

RESSALVA

Atendendo solicitação da
autora, o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 08/05/2020.



**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
(MICROBIOLOGIA APLICADA)**

**CHALCONAS E CURCUMINOIDES COMO NOVAS ALTERNATIVAS PARA
COMBATER O CANCRO CÍTRICO E ALGUNS PATÓGENOS DE INTERESSE
CLÍNICO**

LUANA GALVÃO MORÃO

Tese apresentada ao Instituto de Biociências do Campus de Rio Claro, Universidade Estadual Paulista, como parte dos requisitos para obtenção do título de Doutor em Microbiologia Aplicada.

Novembro - 2018

LUANA GALVÃO MORÃO

CHALCONAS E CURCUMINOIDES COMO NOVAS ALTERNATIVAS PARA
COMBATER O CANCRO CÍTRICO E ALGUNS PATÓGENOS DE INTERESSE
CLÍNICO

Orientador: PROF. DR. HENRIQUE FERREIRA

Co-orientador: PROF. DR. LUIS OCTAVIO REGASINI

Tese apresentada junto ao Instituto de Biociências da
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita
Filho” - Campus de Rio Claro, para obtenção do título
de Doutor em Microbiologia Aplicada.

Rio Claro

2018

M829c Morão, Luana Galvão
Chalconas e Curcuminoides como novas alternativas para combater o cancro cítrico e alguns patógenos de interesse clínico / Luana Galvão Morão. -- Rio Claro, 2018
197 p. : il., tabs., fotos, mapas

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Instituto de Biociências, Rio Claro
Orientador: Prof. Dr. Henrique Ferreira
Coorientador: Prof. Dr. Luis Octavio Regasini

1. Chalconas. 2. Curcuminoides. 3. Cancro cítrico. 4. Patógenos de interesse clínico. 5. Agentes antimicrobianos. I. Título.

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Biblioteca do Instituto de Biociências, Rio Claro. Dados fornecidos pelo autor(a).

Essa ficha não pode ser modificada.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

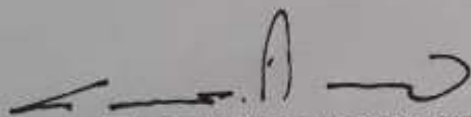
TÍTULO DA TESE: NOVAS CLASSES DE COMPOSTOS SINTÉTICOS: UMA ALTERNATIVA PARA COMBATER O CANCRO CÍTRICO E ALGUNS PATOGÊNICOS DE INTERESSE CLÍNICO

AUTORA: LUANA GALVÃO MORÃO

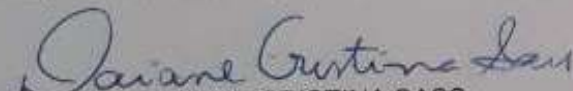
ORIENTADOR: HENRIQUE FERREIRA

COORDENADORA: ISABEL CRISTIANE DA SILVA

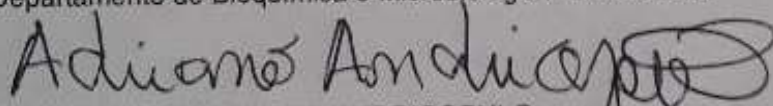
Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Doutora em CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (MICROBIOLOGIA APLICADA), pela Comissão Examinadora:



Prof. Dr. HENRIQUE FERREIRA
Departamento de Bioquímica e Microbiologia / IB Rio Claro



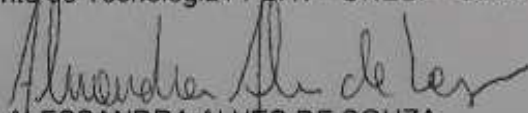
Profa. Dra. DAIANE CRISTINA SASS
Departamento de Bioquímica e Microbiologia / IB Rio Claro



Prof. Dr. ADRIANO DEFINI ANDRICOPULO
Instituto de Física de São Carlos / Universidade de São Paulo



Prof. Dr. JESUS APARECIDO FERRO
Departamento de Tecnologia / FCAV - UNESP - Jaboticabal



Profa. Dra. ALESSANDRA ALVES DE SOUZA
Departamento de Biotecnologia / Instituto Agrônomo de Campinas

Rio Claro, 08 de novembro de 2018

Título alterado para: "CHALCONAS E CURCUMINOIDES COMO NOVAS ALTERNATIVA PARA COMBATER O CANCRO CÍTRICO E ALGUNS PATÓGENOS DE INTERESSE CLÍNICO"

Dedico este trabalho aos meus pais, Silvana e Alencar, meu irmão Kauan e, especialmente, a minha filha amada Maria Eduarda. Sem o amor e paciência de vocês nada disso seria possível.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, inicialmente, a Deus e aos meus anjos e mentores de luz que sempre me guiaram em todos os meus caminhos. Agradeço, imensamente, a minha família – Silvana, Alencar, Kauan e Duda por estarem sempre ao meu lado, me apoiando em todos os momentos até mesmo nos mais difíceis. Vocês com certeza foram impulso e incentivo para que eu sempre continuasse em frente, com muita determinação, perseverança e fé. Duda agradeço você, em especial, minha filha, por ter sido meu grande presente no decorrer desse doutorado e que, desde então, tem me ensinado a ser um ser humano melhor. Dedico todo meu amor e esforço profissional a você.

Agradeço ao meu grande amigo e companheiro Felipe, que sempre me deu ânimo para continuar estudando, sonhando e lutando.

Agradeço aos meus colegas de departamento Lorena, Vinicius, Jaqueline, Lusiane, Susan, Tatiane, Patrícia, Gabrielle, pela amizade e companheirismo. Agradeço também toda a equipe do laboratório de Genética de Bactérias (LGB), em especial minha grande amiga Lilian.

Meu sincero e mais verdadeiro agradecimento para meu orientador Prof. Dr. Henrique Ferreira, que me recebeu no laboratório de braços abertos e me deu toda a estrutura para que eu pudesse trabalhar e aprender da melhor maneira possível. Devo a você tudo o que sei e sou, hoje, profissionalmente. Agradeço também ao Prof. Dr. Fernando Pavan por ter me recebido no laboratório da UNESP de Araraquara e ter me incluído à equipe como se fosse um de seus alunos.

Agradeço, grandemente, ao Prof. Dr. Luis Otávio Regasini que junto do professor Henrique, encabeçou todo o projeto temático. Além disso, agradeço pela co-orientação e por dispendar tempo e dedicação na síntese e fornecimento dos compostos para que fosse possível a realização deste trabalho. Agradeço também aos alunos e amigos do professor Luis, que contribuíram para este trabalho – Bia, Gabi e, especialmente, Carlos.

Agradeço ao Prof. Dr. Dirk-Jan Scheffers, nosso colaborador da Holanda, por contribuir com análises e uma grande parceria.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Finalmente, agradeço ao projeto FAPESP-NWO 2013/50367-8 e à CAPES por financiarem a minha pesquisa e garantirem a oportunidade de trabalhar com aquilo que amo: a Microbiologia.

Há quem diga que todas as noites são de sonhos.
Mas há também quem garanta que nem todas, só as de
verão. No fundo, isto não tem muita importância.
O que interessa mesmo não é a noite em si, são os
sonhos. Sonhos que o homem sonha sempre, em todos os
lugares, em todas as épocas do ano, dormindo ou
acordado. (William Shakespeare)

RESUMO

O cancro cítrico é uma das doenças mais preocupantes no âmbito da citricultura. Causado pela bactéria Gram-negativa *Xanthomonas citri* subsp. *citri* esta doença caracteriza-se pela aparição de lesões eruptivas e corticosas, castanho-amareladas em diversas partes aéreas das mais variadas espécies de Citros, sendo algumas mais susceptíveis que outras. Além disso, a infecção bacteriana na planta hospedeira desencadeia algumas alterações fisiológicas e metabólicas da planta dentre elas a produção demasiada de etileno, o que causa outro sintoma característico da doença, a queda prematura de frutos, o maior problema que o cancro cítrico acarreta, uma vez que os frutos não estão maduros e prontos o suficiente para serem colhidos e comercializados, podendo gerar prejuízo ao citricultor. Até o momento não há substâncias que sejam eficientes contra a bactéria *Xanthomonas citri*. Existem apenas medidas paliativas e, essencialmente, preventivas tais como a utilização de quebra ventos nos pomares, controle de mudas sadias, controle da larva minadora (*Phyllocnistis citrella*) e pulverização massiva de soluções de cobre fixo. A aplicação de soluções cúpricas é prejudicial ao meio ambiente, uma vez que o cobre tem efeito tóxico, cumulativo, carcinogênico e mutagênico, em pequenas quantidades. Sabe-se, também que há genes de resistência ao cobre, já existentes em *X. citri*.

Paralelamente ao setor citrícola, tem-se a indústria farmacêutica e o extremo desafio em descobrir e produzir novas classes de antimicrobianos que apresentem capacidade de aniquilar diversas bactérias patogênicas de interesse clínico. O grande problema enfrentado, neste caso, é o uso incorreto de antimicrobianos existentes combinado com o aumento desenfreado de resistência bacteriana e ainda com a burocracia e alto custo nas pesquisas de ponta visando novas substâncias bioativas.

Considerando a necessidade da obtenção de novas classes de substâncias potencialmente ativas e com menor taxa de toxicidade, tanto no setor citrícola quanto farmacêutico, nosso grupo de pesquisa, em colaboração com o Instituto de Química (Laboratório de Química Verde Medicinal) da UNESP de São José do Rio Preto e Universidade de Groningen, na Holanda, objetivaram a síntese de classes de compostos derivados de substâncias naturais, a fim de avaliar sua capacidade antimicrobiana frente ao fitopatógeno *Xanthomonas citri* subsp. *citri* bem como a alguns microrganismos de interesse clínico e modelos microbiológicos, tais como *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enterica* Typhimurium, *E. faecalis* e *S. aureus*. Ao todo foram testadas três classes de compostos sintéticos derivadas de curcumina e chalconas pelo método de microdiluição REMA. Também foi investigado o modo de ação dos compostos que foram bioativos, através de diversas técnicas: ensaio da integridade de membrana citoplasmática, ensaio de ruptura de septo de divisão celular, análise com FT-IR, análise da atividade GTPásica de FtsZ (associado ao septo de divisão celular), avaliação de síntese de macromoléculas através de radiomarcadores (para DNA, RNA, proteínas e parede celular) e dosagem de ATP intracelular para avaliar perturbação na via energética.

Nove compostos foram ativos contra *B. subtilis*, seis contra *X. citri* e dois contra *S. aureus*, atingindo um percentual de inibição de crescimento bacteriano maior que 90%. Testes realizados em plantas infectadas com *X. citri*, tratada com os compostos, mostraram a eliminação da capacidade de causar cancro comparado aos controles negativos. Os testes do modo de ação destes compostos sugeriram que alguns podem ter ação multi target, outro composto mostrou ação específica na desestruturação da integridade da membrana citoplasmática e outro ainda demonstrou agir na ruptura do septo de divisão celular bacteriana. No entanto análises futuras e novos testes do modo de ação podem confirmar e completar esses resultados.

Palavras-chaves: *Xanthomonas citri* subsp. *citri*, cancro cítrico, patogênicos, compostos sintéticos, antimicrobianos.

ABSTRACT

Citrus canker is one of the most worrying diseases in the citrus industry. Caused by Gram-negative bacteria *Xanthomonas citri* subsp. *Citri* this disease is characterized by the appearance of eruptive, yellow-brown lesions in several aerial parts of the most varied *Citrus* species, some being more susceptible than others. In addition, the bacterial infection in the host plant triggers some physiological and metabolic changes of the plant, among them the production of too much ethylene, which causes another characteristic symptom of the disease, premature fruit drop, the biggest problem that citrus canker causes, since the fruits are not ripe and ready enough to be harvested and marketed, may cause harm to the farmer. To date there are no substances that are effective against the bacterium *Xanthomonas citri*. There are only palliative and, essentially, preventive measures such as the use of windbreaks in orchards, control of healthy seedlings, control of the larvae (*Phyllocnistis citrella*) and massive spraying of fixed copper solutions. The application of copper solutions is harmful to the environment, since copper has a toxic, cumulative, carcinogenic and mutagenic effect, in small amounts. It is also known that copper resistance genes already exist in *X. citri*.

Parallel to the citrus industry, there is the pharmaceutical industry and the extreme challenge of discovering and producing new classes of antimicrobials that have the capacity to kill several pathogenic bacteria of clinical interest. The major problem faced in this case is the misuse of existing antimicrobials combined with the unbridled increase in bacterial resistance and still with the bureaucracy and high cost in cutting-edge research aiming new bioactive substances.

Considering the need to obtain new classes of potentially active substances with a lower toxicity rate, both in the citrus and pharmaceutical sectors, our research group, in collaboration with the Institute of Chemistry (Laboratório de Química Verde Medicinal) of UNESP of São José do Rio Preto and the University of Groningen, in the Netherlands, aimed to synthesize classes of compounds derived from natural substances in order to evaluate their antimicrobial capacity against the phytopathogen *Xanthomonas citri* subsp. *Citri* as well as to some microorganisms of clinical interest and microbiological models such as *B. subtilis*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *S. enterica Typhimurium*, *E. faecalis* and *S. aureus*. In all, three classes of synthetic compounds derived from curcumin and chalcones were tested by the REMA microdilution method. It was also investigated the mode of action of the compounds that were bioactive, through several techniques: cytoplasmic membrane integrity assay, cell division septum disruption assay, FT-IR analysis, analysis of GTPase activity of the FtsZ (associated with the cell division septum), evaluation of macromolecular synthesis through radiolabels (for DNA, RNA, proteins and cell wall) and dosage of intracellular ATP to evaluate disturbance in the energy pathway.

Nine compounds were active against *B. subtilis*, six against *X. citri* and two against *S. aureus*, reaching a percentage of inhibition of bacterial growth greater than 90%. Tests performed on plants infected with *X. citri* treated with the compounds showed the elimination of the ability to cause canker compared to the negative controls. The mode of action tests of these compounds suggested that some may have multi target action, another compound showed specific action on cytoplasmic membrane integrity disturbance and another still showed to act on bacterial cell division septum disruption. However, future analyzes and new mode of action tests can confirm and complete these results.

Key-words: *Xanthomonas citri* subsp. *Citri*, citrus canker, pathogens, synthetic compounds, antimicrobials.

LISTA DE FIGURAS

I Figura 1 - Árvores com sintoma de cancro por região.....	26
I Figura 2 - Lesões típicas de cancro cítrico.....	28
I Figura 3 - Estrutura das proteínas da família PthA/AvrBs3. LRR- Região de Leucinas Repetidas; NLS- Sinal de Localização Nuclear e AAD- Domínio Ativador Transcricional Ácido.....	35
I Figura 4 - Modelo esquemático das quatro variantes de PthAs. A diferença entre elas está na região de domínio repetido interno.....	36
I Figura 5 - Principais sistemas de secreção de bactérias Gram-negativas. Tipo I, exemplo de secreção de hemolisinas em <i>Escherichia coli</i> . Tipo V, montagem do P-pili em <i>E. coli</i> . Tipo II, secreção de pululanase por <i>Klebsiella axytoca</i> . Tipos III e IV, secreção de proteínas em <i>Xac</i> . C: meio intracelular bacteriano. MI: membrana interna bacteriana. P: espaço periplasmáticos. ME: membrana externa. E: espaço extracelular bacteriano.....	39
I Figura 6 - Estrutura geral das chalconas.....	44
I Figura 7 - Reação Genérica de Condensação Aldólica de Claisen-Schmidt para obtenção de (A) hidroxichalconas e (B) metoxichalconas.....	46
I Figura 8 - Modelo de aplicação para teste de infiltração “ <i>in planta</i> ” com dose subletal.....	50
I Figura 9 - Modelo de aplicação na folha (teste com dose segura).....	51
I Figura 10 - Avaliação de MBC para Hidroxichalconas e Metoxichalconas contra <i>X. citri</i> em função da concentração de composto utilizada.....	55
I Figura 11 - Teste de infiltração “ <i>in planta</i> ” com dose subletal para os compostos bioativos. CN: Controle Negativo; DMSO 1%: Controle do Veículo	56

I Figura 12 - Níveis de resistência registrados diariamente para populações de <i>Xac</i> contra (A) A4 (B)A11 (C) A19 (D) BC1 (E) MA1 (F) T9A e canamicina (Controle positivo).....	57
I Figura 13 - Dose segura para aplicação “ <i>in planta</i> ” com os compostos bioativos. CN: Controle negativo – <i>Xac</i> sem tratamento e salina.....	58
I Figura 14 - Avaliação de permeabilidade de membrana para <i>X.citri</i> com células sem tratamento (controle negativo - CN); tratadas com DMSO 1% (controle veicular); tratadas com aquecimento térmico 50°C – 20 min (controle positivo - CP); aquecimento térmico 60°C – 20 min (controle positivo - CP) e tratadas com os compostos bioativos na MIC ₉₀ , durante o contato de 15 e 30 min. Ampliação: 100 x. Barra: 5μ.....	59
I Figura 15 - Avaliação de desestruturação de septo com <i>X. citri</i> GFP-ZapA com células sem tratamento (controle negativo - CN), tratadas com DMSO1% (controle do veículo); tratadas com galato de hexila (controle positivo - CP) (SILVA et al., 2013) e tratadas com os compostos bioativos na MIC ₉₀ , durante o contato de 15 e 30 min. Ampliação: 100x. Barra 5μ.....	64
I Figura 16 - Concentração de ATP (unidades relativas de luz) após 80 minutos de tratamento de células de <i>Xac</i> com 1x e 2x MIC de BC1 e T9A ; 40 μg.mL ⁻¹ de CCCP. 100% foi definido como a mediana da luminescência da amostra controle sem qualquer composto adicionado, cada círculo representa uma réplica e barras indicam a mediana de cada condição testada.....	67
I Figura 17 - Efeitos em <i>Xac</i> para as quatro principais vias de síntese macromolecular de BC1 e T9A , tanto em comparação com controles negativos (-) como antibióticos com atividades específicas direcionadas para DNA, RNA, proteína e síntese de peptidoglicano: Ciprofloxacina (Cip), Rifampicina (Rif), Tetraciclina (Tet) e Benzil Penicilina (PenG);	

respectivamente. Cada círculo representa uma réplica experimental, barras indicam a incorporação relativa mediana em cada condição testada.....	69
I Figura 18 - Resultados de REMA em curto período para <i>Xac</i>	69
RL Figura 1 - Custo para investigação e produção de novos fármacos no decorrer dos anos.....	92
RL Figura 2 – Estrutura geral dos curcuminoides.....	95
III Figura 1 - Análise comparativa do potencial antimicrobianos em função dos sítios ativos das moléculas entre (A) chalcona e flavona e (B) hidroxichalcona e hidroxiflavona.....	118
III Figura 2 - Análise comparativa do potencial antimicrobiano em função das hidroxilas ligadas em anéis diferentes entre posições (A) orto e (B) para.....	119
III Figura 3 - Avaliação de MBC para (A) Metoxichalconas e (B) Hidroxichalconas, contra <i>B. subtilis</i> em função de diversas concentrações de composto. CN: <i>B. subtilis</i> em meio LB; CV: <i>B. subtilis</i> em DMSO 1%; CP: <i>B. subtilis</i> em 20µg.mL ⁻¹ de canamicina.....	121
III Figura 4 - Avaliação de permeabilidade de membrana para <i>B. subtilis</i> com células sem tratamento (controle negativo); tratadas com DMSO 1% (controle do veículo); tratadas com nisina – 15 e 30 min (controle positivo) (KRÓL et al., 2015) e tratadas com os compostos que foram bioativos contra <i>B. subtilis</i> na MIC ₉₀ , nos tempos de contato de 15 e 30 min. Ampliação: 100 x. Barra: 5µ.....	122
III Figura 5 - Porcentagem de células bacterianas com membrana permeável após tratamento com hidroxichalconas/metoxichalconas na MIC ₉₀ durante 15 e 30 minutos. Células sem tratamento: controle negativo; Nisina: Controle positivo. A barra de tiras representa a análise em 15 minutos e a barra pintada representa a análise em 30 minutos.....	127

III Figura 6 - Espectro de FT-IR de <i>B. subtilis</i> antes e após tratamento com (A) células não tratadas; (B) nisina a 5 µg.mL ⁻¹ ; (C) BC1; (D) A4; (E) A10; (F) A11; (G) A19; (H) MA1; (I) T4; (J) T9A e (K) T10A.....	129
III Figura 7 - Avaliação de desestruturação de septo com <i>B. subtilis</i> FtsZ-GFP com células sem tratamento (controle negativo - CN); tratadas com DMSO 1% (controle do veículo); tratadas com galato de hexila (controle positivo - CP) (KRÓL et al., 2015) e tratadas com todos os compostos bioativos contra <i>B. subtilis</i> na MIC ₉₀ , durante 15 e 30 minutos de contato. Ampliação: 100 x. Barra: 5µ.....	132
III Figura 8 - Atividade GTPásica de FtsZ de <i>B. subtilis</i> tratados com (A) BC1 e (B) T9A.....	137
III Figura 9 - Concentração de ATP (unidades relativas de luz) após 30 minutos de tratamento de células de <i>B. subtilis</i> com 1x e 2xIC de BC1 e T9A ; 40 µg.mL ⁻¹ de 7b-BF ₄ . 100% foi definido como a mediana da luminescência da amostra controle sem qualquer composto adicionado, cada círculo representa uma réplica e barras indicam a mediana de cada condição testada.....	141
III Figura 10 - Efeitos em <i>B. subtilis</i> para as quatro principais vias de síntese macromolecular aplicando BC1 e T9A , tanto em comparação com controles negativos (-) como antibióticos com atividades específicas direcionadas para DNA, RNA, proteína e síntese de peptidoglicano: Ciprofloxacina (Cip), Rifampicina (Rif), Tetraciclina (Tet) e Vancomicina (Van); respectivamente. (A) tratamento em 60 minutos (B) tratamento em 80 minutos. Cada círculo representa uma réplica experimental, barras indicam a incorporação relativa mediana em cada condição testada.....	142
III Figura 11 - Resultados de REMA (controle 2 para <i>B. subtilis</i> é a mediana dos replicados que geram overflow após 60 minutos; o controle é a mediana incluindo os replicados que geram overflow após 40 minutos) note que 100% ocorre em 60 minutos.....	143

IV Figura 1 - Ensaio MBC para <i>S. aureus</i> com os compostos bioativos em diversas concentrações. CP: controle positivo; CV: controle do veículo – DMSO 1%; CN: controle negativo.....	180
IV Figura 2 - Avaliação de permeabilidade de membrana para <i>S. aureus</i> com células sem tratamento (controle negativo - CN); tratadas com DMSO 1% (controle do veículo); tratadas com nisina - 5µg.mL ⁻¹ (controle positivo - CP) e tratadas com os compostos BC1 e A11 na MIC ₉₀ – 30 min. Ampliação: 100 x. Barra 5µ.....	181
IV Figura 3 - Porcentagem de células bacterianas com membrana danificada após tratamento com hidroxichalconas e metoxichalconas na MIC ₉₀ durante 30 minutos. Células não tratadas: controle negativo; Nisina: Controle positivo.....	183

LISTA DE TABELAS

I Tabela 1 - Metoxichalconas e Hidroxichalconas com ação antimicrobiana selecionados via Screening.....	52
I Tabela 2 - Valores de MIC e (%) de inibição de crescimento.....	54
II Tabela 1 - Inibição de crescimento celular bacteriano para 100 $\mu\text{g.mL}^{-1}$ de composto.....	108
III Tabela 1 - Compostos selecionados via screening com ação contra <i>B. subtilis</i>	116
III Tabela 2 - Determinação de valores de MIC e (%) de inibição de crescimento.....	120
IV Tabela 1 - Chalconas e Metoxichalconas selecionadas via Screening.....	177
IV Tabela2 - Screening de hidroxichalconas/ metoxichalconas contra microrganismos patogênicos.....	178
IV Tabela 3 - Determinação das MICs dos compostos bioativos contra <i>S. aureus</i>	180

LISTA DE ABREVIATURAS

ALP – Área Livre de Praga

ATP – Adenosina Trifosfato

ATCC - American Type Culture Collection

BHI – Brain Heart Infusion

B. subtilis – *Bacillus subtilis*

Caged – Cadastro Geral de Empregados e Desempregados

CCCP – Cianeto de carbonilo 3-clorofenilhidrazona

CCD – Cromatografia de Camada Delgada

CC - Cromatografia em Coluna

CDC – Centers of Disease Control and Prevention

Cip - Ciprofloxacino

DMSO – Dimetilsulfóxido

E. coli – *Escherichia coli*

E. faecalis – *Enterococcus faecalis*

EPA – Enviromental Protection Agency

ERV – *Enterococcus* resistentes à Vancomicina

Fiocruz – Fundação Oswaldo Cruz

FtsZ – Filamentation temperature-sensitive mutante Z

FT-IR - Espectroscopia de infravermelho com transformada de Fourier

GFP – Proteína Fluorescente Verde

GTP – Guanosina Trifosfato

HR – Reações de hipersensibilidade

IP – Iodeto de Propídio

IPTG - Isopropil- β -D-tiogalactosideo

LB – Luria Bertani

MAPA – Ministério de Agricultura, Pecuária e Abastecimento

MIC – Concentração Inibitória Mínima

MBC –Concentração Bactericida Mínima

MOA – Modo de Ação

MRSA – *S. aureus* resistentes à Meticilina

NCCLS - Comitê Nacional para Padrões de Laboratório Clínico

NNIS – National Nosocomial Infections Surveillance

OMS – Organização Mundial da Saúde

ORF – Open Reading Frames

PenG – Penicilina G

PIB – Produto Interno Bruto

P. aeruginosa – *Pseudomonas aeruginosa*

RAM – Resistência Antimicrobiana a Farmácos

REMA – Resazurin Microtiter Assay Plate

Rif - Rifampicina

rpm – Rotações por minuto

SAA – Secretaria da Agricultura e Abastecimento

S. enterica pv. Typhimurium - *Salmonella enterica pv. Typhimurium*

S. aureus – *Staphylococcus aureus*

SMR – Sistema de Mitigação de Risco

TAL – Ativador Transcricional como efetores

TSB – Caldo de soja trípica

Tet – Tetraciclina

Van – Vancomicina

VRSA – *S. aureus* resistentes à Vancomicina

Xac – *Xanthomonas axonopodis pv. citri*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO GERAL	240
2. OBJETIVOS	22
2.1. OBJETIVO GERAL.....	22
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	22
CAPÍTULO I.....	24
HIDROXICHALCONAS E METOXICHALCONAS SINTÉTICAS: UMA ALTERNATIVA NO COMBATE AO CANCRO CÍTRICO	24
1. REVISÃO DA LITERATURA	24
1.1. A citricultura brasileira	24
1.2. O cancro cítrico.....	25
1.3. Utilização de soluções cúpricas em pomares.....	28
1.4. <i>Xanthomonas citri</i> subsp. <i>citri</i>	30
1.4.1. Interação planta-patógeno.....	32
1.4.2. Fatores de virulência.....	33
1.4.3. Sistemas de secreção	36
1.5. Legislação sobre o cancro cítrico.....	40
1.6. Chalconas, hidroxichalconas e metoxichalconas: uma possível alternativa eficaz no combate ao cancro cítrico	41
2. MATERIAL E MÉTODOS.....	45
2.1. Síntese das Metoxichalconas e Hidroxichalconas (realizado pelos colaboradores de São José do Rio Preto)	45
2.2. Linhagens celulares e condições de crescimento.....	46
2.3. Screening de Compostos.....	46
2.4. Avaliação da inibição de crescimento bacteriano pelo método Resazurin Microtiter Assay Plate (REMA)	47
2.5. Avaliação da Concentração Bactericida Mínima (MBC)	47
2.6. Avaliação do mecanismo de ação dos compostos ativos.....	47

2.6.1.	Ensaio de Permeabilidade de Membrana.....	48
2.6.2.	Ensaio de Desestruturação de Septo de Divisão Celular.....	48
2.7.	Síntese de Macromoléculas.....	49
2.8.	Ensaio da concentração de ATP intracelular	49
2.9.	Teste de patogenicidade - infiltração “ <i>in planta</i> ” (dose subletal).....	50
2.10.	Indução de resistência para <i>Xanthomonas citri</i> subsp. <i>citri</i>	51
2.11.	Teste de aplicação “ <i>in planta</i> ” em dose de segurança	51
3.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	52
3.1.	Avaliação da inibição de crescimento bacteriano pelo método Resazurin Microtiter Assay Plate (REMA) e ação bactericida.....	52
3.2.	Teste de patogenicidade - infiltração “ <i>in planta</i> ”(dose subletal).....	55
3.3.	Indução de Resistência para <i>Xanthomonas citri</i> subsp. <i>citri</i>	56
3.4.	Teste de aplicação “ <i>in planta</i> ” em dose de segurança	57
3.5.	Microscopia de Permeabilidade de Membrana Citolasmática.....	58
3.6.	Microscopia de Desestruturação de Septo de Divisão Celular	63
3.7.	Síntese de macromoléculas	67
4.	CONCLUSÃO.....	70
5.	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	70
	CAPÍTULO II.....	90
1.	REVISÃO DA LITERATURA PARA CAPÍTULOS II, III E IV	91
1.1.	A escassa descoberta de novos antimicrobianos e o avanço da resistência bacteriana.....	91
1.2.	A utilização de moléculas naturais como antimicrobianos dentre elas a curcuminoides e chalconas	93
1.3.	Importância da utilização de <i>B. subtilis</i> em estudos biológicos	95
1.4.	Microrganismos patógenos: características gerais, fatores de resistência e virulência.....	96
	CAPÍTULO II.....	107

CAPÍTULO II - Artigo publicado na MicrobiologyOpen - DOI: 10.1002/mbo3.683	108
1. INFORMAÇÕES DE APOIO	108
2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	109
3. ANEXO	110
ARTIGO PUBLICADO NA MICROBIOLYOPEN.....	110
CAPÍTULO III	111
AVALIAÇÃO DO POTENCIAL DE INIBIÇÃO ANTIMICROBIANO DE HIDROXICHALCONAS E METOXICHALCONAS CONTRA O MICRORGANISMO <i>Bacillus subtilis</i>	112
1. MATERIAL E MÉTODOS.....	112
1.1. Síntese das Metoxichalconas e Hidroxichalconas (realizado pelos colaboradores de São José do Rio Preto)	112
1.2. Linhagens celulares e condições de crescimento.....	112
1.3. Screening de Compostos.....	112
1.4. Avaliação da inibição de crescimento bacteriano pelo método Resazurin Microtiter Assay Plate (REMA)	112
1.5. Avaliação da Mínima Concentração Bactericida (MBC)	112
1.6. Avaliação do mecanismo de ação dos compostos ativos.....	112
1.6.1. Ensaio de Permeabilidade de Membrana.....	113
1.7. Ensaio com FT-IR.....	113
1.8. Avaliação da atividade GTPásica vinculada a FtsZ.....	114
1.10. Ensaio da concentração de ATP intracelular	115
2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	115
2.1. Avaliação da inibição de crescimento bacteriano pelo método Resazurin Microtiter Assay Plate (REMA) – determinação de MIC e MBC	119
2.2. Microscopia de Permeabilidade de Membrana Citoplasmática.....	121
2.3. Análise de FT-IR	127
2.4. Microscopia de Desestruturação de Septo de Divisão Celular	131

2.5. Ensaio da atividade GTPásica vinculada a FtsZ	136
2.6. Síntese de Macromoléculas.....	140
3. CONCLUSÃO.....	144
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	144
CAPÍTULO IV	175
COMPOSTOS SINTÉTICOS PROMISSORES CONTRA MICRORGANISMOS DE INTERESSE CLÍNICO.....	175
1. MATERIAL E MÉTODOS.....	175
1.1. Linhagens celulares e condições de crescimento.....	175
1.2. Screening de Compostos.....	175
1.3. Avaliação da inibição de crescimento bacteriano pelo método Resazurin Microtiter Assay Plate (REMA)	175
1.4. Avaliação da Mínima Concentração Bactericida (MBC)	175
1.5. Avaliação da integridade da membrana citoplasmática.....	176
2. RESULTADOS E DISCUSSÃO	176
2.1. Avaliação da inibição de crescimento bacteriano pelo método Resazurin Microtiter Assay Plate (REMA)	177
2.2. Avaliação da integridade da membrana citoplasmática.....	180
3. CONCLUSÃO.....	184
4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	184
CONCLUSÃO GERAL	186
PERSPECTIVAS FUTURAS	186

1. INTRODUÇÃO GERAL

O setor agrícola aquece a economia de diversos países, contribuindo para o PIB, geração de empregos além da movimentação de produtos entre um país e outro. Dentro do setor agrícola o Brasil domina, mundialmente, a exportação de laranja doce, onde 98% de sua produção é exportada (NEVES, 2010). A maior produção fica concentrada nos Estados de São Paulo e Paraná, embora sejam as regiões onde mais apresentem problemas relacionados a doenças que acometem os citros. No geral, a citricultura brasileira sofre com barreiras legislativas e fitossanitárias no mercado de exportações, justamente por não estar livre de doenças vinculadas ao *Citrus* como é o caso do greening, CVC, morte súbita e cancro cítrico, por exemplo. Esta última doença ganha destaque neste trabalho e tem despertado muita preocupação, uma vez que não há tratamento eficaz que confira a erradicação permanente.

O cancro cítrico é causado pela bactéria Gram-negativa *Xanthomonas citri* subsp. *citri* e embora possua cinco tipos diferentes de cancrose, a cancrose tipo A é a mais severa e agressiva de todas elas, a qual é causada pela bactéria citada (BRUNINGS et al., 2003; SCHAAD et al, 2005). Os sintomas gerados quando a bactéria infecta a planta são lesões circulares, corticosas, salientes, de coloração castanho-amarelada e aspecto eruptivo (BITANCOURT, 1957; ROSSETTI, 1981; NAMEKATA, 1991; ROSSETTI, 1993;). A grande problemática de pomares infectados com cancro cítrico é, principalmente a ocorrência da queda prematura de frutos que ficam inapropriados para a comercialização, prejudicando o agricultor e seu lucro.

Em 2017 foi estabelecida uma nova legislação para o cancro cítrico e de acordo com essa nova lei federal, Instrução Normativa nº. 37 de 05/09/2016 (IN 37), as estratégias de controle do cancro cítrico são dependentes do status fitossanitário da doença na área. Existem quatro cenários que podem ser encontrados na região onde há plantação de *Citrus*: Área com praga ausente; Área livre da praga (ALP); Área sob erradicação ou supressão e Área sob sistema de mitigação de risco (SMR). No estado de São Paulo, foi determinado pela Resolução da Secretaria de Agricultura e Abastecimento nº. 10 de 20/02/2017 (Resolução SAA 10), que a estratégia de controle oficial adotada a partir de 2017 é o SMR, onde a doença passa a ser controlada por um conjunto de medidas de manejo como, por exemplo, o monitoramento e controle de mudas sadias, trânsito de pessoas e equipamentos, instalação de quebra ventos, controle do minador dos *Citrus*, utilização de indutores de resistência, além do uso massivo da pulverização com soluções cúpricas (cobre fixo); tudo objetivando reduzir o impacto da doença na produção. (FUNDECITRUS, 2018).

Entretanto sabe-se que o cobre apresenta pouca ou

nenhuma ação curativa sobre o cancro cítrico. Sua ação reduz a chance de infecção trazendo uma ação mais preventiva (LEITE JUNIOR et al., 1987). Além disso, o cobre é um metal tóxico em quantidades pequenas e com efeito cumulativo no solo, água, frutos; outro fator preocupante quando pensa-se em seu uso de maneira massiva. Alguns estudos, também, já reportaram genes de *Xanthomonas* com resistência ao cobre (BEHLAU et al., 2011).

Paralelamente ao setor agrícola tem-se a indústria farmacêutica que sofre inúmeras barreiras burocráticas bem como científicas na pesquisa e descoberta de novos agentes com potencial antimicrobiano, que futuramente podem tornar-se fármacos. Algumas bactérias têm desenvolvido resistência de maneira desenfreada e, embora seja considerado um fenômeno ecológico que responde frente ao uso de antibióticos e sua presença no ambiente, a pesquisa por novos agentes antimicrobianos se faz necessária devido ao surgimento desses microrganismos resistentes e de infecções oportunistas fatais (LEVY, 1991; PENNA et al., 2001). Fármacos com novos mecanismos de ação deverão apresentar vantagens no combate a microrganismos resistentes e à emergência de novos patógenos. Vale ainda ressaltar que muitos protótipos que são pesquisados e desenvolvidos acabam não sendo adequados para uso como fármacos devido a problemas relacionados à farmacocinética, por isso a necessidade de testes e buscas por novos compostos de grande eficácia e aplicabilidade.

Embora a bactéria *Bacillus subtilis*, comumente, não seja patogênica, é muito utilizada pela sua relevância como micorganismo modelo de bactéria Gram-positiva (MOSZER et al, 2002) em Microbiologia, por ter tamanho relativamente grande e ser de fácil cultivo. Apresenta forma de bastonete, produz endósporos e tem algumas enzimas tóxicas. Bioensaios com *B. subtilis* são utilizados para analisar sua resposta mediante ao experimento e estimar se a mesma resposta é válida para outras bactérias patogênicas Gram-positivas. De acordo com a literatura *B. subtilis* tem sido usado como modelo de bactéria para vários estudos biológicos como ensaios de mecanismos de ação de compostos com ação antimicrobiana (MATIAS et al., 2005; MÜLLER et al., 2016), estudos de divisão celular (PINHO et al., 2013), dentre outros.

Finalmente, diante de todo esse contexto faz-se necessária a busca por novos agentes antimicrobianos com eficácia contra *Xac*, considerando uma opção mais concreta e, talvez, mais “ecologicamente correta”. Além disso, a avaliação da atividade antimicrobiana com *B. subtilis* é testada neste trabalho com intuito de compreender o mecanismo de ação dos compostos, caso sejam bioativos, em Gram-positivas. Portanto, este estudo objetivou a realização da síntese de compostos derivados de curcumina e chalconas, classe de compostos naturais, e posterior avaliação da atividade antimicrobiana contra *Xanthomonas citri*, *Bacillus*

subtilis e alguns microrganismos de interesse clínico tais como: *E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *S. enterica Typhimurium*, forcenidos pela Fundação Oswaldo Cruz (FioCruz). O modo de ação dos compostos bioativos também foi investigado. Ao todo foram testadas três séries, sendo elas curcuminóides, hidroxichalconas e metoxichalconas. O modo de ação de cada um dos compostos bioativos foi avaliado de acordo com diversas técnicas para investigar ação em membrana citoplasmática, síntese protéica, divisão celular, síntese de DNA, síntese de RNA e síntese de parede celular.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVO GERAL

Avaliação da capacidade antimicrobiana e investigação do modo de ação de classes de compostos sintéticos, visando o combate ao cancro cítrico e doenças relacionadas a patógenos de interesse clínico.

2.2.OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1) Síntese de Curcuminoides, Hidroxichalconas e Metoxichalconas (realizado em colaboração com o Laboratório de Química Verde e Medicinal - UNESP de São José do Rio Preto);
- 2) Avaliação da atividade antimicrobiana em *X. citri*; *B. subtilis* e patogênicos de interesse clínico (*E. coli*, *S. aureus*, *E. faecalis*, *P. aeruginosa* e *S. enterica Typhimurium*);
- 3) Ensaios do Mecanismo de ação dos compostos bioativos em *X. citri*; *B. subtilis* e *S. aureus*;
- 4) Teste em planta, para avaliar a capacidade dos compostos eliminarem sintomas de cancro;

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABE, V. Y.; BENEDETTI, C. E. Additive roles of PthAs in bacterial growth and pathogenicity associated with nucleotide polymorphisms in effector-binding elements of citrus canker susceptibility genes. **Mol Plant Pathol.**, v. 17(8), p.1223-36, 2016.
- AGUIAR, S. C. **Análise da ação bactericida in vitro de nanopartículas de cobre.** 2009. 54 f. TCC (Graduação) - Curso de Fisioterapia, Universidade do Extremo Sul Catarinense (UNESC), Criciúma, 2009. Disponível em: <<http://www.bib.unesc.net/biblioteca/sumario/000042/0000421B.pdf>>. Acesso em: 12 de jul. de 2016.
- AHMAD, I.; BEG, A. Z. Antimicrobial and phytochemical studies on Indian plants against multi-drug resistant human pathogens, **J. of Etnopharmacol.** 74: 113-123, 2001.

- ALCARÁZ, L. E.; BLANCO, S. E.; PUIG, O. N.; TOMÁS, F.; FERRETTI, F. H. Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. **J. Theor. Biol.** 21;205(2) :231-40, 2000.
- ALEGRIA, M. C. Identificação de interações proteína-proteína envolvendo os produtos dos loci hrp, vir e rpf do fitopatógeno *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*. Tese de doutorado, IQ-USP, 2004.
- ALEGRIA, M. C. New protein-protein interactions identified for the regulatory and structural components and substrates of the type III secretion system of the pathogen *Xanthomonas axonopodis* pathovar *citri*. **J. Bacteriol**, Estados Unidos, v. 186, p. 6186- 6197, 2004.
- ALEGRIA, M. C.; SOUZA, D. P.; ANDRADE, M. O.; DOCENA, C.; KHATER, L.; RAMOS, C. H.; DA SILVA, A.C.; FARAH, C.S. Identification of new protein-protein interactions involving the products of the chromosome and plasmid encoded type IV secretion loci of the phytopathogen *Xanthomonas axonopodis* pv. *Citri*, **J Bacteriol.**, Estados Unidos, v.187, p. 2315-2325, 2005.
- ALFANO, J. R.; COLLMER, A. Bacterial pathogens in plants: life up against the wall. **Plant Cell**, Estados Unidos, v. 8, p. 1683-1698, 1996.
- ALFANO, J. R.; COLLMER, A. The type III (Hrp) secretion pathway of plant pathogenic bacteria: trafficking harpins, Avr proteins, and death. **Journal of Bacteriology**, v.179, p.5655-5662, 1997.
- ALLINGER, N.L.; CAVA, M.P.; JOGH, D.C.; JOHNSON, C.R.; LEBEL, N.A.; STEVENS, C.L. Química Orgânica, 2ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A, Rio de Janeiro, 962 p, 1976.
- AL-SAADI, A.; REDDY, J. D.; DUAN, Y. P.; BRUNINGS, A. M.; YUAN, Q.; GABRIEL, D. W. All five host-range variants of *Xanthomonas citri* carry one *pthA* homolog with 17.5 repeats that determines pathogenicity on citrus, but none determine host-range variation. **Mol. Plant Microbe Interact.** v.20, p.934–943, 2007.
- ALVAREZ M.; ZARELLI, E.P.; PAPPANO, N.B.; DEBATTISTA, N.B. Bacteriostatic action of synthetic polyhydroxylated chalcones against *Escherichia coli*. **Biocell.**, v. 28, p. 31-34, 2004.
- ANAND, N.; SINGH, P.; SHARMA, A.; TIWARI, S.; SINGH, V.; SINGH, D. K.; SRIVASTAVA, K. K.; SINGH, B. N.; TRIPATHI, R. P. Synthesis and evaluation of small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavanones and 2-aminopyrimidines as

inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG. **Bioorg. Med. Chem.**, 20, 5120–5163, 2012.

- ANDERSEN, O. M.; MARKHAM, K. R.; “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”. **New York: Taylor & Francis Group**, 1^a ed., 2006.
- ANDERSON, D. M.; SCHNEEWIND, O. Type III machines of Gram-negative pathogens: injecting virulence factors into host cells and more. **Curr. Opin. Microbiol.**, Inglaterra, v. 2, p. 18-24, 1999.
- ATTAR, S.; O'BRIEN, Z.; ALHADDAD, H.; GOLDEN, M. L.; CALDERÓN-URREA, A.; Ferrocenylchalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity. **Bioorg. Med. Chem.**, 19, 2055–2073, 2011.
- BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRAGADE, C. N.; “Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents”. **Bioorgan. Med. Chem.** v.18, p. 1364-1370, 2009.
- BANO, S.; JAVED, K.; AHMAD, S.; RATHISH, I. G.; SINGH, S.; CHAITANYA, M.; ARUNASREE, K. M.; ALAM, M. S. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. **Eur. J. Med. Chem.**, 65, 51–59, 2013.
- BAPTISTA, J. C. **Análise funcional de genes de degradação de celulose de *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri***. 93f. Tese (Mestrado em Genética e Biologia Molecular) – Universidade Estadual de Campinas, 2006.
- BARREIRO, E. J.; BOLZANI, V. S. Biodiversidade: fonte potencial para a descoberta de fármacos. **Quím. Nova**, v. 32, n. 3, 2009.
- BEHLAU, F. et al. Molecular Characterization of Copper Resistance Genes from *Xanthomonas citri* subsp. *citri* and *Xanthomonas alfalfae* subsp. *citrumelonis*. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 77, n. 12, p.4089-4096, 22 abr. 2011.
- BEHLAU, F.; HONG, J. C.; JONES, J. B.; GRAHAM, J. H. Evidence for acquisition of copper resistance genes from different sources in citrus-associated xanthomonads. **Phytopathology**, v.103(5), p.409–18, 2013.
- BEHLAU, F.; SCANDELAI, L. H. M.; DA SILVA, G. J. R.; LANZA, F. E. Soluble and insoluble copper formulations and metallic copper rate for control of citrus canker on sweet orange trees. **Crop Prot.**, v. 94, p. 185–191, 2017a.
- BEHLAU, F.; GOCHEZ, A. M.; LUGO, A. J.; ELIBOX, W.; MINSAVAGE, G. V.; POTNIS, N.; et al. Characterization of a unique copper resistance gene cluster in

- Xanthomonas campestris* pv. *campestris* isolated in Trinidad, West Indies. **Eur J Plant Pathol.**, v.147(3), p.671–81, 2017b.
- BIEBER, L. M. Química Orgânica Experimental: integração da teoria, experimento e análise. **Química Nova**, v. 22, n. 4, p. 605-610, 1999.
 - BITTANCOURT, A.A. O cancro cítrico. **Biológico**, v. 23, p. 101-111, 1957.
 - BITENCOURT, H. R.; SANTOS, L. S.; SOUZA FILHO, A. P. S.; “Allelopathic of synthetic chalcone, its precursors and of related cetones and aldehydes”. **Revista Planta Daninha**. v.25, n.4, p.747-753, 2007.
 - BOCH, J.; SCHOLZE, H.; SCHORNACK, S.; LANDGRAF, A.; HAHN, S.; KAY, S.; et al. Breaking the code of DNA binding specificity of TAL-type III effectors. **Science**, v.326(5959), p.1509–12, 2009.
 - BOLWELL, G. P. et al. The origin of the oxidative burst in plants. **Free Radical Research**, v. 23, n. 6, p. 517–532, 1995.
 - BOYD, L. A.; RIDOUT, C.; O'SULLIVAN, D. M.; LEACH, J. E.; LEUNG, H. Plant-pathogen interactions: disease resistance in modern agriculture. **Trends Genet.** v.29(4), p. 233-40, 2013.
 - BRADBURY, J. F. Guide to plant Pathogenic Bacteria. Slough: C.A.B. **International**, p. 332, 1993.
 - BRASIL. INSTRUÇÃO NORMATIVA Nº37 DE 5 DE SETEMBRO DE 2016. Ficam instituídos, em todo o território nacional, na forma desta Instrução Normativa, os critérios e procedimentos para o estabelecimento e manutenção do status fitossanitário relativo à praga do cancro cítrico, *Xanthomonas citri* subsp. *citri*, Brasília- DF, 2017.
 - BRASIL, RESOLUÇÃO SAA Nº 10, DE 20 DE FEV. DE 2017. Delimita e oficializa todo o território do Estado de São Paulo como área sob Sistema de Mitigação de Risco, relativo à praga do cancro cítrico, *Xanthomonas citri* subsp. *citri* e institui procedimentos fitossanitários. São Paulo – SP, fev. 2017. Disponível em <https://www legisweb.com.br/legislacao/?id=337839>. Acesso em 01/10/2018.
 - BROWN, K. Florida fights to stop citrus canker. **Science**, Estados Unidos, n. 292, p. 2275-2278, 2001.
 - BRUNETTO, G.; DE MELO, G.W.; TERZANO, R.; DEL BUONO, D.; ASTOLFI, S.; TOMASI, N.; PII, Y.; MIMMO, T.; CESCO, S. Copper accumulation in vineyard soils: Rhizosphere processes and agronomic practices to limit its toxicity. **Chemosphere**, v. 162, p. 293–307, 2016.

- BRUNINGS, A. M; GABRIEL, D. W. *Xanthomonas citri*: breaking the surface. **Molecular Plant Pathology**, London, v. 4, n. 3, 141-157, 2003.
- BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. **Int. J. Food Microbiol.**, v. 94, p. 223-253, 2004.
- BÜTTNER, D.; BONAS, U. Getting across-bacterial type III effector proteins on their way to the plant cell. **EMBO Journal**, New York, v. 2, n. 20, p. 5313-5322, 2002.
- BÜTTNER, D.; BONAS, U. Regulation and secretion of *Xanthomonas* virulence factors. **FEMS (Fed. Eur. Microbiol. Soc.) Microbiology Reviews**, v. 34, n. 2, p. 107-133, 2010.
- CAGED – Cadastro Geral de Empregados e Desempregados (Ministério do Trabalho). Disponível em <<http://trabalho.gov.br/trabalhador-caged>>. Acesso em 02 de out. de 2018.
- CAMATTI, S. V. et al. Avaliação in vitro de extratos vegetais para o controle de fungos patogênicos de flores. **Revista Brasileira de Agroecologia**, [S.l.], v. 6, n. 2, aug. 2011. ISSN 1980-9735.
- CANTEROS, B. I. Manejo de enfermidades em Citrus: cancroses, moteado negro (black spot) y caída anormal de frutos. In: CICLO DE PALESTRAS SOBRE CITRICULTURA DO RS, 12., 2005, Faxinal do Soturno. **Anais...** Porto Alegre,: UFRGS, FEPAGRO e EMATER/RS, p.113-128, 2005.
- CARPENTER, C. F.; CHAMBERS, H. F. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. **Clin Infect Dis.** 1;38(7):994-1000, 2004.
- CESARIN, D. S.; FERREIRA, J. N.; BRAZ, R. F. Efeito da substituição por átomos de flúor no equilíbrio conformacional de chalconas. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 604- 611, 2001.
- CHEN, L. Q.; HOU, B.H.; LALONDE, S.; TAKANAGA, H.; HARTUNG, M. L.; QU, X. Q.; GUO, W. J.; KIM, J. G.; UNDERWOOD, W.; CHAUDHURI, B.; et al. (2010). Sugar transporters for intercellular exchange and nutrition of pathogens. **Nature**. v.468, p. 527–532, 2010.
- CHERRINGTON, C. A.; HINTON, M.; CHOPRA, I. Effect of short-chain organic acids on macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. **Journal of Applied Bacteriology** 68, 69-74, 1990.
- CHIRIAC, A. I.; KLOSS, F.; KRÄMER, J.; VUONG, C.; HERTWECK, C.; SAHL, H. G. Mode of action of closthioamide: the first member of the polythioamide class of

- bacterial DNA gyrase inhibitors. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, dkv161, 2015.
- CHISHOLM, S. T.; COAKER, G.; DAY, B.; STASKAWICZ, B. J. Host-microbe interactions: shaping the evolution of the plant immune response. **Cell**. v. 24;124(4), p.803-14, 2006.
 - CITRUS BR – Associação Nacional dos Exportadores de Sucos Cítricos. Comércio - Exportações Brasileiras. (2014-2015) Disponível em <<http://www.citrusbr.com/>>. Acesso em 02 de out. de 2018.
 - CONAB – Companhia Nacional de Abastecimento. Acompanhamento da Safra Brasileira de Laranja, Terceiro Levantamento. Brasília: CONAB, p. 11, 2013.
 - CORBIN, D. R.; SAUER, N.; LAMB, C. J. Differential regulation of a hydroxyproline-rich glycoprotein gene family in wounded and infected plants. **Molecular and Cellular Biology**, v. 7, n. 12, p. 4337–4344, 1987.
 - CORNELIS, G. R.; VAN GIJSEGEN, F. Assembly and function of type III secretory systems. **Annu. Rev. Microbiol.**, Estados Unidos, v. 54, p. 735-774, 2000.
 - CORNU, J. Y.; HUGUENOT, D.; JÉZÉQUEL, K.; LOLLIER, M.; LEBEAU, T. Bioremediation of copper-contaminated soils by bacteria. **World J. Microbiol. Biotechnol.**, v. 33, p. 26, 2017.
 - CHRISTIE, P. J. Type IV secretion: the *Agrobacterium* VirB/D4 and related conjugation systems, **Biochim. Biophys. Acta**. Holanda, v. 1694, p. 219-234, 2004.
 - CROZIER, A.; KAMIYA, Y.; BISHOP, G.; YOKOTA, T. Biosynthesis of hormones and elicitor molecules. In: BUCHANAN, B. B.; GRUISSEM, W.; JONES, R. L. (Eds.). **Biochemistry and Molecular Biology of Plants. Maryland USA: American Society of Plants Physiologists**, Estados Unidos, p. 850-829, 2001.
 - DA SILVA, A.C.R.; FERRO, J. A.; REINACH, F. C.; FARAH, C. S.; FURLAN, L. R.; QUAGGIO, R. B.; MONTEIRO-VITORELLO, C. B.; VAN SLUYS, M. A.; ALMEIDA, N. F.; ALVES L. M. C.; DO AMARAL, A. M.; BERTOLINI, M. C.; CAMARGO, L. E. A.; CAMAROTTE, G.; CANNAVAN, F.; CARDOSO, J.; CHAMBERGO, F.; CIAPINA, L. P.; CICARELLI, R. M. B.; COUTINHO, L. L.; CURSINO-SANTOS, J. R.; EL-DORRY, H.; FARIA, J. B.; FERREIRA, A. J. S.; FERREIRA, R. C. C.; FERRO, M. I. T.; FORMIGHIERI, E. F.; FRANCO, M. C.; GREGGIO, C. C.; GRUBER, A.; KATSUYAMA, A. M.; KISHI, L. T.; LEITE, R. P.; LEMOS, E. G. M.; LEMOS, M. V. F.; LOCALI, E. C.; MACHADO, M. A.; MADEIRA, A. M. B. N.; MARTINEZ-ROSSI, N. M.; MARTINS, E. C.;

- MEIDANIS, J.; MENCK, C. F. M.; MIYAKI, C. Y.; MOON, D. H.; MOREIRA, L. M.; NOVO, M. T. M.; OKURA, V. K.; OLIVEIRA, M. C.; OLIVEIRA, V. R.; PEREIRA, H. A.; ROSSI, A.; SENA, J. A. D.; SILVA, C.; DE SOUZA, R. F.; SPINOLA, L. A. F.; TAKITA, M. A.; TAMURA, R. E.; TEIXEIRA, E. C.; TEZZA, R. I. D.; TRINDADE DOS SANTOS, M.; TRUFFI, D.; TSAI, S. M.; WHITE, F. F.; SETUBAL, J. C.; KITAJIMA, J. P. Comparison of the genomes of two *Xanthomonas* pathogens with differing host specificities. **Nature**, Inglaterra, v.417, p.459-463, 2002.
- DAURELIO, L. D.; ROMEROE, M.; PETROCELLI, S.; MERELO, P.; CORTADI, A.; TALÓN, M.; TADEO, F.; ORELIANO, E.; Characterization of *Citrus sinensis* transcription factors closely associated with the non-host response to *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria*. **Journal of plant physiology**, v. 170, n. 10, p. 934-942, 2013.
 - DELAHAY, R. M. et al. The coiled-coil domain of EspA is essential for the assembly of the type III secretion translocon on the surface of enteropathogenic *Escherichia coli*. **J. Biol. Chem.**, Estados Unidos, v. 274, p. 35969-35974, 1999.
 - DEVASAHAYAM, G.; SCHELD, M.; HOFFMAN, P. S. Newer antibacterial drugs for a new century. **Expert Opin. Investig. Drugs**, 19, 215–234, 2010.
 - DEVIA, A. C.; FERRETTI, F. A.; PONCE, C. A.; TOMÁS, F. Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'X and 4X substituted 2'(OH) chalcones. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 493, p. 187-197, 1999.
 - DHAR, D. N.; “The Chemistry of Chalcones and Related Compounds”. **New York: Wiley**, 1981.
 - DIANESE, J. C.; SHAAD, N. W. Isolation and characterization of inner and outer membranes of *Xanthomonas campestris* pv. *campestris*. **Phytopathology**, v.72, p. 1284-1289, 1982.
 - DIAS, D. A. [et.al] (2012) - A Historical Overview of Natural Products in Drug Discovery. **Metabolites**. 2 (2) (2012) 303-336.
 - DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M.; “Bioactivities of chalcones”. **Curr. Med. Chem**, v. 6, p. 1125-1149, 1999.
 - DIXON, R. A.; HARRISON, M. J.; LAMB, C. J. Early events in the activation of plant defense responses. **Annual Review of Phytopathology**, v. 32, p. 479–501, 1994.
 - DOAN, T. N.; TRAN, D.T. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of a novel series of chalcones, pyrazolic chalcones, and allylic chalcones. **Pharmacol. & Pharm.**, 2, p. 282–288, 2011.

- DONÁDIO, S. Targets and assays for discovering novel antibacterial agents. **Journal of Biotechnology**, v. 99, p. 175-185, 2002.
- DOMINGUES, M. N.; SOUZA, T. A.; CERNADAS, R. A.; OLIVEIRA, M. L. P.; DOCENA, C.; FARAH, C. S.; BENEDETTI, C. E. The *Xanthomonas citri* effector protein PthA interacts with citrus proteins involved in nuclear transport, protein folding and ubiquitination associated with DNA repair. **Molecular Plant Pathology**, 11(5), 663–675, 2010.
- DOMINGUES, M. N. Caracterização de proteínas de *Citrus sinensis* que interagem com a proteína efetora PthA, indutora do cancro cítrico. UNICAMP, 2011.
- DUAN, S.; JIA, H.; PANG, Z.; TEPER, D.; WHITE, F.; JONES, J.; ZHOU, C.; WANG, N. Functional characterization of the citrus canker susceptibility gene CsLOB1. **Mol Plant Pathol.**, 2018.
- DUARTE, S. et al. Effect of a novel type of propolis and its chemical fractions on glucosyltransferases and on growth and adherence of mutans streptococci. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v.26, n.4, p. 527-31, 2003.
- DUARTE, M. C. T. Atividade Antimicrobiana de Plantas Medicinais e Aromáticas Utilizadas no Brasil. **Multiciência: construindo a história dos produtos naturais**, 2006. Disponível em: < https://www.multiciencia.unicamp.br/artigos_07/a_05_7.pdf > Acesso em 11/11/2018.
- DUONG F, WICKNER W. The SecDFyajC domain of preprotein translocase controls preprotein movement by regulating SecA membrane cycling, **Embo J**, Inglaterra, v. 16, p. 4871-4879, 1997.
- EBEL, F. et al. Initial binding of Shiga toxin-producing *Escherichia coli* to host cells and subsequent induction of actin rearrangements depend on filamentous EspA-containing surface appendages. **Mol. Microbiol.**, Estados Unidos, v. 30, p. 147-161, 1998.
- ELNAKADY. Y. A.; CHATTERJEE, I.; BISCHOFF, M.; ROHDE, M.; JOSTEN, M.; SAHL, H.; HERRMANN, M.; MÜLLER, R. Investigations to the antibacterial mechanism of action of kandomycin. **PloS one** 11, e0146165, 2016.
- ELSTNER, E. F. Oxygen activation and oxygen toxicity. **Annual review of plant physiology**, v. 33, n. 1, p. 73-96, 1982.
- EPA - Environmental Protection Agency. EPA registers copper-containing alloy products [Internet]. 2008 . Washington: EPA; 2008.

- EPAND, R. M.; WALKER, C.; EPAND, R. F.; MAGARVEY, N. A. Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. **Biochim. Biophys. Acta**, 1858, 980–987, 2016.
- FAN, J.; HE, Z.; MA, L. Q.; STOFFELLA, P. J. Accumulation and availability of copper in citrus grove soils as affected by fungicide application. **J. Soil. Sediment.**, v. 11, p. 639–648, 2011.
- FAÚNDEZ, G. et al. Antimicrobial activity of copper surfaces against suspensions of *Salmonella enterica* and *Campylobacter jejuni*. **Bmc Microbiology**, [s.l.], v. 4, n. 1, 2004.
- FEBRES, V. J.; KHALAF, A.; GMITTER, J. R; FG; MOORE, G. A. Production of disease resistance in *Citrus* by understanding natural defense pathways and pathogen interactions. **Tree and Forestry Science and Biotechnology**, v. 3, p. 30-39, 2009.
- FONES, H.; PRESTON, G. M. The impact of transition metals on bacterial plant disease. **FEMS Microbiol. Rev.**, v. 37, p. 495–519, 2013.
- FRONZES, R.; CHRISTIE, P. J.; WAKSMAN, G. The structural biology of type IV secretion systems. **Nature Reviews Microbiology**, v. 7, p.703-714, 2009.
- FUNDECITRUS. Fundo De Defesa Da Citricultura. Disponível em:
<<http://www.fundecitrus.com.br/>> - Acesso em 10/05/2018.
<<http://www.fundecitrus.com.br/doencas/cancro/7>>- Acesso em 10/05/2018.
- GALÁN, J. E.; COLLMER, A. Type III secretion machines: bacterial devices for protein delivery into host cells. **Science**, Estados Unidos, v. 284, p. 1322-1328, 1999.
- GÖHRE, V.; ROBATZEK, S. Breaking the barriers: microbial effector molecules subvert plant immunity. **Annu Rev Phytopathol.** v. 46, p. 189-215, 2008.
- GOTTWALD, T.R.; MCGUIRE, R.G.; GARRAN, S. Asiatic *Citrus* canker: spatial and temporal spread in simulated new planting situations in Argentina. **Phytopathology**, v. 78, p. 739-745, 1988.
- GOTTWALD, T.R.; TIMMER, L.W.; MCGUIRE, R.G. Analysis of disease progress of *Citrus* canker in nurseries in Argentina. **Phytopathology**, v. 79, p. 1276-1283, 1989.
- GOTTWALD, T. R.; GRAHAM, J. H. Compendium of citrus diseases. **American Phytopathological Society**, p. 5-7, 2000.
- GRAHAM, J. H.; GOTTWALD, T. R.; RILEY, T. D.; ACHOR, D. Penetration through leaf stomata and growth of strains of *Xanthomonas campestris* in citrus

- cultivars varying in susceptibility to bacterial diseases. **Phytopathology**, v.82, p.1319-1325, 1992.
- GRAHAM, J. H. et al. *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri*: factors affecting successful eradication of citrus canker. **Mol Plant Pathol**, v. 5, n.1, p. 1-15, 2004.
 - GRAND, C.; SARNI, F.; LAMB, C. J. Rapid induction by fungal elicitor of the synthesis of cinnamyl-alcohol dehydrogenase, a specific enzyme of lignin synthesis. **European Journal of Biochemistry**, v. 169, n. 1, p. 73–77, 1987.
 - GRASS, G.; RENSING, C.; SOLIOZ, M.. Metallic Copper as an Antimicrobial Surface. **Applied And Environmental Microbiology**, [s.l.], v. 77, n. 5, p.1541-1547, 30 dez. 2010.
 - GREATED, A.; LAMBERTSEN, L.; WILLIAMS, P. A.; THOMAS, C. M. Complete sequence of the IncP-9 TOL plasmid p WWO from *Pseudomonas putida*, **Environ Microbiol.**, Estados Unidos, v.4, p. 856-871, 2002.
 - GREWAL, R.K.; GUPTA, S.; DAS, S. *Xanthomonas oryzae* pv. *oryzae* triggers immediate transcriptomic modulations in rice. **BMC Genomics**, v. 13, p. 49 -61, 2012.
 - GUSTINE, D. L. et al. Metabolites from pseudomonas-corrugata elicit phytoalexin biosynthesis in white clover. **Phytopathology**, v. 80, n. 12, p. 1427–1432, 1990.
 - HALLIWELL B, GUTTERIDGE, JMC. Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. **Arch. Biochem. Biophys. Acta**. 1271:501–14, 1986.
 - HAMMOND-KOSACK, K. E.; JONES, J. D. G. Resistance gene-dependent plant defense responses. **Plant Cell**, v. 8, n. 10, p. 1773–1791, 1996.
 - HAMMOND-KOSACK, K.; JONES, J. D. G. Responses to plant pathogens. In: **Biochemistry & molecular biology of plants**. Rockville: American Society of Plant Physiologists, cap. 21, p. 1102–1156, 2000.
 - HARAGUCHI, H.; TANIMOTO, K.; TAMURA, Y.; MIZUTANI, K.; KINOSHITA, T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. **Phytochemistry**. 48 (1): 125±9, 1998. PMID: 9621457.
 - HARRICK, N. J. Internal Reflection Spectroscopy. **John Wiley & Sons Inc.** p. 342. ISBN 978-0-470-35250-2, 1967.
 - HARTUNG, J, T.; PRUVOST, O. P.; VILLEMONT, I.; ALVAREZ, A. Rapid and sensitive colorimetric detection of *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* by

- immunocapture and a nested polymerase chain reaction assay. **Phytopathology**, v. 86, p. 95-101, 1996.
- HARVEY, A. Strategies for the discovering drugs from previously unexplored natural products. **Drug Discovery Today**, v. 5, p. 294-300, 2000.
 - HE, S. Y.; NOMURA, K.; WHITTAM, T. S. Type III protein secretion mechanism in mammalian and plant pathogens. **Biochim. Biophys. Acta.**, v. 1694, p. 181-206, 2004.
 - HIGGINS, D. L.; CHANG, R.; DEBABOV, D. V.; LEUNG, J.; WU, T.; KRAUSE, K. M.; SANDVIK, E.; HUBBARD, J. M.; KANIGA, K.; SCHMIDT, D. E.; JR. GAO, Q.; CASS, R. T.; KARR, D. E.; BENTON, B. M.; HUMPHREY, P. P. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob. Agents Chemother.** 49, 1127–1134, 2005.
 - HSIEH C. T.; HSIEH T.J.; EL-SHAZLY M.; CHUANG D. W.; TSAI Y. H.; YEN C. T.; WU S. F.; WU Y. C.; CHANG F. R.; “Synthesis of chalcone derivatives as potential anti-diabetic agents.” **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 22, p. 3912- 3915, 2012.
 - HU, Y.; ZHANG, J.; JIA, H.; SOSSO, D.; LI, T.; FROMMER, W. B.; et al. Lateral organ boundaries 1 is a disease susceptibility gene for citrus bacterial canker disease. **PNAS.**, v. 111(4):E521–9. 1, 2014.
 - HUECK, C. J. Microbiol. Type III protein secretion systems in bacterial pathogens of animals and plants. **Mol. Biol. Rev.**, Estados Unidos, v. 62, p. 379-433, 1998.
 - IKIGAI, H.; NAKAE, T.; HARA, Y.; SHIMAMURA, T. Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. **Biochim. Biophys. Acta.** 1147 (1): 132±6, 1993. Epub 1993/04/08. PMID: 8466924.
 - JACOB, T. R. **Análise da expressão dos genes pertencentes aos sistemas secretórios Tipo III e Tipo IV e genes pthAs em *Xanthomonas citri* subsp. *citri* sob condições infectante e não infectante.** Dissertação (Mestrado em Agronomia) – UNESP - Jaboticabal, São Paulo, 2009.
 - JONES, J. D.; DANGL, J. L. The plant immune system. **Nature.** v.16;444(7117), p. 323-9, 2006.
 - JURCSAK, N. W.; ZANINI, H. Employing NMR Spectroscopy to evaluate transmission of electronic effects in 4-substituted chalcones. **J. Chem. Ed.**, v. 76, n. 5, p. 653-654. 1999.

- KAY, S., BONAS, U. How *Xanthomonas* type III effectors manipulate the host plant. **Microbiology**, 12, 37-43, 2009.
- KELLER, H. et al. Pathogen-induced elicitor production in transgenic tobacco generates a hypersensitive response and nonspecific disease resistance. **Plant Cell**, v. 11, n. 2, p. 223–235, 1999.
- KHAN, L. D.; HINGORANI, M. K. Strain studies on *Xanthomonas citri*. **Journal Hort. Science**, v. 45, p. 15-17, 1970.
- KIRKHAM, S.; CASTELLETTO, V.; HAMLEY, I. W.; INOUE, K.; RAMBO, R.; REZA, M.; RUOKOLAINEN, J. Self-Assembly of the Cyclic Lipopeptide Daptomycin: Spherical Micelle Formation Does Not Depend on the Presence of Calcium Chloride. **Chem. Phys. Chem.** 17, 2118–2122, 2016.
- KRÓL, E.; BORGES, A. S.; SILVA, I.; POLAQUINI, C. R.; REGASINI, L. O.; FERREIRA, H.; SCHEFFERS, D. J. Antibacterial activity of alkyl gallates is a combination of direct targeting of FtsZ and permeabilization of bacterial membranes. **Front. Microbiol.** 6, 1–12, 2015.
- LABANCA, E. R. G. **Purificação parcial de elicitores presentes em *Saccharomyces cerevisiae*: atividade como indutores de resistência em pepino (*Cucumis sativus*) contra *Colletotrichum lagenarium* e da síntese de gliceolinas em soja (*Glycine max*)**. Tese de Doutorado. Universidade de São Paulo – USP. São Paulo – SP, 2002.
- LAHLOU, M., (2013) - The success of Natural Products in Drug Discovery. **Pharmacology and Pharmacy**. 4 (2001) 17-31.
- LAIA, M. L. **Análise funcional de genes de *Xanthomonas axonopodis* pv. *citri* implicados na patogênese**. Tese (Doutorado em Agronomia, Genética e Melhoramento de Plantas). Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista – FCAV UNESP. Jaboticabal – SP, 2007.
- LEITE JUNIOR, R.P. Cancro cítrico no Estado do Paraná aos 40 anos. **Summa Phytopathologica**, Jaboticabal, v.23, n.1, p.91-92, 1997.
- LI, C. M. et al. The Hrp pilus of *Pseudomonas syringae* elongates from its tip and acts as a conduit for translocation of the effector protein HrpZ. **EMBO J.**, Inglaterra, v. 21, p. 1909-1915, 2002.
- LI, Z.; ZOU, L.; YE, G.; XIONG, L.; JI, Z.; ZAKRIA, M.; HONG, N.; WANG, G.; CHEN, G. A potential disease susceptibility gene CsLOB of citrus is targeted by a major virulence effector PthA of *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **Mol Plant.**, v. 7(5), p.912-5, 2014.

- LIARAS, K.; GERONITAKI, A.; GLAMOCLIIJA, J.; CIRIC, A.; SOKOVIC, M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. **Bioorg. Med. Chem.**, 19, p. 3135–3140, 2011.
- LOCK, R. L.; HARRY, E. J. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics. **Nat. Rev. Drug Discov.**, 7, 324–338, 2008.
- MAI, C. W.; YAEGHOOBI, M.; ABD-RAHMAN, N.; KANG, Y. B.; PICHKA, M. R. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure e activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. **Eur. J. Med. Chem.**, 77, 378–387, 2014.
- MACIAS, F.A., et al. Allelopathy as a new strategy for sustainable ecosystems development. **Biol. Sci. Space**, v. 17, n.1, p. 18-23, 2003.
- MACIEL, J. L. N. **Resistência ao cobre e perfil de restrição de ADN plasmidial de *Xanthomonas campestris* pv. *citri***. Dissertação (Mestrado em Fitotecnia) - Programa de Pós-Graduação em Fitotecnia, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 69 f., 1994.
- MAHAPATRA, D. K; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. **Bioorg. Med. Chem.**, 20, 5150–5163, 2015.
- MARTIN, A.; CAMACHO, M.; PORTAELS, F.; PALOMINO, J. C. Resazurin Microtiter Assay Plate Testing of Mycobacterium tuberculosis Susceptibilities to Second-Line Drugs: Rapid, Simple, and Inexpensive Method. **Antimicrobial agents and Chemotherapy**. p. 3616–3619, 2003.
- MENDOZA, E. F. R. **Identificação de genes-alvos na patogenicidade de *Xanthomonas citri* subsp. *citri* com enfoque no sistema de secreção do tipo III**. (Tese – Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias), UNESP Jaboticabal – SP, 2016.
- MOLECULAR PROBES I. LIVE/DEAD® BacLight™ Bacterial Viability Kits. *LIVE/DEAD® BacLight™ Bact. Viability Kits.*, 1–8, 2004.
- MORÃO, L. G.; SUMARES, J. A. P.; MARTINS, P. M. M.; MARTINS, D. A. B.; GOMES, E.; BELASQUE Jr., J.; FERREIRA, H. Temperature stress promotes cell division arrest in *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **MicrobiologyOpen**, 2015.

- MOREIRA, L. M.; DE SOUZA, R. F.; DIGIAMPIETRI, L. A.; DA SILVA, A. C.; SETUBAL, J. C. Comparative analyses of *Xanthomonas* and *Xylella* complete genomes. **OMICS**, Estados Unidos, v. 9, p. 43-76, 2005.
- MORI, A.; NISHINO, C.; ENOKI, N.; TAWATA, S. Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. **Phytochemistry**. 26 (8): 2231±4, 1987 [http://dx. doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)84689-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(00)84689-0).
- MUBEEN, M. et al., In-vitro efficacy of antibiotics against *Xanthomonas axonopodis* pv. Citri through inhabitation zone techniques, **Int. J. Agric. Appl. Sci.** Vol. 7, No.1, 2015.
- MULLER, A.; WENZEL, M.; STRAHL, H.; GREIN, F.; SAAKI, T. N. V.; KOHL, B.; SIERSMA, T.; BANDOW, J. E.; SAHL, H.; SCHNEIDER, T.; HAMOENC, L. W. Daptomycin inhibits cell envelope synthesis by interfering with fluid membrane microdomains. **Proceedings of the National Academy of Sciences** 113, E7077-E7086, 2016.
- MURTHY, Y. L. N.; SUHASINI, K. P.; PATHANIA, A. S.; BHUSHAN, S.; NAGENDRA SASTRY, Y. Synthesis, structure activity relationship and mode of action of 3-substitutedphenyl-1-(2,2,8,8-tetramethyl-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pyrano[2,3f]chromen-6 yl)-propenones as novel anticancer agents in human leukaemia HL-60 cells. **Eur. J. Med. Chem.**, 62, 545–555, 2013.
- NAMEKATA, T., ROSSI, A. C., CERÁVOLO, L. C. Avaliação de novos métodos de erradicação de cancro cítrico. **Laranja**, v. 17, n. 1, p. 67-78, 1996.
- NASSAR, E.; ABDEL-AZIZ, H. A.; IBRAHIM, H. S.; MANSOUR, A. M. Synthesis of diarylpyrazoles containing a phenylsulphone or carbonitrile moiety and their chalcones as possible anti-Inflammatory agents. **Sci. Pharm.**, 79, 507–524, 2011.
- NAZARÉ, A. C.; POLAQUINI, C. R.; CAVALCA, L. B.; ANSELMO, D. B.; SAIKI, M. F. C.; MONTEIRO, D. A.; ZIELINSKA, A.; RAHAL, P.; GOMES, E.; SCHEFFERS, D. J.; FERREIRA, H.; REGASINI, L. O. Design of Antibacterial Agents: Alkyl Dihydroxybenzoates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **Int. J. Mol. Sci.**, 19, 3050, 2018.
- NEVES, M. F.; TROMBIN, V. G.; MILAN, P.; LOPES, F. F.; CRESSONI, F.; KALAKI, R. **Retrato da Citricultura Brasileira**. Ribeirão Preto: MARKESTRAT - Centro de Pesquisa e Projetos em Marketing e Estratégia, p. 137, 2010.

- OPLETALOVA, V. Chalcones and their heterocyclic analogs as potential therapeutic agents in bacterial diseases. **Ceska Slov. Farm.**, vol. 49, n. 6, p. 276-284, 2000.
- OZ, T.; GUVENEK, A.; YILDIZ, S.; KARABOGA, E.; TAMER, Y. T.; MUMCUYAN, N.; OZAN, V. B.; SENTURK, G. H.; COKOL, M.; YEH, P.; TOPRAK, E. Strength of Selection Pressure Is an Important Parameter Contributing to the Complexity of Antibiotic Resistance **Evolution.**, 31, p. 2387–2401, 2014.
- PADMANABHAM, D.; VIDHYASEKARAN, P.; RAJAGOPALAN, C. K. S. Changes in photosynthesis and carbohydrate content in canker and halo regions in *Xanthomonas citri* infected citrus leaves. **Indian Journal Phytopathology**, v. 26, p. 215-217, 1973.
- PALAZZO, D.; JÚNIOR, V. M.; NOGUEIRA, E. Effect of some climatic factors on the index of infection of citrus canker caused of *Xanthomonas campestris* pv. *Citri* on *Valencia orange* (*Citrus sinensis*) in bataguassu, ms. **Fitopatologia Brasileira**, v. 9, n. 2, p. 283–290, 1984.
- PALOMINO, J.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobail Agents Chemother.**, 46, 2720–2722, 2002.
- PATIL, P.S.; SHETTIGAR, V.; DHARMAPRAKASH, S. M.; “Synthesis and crystal structure of 1-(4-fluorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-one”. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, v. 461, p. 123-130, 2007.
- PÉREZ, C. N.; HENRIQUES, C. A.; MEDEIROS, K. C. F.; MEDEIROS, L. C. F.; “Catalisadores heterogêneos para a síntese de chalconas com interesse farmacológico”. **Revista Estudos**, v. 32, p. 2111-2130, 2005.
- POGLIANO, J.; POGLIANO, N.; SILVERMAN, J. A. Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins. **J. Bacteriol.** 194, 4494–4504, 2012.
- POSTEL, S.; KEMMERLING, B. Plant systems for recognition of pathogen-associated molecular patterns. **Semin Cell Dev Biol.** v.20(9), p.1025-31, 2009.
- PRESTON, G. M.; BERTRAND, N.; RAINEY, P. B. Type III secretion in plants growthpromoting *Pseudomonas fluorescens* SBW25. **Mol. Microbiol.**, Estados Unidos, v. 41, p. 999-1014, 2001.

- PUGSLEY, A. P. The complete general secretory pathway in Gram-negative bacteria. **Microbiol. Rev.**, Estados Unidos, v. 57, p. 50-108, 1993.
- RAO, Y. K.; FANG, S.; TZENG, Y. Differential effects of synthesized 2'-oxygenated chalcone derivatives: modulation of human cell cycle phase distribution, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 2679-2686, 2004.
- REMAUT, H.; WAKSMAN, G. Structural biology of bacterial pathogenesis, **Curr. Opin. Struct. Biol.**, Estados Unidos, v. 14, p. 161-170, 2004.
- REYNOLDS, P. E. Structure, biochemistry and mechanism of action of glycopeptide antibiotics. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 8, p. 943-950, 1989.
- RICHARD, D.; TRIBOT, N.; BOYER, C.; TERVILLE, M.; BOYER, K.; JAVEGNY, S.; et al. First report of copper-resistant *Xanthomonas citri* pv. *citri* Pathotype a causing Asiatic citrus canker in Réunion, France. **Plant Dis.**, v.101(3), p.503, 2016.
- RICHARD, D.; BOYER, C.; VERNIÈRE, C.; CANTEROS, B. I.; LEFEUVRE, P.; PRUVOST, O. Complete genome sequences of six copper-resistant *Xanthomonas citri* pv. *citri* strains causing Asiatic citrus canker, obtained using long-read technology. **Genome Announc.**, v.5(12), p. e00010-17, 2017.
- RYBAK, M., MINSAVAGE, G. V.; STALL, R. E.; JONES, J. B. Identification of *Xanthomonas citri* ssp. *citri* host specificity genes in a heterologous expression host. **Molecular Plant Pathology**, v. 10, p. 249–262, 2009.
- ROSSETTI, V. V.; MULLER, G. W.; COSTA, A. S. Doenças dos citros causadas por algas, fungos, bactérias e vírus. Fundação Cargill, p. 84, 1993.
- ROSSETTI, V.V. **Manual ilustrado de doenças dos citros**. Piracicaba. Fealq/Fundecitrus. 2001.
- SALMOND GP, REEVES PJ. Membrane traffic wardens and protein secretion in Gramnegative bacteria, **Trends Biochem Sci.**, Holanda, v. 18, p. 7-12, 1993.
- SATO, M., TANAKA, H., YAMAGUCHI, R., OH-UCHI, T., ETOH, H. *Erythrina poeppigiana*-derived phytochemical exhibiting antimicrobial activity against *Candida albicans* and methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Letters in Applied Microbiology**. v. 37, p. 81-85, 2003.
- SCHAAD, N.W.; POSTNIKOVA, E.; LACY, G.; SECHLER, A.; AGARKOVA, I. V.; STROMBERG, P. E.; STROMBERG, V. K.; VIDAVER, A. M. Emended classification of xanthomonad pathogens on citrus. **Syst. Appl. Microbiol.** v. 29, p.690–695, 2006.

- SCHUBERT, T. S.; SUN, X. (fifth revision January 2003). Bacterial Citrus canker. **Plant Pathology**, Circular 377. Florida Department of Agriculture and Conservation Services. Division of Plant Industry. 1996.
- SENTELHAS, P. C. Agrometeorologia dos citros. In: MATTOS JÚNIOR, D.; DE NEGRI, J.D.; PIO, R.M.; POMPEU JÚNIOR, P. (Ed.). **Citros**. Campinas: Instituto Agrônômico, Fundag, p. 319-341, 2005.
- SHAAD, N. W.; JONES, J. B.; CHUN, W. (Eds) Laboratory Guide for Identification of Plant Pathogenic Bacteria. APS: St. Paul, v. 3, p. 373, 2001.
- SHARMA, H.; PATIL, S.; SANCHEZ, T. W.; NEAMATI, N.; SCHINAZI, R. F.; BUOLAMWINI, J. K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorg. & Med. Chem.**, 19, 2030–2045, 2011.
- SIKKEMA, J.; DE BONT, J. A. M.; POOLMAN, B. Mechanism of membrane toxicity of hydrocarbons. **Microbiol. Rev.**, v. 59, p. 201-222, 1995.
- SILVA, I. C.; REGASINI, L. O.; PETRÂNIO, M. S.; SILVA, D. H. S.; BOLZANI, V. S.; BELASQUE, J.; SACRAMENTO, L. V. S.; FERREIRA, H. Antibacterial activity of alkyl gallates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **J. Bacteriol.**, 195, 85–94, 2013.
- SILVER, L. L. Challenges of antibacterial discovery. **Clin. Microbiol. Rev.**, 24, 71–109, 2011.
- SIVAKUMAR, P. M.; IYER, G.; NATESAN, L.; DOBLE, M. 3'-Hydroxy-4-methoxychalcone as a potential antibacterial coating on polymeric biomaterials. **Applied Surface Science**, 256, p. 6018–6024, 2010.
- SIVAKUMAR, P. M.; COMETA, S.; ALDERIGHI, M.; PRABHAWATHI, V.; DOBLE, M.; CHIELLINI, F. Chalcone embedded polyurethanes as a biomaterial: Synthesis, characterization and antibacterial adhesion. **Carbohydr. Polym.**, 87, 353–360, 2012.
- SOLOMON, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; “Organic Chemistry”. **USA: John Wiley and Sons**, 9^a ed., 2008.
- STASKAWICZ, B. J. et al. Common and contrasting themes of plant and animal diseases. **Science**, v. 292, n. 5525, p. 2285–2289, 2001.
- STROHL, W.R. The role os natural products in a modern drug discovery program. **Drug Discovery Today**, v. 5, n. 2, p. 39-41, 2000.

- SZUREK, B., MAROIS, E., BONAS, U. & ACKERVEKEN, G. V. Eukaryotic features of the *Xanthomonas* type III effector AvrBs3: protein domains involved in transcriptional activation and the interaction with nuclear import receptors from pepper. **The Plant Journal**, 26(5), p. 523-534, 2002.
- THANASSI, D. G.; SAULINO, E. T.; HULTGREN, S. J. The chaperone/usher pathway: a major terminal branch of the general secretory pathway, **Curr. Opin. Microbiol.**, Estados Unidos, v. 1, p. 223-231. 1998.
- THANASSI, D. G.; HULTGREN, S. J. Multiple pathways allow protein secretion across the bacterial outer membrane. **Current Opinion in Cell Biology**, v. 12, p. 420-430, 2000.
- TSUYUMU, S. et al. Factors involved in the pathogenicity of *Xanthomonas campestris* pv. *citri*. In: MILLS, D.; KUNEH, H.; KEEN, N.T. (Ed) Molecular aspects of pathogenicity and resistance: requirement for signal transduction. APS Press: St Paul, Minnesota, p. 105-113, 1996.
- TYPAS, A.; BANZHAF, M.; GROSS, C. A.; VOLLMER, W. From the regulation of peptidoglycan synthesis to bacterial growth and morphology. **Nature Reviews Microbiology** 10, p. 123, 2012.
- VAUTERIN, L.; HOSTE, B.; KERSTERS, K.; SWINGS, J. Reclassification of *Xanthomonas*. **International Journal of Systematic Bacteriology**, v. 45, n. 3, p. 472-489, 1995.
- VAUTERIN, L.; SWINGS, J.; KERSTERS, K. Grouping of *Xanthomonas campestris* pathovars by SDS-PAGE of proteins. **Journal of Genetic Microbiology**, v.137, p. 1307-1316, 1996.
- VIPREY, V. et al. Symbiotic implications of Type III protein secretion machinery in *Rhizobium*. **Mol. Microbiol.**, Estados Unidos, v. 28, p. 1381-1389, 1998.
- VIVIAN, A.; GIBBON, M. J. Avirulence genes in plant pathogenic bacteria: signals or weapons? **Microbiology**, Estados Unidos, v. 143, p. 693-704, 1997.
- VOLLMER, W. The prokaryotic cytoskeleton: a putative target for inhibitors and antibiotics? **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, 73, p. 37-47, 2006.
- <<http://markestrat.com.br/>> Acesso em 02 out. de 2018.
- WANG, L.; RONG, W.; HE, C. Two *Xanthomonas* extracellular polygalacturonases, PghAxc and PghBxc, are regulated by Type III Secretion Regulators HrpX and HrpG and are required for virulence. **Molecular Plant-Microbe Interactions**, Beijing, v. 21, n.5, p.555-563, 2008.

- WEBER, E.; OJANEN-REUHS, T.; HUGUET, E.; HAUSE, G.; ROMANTSCHUK, M.; KORHONEN, T.; BONAS, U.; KOEBNIK, R. The Type III-Dependent Hrp Pilus Is Required for Productive Interaction of *Xanthomonas campestris* pv. *vesicatoria* with Pepper Host Plants. **Journal of Bacteriology**, Washington, v.187, n.7, p.2458-2468, 2005.
- WEELS, J. M. et al. *Xylella fastidiosa* gen. Nov. gram negative xylem limited fastidious plant bacterial related to *Xanthomonas* spp. **International journal of systematic bacteriology**. v. 37, p. 136-143, 1987.
- WENG, S.-F.; Chen, C.-Y.; LEE, Y.-S.; LIN, J.-W.; TSENG, Y.-H. Identification of a Novel β -Lactamase Produced by *Xanthomonas campestris*, a Phytopathogenic Bacterium. *Antimicrobial agents and chemotherapy* 43, p. 1792-1797, 1999.
- WENZLER, E.; RODVOLD, K. A. Telavancin: the long and winding road from discovery to food and drug administration approvals and future directions. **Clin. Infect. Dis.** 61 (Suppl 2), S38–47, 2015.
- WHITESIDE, J. O.; GARNSEY, S. M.; TIMMER, L. W. **Compendium of citrus diseases**. Saint Paul: APS Press, p. 80, 1988.
- WU, T.; HE, M.; ZANG, X.; ZHOU, Y.; QIU, T.; PAN, S.; XU, X. A structure–activity relationship study of flavonoids as inhibitors of *E. coli* by membrane interaction effect. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes**, v. 1828, p. 2751-2756, 2013.
- YADAV, N.; DIXIT, S. K.; BHATACCARYA, A.; MISHRA, L. C.; SHARMA, M; AWASTHI, S. K.; BHASIN, V. K. Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives *in vitro*. **Chem. Biol. Drug Des.**, 80, p. 340–347, 2012.
- YANG, Y.; DE FEYER, R.; GABRIEL, D. W. Host – specific symptoms and increase release of *Xanthomonas citri* and *Xanthomonas* pv. *Malvacearum* from leaves are determined by the 102 – bp Tandem Repeats of *pthA* and *avrb6*, respectively. **Mol. Plant-Microbe Interact**, Estados Unidos, v.7, p. 345-355. 1994.
- YANG, Y.; GABRIEL, D. W. Intragenic Recombination of a Single Plant Pthogen Gene Provides a Mechanism for the Evolution of New Host Specificities. **Journal of Bacteriology**, 163, 4963- 4968, 1995.
- YANG, Y. O.; SHAH, J.; KLESSIG, D. F. Signal perception and transduction in defense responses. **Genes & Development**, v. 11, n. 13, p. 1621–1639, 1997.
- YAYLI, N.; ÜÇÜNCÜ, O.; AYDIN, E.; GÖK, Y.; YASAR, A.; BALTACI, C.; YILDIRIM, N.; KÜCÜK, M. Stereoselective photochemistry of heteroaryl chalcones in

solution and the oxidant activities. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry**, v. 169, p. 229-234, 2005.

- YEN, Y. T.; BHATTACHARYA, M.; STATHOPOULOS, C. Genome-wide in-silico mapping of the secretome in pathogenic *Yersinia pestis* KIM. **FEMS Microbiology Letters**, v.279, p.56-63, 2007.
- ZACARIAS, N. A.; COSTA, C. E.; CAMPIOTI, D. A.; VIERTLER, H.; SUMODJO, T. A. Comportamento potenciodinâmico da 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona) e 1,3- difenil-3-fenitio-2-propen-1-ona em DMF. Disponível em: <http://www.sbq.org.br>. Acesso em 15 de maio de 2018.
- ZAMBOLIM L.; VALE F. X. R.; PEREIRA A. A.; CHAVES G. M. Café. In: VALE F. X. R., ZAMBOLIM L (Ed.). **Controle de doenças de plantas**. Viçosa: Editora Universidade Federal de Viçosa, p.83-180, 1997.
- ZAMPINI, I. C.; VATTUONE, M. A.; ISLA, M. I. Antibacterial activity of *Zuccagnia punctata* CAV. Ethanolic extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, p. 450-456, 2005.
- ZHOU, J.; TAO, Q. Q.; WANG, P. Y.; et al. Antimicrobial evaluation and action mechanism of pyridinium-decorated 1,4-pentadien-3-one derivatives. **Bioorganic Med. Chem. Lett. [Internet]**. 28(10), 1742–1746, 2018.
- ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C.M.O. et al.. *Farmacognosia: da planta ao medicamento*, 4ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. Da UFSC, p. 499-526, 2002.

2. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- MARTIN, A.; CAMACHO, M.; PALOMINO, J. C. Resazurin Microtiter Assay Plate Testing of *Mycobacterium tuberculosis* Susceptibilities to Second-Line Drugs : Rapid, Simple, and Inexpensive Method. **Antimicrob Agents Chemother** 47 (11), 3616–3619, 2003.
- PALOMINO, J.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis* Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. **Antimicrobail Agents Chemother**. 46(8), 2720–2722, 2002.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, D. W.; ERRINGTON, J. Bacterial cell division: Assembly, maintenance and disassembly of the Z ring. **Nat. Rev. Microbiol.** 7:642–653, 2009.
- AHMAD, I.; BEG, A. Z. Antimicrobial and phytochemical studies on 45 Indian plants against multi-drug resistant human pathogens. **J. of Etnopharmacol.** 74:113-123, 2001.
- ALCARÁZ, L. E.; BLANCO, S. E.; PUIG, O. N.; TOMÁS, F.; FERRETTI, F. H. Antibacterial activity of flavonoids against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. **J. Theor. Biol.** 21;205(2) :231-40, 2000.
- ALIGIANIS, N.; KALPOUTZAKIS, E.; MITAKU, S.; CHINO, I. B. Composition and antimicrobial activity of the essential oil of two *Origanum* species, **J. Agric. Food Chem.** 49: 4168-4170, 2001.

- ALLINGER, N.L.; CAVA, M.P.; JOGH, D.C.; JOHNSON, C.R.; LEBEL, N.A.; STEVENS, C.L. Química Orgânica, 2ª ed., LTC-Livros Técnicos e Científicos Editora S.A, Rio de Janeiro, 962 p, 1976.
- ALMEIDA, L. P. Caracterização de pigmentos da *Curcuma longa* L., avaliação da atividade antimicrobiana, morfogênese in vitro na produção de curcuminóides e óleos essenciais. Tese de Doutorado da Faculdade de Farmácia da Universidade Federal de Minas Gerais, 2006.
- ALTERTHUM, F. Mecanismo de ação dos antibacterianos e mecanismos de resistência. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed.). **Microbiologia**. 5 ed. São Paulo: Atheneu, p.79-85, 2008a.
- ALVAREZ M.; ZARELLI, E.P.; PAPPANO, N.B.; DEBATTISTA, N.B. Bacteriostatic action of synthetic polyhydroxylated chalcones against *Escherichia coli*. **Biocell.**, v. 28, p. 31-34, 2004.
- ANAND, P.; THOMAS, S. G.; KUNNUMAKKARA, A. B.; SUNDARAM, C.; HARIKUMAR, K. B.; SUNG, B.; THARAKAN, S. T.; MISRA, K.; PRIYADARSINI, I. K.; RAJASEKHARAN, K. N.; AGGARWAL, B. B. Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. **Biochem Pharmacol** , v. 76, p. 1590-1611, 2008.
- ANAND, N.; SINGH, P.; SHARMA, A.; TIWARI, S.; SINGH, V.; SINGH, D. K.; SRIVASTAVA, K. K.; SINGH, B. N.; TRIPATHI, R. P. Synthesis and evaluation of small libraries of triazolylmethoxy chalcones, flavanones and 2-aminopyrimidines as inhibitors of mycobacterial FAS-II and PknG. **Bioorg. Med. Chem.**, 20, 5120–5163, 2012.
- ANDERSEN, O. M.; MARKHAM, K. R.; “Flavonoids: Chemistry, Biochemistry and Applications”. **New York: Taylor & Francis Group**, 1ª ed., 2006.
- ANDRADE, C. L. **Histopatologia e identificação da *Escherichia coli* como agente causal da celulite aviária em frangos de corte**. 62 f. Dissertação de Mestrado (Mestrado em Med. Veterinária) - Universidade Federal Fluminense, Rio de Janeiro, 2005.
- ANDRIOLO, A. Guias de medicina ambulatorial e hospitalar. São Paulo: Editora Manole, 2005.

- AARESTRUP, F. M.; BUTAYE, P.; WOLGANG, W. Nonhuman Reservoirs of *Enterococci*. In: GILMORE, M. S. The *Enterococci* – **Pathogenesis, Molecular Biology, and Antibiotic Resistance**. Washington, DC: ASM Press, 2002.
- APIFARMA. **Quanto custa desenvolver um medicamento**. Disponível em: <https://www.apifarma.pt/salaimprensa/Infografias/Documents/Quanto%20custa%20desenvolver%20um%20medicamento.pdf>. Acesso em 19/11/2018.
- ARNOW, P. M.; FLAHERTY, J. P. Nonfermentative Gram-negative bacilli. In: C. Glenn Mayhall (ed). Hospital Epidemiology and Infetion Control, 1st ed. Williams & Wilkins. Galvestone, p. 366-387, 1996.
- ARQUÉS, J.; RODRÍGUEZ, E.; NUÑEZ, M.; MEDINA, M. Inactivation of Gram-negative pathogens in refrigerated milk by reuterin in combination with nisin or the lactoperoxidase system. **European Food Research and Technology**, v.227,p. 77-82. 2008.
- ASAI, A.; NAKAGAWA. K.; MIYAZAWA, T. Antioxidative effects of turmeric, rosemary and capsicum extracts on membrane phospholipid peroxidation and liver lipid metabolism in mice. **Bioscience Biotechnology Biochemistry**, v. 63, n. 12, p. 2118 - 2122, 1999.
- ASSIS, A. C. B.; SANTOS, B. M. Patogenicity In Vivo and In Vitro of *Escherichia coli* Samples from Avian Origin. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**. v.3 n.2, 2001.
- ATTAR, S.; O'BRIEN, Z.; ALHADDAD, H.; GOLDEN, M. L.; CALDERÓN-URREA, A.; Ferrocenylchalcones versus organic chalcones: A comparative study of their nematocidal activity. **Bioorg. Med. Chem.**, 19, 2055–2073, 2011.
- BANDGAR, B. P.; GAWANDE, S. S.; BODADE, R. G.; TOTRE, J. V.; KHOBRADE, C. N.; “Synthesis and biological evaluation of a novel series of pyrazole chalcones as anti-inflammatory, antioxidant and antimicrobial agents”. **Bioorgan. Med. Chem.** v.18, p. 1364-1370, 2009.
- BANO, S.; JAVED, K.; AHMAD, S.; RATHISH, I. G.; SINGH, S.; CHAITANYA, M.; ARUNASREE, K. M.; ALAM, M. S. Synthesis of some novel chalcones, flavanones and flavones and evaluation of their anti-inflammatory activity. **Eur. J. Med. Chem.**, 65, 51–59, 2013.

- BANNERMAN, T.M. *Staphylococcus, Micrococcus* and other catalase-positive cocci that grow aerobically. In: **MURRAY, P.R. (Ed.)**. Manual of clinical microbiology. 8.ed. Washington, DC: ASM. V.1, p.384-404, 2003.
- BAQUERO, F.; BLÁZQUEZ, J. Evolution of antibiotic resistance. **Trends Ecol Evol.**, 12:482-7, 1997.
- BARCELOS, A. S. **Avaliação macroscópica, histopatológica e bacteriológica de fígados de frangos (*Gallus gallus*) condenados no abate pela inspeção sanitária**. 83 f. Dissertação de Mestrado - Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, 2005.
- BARNES, H. J.; VAILLANCOURT, J. P.; GROSS, W. B. Colibacillosis In: **SAIF W. M.** Diseases of poultry. (11^a ed.). Iowa, p. 138-144, 2003.
- BARREIRO, E.; VIEGAS-JUNIOR, C.; DANUELLO, A.; BOLZANI, V.; FRAGA, C. Molecular Hybridization: An useful tool in the design of new drug prototypes. **Current Medicinal Chemistry**, vol. 14, p. 1829-1852, 2007.
- BARTH, A. L.; PITT, T. L. Microbial pathogens associated with cystic fibrosis: special focus on *Pseudomonas aeruginosa*. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 2, p. 43-61, 1998.
- BEHLAU, F.; CANTEROS, B. I.; MINSAVAGE, G. V.; JONES, J. B.; GRAHAM, J. H. Molecular characterization of copper resistance genes from *Xanthomonas citri* subsp. *citri* and *Xanthomonas alfalfae* subsp. *citrumelonis*. **Applied and Environmental Microbiology**, AEM. 03043-10, 2011.
- BERCHIERI JÚNIOR, A.; FREITAS NETO, O. C Salmoneloses. In: BERCHIERI JÚNIOR, A. et al. (Ed.). Doenças das aves. 2 ed. Campinas: Fundação APINCO de Ciência e Tecnologia Avícolas, 2009. p. 435-454.
- BERCHIERI JUNIOR, A.; MACARI, M. Doenças das aves. Campinas: FACTA, p.455-469. 2009.
- BERNDT, A. et al. Chicken cecum immune response to *Salmonella enterica* serovars of different levels of invasiveness. **Infection and Immunity**, v. 75, n. 12, p. 5993-6007, 2007.
- BERNARD, L. et al. Comparative analysis and validation of different assays for glycopeptide susceptibility among methicillin-resistant *S. aureus* strains. **J. Microbiol. Meth.** v. 57, p. 231-9, 2004.

- BIEBER, L. M. Química Orgânica Experimental: integração da teoria, experimento e análise. **Química Nova**, v. 22, n. 4, p. 605-610, 1999.
- BITANCOURT, A. A. O cancro cítrico. *O Biológico* 23, p. 101-111, 1957.
- BITENCOURT, H. R.; SANTOS, L. S.; SOUZA FILHO, A. P. S.; “Allelopathic of synthetic chalcone, its precursors and of related cetones and aldehydes”. **Revista Planta Daninha**. v.25, n.4, p.747-753, 2007.
- BLAIR, J. M. A.; WEBBER, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nat. Rev. Microbiol.** 13, 42–51, 2015.
- BONTEN, M.K.M.; WILLEMS, R.; WEINSTEIN, R.A. Vancomycin-resistant enterococci: why are they here, and where do they come from? **Lancet. Infect. Dis.** v. 1, p. 314-325, 2001.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Antimicrobianos: bases teóricas e uso clínico. Brasília, 2007. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm>. Acesso em: 07/10/2018.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Relatório de Pesquisa em Vigilância Sanitária de Alimentos. Brasília. 2012. 171 p. Disponível em: <<http://portal.anvisa.gov.br/wps/wcm/connect/73f1990042e128fdb2e4bf348b3626d1/Relat%C3%B3rioPrebaf-vers%C3%A3ofinal-mar2012.pdf?MOD=AJPERES>>. Acesso em: 07/10/2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. (MS/SVS/DEVIT). Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmitidas por Alimentos – VE – DTA. São Paulo, SP, 2014. Disponível em:<http://www.anrbrasil.org.br/new/pdfs/2014/3_PAINEL_1_ApresentacaoRejaneAlvesVigilanciaEpidemiologica-VE-DTA-Agosto_2014_PDF.pdf> Acesso em: 08/10/2018.
- BRASIL, RESOLUÇÃO SAA Nº 10, DE 20 DE FEV. DE 2017. Delimita e oficializa todo o território do Estado de São Paulo como área sob Sistema de Mitigação de Risco, relativo à praga do cancro cítrico, *Xanthomonas citri* subsp. *citri* e institui procedimentos fitossanitários. São Paulo – SP, fev. 2017. Disponível em <https://www.legisweb.com.br/legislacao/?id=337839>. Acesso em 01/10/2018.

- BRAUNWALD, E. et al. Harrison Medicina Interna. 15. ed. Rio de Janeiro: Mcgraw-Hill Interamericana do Brasil, 2002.
- BRENNER, F. W. et al. *Salmonella* nomenclature. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 38, n. 7, p. 2465-2467, 2000.
- BRUNINGS, A. M; GABRIEL, D. W. *Xanthomonas citri*: breaking the surface. **Molecular Plant Pathology**, London, v. 4, n. 3, 141-157, 2003.
- BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods - a review. **Int. J. Food Microbiol.**, v. 94, p. 223-253, 2004.
- BURT, S. A.; VAN DER ZEE, R.; KOETS, A. P.; GRAAFF, A. M.; VAN KNAPEN, F.; GAASTRA, W.; VELDHUIZEN, E. J. Carvacrol induces heat shock protein 60 and inhibits synthesis of flagellin in *Escherichia coli* O157:H7. **Appl Environ Microbiol**, v.73, n.14, p.4484-4490. 2007.
- BUSH, K. Metallo β -lactamases: a class apart. **Clin. Infect. Dis.**, v. 27, p. S48-S53, 1998.
- BUSH, K. New β -lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. **Clinical Infectious Diseases**, v. 32, n. 7, p. 1085, 1089, 2001.
- BUSH, K.; COURVALIN, P.; DANTAS, G.; DAVIES, J.; EISENSTEIN, B.; HUOVINEN, P.; JACOBY, G. A.; KISHONY, R.; KREISWIRTH, B. N.; KUTTER, E.; LERNER, S. A.; LEVY, S.; LEWIS, K.; LOMOVSKAYA, O.; MILLER, J. H.; MOBASHERY, S.; PIDDOCK, L. J.; PROJAN, S.; THOMAS, C. M.; TOMASZ, A.; TULKENS, P. M.; WALSH, T. R.; WATSON, J. D.; WITKOWSKI, J.; WITTE, W.; WRIGHT, G.; YEH, P.; ZGURSKAYA, H. I. Tackling antibiotic resistance. **Nat. Rev. Microbiol.** 9, p. 894–896, 2011.
- CAMPOS, L.C.; TRABULSI, L.R. *Escherichia*. In.: TRABULSI, L.R. et al. Microbiologia. 3 ed. São Paulo : Atheneu, p.215-228, 2000.
- CAMPOS, T. A. **Caracterização clonal e biológica de linhagens de *Escherichia coli* de origem aviária**. 125 f. Tese de doutorado - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2006.
- CANTAS, L., SHAH; S. Q., CAVACO; L. M.; MANAIA, C. M.; WALSH, F., POPOWSKA, M.; SØRUM, H. A brief multi-disciplinary review on antimicrobial

resistance in medicine and its linkage to the global environmental microbiota. **Front Microbiol**, v.4, p.96, 2013.

- CARATTOLI, A. et al. Characterization of plasmids carrying CMY-2 from expanded spectrum cephalosporin-resistant *Salmonella* strain isolated in the United States between 1996 and 1998. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 5 p. 1269-1272, 2002.
- CARVALHO, C. et al. Monitoramento microbiológico sequencial da secreção traqueal em pacientes intubados internados em unidade de terapia intensiva pediátrica. **J. Pediatr.** v. 81, n. 1, p. 29-33, 2005.
- CARVALHO, A. C. B.; NUNES, D. S. G.; BARATELLI, T. G.; SHUQAIR, N. S. M. S. A. Q.; NETTO, E. M. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **T&C Amazônia**. v.5,p.26-32. 2007.
- CARPENTER, C. F.; CHAMBERS, H. F. Daptomycin: another novel agent for treating infections due to drug-resistant gram-positive pathogens. **Clin Infect Dis.** 1;38(7):994-1000, 2004.
- CASSETTARI, V. C.; STRABELLI, T.; MEDEIROS, E. A. S. *Staphylococcus aureus* bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality ? **Braz. J. Infect. Dis.** v. 9, n. 1, p. 70-6, 2005.
- CAVALCANTI, S. et al. Prevalence of *Staphylococcus aureus* introduced into intensive care units of a university hospital. **Braz. J. Infect. Dis.** v. 9, n. 1, p. 56- 63, 2005.
- CDC. Interim guidelines for prevention and control of stafilococcal infection associated with reduced susceptibility to vancomycin. **MMWR**, v. 46, n. 26, p. 626-7, 1997.
- CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Braenderup infections linked to nut butter: Clinical Features/ Signs and Symptoms. Atlanta, Georgia: U.S. Department of Health and Human Services, CDC. 2014.
- CDC - CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. *Salmonella*. 2015. Disponível em: <<http://www.cdc.gov/salmonella/index.html>>. Acesso em: 08/10/2018.

- CECÍLIO FILHO, A. B.; SOUZA, R. J.; BRAZ, L. T.; TAVARES, M. Cúrcuma: medicinal, condimentar e outros usos potenciais. **Ciência Rural**, v.30, n.1, p.171-175, 2000.
- CESARIN, D. S.; FERREIRA, J. N.; BRAZ, R. F. Efeito da substituição por átomos de flúor no equilíbrio conformacional de chalconas. **Química Nova**, v. 24, n. 5, p. 604- 611, 2001.
- CETINKAYA, Y.; FALK, P.; MAYHALL, C. G. Vancomycin-resistant enterococci. **Clin. Microbiol. Rev** v.13, p.686–707, 2000.
- CHATTERJEE, C.; PAUL, M.; XIE, L.; VAN DER DONK, W. A. Biosynthesis and mode of action of antibiotics. **Chem. Rev.** 105:633-684, 2005.
- CHERNAKI-LEFFER, A.M.; BIESDORF, S.M.; ALMEIDA, L.M.; LEFFER, E.V.B; VIGNE, F. Isolamento de enterobactérias em *Alphitobius diaperinus* e na cama de aviários no oeste do estado do Paraná, **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, vol. 4, núm. 3, pp. 243-247, 2002.
- CHERRINGTON, C. A.; HINTON, M.; CHOPRA, I. Effect of short-chain organic acids on macromolecular synthesis in *Escherichia coli*. **Journal of Applied Bacteriology** 68, 69-74, 1990.
- CHIRIAC, A. I.; KLOSS, F.; KRÄMER, J.; VUONG, C.; HERTWECK, C.; SAHL, H. G. Mode of action of closthioamide: the first member of the polythioamide class of bacterial DNA gyrase inhibitors. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, dkv161, 2015.
- COLLABORATION A. *Bacillus subtilis*. (2016).
- CONNELLY, M. B.; YOUNG, G. M.; SLOMA, A. Extracellular proteolytic activity plays a central role in swarming motility in *Bacillus subtilis*. **J. Bacteriol.** 186:4159-4167, 2004.
- CORNELL, R. B.; TANEVA, S. G. Amphipathic helices as mediators of the membrane interaction of amphitropic proteins, and as modulators of bilayer physical properties. **Curr. Protein. Pept. Sci.** 7:539–552, 2006.
- CRISTINA, A.G.; COSTERTON, J. W. Bacteria –laden biofilms – a hazard to orthopedic prostheses. **Infect. Surg.** v.3, p. 655-662, 1984.
- CROXEN, M. A. & FINLAY, B. B. Molecular mechanisms of *Escherichia coli* pathogenicity. **Nature**, 8: 20-38, 2010.

- CUONG, N. V. et al. Preparation, characterization and antibacterial curcumina encapsulated chitosan-PAA silver nanocomposite films. In: **5th International Conference on Biomedical Engineering in Vietnam**. Springer International Publishing. p. 58-61, 2015.
- CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. **Int. J. Antimicrob. Agents**, 38, 99–107, 2011.
- D'AOUST, J. Y.; MAURER, J. Salmonella species. In: DOYLE, M. P.; BEUCHAT, L. R. (Ed). Food Microbiology: Fundamentals and Fontiers. Washington: ASM Press, 2007.
- DASGUPTA, M. K; COSTERTON, J. W. Significance of biofilm adherent bacterial microcolonies on Tenckhoff catheters in CAPD patients. **Blood Purif.** v. 7, p. 144-155, 1989.
- DAVIS, J. S. Management of bone and joint infections due to *Staphylococcus aureus*. **Int. Med. J.** v. 35, p. 79S-96S, 2005.
- DE BOER, A. S.; DIDERICHSEN, B. On the safety of Bacillus subtilis and B. amyloliquefaciens: a review. **Appl. Microbiol. Biotechnol.** 36:1–4, 1991.
- DE LAS HERAS, B. et al. Terpenoids: sources, structure elucidation and therapeutic potential in inflammation. **Curr. Top. Med. Chem.**, v. 3, n. 2, p. 171-185, 2003.
- DEVASAHAYAM, G.; SCHELD, M.; HOFFMAN, P. S. Newer antibacterial drugs for a new century. **Expert Opin. Investig. Drugs**, 19, 215–234, 2010.
- DEVIA, A. C.; FERRETTI, F. A.; PONCE, C. A.; TOMÁS, F. Conformational equilibrium and intramolecular hydrogen bond of 4'X and 4X substituted 2'(OH) chalcones. **Journal of Molecular Structure (Theochem)**, v. 493, p. 187-197, 1999.
- DHAR, D. N.; “The Chemistry of Chalcones and Related Compounds”. **New York: Wiley**, 1981.
- DIMMOCK, J. R.; ELIAS, D. W.; BEAZELY, M. A.; KANDEPU, N. M.; “Bioactivities of chalcones”. **Curr. Med. Chem**, v. 6, p. 1125-1149, 1999.
- DOAN, T. N.; TRAN, D.T. Synthesis, antioxidant and antimicrobial activities of a novel series of chalcones, pyrazolic chalcones, and allylic chalcones. **Pharmacol. & Pharm.**, 2, p. 282–288, 2011.
- DONÁDIO, S. Targets and assays for discovering novel antibacterial agents. **Journal of Biotechnology**, v. 99, p. 175-185, 2002.

- DOUBLET, B. et al. Plasmid-mediated florfenicol and ceftriaxone resistance encoded by the *floR* and *blaCMY-2* genes in *Salmonella enterica* serovars Typhimurium and Newport isolated in the United States. **FEMS Microbiology Letters**, v. 233, n. 2, p. 301–305, 2004.
- DROBNIIEWSKI, F. A. *Bacillus cereus* and related species. **Clin Microbiol Rev.** 1993 6(4): 324-38, 1993.
- DUARTE, S.; KOO, H.; BOWEN, W. H.; HAYACIBARA, M. F.; CURY, J. A.; IKEGAKI, M.; ROSALEN, P. L. Effect of a novel type of propolis and its chemical fractions on glucosyltransferases and on growth and adherence of mutans streptococci. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v.26, n.4, p. 527-31, 2003.
- DUARTE, M. C. T.; FIGUEIRA, G. M.; SARTORATTO, A.; REHDER, V. L. G.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C. Anti-*Candida* activity of essential oils and extracts from native and exotic medicinal plants used in Brazil. **J. of Etnopharmacol.** 97: 305-311, 2005.
- DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **MultiCiência**, 2006.
- DUC, L. E. H.; DONG, T. C.; LOGAN, N. A.; SUTHERLAND, A. D.; TAYLOR, J.; CUTTING, S. M. Cases of emesis associated with bacterial contamination of an infant breakfast cereal product. **Int. J. Food. Microbiol.** 102:245-251, 2005.
- <<https://www.drugs.com/>> Acesso em: 02 de out. de 2018.
- EFSA - European Food Safety Authority. EFSA explains zoonotic diseases: Salmonella. 2014. Disponível em: <http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/factsheetsalmonella.pdf>. Acesso em 08/10/2018.
- EL-MASSRY, K. F.; EL-GHORAB, A. H.; SHAABAN, H. A.; SHIBAMOTO, T. Chemical Compositions and Antioxidant/Antimicrobial Activities of Various Samples Prepared from *Schinus terebinthifolius* Leaves Cultivated in Egypt. **J. Agric. Food Chem.** 57, 12, p. 5265-5270, 2009.
- ELNAKADY, Y. A.; CHATTERJEE, I.; BISCHOFF, M.; ROHDE, M.; JOSTEN, M.; SAHL, H.; HERRMANN, M.; MÜLLER, R. Investigations to the antibacterial mechanism of action of kandomycin. **PloS one** 11, e0146165, 2016.
- EL PAÍS. **Desenvolver novos medicamentos não é tão caro como dizem farmacêuticas.** Disponível em:

<https://brasil.elpais.com/brasil/2017/09/13/ciencia/1505318927_965642.html>.

Acesso em 19/11/2018.

- EPAND, R. M.; WALKER, C.; EPAND, R. F.; MAGARVEY, N. A. Molecular mechanisms of membrane targeting antibiotics. **Biochim. Biophys. Acta**, 1858, 980–987, 2016.
- ESATBEYOGLU, T.; REHBERG, C.; ULBRICH, K.; RIMBACH, G.; ROHN, S. Thermal stability, antioxidant, and anti-inflammatory activity of curcumin and its degradation product 4-vinyl guaiacol. **Food & Function**, 6(3), 2015.
- FACKLAM, R. R.; CARVALHO, M. G. S.; TEIXEIRA, L. M. History, Taxonomy, Biochemical Characteristics and Antibiotic Susceptibility Testing of Enterococci. In: GILMORE, M. S. (Ed.). **The enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance**. Washington: ASM Press, p. 1-54, 2002.
- FAVERO, M.S.; CARSON, L.A.; BOND, W.W. *Pseudomonas aeruginosa*: Growth in distilled water from hospitals. **Science**, v. 173, p. 836-838, 1971.
- FERREIRA, L. L. **Estrutura clonal e multirresistência em *Pseudomonas aeruginosa***. (Dissertação de Mestrado), Programa de Pós-Graduação em Vigilância Sanitária Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro – RJ, 2005.
- FERREIRA, E. O.; CAMPOS, L. C. *Salmonella*. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (Ed.). Microbiologia. 5 ed. São Paulo: Atheneu, p. 329-338, 2008.
- FLICK, M. R.; CLUFF, L. E. *Pseudomonas* bacteremia. *Am J Med*, v. 60, p. 501-508, 1976.
- FILHO, A. B. C.; SOUZA, R. J.; BRAZ, L. T.; TAVARES M. *Cúrcuma*: planta medicinal, condimentar e de outros usos potenciais. **Ciência Rural**, v. 30, n. 1, p. 171-175. 2000.
- FOSTER, T. J.; HOOK, M. Surface protein adhesins of *Staphylococcus aureus*. **Trends Microbiol**, v. 6, p. 484-8, 1998.
- FRECH, G.; SCHWRAZ, S. Molecular analysis of tetracycline resistance in *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovars Typhimurium, Enteritidis, Dublin, Choleraesuis, Hadar and Saintpaul: construction and application of specific gene probes. **Journal of Applied Microbiology**, v. 89, n. 4, p. 633-641, 2000.

- FREITAS C. C.; FONSECA, A. Aspectos genéticosbioquímicos da resistência bacteriana aos antibióticos. In: ZANON, U.; NEVES, J. Infecções hospitalares: prevenção, diagnóstico e tratamento. Rio de Janeiro: MEDSI, p. 207-49, 1987.
- FUNDECITRUS. Fundo De Defesa Da Citricultura. Disponível em:
- <http://www.fundecitrus.com.br/> - Acesso em 10/05/2018.
- <http://www.fundecitrus.com.br/doencas/cancro/7-> Acesso em 10/05/2018.
- GAN, X.; HU, D.; LI, P.; WU, J.; CHEN, X.; XUE, W.; SONG, B. Design, synthesis, antiviral activity and three-dimensional quantitative structure–activity relationship study of novel 1,4-pentadien-3-one derivatives containing the 1,3,4-oxadiazole moiety. **Pest Manag Sci.** 72:534–543, 2016. doi: 10.1002/ps.4018.
- GARIP, S.; GOZEN, A. C.; SEVERCAN, F. Use of Fourier transform infrared spectroscopy for rapid comparative analysis of *Bacillus* and *Micrococcus* isolates. **Food Chemistry**, 113: 1301-1307, 2009.
- GAY, K. et al. Plasmid-mediated quinolone resistance in non-Typhi serotypes of *Salmonella enterica*. **Clinical Infectious Diseases**, v. 43, n. 3, p. 297–304, 2006.
- GEMMELL, C. G.; O'DOWD, A. Regulation of protein A biosynthesis in *Staphylococcus aureus* by certain antibiotics: its effect on phagocytosis by leukocytes. **J. Antimicrob. Chemother.** 12(6):587-97, 1983.
- GOODMAN, G. A. As Bases Farmacológicas da Terapêutica. 10. ed. Rio de Janeiro: McGraw-Hill, p. 2148, 2003.
- GÓES, A. J. S. *et al.* Síntese e atividade antiedematogênica de derivados n-triptofil-5-benzilideno-2,4-tiazolidinadiona e n-triptofil-5-benzilideno-rodanina, **Quím. Nov.** 27 (6), 905-910, 2004.
- GOÑI, P.; LÓPEZ, P.; SÁNCHEZ, C.; GÓMEZ-LUS, R.; BECERRIL, R.; NERÍN, C. Antimicrobial activity in the vapour phase of a combination of cinnamon and clove essential oils. **Food Chemistry**, v. 116, n. 4, p.982-989. 2009.
- GRUNDMANN, H; SHNEIDER, C.; HARTUNG, D.; DASCHNER, F. D.; PITT, T. L. Discriminatory power of three DNA-based typing techniques for *Pseudomonas aeruginosa*. **J Clin Microbio**, v. 33, p. 528-34, 1995.
- GUIDO, R. V. C. *et al.* virtual screening and its integration with modern drug design technologies. **Curr. Med. Chem.**, v.15, n.1, p.37-46, 2008.

- GUL, N.; MUJAHID, T. Y.; JEHAN, N.; AHMAD, S. Studies on the antibacterial effect of diferente fractions of *Curcuma longa* against urinary tract infection isolates. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 7, n. 12, p. 2055-2060, 2004.
- HARAGUCHI, H.; TANIMOTO, K.; TAMURA, Y.; MIZUTANI, K.; KINOSHITA, T. Mode of antibacterial action of retrochalcones from *Glycyrrhiza inflata*. **Phytochemistry**. 48 (1): 125±9, 1998. PMID: 9621457.
- HARVEY, A. Strategies for the discovering drugs from previously unexplored natural products. **Drug Discovery Today**, v. 5, p. 294-300, 2000.
- HELM, D.; LABISCHINSKY, H.; SCHALLEHN, G.; NAUMANN, D. Classification and identification of bacteria by Fourier-transform infrared spectroscopy. **Journal of General Microbiology** 137: 69-79, 1991.
- HENTSCHEL, U; HACKER, J. Pathogenicity islands: the tip of the iceberg. **Microbes and Infection**, n. 3, 545–548, 2001.
- HIGGINS, D. L.; CHANG, R.; DEBABOV, D. V.; LEUNG, J.; WU, T.; KRAUSE, K. M.; SANDVIK, E.; HUBBARD, J. M.; KANIGA, K.; SCHMIDT, D. E.; JR. GAO, Q.; CASS, R. T.; KARR, D. E.; BENTON, B. M.; HUMPHREY, P. P. Telavancin, a multifunctional lipoglycopeptide, disrupts both cell wall synthesis and cell membrane integrity in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrob. Agents Chemother**. 49, 1127–1134, 2005.
- HOFEMEISTER, J.; CONRAD, B.; ADLER, B.; HOFEMEISTER, B.; FEESCHE, J.; KUCHERYAVA, N.; STEINBORN, G.; FRANKE, P.; GRAMMEL, N.; ZWINTSCHER, A.; LEENDERS, F.; HITZEROTH, G.; VATER, J. Genetic analysis of the biosynthesis of non-ribosomal peptide- and polyketide-like antibiotics, iron uptake and biofilm formation by *Bacillus subtilis* A1/3. **Mol. Genet. Genomics**. 272:363-378, 2004.
- HOLT, J. G. et al. Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. Baltimore: Williams and Wilkins,. 787p, 1994.
- HSIEH C. T.; HSIEH T.J.; EL-SHAZLY M.; CHUANG D. W.; TSAI Y. H.; YEN C. T.; WU S. F.; WU Y. C.; CHANG F. R.; “Synthesis of chalcone derivatives as potential anti-diabetic agents.” **Bioorg. Med. Chem. Lett.**, v. 22, p. 3912- 3915, 2012.
- HU, Y. Q.; ZHANG, S.; XU, Z.; LV, Z. S.; LIU, M. L.; FENG, L. S. 4-Quinolone hybrids and their antibacterial activities. **Eur J Med Chem**. 1;141:335-345, 2017.
- ICMSF - International Commission on Microbiological Specifications for Foods.

Microrganisms in Foods 5: Microbiological Specifications of Food Pathogens. London: Blackie Academic and Professional, 514 p, 1996.

- IKIGAI, H.; NAKAE, T.; HARA, Y.; SHIMAMURA, T. Bactericidal catechins damage the lipid bilayer. **Biochim Biophys Acta.** 1147 (1): 132±6, 1993. Epub 1993/04/08. PMID: 8466924.
- JAFFAR-BANDJEE, M. C.; LAZDUNSKI, A.; BALLY, M.; CARRERE, J.; CHAZLETTE, J. P.; GALABERT, C. Production of elastase, exotoxin A, an alkaline protease in sputa during pulmonary exacerbation of cystic fibrosis in patients chronically infected by *Pseudomonas aeruginosa*. **J Clin Microbiol**, v. 33, p. 924-929, 1995.
- JOHNSON, J. E.; CORNELL, R. B. Amphitropic proteins: Regulation by reversible membrane interactions (review). **Mol. Membr. Biol.** 16:217–235, 1999.
- JURCSAK, N. W.; ZANINI, H. Employing NMR Spectroscopy to evaluate transmission of electronic effects in 4-substituted chalcones. **J. Chem. Ed.**, v. 76, n. 5, p. 653-654. 1999.
- KAUR, S., MODI, N. H., PANDA, D.; ROY, N. Probing the binding site of curcumin in *Escherichia coli* and *Bacillus subtilis* FtsZ—a structural insight to unveil antibacterial activity of curcumin. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 45, p. 4209–4214, 2010.
- KILIAN, M.; STEINER, U.; KREBS, B.; JUNGE, H.; SCHMIEDEKNECHT, G.; HAIN, R. FZB24® *Bacillus subtilis* - mode of action of a microbial agent enhancing plant vitality Pflanzenschutz-Nachrichten 1:72-93, 2000.
- KINSINGER, R. F.; SHIRK, M. C.; FALL, R. Rapid surface motility in *Bacillus subtilis* is dependent on extracellular surfactin and potassium ion. **J. Bacteriol.** 185: 5627-5631, 2003.
- KIRKHAM, S.; CASTELLETTO, V.; HAMLEY, I. W.; INOUE, K.; RAMBO, R.; REZA, M.; RUOKOLAINEN, J. Self-Assembly of the Cyclic Lipopeptide Daptomycin: Spherical Micelle Formation Does Not Depend on the Presence of Calcium Chloride. **Chem. Phys. Chem.** 17, 2118–2122, 2016.
- KISS, T.; GRATWOHL, A.; FREI, R.; OSTERWALDER, B.; TICHELLI, A.; Speck, B. *Bacillus subtilis* infections. **Schweiz. Rundsch. Med. Prax.** 77:1219–1223, 1988.
- KNÖBL, T.; GOMES, T.A.T.; VIEIRA, M.A.A.; BOTTINO, J.A.; FERREIRA, A.J.P. OCCURRENCE OF ADHESIN-ENCODING OPERONS IN *Escherichia coli*

ISOLATED FROM BREEDERS WITH SALPINGITIS AND CHICKS WITH OMPHALITIS. **Brazilian Journal of Microbiology** 37:140-143. 2006.

- KNOWLES, M. R.; GILLIGAN, P. H.; BOUCHER, R. C. Cystic fibrosis. In: MANDELL, D.; BENETHS, J; DOLIN, R. (eds) Principles and practice of infections diseases. **Churchil**, 1995.
- KOEHN, F. E.; CARTER, G. T. The evolving role of natural products in drug discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**. 4: 206 – 220, 2005.
- KONEMAN, E. et al. Diagnóstico microbiológico. 5 ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.
- KOWALESWSKA-GROCHOWSKA, K. Guidewire catheter change in central venous catheter biofilm formation in a burn population. **Chest**, v.100, p. 1090-1095, 1991.
- KRÓL, E.; SCHEFFERS, D.J. Ftsz polymerization assays: Simple protocols and considerations. **Journal of visualized experiments : JoVE**. e50844, 2013.
- KRÓL, E.; BORGES, A. S.; SILVA, I.; POLAQUINI, C. R.; REGASINI, L. O.; FERREIRA, H.; SCHEFFERS, D. J. Antibacterial activity of alkyl gallates is a combination of direct targeting of FtsZ and permeabilization of bacterial membranes. **Front. Microbiol.** 6, 1–12, 2015.
- KUHNERT, P.; BOERLIN, P.; FREY, J. Target genes for virulence assessment of *Escherichia coli* isolates from water, food and the environment. **Fems Microbiology reviews**, v. 24, n. 1, p. 107-117, 2000.
- LAO, C. D.; RUFFIN, M. T. T.; NORMOLLE, D.; HEATH, D. D.; MURRAY, S. I.; BAILEY, J. M.; BOGGS, M. E.; CROWELL, J.; ROCK, C. L.; BRENNER, D. E. **BMC Complem Altern Med**. 6:10, 2006.
- LEE, W.; LEE, D. G. Antifungal Mechanism of Curcumin Lies in Membrane-Targeted Action Within *Candida albicans*. **International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life**. 66(11), 2014.
- LEITE JUNIOR, R. P.; MOHAM, S. K.; PEREIRA, A. L. G.; CAMPACCI, C. A. Controle integrado de cancro cítrico: efeito da resistência genética e da aplicação da bactericidas. **Fitopatologia Brasileira** 12, p. 257-263, 1987.
- LENTZ, D. L.; CLARK, A. M.; HUFFORD, C. D.; MEURER-GRIMES, B.; PASSREITER, C. M.; CORDERO, J.; IBRAHINI, O.; OKUNADE, A. L.

- Antimicrobial properties of Honduran medicinal plants, **J. of Ethnopharmacol.** 63: 253-263, 1998.
- LEVIN, A. S.; BARONE, A. A.; PENCO, J.; SANTOS< M. V.; MARINHO, I. S.; ARRUDA , E. A. G.; MANRIQUE, E. I.; COSTA, S. F. Intravenous colistin as therapy for nosocomial infections caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii*. **Clin Infect Dis**, v. 28, p. 1008-1111, 1999.
 - LEVY, S. B. Antibiotic availability and use: consequences to man and his environment. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 11, p. 835-875, 1991.
 - LEWIS, K. Riddle of biofilm resistance. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v.45, n.4, p.999-1007, 2001.
 - LI, Z.; ZHAN, P.; LIU, X. 1,3,4-Oxadiazole: A Privileged Structure in Antiviral Agents. **Mini Rev Med Chem.** 11:1130, 2011.
 - LIARAS, K.; GERONITAKI, A.; GLAMOCLIIA, J.; CIRIC, A.; SOKOVIC, M. Thiazole-based chalcones as potent antimicrobial agents. Synthesis and biological evaluation. **Bioorg. Med. Chem.**, 19, p. 3135–3140, 2011.
 - LIMA, D. C. et al. Snake venom: any clue for antibiotics and cam? **Evid Based Complement Alternat Med**, v. 2, n. 1, p. 39-47, 2005.
 - LIN, C.L.; LIN, J.K. Curcumin: a Potential Cancer Chemopreventive Agent through Suppressing NF- κ B Signaling. **J. Cancer Mol.** v.4, n.1, p.11-16, 2008.
 - LIN, D.; CHEN, S. First detection of conjugative plasmid-borne fosfomycin resistance gene *fosA3* in *Salmonella* isolates of food origin. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 59, n. 2, p. 1381-1383, 2015.
 - LOCK, R. L.; HARRY, E. J. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics. **Nat. Rev. Drug Discov.**, 7, 324–338, 2008.
 - LOHNER, K. New strategies for novel antibiotics: Peptides targeting bacterial Cell membranes. **Gen Physiol Biophys** 28:105–116, 2009.
 - LOWY, F. D. Medical progress: *Staphylococcus aureus* infections. **N Eng J Med**, v. 339, p. 520-32, 1998.
 - LUTKENHAUS, J. Assembly dynamics of the bacterial MinCDE system and spatial regulation of the Z ring. **Annu. Rev. Biochem.** 76: 539–562, 2007.

- LUTZ, L. et al. Clinical failure of vancomycin treatment of *Staphylococcus aureus* infection in a tertiary care hospital in southern Brazil. **Braz J Infect Dis**, v. 7, n. 3, p. 224-8, 2003.
- LYNNE, A. M. et al. Antimicrobial resistance genes associated with *Salmonella enterica* sorovar newport isolates from food animals. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 52, n. 1, p. 353-356, 2008.
- MA, J.; LI, P.; LI, X.; SHI, Q.; WAN, Z.; HU, D.; JIN, L.; SONG, B. Synthesis and antiviral bioactivity of novel 3-((2-((1E,4E)-3-oxo-5-arylpenta-1,4-dien-1-yl)phenoxy)methyl)-4(3H)-quinazolin-one derivatives. **J Agric Food Chem.** 62:8928–8934, 2014.
- MAIER, T.; SCHIEBER, A.; KAMMERER, D. R.; CARLE, R. Residues of grape (*Vitis vinifera* L.) seed oil production as a valuable source of phenolic antioxidants. **Food Chemistry**, v. 112, n.3, p. 551-559. 2009.
- MAHADY, G. B., PENDLAND, S. L., YUN, G.; LU, Z. Z. Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helico bacter pylori*, a group 1 carcinogen. **Anticancer Research**, v.22, p. 4179–4181, 2002.
- MAHAPATRA, D. K; BHARTI, S. K.; ASATI, V. Chalcone scaffolds as anti-infective agents: Structural and molecular target perspectives. **Bioorg. Med. Chem.**, 20, 5150–5163, 2015.
- MAHASNEH, A. M. A.; ADEL, M. A.; EL-OQLAH, A. A. B. Antimicrobial activity of extracts of herbal plants used in the traditional medicine of Jordan. **J. of Ethnopharmacol.** 64(3): 271-276, 1999.
- MAI, G. T.; SCOW, W. K.; PIER, G. B.; McCORMACK, J. G.; THONG, Y. H. Supression of lymphocyte and neutrophil function by *Pseudomonas aeruginosa* mucoid exopolysaccharide (alginate): Reversal by physicochemical, alginase, and specific monoclonal antibody treatments. **Infect Immun**, v. 61, p. 559-564, 1993.
- MAI, C. W.; YAEGHOOBI, M.; ABD-RAHMAN, N.; KANG, Y. B.; PICHKA, M. R. Chalcones with electron-withdrawing and electron-donating substituents: Anticancer activity against TRAIL resistant cancer cells, structure e activity relationship analysis and regulation of apoptotic proteins. **Eur. J. Med. Chem.**, 77, 378–387, 2014.

- MACHADO, A. et al. Cost-effectiveness of linezolid versus vancomycin in mechanical ventilation-associated nosocomial pneumonia caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Braz J Infect Dis**, v. 9, n. 3, p. 191-200, 2005.
- MAJHENIĆ, L.; ŠKERGET, M.; KNEZ, Ž. Antioxidant and antimicrobial activity of guaraná seed extracts. **Food Chemistry**, v. 104, n.3, p.1258-1268. 2007.
- MAMISUKA, E. Projeto de resistência microbiana em serviços de saúde, *Staphylococcus*. ANVISA, 2005. Disponível em: <<http://www.anvisa.gov.br>>
- MARGOLIN, W. FtsZ and the division of prokaryotic cells and organelles. **Nat. Rev.Mol. Cell Biol.** 6, 862–871, 2005.
- MARRIE, T. J.; SUNG, J. Y.; COSTERTON, J. W. Bacterial biofilm formation on nasogastric tubes. **J Gastroenterol Hepatol**, v. 5, p. 503-506, 1990.
- MARSTON, A. L.; THOMAIDES, H. B.; EDWARDS, D. H.; SHARPE, M. E.; ERRINGTON, J. Polar localization of the MinD protein of *Bacillus subtilis* and its role in selection of the mid-cell division site. **Genes Rev.** 12: 3419–3430, 1998.
- MARTIN, A.; CAMACHO, M.; PALOMINO, J. C. Resazurin Microtiter Assay Plate Testing of Mycobacterium tuberculosis Susceptibilities to Second-Line Drugs : Rapid , Simple , and **Inexpensive Method**. 47(11), 3616–3619, 2003.
- MARTINS, P. M.; LAU, I. F.; BACCI, M.; BELASQUE, J.; DO AMARAL, A. M.; TABOGA, S. R.; FERREIRA, H. Subcellular localization of proteins labeled with GFP in *Xanthomonas citri* ssp. *citri*: Targeting the division septum. **FEMS Microbiol. Lett.** 310, 76-83, 2010.
- MARTÍNEZ M.J., BETANCOURT J., ALONSO-GONZÁLEZ N., JAUREGUI A. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity, *J. of Ethnopharmacol.* 52(3): 171-174, 1996,
- MATIAS, V. R.; BEVERIDGE, T. J. Cryo-electron microscopy reveals native polymeric cell wall structure in *Bacillus subtilis* 168 and the existence of a periplasmic space. **Mol Microbiol.**, 56:240–251, 2005.
- MESSI, P. et al., Vancomycin-resistant enterococci (VRE) in meat and environmental samples. **Int J Food Microbiol.** v.107, n.2, p.218-22, 2006.
- MEUNIER, D. et al. *Salmonella enterica* serovar Typhimurium DT104 antibiotic resistance genomic island 1 in serotype paratyphi B. **Emerging Infectious Diseases**, v. 8, n. 4, p. 430–433, 2002.

- MICHAEL, G. B. et al. Genes and mutations conferring antimicrobial resistance in *Salmonella*: an update. **Microbes and Infection**, v. 8, n. 7, p. 1898-1914, 2006.
- MICKLEFIELD, J. Daptomycin structure and mechanism of action revealed. **Chem Biol**.11(7): 887-8, 2004.
- MIKKOLA, R. Food and indoor air isolated *Bacillus* non-protein toxins: structures, physico-chemical properties and mechanisms of effects on eukaryotic cells. Dissertação acadêmica, Helsinki, 2006.
- MINAGAWA, C. W. **Estudo microbiológico fecal de linhagens de camundongos, de estirpe de *E. coli* e do meio ambiente em biotérios**. 108 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2007.
- MISHRA, A.; DAS, B. C. Curcumin as an anti-human papillomavirus and anti-cancer compound. **Future Oncol.**;11(18):2487-90, 2015 doi: 10.2217/fon.15.166. Epub 2015 Aug 17.
- MOLECULAR PROBES I. LIVE/DEAD® BacLight™ Bacterial Viability Kits. *LIVE/DEAD® BacLight™ Bact. Viability Kits.* , 1–8, 2004.
- MOOLENAR, R. L.; CRUTCHER, J. M.; SAN JOAQUIN, V. H.; SEWEL, S. V.; HUTWAGNER, L. C.; CARSON, L. A.; ROBISON, D. A.; SMITHEE, L. M.; JARVIS, W. R. A prolonged outbreak of *Pseudomonas aeruginosa* in a neonatal intensive care unit: did staff fingernails play a role in disease transmission? **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 21, p. 80-85, 2000.
- MORI, A.; NISHINO, C.; ENOKI, N.; TAWATA, S. Antibacterial activity and mode of action of plant flavonoids against *Proteus vulgaris* and *Staphylococcus aureus*. **Phytochemistry**. 26 (8): 2231±4, 1987 [http://dx. doi.org/10.1016/S0031-9422\(00\)84689-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0031-9422(00)84689-0).
- MOSZER, I.; JONES, L. M.; MOREIRA, S.; FABRY, C.; DANCHIN, A. SubtiList: the reference database for the *Bacillus subtilis* genome. **Nucleic Acids Res**, 1;30(1):62-5, 2002.
- MUKHERJEE, A.; LUTKENHAUS, J. Purification, assembly, and localization of FtsZ. **Methods in enzymology** 298, 296-305, 1998.
- MUKHERJEE, A. K.; DAS, K. Correlation between diverse cyclic lipopeptides production and regulation of growth and substrate utilization by *Bacillus subtilis* strains in a particular habitat. **FEMS Microbiol**. 54: 479-489, 2005.

- MÜLLER, A.; WENZEL, M.; STRAHL, H.; GREIN, F.; SAAKI, T. N. V.; KOHL, B.; SIERSMA, T.; BANDOW, J. E.; SAHL, H. G.; SCHNEIDER, T.; HAMOEN, L. W. Daptomycin inhibits cell envelope synthesis by interfering with fluid membrane microdomains. *PNAS*, 113 (45), 7077–7086, 2016.
- MURRAY B.E. Life and times of the enterococcus. *Clin Microbiol Rev*, v.3, p.46-65, 1990.
- MURRAY, P.R. Laboratory Procedures for Epidemiologic Analysis. In: Manual of Clinical Microbiology 6th ed., 1995.
- MURTHY, Y. L. N.; SUHASINI, K. P.; PATHANIA, A. S.; BHUSHAN, S.; NAGENDRA SASTRY, Y. Synthesis, structure activity relationship and mode of action of 3-substitutedphenyl-1-(2,2,8,8-tetramethyl-3,4,9,10-tetrahydro-2H,8H-pyrano[2,3f]chromen-6 yl)-propenones as novel anticancer agents in human leukaemia HL-60 cells. *Eur. J. Med. Chem.*, 62, 545–555, 2013.
- MUTO, C. A. et al. SHEA guideline for preventing nosocomial transmission of multidrug-resistant strains of *Staphylococcus aureus* and *Enterococcus*. *Infect Control Hosp Epidemiol*, v. 24, p. 362-86, 2003.
- NAMEKATA, T. Cancro cítrico. In: Rodriguez O, Viégas F, Pompeu Jr J and Amaro AA (eds) Citricultura Brasileira. 2nd edition. Fundação Cargill, Campinas, p. 775-786, 1991.
- NASSAR, E.; ABDEL-AZIZ, H. A.; IBRAHIM, H. S.; MANSOUR, A. M. Synthesis of diarylpyrazoles containing a phenylsulphone or carbonitrile moiety and their chalcones as possible anti-Inflammatory agents. *Sci. Pharm.*, 79, 507–524, 2011.
- NATIONAL COMITEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS (NCCLS). Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically, 5th – Approved standard M7-A5., 2000.
- NATIONAL COMITEE FOR CLINICAL LABORATORY STANDARDS. Performance standards for antimicrobial susceptibility tests. Twelfth informational supplement. NCCLS. USA. Publication M100-S12; 2003.
- NATIONAL NOSOCOMIAL INFECTIONS SURVEILLANCE (NNIS) REPORT. Data summary from October 1986/April, Issued May 1996. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, Georgia, EUA. 1996.

- NAVARRO V.; VILLARREAL M. L.; ROJAS G.; XAVIERB L. Antimicrobial evaluation of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of infectious diseases. **J. of Ethnopharmacol** 53(3): 143-147, 1996.
- NEVES, M.F.; TROMBIN, V.G.; MILAN, P.; LOPES, F.F.; CRESSONI, F.; KALAKI, R. **Retrato da Citricultura Brasileira**. Ribeirão Preto: MARKESTRAT - Centro de Pesquisa e Projetos em Marketing e Estratégia, 137 p., 2010.
- NICKEL, J.C.; DOWNEY, J. A.; COSTERTON, J. W. Ultrastructural study of microbiologic colonization of urinary catheters. **Urology**, 34(5):284-291, 1989.
- NOVICK, R. P. Pathogenicity factors and their regulation. In: FISCHETTI, V. A. et al. (eds.). Washington DC: ASM Press, p. 392-407, 2000.
- OGGIONI, M. R.; POZZI, G.; VALENSINM, P. E.; GALIENI, P.; BIGAZZI, C. Recurrent septicemia in an immunocompromised patient due to probiotic strains of *Bacillus subtilis*. **J. Clin. Microbiol.** [Internet]. 36(1), 325–6, 1998.
- OHWADA, T.; SAGISAKA, S. An immediate and steep increase in ATP concentration in response to reduced turgor pressure in *Escherichia coli* B. **Archives of biochemistry and biophysics** 259, 157-163, 1987.
- O'LEARY, D. et al. Microbiological study of biofilm formation in isolates of *Salmonella enterica* Typhimurium DT104 & DT104b cultured from the modern pork chain. **International Journal of Food Microbiology**, v. 161, n. 1-15, p. 36-43, 2013.
- OLIVEIRA, G. A. et al. Avaliação da tolerância à vancomicina em 365 cepas hospitalares de *Staphylococcus aureus* resistentes à oxacilina. **J Bras Patol**, v. 37, n. 4, p. 239-46, 2001.
- OLIVEIRA, W.F. et al. Utilização de diferentes meios de cultura para o isolamento de enterobactérias em amostras fecais de frangos de corte procedentes de explorações industriais do Estado do Ceará, Brasil. **RPCV**, 99 (552) 211-214, 2004.
- OPLETALOVA, V. Chalcones and their heterocyclic analogs as potential therapeutic agents in bacterial diseases. **Ceska Slov. Farm.**, vol. 49, n. 6, p. 276-284, 2000.
- PALLERONI, N.; KUNISAWA, R.; CONTOPOULOU, R.; DOUDOROFF, M. Nucleic acid homologies in the genus *Pseudomonas*. **Int J Syst Bacteriol**, v. 23, p. 333-339, 1973.

- PALLERONI, N. J. Introduction to the aerobic pseudomonads. In: Collier, L; Balows, A.; Sussman, M. (eds). Topley & Wilson's microbiology and microbial infections – Systematic bacteriology. v. 2 , p. 1091-1108, 1998.
- PALOMINO, J.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobail Agents Chemother.** 46(8), 2720–2722, 2002.
- PATIL, P.S.; SHETTIGAR, V.; DHARMAPRAKASH, S. M.; “Synthesis and crystal structure of 1-(4-fluorophenyl)-3-(3,4,5-trimethoxyphenyl)-2-propen-1-one”. **Mol. Cryst. Liq. Cryst.**, v. 461, p. 123-130, 2007.
- PENNA, C.; MARINO, S.; VIVOT, E.; CRUAÑES, M. C.; MUÑOZ, J. D.; CRUAÑES, J.; FERRARO, G.; GUTKIND, G.; MARTINO, V. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. **J Ethnopharmacol** 77, p. 37-40, 2001.
- PÉRET-ALMEIDA, L.; NAGHETINI, C. C.; NUNAN, E. A.; JUNQUEIRA, R. G.; GLÓRIA, M. B. A. Atividade antimicrobiana in vitro do rizoma em pó, dos pigmentos curcuminóides e dos óleos essenciais da *Curcuma longa* L. **Ciênc. agrotec.**, v. 32, n. 3, p. 875-881, 2008.
- PÉREZ, C. N.; HENRIQUES, C. A.; MEDEIROS, K. C. F.; MEDEIROS, L. C. F.; “Catalisadores heterogêneos para a síntese de chalconas com interesse farmacológico”. **Revista Estudos**, v. 32, p. 2111-2130, 2005.
- PICHOFF, S.; LUTKENHAUS, J. Unique and overlapping roles for ZipA and FtsA in septal ring assembly in *Escherichia coli*. **EMBO J.** 21:685–693, 2002.
- PINHO, M. G.; KJOS, M.; VEENING, J. W. How to get (a)round: mechanisms controlling growth and division of coccoid bacteria. **Nat. Reviews Microbiol.**, 11, 601–614, 2013.
- PITT, T. L. *Pseudomonas*, Burkholderia and related genera. P1115-1138. In: Collier, L.; Balows, A., Sussman, M. (eds). Topley & Wilson's microbiology and microbial infections. **Systematic bacteriology**. v. 2, 1998.

- POGLIANO, J.; POGLIANO, N.; SILVERMAN, J. A. Daptomycin-mediated reorganization of membrane architecture causes mislocalization of essential cell division proteins. **J. Bacteriol.** 194, 4494–4504, 2012.
- POLLACK, M. *Pseudomonas aeruginosa*. In: Mandell, D.; Benneths, J.; Dolin, R. (eds.). Principles and practice of infections diseases, 1995.
- POPOFF, M. Y.; LE MINOR, L. E. Genus Salmonella. In: BRENNER, D. J.; KRIEG, N. R.; STALEY, J. T. (Eds) Bergey's Manual of Systematic Bacteriology, 2nd Ed. Volume 2. New York: Springer Science + Business Media Inc., p. 764-799, 2005.
- PUKALL, R.; SCHUMANN, P.; GRANUM, P, E. Toxin-Producing Ability among *Bacillus* spp. Outside the *Bacillus cereus* Group. **Appl. Andenvironmentalmicrobiology**. 71(3), 1178–1183, 2005.
- QUINN, P.J.; MARKEY, B.K.; CARTER, M.E.; DONNELLY, W.J.; LEONARD, F.C. Microbiologia Veterinária e Doenças Infecciosas. 1ª ed. Porto Alegre: editora Artmed 512p, 2005.
- RAI, D.; SINGH, J. K.; ROY, N.; PANDA, D. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. **Biochem. J.**, 410, 147-155, 2008.
- RAMESHKUMAR, K. B.; NANDU, T. G.; ANU ARAVIND, A. P.; MATHEW, S. P.; SHIBURAJ, S. Chemical composition and FtsZ GTPase inhibiting activity of the essential oil of *Piper sarmentosum* from Andaman Islands, India. **J. Essent. Oil.** 29 (5), 430–435, 2017.
- RANDALL, L. P. et al. Antibiotic resistance genes, integrons and multiple antibiotic resistance in thirty-five serotypes of *Salmonella enterica* isolated from humans and animals in the UK. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 53, n. 2, p. 208-216, 2004.
- RAO, Y. K.; FANG, S.; TZENG, Y. Differential effects of synthesized 2'-oxygenated chalcone derivatives: modulation of human cell cycle phase distribution, **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, v. 12, p. 2679-2686, 2004.
- RECENO, C.; BENSON, M.; DERUISSEAU, K. Effects of Curcumin on the Expression of Antioxidants in Single Myofibers from Aged Mice. **Physiology**, 2015.
- RICE, E. W. et al. Detection of intrinsic vancomycin resistant enterococci in animal and human feces. **Diagn Microbiol Infect Dis**, v. 46, p. 155–158, 2003.

- RICHARD, V.; VAN DER AUWERA, P.; SNOECK, R.; DANEAU, D.; MEUNIER, F. Nosocomial bacteremia caused by *Bacillus* species. **Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.** 7:783–785, 1988.
- RICHARDS, M.J.; EDWARDS J.R.; CULVER D.H.; GAYNES R.P. Nosocomial infections in pediatric intensive care units in the Unites States. National Nosocomial Infections Surveillance System. **Pediatric**, v. 103, p. 39- 43, 1999.
- ROBBERS, J.E.; SPEEDIE, M.K.; TYLER, V.E. **Farmacognosia e Farmacobioteecnologia**. 1. ed. Em Português. Editorial Premier, 372, 1997.
- ROBERT, S.; CHAMBERS, S. Diagnosis and management of *Staphylococcus aureus* infections of the skin and soft tissue. **Intern Med J**, v. 35, p. 97S-105S, 2005.
- ROCHA, S.L.S. **Detecção de fatores de virulência de amostras de *Escherichia coli* isoladas de granjas avícolas do RS através do MultiplexPCR**. Dissertação de Mestrado. 68 f. Universidade do Rio Grande do Sul, 2008.
- ROJAS, G.; LÉVARO, J.; TORTORIELLO, J.; NAVARRO, V. Antimicrobial evaluation of certain plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of respiratory diseases, J. of Ethnopharmacol. 74(1): 97-101, 2001.
- ROSSETTI, V.V.; FEICHTENBERGER, E.; SILVEIRA, M. L. Cancro cítrico (*Xanthomonas campestris* pv. citri): bibliografia analítica. São Paulo: Instituto Biológico. p. 203, 1981.
- ROSSETTI, V. V.; MULLER, G. W.; COSTA, A. S. Doenças dos citros causadas por algas, fungos, bactérias e vírus. Fundação Cargill, p. 84, 1993.
- ROUGHLEY, P. J.; WHITING, D. A. Experiments in the biosynthesis of curcumin. **Journal of Chemical Society**, v, 20, p. 2379 – 2388, 1973.
- RUDRAPPA, T.; BAIS, H. P. Curcumin, a known phenolic from *Curcuma longa*, attenuates the virulence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1 in whole plant and animal pathogenicity models. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 56, p. 1955–1962, 2008.
- SADER, H. S.; MENDES, R. E.; GALES, A. C.; JONE, R. N.; PFALLER, M. A.; ZOCCOLI, C.; SAMPAIO, J. Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de bactérias isoladas do trato respiratório baixo de pacientes com pneumonia internados em hospitais brasileiros. **J. Pneumol.** 27(2), 2001.
- SADER, H. S.; GALES, A. C.; PFALLER, M. A.; MENDES, R.E.; ZOCOLLI, C.;

- BARTH, A.; JONES, R.N. Pathogen frequency and resistance patterns in Brazilian hospitals: summary of results from three years of the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program. **Bras J Infect Dis**, v. 5, p. 200-214, 2001.
- SAIDENBERG, A. B. S. **Detecção de fatores de virulência de *Escherichia coli* isoladas em psitacídeos com diferentes manifestações clínicas**. 76 f. Dissertação de Mestrado. Universidade de São Paulo, 2008.
 - SANTOS, R.I. Farmacognosia: da planta ao medicamento, Ed. Universidade 2ª ed. Porto Alegre: UFRGS, p. 821, 2000.
 - SARTORATTO, A.; MACHADO, A. L. M.; DELARMELINA, C.; FIGUEIRA, G. M.; DUARTE, M. C. T.; REHDER, V. L. G. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. *Braz. J. Microbiol.* 35: 273- 280, 2004.
 - SANTOS, A. L., et al. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **J. Bras. Patol. Med. Lab.** v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.
 - SATO, M., TANAKA, H., YAMAGUCHI, R., OH-UCHI, T., ETOH, H. *Erythrina poeppigiana*-derived phytochemical exhibiting antimicrobial activity against *Candida albicans* and methicilin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Letters in Applied Microbiology**. v. 37, p. 81-85, 2003.
 - SAVIOLLI, J.Y. **Pesquisa e caracterização de *Escherichia coli* patogênica (*E. coli* produtora de toxina Shiga – STEC; *E. coli* aviária patogênica - APEC) de fragatas (*Fregata magnificens*) da Costa do Estado de São Paulo**. 84 f. Dissertação mestrado. Universidade de São Paulo, 2010.
 - SCALLAN, E. et al. Foodborne illness acquired in the United States – Major pathogens. **Emerging Infectious Diseases**, v. 17, n. 1, p. 7-15, 2011.
 - SCHAAD, N. W. et al. Reclassification of *Xanthomonas campestris* pv. *citri* (ex Hasse 1915) Dye 1978 forms A, B/C/D, and E as *X. smithii* subsp. *citri* (ex Hasse) sp. nov. nom. rev. comb. nov., *X. fuscans* subsp. *aurantifolii* (ex Gabriel 1989) sp. nov. nom. rev. comb. nov., and *X. alfalfae* subsp. *citrumelo* (ex Riker and Jones) Gabriel et al., 1989 sp. nov. nom. rev. comb. nov.; *X. campestris* pv *malvacearum* (ex smith 1901) Dye 1978 as *X. smithii* subsp. *smithii* nov. comb. nov. nom. nov.; *X. campestris* pv. *alfalfae* (ex Riker and Jones, 1935) dye 1978 as *X. alfalfae* subsp. *alfalfae* (ex Riker et al., 1935) sp. nov. nom. rev.; and "var. *fuscans*" of *X. campestris* pv. *phaseoli*

- (ex Smith, 1987) Dye 1978 as *X. fuscans* subsp. *fuscans* sp. nov. **Syst Appl Microbiol**, 28,6 494-518, 2005.
- SCHECHTER, M.; MARANGONI, D. V. Doenças infecciosas: conduta, diagnóstico e terapêutica. 2. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998.
 - SHARMA, R. A.; EUDEN, S. A.; PLATTON, S. L.; COOKE, D. N.; SHAFAYAT, A.; HEWITT, H. R.; MARCZYLO, T. H.; MORGAN, B.; HEMINGWAY, D.; PLUMMER, S. M.; PIRMOHAMED, M.; GESCHER, A. J.; STEWARD, W. P. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. **Clin Cancer Res.**10:6847, 2004.
 - SHARMA, H.; PATIL, S.; SANCHEZ, T. W.; NEAMATI, N.; SCHINAZI, R. F.; BUOLAMWINI, J. K. Synthesis, biological evaluation and 3D-QSAR studies of 3-keto salicylic acid chalcones and related amides as novel HIV-1 integrase inhibitors. **Bioorg. & Med. Chem.**, 19, 2030–2045, 2011.
 - SHARMA, P. K.; SANGWAN, N. S.; BOSE, S. K.; SANGWAN, R. S. Biochemical characteristics of a novel vegetative tissue geraniol acetyltransferase from a monoterpene oil grass (Palmarosa, *Cymbopogon martinii* var. *Motia*) leaf. **Plant Sci.**, v. 203,p. 63-73. 2013.
 - SORDILLO P. P.; HELSON L. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with *Ebola* and other severe viral infections. **In Vivo**. 29:1–4, 2015.
 - SIKKEMA, J.; DE BONT, J. A. M.; POOLMAN, B. Mechanism of membrane toxicity of hydrocarbons. **Microbiol. Rev.**, v. 59, p. 201-222, 1995.
 - SILVA, R. M. **Caracterização fenotípica e genotípica de *Escherichia coli* proveniente de lesões de celulite de frangos de corte**. 63 f. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal da Bahia, 2011.
 - SILVA-FILHO, C. R. M.; SOUZA, A. G.; CONCEIÇÃO, M. M.; SILVA, T. G.; SILVA, T. M. S.; RIBEIRO, A. P. L. Avaliação da bioatividade dos extratos de cúrcuma (*Curcuma longa* L., Zingiberaceae) em *Artemia salina* e *Biomphalaria glabrata*. **Brazilian Journal of Pharmacognosy.**, v.19, n.4, p. 919-923, 2009.
 - SILVER, L. L. Challenges of antibacterial discovery. **Clin. Microbiol. Rev.**, 24, 71–109, 2011.

- SILVERSTEIN, R. M.; BASSLER, G. C.; MORRIL, T. C. *Identificação espectrométrica de compostos orgânico*, 5 ed. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, p. 460, 1994.
- SINGH, R.; CHANDRA, R.; BOSE, M.; LUTHRA, P. M. Antibacterial activity of *Curcuma longa* rhizome extract on pathogenic bacteria. **Current Science**, v.83, n. 6, p. 737-740, 2002.
- SINGH, M.; GADEPALLI, R.; DHAWAN, B.; MUKHOPADHYAY, K. Combination of alpha melanocyte stimulating hormone with conventional antibiotics against methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **Plos One**. 8(9): 73815, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0073815 PMID: 24040081.
- SINGH, P.; ANAND, A.; KUMAR, V. Recent developments in biological activities of chalcones: A mini review. *Eur. J. Med. Chem.*, 85, 758–777, 2014.
- SIVAKUMAR, P. M.; IYER, G.; NATESAN, L.; DOBLE, M. 3'-Hydroxy-4-methoxychalcone as a potential antibacterial coating on polymeric biomaterials. **Applied Surface Science**, 256, p. 6018–6024, 2010.
- SIVAKUMAR, P. M.; COMETA, S.; ALDERIGHI, M.; PRABHAWATHI, V.; DOBLE, M.; CHIELLINI, F. Chalcone embedded polyurethanes as a biomaterial: Synthesis, characterization and antibacterial adhesion. **Carbohydr. Polym.**, 87, 353–360, 2012.
- SOLOMON, T. W. G.; FRYHLE, C. B.; “Organic Chemistry”. **USA: John Wiley and Sons**, 9^a ed., 2008.
- SORUM et al. Prevalence, persistence, and molecular characterization of glycopeptide-resistant enterococci in Norwegian poultry and poultry farmers 3 to 8 years after the ban on avoparcina. **Appl Environ Microbiol**, Jan; v.72, n. 1, p. 516–21, 2006.
- SRINIVASAN, A.; DICK, J. D.; PERL, T. M. Vancomycine resistance in staphylococci. **Clin Microbiol Rev**, v. 15, n. 3, p. 430-8, 2002.
- STEENACKERS, H. et al. *Salmonella* biofilms: an overview on occurrence, structure, regulation and eradication. **Food Research International**, v.45, n.2, p.502-531, 2012.
- STROBEL, G.A. Rainforest endophytes and bioactives products. **Crit. Rev. Biotechnology**, v. 22, n. 4, p. 315-333, 2002.
- STRAHL, H.; HAMOEN, L. W. Membrane potential is important for bacterial cell division. **Proc. Natl. Acad. Sci. U S A**. 6; 107(27): 12281–12286, 2010.

- STROHL, W.R. The role os natural products in a modern drug discovery program. **Drug Discovery Today**, v. 5, n. 2, p. 39-41, 2000.
- SWANSON, C. L.; LAUGHLIN, L. T.; FINLAY, D. ; ROBINSON, M. K.; REICHLING, T. D.; MATHENY, H. E.; BUSHNELL, D. S. Biomarker analysis confirms the anti-oxidant and antiinflammatory activity of a colorless turmeric extract, in vitro. **American Academy of Dermatology**. 68th Annual Meeting, 2010.
- SYDOW, A. C. M. D.G. V. **Avaliação da ocorrência de fatores de virulência em estirpes de *Escherichia coli* em fezes de cães errantes**. 89 f. Dissertação de Mestrado.Universidade de São Paulo, 2005.
- SZETO, T. H.; ROWLAND, S. L.; HABRUKOWICH, C. L.; KING, G. F. The MinD membrane targeting sequence is a transplantable lipid-binding helix. **J. Biol. Chem.** 278: 40050–40056. 24, 2003.
- TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, 1999.
- TAVARES, W. Manual de antibióticos e quimioterápicos antiinfecciosos. Rio de Janeiro: Editora Atheneu, caps. 1 e 5., 2002.
- THOMAS, M.; WHITTET, H. Atypical meningitis complicating a penetrating head injury. **J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry** 54:92–93, 1991.
- TIWARI, H. K.; SEN, M. R. Emergence of vancomycin resistant *Staphylococcus aureus* (VRSA) from a tertiary care hospital from northern part of India. **BMC Infect Dis**, v. 6, n. 156, 2006.
- TÖNNESEN, H. H.; KARLSEN, J. Studies on curcumin and curcuminoids IX: investigation of the photobiological activity of curcumin using bacterial indicator systems. **Journal of Pharmaceutical Science**. v. 76, p. 373-373, 1987.
- TRABULSI, L. R.; ALTHERTHUM, F. Microbiologia. *Staphylococcus aureus*. São Paulo: Atheneu, 2005.
- UNGPHAIBOON, S.; SUPAVITA, T.; SINGCHANGCHAI, P.; SUNGKARAK, S.; ITHARAT, A.; RATTANASUWAN, P. Study on antioxidant and antimicrobial activities of turmeric clear liquid soap for wound treatment of HIV patients. **Songklanakarin Journal of Science and Technology (SJST)**. 27(Suppl.2):569-578, 2005.

- VELASCO, E.; DE SOUSA MARTINS, C. A.; TABAK, D.; BOUZAS, L. F. *Bacillus subtilis* infection in a patient submitted to a bone marrow transplantation. **Rev. Paul. Med.** 110:116–117, 1992.
- VELÁQUEZ, J. et al. Vigilancia de la resistencia de *Staphylococcus aureus* a la oxacilina-vancomicina y patrones de corresponsencia. **Rev Per Soc Med Intern**, v. 15, n. 4, 2002.
- VELÁZQUEZ-MEZA, M. E. *Staphylococcus aureus* methicillin-resistant: emergence and dissemination. **Salud Pública de México**, v. 47, p. 381-7, 2005.
- VOLLMER, W. The prokaryotic cytoskeleton: a putative target for inhibitors and antibiotics? **Appl. Microbiol. Biotechnol.**, 73, p. 37–47, 2006.
- WALLET, F.; CRUNELLE, V.; ROUSSEL-DELVALLEZ, M.; FURCHARD, A.; SAUNIER, P.; COURCOL, R. J. *Bacillus subtilis* as a cause of cholangitis in polycystic kidney and liver disease. **Am. J. Gastroenterol.** 91:1477–1478, 1996.
- WANG, J.; WANG, H.; ZHU, R.; LIU, Q.; FEI, J.; WANG, S. Anti-inflammatory activity of curcumin-loaded solid lipid nanoparticles in IL-1 β transgenic mice subjected to the lipopolysaccharide-induced sepsis. **Biomaterials**. 53: 475-83, 2015. doi: 10.1016/j.biomaterials.2015.02.116.
- WATANABE, M.; IYOBE, S.; INOUE, M.; MITSUHASHI, S. Transferable imipenem resistance in *Pseudomonas aeruginosa*. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 35, p. 147- 151, 1991.
- WENZLER, E.; RODVOLD, K. A. Telavancin: the long and winding road from discovery to food and drug administration approvals and future directions. **Clin. Infect. Dis.** 61 (Suppl 2), S38–47, 2015.
- WHO – WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Salmonella*. 2015. Disponível em: <<http://www.who.int/topics/salmonella/en/>>. Acesso em: 21 outubro 2015.
- WU, T.; HE, M.; ZANG, X.; ZHOU, Y.; QIU, T.; PAN, S.; XU, X. A structure–activity relationship study of flavonoids as inhibitors of *E. coli* by membrane interaction effect. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Biomembranes**, v. 1828, p. 2751-2756, 2013.
- YADAV, N.; DIXIT, S. K.; BHATACCARYA, A.; MISHRA, L. C.; SHARMA, M.; AWASTHI, S. K.; BHASIN, V. K. Antimalarial activity of newly synthesized chalcone derivatives *in vitro*. **Chem. Biol. Drug Des.**, 80, p. 340–347, 2012.

- YAYLI, N.; ÜÇÜNCÜ, O.; AYDIN, E.; GÖK, Y.; YASAR, A.; BALTACI, C.; YILDIRIM, N.; KÜCÜK, M. Stereoselective photochemistry of heteroaryl chalcones in solution and the oxidant activities. **Journal of Photochemistry and Photobiology A: chemistry**, v. 169, p. 229-234, 2005.
- YOUNG, M. L.; BAINS, M.; BELL, A.; HANCOCK, R. W. Role of *Pseudomonas aeruginosa* outer membrane protein OprH in polymyxin and gentamicin resistance: isolation of an OprH-deficient mutant by gene replacement techniques. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 36, p. 2566-2568, 1992.
- XIE, Y.; YANG, W.; TANG, F.; CHEN, X.; REN, L. Antibacterial Activities of Flavonoids: Structure-Activity Relationship and Mechanism. **Curr. Med. Chem.**, 22, 132–149, 2015.
- ZACARIAS, N. A.; COSTA, C. E.; CAMPIOTI, D. A.; VIERTLER, H.; SUMODJO, T. A. Comportamento potenciodinâmico da 1,3-difenil-2-propen-1-ona (chalcona) e 1,3- difenil-3-fenitio-2-propen-1-ona em DMF. Disponível em: <http://www.sbq.org.br>. Acesso em 15 de maio de 2018.
- ZAIDI, S. N. F.; MAHBOOB, T. Effect of curcumin supplementation on antioxidant enzymes in liver cirrhosis : study in rats. **Pak. J. Biochem. Mol. Biol.**, 48(1): 3-6, 2015.
- ZHAO, H. P.; CUI, Z. P.; GU, Y. C.; LIU, Y. X.; WANG, Q. M. **Pest Manage Sci.** 1059:67, 2001.
- ZAMPINI, I. C.; VATTUONE, M. A.; ISLA, M. I. Antibacterial activity of *Zuccagnia punctata* CAV. Ethanolic extracts. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 102, p. 450-456, 2005.
- ZEROUAL, W.; MANFAIT, M.; CHOISY, C. FT-IR spectroscopy study of perturbations induced by antibiotic on bacteria (*Escherichia coli*). **Pathologie-biologie** 43, 300-305, 1995.
- ZHOU, J.; TAO, Q. Q.; WANG, P. Y.; et al. Antimicrobial evaluation and action mechanism of pyridinium-decorated 1,4-pentadien-3-one derivatives. **Bioorganic Med. Chem. Lett. [Internet]**. 28(10), 1742–1746, 2018.
- ZUANAZZI, J. A. S. Flavonóides. In: SIMÕES, C.M.O. et al.. Farmacognosia: da planta ao medicamento, 4ª ed., Porto Alegre/Florianópolis, Ed. Universidade UFRGS/Ed. Da UFSC, p. 499-526, 2002.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- BARBOSA-FILHO, J. M.; NASCIMENTO-JÚNIOR, F. A.; TOMAZ, A. C. A.; ATHAYDEFILHO, P. F.; SILVA, M. S.; CUNHA, E. V. L.; SOUZA, M. F. V.; BATISTA, L. M.; DINIZ, M. F. F. M. Natural products with antileprotic activity. **Rev. Bras. Farmacogn.**, v. 17, p.141-148, 2007.
- BrCAST – Brazilian Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing
<<http://brcast.org.br/>> Acesso em 09/03/2017.
- DUARTE, S. et al. Effect of a novel type of propolis and its chemical fractions on glucosyltransferases and on growth and adherence of mutans streptococci. **Biological & Pharmaceutical Bulletin**. v.26, n.4, p. 527-31, 2003.
- HO K.Y.; TSAI, C. C.; HUANG, H. S.; CHEN, C. P.; LIN, T. C.; LIN, C. C. Antimicrobial activity of tannin components from *Vaccinium vitis-idaea* L. **J. Pharm. Pharmacol.**, v. 53, p. 187-191, 2001.
- KRÓL, E.; BORGES, A. S.; SILVA, I.; POLAQUINI, C. R.; REGASINI, L. O.; FERREIRA, H.; SCHEFFERS, D. J. Antibacterial activity of alkyl gallates is a combination of direct targeting of FtsZ and permeabilization of bacterial membranes. **Front. Microbiol.**, 6, 1–12, 2015.
- LAMBERT, P. A. Cellular impermeability and uptake of biocides and antibiotics in Gram-positive bacteria and mycobacteria. **J. Appl. Microbiol.**, 92, 46S–54S, 2002.
- LEITÃO, S. G.; CASTRO, O.; FONSECA, E. M.; JULIÃO, L. S.; TAVARES, E. S.; LEO, R. R. T.; VIEIRA, R. C.; OLIVEIRA, D. R.; LEITÃO, G. G.; MARTINO, V.; SULSEN, V.; BARBOSA Y.; PINHEIRO, D. P. G.; SILVA, P. E. A.; TEIXEIRA, D. F.; LOURENÇO, M. C. S. Screening of Central and South American plant extracts for

antimycobacterial activity by the Alamar Blue test. **Rev Bras Farmacogn.** v. 16, p. 6-11, 2006.

- LEVY, S. B. Antibiotic availability and use: consequences to man and his environment. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 11, p. 835-875, 1991.
- LIMA I. O.; OLIVEIRA, R. A. G.; LIMA, E. O.; FARIAS, N. M. P.; SOUZA, E. L. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Rev. Bras. Farmacogn.** v. 16, p. 197- 201, 2006.
- MARTIN, A.; CAMACHO, M.; PORTAELS, F.; PALOMINO, J. C. Resazurin Microtiter Assay Plate Testing of Mycobacterium tuberculosis Susceptibilities to Second-Line Drugs: Rapid, Simple, and Inexpensive Method. **Antimicrobial agents and Chemotherapy.** p. 3616–3619, 2003.
- MENG, J. C.; ZHU, Q. X.; THAN, R. X. New antimicrobial mono and sesquiterpenes from *Soroseris hookeriana* subsp. *Erysimoides*. **Planta Med**, v. 66, p. 541-544, 2000.
- NGO, L. T.; OKOGUN, J. I.; FOLK, W. R. 21st century natural product research and drug development and traditional medicines. **Nat Prod Rep.**, v.30, n.4, p. 584-592. 2013.
- PALOMINO, J.; MARTIN, A.; CAMACHO, M.; GUERRA, H.; SWINGS, J.; PORTAELS, F. Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis Resazurin Microtiter Assay Plate : Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in Mycobacterium tuberculosis. **Antimicrobail Agents Chemother.** 46, 2720–2722, 2002.
- PENNA, C.; MARINO, S.; VIVOT, E.; CRUAÑES, M. C.; MUÑOZ, J. D.; CRUAÑES, J.; FERRARO, G.; GUTKIND, G.; MARTINO, V. Antimicrobial activity of Argentine plants used in the treatment of infectious diseases. Isolation of active compounds from *Sebastiania brasiliensis*. **Journal Ethnopharmacol.** v. 77, p. 37-40, 2001.
- SAÚDE-GUIMARÃES, D. A.; FARIA, A. R. Substâncias da natureza com atividade anti-*Trypanosoma cruzi*. **Rev Bras Farmacogn**, v. 17, p. 455-465, 2007.

CONCLUSÃO GERAL

Contudo, fica evidente que a modificação e derivação de chalconas é eficaz, uma vez que diversas moléculas modificadas adquiriram maior potencial antimicrobiano do que a estrutura precursora. Seis compostos foram ativos contra o fitopatógeno *Xanthomonas citri* subsp. *citri*, demonstrando também redução e eliminação de sintomas de cancro cítrico nos testes em planta. Nove compostos foram bioativos contra *B. subtilis*, bactéria Gram-positiva modelo de ensaios biológicos. Os ensaios de mecanismo de ação puderam indicar que alguns compostos podem ter ação multi target enquanto outros podem ter maior especificidade, agindo apenas em divisão celular bacteriana ou apenas em desestruturação da membrana citoplasmática. Duas das chalconas modificadas também foram eficazes contra o patógeno *S. aureus* e, possivelmente, podem ser promissoras para desenvolvimento de novos fármacos. Este trabalho abriu possibilidades de futuras análises e novas etapas de ensaios biológicos para que os compostos avaliados possam ter aplicabilidade tanto na área agrícola como na área farmacêutica.

PERSPECTIVAS FUTURAS

Acredita-se que, além da realização de ensaios biológicos mencionados no trabalho, que possam completar e comprovar o verdadeiro modo de ação de alguns compostos avaliados, as novas etapas que podem ser feitas objetivando a aplicabilidade dos compostos mostrados neste trabalho, assumem a exploração no âmbito da toxicidade dessas moléculas. Uma vez que sabe-se que o cobre é altamente tóxico, carcinogênico e mutagênico, o interesse é explorar a toxicidade das moléculas que foram bioativas tanto em termos de citotoxicidade e genotoxicidade para células eucarióticas, mas também avaliando a fitotoxicidade em sementes e zootoxicidade com animais essenciais no campo, tais como alguns polinizadores. Espera-se que esses testes possam mostrar menor toxicidade dos compostos avaliados comparados ao cobre, uma vez que são derivados de metabólitos secundários de plantas. Isso incentivaria ainda mais, a consolidação, uso e aplicação desses compostos substituindo o uso de cúpricos. Além disso, se a citotoxicidade dos compostos for baixa, pode-se partir para outras etapas associadas na consolidação de uma nova substância com aplicação farmacológica.

Ms. Luana Galvão Morão

Prof. Dr. Henrique Ferreira