal Plant Industry**. Boston: CRC Press, 248p., 1991.

YOSHINO M.; MURAKAMI K. Interaction of Iron with Polyphenolic Compounds: Application to Antioxidant Characterization **Analytical Biochemistry**, v. 257 (1), p. 40- 44, 1998.

YUNES, R. A.; PEDROSA, R. C.; CECHINEL FILHO, V. Fármacos e fitoterápicos: a necessidade do desenvolvimento da indústria de fitoterápicos e fitofármacos no Brasil. **Química Nova**, v 24, n. 1, p. 47-152, 2001.

ZGURSKAYA, H. I. Molecular analysis of efflux pump-based antibiotic resistance. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 292, p. 95-105, 2002.

ZLOH, M., KAATZ, G. W., GIBBONS, S. Inhibitors of multidrug resistance (MDR) have affinity for MDR substrates. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 14, p. 881-885, 2004.