

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE MORINGA OLEIFERA LAM.

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF MORINGA OLEIFERA LAM.

Angélica Ribeiro Araújo-Leonídio¹; Ana Maria de Souza Almeida¹;
Lindomar Guedes Freire Filha²; Maria Auxiliadora Andrade¹.

RESUMO

Moringa oleifera Lam. é uma espécie arbórea pertencente à família *Moringaceae*, cultivada em todo mundo devido às suas múltiplas utilidades. Diferentes partes da planta possuem um alto valor medicinal e vários estudos comprovaram seus efeitos inibitórios sobre microrganismos patogênicos. Este estudo fornece uma visão geral sobre as propriedades antimicrobianas de *M. oleifera*, enfatizando o papel de seus principais compostos bioativos.

Palavras-chave: Antibiótico. Fitoterápico. Microrganismos.

ABSTRACT

Moringa oleifera Lam. is a tree species of the *Moringaceae* family, cultivated all over the world due to its multiple utilities. Different parts of this plant contain higher medicinal value and several studies confirmed their inhibitory effects on pathogenic microorganism. This study provides a overview about antimicrobial properties of *M. oleifera*, emphasizing the role of its main bioactive compounds.

Keywords: Antibiotic. Phytoterapy. Microorganism.

1 INTRODUÇÃO

Os estudos químicos e farmacológicos das substâncias bioativas derivadas de plantas tiveram um grande impulso nos últimos anos. Estas pesquisas têm como objetivo a obtenção de novos compostos que possuam propriedades terapêuticas e/ou nutritivas. Ainda que a medicina alopática tenha evoluído bastante durante a segunda metade do século XX, o uso de plantas medicinais ainda é muito frequente, principalmente em populações carentes com acesso restrito aos centros hospitalares, laboratórios e medicamentos sintéticos. (VEIGA Jr; PINTO, 2005).

As enfermidades associadas à infecção por microrganismos patogênicos são comumente tratadas com plantas medicinais em várias partes do mundo. (MATU; VAN STADEN, 2003). A eficiência dos vegetais na terapêutica desses agravos é devido à presença dos metabólitos secundários, também denominados fitoquímicos (SCHINELLA et al., 2002), que são produzidos pelo metabolismo vegetal e são importantes na interação planta-ambiente, protegendo-a contra o

¹Universidade Federal de Goiás-Departamento de Medicina Veterinária Preventiva, Campus II-Samambaia. Doutora em Ciência Animal. E-mail: angelicari-beiro.vet@gmail.com.

²Faculdade Delta e Faculdade Unida de Campinas. Doutora em Ciências da Saúde. E-mail: química.lindomar@gmail.com

ataque de microrganismos, pragas e animais herbívoros. (BENNET; WALLS-GROVE, 1994; GOVEA, 2010).

O uso indiscriminado dos antimicrobianos no tratamento e prevenção de doenças em humanos e animais contribuiu para o aumento progressivo da resistência bacteriana. (MOTA et al., 2005). Entretanto, os métodos tradicionais de desenvolvimento de fármacos antimicrobianos não acompanharam a evolução dessa resistência, situação que exige a busca por novas substâncias antimicrobianas a partir de outras fontes, incluindo as plantas (AHMAD; BEG, 2001). A baixa incidência de doenças infecciosas em plantas selvagens é uma indicação da eficácia dos mecanismos de defesa desenvolvidos por elas, constituído por substâncias como terpenoides, glicocorticoides, flavonoides e polifenóis. (HEMAISWARYA; KRUTHIVENTI; DOBLE, 2008). Estes compostos naturais podem atuar isolados ou em sinergismo com os antimicrobianos convencionais, como agentes modificadores de resistência (AMR). Por possuírem modos de ação diferentes daqueles apresentados pelos antibióticos tradicionais, podem ser úteis no tratamento de infecções causadas por cepas resistentes. (ABREU; MCBAIN; SIMÕES, 2012).

Nas últimas duas décadas, vários foram os relatos publicados em revistas científicas sobre as diversas utilizações da espécie *Moringa oleifera*, devido sua ampla variedade de propriedades terapêuticas e nutricionais presentes em todas as partes da planta, por isso conhecida como “árvore milagrosa”. (EILERT; WOLTER; NAHRSTEDT, 1981; PADAYACHEE; BAIJNATH, 2011; FAROOQ et al., 2012). Vários fitoquímicos e nutrientes que exercem efeitos positivos sobre a saúde já foram identificados e quantificados nesta espécie. (SREELATHA; JEYACHITRA; PADMA, 2011; AMAGLO et al., 2010).

Diante do crescente interesse por novas alternativas aos fármacos convencionais, o objetivo deste trabalho é fazer uma revisão sobre as propriedades antimicrobianas de *M. oleifera*, enfatizando a ação dos seus principais compostos bioativos, a fim de demonstrar a sua importância no desenvolvimento de novos fármacos para o tratamento de inúmeros agravos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 *Moringa oleifera* Lamarck

Moringa é um gênero pertencente à família *Moringaceae* que é constituído por espécies arbóreas tropicais de médio porte, nativas do noroeste da Índia, Paquistão, Bangladesh e Afeganistão e amplamente distribuídas nas regiões tropicais do planeta. (FAHEY, 2005; SOUZA, 2010). Dentre as catorze espécies desse gênero, a mais conhecida é a espécie *Moringa oleifera* Lam. (sin. *Moringa pterygosperma*) também conhecida popularmente como “quiabo-de-quina”, lírio branco” ou somente como “moringa”. (ANWAR et al., 2007).

Crescem em todos os tipos de solo e são resistentes às doenças e longos períodos de estiagem, desenvolvendo-se bem em regiões áridas e semi-áridas. Devido essas características, são encontradas principalmente na região nordeste do Brasil, nos estados do Maranhão, Piauí e Ceará. (FOILD; MAKAR; BECKER, 1996; CYSNE, 2006). Todas as suas partes são comestíveis e podem ser utilizadas na alimentação animal como uma fonte alternativa de nutrientes, substituindo ingredientes que também são consumidos por humanos, como milho e soja. (ANNOGU et al., 2013).



Figura 1. Partes da *Moringa oleifera*. Folhas e flores (A), vagens (B).
Fonte: Popoola e Obembe (2013).

2.2 Atividade antimicrobiana

Vários ensaios foram realizados para avaliar a atividade antimicrobiana dos tecidos da *M. oleifera* sobre várias espécies de microrganismos, que podem ser observados no quadro 1.

MICRORGANISMOS	REFERÊNCIAS
BACTÉRIAS	
<i>Staphylococcus aureus</i>	OLODURO <i>et al.</i> , 2013; EWANSIHA <i>et al.</i> , 2014; ARORA; ONSARE, 2014.
<i>Bacillus subtilis</i>	KEKUDA <i>et al.</i> , 2010; TALREJA, 2010; SAADABI; ZAID, 2011.
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	SAABADI; ZAID, 2011; ARORA; ONSARE, 2014.
<i>Pasteurella multocida</i>	JABEEN <i>et al.</i> , 2008.
<i>Vibrio cholerae</i>	VIEIRA <i>et al.</i> , 2010.
<i>Escherichia coli</i>	KEKUDA <i>et al.</i> , 2010; OKONDURO <i>et al.</i> , 2013.
<i>Bacillus cereus</i>	RAHMAN <i>et al.</i> , 2009; SINGH; NEGI; RADHA, 2010.
<i>Enterococcus faecalis</i>	PEIXOTO <i>et al.</i> , 2011.
<i>Aeromonas caviae</i>	PEIXOTO <i>et al.</i> , 2011.
<i>Vibrio parahaemolyticus</i>	PEIXOTO <i>et al.</i> , 2011.
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	ARORA; ONSARE, 2014; KEKUDA <i>et al.</i> , 2010.
<i>Enterobacter aerogenes</i>	RAHMAN <i>et al.</i> , 2009.
<i>Salmonella Typhimurium</i>	ARORA <i>et al.</i> , 2014.
<i>Salmonella Typhi</i>	NIKKON <i>et al.</i> , 2003; EWANSIHA <i>et al.</i> , 2014.
<i>Shigella</i> sp	NIKKON <i>et al.</i> , 2003.
FUNGOS	
<i>Candida albicans</i>	NIKKON <i>et al.</i> , 2003; TALREJA <i>et al.</i> , 2010; RATSHILIVHA <i>et al.</i> , 2014.
<i>Candida tropicalis</i>	PATEL <i>et al.</i> , 2014; ARORA; ONSARE, 2014.
<i>Aspergillus</i> sp.	KEKUDA <i>et al.</i> , 2010; RATSHILIVHA <i>et al.</i> , 2014; OLODURU <i>et al.</i> , 2010.
<i>Trichoderma</i> sp.	NIKKON <i>et al.</i> , 2003.
<i>Tricophyton mentagrophyte</i>	OLUDURO, <i>et al.</i> , 2010.
<i>Tricophyton rubrum</i>	CHUANG <i>et al.</i> , 2007.
<i>Penicillium</i>	RAJ <i>et al.</i> , 2011; OLUDURO <i>et al.</i> , 2010.
<i>Pullarium</i>	OLUDURO <i>et al.</i> , 2010.
<i>Fusarium solani</i>	JABEEN <i>et al.</i> , 2008.
<i>Mucor</i> sp.	RAJ <i>et al.</i> , 2011.
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	PATEL <i>et al.</i> , 2014.
VÍRUS	
Herpesvirus simplex tipo 1	LIPUN <i>et al.</i> , 2003.
Vírus Epstein-Barr	GUEVARA <i>et al.</i> , 1999.

Quadro 1. Microrganismos sensíveis à *Moringa oleifera*
Fonte: Popoola e Obembe (2013).

Pesquisas iniciais sobre a *M. oleifera* isolaram o seu princípio ativo antimicrobiano, denominado benzil-isotiocianato (BITC), pertencente ao grupo dos isotiocianatos. Estes compostos são originados a partir da hidrólise dos glucosinolatos, também conhecidos como glicosídeos do óleo de mostarda, e são liberados na planta após alguma lesão tecidual. (EILERT; WOLTER; NAHRSTEDT, 1981; MATU; VAN STADEN, 2003).

A atividade antimicrobiana do BITC está relacionada, principalmente, a alteração de importantes processos do metabolismo bacteriano. Este composto tem como alvo a fração tiol de proteínas, como a cisteína, acarretando a perda de estrutura e função proteica. Tal efeito desencadeia a maior expressão de genes codificadores de proteínas do choque térmico, também denominadas de Heat Shock Proteins (HSP), que podem ser detectadas após 10 minutos de exposição ao BITC (DUFOUR et al., 2013). As HSP são proteínas de estresse presentes em células procariotas e eucariotas e têm papel fundamental no dobramento/desdobramento de proteínas, montagem/transporte de complexos proteicos, controle do ciclo celular e proteção contra estresse e apoptose celulares. (LI; SRIVASTA, 2004).

A reparação de proteínas alteradas pelas HPS requer uma grande quantidade de energia. Nessas condições, a célula bacteriana na tentativa de restaurar as proteínas danificadas, aumenta o seu metabolismo para síntese de ATP, que contribui diretamente para uma maior produção de espécies reativas de oxigênio (ERO). Várias proteínas envolvidas na produção de energia são altamente suscetíveis às ERO. Durante o estresse oxidativo ocorre a liberação de enzimas responsáveis por neutralizar os danos ocasionados pelos ERO, como as dissulfeto redutases. No entanto, essas proteínas possuem cisteína em sua estrutura, que também são danificadas pelo BITC, reduzindo sua atividade. Estes fatores contribuem para o acúmulo de ERO no citoplasma bacteriano, o que promove a oxidação de proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, extravasamento de citosol e a morte do microrganismo. (SZABO et al., 1994; HUGHES et al., 1998; NAKAMURA et al., 2002; XIAO et al., 2010; Aguiar, 2012; DUFOUR et al., 2013).

Outra molécula com atividade antimicrobiana presente nas raízes da moringa, a pterigospermina, foi relatada em estudos preliminares realizados na década de 1950 por Kurup e Rao (1954a). Segundo estes pesquisadores, a pterigospermina é resultado da condensação de duas moléculas de benzil-isotiocianato e uma de benzoquinona e podia interferir diretamente no metabolismo bacteriano do ácido glutâmico. (KURUP; RAO, 1954b).

Entretanto, análises posteriores realizadas por Horwath e Benin (2011) não evidenciaram a existência desse composto, atribuindo as propriedades antimicrobianas da moringa aos isotiocianatos. De acordo com os autores, a pterigospermina não é suficientemente estável para existir nas condições ambientais normais.

Outras substâncias presentes nos tecidos da *M. oleifera* também são conhecidas por inibir o crescimento microbiano, como os glicosídeos saponinas, niazirina, niaziridina; polifenóis (flavonoides) e alcaloides (moringina e moringina) (JAHN; MUSNAD; BURGASTALLER, 1986; DOUGHARI; PUKUMA; DE, 2007; SHANKER et al., 2007). As saponinas são glicosídeos esteroides ou triterpenoides amplamente distribuídos em vegetais e animais marinhos e que incluem um grande número de compostos biologicamente ativos. O mecanismo de ação das saponinas está relacionado à característica anfipática da molécula, que ao entrar em contato com as membranas celulares interage com o coles-

terol e forma poros, ocasionando a perda de integridade da membrana, e consequentemente a morte celular. O modo pelo qual as saponinas incorporam-se as membranas celulares não está bem elucidado. Geralmente, possuem melhor atividade anti-fúngica e em altas densidades celulares, não conseguem inibir o crescimento bacteriano (LACAILLE-DUBOIS; WAGNER, 1996; OSBOURN, 1996; SPARG; LIGTH; VAN STADEN, 2004; RIBEIRO et al., 2013).

Os pigmentos flavonoides kaempferol, ramnetina, isoquercetina e kaempferitrina foram encontrados na moringa. (ANWAR et al., 2007). Os flavonoides são compostos polifenólicos que têm por base a estrutura da flavona (2-fenil-benzopirona) e possuem efeitos bacteriostáticos ou bactericidas. (SILVA, 2010; REGO, 2012). Como bacteriostáticos, promovem a agregação bacteriana, o que impede a separação das células durante a divisão binária, reduzindo o número de Unidades Formadoras de Colônias (UFC). Além disso, a agregação reduz a absorção de nutrientes, prejudicando a síntese de DNA, peptideoglicanos e outros componentes necessários à multiplicação celular. A ação bactericida está relacionada a vários mecanismos, como: (1) danos à membrana celular – os flavonoides penetram na membrana, resultando no extravasamento de conteúdo intracelular; (2) inibição da síntese de ácidos nucleicos – por meio da inibição da enzima DNA-girase e topoisomerase; e do (3) metabolismo energético – por meio da inibição de enzimas responsáveis pela cadeia de transporte de elétrons, como a NADH-citocromo c redutase. (IKIGAI et al., 1993; OHMENG et al., 1993; BERNARD et al., 1997; CUSHNIE; LAMB, 2005; CUSHNIE; LAMB, 2011).

Os flavonoides também podem inibir a formação de biofilmes bacterianos. O quorum sensing é sistema de comunicação celular que as bactérias utilizam para regular várias atividades fisiológicas como simbiose, virulência, reprodução, produção de antibióticos, motilidade e formação de biofilmes (MILLER; BASSLER, 2001). Alguns estudos relataram a ação inibitória dos flavonoides sobre moléculas de sinalização de bactérias Gram negativas, como as acil-homosserina lactona (acil-HSL), que são responsáveis pela estruturação do biofilme. (QIN et al., 2000; RASKO; SPERANDIO, 2010; CUSHNIE; LAMB, 2011).

A casca do caule da moringa contém dois alcaloides, denominados moringina e moringinina. (FATIMA et al., 2014). Os alcaloides estão presentes na natureza como compostos nitrogenados em plantas, fungos e bactérias e já deram origem a fármacos antimicrobianos, como o metronidazol e quinolonas (QIU et al., 2014; CUSHNIE; CUSHNIE; LAMB, 2014). Devido a sua estrutura, formam ligações de hidrogênio com proteínas, enzimas e receptores e sua atividade antimicrobiana é melhorada por serem pouco suscetíveis às bombas de efluxo bacterianas. (KITTA KOOP; MAHIDOL; RUCHIRAWAT, 2014). Os alcaloides podem comprometer a integridade da membrana citoplasmática, além de impedir a síntese de ácido nucleico, já que inibem di-hidrofolato redutase, enzima envolvida no metabolismo do ácido fólico. (RAO; VENKATACHALAM, 2000). Também podem interferir na formação do anel Z, estrutura responsável pela formação do septo de divisão celular. Da mesma forma que os flavonoides, os alcaloides atuam na regulação do quorum sensing bacteriano, afetando a expressão de fatores de virulência, como sortases e adesinas. (CUSHNIE; CUSHNIE; LAMB, 2014).

A planta também demonstrou atividade contra cepas multirresistentes, o que demonstra o uso potencial dessa espécie em infecções por patógenos tolerantes aos antibióticos convencionais. (ARORA; ONSARE, 2014). O termo resistên-

cia se aplica àqueles microrganismos que não são inibidos pelas concentrações normalmente utilizadas dos fármacos antimicrobianos ou aqueles que apresentam algum tipo de mecanismo específico que evita os danos celulares causados pelo antibiótico. (RODRIGUEZ et al., 2000; MOTA et al., 2005).

Para suprimir alguns mecanismos de resistência, algumas moléculas são administradas juntamente com os antimicrobianos, como por exemplo, o ácido clavulânico. Entretanto, com o uso frequente dessas substâncias, os microrganismos também desenvolveram resistência a elas, reduzindo a atividade do fármaco. (HEMAISWARYA; KRUTHIVENTI; DOBLE, 2008).

Os compostos bioativos com propriedade antimicrobiana, também conhecidos como fitoalexinas, são eficientes no combate aos patógenos que causam infecções nas plantas, no entanto possuem limitada atividade antibacteriana fora deste contexto. Entretanto, esses fitoquímicos podem ser utilizados em combinação com outras classes de antimicrobianos, inibindo a expressão de sítios de ligação modificados, ou agem sinergicamente bloqueando um ou mais alvos na via metabólica. (HEMAISWARYA; KRUTHIVENTI; DOBLE, 2008). Este efeito sinérgico é observado quando o resultado da combinação de substâncias é maior que a soma do efeito das substâncias isoladamente. (WILLIANSO, 2001). Consequentemente, esses compostos são capazes de reduzir a Concentração Inibitória Mínima (CIM) dos antibióticos em diversas espécies bacterianas multirresistentes, melhorando a potência do medicamento. (PALANIAPPAN; HOLLEY, 2010). Além disso, esta redução na quantidade de antimicrobiano utilizada é desejável por diminuir a incidência de efeitos adversos relacionados ao tratamento. (YAP et al., 2013).

A niaziridina é um glicosídeo nitrila resultante da degradação dos glicosinatos, encontrado nas vagens da moringa. Este composto demonstrou aumentar a bioatividade de antibióticos habitualmente utilizados, tais como a rifampicina, tetraciclina e ampicilina contra bactérias Gram positivas e negativas, sendo capaz de antagonizar os mecanismos de resistência aos antimicrobianos, atuando como AMR. Além disso, a molécula aumenta a atividade de fármacos antifúngicos e absorção intestinal de antibióticos. (HEMAISWARYA; KRUTHIVENTI; DOBLE, 2008; KHANUJA et al., 2005; WAGNER; ULRICH-MERZENICH, 2009).

O mecanismo exato pelo qual os fitoquímicos naturais, assim como a niaziridina, interferem na resistência bacteriana ainda não é bem conhecido, mas provavelmente, está relacionado à mudanças estruturais nas cepas resistentes. Nesses casos, os compostos bioativos podem facilitar a penetração da molécula antimicrobiana através da parede celular bacteriana, inibir a produção de enzimas protetoras, interferir nos alvos metabólicos do antibiótico ou reduzir a expulsão do fármaco pelas bombas de efluxo. (PALANIAPPAN; HOLLEY, 2010; RANA et al., 2014).

3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Devido ao desenvolvimento de resistência à maioria dos antibióticos convencionais utilizados nas infecções, houve a necessidade de buscar novas alternativas. Os fitoquímicos presentes na *M. oleifera* demonstram forte atividade antimicrobiana contra diversas espécies de microrganismos e também podem ser utilizados como agentes modificadores de resistência, aumentando a eficácia dos antibióticos ao inibir os mecanismos de resistência dos microrganismos patogênicos.

Conclui-se que *M. oleifera* é uma planta com notáveis propriedades e aplicações. Um maior conhecimento sobre seus compostos bioativos e suas interações medicamentosas, assim como a interferência de fatores climáticos, época de colheita, idade da planta e métodos de extração sobre a concentração das substâncias de interesse farmacológico, é necessário para a aplicação desta espécie como suporte terapêutico para enfermidades infecciosas.

REFERÊNCIAS

- ABREU, A.C.; MCBAIN, A. J.; SIMÕES, M. Plants as sources of new antimicrobials and resistance-modifying agents. *Nat Prod Rep*, v.29, n.9, p.1007-1021, 2012.
- AGUIAR, N.D.C. Impacto do isotiocianato de alila sobre a comunidade microbiana e indicadores microbiológicos do solo. 133p. Tese [Doutorado em Agronomia]. Faculdade de Agronomia, Universidade Federal de Viçosa Viçosa, MG, Brasil, 2012.
- AHMAD, I.; BEG, A.Z. Antimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian medicinal plants against multi-drug resistant human pathogens. *J Ethnopharmacol*, v.74, n.2, p.113-123, 2001.
- AMAGLO, N.K.; BENNET, R.N.; LO CURTO, R.B.; ROSA, E.A.S.; LO TURCO, V.; GIUFFRIDA, A.; LO CURTO A.; TIMPO, G.M. Profiling selected phytochemicals and nutrients in different tissues of the multipurpose tree *Moringa oleifera* L., grown in Ghana. *Food Chemistry*, v.122, n.4, p.1047-1054, 2010.
- ANWAR, F.; LATIF, S.; ASHRAF, M.; GILANI, A.H. (2007). *Moringa oleifera*: a food plant with multiple medicinal uses. *Phytother Res*, v.21, n.1, p.17-25, 2007.
- ARORA, D.S.; ONSARE, J.G. (2014). In vitro antimicrobial evaluation and phytoconstituents of *Moringa oleifera* pod husks. *Industrial Crops and Products*, v.52, p.125-135, 2014.
- BENNET, R.N.; WALLSGROVE, R.M. Secondary metabolites in plant defence mechanism. *New Phytol*, v.127, p.617-633, 1994.
- BERNARD, F.X.; SABLÉ, S.; CAMERON, B.; PROVOST, J.; DESNOTTES, J.F.; BLANCHÉ, F. Glycosylated flavones as selective inhibitors of topoisomerase IV. *Antimicrob Agents Chemother*, v.41, n.5, p.992-998, 1997.
- CHUANG, P.H.; LEE, C.W.; CHOU, J.Y.; MURUNGAN, M.; SHIEH, B.J.; CHEN, H.M. Anti-fungal activity of crude extracts and essential oil of *Moringa oleifera* Lam. *Bioresour Technol*, v.98, n.1, p.232-236, 2007.
- CUSHNIE, T.P.T.; LAMB A.J. Antimicrobial activity of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*, v.26, n.5, p.343-356, 2005.
- CUSHNIE, T.P.T.; LAMB, A.J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *Int J Antimicrob Agents*, v.38, n.2, p.99-110, 2011.
- CUSHNIE, T.P.T.; CUSHNIE, B.; LAMB, A. Alkaloids: and overview of their bacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *Int J Antimicrob Agents*, v.44, n.5, p.377-386, 2014.
- CYSNE, J.R.B. Propagação in vitro de *Moringa oleifera* L. 81p. Dissertação [Mestrado em Agronomia]. Centro de Ciências Agrárias, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, CE, Brasil. 2006.
- DOUGHARI, J.H.; PUKUMA, M.S.; DE, N. Antibacterial effects of *Balanites aegyptiaca* L. Drel. and *Moringa oleifera* Lam. on *Salmonella thyphi*. *Afr J Biotechnol*, v.6, n.19, p.2212-2215, 2007.

- DUFOUR, V.; ALAZZAM, B.; ERMEL, G.; THEPAUT, G.; ROSSERO, A.; TRESSE, O.; BAYSSE, C. Insights into the mode of action of benzyl isothiocyanate on *Campylobacter jejuni*. *Appl Environ Microbiol*, v.79, n.22, p.6958-6968, 2013.
- EILERT, U.; WOLTER, B.; NAHRSTEDT, A. The antibiotic principle of seeds of *Moringa oleifera* and *Moringa stenopetala*. *Planta Med*, v.42, n.1, p.55-61, 1981.
- EWANSIHA, J.U.; ANNA, H.L.; AJUNWA, O.M.; SALLY, S.M. Haversting time and temperature relationship with microbial activity of *Moringa oleifera* Lam (Drum stick). *Peak Journal of Medicinal Plant Research*, v.2, n.3, p.33-37, 2014.
- FAHEY, J.W. *Moringa oleifera*: a review of the medical evidence for its nutritional, therapeutic and prophylactic properties. Part 1. *Trees for Life Journal*, v.1, n.5, 2005. Disponível em: <http://www.tfljournal.org/article.php/20051201124931586>. Acesso em: 20 mar. 2015.
- FAROOQ, F.; RAI, M.; TIWARI, A.; KHAN, A.A.; FAROOQ, S. Medicinal properties of *Moringa oleifera*: an overview of promising healer. *J. Med. Plants Res*, v.6, n.27, p.4368-4374, 2012.
- FATIMA, T.; SAJID, M.S.; JAWAD-UL-JASSAN, M.; SIDDIQUE, R.M.; IQBAL, Z. Phyto-medicinal value of *Moringa oleifera* with special reference to antiparasitics. *Pak. J. Agri Sci*, v.51, n.1, p.251-262, 2014.
- FOILD, N.; MAKAR, H.P.S.; BECKER, K. (1996). The potential of *Moringa oleifera* for agricultural and industrial uses. In: *PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL WORKSHOP "WHAT DEVELOPMENT POTENTIAL FOR MORINGA PRODUCTS?"*, 2001, Dar-es-Salaam, Tanzania. *Proceedings...* Dar-es-Salaam, 47-67.
- GOVEA, D.R. Estudo da variação populacional dos metabolitos secundários do arnicão (*Lych-nophora salicifolia* Mart., Vernonieae, Asteraceae). 44p. Dissertação [Mestrado em Ciências Farmacêuticas]. Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil, 2010.
- GUEVARA, A.P.; VARGAS, C.; SAKURAI, K.; FUJIWARA, W.; HASHIMOTO, K.; MA-O-KA, T.; KOZUKA, M.; ITO, W.; TOKUDA, H.; HISHINO, H. An antitumor promoter from *Moringa oleifera* Lam. *Mutat Res.*, v.440, n.2, p.181-188, 1999.
- HEMAISWARYA, S.; KRUTHIVENTI, A.K.; DOBLE, M. Synergism between natural products and antibiotic against infectious diseases. *J. Phytom*, v.15, n.8, p.639-652, 2008.
- HORWATH, M.; BENIN, V. Theoretical investigation of a reported antibiotic from the "Miracle Tree" *Moringa oleifera*. *Computacional and Theoretical Chemistry*, v.956, n.1, p.196-201, 2011.
- HUGHES, N.J.; CLAYTON, C.L.; CHALK, P.A.; KELLY, D.J. *Helicobacter pylori* porCDAB and oorDABC genes encode distinct pyruvate:flavodoxin and 2-oxoglutarate:acceptor oxidoreductases which mediate electron transport to NADP. *J. Bacteriol*, v.180, n.5, p.1119-1128, 1998.
- IKIGAI, H.; NAKAE, T.; HARA, Y.; SHIMAMURA, T. Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. *Biochim Biophys Acta*, v.1147, n.1, p.132-136, 1993.
- JABEEN, R.; SHAHID, M.; JAMIL, A.; ASHRAF, M. Microscopic evaluation of the antimicrobial activity of seed extract of *Moringa oleifera*. *Pak. J. Bot*, v.40, n.4, p.1349-1358, 2008.
- JAHN, S.A.; MUSNAD, H.; BURGASTALLER, H. Tree that purifies water: Cultivating multipurpose Moringaceae in the Sudan. *Unasylva*, v.38, n.152, p.23-28, 1986.
- KEKUDA, T.R.P.; MALLIKARJUN, N.; SWATHI, D.; NAYANA, K.V.; AIYAR, M.B.; ROHINI, T.R. Antibacterial and antifungal efficacy of steam distillate of *Moringa oleifera* Lam. *J.*

Pharm. Sci Res, v.2, n.1, p.34-37, 2010.

KHANUJA, S.P.S.; ARYA, S.; TIRUPPADIRIPULIYUR, R.S.K.; SAIKIA, D.; KAUR, H.; SINGH, M.; GUPTA, S.C.; SHASANY, A.K.; DAROKAR, M.P.; SRIVASTAVA, S.K.; GUP-
TA, M.M.; VERMA, C.S.; PAL, A. (2005). inventor; United States Patent. Nitrile glycoside
useful as a bioenhancer of drugs and nutrients, process of its isolation from *Moringa oleifera*.
USA. US 6,858,588 B2. Feb. 22.

KITTAKOOP, P.; MAHIDOL, C.; RUCHIRAWAT, S. Alkaloids as important scaffolds in the-
rapeutic drugs for the treatments of cancer, tuberculosis, and smoking cessation. *Curr Top Med
Chem*, v.14, n.2, p.239–252, 2014.

KURUP, P.A.; RAO, P.L.N. Antibiotic principle from *Moringa pterigosperma*. Part II. Chemi-
cal nature of pterygospermin. *Indian J Med Res*, v.42, n.1, p.85-95, 1954a.

KURUP, P.A.; RAO, P.L.N. Antibiotic principle from *Moringa pterigosperma*. Part V. Effect
of pterygospermin in the assimilation of glutamic acid by *Micrococcus pyogenes* var. *aureus*.
Indian J Med Res, v.42, n.1, p.109-114, 1954b.

LACAILLE-DUBOIS, M.A.; WAGNER, H. A review of the biological and pharmacological
activities of saponins. *Phytomedicine*, v.2, n.4, p.363-386, 1996.

LI, Z.; SRIVASTAVA, P. Heat-Shock Protein. *Current Protocols in Immunology*, Appendix
1:Appendix 1T, 2004.

LIPUN, V.; KUROKAWA, M.; SUTTISRI, R.; TAWECHOTIPAT, P.; PRAMYOTHIN, P.;
HATTORI, M.; SHIRAKI, K. Efficacy of Thai medicinal plant extracts against herpes simplex
virus type 1 infection in vitro and in vivo. *Antiviral Res*, v.60, n.3, p.175-180, 2003.

MATU, E.M.; VAN STADEN, J. Antibacterial and anti-inflammatory activities of some plants
used for medicinal purposes in Kenya. *J Ethnopharmacol*, v.87, n.1, p.35-41, 2003.

MILLER, M.B.; BASSLER, B.L. Quorum sensing in bacteria. *Annual Review of Microbiolo-
gy*, v.55, p.165-199, 2001.

MOTA, R.A.; SILVA, K.P.C.; FREITAS, M.F.L.; PORTO, W.J.N.; SILVA, L.B.G. Utilização
indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. *Braz J vet
Res anim Sci*, v.42, n.6, p.465-470, 2005.

NAKAMURA, Y.; KAWAKAMI, M.; YOSHIHIRO, A.; MIYOSHI, N.; OHIGASHI, H.;
KAWAI, K.; OSAWA, T.; UCHIDA, K. Involvement of the mitochondrial death pathway in
chemopreventive benzyl isothiocyanate-induced apoptosis. *J Biol Chem*, v.277, n.10, p.8492–
8499, 2001.

NIKKON, F.; SAUD, Z.A.; RAHMAN, M.H.; HAQUE, M.E. In vitro antimicrobial activity of
the compound isolated from chloroform extract of *Moringa oleifera* Lam. *Pak. J. Biol Sci*, v.6,
n.22, p.1888-1890, 2003.

OHMENG, K.A.; SCHWENDER, C.F.; FU, K.P.; BARRETT, J.F. DNA gyrase inhibitory
and antibacterial activity of some flavones. *Bio Med Chem Lett*, v.3, n.2, p.225-230, 1993.

OKONDURO, S.L.; AKUJOBI, C.O.; OKONDURO, J.N.; ANYADO-NWADIKE, S.O. An-
timicrobial activity of the leaf extracts of *Moringa oleifera* and *Jatropha curcas* on pathogenic
bacteria. *Int. J. Biol Chem Sci*, v.7, n.1, p.195-202, 2013.

OLUDURO, O.A.; ADERIYE, B.I.; CONNOLLY, J.D.; AKINTAYO, E.T.; FAMUREWA,
O. Characterization and Antimicrobial Activity of 4-(β-D-Glucopyranosyl-1→4-α-L-
rhamnopyranosyloxy)-benzyl thiocarboxamide; a Novel Bioactive Compound from *Moringa
oleifera* Seed Extract. *Folia Microbiol*, v.55, n.5, p.422-426, 2010.

- OSBOURN, A. Saponins and plant defence – a soap story. Trends in Plant Science, v.1, n.1, p.04-09, 1996.
- PADAYACHEE, B.; BAIJNATH, H. An overview of the medicinal importance of Moringaceae. J. Med Plants Res, v.6, n.48, p.5831-5839, 2011.
- PALANIAPPAN, K.; HOLLEY, R.A. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. Int J Food Microbiol, v.140, n.2-3, p.164-168, 2010.
- PATEL, P.; PATEL, N.; PATEL, D.; DESAI, S.; MESHRAM, D. Phytochemical analysis and antifungal activity of Moringa oleifera. Int J Pharm Pharm Sci, v.6, n.5, p.144-147, 2014.
- PEIXOTO, J.R.D.O.; SILVA, G.C.; COSTA, R.A.; FONTENELLE, J.L.S.; VIEIRA, G.H.F.; FONTELLES FILHO, A.A.; VIEIRA, R.H.S.F. In vitro antibacterial effect of aqueous and ethanolic Moringa leaf extract. Asian Pac J Trop Med, v.4, n. 3, p.201-204, 2011.
- POPOOLA, J.O.; OBEMBE, O.O. Local knowledge, use pattern and geographical distribution of Moringa oleifera Lam. (Moringaceae) in Nigeria. J Ethnopharmacol, v.150, n.2, p.682-691, 2013.
- QIN, Y.; LUO, Z-Q.; SMYTH, A.J.; GAO, P.; VON BODMAN, S.B.; FARRAND, S.K. Quorum-sensing signal binding results in dimerization of TraR and its release from membranes into the cytoplasm. EMBO J., v.19, n.19, p.5212-5221, 2000.
- QIU, S.; SUN, H.; ZHANG, A.; XU, H.; YANG, G.; HAN, Y.; WANG, X-Y. Natural alkaloids: basic aspects, biological roles, and future perspectives. Chin J Nat Med, v.12, n.6, p.401-406, 2014.
- RAHMAN, M.M.; SHEIKH, M.M.I.; SHARMIN, S.A.; ISLAM, M.S.; RAHMAN, M.A.; RAHMAN, M.M.; ALAN, M.F. Antibacterial activity of leaf juice and extracts of Moringa oleifera Lam. against some human pathogenic bacterial. J Nat Sc, v.8, n.2, p.219-227, 2009.
- RAJ, A.J.; GOLAPAKRISHNAN, V.K.; YADAV, S.A.; DORAIRAJ, S. Antimicrobial activity of Moringa oleifera (Lam.) root extract. Journal of Pharmacy Research, v.4, n.5, p.1426-1427, 2011.
- RANA, T.; SINGH, S.; KAUR, N.; PATHANIA, K.; FAROOQ, U. A review on efflux pump inhibitors of medically important bacteria from plant sources. International Journal of Pharmaceutical Science Review Research, v.26, n.2, p.101-111, 2014.
- RAO, K.N.; VENKATACHALAM, S.R. Inhibition of dihydrofolate reductase and cell growth activity by the phenanthroindolizidine alkaloids pergularinine and tylophorinidine: the in vitro cytotoxicity of these plant alkaloids and their potential as antimicrobial and anticancer agents. Toxicol In Vitro, v.14, n.1, p.53-59, 2000.
- RASKO, D.A.; SPERANDIO, V. Anti-virulence strategies to combat bacteria mediated disease. Nat Rev Drug Discov, v.9, n.2, p.117-128, 2010.
- RATSHILIVHA, N.; AWOUAFACK, M.D.; DU TOIT, E.S.; ELLOF, J.N. The variation in antimicrobial and antioxidant activities of acetone leaf extract of 12 Moringa oleifera (Moringaceae) trees enables the selection of trees with additional uses. South African Journal of Botany, v.92, p.59-64, 2014.
- REGO, E.A. Avaliação da actividade anti-inflamatória de plantas dos Açores. 119p. Dissertação [Mestrado em Ciências Biomédicas]. Departamento de Ciências Tecnológicas e Desenvolvimento, Universidade dos Açores, Ponta Delgada, Açores, 2012.
- RIBEIRO, B.D.; ALVIANO, D.S.; BARRETO, D.W.; COELHO, M.A.Z. Functional properties of saponins from sisal (Agave sisalana) and juá (Ziziphus joazeiro): critical micellar concentration, antioxidant and antimicrobial activities. Colloids Surf A, Physicochem. Eng.

Aspects, v.436, p.736-743, 2013.

RODRIGUEZ, J.A.G.; CANTÓN, R.; SÁNCHEZ, J.E.G.; GÓMEZ-LUS, M.L.; MARTÍNEZ, L.M.; RODRÍGUES-AVIAL, C.; VILA, J. Procedimientos em microbiología clínica. Métodos básicos para el estudio de la sensibilidad a los antimicrobianos. 2000. 54p.

SAADABI, A.M.; ZAID, I.E.A. An in vitro antimicrobial activity of *Moringa oleifera* L. seeds extracts against different groups of microorganism. *Aust. J. Basic & Appl Sci*, v.5, n.5, 129-134, 2011.

SCHINELLA, G.R.; TOURNIER, H.A.; PRIETO, J.M.; BUSCHIAZZO, P.M; RÍOS, J.L. Antioxidant activity of anti-inflammatory plant extracts. *Life Sci*, v.70, n.9, p.1023-1033, 2002.

SILVA, A.K.S. Avaliação de atividades biológicas de flavonoides isolados da entrecasca de *Sebastiania jacobinensis* (MUILL. ARG.) MUILL. ARG. 62p. Dissertação [Mestrado em Bioquímica e Fisiologia]. Centro de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, PE, Brasil, 2010.

SOUZA, J.P. Produção e modificação de carvões ativados a partir de matérias-primas de baixo-custo: osso bovino e cascas de sementes de *moringa*. 83p. Dissertação [Mestrado em Engenharia Ambiental]. Instituto de Ciências Exatas e Biológicas, Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, MG, Brasil, 2010.

SHANKER, K.; GUPTA, M.M.; SRIVASTAVA, S.K.; BAWANKULE, D.U.; PAL, A.; KHANNUJA, S.P.S. Determination of bioactive nitrile glycoside (s) in drumstick (*Moringa oleifera*) by reverse phase HPLC. *Food Chemistry*, v.105, n.1, p.376-382, 2007.

SINGH, R.S.G.; NEGI, P.S.; RADHA, C. Phenolic composition, antioxidant and antimicrobial activities of free and bound phenolic extract of *Moringa oleifera* seed flour. *J. Functional Foods*, v.5, n.4, p.1883-1891, 2010.

SPARG, S.G.; LIGTH, M.E.; VAN STADEN, J. Biological activities and distribution of plant saponins. *J Ethnopharmacol*, v.94, n.2-3, p.219-243, 2004.

SREELATHA, S.; JEYACHITRA, A.; PADMA, P.R. Antiproliferation and induction of apoptosis by *Moringa oleifera* leaf extract on human cancer cells. *Food Chem Toxicol*, v.49, n.6, p.1270-1275, 2011.

SZABO, A.; LANGER, T.; SCHRÖDER, H.; FLANAGAN, J.; BUKAU, B.; HARTL, F.U. The ATP hydrolysis-dependent reaction cycle of the *Escherichia coli* Hsp70 system DnaK, DnaJ, and GrpE. *Proc Natl Acad Sci*, v.91, n.22, p.10345-10349, 1994.

TALREJA, T. Screening of crude extract of flavonoids of *Moringa oleifera* against bacteria and fungal pathogen. *J Phyto*, v.2, n.11, p.31-35, 2010.

VEIGA JÚNIOR, V.F.; PINTO, A.C. Plantas Medicinais: cura segura? *Quím Nova*, v.28, n.3, p.519-528, 2005.

VIEIRA, G.H.F.; MOURÃO, J.A.; ÂNGELO, A.M.; COSTA, R.A.; VIEIRA, R.H.S.F. Antibacterial effect (in vitro) of *Moringa oleifera* and *Annona muricata* against gram positive and gram negative bacteria. *Rev Inst Med Trop São Paulo*, v.52, n.3, p.129-132, 2010.

WAGNER, H.; ULRICH-MERZENICH, G. Synergism research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. *Phytomedicine*, v.16, n.2-3, p.97-110, 2009.

WILLIANSO, E.M. Synergy and other interaction in phytochemicals. *Phytomedicine*, v.8, n.5, p.401-409, 2001.

XIAO, D.; POWOLNY, A.A.; MOURA, M.B.; KELLEY, E.E.; BOMMAREDDY, A.; KIM, S-H; HAHM, E-R.; NORMOLLE, D.; VAN HOUTEN, B.; SINGH, S.V. Phenethyl isothiocya-

nate inhibits oxidative phosphorylation to trigger reactive oxygen species-mediated death of human prostate cancer cells. J Biol Chem, v.285, n.34, p.26558-26569, 2010.

YAP, P.S.X.; LIM, S.H.E; HU, C.P.; YIAP, B.C. Combination of essential oils and antibiotics reduce antibiotic resistance in plasmid-conferred multidrug resistant bacteria. Phytomedicine, v.20, n.8-9, p.710-713, 2013.