

**EFEITO ANTIFÚNGICO E ATIVIDADE MODULADORA DE *LYGODIUM VENUSTUM***

**SW.**

**ANTIFUNGAL EFFECT AND MODULATORY ACTIVITY OF *LYGODIUM VENUSTUM***

**Submetido em:** 20/08/2013.

**Aprovado em:** 15/11/2013.

MORAIS-BRAGA<sup>1</sup>, Maria Flaviana Bezerra; SALES<sup>2</sup>, Débora Lima; CARNEIRO<sup>3</sup>, Joara Nályda Pereira; OLIVEIRA<sup>4</sup>, Olga Paiva; ALBUQUERQUE<sup>5</sup>, Rosimeire Sabino; BRITO<sup>6</sup>, Dara Isabel Vieira de; FIGUEREDO<sup>7</sup>, Fernando Gomes; LEITE<sup>8</sup>, Nadghia Figueiredo; TINTINO<sup>9</sup>, Saulo Relison; COUTINHO<sup>10</sup>, Henrique Douglas Melo.

<sup>1</sup> Professora Mestra da Universidade Regional do Cariri, Departamento de Ciências Biológicas, URCA. Crato – CE, Brasil. Doutoranda em Etnobiologia e Conservação da Natureza, UFRPE/URCA/UEPB. E-mail: [flavianamoraisb@yahoo.com.br](mailto:flavianamoraisb@yahoo.com.br)

<sup>2</sup> Mestra em Bioprospeção Molecular, Departamento de Química Biológica, URCA. Crato – CE, Brasil. Doutoranda em Etnobiologia e Conservação da Natureza, UFRPE/URCA/UEPB. E-mail: [debora.lima.sales@gmail.com](mailto:debora.lima.sales@gmail.com)

<sup>3</sup> Graduanda em Ciências Biológicas Licenciatura, Departamento de Ciências Biológicas, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [nalyda\\_05@hotmail.com](mailto:nalyda_05@hotmail.com)

<sup>4</sup> Mestra em Bioprospeção Molecular, Departamento de Química Biológica, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [olgapaiva8@gmail.com](mailto:olgapaiva8@gmail.com)

<sup>5</sup> Graduanda em Ciências Biológicas Licenciatura, Departamento de Ciências Biológicas, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [rosi\\_sabino87@hotmail.com](mailto:rosi_sabino87@hotmail.com)

<sup>6</sup> Mestranda em Bioprospeção Molecular, Departamento de Química Biológica, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [daraisabelvb@hotmail.com](mailto:daraisabelvb@hotmail.com)

<sup>7</sup> Mestrando em Bioprospeção Molecular, Departamento de Química Biológica, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [fgfigueredo@gmail.com](mailto:fgfigueredo@gmail.com)

<sup>8</sup> Mestranda em Bioprospeção Molecular, Departamento de Química Biológica, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [nadghia.fl@gmail.com](mailto:nadghia.fl@gmail.com)

<sup>9</sup> Graduando em Ciências Biológicas Bacharelado, Departamento de Ciências Biológicas, URCA. Crato – CE, Brasil. E-mail: [saulorelison@gmail.com](mailto:saulorelison@gmail.com)

<sup>10</sup> Professor Doutor da Universidade Regional do Cariri, Departamento de Química Biológica, URCA. Crato-CE, Brasil. E-mail: [hdmcoutinho@gmail.com](mailto:hdmcoutinho@gmail.com)

**Resumo:** Objetivo: Avaliar o potencial antifúngico e modulador de fármacos comerciais do extrato etanólico da samambaia *Lygodium venustum* SW. contra diferentes

linhagens do gênero *Candida*. Métodos: Os testes foram feitos em triplicata e a Concentração Inibitória Mínima foi determinada pelo método da microdiluição em caldo, onde as concentrações testadas do extrato variaram de 1024 a 1 µg/mL. O ensaio de modulação foi realizado utilizando a nistatina e o benzoilmetronidazol em concentrações variando de 512 a 1 µg/mL. Resultados: *L. venustum* apresentou atividade antifúngica contra *Candida krusei* e potencializador da ação do antifúngico nistatina frente a *Candida tropicalis*. Conclusão: O produto natural tem efeito sobre algumas linhagens de fungos do gênero *Candida*, validando cientificamente o potencial antifúngico da espécie, junto ao uso popular. São necessários para verificar a viabilidade e a segurança deste produto natural, como uma alternativa terapêutica.

**Palavras-chave:** Pteridófitas, atividade anti-*Candida*, extrato etanólico.

**Abstract:** Objective: The aim of this study was evaluate the antifungal and drug-modulatory potential of the ethanol extract of the fern *Lygodium venustum* SW. against different strains of *Candida*. Methods: The assays were performed in triplicate and the Minimum Inhibitory Concentration was determined by the microdilution method, using concentrations ranging between 1024 to 1 µg/mL. The drug-modulation assay was performed using nystatin and benzoilmetronidazol with concentrations ranging between 512 a 1 µg/mL. Results: *L. venustum* showed antifungal activity against *C. krusei* and a potentiating effect of antifungal drugs when combined with nystatin against *C. tropicalis*. Conclusions: The natural product assayed demonstrated an effect against fungal strains of the Genus *Candida*, validating by laboratory methods the antifungal potential reported by the traditional populations. More studies are necessary to verify the viability and security of the use of this natural product as a therapeutic alternative to the commercial drugs.

**Keywords:** Pteridophyte, anti-*Candida* activity, ethanol extract.

## INTRODUÇÃO

Pteridófitas constituem um grupo de vegetais com uma grande riqueza de espécies e este fato tem contribuído para que o homem se utilize, de variadas maneiras, de seus potenciais quer sejam econômicos, alimentícios ou medicinais (Morais-Braga *et al.*, 2012a).

Entre as pteridófitas usadas na medicina tradicional podemos destacar a samambaia *Lygodium venustum* SW., uma planta lianescente da família Lygodiaceae com distribuição pantropical (Moran, 1995, Smith, 2006), cujo uso medicinal tem sido registrado nas Américas, sendo citada para tratamento de diversas enfermidades tais como inflamação, dores musculares e reumatismo (Thomas, 1999), desordens gastrointestinais e ginecobiológicas (Argueta, 1994), tratamento de dermatoses, micoses e infecções (Duke, 2008). Algumas atividades farmacológicas de *L. venustum* já foram evidenciadas em estudos anteriores, tais como o potencial antibacteriano (Alanis *et al.*, 2005, Morais-Braga *et al.*, 2012b), atividades antidiarréica (Velázquez *et al.*, 2006), antiperistáltica (Calzada *et al.*, 2010), tricomocida (Calzada *et al.* 2007), leishmanocida, tripanocida (Morais-Braga *et al.*, 2013), antifúngica, moduladora da ação de drogas (Morais-Braga *et al.* 2012b, 2012c, 2013) e efeito antioxidante (Morais-Braga *et al.*, 2012a).

Infecções causadas por leveduras do gênero *Candida* constituem um grande problema na atualidade, uma vez que são cada vez mais comuns acometimentos por doenças imunodepressoras, nas quais, estes fungos, antes comensais, transformam-se em patógenos oportunistas passando a ter importância como agentes potencialmente patogênicos responsáveis por altos índices de mortalidade (Pupulin *et al.*, 2009).

Esta incidência de infecções fúngicas tem levado a uma busca contínua por novos fármacos, que além de apresentarem potencial biocida não apresentem efeitos colaterais. Isto se configura como um grande desafio, uma vez que fungos são, como

os humanos, também eucariontes e por conta da semelhança existente entre as células, diversos fármacos comerciais têm causado citotoxicidade no fígado e nos rins do hospedeiro (Rossi *et al.*, 2011).

A investigação de produtos naturais de variadas origens, entre estas a pteridoflora, tem se mostrado uma crescente alternativa para a formulação de bases terapêuticas contra diversos tipos de micro-organismos, inclusive fungos, em decorrência da existência de constituintes ativos oriundos de seu metabolismo secundário (Simões *et al.*, 2010; Blanch *et al.*, 2010; Morais-Braga *et al.*, 2012a).

Neste contexto, este estudo tem como objetivo avaliar o efeito antifúngico do extrato etanólico da samambaia *L. venustum*, seja individualmente, seja combinado com fármacos comerciais frente a isolados clínicos de leveduras do gênero *Candida*.

## **MATERIAIS E METÓDOS**

### **Seleção, coleta do material botânico e local de realização da pesquisa**

Folhas de *L. venustum* foram colhidas em maio de 2010 entre 9:30 e 10:30 horas da manhã em uma área de encosta da Chapada do Araripe, com aproximadamente 700 m de altitude entre as coordenadas geográficas 24M 0451385 UTM 9195214; 24M 0451927 UTM 9195554; 24M 0452231 UTM 9194998 e 24M 0452240 UTM 9194784, no município do Crato, sul do Ceará, Brasil. Do material coletado foi produzida uma exsicata e esta foi depositada no Herbário Dárdano de Andrade-Lima (HCDAL) da

Universidade Regional do Cariri – URCA, sob o número 5569, tendo sido identificada pelo Professor Dr. Antonio Álamo Feitosa Saraiva. A pesquisa foi realizada no Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular - LMBM, com o apoio inicial do Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais- LPPN, na Universidade Regional do Cariri – URCA.

### **Obtenção do extrato etanólico**

Para obtenção do extrato etanólico, as folhas, em bom estado, foram destacadas, lavadas e depois cortadas grosseiramente para que fosse aumentada sua área de contato com o solvente. Logo após, foram colocadas em um recipiente e sobre as mesmas foi vertido o etanol PA, cobrindo totalmente a massa foliar. As folhas ficaram expostas ao solvente por 72 horas e o volume foi filtrado e levado para concentrar em rotaevaporador (40 rpm a 60° C), e depois em banho-maria (60° C) formando o extrato bruto.

### **Preparo da solução inicial e de teste**

O preparo da solução inicial das amostras foi efetuado pesando-se 10 mg do extrato e diluindo-o em 1 mL de dimetilsulfóxido (DMSO – Merck, Darmstadt, Alemanha), para obter uma concentração inicial. A partir desta concentração, foi feita uma diluição em água destilada estéril para atingir a concentração de 2048 µg/mL (solução teste).

## **Linhagens utilizadas**

As linhagens ensaiadas nos testes de sensibilidade ao produto natural foram leveduras (isolados clínicos) de *Candida albicans*, *Candida krusei* e *Candida tropicalis*: CA LM 62, CK LMBM 01, CK LMBM 02, CT LM 18 E CT LM 20, obtidas do Laboratório de Micologia (LM) da Universidade Federal da Paraíba – UFPB e do Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular (LMBM) da Universidade Regional do Cariri – URCA.

## **Drogas e reagentes**

Etanol foi utilizado como solvente para obtenção do extrato e o Dimetilsulfóxido (DMSO) foi usado na primeira diluição do extrato. Nistatina e benzoilmetronidazol foram as drogas de referência no teste de modulação dos fármacos comerciais.

## **Meios de cultura**

As leveduras foram inicialmente cultivadas em meio sólido Agar Sabouraud Dextrose (ASD) e depois transferidas para tubos de ensaio contendo 5 mL de solução salina estéril. A concentração dos inóculos foi padronizada, comparando-se a turbidez dos tubos com o padrão 0,5 da escala de nefelométrica de McFarland, Esse procedimento forneceu uma suspensão-padrão de levedura contendo  $1 \times 10^5$  células por mL (CLSI, 2002). Nos testes de microdiluição o meio utilizado foi o Caldo Sabouraud Dextrose (CSD).

### **Teste de Concentração Inibitória Mínima (CIM)**

Foram preparados tubos *ependorf*® para distribuição na placa de microdiluição, contendo cada um deles com 1,5 mL de solução contendo 1350 µL de CSD e 150 µL da suspensão fúngica. A placa foi preenchida adicionando-se 100 µL desta solução em cada poço (placa de 96 poços) e em seguida procedendo-se a microdiluição seriada com uma solução de 100 µL do produto natural (extrato), variando nas concentrações de 1024 a 1 µg/mL, ficando o último poço para controle de crescimento. As placas foram levadas à incubadora por 24 horas a 35° C (Javadpour *et al.*, 1996). A revelação da CIM foi feita observando-se a turbidez dos poços. A CIM foi definida como a menor concentração na qual nenhum crescimento foi observado.

### **Teste de modulação da ação de antifúngicos**

Para verificar se o extrato exerce efeito modulador da ação dos antifúngicos frente às leveduras testadas, utilizou-se o método proposto por Coutinho *et al.* (2008), onde a solução do extrato foi testada em concentração sub-inibitória (CIM/8). Foram preparados tubos *ependorf*® contendo cada um deles 1,5 mL de solução contendo meio de cultura CSD, 150 µL da suspensão fúngica e o produto natural na concentração CIM/8. Para o controle foram preparados tubos *ependorf*® com 1,5 mL de solução contendo 1350 µL de CSD e 150 µL de suspensão dos micro-organismos. A placa foi preenchida adicionando-se 100 µL desta solução em cada poço. Em seguida, 100 µL de droga (antifúngico) foram misturados ao primeiro poço, procedendo-se a

microdiluição em série, até a penúltima cavidade. As concentrações de antifúngicos variavam gradualmente de 1024 a 1 µg/mL.

### **Análise estatística**

Todas as determinações foram realizadas em triplicata e os resultados de testes normalizados através do cálculo das médias geométricas, erro padrão da média geométrica e desvio padrão geométricos. Os resultados foram comparados através de análise de variância (ANOVA) e a comparação entre as médias geométricas foi realizada de acordo com teste de Tukey sendo considerado significativo quando  $p < 0,05$  (Matias *et al.*, 2013).

## **RESULTADOS E DISCUSSÃO**

O extrato etanólico de *L. venustum* foi testado frente a 05 linhagens do gênero *Candida* demonstrando atividade clinicamente relevante para leveduras de *C. krusei*, CK LMBM02, com MIC de 512 µg/mL (Tabela 1). Nos ensaios para verificação do efeito modulador de drogas, o extrato etanólico potencializou o efeito do antifúngico nistatina frente a uma das linhagens de *C. tropicalis*, a CT LM20, conforme pode ser observado na tabela 2, onde a CIM da nistatina cai de 32 para 8 µg/mL. Nenhuma mudança foi verificada na CIM do benzoilmetronidazol, demonstrando que o extrato não exerceu efeito modulador sobre o mesmo. Verificou-se também que a associação do extrato



etanólico com os fármacos não causou efeito antagônico em nenhum dos ensaios realizados, sugerindo ainda que, excetuando-se o caso de sinergismo supracitado, não houve interferência do produto natural sobre a ação da nistatina e do benzoilmetronidazol.

**Tabela 1: Concentração Inibitória Mínima do Extrato Etanólico das Folhas de *Lygodium venustum* ( $\mu\text{g/mL}$ )**

Cepa testada	CA 62	CK 01	CK 02	CT 18	CT 20
CIM do EEFLV	>1024	>1024	512	>1024	>1024

CIM: Concentração Inibitória Mínima; CA: *Candida albicans*; CK: *Candida krusei*; CT: *Candida tropicalis*; EEFLV: Extrato Etanólico das Folhas de *Lygodium venustum*

**Tabela 2: Efeito modulador de drogas do Extrato Etanólico de *Lygodium venustum***

Cepa testada	EEFLV + N	N	EEFLV + B	B
CA 62	04	04	>1024	>1024
CK 01	02	02	>1024	>1024
CK 02	02	02	>1024	>1024
CT 18	08	08	>1024	>1024
CT 20	08	32	>1024	>1024

CA: *Candida albicans*; CK: *Candida krusei*; CT: *Candida tropicalis*; EEFLV: Extrato Etanólico das Folhas de *Lygodium venustum*; N: Nistatina; B: Benzoilmetronidazol

Em análise fitoquímica realizada em estudos anteriores foi constatado que *L. venustum* apresenta em sua composição constituintes químicos da classe dos flavonoides, taninos e alcaloides, entre outros (Morais-Braga *et al.*, 2012b). A realização de um *screening* por compostos fenólicos e flavonoides (Morais-Braga *et al.*, 2012a) revelou a presença de ácidos fenólicos como os ácidos gálico (0,17%), clorogênico (0,51%) e cafeico (0,29%) e dos flavonóides rutina (0,32%) e quercetina (0,60%) e dessa forma, evidenciou-se que os constituintes majoritários da samambaia são, portanto, a quercetina e o ácido clorogênico.

Dados da literatura mostram que, dos constituintes encontrados em maiores percentuais, a quercetina não demonstrou atividade antifúngica quando testada contra as linhagens padrão de *C. albicans* ATCC 40227 e *C. krusei* ATCC 6538 (Veras *et al.*, 2011). O mesmo ocorreu com a rutina, quando, em ensaio microbiológico, foi verificado que o flavonoide não demonstrou efeito contra as mesmas linhagens padrão de *C. albicans*, *C. krusei* e a linhagem *C. tropicalis* (ATCC 13803), apresentando MIC igual ao controle feito com DMSO, no qual foi diluído (Araruna *et al.*, 2012). Já o ácido clorogênico, bem como seus derivados, demonstrou atividade antifúngica contra leveduras do gênero *Candida* (Lee *et al.*, 2008, Daneshtalab, 2008) tendo como mecanismo de ação a perturbação estrutura da membrana fúngica (Sung & Lee, 2010). Estes trabalhos indicam, entretanto, que a ação antifúngica não teve o mesmo potencial para todos os micro-organismos testados. Cada micro-organismo tem a sua especificidade genética e isso é considerável para explicar a divergência de graus de atividade nos resultados.

Morais-Braga *et al.* (2012b) pesquisando o efeito antifúngico de *L. venustum*, testaram o extrato etanólico frente a linhagens padrão de *C. albicans* ATCC40006, *C. krusei* ATCC2538 e *C. tropicalis* ATCC40042, entretanto não obtiveram nenhum efeito clinicamente relevante, sendo todos os resultados  $\geq 1024$   $\mu\text{g/mL}$ . Nos ensaios de modulação não houve sinergismo nem antagonismo quando o extrato foi associado aos fármacos comerciais nistatina, anfotericina B, mebendazol e benzoilmetronidazol.

A atividade antifúngica do extrato etanólico de *L. venustum* contra a linhagem de *C. krusei* LMBM02 apresentada neste estudo pode ser atribuída ao efeito do ácido clorogênico sobre a célula desta levedura e a diversidade genética pode explicar o fato de apenas uma das linhagens de *C. krusei* ter sido afetada. Igual situação é apresentada na modulação, onde, de duas linhagens de *C. tropicalis* ensaiadas, só se verifica efeito sobre a CT LM20. Neste caso, a potencialização da nistatina também pode ser explicada pela atuação do ácido clorogênico quando, após diminuir a estabilidade da membrana, favoreceu a entrada deste antifúngico que passou a ter efeito sobre o micro-organismo em menor concentração.

O extrato etanólico da samambaia *L. venustum* apresenta potencial antifúngico, e modulador de fármaco comercial. Este estudo, portanto, indica que o produto natural tem efeito sobre algumas linhagens de fungos do gênero *Candida*, validando cientificamente o potencial da espécie, junto ao uso popular. Entretanto, estudos mais aprofundados são necessários para verificação da viabilidade e segurança terapêutica deste produto natural.

## REFERÊNCIAS

Alanis, A.D.; Calzada, F.; Cervantes, J.A.; Ceballos, G.M. 2005. Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. **Journal of Ethnopharmacology**, **100**: 153-157.

Araruna, M.K.A.; Brito, S.A.; Morais-Braga, M. F.B.; Santos, K. K.A.; Souza, T. M.; Leite, T. R.; Costa, J.G.M.; Coutinho, H. D. M. 2012. Evaluation of antibiotic & antibiotic modifying activity of pilocarpine & rutin. **The Indian Journal of Medical Research**, **135** (2): 252-254.

Argueta, A.; Cano, L.; Rodarte, M.. 1994. **Atlas de las Plantas de la Medicina Tradicional Mexicana**, vol. I–III. Instituto Nacional Indigenista, Mexico City.

**Blanch, M.; Sacristán, M.; Santiago, R.; Vivas, M. 2010.** Atividades Biológicas das Pteridófitas – 1. ed. Rio de Janeiro: Ambito cultural edições LTDA.

Calzada, F., Arista, R.; Pérez, H. 2010. Effect of plants used in Mexico to treat gastrointestinal disorders on charcoal - gum acacia - induced hyperperistalsis in rats. **Journal of Ethnopharmacology**, **128**: 49–51.

Calzada, F.; Lilian, Y. M.; Contreras, A.T. 2007. Effect of Mexican medicinal plant used to treat trichomoniasis on *Trichomonas vaginalis* trophozoites. **Journal of Ethnopharmacology**, **113**: 248–251.

Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI. 2002. **Método de referência para testes de diluição em caldo para a determinação da sensibilidade a terapia antifúngica das leveduras**. Norma aprovada. 2. ed. Norma M27-A2 do NCCLS. Estados Unidos.

Coutinho, H.D.M.; Costa, J.G.; Lima, E.O.; Falcão-Silva, V.S.; Siqueira-Júnior, J.P. 2008. Enhancement of the antibiotic activity against a multiresistant *Escherichia coli* by *Mentha arvensis* L. and chlorpromazine. **Chemotherapy**, **54**:328–330.

Daneshtalab, M. 2008. Discovery of Chlorogenic Acid-Based Peptidomimetics as a Novel Class of Antifungals. A Success Story in Rational Drug Design. **Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences**, **11**(2): 44-55.

Duke JA .2008. **Duke's Handbook of Medicinal Plants of Latin America**. CRC Press Taylor & Francis group.

Javadpour, M.M.; Juban, M.M.; Lo, W.C.; Bishop, S.M.; Alberty, J.B.; Cowell, S.M.; Becker, C.L.;Mclaughlin, M.L. 1996. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. **Journal of Medicinal Chemistry**, **39**: 107–3113.

Lee, J.H.; Park, J.H.; Kim, Y.S.; Han, Y. 2008. Chlorogenic acid, a polyphenolic compound, treats mice with septic arthritis caused by *Candida albicans*. **International immunopharmacology**, **8**(12): 1681-1685.

Matias, E.F.F.; Alves, E.F.; Santos, B.S.; Souza, C.E.S.; Ferreira, J.V.A; Lavor, A.K.L.S.; Figueiredo, F.G.; Lima, L.F.; Santos, F.A.V.; Peixoto, F.S.N.; Colares, A.V.; Boligon, A.A.; Saraiva, A.S.; Athayde, M.L.; Rocha, J.B.T.; Menezes, I.R.A.; Coutinho, H.D.M.; Costa, J.G.M. 2013. Biological Activities and Chemical Characterization of *Cordia verbenacea* DC. as Tool to Validate the Ethnobiological Usage. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. 2013: 1-7.

Morais-Braga, M.F.B.; Souza, T.M.; Menezes, I.R.A.; Costa, J.G.M.; Rocha, J.B.T.; Saraiva, R.A.; Bueno, P.N.D; Athayde, M.L.; Boligon, A.A.; Saraiva, A.A.F.; Coutinho, H.D.M. 2012a. Pteridophytes: Ethnobotany and Pharmacologic Bioactivities. In: Gonçalves, R.E.; Pinto, M.C. (Editors). **Natural products structure, bioactivity and applications**. New York: Nova Science Publishers. Cap. 1, p.1-33.

Morais-Braga, M.F.; Souza, T.M.; Santos, K. K.; Andrade, J. C.; Guedes, G. M.; Tintino, S. R.; SOBRAL-SOUZA, C.E.; Costa, J.G.M.; Menezes, I.R.A.; Saraiva, A.A.F.; Coutinho, H.D.M. 2012b. Antimicrobial and Modulatory Activity of Ethanol Extract of the Leaves from *Lygodium venustum* SW. **American Fern Journal**, **102**(2): 154-160.

Morais-Braga, M.F.B.; Souza, T.M.; Santos, K.K.A.; Guedes, G.M.M.; Andrade, J.C.; Tintino, S.R.; Sobral-Souza, C.E.; Costa, J.G.M.; Saraiva, A.A.F.; Coutinho, H. D. M. 2012c. Phenolic Compounds and Interaction between Aminoglycosides and Natural Products of *Lygodium venustum* SW against Multiresistant Bacteria. **Chemotherapy**, **58**(5): 337-340.

Morais-Braga, M.F.B.; Souza, T.M.; Santos, K.K.A.; Guedes, G.M.M.; Andrade, J.C.; Tintino, S.R.; Costa, J.G.M.; Menezes, I.R.A.; Saraiva, A.A.F.; Coutinho, H. D. M. 2013. Atividade antibacteriana, antifúngica e moduladora da atividade antimicrobiana de frações obtidas de *Lygodium venustum* SW. **Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas**, **12**(1): 38-43.

Moran, R.C. 1995. Schizaeaceae. In: Moran R.C.; Riba R. (Editors). **Flora Mesoamericana: Psilotaceae a Salviniaceae**. Ciudad de México, Universidad Nacional Autónoma de México. P. 52.

Pupulin, A.R.T.; Carvalho, P.G.; Nishi, L.; Nakamura, C.V.; Guilherme, A.L.F. 2009. Enteropatógenos relacionados à diarreia em pacientes HIV que fazem uso de terapia anti-retroviral. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, **42**: 551-555.

Rossi, T.; Lozovoy, M.A.B.; Silva, R.V.; Fernandes, E.V.; Geraldino, T.H.; Costa, I.C.; Saridakis, H.O.; Watanabe, M.A.E.; Felipe, I. 2011. Interações entre *Candida albicans* e hospedeiro. **Semina: Ciências Biológicas e da Saúde**, **32**(1): 15-28.

Simões, C.M.O.; Schenkel, E.P.; Gosmann, G.; Mello, J.C.P.; Mentz, L.A.; Petrovick, P.R. 2010. **Farmacognosia: da planta ao medicamento**. 6. ed. Porto Alegre/Florianópolis: Editora da UFRGS/Editora da UFSC.

Smith, AR.; Pryer, KM.; Schuettpelz, E.; Korall, P.; Schneider, H.; Wolf, PG. 2006. A Classification for Extant Ferns. **Taxon**, **55**(3): 705-731.

Sung, W.S. & Lee, D.G. 2010. Antifungal action of chlorogenic acid against pathogenic fungi, mediated by membrane disruption. **Pure and Applied Chemistry**, **82**(1): 219-226.

Thomas, B.A. 1999. Some commercial uses of pteridophytes in Central America. **American Fern Journal**, **89**(2): 101-105.

Velázquez, C.; Calzada, F.; Torres, J.; González, F.; Ceballos, G. 2006. Antisecretory activity of plants used to treat gastrointestinal disorders in Mexico. **Journal of Ethnopharmacology**, **103**(1): 66–70.

Veras, H.N.H.; Santos, I.J.M.; Santos, A.C.B.; Fernandes, C.N.; Matias, E.F.F.; Leite, G.O.; Souza, H.H.F.; Costa, J.G.M. ; Coutinho, H.D.M. 2011. Comparative evaluation of antibiotic and antibiotic modifying activity of quercetin and isoquercetin in vitro. **Current Topics in Nutraceutical Research**, **9** (1-2): 25-29