

CAPÍTULO 1

PRODUTOS NATURAIS COM ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA: UMA REVISÃO DE LITERATURA



<https://doi.org/10.22533/at.ed.619122502011>

Data de aceite: 27/12/2024

José Lima Pereira Filho

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/4955435246097894>

Aleania Polassa Almeida Pereira

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/7343220056339423>

Gabriel Santana Crispim

Universidade Federal do Amazonas—UFAM
<http://lattes.cnpq.br/2060831704828265>

Israel Viegas Moreira

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/5311004291239956>

Viviane da Silva Sousa Almeida

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/4176158030267020>

Pâmela Gomes Santos

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/7818949201806939>

Carla Milena Amorim Sá

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/8467647592425094>

Isaias Moreira de Figueiredo

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/0352882493108711>

Omildo Dutra da Costa Júnior

Centro Universitário Santa Terezinha—

CEST

<http://lattes.cnpq.br/2773505103920987>

Mércia Maria Costa de Carvalho

Centro Universitário Santa Terezinha—
CEST
<http://lattes.cnpq.br/3679939830498617>

Rivaldo Lira Filho

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/8881337930386304>

Roseane Lustosa de Santana Lira

Universidade Federal do Maranhão—UFMA
<http://lattes.cnpq.br/4972570793699348>

RESUMO: A tuberculose, causada pelo *Mycobacterium tuberculosis*, é um dos principais problemas de saúde pública em todo o mundo, uma vez que está associada a elevados índices de morbidade e mortalidade. Além disso, as infecções por micobactérias não tuberculosas, como *M. smegmatis*, representam uma preocupação crescente, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Diante do desafio do aumento da resistência aos tratamentos convencionais, a busca por novos agentes antimicobacterianos de origem natural surge como uma alternativa promissora para o tratamento dessas infecções. A triagem de plantas medicinais consiste em uma das alternativas atualmente

empregadas na busca por novos compostos capazes de vencer os mecanismos de resistência antimicrobiana. Sendo assim, este trabalho teve como objetivo a realização de uma revisão sobre a atividade antimicobacteriana de produtos naturais. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura nas bases de dados *Scientific Direct*, *Scopus* e *PubMed*, com a adoção dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS): “*Mycobacterium*”; “Micobactérias não Tuberculosas”; “Produtos naturais”; “Antimicobacterianos”. Foram selecionados estudos publicados entre 2008 a 2024. Os resultados indicam que compostos fenólicos extraídos de plantas medicinais, incluindo flavonoides (luteolina, naringenina, quercetina-3-O-glucosídeo, isoorientina, orientina e hesperidina) e ácidos fenólicos (ácido caféico, ácido rosmariníco e ácido artemisínico), representam moléculas com atividade promissora contra *M. tuberculosis* e espécies de micobactérias não tuberculosas, especialmente *M. smegmatis*. Estes achados reforçam a importância de investir em pesquisas sobre produtos naturais como fontes alternativas de novos agentes antimicrobianos. Além disso, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em compostos de origem natural pode contribuir significativamente para reduzir o problema global da resistência aos antibióticos e para a melhoria da saúde pública.

PALAVRAS-CHAVE: Tuberculose; Infecções pulmonares; Plantas medicinais; Compostos naturais.

NATURAL PRODUCTS WITH ANTI-MYCOBACTERIAL ACTIVITY: A LITERATURE REVIEW

ABSTRACT: Tuberculosis, caused by *Mycobacterium tuberculosis*, is a major public health problem worldwide, as it is associated with high rates of morbidity and mortality. In addition, infections by non-tuberculous mycobacteria, such as *M. smegmatis*, represent a growing concern, especially in immunocompromised individuals. Faced with the challenge of increasing resistance to conventional treatments, the search for new antimycobacterial agents of natural origin emerges as a promising alternative for the treatment of these infections. The screening of medicinal plants is one of the alternatives currently employed in the search for new compounds capable of overcoming antimicrobial resistance mechanisms. Therefore, this study aimed to conduct a review on the antimycobacterial activity of natural products. For this purpose, an integrative literature review was carried out in the *Scientific Direct*, *Scopus* and *PubMed* databases, adopting the Health Sciences Descriptors (DeCS): “*Mycobacterium*”; “Non-tuberculous mycobacteria”; “Natural products”; “Antimycobacterials”. Studies published between 2008 and 2024 were selected. The results indicate that phenolic compounds extracted from medicinal plants, including flavonoids (luteolin, naringenin, quercetin-3-O-glucoside, isoorientin, orientin and hesperidin) and phenolic acids (caffeoic acid, rosmarinic acid and artemisinic acid), represent molecules with promising activity against *M. tuberculosis* and non-tuberculous mycobacterial species, especially *M. smegmatis*. These findings reinforce the importance of investing in research on natural products as alternative sources of new antimicrobial agents. In addition, the development of therapeutic strategies based on compounds of natural origin can significantly contribute to reducing the global problem of antibiotic resistance and improving public health.

KEYWORDS: Tuberculosis; Lung infections; Medicinal plants; Natural compounds.

INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença pulmonar altamente infecciosa e mortal causada pela espécie *Mycobacterium tuberculosis*. Em todo o mundo, a prevalência da tuberculose é muito alta, sendo que quase um terço dos países do mundo são afetados pelo *M. tuberculosis* (Veeramuthu *et al.*, 2024). Globalmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 10,6 milhões de novos casos foram relatados em 2022. Infelizmente, cerca de 1 milhão e 300 mil mortes causadas por esta doença foram registradas neste período, tornando a tuberculose uma das principais causas de mortalidade no mundo (Moyo *et al.*, 2024).

Entre as principais razões pelas crescentes mortes a nível mundial, deve-se ao surgimento de linhagens de *M. tuberculosis* resistentes ao tratamento disponível na terapêutica. Em 2022, houve 410.000 casos incidentes de tuberculose multirresistente e resistente à rifampicina. A tuberculose resistente a medicamentos é frequentemente desafiadora de curar, exigindo um período prolongado e ainda tendo baixas taxas de sucesso do tratamento (Moyo *et al.*, 2024). O surgimento da tuberculose multirresistente deve-se principalmente ao uso inadequado de medicamentos anti-tuberculose de primeira linha, e o aumento da prevalência dessas cepas se tornou um grande obstáculo no tratamento da tuberculose e um fardo financeiro para o setor da saúde. Como resultado, há uma necessidade urgente de novos medicamentos anti-tuberculose econômicos, com diferentes mecanismos de ação e menos oportunidade de desenvolver resistência (Torres *et al.*, 2023).

Além da espécie de *M. tuberculosis*, as micobactérias não tuberculosas estão presentes em uma ampla diversidade de superfícies, e sua incidência em humanos está aumentando significativamente em todo o mundo. Deve-se mencionar que o progresso no tratamento deste tipo de micobactéria tem sido lento devido ao alto número de espécies e suas semelhanças clínicas, bem como à baixa suscetibilidade aos antibióticos disponíveis, o que dificulta o diagnóstico correto e o tratamento subsequente (Torres *et al.*, 2023). As micobactérias não tuberculosas representam uma ameaça comparável devido à sua capacidade de atuar como patógenos oportunistas e colonizar tecidos pulmonares, onde exibem a capacidade de desenvolver biofilmes com maior tolerância ao tratamento antimicrobiano em comparação com micobactérias planctônicas (Padilla *et al.*, 2023). A infecção humana é causada principalmente pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) de crescimento lento, que agora inclui as subespécies *MAC silvaticum*, *hominissuis* e *paratuberculosis*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium chimaera*, *Mycobacterium columbiense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium bouchedurhonense* e *Mycobacterium ituriense*. Outras micobactérias não tuberculosas comuns isoladas de amostras humanas incluem *Mycobacterium xenopi*, complexo *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii* e o grupo *Mycobacterium abscessus* de crescimento rápido, que foram recentemente agrupados como um clado separado denominado *Mycobacteriodes abscessus* com base em características filogenéticas (Ratnatunga *et al.*, 2020).

Para superar o perigo da tuberculose e outras infecções pulmonares, é necessário criar medicamentos de origem natural com menos efeitos colaterais e que possam vencer a resistência apresentada por micobactérias. Produtos naturais de fontes vegetais são muito úteis e desempenham um papel crucial no desenvolvimento de novos agentes antimicobacterianos, uma vez que fornecem moléculas bioativas com atividade significativa e diversidade estrutural. Diversos metabólitos secundários isolados de plantas medicinais tradicionais foram explorados por suas propriedades biológicas contra patógenos, incluindo espécies de *Mycobacterium* (Oloya *et al.*, 2021; Veeramuthu *et al.*, 2024).

Diante desse cenário, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a atividade antimicobacteriana de produtos naturais contra *M. tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo descritivo e exploratório de aspecto qualitativo em que foi elaborado por meio de uma revisão integrativa de literatura, que permite a identificação, síntese e a realização de uma análise ampliada da literatura acerca de uma temática específica. Este tipo de revisão visa a construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisas, assim como reflexões sobre a realização de futuros estudos. O propósito inicial deste método de pesquisa é obter um profundo entendimento de um determinado fenômeno baseando-se em estudos anteriores (Pereira Filho *et al.*, 2022).

Os trabalhos selecionados para a realização da revisão integrativa foram aqueles publicados no período entre Janeiro de 2008 a Dezembro de 2024. Este estudo foi realizado através da busca e leitura de artigos científicos publicados nos bancos de dados *Scientific Direct*, *Scopus* e *PubMed* (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos). Foram incluídos os trabalhos publicados com a temática abordada no idioma inglês, disponibilizados na íntegra, em meio digital. Não foram incluídos os trabalhos publicados em outras bases de dados e revisões integrativas de literatura.

Os dados foram coletados, utilizando os seguintes descritores (DeCS): “*Mycobacterium*”; “Micobactérias não Tuberculosas”; “Produtos naturais” e “Antimicobacterianos”. A partir da combinação dos descritores, utilizando os operadores booleanos (AND e OR), foi possível realizar a seleção dos artigos publicados nas bases de dados *Scientific Direct*, *Scopus* e *PubMed*. Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos para a confirmação dos critérios de inclusão e não inclusão. Por fim, os dados analisados foram extraídos e organizados em Tabela no Programa Microsoft Word® 2016. Os resultados foram analisados e discutidos confrontando a literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

De acordo com o levantamento dos estudos, selecionou-se dezesseis trabalhos desenvolvidos entre os anos de 2008 a 2024 que avaliaram a atividade antimicobacteriana de compostos bioativos isolados de plantas medicinais contra linhagens padrão e clínicas multirresistentes de *M. tuberculosis* (Tabela 1) e micobactérias não tuberculosas (Tabela 2). De acordo com a Tabela 1, quando avaliamos a atividade antimicobacteriana dos compostos isolados das espécies vegetais em estudos, observamos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra a espécie *M. tuberculosis*, em uma faixa de CIM variando de 4 a 500 µg/mL. Contra as linhagens não tuberculosas os valores de CIM variaram de 2 a 500 µg/mL (Tabela 2).

No estudo desenvolvido por Dey, Ray e Hazra (2013), estes autores verificaram que a emodina, uma antraquinona extraída da espécie *Ventilago madraspatana* Gaertn., possui amplo espectro de atividade contra diferentes espécies de *Mycobacterium*, sendo estas *M. tuberculosis*, *M. chelonei*, *M. fortuitum*, com valores de CIM variando de 4 a 32 µg/mL e Concentração Bactericida Mínima (CBM) entre 8 a 128 µg/mL. Em outro estudo desenvolvido por Lee *et al.* (2010) também foi demonstrada a atividade antibacteriana da emodina contra diferentes linhagens bactérias Gram-positivas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) ATCC 33591, com valores de CIM de 25 µg/mL.

Nos últimos anos, o aumento da resistência de espécies de *Mycobacterium* tem gerado preocupação para a OMS, uma vez que está associado a elevados níveis de morbidade e mortalidade em todo o mundo, principalmente em países subdesenvolvidos, como o Brasil (Moyo *et al.*, 2024). Oloya *et al.* (2021) verificaram recentemente a atividade de compostos isolados (lupeol, sesamina, fagaramida, marmesinina e hesperidina) a partir da casca do caule *Zanthoxylum leprieurii* Guill. & Perr., contra *M. tuberculosis*, com valores de CIM entre 6 a 98 µg/mL. Ainda em relação a espécie *Z. leprieurii*, Bunalema *et al.* (2017) identificaram a presença dos alcaloides 2-hidroxi-1,3-dimetoxi-10-metil-9-acridona e 3-hidroxi-1, 5,6-trimetoxi-9-acridona na casca do caule. Foi demonstrada a atividade antimicobacteriana com valor de CIM entre 1,5 e 5,1 µg/mL para as linhagens sensíveis de *M. tuberculosis* e 5,9 e 4,1 µg/mL para as linhagens resistentes à rifampicina, respectivamente.

Além desses autores, Jesus *et al.* (2022) comprovaram a atividade de flavonoides C-glicosilados (isoorientina e orientina) contra essa mesma espécie, com valor de CIM entre 23,3 a 54,5 µg/mL. Sabe-se que os flavonoides podem inibir o crescimento de micobactérias através de diferentes mecanismos subjacentes, incluindo a inibição da formação da parede celular, formação de biofilme, síntese de DNA e sistemas de bombeamento mediados por efluxo (Mickymaray *et al.*, 2020).

Conforme exposto na Figura 1, observa-se alguns dos compostos isolados a partir de plantas medicinais com atividade antimicobacteriana reportada nesta revisão.

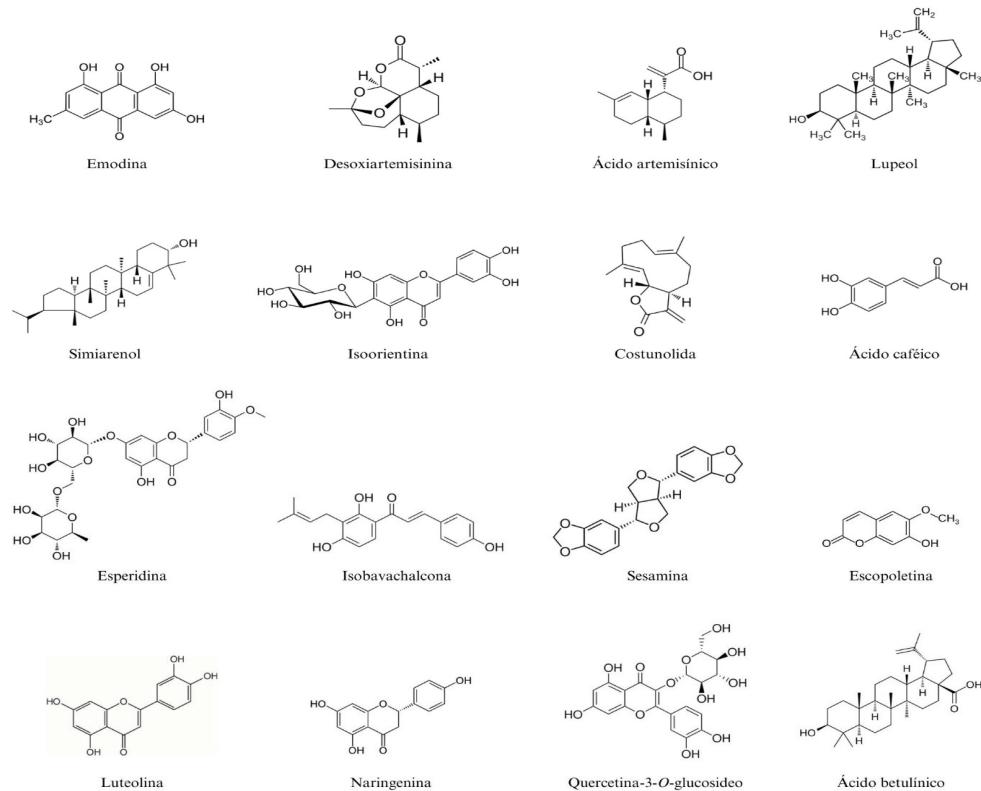


Figura 1 – Compostos extraídos de plantas medicinais com atividade antimicobacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas.

Outra classe de compostos fenólicos bastante conhecida por suas propriedades antimicrobianas são as cumarinas. A escopoletina (6-metoxi-7-hidroxicumarina) é um composto cumarínico com propriedades antibacterianas e antifúngicas que foi isolado de várias espécies de plantas (Gnonlonfin; Sanni; Brimer, 2012). No trabalho desenvolvido por Marealle *et al.* (2023), verificou-se que a escopoletina foi capaz de inibir linhagem de *M. tuberculosis* em uma CIM de 156 a 312.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Outros autores como Torres *et al.* (2023) e Duraipandian *et al.* (2024) obtiveram CIMs de 16, 125 e 500 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para os compostos costunolida, ácido caféico, e ácido rosmarínico, respectivamente.

Planta	Família	Composto	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	Referência
<i>Ficus nervosa</i>	Moraceae	Naringenina	2.8	Chen <i>et al.</i> (2010)
<i>Ventilago madraspatana</i>	Rhamnaceae	Emodina	4-32	Dey; Ray; Hazra (2013)
<i>Zanthoxylum leprieuri</i>	Rutaceae	2-hidroxi-1,3-dimetoxi-10-metil-9-acridona 3-hidroxi-1, 5,6-trimetoxi-9-acridona	1.5-5.1	Bunalema <i>et al.</i> (2017)
<i>Syzygium guineense</i>	Myrtaceae	Ácido betulínico	600	Oladosu <i>et al.</i> (2017)
<i>Piper corcovadensis</i>	Piperaceae	Piperovatina	0.48-7.80	Fernandez <i>et al.</i> (2019)
<i>Zanthoxylum leprieuri</i>	Rutaceae	Lupeol Sesamina Fagaramida Marmesinina Hesperidina	6-98	Oloya <i>et al.</i> (2021)
<i>Vitex polygama</i>	Lamiaceae	Isoorientina Orientina	23.3-54.5	Jesus <i>et al.</i> (2022)
<i>Hymenodictyon floribundum</i>	Rubiaceae	Escopoletina	156-312.5	Marealle <i>et al.</i> (2023)
<i>Hedeoma drummondii</i>	Lamiaceae	Ácido caféico Ácido rosmarínico	125-500	Torres <i>et al.</i> (2023)
<i>Costus speciosus</i>	Costaceae	Costunolida	16	Duraipandiany <i>et al.</i> (2024)
<i>Plumbago zeylanica</i>	Plumbaginaceae	Plumbagina	16-32	Veeramuthu <i>et al.</i> (2024)
<i>Aegle marmelos</i>	Rutaceae	Lupeol	32	Veeramuthu <i>et al.</i> (2024)

Tabela 1 – Atividade antimicobacteriana de compostos extraídos de plantas medicinais contra *Mycobacterium tuberculosis*.

CIM: Concentração inibitória mínima.

A incidência e o número de mortes por doenças micobacterianas não tuberculosas têm aumentado constantemente em todo o mundo (Ratnatunga *et al.*, 2020). Estes microrganismos atuam comumente infectando crianças e adultos aparentemente imunocompetentes em taxas crescentes por meio de infecção pulmonar. No estudo desenvolvido por Bhowmick *et al.* (2020) verificou-se que os compostos desoxiartemisinina e ácido artemisínico foram capazes de inibir o crescimento de *M. smegmatis* na concentração de 500 $\mu\text{g/mL}$. Recentemente, Cao *et al.* (2024) extraíram da espécie *Psoralea corylifolia* L., a chalcona conhecida como isobavachalcona e comprovaram sua excelente atividade contra diferentes linhagens de *M. abscessos* com CIMs variando entre 2 a 16 $\mu\text{g/mL}$.

Planta	Família	Composto	Microrganismo	CIM (µg/mL)	Referência
<i>Brassica oleracea</i>	Brassicaceae	Luteolina	<i>M. smegmatis</i>	32	Lechner <i>et al.</i> (2008)
<i>Ventilago madraspatana</i>	Rhamnaceae	Emodina	<i>M. chelonei</i> <i>M. fortuitum</i>	4-32	Dey; Ray; Hazra (2013)
<i>Euphorbia paralias</i>	Euphorbiaceae	Quercetina-3-O-glucosídeo	<i>M. smegmatis</i> <i>M. chelonei</i>	3.13	Safwat <i>et al.</i> (2018)
<i>Artemisia annua</i>	Asteraceae	Ácido artemisínico Desoxiartemisinina	<i>M. smegmatis</i>	500	Bhowmick <i>et al.</i> (2020)
<i>Cissampelos mucronata</i>	Menispermaceae	Simiarenol	<i>M. smegmatis</i>	250	Akande <i>et al.</i> (2022)
<i>Psoralea corylifolia</i>	Fabaceae	Isobavachalcona	<i>M. abscessos</i>	2-16	Cao <i>et al.</i> (2024)

Tabela 2 – Atividade antimicobacteriana de compostos extraídos de plantas medicinais contra micobactérias não tuberculosas.

CIM: Concentração inibitória mínima.

Akande *et al.* (2022) avaliaram a atividade antimicobacteriana do triterpenoide simiarenol extraído de *Cissampelos mucronata* A. Rich, e demonstraram que este composto foi capaz de inibir a linhagem de *M. smegmatis* na concentração de 250 µg/mL. Corroborando com estes achados, no estudo desenvolvido por Ochoa *et al.* (2015), vinte e cinco constituintes de óleos essenciais, incluindo triterpenos, foram ativos contra outras espécies de *M. tuberculosis* e *M. bovis*. Carvacrol e timol foram os terpenos mais ativos, com valores de CIM de 2.02 e 0.78 mg/L, respectivamente. De forma semelhante, também foi relatada atividade antimicobacteriana promissora de terpenoides contra a espécie *M. tuberculosis*, sendo o lupeol o principal representante (Oloya *et al.*, 2021; Veeramuthu *et al.*, 2024). Segundo Alibi; Crespo e Navas (2021), o modo de ação antimicrobiano da maioria dos terpenoides está relacionado com alterações da via fotorrespiratória e da maquinaria fotossintética causadas pela inibição do metabolismo do glutamato e do aspartato. Sua atividade antibacteriana está relacionada com (i) a presença de grupos hidroxila; (ii) lipofilicidade/hidrofobicidade; e (iii) carbonilação de terpenoides.

De forma geral, constatou-se com este estudo que plantas medicinais são fontes importantes de compostos bioativos naturais com atividade antimicobacteriana promissora contra uma ampla gama de espécies de micobactérias de interesse clínico, incluindo a espécie de *M. tuberculosis* e outras micobactérias não tuberculosas como *M. smegmatis*.

CONCLUSÃO

A análise dos estudos revisados revela o potencial promissor de compostos de extraídos de plantas medicinais contra diferentes linhagens de *Mycobacterium*, reforçando a importância do investimento na pesquisa e desenvolvimento de novos antimicobacterianos a partir de fontes naturais. No entanto, é importante destacar que a maioria dos estudos presentes nesta revisão foram realizados em ensaios *in vitro*, logo, também são necessários estudos em modelos *in vivo*, uma vez que a ausência destes tipos de ensaio reduz a confiança na eficácia e segurança destes compostos bioativos. Além disso, ressalta-se que o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em produtos naturais pode contribuir significativamente para a reduzir o problema global da resistência aos antibióticos e para a melhoria da saúde pública.

REFERÊNCIAS

- AKANDE, R. T. *et al.* Anthelmintic and antimycobacterial activity of fractions and compounds isolated from *Cissampelos mucronata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 292, p. 115130, 2022.
- ALIBI, Sana; CRESPO, Dámaso; NAVAS, Jesús. Plant-derivatives small molecules with antibacterial activity. **Antibiotics**, v. 10, n. 3, p. 231, 2021.
- BHOWMICK, Sumana *et al.* The anti-mycobacterial activity of *Artemisia annua* L. is based on deoxyartemisinin and artemisinic acid. **BioRxiv**, p. 2020.10.23.352500, 2020.
- BUNALEMA, Lydia *et al.* Potential of *Zanthoxylum leprieurii* as a source of active compounds against drug resistant *Mycobacterium tuberculosis*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 17, p. 1-6, 2017.
- CAO, Dan *et al.* *Psoralea corylifolia* L. and its active component isobavachalcone demonstrate antibacterial activity against *Mycobacterium abscessus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 329, p. 118142, 2024.
- CHEN, Li-Wen *et al.* Secondary metabolites and antimycobacterial activities from the roots of *Ficus nervosa*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, n. 7, p. 1814-1821, 2010.
- DEY, Diganta; RAY, Ratnamala; HAZRA, Banasri. Antitubercular and antibacterial activity of quinonoid natural products against multi-drug resistant clinical isolates. **Phytotherapy research**, v. 28, n. 7, p. 1014-1021, 2014.
- DURAIPANDIYAN, Veeramuthu *et al.* Antimycobacterial activity of plant compounds against extensively drug resistant (XDR-TB) *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of King Saud University-Science**, p. 103351, 2024.
- FERNANDEZ, Carla M. M. *et al.* Anti-*Mycobacterium tuberculosis* activity of dichloromethane extract of *Piper corcovadensis* (Miq.) C. DC. roots and isolated compounds. **Industrial Crops and Products**, v. 131, p. 341-347, 2019.
- GNONLONFIN, GJ Benoit; SANNI, Ambaliou; BRIMER, Leon. Review scopoletin—a coumarin phytoalexin with medicinal properties. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 31, n. 1, p. 47-56, 2012.

JESUS, Cristiane Catela Martins de *et al.* Natural products from *Vitex polygama* and their antimycobacterial and anti-inflammatory activity. **Natural Product Research**, v. 36, n. 5, p. 1337-1341, 2022.

LECHNER, Doris; GIBBONS, Simon; BUCAR, Franz. Plant phenolic compounds as ethidium bromide efflux inhibitors in *Mycobacterium smegmatis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. 2, p. 345-348, 2008.

LEE, Young-Seob *et al.* Synergistic effect of emodin in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Pharmaceutical Biology**, v. 48, n. 11, p. 1285-1290, 2010.

MAREALLE, Alphonse Ignace *et al.* Antimycobacterial activity of scopoletin from ethanolic extract of *Hymenodictyon floribundum* (Hochst. & Steud.) BL Rob. Stem bark. **Scientific African**, v. 21, p. e01778, 2023.

MICKYMARAY, Suresh; ALFAIZ, Faiz Abdulaziz; PARAMASIVAM, Anand. Efficacy and mechanisms of flavonoids against the emerging opportunistic nontuberculous Mycobacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 8, p. 450, 2020.

MOYO, Phanankosi *et al.* Investigation of the antimycobacterial activity of African medicinal plants combined with chemometric analysis to identify potential leads. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 14660, 2024.

OCHOA, Sergio *et al.* Quantitative structure-activity relationship of molecules constituent of different essential oils with antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, p. 1-11, 2015.

OLADOSU, I. A. et al. Anti-tuberculosis lupane-type isoprenoids from *Syzygium guineense* Wild DC. (Myrtaceae) stem bark. **Future Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 3, n. 2, p. 148-152, 2017.

OLOYA, Benson *et al.* Antimycobacterial Activity of the Extract and Isolated Compounds From the Stem Bark of *Zanthoxylum leprieurii* Guill. and Perr. **Natural Product Communications**, v. 16, n. 8, p. 1934578X211035851, 2021.

PADILLA, Esmeralda Ivonne *et al.* Antimycobacterial Precatorin A Flavonoid Displays Antibiofilm Activity against *Mycobacterium bovis* BCG. **ACS omega**, v. 8, n. 43, p. 40665-40676, 2023.

PEREIRA FILHO, José Lima *et al.* Perfil epidemiológico do câncer do colo do útero no Estado do Maranhão, Brasil. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 13, p. e69111335035-e69111335035, 2022.

SAFWAT, Nesreen A. *et al.* Quercetin 3-O-glucoside recovered from the wild Egyptian Sahara plant, *Euphorbia paralias* L., inhibits glutamine synthetase and has antimycobacterial activity. **Tuberculosis**, v. 108, p. 106-113, 2018.

TORRES, Carmen Molina *et al.* Antimycobacterial Activity of *Hedeoma drummondii* against *Mycobacterium tuberculosis* and Non-Tuberculous Mycobacteria. **Antibiotics**, v. 12, n. 5, p. 833, 2023.

VEERAMUTHU, Duraipandian *et al.* Antimycobacterial activity of plant compounds against extensively drug resistant (XDR-TB) *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of King Saud University-Science**, v. 36, n. 9, p. 103351, 2024.