
**POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE PRODUTOS NATURAIS CONTRA
Staphylococcus aureus DE INFECÇÕES DE FERIDAS**

**ANTIMICROBIAL POTENTIAL OF NATURAL PRODUCTS AGAINST
Staphylococcus aureus FROM WOUND INFECTIONS**

Ana Elisa Belotto Morguette¹

Ariane Mayumi Saito Bertão²

Claudia Maria Correia e Silva³

RESUMO

Staphylococcus aureus é geralmente considerado parte da microbiota da pele, podendo colonizá-la de maneira permanente ou transiente. Porém, é responsável pela maioria das infecções bacterianas de pele e tecidos moles que representam um problema de saúde pública relevante, principalmente devido à emergência de isolados resistentes à meticilina. Por sua grande diversidade e uso recorrente na medicina popular, os produtos naturais são alvos de interesse de pesquisadores e da indústria farmacêutica e fontes promissoras para o isolamento de novas moléculas antimicrobianas. Portanto, este trabalho tem por objetivo o levantamento bibliográfico de produtos de origem natural com atividade antimicrobiana sobre *S. aureus* causadores de infecções em feridas. Após a pesquisa com os descritores e aplicação dos critérios de exclusão, 22 trabalhos foram incluídos nesta revisão. Os trabalhos mostram a atividade antibacteriana de produtos naturais extraídos de plantas contra *S. aureus* e sua possível aplicação para o tratamento de feridas.

218

Palavras-chave: *Staphylococcus* coagulase-positiva. Atividade antimicrobiana. Produtos naturais.

ABSTRACT

Often, *Staphylococcus aureus* is considered part of the skin's microbiota, and can colonize it permanently or transiently. However, it is responsible for most of the skin and soft tissues infections that represent a relevant public health problem, mainly due to the emergence of methicillin-resistant isolates. Due to their great diversity and frequent use in traditional medicine, natural products are targets of researchers and the pharmaceutical industry and promising sources for the isolation of new antimicrobial molecules. Therefore, this work aims to review the antimicrobial activity natural products against *S. aureus* from wounds. After applying the descriptors and the exclusion criteria, 22 papers were included in this review. The works show the

¹ Acadêmica do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadelfia - UniFil. E-mail: ae.belotto@gmail.com

² Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadelfia - UniFil. E-mail: claudia.silva@unifil.br

³ Mestre em Microbiologia e Docente do Curso de Farmácia do Centro Universitário Filadelfia - UniFil. E-mail: ariane.bertao@unifil.br Autora para correspondência

antibacterial activity of natural products extracted from plants against *S. aureus* and its possible application for the wound treatment.

Keywords: Coagulase-positive *Staphylococcus*. Antimicrobial activity. Natural products.

INTRODUÇÃO

A pele é o órgão mais exposto ao meio ambiente e age como primeira linha de defesa do organismo. É um ambiente complexo e dinâmico, habitado por inúmeros microrganismos de maneira comensal. Porém, pode ocorrer a transição destes microrganismos para o seu estado patogênico, que depende de fatores relacionados aos mesmos (expressão de fatores de virulência, localização e coinfeção) e ao hospedeiro (fatores genéticos, metabólicos, idade e perda da integridade da barreira) (BELKAID; TAMOUTOUNOUR, 2016). A perda da integridade da pele através de uma ferida aguda ou crônica afeta milhões de pessoas e expõe os tecidos subcutâneos à colonização e infecção por microrganismos (DEMIDOVA-RICE; HAMBLIN; HERMAN, 2012).

219

Staphylococcus aureus é geralmente considerado parte da microbiota da pele, podendo colonizá-la de maneira permanente ou transiente. Porém, é responsável pela maioria das infecções bacterianas de pele e tecidos moles que representam um problema de saúde pública relevante, principalmente devido à emergência de isolados resistentes à meticilina (KRISHNA; MILLER, 2012). A formação de biofilme é outro fator que retarda a cura da ferida, sendo que biofilmes polimicrobianos são considerados mais “patogênicos”. Esse fenótipo prejudica os processos de cura, como a resposta inflamatória, formação de tecido de granulação e epitelização. Além disso, é uma forma de resistência aos antimicrobianos e antissépticos de uso tópico (HURLLOW *et al.*, 2015).

Para um controle correto das feridas, estratégias que objetivem prevenir e tratar infecções e promover a cicatrização devem ser empregadas (JAHROMI *et al.*, 2018), estabelecendo um equilíbrio entre as fases inflamatória e de formação e remodelamento do tecido. A maioria das infecções pode ser prevenida com o emprego correto da profilaxia antimicrobiana. Entretanto, um efeito adverso não intencional que pode ocorrer é a seleção de isolados resistentes aos

antimicrobianos, sendo este um dos principais fatores de risco de desenvolvimento de feridas crônicas. Além disso, a maioria dos antimicrobianos atuais não apresenta atividade contra biofilmes (MIHAI *et al.*, 2018; RAHIM *et al.*, 2017). O uso de antissépticos tópicos também apresenta limitações, uma vez que os mais utilizados podem afetar as células hospedeiras e o processo de cura da ferida (JAHROMI *et al.*, 2018). Assim, são necessários estudos para o desenvolvimento de novos materiais para os cuidados de feridas que contribuam para a prevenção da colonização e formação de biofilme por microrganismos potencialmente patogênicos; e induzir o processo de cicatrização (BERTESTEANU *et al.*, 2014). Os produtos de origem natural, que são utilizados há anos na medicina popular devido às atividades anti-inflamatória e cicatrizante (PEREIRA; BARTOLO, 2016), têm despertado o interesse de muitos pesquisadores, pois além das propriedades mencionadas apresentam uma vasta diversidade de moléculas em sua composição. Estes produtos podem ser incorporados em formulações contendo polímeros naturais ou sintéticos compatíveis com as células do hospedeiro para o desenvolvimento de novos medicamentos (DEMIDOVA-RICE; HAMBLIN; HERMAN, 2016).

220

Este trabalho propõe o levantamento bibliográfico de produtos de origem natural com atividade antimicrobiana sobre *Staphylococcus aureus* causadores de infecções em feridas. A utilização de produtos naturais para o desenvolvimento de novos medicamentos para feridas colabora com a diminuição do uso de antimicrobianos, internações e custos de assistência à saúde, melhorando a qualidade de vida dos pacientes acometidos.

METODOLOGIA

A pesquisa baseia-se em uma revisão bibliográfica sobre produtos naturais com potencial antimicrobiano contra *Staphylococcus aureus* causadores de infecções em feridas e formulações com ação cicatrizante. Para realização da revisão do presente artigo foram utilizados materiais obtidos através de pesquisa em livros da biblioteca da UNIFIL, pesquisa em dados eletrônicos, textos e artigos especializados na área, dos últimos 5 anos (2015 a 2019).

DESENVOLVIMENTO

Staphylococcus aureus

O gênero *Staphylococcus*, pertencente à família *Staphylococcaceae*, é composto por cocos Gram-positivos com aproximadamente 0,5 a 1,5 µm de diâmetro e produtores de catalase. São bactérias não móveis, não formadoras de esporos que podem se organizar em pares, tétrades ou pequenas cadeias que se dividem em mais de um plano, formando aglomerados irregulares como cachos de uvas. Esses microrganismos são capazes de crescer na presença de altas concentrações de sal e apresentam metabolismo respiratório e fermentativo (JORGENSEN; PFALLER, 2015).

Staphylococcus aureus é considerada a espécie de maior relevância clínica dentre seu gênero e pode ser componente da microbiota normal, colonizando principalmente pele e tecidos moles (KRISHNA; MILLER, 2012). Essa espécie é capaz de crescer em meios tradicionais, como ágar sangue em pH 7,0 com temperatura ótima de 37 °C. Suas colônias apresentam coloração acinzentada até amarelo ouro e halo de hemólise quando semeadas em ágar sangue. Para sua identificação seletiva e diferencial, pode ser utilizado o meio manitol salgado através da capacidade desse microrganismo de crescer na presença de altas concentrações de sal e fermentar o manitol, resultando na produção de ácido. Além da produção de coagulase, que diferencia essa espécie de outras do gênero, esse microrganismo é capaz de produzir desoxirribonucleases (DNases). Seu genoma é composto por um único cromossomo de aproximadamente 2,8 a 2,9 Mpb, contendo uma ampla variedade de elementos móveis, como os plasmídeos conjugativos que conferem multirresistência (JORGENSEN; PFALLER, 2015).

Staphylococcus aureus colonizam o epitélio humano, porém podem ser patógenos oportunistas e a transição para o estado patogênico depende de fatores do hospedeiro e do microrganismo (BELKAID; TAMOUTOUNOUR, 2016). Essa espécie é causa de infecções associadas a hospitais e a comunidade, o que aumenta o desafio em combatê-lo. As infecções variam de infecções de pele e tecidos moles a fascite necrotizante, pneumonia, bacteremia, osteomielite e endocardite. Seu grande potencial patogênico é associado a seus fatores de

virulência e alta capacidade de plasticidade do genoma, que possibilita a frequente aquisição de novos genes (FIGUEIREDO; FERREIRA, 2014).

Desde a década de 60, *S. aureus* resistente à meticilina (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA) tornou-se a principal causa de infecções bacteriana tanto em serviços de saúde quanto na comunidade, disseminando-se globalmente (LEE *et al.*, 2018). O extensivo uso de penicilina e a introdução da meticilina é a principal hipótese para a emergência de isolados MRSA (HARKINS *et al.*, 2017). Desde o primeiro relato até a década de 90, infecções por MRSA eram relacionadas aos serviços de saúde. A partir desta década, foram relatadas infecções por MRSA adquiridas na comunidade em indivíduos sem hospitalização prévia (TURNER *et al.*, 2019).

A resistência a antimicrobianos tem sido adquirida em diferentes ocasiões através de Elementos Genéticos Móveis (EGM) que transportam diferentes genes de resistência. Tanto para *S. aureus* sensível a meticilina (*Methicillin-susceptible Staphylococcus aureus* – MSSA) quanto para MRSA, foram identificadas sequências de inserção, transposons e plasmídeos carreando resistência a penicilina (*blaZ*), trimetropim (*dfrA* e *dfrK*), eritromicina (*ermC*), clindamicina (*ermC* expresso constitutivamente) e tetraciclina (*tetK* e *tetL*) (MALACHOWA; DELEO, 2010). Frequentemente, a resistência antimicrobiana em isolados hospitalares está relacionada a utilização de desinfetantes ou resistência a metais pesados, como compostos quaternários de amônia e mercúrio, resultado da forte pressão seletiva no ambiente hospitalar (SIDHU *et al.*, 2002).

Diferentes clones de MRSA têm resultado da aquisição independente do cassete cromossômico estafilocócico *mec* (*staphylococcal cassette chromosome mec* – SCC*mec*), que contém genes que codificam proteínas que conferem resistência a maioria dos β -lactâmicos, incluindo a meticilina (LEE *et al.*, 2018). Além da resistência a meticilina, há mais de 20 anos, existem relatos de isolados de *S. aureus* com resistência intermediária e resistentes à vancomicina, opção de escolha para o tratamento de infecções por MRSA. Em 1996, foi detectado o primeiro isolado clínico com resistência intermediária à vancomicina (*vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus* – VISA) com concentração inibitória mínima de 8 mg/L (HIRAMATSU *et al.*, 1997). Este fenótipo é resultado de acúmulos de mutações espontâneas nos genes regulatórios da síntese da parede celular. Já a resistência à

vancomicina (vancomycin-resistant *Staphylococcus aureus* – VRSA) é mediada pela aquisição horizontal do gene *vanA* e foi descrita pela primeira vez em 2002 em Michigan (BARTLEY *et al.*, 2002; HIRAMATSU *et al.*, 2014).

Em 2016, a Organização Mundial da Saúde divulgou uma lista de 12 espécies bacterianas que precisam de novos antimicrobianos em caráter de urgência. Para solicitar o desenvolvimento de novos antimicrobianos, as espécies foram divididas em três categorias de prioridade. MRSA e VRSA encontram-se na segunda categoria, compondo o grupo de alta prioridade, reforçando a necessidade da pesquisa de novos antimicrobianos (TACONELLI *et al.*, 2018).

Estima-se que 25 a 35% de indivíduos saudáveis possuem pele ou membranas mucosas colonizadas por *S. aureus*, sendo que MRSA não é considerado um problema exclusivo a unidades de saúde e já é descrito na comunidade (STEFANI *et al.*, 2012). Fatores de risco que contribuem para a colonização por *S. aureus* e MRSA são idade, internação recente e permanência em lar de idosos (SILVEIRA *et al.*, 2018).

Na América Latina, MRSA é muito prevalente nos hospitais e chegam a representar 45% dos isolados de *S. aureus* (ARIAS *et al.*, 2017). No Brasil, as taxas de colonização por *S. aureus* e MRSA variam de 17,7 a 45% e 3,7 a 5% (SILVA *et al.*, 2019; SILVEIRA *et al.*, 2018). Recentemente, foi descrito na cidade de Londrina uma taxa de colonização nasal por *S. aureus* de 45%, sendo 5% MRSA, em um lar de idosos. Além disso, os isolados de MRSA foram detectados em pacientes com histórico recente de infecção e internação (SILVA *et al.*, 2019).

223

Feridas

A pele é a primeira linha de defesa física e imunológica do organismo e sua maior interface com o ambiente. É um órgão complexo habitado por inúmeros microrganismos que constituem sua microbiota (BELKAID; TAMOUTOUNOUR, 2016). Este órgão é composto por duas camadas distintas, a epiderme e a derme. Na epiderme, encontram-se camadas de queratinócitos diferenciados e, na derme ou estrato córneo, queratinócitos firmemente ligados, anucleados e em seu último estágio de diferenciação, formando a camada mais externa que fica em contato com o ambiente. Apesar de ser um órgão contínuo, microambientes podem ser

distinguidos em diferentes sítios corporais através da variação do pH, exposição a luz, temperatura, conteúdo sebáceo e topografia. Estes microambientes são influenciados pela presença dos anexos, como glândulas sudoríparas, folículos pilosos e glândulas sebáceas. A presença dos produtos destes anexos, como o suor e o sebo, pode desfavorecer a colonização por diferentes espécies microbianas através da presença de moléculas antimicrobianas ou constituição de uma barreira hidrofóbica (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018).

A microbiota da pele é composta por milhões de microrganismos entre bactérias, fungos e vírus. Esses microrganismos têm papel fundamental na proteção contra patógenos e educação do sistema imunológico (BYRD; BELKAID; SEGRE, 2018). Porém, pode ocorrer a transição do estado neutro ou benéfico para o estado patogênico depende de fatores do hospedeiro, como a resposta imunológica ou predisposição genética, e fatores relacionado ao microrganismo, como localização e expressão de fatores de virulência (BELKAID; TAMOUTOUNOUR, 2016).

Queimaduras, fraturas ósseas, ou cortes resultam em feridas que são caracterizadas pela descontinuidade do tecido cutâneo, que expõe a camada subcutânea e favorece a proliferação de microrganismos (DEMIDOVA-RICE; HAMBLIN; HERMAN, 2012; RAHIM *et al.*, 2016). A expressão de fatores de virulência pelos microrganismos presentes na pele resulta na infecção da ferida, que evolui para a disseminação microbiana e invasão dos tecidos com produção de secreção purulenta, eritema e dor (BERTESTEANU). *S. aureus* pode colonizar a pele de maneira permanente ou transiente e é parte da microbiota da pele de grande parcela da população. Entretanto, essa bactéria é causadora da maioria das infecções de pele e tecidos moles e considerada um problema de saúde pública, devido aos altos índices de resistência à metilina (KRISHNA; MILLER, 2012).

O tratamento de feridas constitui parte importante do orçamento de um serviço de saúde. Em geral, as feridas são tratadas com curativos que influenciam no custo, devido sua frequência de troca, e na qualidade de vida dos pacientes. Estes relatam consequências físicas, sociais e mentais pela presença e cuidados com as feridas (LINDHOLM; SEARLE, 2016).

Produtos de origem natural como fontes de novos antimicrobianos

Por sua grande diversidade e uso recorrente na medicina popular, os produtos naturais são alvos de interesse de pesquisadores e da indústria farmacêutica e fontes promissoras para o isolamento de novas moléculas antimicrobianas. Diversos estudos descrevem a atividade antibacteriana de produtos naturais sobre *S. aureus*, proporcionando alternativas para o desenvolvimento de novos fármacos e produtos e, dessa forma, combater a resistência microbiana. A atividade e mecanismo de ação desses compostos ainda precisam ser investigados sobre diferentes espécies de microrganismos, incluindo *S. aureus* (OKWU *et al.*, 2019; ORCHARD; VUUREN, 2017; SALEEM *et al.*, 2010). Entretanto, os maiores desafios são: buscar produto natural que apresente baixa concentração inibitória mínima (CIM), com pouca toxicidade e alta biodisponibilidade, garantindo a segurança do seu uso (UPADHYAY *et al.*, 2014).

Produtos naturais extraídos de plantas com atividade antimicrobiana sobre *S. aureus* isolados de feridas

225

Em um trabalho realizado por Anani e colaboradores (2015), o extrato etanólico de *Balanites aegyptiaca* (L.) Delile (Balanitaceae) foi testado sobre 45 isolados de *S. aureus* isolados de feridas pelo método de microdiluição em caldo. Os valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração Bactericida Mínima (CBM) variaram de 2,5 a 12,5 ug/mL e 2,5 a 50 ug/mL, respectivamente. A atividade antibacteriana foi classificada entre bactericida e bacteriostática, sendo que, para a maioria dos isolados (16) o efeito do extrato foi bactericida. Os autores relatam que a atividade antimicrobiana do extrato é resultado da presença de saponinas, terpenoides, alcaloides e compostos fenólicos.

Foi avaliado no estudo realizado por Sienkiewicz e colaboradores (2015) que o óleo de sálvia foi efetivo contra isolados de *S. aureus* (n = 27) de swabs de pacientes com infecções de feridas recorrentes e difíceis de tratar. Entre os isolados, 11 eram MRSA e 16 MSSA, porém todos eram resistentes à penicilina. As principais moléculas encontradas no óleo foram o acetato de linalil e o linalol, presentes também em outros óleos essenciais. A concentração inibitória mínima variou de 3,75

a 5,25 µL/mL.

Anani *et al.* (2016) investigaram a atividade antibacteriana, anti-inflamatória e antioxidante do extrato etanólico das folhas de *Jatropha multifida*. A atividade antimicrobiana contra 45 cepas multirresistentes de *S. aureus* isolados de feridas A CIM variou de 2,5 a 3,12 µg/mL para 15 isolados e de 6,25 a 12,5 µg/mL para 22 isolados. A composição do extrato foi majoritariamente de esteróides, flavonóides, alcalóides, saponinas e taninos.

A atividade antibacteriana de óleos extraído das sementes de *Calophyllum inophyllum* de cinco locais diferentes foi relatada por Léguillier *et al.* (2019). O estudo avaliou a atividade dos óleos sobre oito isolados de *S. aureus* de infecções de pele e a CIM encontrada variou de 0,023% a 0,066%. Além disso, os autores mostraram que o óleo promove cicatrização de feridas em modelo de cultura de células.

Produtos extraídos de plantas incorporados ou não em formulações com atividade antimicrobiana sobre *S. aureus* e atividade cicatrizante

226

Rezaei *et al.* (2015) avaliaram a atividade do extrato hidroalcolico de *Althaea officinalis* sobre *S. aureus* ATCC 25923 com CIM de 330 µg/mL. As amostras do grupo com feridas tratadas com o extrato mostraram melhor qualidade com organização regular e menor densidade inflamatória e tempo de cicatrização.

O extrato etanólico de *Bergia ammannioides* foi fracionado em duas frações com n-hexano e etil acetato e teve sua atividade antibacteriana avaliada no estudo de Ezzat, Choucry e Kandil (2016). O estudo avaliou a atividade antibacteriana sobre *S. aureus* ATCC 4175 foi realizada por disco difusão e resultou em zonas de inibição de 12, 10 e 10 mm para o extrato e as frações. O extrato foi incorporado em uma pomada em duas concentrações (5% e 10%) que mostrou atividade curativa em feridas significativamente maior do que o controle.

Bouassida *et al.* (2017) avaliaram a atividade antibacteriana do extrato etanólico de *Urtica dioica* através do método de difusão em ágar por poços e por microdiluição em caldo. A zona de inibição para *S. aureus* ATCC 25923 foi de 12 ± 0.1 e o valor de CIM foi de 5 mg/mL. Na composição do extrato, foram detectados compostos fenólicos e flavonoides O tratamento de feridas não infectadas com o extrato mostrou um menor tempo para a reepitelização da ferida comparado ao

grupo tratado com um fármaco de referência. Os resultados foram atribuídos a combinação das diferentes moléculas do extrato que demonstraram capacidade antimicrobiana e antioxidante.

Extratos metanólicos de diferentes espécies de *Aloe* demonstraram atividade antibacteriana contra *S. aureus* ATCC 12600, sendo a melhor atividade encontrada contra para o extrato de *A. purpurea* da Ilha da Reunião, localizada no território africano (1,56 mg/mL). Porém, apenas o extrato de *A. purpurea* originado nas Ilhas Maurício foi capaz de influenciar significativamente na atividade migratória e proliferativa de células HaCat (linhagem de queratinócitos), contribuindo para fechamento da área afetada em um ensaio de raspagem (LOBINE *et al.*, 2018).

Fayemi *et al.* (2018) incorporaram o extrato das folhas de Moringa em nanofibras de poliacrilonitrila que mostrou atividade antibacteriana e cicatrizante. A formulação contendo 0,5g do extrato apresentou atividade antimicrobiana *in vitro* contra *S. aureus* com zona de inibição de 12 mm. A formulação colaborou com a cicatrização de feridas, sendo a maior porcentagem de cicatrização encontrada para as feridas tratadas com a formulação.

227

O extrato metanólico da casca de *Cyrtocarpa procera* e *Bursera morelensis* teve atividade contra *S. aureus* ATCC 25923, um isolado clínico e *S. aureus* metilicina resistente no estudo de Martinez-Elizande *et al.* (2018). Os halos de inibição variaram de 7 a 9 mm e de 8 a 9,33 mm para os extratos de *C. procera* e *B. morelensis*, respectivamente. O tratamento de ferida com o extrato de *C. procera* 10% resultou em produção vasos, formação da epiderme e regeneração da derme.

O óleo extraído de *Parrotiopsis jacquemontiana* gerou halos de inibição variaram de 23,66 a 30,16mm e resultou em CIM e CBM que variaram de 32 a 128 e de 128 a 256 ug/mL, respectivamente seis cepas de referência de *S. aureus*. O teste *in vivo* demonstrou que os grupos tratados com o óleo apresentaram reepitelização acelerada e o fechamento de 75% da ferida foi observado após 15 dias de tratamento comparado com 55% de fechamento no controle negativo. A composição do óleo foi de majoritariamente compostos fenólicos, as quais foram atribuídas as atividades antimicrobianas (ALI *et al.*, 2019).

Um filme de amido com ácido hialurônico e extrato etanólico de própolis incorporados para o tratamento de feridas foi desenvolvido por Eskandarinia *et al.* (2019). Própolis é um produto resinoso de abelhas composto por diferentes

moléculas, incluindo flavonóides e ácidos fenólicos. A atividade antibacteriana foi realizada *in vitro* sobre *S. aureus* ATCC 25922 por disco difusão e a zona de inibição foi de $4,68 \pm 0.12$ mm. As feridas tratadas com o filme contendo ácido hialurônico e própolis apresentaram maior taxa de cicatrização comparado com o controle. A atividade antibacteriana da própolis também foi relatada por Khodabakhshi *et al.* (2019). Os autores realizaram o preparo de géis com diferentes concentrações de extrato aquoso de própolis (10, 20 e 30%) e avaliaram a atividade sobre *S. aureus* ATCC 25923 através de ágar difusão, resultando em zonas de inibição de 0.93 ± 0.25 , 2.08 ± 0.14 , 3.89 ± 0.31 mm para as três formulações, respectivamente. Os animais tratados com a formulação contendo 30% do extrato mostraram bom desenvolvimento da derme e menores níveis inflamatórios após 15 dias de tratamento.

O extrato etanólico de *Salvia kronenburgii* Rech. F e *Salvia euphratica* Montbret, Aucher & Rech foram utilizados para o preparo de pomadas com 0,5% e 1,0% e testadas em modelo *in vivo* de feridas não infectadas em animais diabéticos no estudo desenvolvido por Güzel *et al.* (2019). A atividade antimicrobiana foi realizada *in vitro* sobre a cepa de referência *S. aureus* ATCC 2592 pelo método de microdiluição em caldo, resultando em CIM de 125 ug/mL. As duas concentrações das formulações foram tão efetivas quanto o fármaco de referência utilizado para o fechamento das feridas e maiores níveis de reepitelização foram encontrados nos grupos tratados com as formulações após a avaliação histopatológicas (GÜZEL *et al.*, 2019).

228

Produtos extraídos de plantas incorporados ou não em formulações com atividade antimicrobiana e cicatrizante em modelos de feridas infectadas por *S. aureus*

Apesar de não apresentarem atividade antimicrobiana, um estudo demonstrou o efeito do óleo de Sacha Inchi e do óleo de coco na adesão de *S. aureus* a um explante de pele humana e a queratinócitos cultivados *in vitro*. Os óleos testados inibiram a adesão de *S. aureus*, o que colabora com a prevenção da infecção, visto que a adesão é a primeira etapa da relação parasita-hospedeiro (GONZALEZ-ASPAJO *et al.*, 2015).

Taninos obtidos do extrato etanólico de *Entada phaseoloides* (L.) Merr. Foram incorporados em uma pomada a base de vaselina e aplicado por 21 dias em modelo de feridas infectadas por *S. aureus* ATCC 25923. A determinação da CBM (1,5 mg/mL) foi feita pelo método de macrodiluição em caldo. Após 14 dias de tratamento, a taxa de cicatrização das feridas do grupo tratado atingiu 100% (SU *et al.*, 2017).

Outra técnica que pode ser utilizada é a encapsulação de compostos como realizado por Singh *et al.* (2018). O trabalho descreve a encapsulação de óleo de cravo (5%) e óleo de sândalo (10%) em membranas de dextrano e quitosana com atividade antibacteriana contra *S. aureus*. Essa estratégia de incorporação permitiu uma difusão controlada por 72h, resultando em 92,3% e 91,8% na contagem de UFC para a membrana contendo óleo de cravo e óleo de sândalo, respectivamente. No teste *in vivo*, as feridas foram curadas após 14 dias de tratamento com as membranas desenvolvidas. Ao final do tratamento de 21 dias, a análise histológica mostrou que os animais tratados com as membranas contendo os óleos de cravo e sândalo apresentavam maturação do tecido de granulação com proliferação de fibroblastos, organização e deposição adequada de colágeno e presença de folículos capilares. Além disso, confirmou-se a diminuição de formação de cicatriz e presença de infiltrado inflamatório.

O extrato etanólico *Sebastiania hispida* foi incorporado em um gel e testado sobre um modelo de ferida infectado com *S. aureus* metilicina resistente. Após 21 dias, o grupo tratado com a formulação contendo 2% do extrato apresentou a menor lesão. A formulação também foi avaliada *in vitro* pelo método de disco difusão (10 mm na concentração 2%) e microdiluição em caldo (CIM 1250 mg/L). Foram encontrados no extrato compostos fenólicos, flavonoides e triterpenos (MULLER *et al.*, 2018).

Outro extrato etanólico foi incorporado em uma formulação tópica (*Garcinia magostana* 10%) e avaliado *in vitro* e *in vivo* sobre duas cepas de referência *S. aureus* ATCC 9144 e ATCC 23235, ambas MSSA, e isolados metilicina resistente (DMST4738, DMST20651 e DMST20654). A CIM variou de 0,02 a 1,25 mg/mL e a CBM variou de 0,03 a 5 mg/mL. O tratamento das feridas infectadas por MRSA DMST 20651 com a formulação reduziu significativamente o número de colônias e,

após 10 dias de tratamento, as feridas estavam cicatrizadas (TATIYA-APHIRADEE *et al.*, 2019).

O extrato *Allium stipitatum* em diferentes concentrações (1, 2 e 5%) feito com hexano e diclorometano foram incluídos em bases de pomadas. O tratamento de feridas por queimaduras de camundongos BALB/c infectadas com MRSA demonstrou melhora na produção de colágeno e restabelecimento do epitélio. As formulações demonstraram forte atividade antimicrobiana, eliminando as células bacterianas após 72 horas do início do tratamento (KARUNANIDHI *et al.*, 2017).

Lu *et al.* (2018) avaliaram a atividade antimicrobiana do óleo de orégano contra microrganismos multirresistentes, incluindo 4 isolados de *S. aureus* e a cepa de referência MRSA USA300 (isolada de infecção de pele). A CIM variou de 0,16 a 0,32 mg/mL. Foi avaliada a evolução de feridas causadas por queimadura e infectadas com MRSA USA300. O óleo de orégano foi diluído em óleo de semente de uva em concentrações de 5 ou 10 mg/mL e resultou em diminuição de 3 log₁₀ na contagem de colônias

A aplicação tópica do óleo essencial de alecrim incorporado em nanoestruturas carreadoras compostas por lipídeos promoveu a cicatrização de feridas. Para *S. aureus* ATCC 25923, a zona de inibição foi de 10.07 ± 3.61 mm e a CIM 10.13 ± 1.67 ug/mL. No modelo de feridas infectadas *in vivo*, a aplicação da formulação reduziu a contagem bacteriana e melhorou a cicatrização comparado com o grupo controle (KHEZRI, FARAHPOUR, RAD, 2019).

Produtos naturais com atividade antimicrobiana são fruto de milhões de anos de evolução. Através da seleção natural, apresentam alta eficiência e seletividade aos alvos. Além disso, possuem intrinsecamente características físico-químicas necessárias para a penetração nas células bacterianas (WRIGHT, 2017).

CONCLUSÃO

A identificação de produtos naturais com atividade antimicrobiana baseia-se em métodos de cultivo *in vitro* e não há consenso quanto aos valores de referência para os métodos de disco-difusão e microdiluição em caldo devido à grande diversidade de combinações de moléculas encontradas nos diferentes produtos naturais. O estudo da atividade antibacteriana de produtos naturais deve ser

comparado com os controles de crescimento e pode ser utilizado o fármaco de referência para o microrganismo de estudo. Além disso, os métodos de disco-difusão e microdiluição em caldo são apenas a triagem inicial desses estudos, sendo necessárias diferentes técnicas para comprovar sua eficácia *in vitro*. Uma alternativa é o isolamento das moléculas do produto natural e avaliação da sua atividade antimicrobiana isoladamente. Isso contribui com a diminuição das concentrações utilizadas caso seja identificada a molécula ativa. Porém, em alguns casos, as moléculas presentes nos produtos naturais agem de maneira sinérgica e isolá-las pode levar a ausência da atividade antimicrobiana.

Compreender como as plantas utilizam sua rica composição química para se defender, forneceria uma enorme gama de compostos com diferentes atividades farmacológicas. Este estudo mostrou diversos produtos de origem natural extraído de plantas com atividade *in vitro* e *in vivo* contra *S. aureus*, demonstrando o enorme potencial de desenvolvimento de antimicrobianos a partir de produtos extraídos de plantas.

231

REFERÊNCIAS

- ALIA, S.; KHANA, M. R.; BATOOLA, R.; MARYAMA, S.; MAJID, M. Wound healing potential of oil extracted from *Parrotiopsis jacquemontiana* (Decne) Rehder. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 236, 354–365, 2019.
- ANANI, K.; ADJRAH, Y.; AMEYAPOH, Y.; KAROU, S. D.; AGBONON, A.; DE SOUZA, C.; GBEASSOR, M. Effects of hydroethanolic extracts of *Balanites aegyptiaca* (L.) Delile (Balanitaceae) on some resistant pathogens bacteria isolated from wounds. **Journal of Ethnopharmacology**. v. 164, p. 16–21, 2015.
- ANANI, K.; ADJRAH, Y.; AMÉYAPOH, Y.; KAROU, S. D.; AGBONON, A.; DE SOUZA, C.; GBEASSOR, M. Antimicrobial, Anti-inflammatory and Antioxidant Activities of *Jatropha multifida* L. (Euphorbiaceae). **Pharmacognosy Research**. v. 8, n. 2, 2016.
- ARIAS, C. A.; REYES, J.; CARVAJAL, L. P.; RINCON, S.; DIAZ, L.; PANESSO, D.; IBARRA, G.; RIOS, R.; MUNITA, J. M.; SALLES, M. J.; ALVAREZ-MORENO, C.; LABARCA, J.; GARCIA, C.; LUNA, C. M.; MEJIA-VILLATORO, C.; ZURITA, J.; GUZMAN-BLANCO, M.; RODRIGUEZ-NORIEGA, E.; NARECHANIA, A.; ROJAS, L. J.; PLANET, P. J.; WEINSTOCK, G. M.; GOTUZZO, E.; SEAS, C. A Prospective Cohort Multicenter Study of Molecular Epidemiology and Phylogenomics of *Staphylococcus aureus* Bacteremia in Nine Latin American Countries. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. v. 61, n. 10, p. e00816-17, 2017.
- BARTLEY, J. First case of VRSA identified in Michigan. **Infection Control &**

Hospital Epidemiology. v. 23, n. 8, p. 480, 2002.

BELKAID, Y.; TAMOUTOUNOUR, S. The influence of skin microorganisms on cutaneous immunity. **Nature Reviews Immunology**, v. 16, p. 353-366, 2016.

BERTESTEANU, S.; TRIARIDIS, S.; STANKOVIC, M.; LAZAR, V.; CHIFIRIUC, M. C.; VLAD, M.; GRIGORE, R. Polymicrobial wound infections: Pathophysiology and current therapeutic approaches. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 463, p. 119-126, 2014.

BOUASSIDA, K. Z.; BARDAA, S.; KHIMIRI, M.; REBAII, T.; TOUNSI, S.; JLAIEL, L.; TRIGUI, M. Exploring the *Urtica dioica* Leaves Hemostatic and Wound-Healing Potential. **BioMed Research International**. v. 2017, 1047523, 2017.

BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. **Nature Reviews Microbiology**. v. 16, n. 3, p. 143-155, 2018.

DA SILVA, T. E.; MORGUETTE, A. E. B.; BORIN, F. Y. Y.; BERTÃO, A. M. S.; VIVAN, R. H. F. Colonization by *Staphylococcus aureus* in the nasal mucosa in elderly of the Lar Maria Tereza Vieira in Londrina. **Revista Terra & Cultura**. v. 35, n. 68, p. 78 – 85, 2019.

DEMIDOVA-RICE, T. N.; HAMBLIN, M. R.; HERMAN, I. M. Acute and Impaired Wound Healing: Pathophysiology and Current Methods for Drug Delivery, Part 1: Normal and Chronic Wounds: Biology, Causes, and Approaches to Care. **Advances in Skin & Wound Care**, v. 25, n. 7, p. 304-314, 2012.

232

ESKANDARINIA, A.; KEFAYAT, A.; RAFIENIA, M.; AGHEB, M.; NAVID, S.; EBRAHIMPOUR, K. Cornstarch-based wound dressing incorporated with hyaluronic acid and propolis: In vitro and in vivo studies. **Carbohydrate Polymers**. v. 216, p. 25–35, 2019.

EZZAT, S. M.; CHOUCRY, M. A.; KANDIL, Z. A. Antibacterial, antioxidant, and topical anti-inflammatory activities of *Bergia ammannioides*: A wound-healing plant. **Pharmaceutical Biology**. v. 54, n. 2, p. 215–224, 2016.

FAYEMI, O. E.; EKENNIA, A. C.; KATATA-SERU, L.; EBOKAIWE, A. P.; IJOMONE, O. M.; ONWUDIWE, D. C.; EBENSO, E. E. Antimicrobial and Wound Healing Properties of Polyacrylonitrile-Moringa Extract Nanofibers. **ACS Omega** v. 3, p. 4791–4797, 2018.

FIGUEIREDO, A. M. S.; FERREIRA, F. A. The multifaceted resources and microevolution of the successful human and animal pathogen methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 109, p. 265–278, 2014.

GONZALEZ-ASPAJO, G.; BELKHELFA, H.; HADDIOUI-HBABI, L.; BOURDY, G.; DEHARO, E. Sacha Inchi Oil (*Plukenetia volubilis* L.), effect on adherence of *Staphylococcus aureus* to human skin explant and keratinocytes in vitro. **Journal of**

Ethnopharmacology. v. 171, p. 330–334, 2015.

GÜZEL, S.; ÖZAY, Y.; KUMAS, M.; UZUN, C.; ÖZKORKMAZ, E. G.; YILDIRIM, Z.; ÜLGER, M.; GÜLER, G.; ÇELİK, A.; ÇAMLICA, Y.; KAHRAMAN, A. Wound healing properties, antimicrobial and antioxidante activities of *Salvia kronenburgii* Rech. F. and *Salvia euphratica* Montbret, Aucher & Rech f. var. *euphratica* on excision and incision wound model in diabetic rats. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 1260-1276, 2019.

HARKINS, C. P.; PICHON, B.; DOUMITH, M.; PARKHILL, J.; WESTH, H.; TOMASZ, A.; DE LENCASTRE, H.; BENTLEY, S. D.; KEARNS, A. M.; HOLDEN, M. T. G. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. **Genome Biology**. v. 18, n. 1, p. 130, 2017.

HIRAMATSU, K.; HANAOKI, H.; INO, T.; YABUTA, K.; OGURI, T. TENOVER, F. C. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* clinical strain with reduced vancomycin susceptibility. **Journal of Antimicrobial and Chemotherapy**. v. 40, p. 135-136, 1997.

HIRAMATSU, K.; KAYAYAMA, Y.; MATSUO, M.; AIBA, Y.; SAITO, M.; HISHINUMA, T.; IWAMOTO, A. Vancomycin-intermediate resistance in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**. v. 2, p. 213-224, 2014.

HURLOW, J.; COUCH, K.; LAFORET, K.; BOLTON, L.; METCALF, D.; Bowler, P. Clinical Biofilms: A Challenging Frontier in Wound Care. **Advances in Wound Care**, v. 4, n. 5, p. 295-301, 2015.

JAHROMI, M. A. M.; ZANGABAD, P. S.; BASRI, S. M. M.; ZANGABAD, K. S.; GHAMARYPOUR, A.; AREF, A. R.; KARIMI, M.; HAMBLIN, M. R. Nanomedicine and advanced technologies for burns: Preventing infection and facilitating wound healing. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 123, p. 33-64, 2018.

JORGENSEN, J. H.; PFALLER, M. A. *Staphylococcus*; *Micrococcus*; and Other Catalase-positive cocci that Grow Aerobically. In: **Manual of Clinical Microbiology**; 11th edition; ASM Press; Washington; D. C.; USA, v. 1, p. 354 – 382, 2015.

KARUNANIDHI, A.; GHAZNAVI-RAD, E.; NATHAN, J. J.; ABBA, Y.; VAN BELKUM, A.; NEELA, V. *Allium stipitatum* Extract Exhibits In Vivo Antibacterial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Accelerates Burn Wound Healing in a Full-Thickness Murine Burn Model. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**. v. 2017, 1914732, p. 1-13, 2017.

KHEZRI, K.; FARAHPOUR, M. R.; RAD, S. M. Accelerated infected wound healing by topical application of encapsulated Rosemary essential oil into nanostructured lipid carriers. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**. v. 47, n. 1, p. 980-988, 2019.

KHODABAKHSHI, D.; ESKANDARINIA, D.; KEFAYAT, A.; RAFIENIA, M.; NAVID, S.; KARBASI, S.; MOSHTAGHIAN, J. In vitro and in vivo performance of a propolis-

coated polyurethane wound dressing with high porosity and antibacterial efficacy. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, v. 178, p. 177–184, 2019.

KRISHNA, S.; MILLER, L. S. Innate and adaptive immune responses against *Staphylococcus aureus* skin infections. **Seminars in Immunopathology**, v. 34, p. 261–280, 2012.

LEE, A. S.; DE LENCASTRE, H.; GARAU, J.; KLUYTMANS, J.; MALHOTRA-KUMAR, S.; PESCHEL, A.; HARBARTH, S. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 4, n. 18033, p. 1-23, 2018.

LÉGUILLIER, T.; LECSÖ-BORNET, M.; LÉMUS, C.; ROUSSEAU-RALLIARD, D.; LÉBOUVIER, N.; HNAWIA, E.; NOUR, M.; AALBERSBERG, W.; GHAZI, K.; RAHARIVELOMANANA, P.; RAT, P. The Wound Healing and Antibacterial Activity of Five Ethnomedical *Calophyllum inophyllum* Oils: An Alternative Therapeutic Strategy to Treat Infected Wounds. **PLoS ONE**, v. 10, n. 9, p. e0138602, 2019.

LINDHOLM, C.; SEARLE, R. Wound management for the 21st century: combining effectiveness and efficiency. **International Wound Journal**, v. 13, p. 5-15, 2016.

LOBINE, D.; CUMMINS, I.; GOVINDEN-SOULANGEA, J.; RANGHOO-SANMUKHIYA, M.; LINDSEY, K.; CHAZOT, P. L.; AMBLER, C. A.; GRELLSCHEID, S.; SHARPLES, G.; LALL, N.; LAMBRECHTSC, I. A.; LAVERGNED, C.; HOWESE, M-J. R. Medicinal Mascarene Aloes: An audit of their phytotherapeutic potential. **Fitoterapia**, v. 124, p. 120-126, 2018.

234

LU, M.; DAI, T.; MURRAY, C. K.; WU, M. X. Bactericidal Property of Oregano Oil Against Multidrug-Resistant Clinical Isolates. **Frontiers in Microbiology**, v. 9, p. 2329, 2018.

MALACHOWA, N.; DELEO, F. R. Mobile genetic elements of *Staphylococcus aureus*. **Cellular and Molecular Life Science**, v. 67, p. 3057–3071, 2010.

MARTINEZ-ELIZALDE, K. S.; RODRIGUEZ-MONROY, M. A.; FLORES, C. M.; HERNANDEZ-PORTILLA, L. B.; BARBOSA-CABRERA, E. B.; CANALES-MARTINEZ, M. M. Comparison of Biological Properties of Two Medicinal Extracts of the Tehuacan-Cuicatlan Valley. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2018, 4918090, 2018.

MIHAI, M. M.; PREDA, M.; LUNGU, I.; GESTAL, M. C.; POPA, M. I.; HOLBAN, A. M. Nanocoatings for Chronic Wound Repair—Modulation of Microbial Colonization and Biofilm Formation. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 19, p. 1-20, 2018.

MULLER, J. A. I.; MATIAS, R.; GUILHERMINO, J. F.; MOREIRA, D. L.; DOS SANTOS, K. S.; FERMIANO, M. H.; SILVA, B. A. K.; DOURADO, D. M. The effect of *Sebastiania hispida* gel on wound model infected by methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 105, p. 1311-1317, 2018.

OKWU, M. U.; OLLEY, M.; AKPOKA, A. O.; IZEVBUWA, O. E. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and anti-MRSA activities of extracts of some medicinal plants: A brief review. **AIMS Microbiology**, v. 5, n. 2, p. 117-137, 2019.

ORCHARD, A.; VAN VUUREN, S. Commercial Essential Oils as Potential Antimicrobials to Treat Skin Diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2017, p. 1-92, 2017.

PEREIRA, R. F.; BÁRTOLO, P. J. Traditional Therapies for Skin Wound Healing. **Advances in Wound Care**, v. 5, n. 5, p. 208-229, 2016.

RAHIM, K.; SALEHA, S.; ZHU, X.; HUO, L.; BASIT, A.; FRANCO, O. L. Bacterial Contribution in Chronicity of Wounds. **Microbial Ecology**, v. 73, n. 3, p. 710-721, 2017.

REZAEI, M.; DADGAR, Z.; NOORI-ZADEH, A.; MESBAH-NAMIN, S. A.; PAKZAD, I.; DAVODIAN, E. Evaluation of the antibacterial activity of the *Althaea officinalis* L. leaf extract and its wound healing potency in the rat model of excision wound creation. **Asian Journal of Pharmaceutics**, v. 5, n. 2, 2015.

SALEEM, M.; NAZIR, M.; ALI, M. S.; HUSSAIN, H.; LEE, Y. S.; RIAZ, N.; JABBAR, A. Antimicrobial natural products: an update on future antibiotic drug candidates. **Natural Product Reports**, v. 27, p. 238-254, 2010.

235

SIDHU, M. S.; HEIR, E.; LEEGAARD, T.; WIGER, K.; HOLCK, A. Frequency of disinfectant resistance genes and genetic linkage with beta- lactamase transposon Tn552 among clinical staphylococci. **Antimicrobial Agents Chemotherapy**, v. 46, p. 2797-2803, 2002.

SIENKIEWICZ, M.; GŁOWACKA, A.; POZNAŃSKA-KUROWSKA, K.; KASZUBA, A.; URBANIAK, A.; KOWALCZYK, E. The effect of clary sage oil on staphylococci responsible for wound infections. **Postepy Dermatologii i Alergologii**, v. XXXII, n. 1, p. 21-26, 2015.

SILVEIRA, M.; DA CUNHA, M. L. R. S.; DE SOUZA, C. S. M.; CORREA, A. A. F.; FORTALEZA, C. M. C. B. Nasal colonization with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* among elderly living in nursing homes in Brazil: risk factors and molecular epidemiology. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 17, n. 1, p. 18, 2018.

SINGH, S.; GUPTA, A.; SHARMA, D.; GUPTA, B. Dextran based herbal nanobiocomposite membranes for scar free wound healing. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 113, p. 227-239, 2018.

STEFANI, S.; CHUNG, D. R.; LINDSAY, J. A.; FRIEDRICH, A. W.; KEARNS, A. M.; WESTH, H.; MACKENZIE, F. M. Meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): global epidemiology and harmonisation of typing methods. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 39, p. 273-282, 2012.

SU, X.; LIU, X.; WANG, S.; LI, B.; PAN, T.; LIU, D.; WANG, F.; DIAO, Y.; LI, K. Wound-healing promoting effect of total tannins from *Entada phaseoloides* (L.) Merr. in rats. **Burns**, v. 43, p. 830-838, 2017.

TACCONELLI, E.; CARRARA, E.; SAVOLDI, A.; HARBARTH, S.; MENDELSON, M.; MONNET, D. L.; PULCINI, C.; KAHLMETER, G.; KLUYTMANS, J.; CARMELI, Y.; OUELLETTE, M.; OUTTERSON, K.; PATEL, J.; CAVALERI, M.; COX, E. M.; HOUCHEMS, C. R.; GRAYSON, M. L.; HANSEN, P.; SINGH, N.; THEURETZBACHER, U.; MAGRINI, N. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. **Lancet Infectious Diseases**, v. 18, n. 3, p. 318-327, 2018.

TATIYA-APHIRADEE, N.; CHATUPHONPRASERTA, W.; JARUKAMJORN, K. Anti-inflammatory effect of *Garcinia mangostana* Linn. pericarp extract in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*-induced superficial skin infection in mice. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 111, p. 705–713, 2019.

TURNER, N. A.; SHARMA-KUINKEL, B. K.; MASKARINEC, S. A.; EICHENBERGER, E. M.; SHAH, P. P.; CARUGATI, M.; HOLLAND, T. L.; FOWLER, V. G. JR. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 203-218, 2019.

UPADHYAY, A.; UPADHYAYA, I.; KOLLANOOR-JOHN, A. Combating Pathogenic Microorganisms Using Plant-Derived Antimicrobials : A Minireview of the Mechanistic Basis. **BioMed Research International**, v. 2014, p. 1–18, 2014.

236

WRIGHT, G. Opportunities for natural products in 21st century antibiotic discovery. **Natural Products Reports**, v. 34, p. 694-701, 2017.