

CENTRO UNIVERSITÁRIO BRASILEIRO - UNIBRA
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

DÉBORA MONIQUE DA SILVA TAVARES MACIEL
WELLINGTON DO NASCIMENTO CHAGAS

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS
BRASILEIRAS NOS ESTUDOS DO COMBATE A
RESISTÊNCIA MICROBIANA**

RECIFE/2022

**DÉBORA MONIQUE DA SILVA TAVARES MACIEL
WELLINGTON DO NASCIMENTO CHAGAS**

**USO DE PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS NOS ESTUDOS DO
COMBATE A RESISTÊNCIA MICROBIANA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Disciplina TCC II do Curso de Farmácia do
Centro Universitário Brasileiro - UNIBRA, como
parte dos requisitos para conclusão do curso.

Orientador(a): Prof. Me Dayvid Batista da Silva

RECIFE

2022

Ficha catalográfica elaborada pela
bibliotecária: Dayane Apolinário, CRB4- 1745.

M152u Maciel, Débora Monique da Silva Tavares
Uso de plantas medicinais brasileiras nos estudos do combate à
resistência microbiana. / Débora Monique da Silva Tavares Maciel,
Wellington do Nascimento Chagas. Recife: O Autor, 2022.

30 p.

Orientador(a): Prof. Me Dayvid Batista da Silva.

Trabalho De Conclusão De Curso (Graduação) - Centro Universitário
Brasileiro – Unibra. Bacharelado em Farmácia, 2022.

Inclui Referências.

1. Antimicrobianos. 2. Brasil. 3. Plantas medicinais. I. Chagas, Wellington
do Nascimento. II. Centro Universitário Brasileiro - Unibra. III. Título.

CDU: 615

RESUMO

A resistência microbiana é uma das principais problemáticas da saúde pública mundial, causando consequências onerosas e que vitimam milhares de pessoas. A adaptação microbiana e a utilização de medicamentos antimicrobianos de forma irresponsável contribuem para o agravamento desse problema. O Brasil é um dos países mais biodiversos do mundo, apresentando uma variedade de plantas enorme. Desse modo, a busca por espécies vegetais com atividade antimicrobiana pode ser uma alternativa nos estudos que visam a diminuição da resistência microbiana. Assim, o presente estudo objetivou correlacionar o uso de plantas medicinais oriundas da biodiversidade brasileira com os estudos de combate a resistência microbiana. Para isso, a metodologia utilizada consistiu em uma revisão de literatura com abordagem integrativa. A investigação foi realizada através dos bancos de dados Science Direct, Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS), onde as palavras-chave usadas foram Antimicrobiano, Brasil e Plantas medicinais. Como resultados, 104 artigos foram encontrados, e após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 23 artigos foram selecionados para a construção da revisão. Como conclusão, percebe-se que a alta variabilidade de metabólitos secundários de plantas brasileiras são uma alternativa nos estudos que visam a diminuição da atividade antimicrobiana.

Palavras-chave: Antimicrobianos. Brasil. Plantas medicinais.

ABSTRACT

Microbial resistance is one of the main problems of public health worldwide, causing costly consequences that victimize thousands of people. Microbial adaptation and the use of antimicrobial drugs irresponsibly contributes to the worsening of this problem. Brazil is one of the most biodiverse countries in the world, presenting a huge variety of plants. Thus, the search for plant species with antimicrobial activity may be an alternative in studies aimed at reducing microbial resistance. Thus, the present study aimed to relate the use of medicinal plants from Brazilian biodiversity with studies to combat microbial resistance. For this, the methodology used consisted of a literature review with an integrative approach. The research was carried out through the Databases Science Direct, Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Virtual Health Library (VHL), where the keywords used were Antimicrobial, Brazil and Medicinal Plants. As results, 104 articles were found, and after the application of the inclusion and exclusion criteria, 23 articles were selected for the construction of the review. In conclusion, it is noticed that the high variability of secondary metabolites of Brazilian plants are an alternative in studies aimed at reducing antimicrobial activity.

Keywords: Antimicrobials. Brazil. Medicinal plants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Fatores de resistência microbianos em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.....	11
Figura 1. Identificação dos estudos via registros nas bases de dados.....	17
Figura 2. Porcentagem das principais partes utilizadas de plantas nas pesquisas antimicrobianas.....	17

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Principais artigos encontrados descrevendo espécie e cepa bacteriana testada.....	18
--	----

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

OMS – Organização Mundial de Saúde

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	10
2 OBJETIVOS.....	13
2.1 OBJETIVO GERAL.....	13
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	13
3 REFERENCIAL TEÓRICO.....	13
3.1 RESISTÊNCIA MICROBIANA.....	13
3.2 PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA	15
4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO.....	15
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	16
5.1 CEPAS MICROBIANAS UTILIZADAS NOS ESTUDOS ANTIMICROBIANOS.	20
5.2 ESTUDOS COM FOLHAS.....	21
5.3 ESTUDOS COM ÓLEO ESSENCIAL.....	22
5.3 ESTUDOS COM COMPOSTOS ISOLADOS.....	24
5.4 ESTUDOS COM OUTRAS PARTES.....	24
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	25
REFERÊNCIAS.....	26

USO DE PLANTAS MEDICINAIS BRASILEIRAS NOS ESTUDOS DO COMBATE A RESISTÊNCIA MICROBIANA

Débora monique da Silva Tavares Maciel

Wellington do Nascimento Chagas

Dayvid Batista da Silva¹

1 INTRODUÇÃO

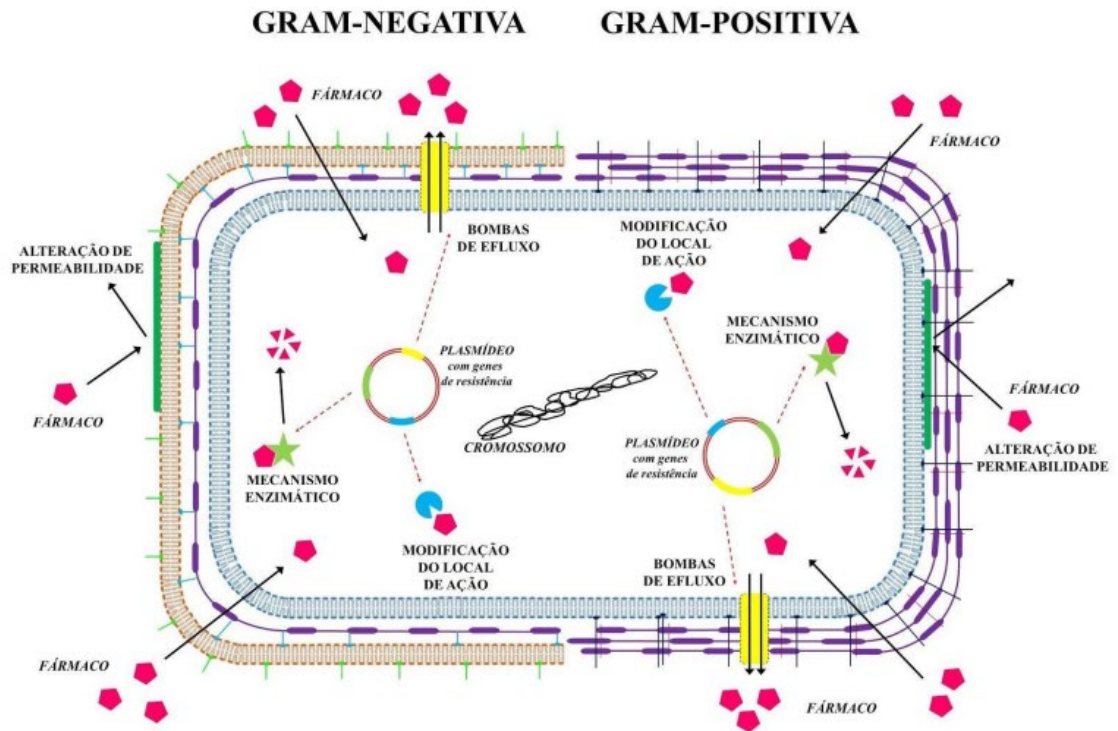
E evolução humana ao longo dos anos fez gerar inúmeros benefícios na saúde, que conseqüentemente causaram a melhora da qualidade e expectativa de vida das pessoas. Muitas doenças que antes assolavam o mundo hoje não existem mais, o que demonstra o avanço na medicina e nos tratamentos de saúde. Entretanto, o uso inconsequente de medicamentos antimicrobianos vem causando o rápido fortalecimento da resistência de bactérias aos antibióticos comumente utilizados. Esse fenômeno de resistência é ocasionado pela aquisição de genes específicos advindos de mecanismos adaptativos naturais ou adquiridos e agravados ainda mais pelo uso irracional de antimicrobianos (CUI; ZHANG; DU, 2019).

A adaptação das bactérias aos medicamentos antimicrobianos pode acontecer por mecanismos de fatores de virulência devido a processos de comunicação celular, exposições a condições de sobrevivência adversas e aquisições gênicas de outras espécies (GUIMARÃES et al., 2010). Esses fatores podem ocorrer de forma isolada ou simultânea, contribuindo significativamente para a obtenção de diferentes recursos que dificultam a antibioticoterapia, como produção de biofilme, enzimas inativadoras e modificações estruturais direcionadas, conforme figura 1 (NORDMANN; POIREL, 2019).

Assim, é resultado direto desses processos o surgimento de populações bacterianas multirresistentes que ocasionam infecções relacionadas a assistência em saúde nos pacientes hospitalizados e fragilizados no ambiente hospitalar (ANGELIS et al., 2020).

¹ Professor(a) da UNIBRA. Mestre em Ciências farmacêutica. E-mail para contato: Dayvid.batista@grupounibra.com.

Figura 1. Fatores de resistência microbianos em bactérias Gram-positivas e Gram-negativas



Fonte: Silva et al., (2020)

A disseminação de bactérias multirresistentes no ambiente clínico/terapêutico é um grave problema clínico e epidemiológico em diversas instituições de saúde brasileiras (ANVISA, 2013). Nesse contexto, alguns grupos bacterianos são conhecidos pela produção de enzimas β -lactamases, responsáveis pela quebra do anel β -lactâmico, grupo farmacofórico de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e carbapenemas, conferindo resistência microbiana e dificultando o tratamento dos pacientes infectados, onde essa quebra é codificada por AmpC (VASOO; BARRETO; TOSH, 2015; IBADIN; OMOREGIE; ENABULELE, 2018; CHENG et al., 2019).

Esse problema, agravado pela velocidade de disseminação dos genes de resistência, tem se mostrado maior que a capacidade da biotecnologia em produzir novos agentes antimicrobianos efetivos. A prospecção de produtos naturais é uma atividade fundamental para a obtenção de novos medicamentos. De todos os fármacos aprovados no mundo, cerca de 65% são derivados e inspirados de produtos naturais (NEWMAN; CRAGG, 2020).

No último século, a busca por produtos naturais com atividades diversas com o intuito de descoberta de novos medicamentos foram destaques nos estudos envolvendo a biotecnologia. Essas descobertas favoreceram a inspiração para a síntese de análogos sintéticos menos complexos. Porém, devido à complexidade da obtenção de compostos puros e em quantidade suficiente, além da reduzida taxa de sucesso no desenvolvimento de novos fármacos, a indústria farmacêutica de grande porte perdeu o interesse nos produtos naturais (SALDÍVAR-GONZÁLEZ et al., 2022).

O Brasil é um dos países mais biodiversos do mundo. A influência do clima, bem como das condições favoráveis ao crescimento de diversas espécies pode proporcionar uma fonte promissora e quase inesgotável de novos produtos naturais. A adversidade ambiental atrelada a mecanismos genéticos de adaptação produz novas entidades químicas inéditas, sendo sempre necessários os estudos de descoberta e obtenção dessas entidades. Nesse contexto, o presente estudo objetiva descrever e correlacionar o uso de plantas medicinais oriundas da biodiversidade brasileira com os estudos de combate a resistência microbiana

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Descrever e correlacionar o uso de plantas medicinais oriundas da biodiversidade brasileira com os estudos de combate a resistência microbiana.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os aspectos relacionados com a resistência microbiana;
- Buscar os principais estudos envolvendo compostos bioativos antimicrobianos da biodiversidade brasileira;
- Correlacionar o combate a resistência antimicrobiana com os potenciais produtos naturais brasileiros.

3 REFERENCIAL TEÓRICO

3.1 RESISTÊNCIA MICROBIANA

As bactérias são microorganismos unicelulares e que foram descobertos por Antonie Van Leeuwenhoek com o advento da microscopia. Esses microorganismos são integrantes essenciais da biologia, uma vez que promoveram alterações ambientais favoráveis ao desenvolvimento da vida como a conhecemos, acontecendo através de relações específicas. Porém, no século XIX, esses agentes também foram associados como causadores de processos patogênicos e infecciosos (ISHIGURO, HASKEY & CAMPBELL, 2018).

A descoberta da penicilina como primeiro agente antibiótico foi uma das vitórias mais importantes para a saúde e indústria de medicamentos, promovendo um alívio terapêutico frente doenças infecciosas potencialmente fatais, aumentando a segurança para a realização de procedimentos cirúrgicos e transplante de órgãos. Contudo, mediante a pressão seletivo do uso extensivo de antimicrobianos de forma irregular, foi observado que as bactérias conseguiram sobreviver e desenvolver mecanismos de resistência a esses compostos (LOGAN, WEINSTEIN, 2017).

Na atualidade, a disseminação de cepas microbianas resistentes é um fator alarmante na clínica terapêutica, uma vez que a velocidade de

disseminação de cepas multirresistentes é maior que a capacidade de produção de novos medicamentos antimicrobianos e é atualmente uma das maiores problemáticas da saúde pública para as próximas décadas (RAITZ et al. 2022; PINTO et al. 2022). De acordo com a OMS, a falha persistente em desenvolver, fabricar e distribuir novos antibióticos eficazes está alimentando ainda mais o impacto da resistência antimicrobiana e ameaça nossa capacidade de tratar infecções bacterianas com sucesso (OMS, 2021)

Ainda de acordo com a Organização Mundial de Saúde (OMS) é estimado a morte de mais de 700 mil pessoas por ano vítimas de infecções causadas por cepas resistentes. Além disso, até 2050 essa taxa chegue em 10 milhões ao ano. Valores relacionados ao combate a resistência microbiana estão estimados em cerca de 20 bilhões de dólares anuais apenas nos Estados Unidos, onde mundialmente esse número é ainda maior (O'NEILL, 2017). Além das consequências financeiras para o setor da saúde, há questões econômicas relacionadas ao comércio que são repercutidas mediante a um descontrole no combate a infecções resistentes, o que pode promover a migração transfronteiriça de infecções resistentes (SOUSA, 2016).

Dessa forma, alguns mecanismos responsáveis pela resistência microbiana envolvem fatores genéticos como produção de carbapenemases, bem como adaptações estruturais e o desenvolvimento de fatores de virulência (capacidade de sobrevivência do microrganismo), um exemplo de carbapenemase muito comum é a OXA-2, que permite a disseminação de cepas de grande impacto, como *Acinetobacter baumannii* nos hospitais (SMITH et al., 2021). Os principais resultados do descontrole de bactérias resistentes no ambiente hospitalar podem por em risco diversas questões biosocioculturais de um país.

3.2 PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERAPIA

A evolução humana proporcionou o uso da natureza como provedora de substâncias capazes de curar males, essa capacidade foi obtida a partir de plantas, dessa forma as plantas ditas como medicinais contribuíram bastante para o desenvolvimento dos povos. Relatos do uso das plantas medicinais surgem desde antigas civilizações (FERREIRA et al., 2019).

Mediante o uso das plantas medicinais na atualidade, o termo fitoterapia foi estabelecido, significando a terapêutica que utiliza os medicamentos cujos constituintes ativos são plantas ou derivados vegetais, e que tem a sua origem no conhecimento e no uso popular, dessa forma, para o estabelecimento da fitoterapia, o uso das plantas para esse fim são tradicionalmente denominadas medicinais (RODRIGUES et al., 2012). Dessa forma, um dos fatores que influenciaram no crescente interesse pela fitoterapia foi a comprovação na área científica, que tornou possível a manipulação de fitoterápicos seguros e eficazes (BRUNING; MOSEGUI; VIANNA, 2012).

Dessa forma, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), as plantas medicinais são instrumentos importantes da assistência farmacêutica, uma vez que 70 a 90% da população nos países em desenvolvimento dependem das plantas medicinais para a atenção básica em saúde (OMS, 2011).

O Brasil conta com cerca de 15% a 20% de toda a biodiversidade mundial, sendo um dos países mais biodiversos do mundo, onde a Política nacional de plantas medicinais e fitoterápicos em conjunto com a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS estabelece os principais usos das plantas medicinais na atenção à saúde (BRASIL, 2016). Dessa forma, mediante a enorme potencialidade da biodiversidade brasileira, o uso das plantas medicinais pode ser um fator de enorme valor na busca por alternativas de combate a resistência microbiana

4 DELINEAMENTO METODOLÓGICO

Esta revisão de literatura foi uma abordagem integrativa. A investigação foi realizada através dos bancos de dados Science Direct, Cochrane Library, Scientific Electronic Library Online (SciELO), Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) As palavras-chave usadas foram listadas como seguintes: Antimicrobiano, Brasil e Plantas medicinais. Palavras-chave também foram traduzidas para inglês e espanhol, para aumentar a sensibilidade do estudo. Apenas relatórios que compreendam essas palavras-chave foram utilizados na confecção da presente revisão.

Foi incluído para pesquisa artigos publicados nessas bases de dados nos períodos entre os anos de 2017 a 2022, escritos em Português, inglês e espanhol

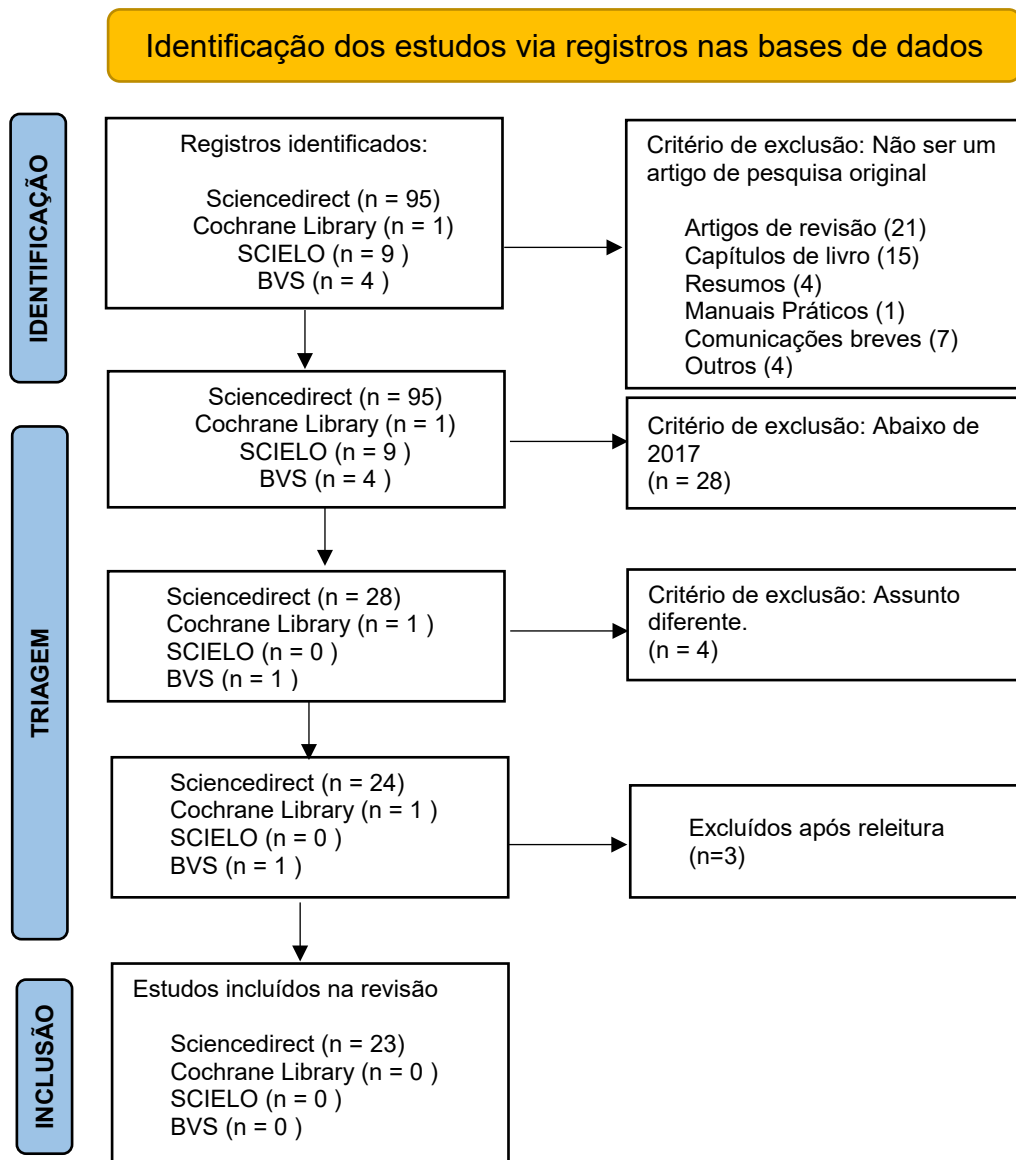
com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico, publicado em periódicos nacionais e internacionais e artigos relacionados com o tema. Não foram utilizadas teses, capítulos de livros, livros, anais de congressos ou conferências, relatórios técnicos e científicos e documentos ministeriais.

Os artigos selecionados, contaram com três etapas: pré-análise, exploração do material e interpretação dos resultados. Efetuou-se a leitura flutuante, possibilitando uma visão abrangente do conteúdo. A leitura integral do artigo também foi realizada e possibilitou a transcrição dos resultados e de trechos significativos. A leitura exaustiva se deu pela releitura dos textos, quando foi desenvolvida a codificação temática nos achados fichados. Permitindo a confecção da revisão.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

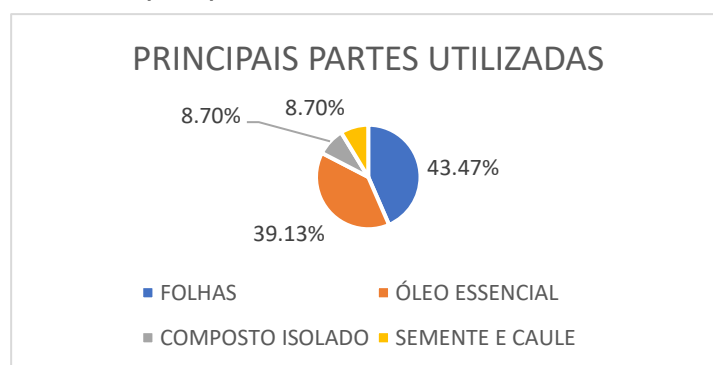
Como resultados, obteve-se um perfil acerca do uso de plantas medicinais brasileiras nos estudos do combate a resistência microbiana. Foram encontrados no total 104 artigos e após a aplicação de critérios de inclusão e exclusão, 23 artigos foram selecionados para esta revisão, conforme esquematizado na figura 1. Com isso, os artigos selecionados estavam intimamente relacionados com o combate a resistência microbiana através de estudos com produtos naturais. Dentre os achados, pesquisas envolvendo extratos brutos, frações e compostos isolados foram encontrados. Das partes utilizadas, foram descritos trabalhos com folhas, caules, sementes e óleos essenciais, conforme demonstra a figura 2.

Figura 2. Identificação dos estudos via registros nas bases de dados.



Elaborado por: Autores (2022).

Figura 3. Porcentagem das principais partes utilizadas de plantas nas pesquisas antimicrobianas.



Fonte: Autores 2022.

Assim, a maioria das pesquisas envolveu o trabalho com folhas e óleos essenciais, que variaram entre diversas espécies, evidenciando o poder da biodiversidade brasileira nos estudos envolvendo atividade antimicrobiana. Além disso, a abordagem de atividade antimicrobiana levou em consideração cepas susceptíveis e resistentes, entre elas, os maiores estudos estavam relacionados contra as cepas microbianas *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Escherichia coli*, espécies fúngicas de *Candida* também foram avaliadas. A quadro 1 sumariza os principais estudos encontrados.

Tabela 1. Principais artigos encontrados descrevendo espécie e cepa bacteriana testada.

Parte da planta	Espécie	Atividade	Autor
ESTUDOS COM FOLHA			
Folha	<i>Baccharis trimera</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , MRSA (Clinical isolate), <i>K. pneumoniae</i> (ATCC 700603) , <i>P. aeruginosa</i> (PAO1)	Silva et al., (2018).
Folha	<i>Tarenaya Spinosa</i>	<i>Candida albicans</i> (CA INCQS 40,006), <i>C. tropicalis</i> (CT INCQS 40,042) e <i>C. krusei</i> (CK INCQS40,095).	Rodrigues et al., (2019).
Folhas	<i>Erythroxylum revolutum</i>	<i>Escherichia coli</i>	Barbosa et al., (2021).
Folhas	<i>Croton betaceus</i> e <i>C. lundianus</i>	<i>Enterococcus faecalis</i>	Rocha et al., (2021).
Folhas	<i>Chenopodium ambrosioides</i> L	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Paenibacillus apiarus</i> e <i>Paenibacillus thiaminolyticus</i>	Jesus et al., (2018).
Folhas	<i>Dalbergia ecastophyllum</i>	<i>Escherichia coli</i> 27, <i>Escherichia coli</i> ATCC10536, <i>Staphylococcus aureus</i> 358, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC25923,, <i>Pseudomonas Aeruginosa</i> 22	Guedes et al., (2019).
Folhas	<i>Byrsonima gardneriana</i>	<i>Candida spp</i>	Souza-melo et al., (2021).
Folhas	<i>Rhaphiodon echinus</i>	<i>E. coli</i> ATCC 25922; <i>S. aureus</i> ATCC 25923 e <i>P. aeruginosa</i> ATCC 25853; <i>C. albicans</i> INCQS 40006; <i>C. krusei</i> INCQS 40095 e <i>C. tropicalis</i> ATCC 40042; bactérias multirresistentes <i>E. coli</i> 06, <i>S. aureus</i> 10 e <i>P. aeruginosa</i> 15; isolados clínicos de <i>Candida</i>	Costa et al., (2017).
Folhas	<i>Commiphora leptophloeos</i>	<i>Peudomonas aeruginosa</i> ATCC 27.853 e <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25.923 e cepas multirresistentes (isolados clínicos) de <i>P. aeruginosa</i> 31 e <i>S. aureus</i> 35.	Figueredo et al., (2022).
ESTUDOS COM ÓLEO ESSENCIAL			
Óleo essencial	<i>Eugenia jambolana</i>	<i>Escherichia coli</i> ATCC 9027, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	Pereira et al. (2017).
Óleo essencial	<i>Eucalyptus globulus</i>	<i>P. aeruginosa</i> PA01, <i>C. albicans</i> (ATCC 14053), <i>C. tropicalis</i> (ATCC 66029), <i>C. glabrata</i> (ATCC 66032)	Quatrin et al. (2017).

Óleo essencial	<i>Lippia Lasiocalycina</i>	<i>S. aureus</i> ATCC 25923 (sem atividade) <i>S. aureus</i> SA1199-B (sem atividade) <i>E. coli</i> ATCC 25922 (sem atividade) <i>C. albicans</i> ATCC 10231 (Fungicida)	Almeida et al., (2018).
Óleo essencial	<i>Hymenaea cangaceira</i>	<i>S. aureus</i> ATCC 43300 (MRSA), <i>S. aureus</i> ATCC 29213 (MSSA), <i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603, <i>C. tropicalis</i> ATCC 750 e <i>C. krusei</i> ATCC 6258	Veras et al., (2020).
Óleo essencial	<i>Dysphania ambrosioides</i>	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	Bezerra et al., (2019).
Óleo essencial	<i>Mentha x Piperita L</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Micrococcus flavus</i> , <i>Bacillus subtilis</i> , <i>Staphylococcus epidermidis</i> , <i>Salmonella enteritides</i> , <i>Alternaria alternaria</i> , <i>Fusarium tabacinum</i> , <i>Penicillium spp.</i> , <i>Fusarium oxyporum</i> , <i>Aspergillus fumigates</i>	Desam et al. (2019).
Óleo essencial	<i>Lantana montevidensis</i>	<i>Candida sp.</i>	Silva et al., (2021).
Óleo essencial	<i>Butia capitata</i>	<i>Streptococcus mutans</i> UA159	Peralta et al., (2017).
Óleo essencial	<i>Copaifera langsdorffii</i>	<i>streptococcus mutans</i>	Valadas et al., (2019).

ESTUDOS COM COMPOSTOS ISOLADOS

Composto Isolado	<i>Croton piauhiensis</i>	<i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Staphylococcus aureus</i>	Cruz et al., (2020).
Composto isolado	<i>Croton jacobinensis</i>	<i>Escherichia coli</i> 06 e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 03	Bernardino et al., (2017).

ESTUDOS COM OUTRAS PARTES

caule	<i>Secondatia floribunda</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> (<i>S. aureus</i>) (ATCC 12692), <i>Escherichia coli</i> (<i>E. coli</i>) (ATCC 25922)	Ribeiro et al., (2017).
Semente	<i>Cassia leiandra</i>	<i>Candida albicans</i>	Araújo et al., (2019).
Folhas, caules e frutos	<i>Passiflora cincinnata</i>	<i>Staphylococcus aureus</i> and <i>Escherichia coli</i>	Siebra et al., (2018).

Elaborado por: Autores (2022)

5.1 CEPAS MICROBIANAS UTILIZADAS NOS ESTUDOS ANTIMICROBIANOS

A disseminação de enterobactérias multirresistentes no ambiente clínico/terapêutico é um grave problema clínico e epidemiológico em diversas instituições de saúde brasileiras (ANVISA, 2013). Nesse contexto, o subgrupo microbiano conhecido por “MYSPACE” (*Morganella* spp., *Yersinia* spp., *Serratia* spp., *Pseudomonas/Proteus/Providencia* spp., *Aeromonas/Acinetobacter* spp., *Citrobacter* spp., e *Enterobacter* spp.) é conhecido pela produção de enzimas β -lactamases, responsáveis pela quebra do anel β -lactâmico, grupo farmacofórico de antibióticos como penicilinas, cefalosporinas, cefamicinas e carbapenemas, conferindo resistência microbiana e dificultando o tratamento dos pacientes infectados, onde essa quebra é codificada por AmpC (JAIN et al., 2021; VASOO; BARRETO; IBADIN; OMOREGIE; ENABULELE, 2018; CHENG et al., 2019).

Além disso, os pacientes em leitos hospitalares estão expostos a uma diversidade bacteriológicas, as quais podem causar infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) (BRASIL, 2020). Dentre as bactérias, chamam atenção *Escherichia coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp., *Pseudomonas* sp., e *Enterobacter* sp. (ADEKANMBI et al., 2022), sendo elas os principais grupos investigados nos testes antimicrobianos convencionais encontrados nos estudos da presente revisão.

Além disso, outros fatores de virulência microbianas, como os biofilmes, contribuem significativamente para tratamentos cada vez mais onerosos aos pacientes (STREICH, 2021). Assim, a resistência bacteriana varia com o tempo e difere de local para local, desse modo, é fundamental investigar a ocorrência de infecções por mais de uma espécie bacteriana com perfil de resistência aos antimicrobianos, devido a possibilidade de transferência de genes entre patógenos, o que contribui para a multirresistência (CARVALHO et al., 2021).

A velocidade de disseminação dos genes de resistência tem se mostrado maior que a capacidade da biotecnologia em produzir novos agentes antimicrobianos efetivos (DA CUNHA et al., 2019). Dessa forma, o melhor entendimento do mecanismo responsável pela resistência possibilita a utilização de ferramentas diversificadas para o combate

5.2 ESTUDOS COM FOLHAS

Dentre os achados, o surpreendente número de artigos relacionados com extratos foliares de espécies vegetais revelaram a possibilidade e a diversidade do uso desses componentes estruturais das plantas na atividade antimicrobiana. Nos estudos de Silva et al. (2018) a versatilidade da aplicação da tintura das folhas de *Baccharis trimera* revelaram atividades antimicrobianas e antibiofilmes relevantes frente a cepas de *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*. O principal modo de atuação sugerido pelos autores foi a presença de alto teor de metabólitos secundários das classes fenóis e flavonoides, onde a espécie foi rica em rutina, quercetina e kaempferol, reconhecidos como substâncias com propriedades antimicrobianas.

Além do perfil antibacteriano, outros estudos envolveram a avaliação da atividade antifúngica de plantas. Rodrigues et al., (2019) avaliou o potencial antifúngico de das folhas de *Tarenaya Spinosa* frente a cepas do gênero *Candida*, entre elas *Candida albicans*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, onde essas espécies foram inibidas com os extratos foliares da espécie em estudo. Nesse estudo, os autores sugerem que a atividade fungistática foi graças a presença do ácido cafeico (ácido 3,4-dihidroxicinâmico) como composto majoritário, também previamente conhecido como antimicrobiano.

O trabalho de Barbosa et al., (2021) evidenciou o poder antimicrobiano da folha de *Erythroxylum revolutum* em cepas de *Escherichia coli*, onde a avaliação qualitativa de metabólitos secundários evidenciou a presença das classes esteróides, flavonóides, flavanonas, antraquinonas, taninos e alcalóides, que possuem relatos de atividade antimicrobianas diversas.

Espécies do gênero *Croton* também apresentam a atividade antimicrobiana, como mostrado no estudo de Rocha et al., (2021), que elucidou o potencial antibacteriano das frações foliares das espécies *Croton betaceus* e *C. lundianus* frente a cepas microbianas de *Enterococcus faecalis*, onde a presença de flavonóides, esteroides livres e taninos são a justificativa dos autores para a presença da atividade antimicrobiana.

Estudos envolvendo um perfil antimicrobiano multiespécies microbianas foram estudadas por Costa et al., (2017), Jesus et al., (2018) e Guedes et al., (2019), que estudaram respectivamente a atividade antimicrobiana de folhas das espécies de *Rhaphiodon echinus* (*E. coli*; *S. aureus* e *P. aeruginosa*; *C. albicans*; *C. krusei* e *C. tropicalis*; bactérias multirresistentes *E. coli* 06, *S. aureus* 10 e *P. aeruginosa* 15; e isolados clínicos de *Candida*), *Chenopodium ambrosioides* (*S. aureus*, *Enterococcus faecalis*, *P. aeruginosa*, *Paenibacillus apiarus* e *Paenibacillus thiaminolyticus*) e *Dalbergia ecastophyllum* (*E. coli*, *S. aureus*, *P. Aeruginosa*). Para costa et al., (2017) a presença de ácido gálico, ácido clorogênico, ácido cafeico, rutina e quercetina o mecanismo antimicrobiano encontrado. Para Jesus et al., (2018), a presença de rutina e outros metabólitos são o motivo da atividade descrita. Já para Guedes et al., (2018), os compostos terpenos germanicol e esteróides proporcionaram envolve a ruptura da membrana celular por compostos lipofílicos, aumentando a penetração de agentes antimicrobianos na membrana.

Avaliando-se somente a atividade antifúngica, o estudo de Melo et al., (2021) avaliou as folhas de *Byrsonima gardneriana* frente a cepas de *Candida*, demonstrando também o poder antifúngico da espécie que apresentou em sua composição ácido piroglutâmico, eucaliptol e ácido octanóico. Por fim, o estudo de Figueiredo et al., (2022) evidenciou o poder antimicrobiano das folhas de *Commiphora leptophloeos* frente as cepas de *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* e cepas multirresistentes (isolados clínicos) de *P. aeruginosa* e *S. aureus*, onde a presença de derivados do ácido quínico, flavonóides C-glicósidos, flavonóides glicosilados e uma flavona empicam o efeito modulador de antibióticos.

5.3 ESTUDOS COM ÓLEO ESSENCIAL

O poder antimicrobiano dos estudos com óleo essencial foi avaliado por Almeida et al. (2018), além de testar a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Lippia lasiocalycina* em *S. aureus*, também avaliou a atividade em cepas de *Escherichia coli* e cepas fúngicas de *Candida albicans*, mostrando a versatilidade de atividade antibacteriana e fungicida dessa espécie. Segundo os autores, a

presença dos compostos majoritários óxido de piperitenona e limoneno podem ter sido responsável pelas atividade antifúngica encontrada.

Já o estudo de Pereira et al., (2017), avaliou o potencial antimicrobiano da espécie *Eugenia jambolana* frente a cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Nesse estudo, o efeito antimicrobiano foi obtido mediante a associação do óleo com antibióticos como ciprofloxacina e norfloxacina, através de mecanismo sinérgico apresentado pelos componentes majoritários identificados α -pineno e Nerolidol.

O estudo de Quatrin et al., (2017) com o óleo de *Eucalyptus globulus* frente as cepas de *P. aeruginosa*, *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. glabrata* revelou a atividade antimicrobiana graças a presença de 1-8-Cineol, p-Cymene (7,5%), α -pineno e limoneno, descritos como antimicrobianos.

Além disso, o estudo de Veras et al., (2020) testou o potencial antimicrobiano do óleo essencial de *Hymenaea cangaceira* frente as cepas microbianas *S. aureus*, *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae*, *C. tropicalis* e *C. krusei*, onde a presença dos hidrocarbonetos sesquiterpenos podem justificar a atividade encontrada. Já o estudo de Bezerra et al., (2019) avaliou o potencial antimicrobiano do óleo essencial de *Dysphania ambrosioides* frente a cepas de *S. aureus*, onde a presença dos constituintes α -Terpineno e Ascaridol foram os maiores responsáveis pelas atividades encontradas.

Com cepas mais generalizadas, o estudo de Desam et al., (2019) avaliou o potencial antimicrobiano do óleo de *Mentha x Piperita L*, onde as cepas testadas foram *Staphylococcus aureus*, *Micrococcus flavus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Salmonella enteritides*, *Alternaria alternaria*, *Fusarium tabacinum*, *Penicillium spp.*, *Fusarium oxysporum*, *Aspergillus fumigates*. Como resultados, a influência da composição do óleo, ao qual era majoritariamente constituído por mentol, mentona, acetato de mentila e mentofurano, proporcionaram a resposta antimicrobiana.

Por fim, os estudos de Silva et al., (2021), Peralta et al., (2017) e Valadas et al., (2019) com as espécies *Lantana montevidensis*, *Butia capitata* e *Copaifera langsdorffii* sucessivamente, obtiveram respostas antimicrobianas frente as cepas de *Candida sp* (SILVA et al., 2021), e *Streptococcus mutans* (PERALTA

et al., 2017; VALADAS et al., 2019). A resposta para essas atividades está de acordo com os constituintes encontrados em cada óleo essencial estudado, onde a composição foi de monoterpenos e sesquiterpenos β -cariofileno, Germacreno D para o óleo de *L. montevidensis*, ácidos graxos para *B. capitata* e sesquiterpenos e diterpenos para *C. langsdorffii*, onde esses metabólitos podem afetar a integridade da parede celular bacteriana.

5.3 ESTUDOS COM COMPOSTOS ISOLADOS

Nos estudos com compostos isolados, destacou-se o flavonóide kaempferol 7- O - β -D-(6"- O - cumaroil)-glicopiranosídeo de Cruz et al., (2020) que teve atividade frente as cepas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*. Outro composto isolado foi o diterpeno labdano 15,16-epoxi-4-hidroxi-labdano-13(16),14-dien-3,12-diona, de Bernardino et al., (2017) e que teve atividade frente a *E. coli* e *P. aeruginosa*. É interessante destacar que ambos os compostos foram isolados de espécies de *Croton* sp.

5.4 ESTUDOS COM OUTRAS PARTES

Outras partes estudadas foram sementes, através dos estudos de Ribeiro et al., (2017) com *Cassia leiandra*, Araújo et al., (2019) com caule de *Secundatia floribunda* e Siebra et al., (2018) com os frutos de *Passiflora cincinnata*, que tiveram respostas antimicrobianas frente as cepas de *S. aureus*, *E. coli* e *Candida albicans*.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante da problemática da resistência microbiana acelerada e da adaptação aos medicamentos antibióticos utilizados na clínica, torna-se claro a necessidade de novas alternativas terapêuticas antimicrobianas, sendo os produtos naturais excelentes candidatos para os estudos de terapia antimicrobiana. De modo geral, o metabolismo secundário das plantas é produtor de componentes químicos que tem atividades diversas.

A composição variada, bem como a utilização de diferentes partes das plantas brasileiras para as terapias antimicrobianas amentam a possibilidade do desenvolvimento de novos medicamentos antimicrobianos a parti da flora brasileira. Desse modo, o presente estudo sumarizou os principais resultados obtidos nos últimos anos para o tratamento da problemática da resistência microbiana, sendo a biodiversidade brasileira uma fonte promissora de novos compostos.

REFERÊNCIAS

- ADEKANMBI, A. O. et al. Alta carga de Klebsiella spp. produtora de ESBL, Proteus mirabilis, Enterobacter cloacae e Pseudomonas aeruginosa em casos diagnosticados de infecção do trato urinário em um Hospital Universitário da Nigéria. **Acta Microbiologica et Immunologica Hungarica** , v. 69, n. 2, pág. 127-134, 2022.
- ALMEIDA, W. S. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of Lippia lasiocalycina Cham.(Verbenaceae). **Industrial Crops and Products**, v. 125, p. 236-240, 2018.
- ANGELIS, G. et al. Testes moleculares rápidos para detecção de determinantes de resistência antimicrobiana em organismos Gram-negativos a partir de hemoculturas positivas: uma revisão sistemática e metanálise. **Microbiologia Clínica e Infecção** , v. 26, n. 3, pág. 271-280, 2020.
- ARAÚJO, N. M. S. et al. CITI, a Kunitz trypsin inhibitor purified from Cassia leiandra Benth. seeds, exerts a candidicidal effect on Candida albicans by inducing oxidative stress and necrosis. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1861, n. 11, p. 183032, 2019.
- BARBOSA, M. F. S. et al. Efeito de combinações híbridas de Erythroxyllum revolutum Mart. extrato etanólico de folhas ou fração enriquecida com alcaloides com antibióticos contra cepas de bactérias multirresistentes. **Fitomedicina Plus** , v. 1, n. 4, pág. 100105, 2021.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica. **Política e Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos** / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos, Departamento de Assistência Farmacêutica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2016
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. **Resistência Microbiana Saiba o que é e como evitar**. 2020. <https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>
- BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. M. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. **Ciência & saúde coletiva** , v. 17, p. 2675-2685, 2012.
- BERNARDINO, A. C. S. S. et al. Caracterização espectroscópica e microbiológica do labdano diterpeno 15, 16-epoxi-4-hidroxi-labda-13 (16), 14-dien-3, 12-diona isolado dos caules de Croton jacobinensis. **Journal of Molecular Structure** , v. 1147, p. 335-344, 2017.
- BEZERRA, J. W. A. et al. Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin & Clemants. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 65, p. 58-64, 2019.

- CARVALHO, J. J. V. et al. Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: Uma responsabilidade social. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 6, p. e58810616303-e58810616303, 2021.
- CHENG, D. et al. Dinâmica de oxitetraciclina, sulfamerazina e ciprofloxacina e genes de resistência a antibióticos relacionados durante a compostagem de esterco suíno. **Revista de gestão ambiental** , v. 230, p. 102-109, 2019.
- CRUZ, B. G. et al. Evaluation of antibacterial and enhancement of antibiotic action by the flavonoid kaempferol 7-O- β -D-(6"-O-cumaroyl)-glucopyranoside isolated from *Croton piauhiensis* müll. **Microbial pathogenesis**, v. 143, p. 104144, 2020.
- COSTA, A. R. et al. *Rhaphiodon echinus* (Nees & Mart.) Schauer: Atividade química, toxicológica e atividade antibiótica aumentada de drogas antifúngicas e atividade antibacteriana. **Patogênese microbiana** , v. 107, p. 280-286, 2017.
- CUNHA, J. P. N. et al. Avanços na terapia antimicrobiana em infecções causadas pela espécie *Acinetobacter baumannii*. 2019
- CUI, X.; ZHANG, H.; DU, H. Carbapenemases in Enterobacteriaceae: detection and antimicrobial therapy. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 1823, 2019.
- DESAM, N. R. et al. Chemical constituents, in vitro antibacterial and antifungal activity of *Mentha* × *Piperita* L.(peppermint) essential oils. **Journal of King Saud University-Science**, v. 31, n. 4, p. 528-533, 2019
- FERREIRA, E. T. et al. A utilização de plantas medicinais e fitoterápicos: uma revisão integrativa sobre a atuação do enfermeiro. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 3, p. 1511-1523, 2019
- FIGUEREDO, F. G. et al. Análise UPLC/QTOF-MS/MS e atividade antibacteriana de *Commiphora leptophloeos* (Mart.) JB Gillett contra *Staphylococcus aureus* multirresistente e *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Herbal Medicine** , v. 32, p. 100506, 2022.
- GUEDES, G. M. M. et al. Isolamento de fitoesteróis de *Dalbergia ecastophyllum* (L.) Taub.(Leguminosae) e modulação da resistência a antibióticos por um possível efeito de membrana. **Arabian Journal of Chemistry** , v. 12, n. 7, pág. 1576-1580, 2019.
- GUIMARÃES, D. O.; MOMESSO, L. S.; PUPO, M. T. Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes. **Química Nova** , v. 33, p. 667-679, 2010.
- IBADIN, E. E.; OMOREGIE, R.; ENABULELE, I. O.. Prevalência de enzimas beta-lactamase de espectro estendido, beta-lactamase AmpC e enzimas metalo-beta-lactamase entre isolados clínicos recuperados de pacientes com infecções do trato urinário em Benin City, Nigéria. **New Zealand Journal of Medical Laboratory Science** , v. 72, n. 1, pág. 11-16, 2018.
- ISHIGURO, E.; HASKEY, N.; CAMPBELL, K. Gut microbiota: interactive effects on nutrition and health. **Academic Press**, 2018.

JESUS, R. S. et al. Atividade antimicrobiana e antimicobacteriana in vitro e triagem por HPLC-DAD de fenólicos de *Chenopodium ambrosioides* L. revista brasileira de microbiologia , v. 49, p. 296-302, 2018. JESUS, Roberta S. et al. Atividade antimicrobiana e antimicobacteriana in vitro e triagem por HPLC-DAD de fenólicos de *Chenopodium ambrosioides* L. **revista brasileira de microbiologia** , v. 49, p. 296-302, 2018.

LIMA SILVA, J. et al. Study of the capacity of the essential oil of *Lantana montevidensis* to modulate the action of fluconazole on *Candida albicans* and *Candida tropicalis* strains. **Journal of Medical Mycology**, v. 31, n. 3, p. 101171, 2021.

LOGAN, L. K.; WEINSTEIN, R. A. A epidemiologia das Enterobacteriaceae resistentes aos carbapenêmicos: o impacto e a evolução de uma ameaça global. **O Jornal de doenças infecciosas** , v. 215, n. suppl_1, p. S28-S36, 2017.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Produtos naturais como fontes de novos medicamentos nas quase quatro décadas de 01/1981 a 09/2019. **Revista de produtos naturais** , v. 83, n. 3, pág. 770-803, 2020.

NORDMANN, P.; POIREL, L. Epidemiology and diagnostics of carbapenem resistance in gram-negative bacteria. **Clinical Infectious Diseases**, v. 69, n. Supplement_7, p. S521-S528, 2019.

PERALTA, S. L. et al. Cytotoxicity, genotoxicity and antibiofilm activity on *Streptococcus mutans* of an experimental self-etching adhesive system containing natural *Butia capitata* oil. **International Journal of Adhesion and Adhesives**, v. 78, p. 95-101, 2017.

PEREIRA, N. L. F. et al. Antibacterial activity and antibiotic modulating potential of the essential oil obtained from *Eugenia jambolana* in association with led lights. **Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology**, v. 174, p. 144-149, 2017.

PINTO, L. B. et al. Análise do perfil de resistência antimicrobiana em bactérias isoladas de animais necropsiados na Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro. 2022

QUATRIN, P. M. et al. Antimicrobial and antibiofilm activities of nanoemulsions containing *Eucalyptus globulus* oil against *Pseudomonas aeruginosa* and *Candida* spp. **Microbial pathogenesis**, v. 112, p. 230-242, 2017.

RAITZ, M. F. et al. Estudo do fitness de amostras de *Staphylococcus aureus* resistentes à Meticilina (MRSA) isoladas no estado de Santa Catarina. 2022;

RIBEIRO, D. A. et al. Chemical profile and antimicrobial activity of *Secondatia floribunda* A. DC (Apocynaceae). **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 7, n. 8, p. 739-749, 2017.

ROCHA, A. R. F. et al. Extratos e frações de espécies de *Croton* L.(Euphorbiaceae) com atividade antimicrobiana e potencial antioxidante. **LWT** , v. 139, p. 110521, 2021.

- RODRIGUES, F. C. et al. Chemical composition and anti-Candida potencial of the extracts of *Tarenaya spinosa* (Jacq.) Raf.(Cleomaceae). **Comparative immunology, microbiology and infectious diseases**, v. 64, p. 14-19, 2019.
- RODRIGUES, A. G.; AMARAL, A. C. F. Aspectos sobre o desenvolvimento da fitoterapia. Ministério da saúde. **Práticas integrativas e complementares**, n. 31, p. 13-17, 2012
- SIEBRA, A. L. A. et al. Potentiation of antibiotic activity by *Passiflora cincinnata* Mast. front of strains *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Saudi journal of biological sciences**, v. 25, n. 1, p. 37-43, 2018.
- SHEU, C. et al. Infections caused by carbapenem-resistant Enterobacteriaceae: an update on therapeutic options. **Frontiers in microbiology**, v. 10, p. 80, 2019.
- SILVA, A. R. H. et al. Acute toxicity and antimicrobial activity of leaf tincture *Baccharis trimera* (Less). **biomedical journal**, v. 41, n. 3, p. 194-201, 2018.
- SILVA, F. H. et al. **Fatores de virulência microbianos e terapias emergentes**. 2020.
- STREICH, C. B. Biofilmes bacterianos e distribuição tecidual de fluoroquinolonas: Revisão da literatura. 2021.
- SOUZA-MELO, Waleska Ohana et al. Phytochemistry, antifungal and antioxidant activity, and cytotoxicity of *Byrsonima gardneriana* (A. Juss) extract. **Archives of Oral Biology**, v. 123, p. 104994, 2021.
- VALADAS, Lídia Audrey Rocha et al. Dose-response evaluation of a copaiba-containing varnish against *Streptococcus mutans* in vivo. **Saudi Pharmaceutical Journal**, v. 27, n. 3, p. 363-367, 2019.
- VASOO, Shawn; BARRETO, Jason N.; TOSH, Pritish K. Questões emergentes na resistência bacteriana gram-negativa: uma atualização para o clínico praticante. In: **Anais da Clínica Mayo**. Elsevier, 2015. p. 395-403.
- VERAS, Bruno Oliveira et al. Chemical composition and evaluation of the antinociceptive, antioxidant and antimicrobial effects of essential oil from *Hymenaea cangaceira* (Pinto, Mansano & Azevedo) native to Brazil: A natural medicine. **Journal of ethnopharmacology**, v. 247, p. 112265, 2020.
- WANG, Guoying et al. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 17, p. 6278, 2020.