

CAPÍTULO 7

PRINCIPAIS MECANISMOS DE AÇÃO ANTIBACTERIANA DE PRODUTOS NATURAIS CONTRA *Staphylococcus aureus*



<https://doi.org/10.22533/at.ed.619122502017>

Data de aceite: 24/02/2025

José Lima Pereira Filho

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/4955435246097894>

Francisco Jonathas Rodrigues Nogueira

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/5115628568512399>

Laís Araújo Souza Wolff

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/9405201180394970>

Aline Santana Figueiredo

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/6129359948262855>

Evelyn Cunha Ferreira

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/3302215709605630>

Martha Cristina Andrade Fonseca

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/4209344041370157>

Cecilia Cristina Costa Tinoco

Universidade Federal do Maranhão –
UFMA

<http://lattes.cnpq.br/0115906363832825>

Omildo Dutra da Costa Júnior

Centro Universitário Santa Terezinha –
CEST

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

Igor Camilo de Alencar Lopes

Universidade Nove de Julho – UNINOVE

<http://lattes.cnpq.br/2099744723051687>

Jonas Rodrigues Sanches

Centro Universitário Unidade de Ensino
Superior Dom Bosco – UNDB

<http://lattes.cnpq.br/0532860567651848>

Carla Daniele Pinheiro Rodrigues

Serviço Social da Indústria – SESI

<http://lattes.cnpq.br/2729485063569572>

Sueli Cristina Ramos dos Reis

Serviço Social da Indústria – SESI

<http://lattes.cnpq.br/2391901857183843>

Kesia Cristina Sarmanho Ramos

Serviço Social da Indústria – SESI

<http://lattes.cnpq.br/2872771833242310>

Bruno Vinicius de Barros Abreu

Centro Universitário Unidade de Ensino Superior Dom Bosco – UNDB

<http://lattes.cnpq.br/0477418523478035>

Viviane da Silva Sousa Almeida

Universidade Federal do Maranhão – UFMA

<http://lattes.cnpq.br/4176158030267020>

RESUMO: Infecções causadas por bactérias resistentes continuam sendo uma preocupação global, pois estão associadas a altos índices de morbidade e mortalidade. Dentre as diversas espécies bacterianas, o surgimento e a disseminação do *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina representam uma séria ameaça à saúde pública. A descoberta de resistência de *S. aureus* a antibióticos comumente usados e a presença de elementos genéticos móveis envolvidos na transmissão de múltiplos genes de resistência a antibióticos são fatores complicadores para o tratamento dessas infecções. Sendo assim, há necessidade do desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas. Nesse cenário, as plantas medicinais são uma das maiores fontes de moléculas bioativas para fins antibacterianos. Uma das principais vantagens do estudo de moléculas de origem vegetal é o reduzido número de possíveis efeitos tóxicos causados e o fato de apresentarem atividade, mesmo contra cepas resistentes aos antimicrobianos convencionais. Sendo assim, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão sobre os principais mecanismos de ação antibacteriana de produtos naturais envolvidos na inibição de *S. aureus*. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura. Foram selecionados artigos publicados em língua inglesa nas bases de dados *Scientific Directe* PubMed, entre janeiro de 2020 a julho de 2024. Foram utilizados os seguintes descritores: “produtos naturais”, “*Staphylococcus aureus*”, “antimicrobiano” e “mecanismo de ação”. Após a utilização dos critérios de inclusão e não inclusão, foram selecionados os artigos. Nos estudos *in silico*, os principais alvos relacionados com a ação antibacteriana de produtos naturais (ácido úsnico, eugenol, limoneno, ácido abiético etc.) foram a proteína de ligação à penicilina 2^a e bombas de efluxo, especialmente a bomba NorA. Nos estudos *in vitro*, os produtos naturais (mirtenol, estragol, apigenina, rutina, queracetina etc.) apresentaram forte ação antibacteriana contra bombas de efluxo, DNA girase, biofilmes, parede e membrana celular de *S. aureus*. Verifica-se que compostos de origem natural apresentam atividade antibacteriana promissora contra diferentes alvos em *S. aureus*, sendo, portanto, capazes de inibir fatores de virulência e/ou elementos essenciais para sua sobrevivência. Dessa forma, esses resultados podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de terapias complementares voltadas ao enfrentamento da crescente resistência antimicrobiana.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência bacteriana; Compostos bioativos; Mecanismos de ação; Terapias alternativas; Saúde pública.

MAIN MECHANISMS OF ANTIBACTERIAL ACTION OF NATURAL PRODUCTS AGAINST *Staphylococcus aureus*

ABSTRACT: Infections caused by resistant bacteria continue to be a global concern, as they are associated with high rates of morbidity and mortality. Among the various bacterial species, the emergence and spread of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* represents a serious threat to public health. The discovery of resistance of *S. aureus* to commonly used antibiotics and the presence of mobile genetic elements involved in the transmission of multiple antibiotic resistance genes are complicating factors for the treatment of these infections. Therefore, there is a need to develop new therapeutic alternatives. In this scenario, medicinal plants are one of the largest sources of bioactive molecules for antibacterial purposes. One of the main advantages of studying molecules of plant origin is the reduced number of possible toxic effects caused and the fact that they present activity, even against strains resistant to conventional antimicrobials. Therefore, the objective of this study was to conduct a review of the main mechanisms of antibacterial action of natural products involved in the inhibition of *S. aureus*. For this, an integrative literature review was performed. Articles published in English in the Scientific Direct and PubMed databases between January 2020 and July 2024 were selected. The following descriptors were used: "natural products", "*Staphylococcus aureus*", "antimicrobial" and "mechanism of action". After using the inclusion and non-inclusion criteria, the articles were selected. In *in silico* studies, the main targets related to the antibacterial action of natural products (usnic acid, eugenol, limonene, abietic acid, etc.) were penicillin-binding protein 2a and efflux pumps, especially the NorA pump. In *in vitro* studies, natural products (myrtenol, estragole, apigenin, rutin, quercetin, etc.) showed strong antibacterial action against efflux pumps, DNA gyrase, biofilms, cell wall and membrane of *S. aureus*. It was found that compounds of natural origin present promising antibacterial activity against different targets in *S. aureus*, and are therefore capable of inhibiting virulence factors and/or elements essential for its survival. Thus, these results can contribute significantly to the development of complementary therapies aimed at addressing the growing antimicrobial resistance.

KEYWORDS: Bacterial resistance; Bioactive compounds; Mechanisms of action; Alternative therapies; Public health.

INTRODUÇÃO

As infecções causadas por bactérias resistentes representam uma preocupação global, pois estão associadas a altos índices de morbidade e mortalidade. Além disso, a resistência bacteriana aos antibióticos tem sido detectada em diversas comunidades microbianas, abrangendo desde bactérias sem impacto clínico significativo até cepas amplamente reconhecidas por seu envolvimento em problemas de saúde pública. Por meio de mecanismos de transferência horizontal, genes associados à resistência migram para cepas que causam doenças em humanos e, entre elas, cepas patogênicas, tornando-as multirresistentes, o que dificulta ainda mais o tratamento clínico (Freitas *et al.*, 2021; Goel *et al.*, 2021).

O surgimento e a disseminação de bactérias resistentes a antibióticos, como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), representam uma grave ameaça à saúde pública, uma vez que linhagens de MRSA representam um dos principais desafios na assistência à saúde devido à morbidade e mortalidade persistentemente altas associadas à bacteremia por MRSA (Goel *et al.*, 2021; Liu *et al.*, 2022).

S. aureus é uma bactéria Gram-positiva, cujo tamanho pode variar de 0,5 µm a 1,5 µm de diâmetro. É imóvel, não forma esporos, apresenta catalase e coagulase positivas e oxidase negativa. Trata-se de um microrganismo comensal, podendo atuar apenas como colonizador ou como patógeno, sendo responsável por diversas infecções. Além disso, possui a capacidade de desenvolver resistência a várias classes de antibacterianos, incluindo as quinolonas (Costa *et al.*, 2021). Este microrganismo é responsável por diversas doenças, como infecções de pele e tecidos moles, pneumonia, osteomielite, endocardite infecciosa e sepse (Goel *et al.*, 2021).

A descoberta de resistência de *S. aureus* a antibióticos comumente usados, especialmente beta-lactâmicos, o surgimento de cepas resistentes à meticilina e vancomicina e a presença de elementos genéticos móveis envolvidos na transmissão de múltiplos genes de resistência a antibióticos são fatores complicadores para o tratamento dessas infecções. Sendo assim, encontrar novos medicamentos para tratar infecções causadas por MRSA é considerado de alta prioridade (Cordeiro *et al.*, 2020). Uma abordagem crítica para o problema da resistência por MRSA é desenvolver novos medicamentos antibacterianos ou estratégias alternativas (Liu *et al.*, 2022). Sendo assim, há necessidade de desenvolvimento de novas alternativas terapêuticas, devido à existência e constante evolução de microrganismos e fenótipos resistentes, ao surgimento de novas doenças, à toxicidade de alguns dos antimicrobianos atuais e à escassa existência de produtos com atividade antibiofilme e inibição de bombas de efluxo.

Nesse cenário, as plantas medicinais são uma das maiores fontes de moléculas bioativas para fins antibacterianos. Uma das principais vantagens do estudo de moléculas de origem vegetal é o reduzido número de possíveis efeitos tóxicos causados por tais substâncias e o fato de apresentarem atividade, mesmo contra cepas resistentes aos antimicrobianos convencionais (Cordeiro *et al.*, 2020). Segundo Takó *et al.* (2020), os compostos de origem natural podem apresentar diversos mecanismos de ação diferente dos encontrados em antimicrobianos de uso clássico, como inibição de bombas de efluxo, o que pode fazer com que estas moléculas possam ser efetivas contra patógenos resistentes aos antibióticos utilizados na terapêutica.

Portanto, o objetivo deste estudo foi realizar uma revisão integrativa da literatura sobre os principais mecanismos de ação antibacteriana de produtos naturais envolvidos na inibição da espécie *S. aureus*.

METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo descritivo-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 extensa análise 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 2020 a julho de 2024. Este estudo foi realizado através da busca e leitura de artigos científicos publicados nos bancos de dados *Scientific Direct* 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, revisões integrativas de literatura e trabalhos de conclusão de curso. Os dados foram coletados, utilizando os seguintes descritores (DeCS): “produtos naturais”, “*Staphylococcus aureus*”, “antimicrobiano” e “mecanismo de ação”. A partir da combinação dos descritores, utilizando os operadores booleanos (AND e OR), foi possível realizar a seleção dos artigos. 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® 2019. Os resultados foram analisados e discutidos confrontando a literatura.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os compostos bioativos de origem natural, incluindo alcaloides, polifenóis, terpenoides e flavonoides, demonstram potencial para inibir bactérias, incluindo linhagens resistentes a medicamentos. Entre esses compostos, os flavonoides se destacam como os mais estudados, apresentando fortes efeitos antibacterianos contra linhagens de MRSA (Xu *et al.*, 2024). No presente estudo, os trabalhos relacionados com atividade inibitória de produtos naturais contra a espécie *S. aureus* foram divididos em estudos *in silico* (Tabela 1) e *in vitro* (Tabela 2).

Primeiramente, é importante destacar que os métodos computacionais podem fazer contribuições substanciais para a descoberta de medicamentos baseada em produtos naturais e dar suporte a experimentalistas durante as fases de descoberta. Dessa forma, estudos *in silico* são de fundamental importância porque demonstraram ser particularmente poderosos, não apenas na identificação de produtos naturais bioativos, mas também na priorização de materiais (especialmente vegetais) para teste, ajudando, portanto, experimentalistas a concentrar seus recursos nos materiais mais promissores (Chen; Kirchmair, 2020). Em relação aos principais mecanismos de ação antibacteriana, verificou-se predominância na inibição da formação de biofilmes, inibição de bombas de efluxo e inibição de componentes essenciais da membrana celular. Através da Tabela 1, observa-se a atividade antibacteriana *in silico* de diferentes produtos naturais bem como seus alvos de ação contra *S. aureus*.

Nome do composto	Alvos potenciais de <i>Staphylococcus aureus</i>	Referência
Limoneno α-pineno	Bomba de efluxo NorA	Araújo <i>et al.</i> (2021)
Carvacrol Timol	Bomba de efluxo NorA	Barbosa <i>et al.</i> (2021)
Ácido úsnico	Proteína de ligação à penicilina 2 ^a	Goel <i>et al.</i> (2021)
Eugenol Isoeugenol	Bomba de efluxo NorA	Muniz <i>et al.</i> (2021)
Andrograpanina	Proteína Z filamentosa sensível à temperatura (FtsZ)	Selvaraj <i>et al.</i> (2021)
Naringina Hesperidina Neohesperidina Didimina Icariína	Proteína de ligação à penicilina 2 ^a	Verma <i>et al.</i> (2021)
Limoneno	Bomba de efluxo MepA	Freitas <i>et al.</i> (2022)
Hesperidina	Desidroescaleno sintase (CrtM)	Vijayakumar; Muhilvannan; Vignesh (2022)
Cianidina Tetrandrina Ciclamorosina Lipomicina Morosina	Proteína de ligação à penicilina 2 ^a	Tabassum <i>et al.</i> (2023)
Eugenol	Desidroescaleno sintase (CrtM)	Chang <i>et al.</i> (2024)
Quercetina	Operon ADCB de adesão intercelular (icaB e icaC)	Musini <i>et al.</i> (2024)
Ácido abiético	Bomba de efluxo NorA	Silva <i>et al.</i> (2024)

Tabela 1 – Lista de produtos naturais que inibem *in silico* alvos de *Staphylococcus aureus*.

Através das predições *in silico*, verificou-se que diferentes produtos naturais como ácido úsnico, naringina, hesperidina, neohesperidina, didimina, icariína, cianidina, tetrandrina, ciclamorosina, lipomicina e morosina apresentam atividade inibitória da proteína de ligação à penicilina 2^a (PBP-2a). É importante destacar que as PBPs são alvos desejáveis para antibióticos, especialmente para β-lactâmicos devido ao seu papel fundamental na sobrevivência bacteriana (Tabassum *et al.*, 2023). Somado a isso, notou-se que compostos presentes em óleos essenciais como eugenol, isoeugenol, limoneno, α-pineno, carvacrol e timol foram capazes de se ligar à proteínas envolvidas na bomba de efluxo NorA (Araújo *et al.*, 2021; Barbosa *et al.*, 2021; Muniz *et al.*, 2021).

Um estudo realizado por Chang *et al.* (2024) demonstrou que o eugenol é capaz de inibir a produção da estafiloxantina, um fator de virulência de *S. aureus*. Esse pigmento amarelo é considerado essencial para a virulência da bactéria, pois protege *S. aureus* da morte induzida por espécies reativas de oxigênio (ROS) pelos sistemas imunológicos do hospedeiro. Dessa forma, a estafiloxantina tem sido destacada como um alvo promissor para terapias antivirulência no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* (Chang *et al.*, 2024).

Após a confirmação de atividade de uma determinada substância através de estudos computacionais outro passo crucial é a validação de atividade *in vitro* em laboratório. Em relação a atividade antimicrobiana é importante destacar que a capacidade de uma cepa bacteriana sobreviver à exposição de moléculas com efeito antimicrobiano como compostos fenólicos e antibióticos é comumente avaliada em medições de crescimento em monocultura, por meio de ensaios de microdiluição em caldo para quantificar uma concentração inibitória mínima (CIM). Esses métodos *in vitro* testam a suscetibilidade de cepas bacterianas individuais, determinando pontos de interrupção de CIM e fornecendo escolhas informadas de intervenções antimicrobianas (Bottery; Pitchford; Friman, 2021). Através da Tabela 2, verifica-se a atividade antibacteriana *in vitro* de diferentes produtos naturais bem como seus alvos contra *S. aureus*.

Produto natural	Fonte/Origem	Atividade	Alvo	Referência
Mirtenol	<i>Myrtus communis</i>	CIM: 128 µg/mL CBM: 128 µg/mL	Parede celular Biofilme	Cordeiro et al. (2020)
Soforaflavanona G	<i>Sophora alopecuroides</i>	CIM: 4 mg/L Atividade sinérgica com norfloxacinio	Bomba de efluxo NorA	Sun et al. (2020)
Carvacrol Timol	Sigma-Aldrich®	CIM: 256 µg/mL Atividade sinérgica com norfloxacinio	Bomba de efluxo NorA	Barbosa et al. (2021)
Estragol	Sigma-Aldrich®	Atividade sinérgica com norfloxacinio	Bomba de efluxo NorA e MepA	Costa et al. (2021)
Eugenol	Sigma-Aldrich®	Atividade sinérgica com norfloxacinio	Bomba de efluxo NorA	Muniz et al. (2021)
Limoneno	Sigma-Aldrich®	Atividade sinérgica com ciprofloxacina	Bomba de efluxo MepA	Freitas et al. (2022)
Carvacrol	Shanghai Macklin Biochemical®	CIM: 125 µg/mL CBM: 800 µg/mL Atividade sinérgica com nistatina	Membrana celular Biofilme	Li et al. (2022)
6-Etox-sanguinaria	<i>Macleaya cordata</i>	CIM: 1-4 µg/mL	Membrana celular Proteína Z filamentosa sensível à temperatura (FtsZ)	Liu et al. (2022)
Apigenina	Tokyo Chemical Industry Co®	CIM: 4-128 µg/mL	DNA girase	Morimoto et al. (2023)
Rutina	Himedia Laboratories Pvt. Ltd®	Atividade em 125 µg/mL quando combinada com Eritromicina Redução da biomassa de biofilme	Biofilme	Mishra et al. (2023)
Ácido abiético	Sigma Chemical Corp®	Atividade sinérgica com gentamicina	Bomba de efluxo NorA	Silva et al. (2024)
Quercetina	Sigma-Aldrich®	Redução da biomassa de biofilme	Biofilme	Musini et al. (2024)

Tabela 2 – Lista de produtos naturais que inibem *in vitro* alvos de *Staphylococcus aureus*.

CIM: Concentração Inibitória Mínima; CBM: Concentração Bactericida Mínima.

De modo geral, os principais mecanismos de ação de produtos naturais com atividade antibacteriana contra *S. aureus* incluem a inibição da formação de biofilmes, a inibição de bombas de efluxo e a inibição da síntese da membrana e da parede celular.

Inibição da formação de biofilmes

Apesar de serem encontradas naturalmente como células individuais na forma planctônica, a maioria das bactérias é capaz de formar múltiplas estruturas celulares chamadas biofilmes ao aderir a superfícies bióticas e abióticas. A formação de biofilme bacteriano é considerada uma das estratégias mais importantes de sobrevivência uma vez que aumenta a virulência para ser mais patogênica e, consequentemente, contribui para maior resistência a antibióticos (Amankwah; Abdella; Kassa, 2021).

Através da Tabela 2, verifica-se que a atividade antibiofilme de produtos naturais, especialmente flavonoides (rutina e quercetina), correspondeu a 40% dos estudos. No estudo desenvolvido por Li *et al.* (2022) o monoterpeno carvacrol apresentou valores de atividade antibacteriana significativos com valores de CIM igual a 125 µg/mL e Concentração Bactericida Mínima (CBM) igual 800 µg/mL. Além desse trabalho, Cordeiro *et al.* (2020) extraíram da espécie vegetal *Myrtus communis* o monoterpeno conhecido como mirtenol. Este composto foi capaz de inibir a formação de biofilmes em uma concentração de CIM igual a 128 µg/mL, o que também demonstra seu potencial promissor como agente antibiofilme. Somado a isso, o flavonoide conhecido como quercetina também foi capaz de inibir o biofilme através da redução de sua biomassa (Musini *et al.*, 2024).

Inibição de bombas de efluxo

As bactérias têm quatro mecanismos comuns para a aquisição de resistência aos antibióticos, entre os quais o efluxo relacionado à resistência a múltiplos fármacos (MDR) é um dos mais importantes e foi relatado para muitos organismos, incluindo *S. aureus*. Diferentes transportadores MDR, como QacA e NorA, são conhecidos como mecanismos de resistência em *S. aureus* há algum tempo (Sun *et al.*, 2020). Sabe-se que bombas de efluxo são proteínas de membrana que transportam ativamente antibióticos para o meio extracelular, resultando em concentrações intracelulares reduzidas (Muniz *et al.*, 2021). Ainda de acordo com Muniz *et al.* (2021) considerando a relevância da expressão da bomba de efluxo como mecanismo de resistência a antibióticos em diversas linhagens de *S. aureus*, evidências consistentes têm indicado que o desenvolvimento de fármacos capazes de inibir a expressão ou atividade dessas proteínas pode ser útil no combate à resistência bacteriana.

Através dos estudos *in vitro* no presente estudo de revisão, evidenciou-se a forte atividade antibacteriana de produtos naturais contra o mecanismo de resistência de bomba de efluxo, especialmente na inibição da expressão das bombas NorA (Tabela 1). Numerosos estudos sugerem que os flavonoides podem ser a fonte estrutural mais adequada para o desenvolvimento de inibidores da bomba de efluxo. Foi relatado que a galangina e o kaempferol modulam a CIM do brometo de etídio (EtBr) e do norfloxacino ≥ 32 vezes em cepas de *S. aureus* com superexpressão de NorA (Xu *et al.*, 2024). Os estudos desenvolvidos por Araújo *et al.* (2021), Sun *et al.* (2020), Costa *et al.* (2021), Muniz *et al.* (2021) e Silva *et al.* (2024) comprovaram a ação *in vitro* anti-NorA de alguns compostos naturais, tais como: α -pineno, limoneno, soforaflavanona G, estragol, eugenol e quercetina, respectivamente. Alguns destes compostos foram capazes de potencializar a ação antibacteriana de antibióticos como norfloxacino.

Inibição da síntese da membrana celular e parede celular

A membrana celular desempenha um papel fundamental na sobrevivência e funcionalidade de bactérias. Os compostos antibacterianos naturais podem se ligar a alvos da membrana celular e destruí-la, resultando na liberação de componentes intracelulares (Li *et al.*, 2022). Mediante o levantamento de estudos expostos na Tabela 2, verifica-se que Li *et al.* (2022) e Liu *et al.* (2022) demonstraram o potencial de ruptura da membrana celular de *S. aureus* a partir do uso do carvacrol (125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e do alcalóide 6-Etoxisanguinarina (1-4 $\mu\text{g}/\text{mL}$). É importante destacar que além da membrana celular, a parede celular que reveste às células bacterianas é importante para a proteção e sobrevivência destes microrganismos, incluindo *S. aureus* (Cordeiro *et al.*, 2020).

A parede celular bacteriana é um polímero de peptidoglicanos como seus principais blocos de construção e, portanto, a saúde da parede celular é responsável pela sobrevivência bacteriana durante a divisão e o crescimento celular (Tabassum *et al.*, 2023). No estudo realizado por Cordeiro *et al.* (2020), comprovou-se que o composto mirtenol apresentou interferência na integridade da parede celular de *S. aureus* em uma concentração inibitória mínima de 128 $\mu\text{g}/\text{mL}$. O flavonoide Soforaflavanona B isolado das raízes de *Desmodium caudatum* (Thunb.) DC. é capaz de se ligar diretamente ao peptidoglicano e romper a integridade das paredes celulares de MRSA, exercendo assim um efeito antibacteriano que inibe o MRSA. Soforaflavanona B foi desenvolvido como um inibidor da parede celular de MRSA (Xu *et al.*, 2024). A Figura 1 retrata os compostos naturais com atividade anti-*Staphylococcus aureus* apresentados nesta revisão.

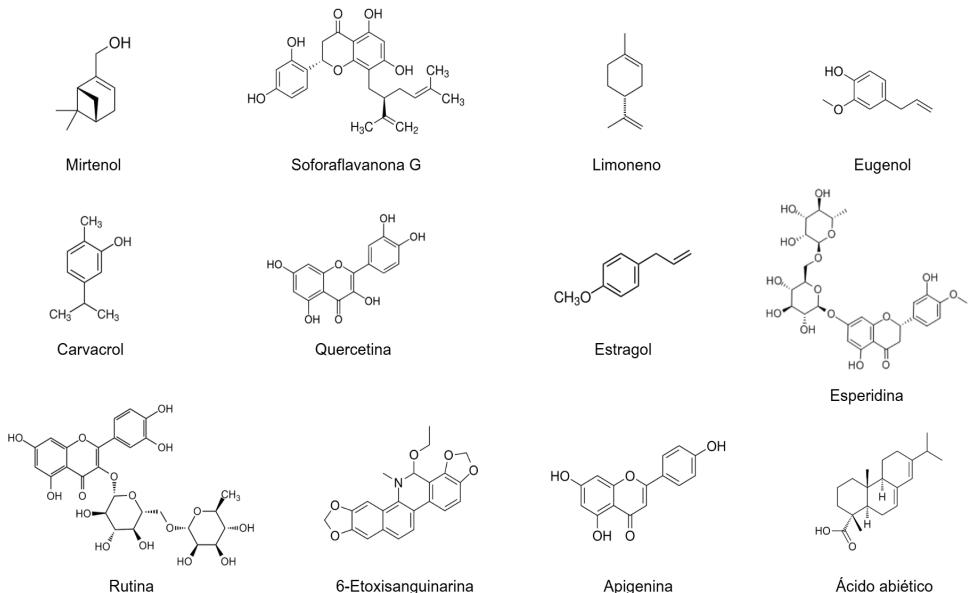


Figura 1 – Estrutura química de compostos com atividade antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*.

De modo geral, verificou-se através desta revisão de literatura que produtos naturais extraídos principalmente de plantas medicinais possuem promissora atividade antibacteriana contra *S. aureus* através de diferentes mecanismos de ação.

CONCLUSÃO

Através deste estudo que compostos de origem natural apresentaram atividade antibacteriana promissora contra diferentes alvos em *S. aureus* sendo, por tanto, capazes de inibir fatores de virulência e/ou fatores essenciais para sua sobrevivência, dessa forma, estes resultados podem contribuir significativamente para o desenvolvimento de terapias complementares capazes de enfrentar a crescente resistência antimicrobiana.

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. Por fim, como perspectivas futuras, almeja-se que sejam realizados ensaios *in vivo* em modelos animais e clínicos a fim de contribuir com o estabelecimento de alguns compostos naturais como adjuvantes na antibioticoterapia.

REFERÊNCIAS

- AMANKWAH, Stephen; ABDELLA, Kedir; KASSA, Tesfaye. Bacterial biofilm destruction: A focused review on the recent use of phage-based strategies with other antibiofilm agents. **Nanotechnology, science and applications**, p. 161-177, 2021.
- ARAÚJO, Ana Carolina Justino *et al.* In vitro and in silico inhibition of *Staphylococcus aureus* efflux pump NorA by α-pinene and limonene. **Current Microbiology**, v. 78, p. 3388-3393, 2021.
- BOTTERY, Michael J.; PITCHFORD, Jonathan W.; FRIMAN, Ville-Petri. Ecology and evolution of antimicrobial resistance in bacterial communities. **The ISME Journal**, v. 15, n. 4, p. 939-948, 2021.
- CHANG, Jiang *et al.* Eugenol targeting crtm inhibits the biosynthesis of staphyloxanthin in *Staphylococcus aureus*. **Food Science and Human Wellness**, v. 13, n. 3, p. 1368-1377, 2024.
- CHEN, Ya; KIRCHMAIR, Johannes. Cheminformatics in natural product-based drug discovery. **Molecular Informatics**, v. 39, n. 12, p. 2000171, 2020.
- CORDEIRO, Laísa *et al.* Antibacterial and antibiofilm activity of myrtenol against *Staphylococcus aureus*. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 6, p. 133, 2020.
- COSTA, Roger Henrique Sousa *et al.* Evaluation of antibacterial activity and reversal of the NorA and MepA efflux pump of estragole against *Staphylococcus aureus* bacteria. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 6, p. 3551-3555, 2021.
- FREITAS, Thiago S. *et al.* In vitro and in silico studies of chalcones derived from natural acetophenone inhibitors of NorA and MepA multidrug efflux pumps in *Staphylococcus aureus*. **Microbial Pathogenesis**, v. 161, p. 105286, 2021.
- FREITAS, Priscilla Ramos *et al.* Inhibition of the MepA efflux pump by limonene demonstrated by in vitro and in silico methods. **Folia Microbiologica**, v. 67, n. 1, p. 15-20, 2022.
- GOEL, Mayurika *et al.* Inhibition of penicillin-binding protein 2a (PBP2a) in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by combination of oxacillin and a bioactive compound from *Ramalinaraesleri*. **Microbial Pathogenesis**, v. 150, p. 104676, 2021.
- LI, Qingxiang *et al.* Synergistic antibacterial activity and mechanism of action of nisin/carvacrol combination against *Staphylococcus aureus* and their application in the infecting pasteurized milk. **Food Chemistry**, v. 380, p. 132009, 2022.
- LIU, Zhi Hai *et al.* Natural antibacterial and antivirulence alkaloids from *Macleaya cordata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in pharmacology**, v. 13, p. 813172, 2022.
- MORIMOTO, Yuh *et al.* CID12261165, a flavonoid compound as antibacterial agents against quinolone-resistant *Staphylococcus aureus*. **Scientific Reports**, v. 13, n. 1, p. 1725, 2023.
- MUNIZ, Débora Feitosa *et al.* In vitro and in silico inhibitory effects of synthetic and natural eugenol derivatives against the NorA efflux pump in *Staphylococcus aureus*. **Food Chemistry**, v. 337, p. 127776, 2021.
- MUSINI, Anjaneyulu *et al.* Quercetin's antibiofilm effectiveness against drug resistant *Staphylococcus aureus* and its validation by in silico modeling. **Research in Microbiology**, v. 175, n. 3, p. 104091, 2024.

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.

SELVARAJ, Jayaraman *et al.* *In silico* and *in vitro* Study on the Inhibition of FtsZ Protein of *Staphylococcus aureus* by Active Compounds from *Andrographis paniculata*. **Journal of Biologically Active Products from Nature**, v. 11, n. 2, p. 116-128, 2021.

SILVA, Maria Gabriely *et al.* Antibacterial effect and evaluation of the inhibitory effect against efflux pump in *Staphylococcus aureus* by abietic acid: *In vitro* and *in silico* assays. **Process Biochemistry**, v. 122, p. 363-372, 2022.

SUN, Zhong Lin *et al.* Synergism of sophoraflavanone G with norfloxacin against effluxing antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. **International journal of antimicrobial agents**, v. 56, n. 3, p. 106098, 2020.

TABASSUM, Riaz *et al.* *In silico* Method for the Screening of Phytochemicals against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **BioMed Research International**, v. 2023, n. 1, p. 5100400, 2023.

VERMA, Abhishek Kumar *et al.* Molecular docking and simulation studies of flavonoid compounds against PBP-2a of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics**, v. 40, n. 21, p. 10561-10577, 2022.

XU, Shengnan *et al.* Plant Flavonoids with Antimicrobial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **ACS Infectious Diseases**, 2024.