



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA - CEUB
PROGRAMA DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA

NICOLY MACHADO SOUSA
MILENA DE OLIVEIRA GUEDES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS DO GUARANÁ
(*Paullinia cupana*), DO MARUPÁ (*Eleutherine bulbosa*) E DO PORANGABA
(*Cordia salicifolia*) EM CULTURAS DE BACTÉRIAS PATOGÊNICAS**

BRASÍLIA

2023

NICOLY MACHADO SOUSA
MILENA DE OLIVEIRA GUEDES

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DOS EXTRATOS DO GUARANÁ
(*Paullinia cupana*), DO MARUPÁ (*Eleutherine bulbosa*) E DO PORANGABA
(*Cordia salicifolia*) EM CULTURAS DE BACTÉRIAS PATOGÊNICAS**

Relatório final de pesquisa de Iniciação Científica apresentado à Assessoria de Pós-Graduação e Pesquisa.

Orientação: Anabele Azevedo Lima
Barbastefano

BRASÍLIA
2023

AGRADECIMENTOS

Agradecemos à professora Dr^a Anabele que confiou em nós para sermos suas orientandas, ao CEUB e à FAP/DF por terem nos apoiado e nos financiado, à equipe do Programa de Iniciação Científica, pelo apoio, pelas dicas e reuniões que viabilizaram a nossa chegada até aqui, ao pessoal do Labocien (Lula, Paloma e Carol) que nos ajudaram nos experimentos e foram nossas grandes companhias nos momentos de ócio enquanto esperávamos pelo tempo eterno da autoclave e, por terem virado nossos amigos e aos familiares e amigos que nos apoiaram e nos sustentaram durante todo o processo.

RESUMO

A resistência antimicrobiana é reconhecida como uma ameaça pública com urgência cada vez maior e trata-se de um problema mundial que ocorre quando as bactérias não reagem ao tratamento antimicrobiano. O uso de plantas na prevenção, tratamento e cura de enfermidades está presente desde o advento das primeiras sociedades humanas, consolidando-se como uma das formas mais antigas de prática medicinal. Diante desta temática, alguns estudos observaram que as propriedades antimicrobianas advindas de substâncias naturais encontradas em plantas estão servindo como novas alternativas para o tratamento destes patógenos. Dentro desta perspectiva, o presente estudo teve por finalidade investigar o potencial de ação antimicrobiano do Guaraná (*Paullinia cupana*), do Marupá (*Eleutherine bulbosa*) e do Porangaba (*Cordia salicifolia*) em cultura de células de bactérias patogênicas como *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*. Para isto, foi utilizada a folha e casca do Porangaba, o bulbo do Marupá e pó de Guaraná que foram triturados, homogeneizados em 40 mL dos solventes álcool etílico e acetona e o extrato obtido ressuspenso em água destilada. Por fim, as bactérias foram cultivadas em placas de petri contendo discos de papel filtro estéreis, onde 10 µL de cada extrato foi adicionado e armazenadas por 48h em estufa bacteriológica a 37°C. Assim, após a realização da pesquisa e dos experimentos, constatou-se a presença de halos de inibição ao redor dos discos com o extrato do bulbo do Marupá extraído tanto com acetona quanto com álcool etílico nas placas semeadas com *Enterococcus faecalis*. Entretanto, faz-se necessário outros testes amostrais para a verificação mais eficiente de inibição do crescimento bacteriano. Assim, fica evidente que plantas são promissoras para a proposta estabelecida neste estudo contendo moléculas potenciais para fins de produção de insumo humano e animal.

Palavras-chave: resistência bacteriana; antibióticos; marupá, porangaba; guaraná.

LISTAS DE FIGURAS E QUADROS

Tabela 1 - Quadro do registro das amostras por bactéria, solvente e soluto	21
Figura 1 - Amostra BM 1 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Acetona em placa com <i>Enterococcus faecalis</i>	22
Figura 2 - Amostra BM 2 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Acetona em placa com <i>Enterococcus faecalis</i>	22
Figura 3 - Amostra BM 3 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Acetona em placa com <i>Enterococcus faecalis</i>	23
Figura 4 - Amostra BM 1 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Álcool Etílico em placa com <i>Enterococcus faecalis</i>	23
Figura 5 - Amostra BM 2 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Álcool Etílico em placa com <i>Enterococcus faecalis</i>	24
Tabela 2 - Diâmetro dos halos de inibição nas placas de petri semeadas com <i>Enterococcus faecalis</i> com os extratos do Bulbo do Marupá com Álcool Etílico e com Acetona	25

LISTAS DE ABREVIações

µL	microlitro
mL	mililitro
g	grama
mm	milímetro
OMS	Organização Mundial da Saúde
a.C	antes de Cristo
DTA	doença transmitida por alimento
ITU	infecção do trato urinário
UTI	unidade de tratamento intensivo
CNPURM	Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos
ITR	infecção do trato respiratório
FHB	Farmacopeia Homeopática Brasileira
TSA	testes de sensibilidade aos antimicrobianos
TCA	cloridrato de tetraciclina
TOR	oxitetraciclina base

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	10
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
2.1 Epidemiologia das doenças causadas por Escherichia coli, Staphylococcus aureus e Enterococcus faecalis.....	13
2.2 A problemática dos antibióticos.....	14
2.3 Estratégias antimicrobianas.....	16
3. MÉTODO.....	18
3.1 Desenho do estudo.....	18
3.2 Obtenção dos extratos de plantas.....	19
3.3 Análise do efeito inibitório dos extratos de plantas em bactérias patogênicas.....	20
3.4 Levantamento bibliográfico dos medicamentos.....	20
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	21
4.1 Análise do efeito inibitório dos extratos de plantas em bactérias patogênicas.....	21
4.2 Levantamento bibliográfico medicamentos.....	25
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	28
REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

O uso de plantas na prevenção, tratamento e cura de enfermidades está presente desde o advento das primeiras sociedades humanas, consolidando-se como uma das formas mais antigas de prática medicinal (Junior; Pinto, 2005). Assim, de acordo com a definição apresentada pela Organização Mundial da Saúde (OMS), todo e qualquer tipo de vegetal que apresenta propriedades químicas farmacológicas ativas e relevantes para fins terapêuticos, pode ser considerado como planta medicinal (World Health Organization, 1988).

Dentro desta perspectiva, o presente estudo tem por finalidade investigar o potencial de ação antimicrobiano do Guaraná (*Paullinia cupana*), do Marupá (*Eleutherine bulbosa*) e do Porangaba (*Cordia salicifolia*) em cultura de microrganismos potencialmente patogênicos, buscando validar os seus possíveis usos em pesquisas, com perspectiva em desenvolver insumo biotecnológico no controle de infecções bacterianas. Ainda neste contexto, o trabalho busca responder à pergunta: seriam estas plantas alternativas válidas na busca por princípios ativos e moléculas inibidoras do crescimento de patógenos bacterianos?

Segundo Simon (2001), os primeiros registros do uso de plantas como recurso medicinal no mundo datam do período 2838-2698 a.C., período em que o Imperador chinês Shen Nung catalogou cerca de 365 ervas medicinais e venenos, compondo um dos primeiros herbários da história. Com o passar dos anos, o empirismo da alquimia foi substituído pela química experimental, o que possibilitou a síntese de novos medicamentos (França *et al.*, 2008).

Devido ao grande sucesso dos compostos químicos, capazes de curarem enfermidades mais severas, e a sua conseqüente conquista dos mercados, as plantas foram temporariamente esquecidas na medicina (Gonçalves, 2007; Vilegas, 1998). Neste período, as pesquisas se concentraram na obtenção de fármacos produzidos por meio de microrganismos variados e de forma sintética em laboratórios, que, apesar do inicial custo dispendioso, há ainda um grande retorno financeiro à indústria farmacêutica. Todavia, é observado na medicina integrativa no mundo moderno índices de resistência, apresentado pelos patógenos microbianos, em relação aos compostos antimicrobianos, o que tem alarmado as comunidades médicas e científicas em todo o mundo.

A resistência antimicrobiana é reconhecida como uma ameaça pública com urgência cada vez maior (Nieuwlaat *et al.*, 2020). Trata-se de um problema mundial que ocorre quando as bactérias não reagem ao tratamento antimicrobiano. Estima-se que até o ano de 2050, 10 milhões de mortes ocorram em função disso, e uma perda econômica de cerca de US \$100 bilhões (Costa, 2011).

Contudo, a dificuldade em tratar infecções causadas por bactérias multirresistentes traz como consequência a necessidade de maior tempo de internação em hospitais, o que gera altos custos não só com medicamentos, mas também com outros recursos hospitalares, além de água e energia.

Diante desta problemática, alguns estudos observaram que as propriedades antimicrobianas advindas de substâncias naturais encontradas em plantas são, atualmente, opções alternativas aos tratamentos à base destes medicamentos, aproximando as plantas dos estudos científicos (Andremont, 2001; Köser *Et Al*, 2012; Ramírez; Castillo; Vargas, 2013).

Alguns vegetais sintetizam e liberam substâncias que exercem um mecanismo de defesa quando são agredidos por algum agente externo: fungos, bactérias, parasitas, vírus, dentre outros (Haida, 2007). Essas substâncias são metabólitos secundários, que na maior parte das vezes, podem apresentar grande atividade farmacológica relevante para o ser humano (Dash *et al.*, 2011; Pereira; Cardoso, 2012; Miranda *et al.*, 2015). Dentre as plantas conhecidas popularmente por, possivelmente, apresentarem potenciais mecanismos de ação antimicrobiana, temos o Guaraná (*Paullinia cupana*), o Marupá (*Eleutherine bulbosa*) e o Porangaba (*Cordia salicifolia*), oriundos da floresta amazônica.

A *Paullinia cupana*, conhecida como guaraná é uma planta nativa da Amazônia, e caracteriza-se por ser um arbusto trepador que pode atingir até 12 metros de altura nas árvores vizinhas, suas folhas são alternas, imparipinadas e com cinco folíolos oval-lanceolados. O seu fruto é uma cápsula piriforme, de cor vermelho-escura, trilocular, contendo cada lóculo uma semente ovóide (Miranda; Metzner, 2010). Além disso, de acordo com Miranda e Metzner (2010), o Guaraná é uma planta vastamente utilizada desde as prístinas tribos indígenas amazônicas, especialmente pelos Maués, e o seu uso se perpetua na população local. Popularmente, a planta é procurada por ser considerada um estimulante

energético e por supostas propriedades anti dispépticas, antidiarreicas, diuréticas e anti microbianas (Cordeiro, 2017).

Outra planta nativa da região amazônica tropical é o Marupá, *Eleutherine bulbosa*, cujo uso popular amplamente divulgado também remete às populações indígenas da região. Estes povos buscavam a planta devido a supostas propriedades antidiarreicas, antimicrobianas e, também, para tratamento de vermes intestinais e gastralgia (Magalhães; Borba, 2020; Ribeiro, 2008). É uma planta herbácea, bulbosa e rizomatosa, que pode atingir cerca de 20 a 30 centímetros de altura. A planta também apresenta flores de coloração branca ou rosada e que se abrem somente ao pôr do sol (Ribeiro, 2008).

O Porangaba, *Cordia salicifolia*, também nativo da região Norte do Brasil, caracteriza-se por ser uma árvore de frutos pequenos e avermelhados, com folhas alternadas e lanceoladas e, quando adulta, a sua altura pode atingir até 20 metros de altura (Alexandre *et al.*, 2018). No saber popular, a planta é procurada no auxílio ao tratamento de colesterol alto e, por apresentar ação diurética, acredita-se que pode ser útil no auxílio ao tratamento de infecções das vias urinárias, embora não se tenha muitas informações na literatura que ratifiquem tal propriedade (Teixeira *et al.*, 2014; Alexandre *et al.*, 2018).

Sendo a procura popular por estas plantas advinda da necessidade de curar infecções, observa-se que na literatura as principais espécies bacterianas responsáveis por diversas infecções de interesse médico, possível destacar a *Escherichia coli*, o *Staphylococcus aureus* e o *Enterococcus faecalis* (Almeida; Simões; Raddi, 2007).

Pontualmente, a *Escherichia coli* é a principal bactéria causadora das ITU (infecções do trato urinário) e vem desafiando a indústria farmacêutica ao apresentar, nos últimos anos, um elevado índice de resistência adquirida aos principais medicamentos utilizados na terapia empírica de suas infecções (Menezes *et al.*, 2009).

De igual modo, o *Staphylococcus aureus* apresenta um alto índice de resistência adquirida, sendo um patógeno infeccioso responsável por ocasionar variados tipos de infecções, desde localizadas (como abscessos) a infecções dissipadas (como septicemia grave, por exemplo) (Maia *et al.*, 2008).

Além destas, a *Enterococcus faecalis* também é uma bactéria comumente encontrada em infecções e, igualmente, vem apresentando uma alta taxa de resistência aos antimicrobianos que antes eram eficazes no seu tratamento (Casal *et al.*, 2009).

Em razão da crescente procura e utilização de plantas medicinais para o tratamento de diversas doenças e ainda pela escassa quantidade de trabalhos científicos que respaldam esta alternativa de terapia medicinal, o presente trabalho propõe analisar o possível efeito inibitório, dos extratos do Guaraná (*Paullinia cupana*), do Marupá (*Eleutherine bulbosa*) e do Porangaba (*Cordia salicifolia*) em agentes bacterianos.

Como objetivo geral, a pesquisa pretendeu analisar a presença de moléculas inibidoras de crescimento de patógenos bacterianos (*Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*), a partir de extratos de plantas de origem Amazônica (Guaraná, Marupá e Porangaba) e realizar um levantamento bibliográfico de todos os medicamentos resistidos por essas bactérias. E, como objetivo específico, a pesquisa buscou preparar extratos das plantas e estabelecer concentrações e diluições adequadas, a fim de se testar em culturas diferentes das bactérias patogênicas, a fim de identificar a presença de efeito inibitório mínimo, assim como possibilitar a percepção e compreensão de todos os medicamentos que um dia foram eficazes e, passaram então, a ter ação ineficiente diante dos patógenos, o que possibilita uma analogia dos princípios ativos desses antibacterianos com as moléculas de potencial antimicrobiano presentes nos extratos estudados.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Epidemiologia das doenças causadas por *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*

Uma das principais enterobactérias presentes na flora intestinal humana é a *Escherichia coli*, bactéria de grande importância para indivíduos saudáveis, participando da homeostasia do sistema digestório e ajudando no fornecimento de vitamina K ao indivíduo (Nwabuife; Omolo; Govender, 2022; Hatahet *et al.*, 2015), porém, algumas linhagens dessa bactéria podem acarretar em doenças, sendo disseminadas por meio de alimentos contaminados, mal higienizados, cozidos e preparados (DTA - doença transmitida por

alimento), e por meio de pessoa a pessoa, via fecal-oral, além de serem eficazes em produzir toxinas capazes de danificar o revestimento do intestino grosso, podendo afetar outros órgãos caso acessem a corrente sanguínea do paciente, podendo causar sintomas graves que requerem hospitalização para tratamento. (Madigan *et al.*, 2016; Rosa; Barros; Santos, 2016). Além disso, são bactérias causadoras de infecções do trato urinário (ITU), caracterizadas pela presença de agentes infecciosos e invasão dos tecidos urinários (Oliveria; Santos, 2018), tanto na comunidade quanto nos ambientes hospitalares, apresentando elevado grau de morbidade, afetando pessoas de todas as idades e de ambos os sexos (Souza, 2009).

Além da *Escherichia coli*, sabe-se que a *Staphylococcus aureus* e a *Enterococcus faecalis*, bactérias gram-positivas, também são responsáveis e causadoras de ITU (Sociedade Brasileira De Infectologia E Sociedade Brasileira De Urologia, 2004). Essas bactérias são igualmente responsáveis por outras doenças e, por sua vez, a *Staphylococcus aureus* é responsável pela maioria dos casos de infecção e doenças hospitalares e comunitárias resistentes a antibióticos como infecções cutâneas, pneumonia necrosante, impetigo, endocardite e sepse, assim como, a morte de crianças menores que cinco anos de idade, quase 30% das infecções cirúrgicas (Piewngam; Otto, 2019; Nwabuike; Pant; Govender, 2021) e é a terceira principal causa de intoxicação alimentar em todo o mundo, sendo relacionada à medidas de saúde fora do padrão (Luo *et al.*, 2018).

Por fim, a *Enterococcus faecalis*, bactéria localizada no trato gastrointestinal humano, na vagina e na cavidade bucal (Paradella; Koga-Ito; Jorge, 2007) é capaz de suportar temperaturas de aproximadamente 60°C (Moreno *et al.*, 2006; Poh; Oh; Tan, 2006) e é responsável por acarretar infecção do trato urinário, sepse hepatobiliar e neonatal, infecções de feridas cirúrgicas, endocardite e bacteremia (Fernández-Hidalgo; Escolà-Vergé, 2019), sendo que mais de 90% das infecções humanas enterocócicas são causadas por essa bactéria (Paradella; Koga-Ito; Jorge, 2007).

2.2 A problemática dos antibióticos

A resistência bacteriana a antibióticos, em nível mundial e hospitalar, é uma grande ameaça à saúde humana dessa e das futuras gerações. Esse problema apresenta consequências econômicas, sociais e governamentais, dado que afeta a saúde pública, a

produção e a venda de medicamentos, assim como a necessidade do surgimento de novas drogas capazes de solucionar e sanar as doenças causadas por superbactérias.

Por sua vez, o uso indiscriminado de antibióticos pela prática de automedicação não se restringe a uma classe econômica única, sendo observado desde as classes de baixo nível até as de alto nível, uma vez que se trata de uma prática cultural ocasionada pela facilitada aquisição de medicamentos (Maués *et al.*, 2020).

Atualmente, a resistência bacteriana aos antibióticos tem sido o principal problema em UTI, por conta da diversidade e da disseminação de agentes associados ao fluxo de pacientes, o extenso período de internação, o uso de cateteres urinários e venosos, o uso de ventilação mecânica, o estado imunológico do paciente, a idade e o uso de medicamentos por parte dos pacientes (Mota; Oliveira; Souto, 2018).

O surgimento e a generalização de superbactérias é gerado por inúmeros fatores, que envolvem o uso indevido de antibióticos, sua prescrição inadequada, erro na dose indicada, a posologia e/ou tempo de tratamento, assim como a escolha inapropriada do fármaco, práticas que vêm aumentando a cada dia e que acometem o funcionamento do grande arsenal de fármacos disponíveis, em que muitos já são ineficientes, sendo responsáveis pela evolução de cepas microbianas cada vez mais resistentes, comprometendo o tratamento e colocando em risco a vida do paciente (Vieira; Vieira, 2017).

Assim, para um controle correto das bactérias resistentes a medicamentos, é necessário que ocorra uma conscientização de toda a população, por parte dos governos associados aos pesquisadores que mantêm estudos e pesquisas atualizados sobre antigos e novos agentes antimicrobianos, reconhecendo o problema que esses patógenos causam e continuarão a causar se nenhuma medida for tomada.

Dessa forma, a Portaria de Consolidação nº 2, de 28 de setembro de 2017, define que compete ao Comitê Nacional para a Promoção do Uso Racional de Medicamentos (CNPURM) diversas medidas que visam orientar e propor ações, estratégias e atividades para promoção do uso racional de medicamentos, como, por exemplo, a contribuição para a ampliação e a qualificação do acesso a medicamentos de qualidade, seguros e eficazes e o aprimoramento de marcos regulatórios e de vigilância de medicamentos e serviços farmacêuticos,

objetivando o fim do uso inadequado de medicamentos, que pode acarretar no desenvolvimento de bactérias superresistentes às quais a ciência não tem meios de lutar contra.

Em 2017, a Organização Mundial da Saúde publicou uma lista das bactérias que dependem de novos antibióticos com mais urgência, tendo em vista suas resistências e poderes de infecção e disseminação, sendo participantes dessa lista doze famílias de bactérias, divididas em crítica, alta e média prioridade. As bactérias de prioridade 1 são *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacteriaceae* todas resistentes à carbapenem. As de prioridade 2 são *Enterococcus faecium* resistente à vancomicina, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina e à vancomicina, *Helicobacter pylori* resistente à claritromicina, *Campylobacter* spp. resistente à fluoroquinolonas, *Salmonella* resistente à fluoroquinolonas e *Neisseria gonorrhoeae* resistente à cefalosporina e à fluoroquinolona. Por fim, as de prioridade 3 são *Streptococcus pneumoniae* resistente à penicilina, *Haemophilus influenzae* resistente à ampicilina e *Shigella* spp. resistente à fluoroquinolona.

Tendo em vista que a lista apresentada em 2017 pela OMS das bactérias que apresentam alto poder de resistência a medicamentos contém agentes de inúmeras doenças frequentes na sociedade mundial, entende-se que a busca por novos antimicrobianos tem de ser incentivada e acelerada, com o objetivo de conter os problemas atuais e evitar catástrofes futuras.

2.3 Estratégias antimicrobianas

Inúmeras linhas de pesquisas são levantadas constantemente, visando encontrar o potencial antimicrobiano das mais diversas plantas, tendo em vista a necessidade de abastecer o mercado farmacêutico contra as superbactérias e bactérias com alto potencial de resistência no futuro.

Assim, encontra-se em bancos de dados na internet numerosas pesquisas, como o artigo "Resistência aos antibióticos: O uso inadequado dos antibióticos na prática clínica" desenvolvido por Machado Sequeira, em Coimbra, Portugal em 2004. A pesquisa em questão objetiva, via análise e revisão bibliográfica, expor sucintamente estratégias de controle da resistência aos antibióticos. Os resultados dessa pesquisa mostram uma extensa lista de

microrganismos Gram-positivos e Gram-negativos multirresistentes, e nota-se que quanto maior for a duração da exposição de um paciente a um antibiótico, maiores serão as probabilidades de uma colonização por parte de microrganismos resistentes, sendo a pressão seletiva pelo uso indiscriminado dos antibióticos um dos fatores que levam uma bactéria a se tornar altamente resistente. Além disso, o estudo é agregado com uma tabela que mostra a prevalência de resistências a antibióticos por parte de vários agentes microbianos, como a *Streptococcus pneumoniae*, *Enterococcus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Pseudomonas aeruginosas*, *Serratia marcescens* e *Klebsiella pneumoniae*.

Para mais, é possível também encontrar o artigo "Antibióticos: importância terapêutica e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes", redigido por Guimarães et al., em 2010, em Ribeirão Preto, SP, que discorre sobre estratégias para se evitar o desenvolvimento de resistência bacteriana, sendo elas a prevenção de infecções bacterianas com o uso de vacinas, o uso racional de antibióticos, o controle e a prevenção da disseminação de microrganismos resistentes, a caracterização, localização e identificação dos genes de resistência e por fim, a descoberta e o desenvolvimento de novos antibióticos. Ademais, esse mesmo estudo lista a existência de três compostos antibióticos com novos mecanismos de ação em estudos iniciais, sendo compostos de amplo espectro para organismos Gram-positivo ou para as ITR (infecção do trato respiratório), porém, para organismos Gram-negativo o cenário não é tão estimulador, tendo em vista que há compostos com novos mecanismos de ação em ensaios iniciais. Como forma de mostrar os recentes antimicrobianos encontrados, o estudo destaca esses compostos e afirma que há uma constante e significativa contribuição de produtos naturais no combate desses agentes, relacionando a busca de substâncias em organismos pouco explorados e o aproveitamento da biodiversidade existente no mundo combinada às diversas técnicas de exploração e extração de princípios ativos poderosos. Por fim, a pesquisa enfatiza a necessidade por novos agentes antibióticos, dado que as doenças infecciosas são a segunda maior causa de mortes no mundo.

Além disso, pode-se citar a linha de pesquisa "Uso de novas tecnologias na prospecção de novos antibióticos", de Scarparo e Santos, 2022, em São Francisco. Nesse artigo, a pesquisadora objetiva avaliar a evolução das metodologias de bioprospecção de

novas moléculas antimicrobianas. Como resultado de sua pesquisa, é levantado que para a obtenção de um novo fármaco, busca-se moléculas capazes de agir no alvo para alterar o curso da doença, busca essa realizada pela bioprospecção de compostos naturais e por meio da engenharia genética. Ainda sob essa perspectiva, tem-se que o território brasileiro, por apresentar uma rica biodiversidade vegetal, possui um grande potencial para o surgimento de novos fármacos antimicrobianos naturais, porém, não foram encontrados trabalhos científicos que utilizassem da metagenômica para a bioprospecção de novos medicamentos, enfatizando a necessidade de se incentivar esse tipo de pesquisa.

3. MÉTODO

3.1 Desenho do estudo

A metodologia que foi empregada a este projeto é de caráter aplicado, cujo objetivo foi investigar, explorar, ratificar ou refutar hipóteses sugeridas por bases teóricas (Rodrigues, 2007). Para tanto, a pesquisa foi direcionada para o campo empírico, de modo que buscou responder aos seus objetivos por meio de experimentos, neste caso, laboratoriais (Theóphilo, 1998).

Os experimentos foram divididos em dois momentos. No primeiro foi realizado o preparo do extrato bruto das plantas, por maceração, citadas neste trabalho. Teve-se como base o protocolo disponibilizado pela Farmacopeia Homeopática Brasileira (FHB) "Preparação de tinturas-mãe a partir de plantas por maceração", divulgado pela Anvisa, em sua terceira e última edição, em 2011. Em seguida, os extratos obtidos na primeira etapa foram utilizados para verificar o efeito inibitório de diferentes bactérias patogênicas.

Já a comparação dos princípios ativos dos medicamentos antimicrobianos atualmente ineficientes com as moléculas dos extratos das plantas selecionadas com potencial de ação contra as enterobactérias foi analisada a partir dos resultados obtidos do experimento e do levantamento bibliográfico.

Os experimentos ocorreram nas dependências do Laboratório do UniCEUB (Labocien) e o levantamento bibliográfico foi realizado por meio dos computadores da universidade ou das próprias alunas. Também foi necessário realizar o levantamento e a aquisição dos

equipamentos e materiais necessários para a realização dos experimentos, tendo como foco a praticidade e baixo custo.

Em uma próxima etapa, como perspectiva após a realização destes experimentos, será efetuada a validação de diferentes formas, dentre elas a viabilidade, a validação dos resultados e a ampliação dos experimentos. A pesquisa também buscou gerar artigos, apresentações em congressos e minicursos com a temática de antibióticos e patogenicidade.

As amostras das plantas utilizadas no estudo foram adquiridas em lojas de produtos naturais, no qual, se utilizou de amostra em pó de Guaraná (*Paullinia cupana*), casca e folha de Porangaba (*Cordia salicifolia*) e bulbo de Marupá (*Eleutherine bulbosa*).

3.2 Obtenção dos extratos de plantas

Primeiramente, as amostras foram separadas e colocadas em oito béqueres individuais com capacidade para 100mL e pesadas em uma balança digital totalizando 10g de cada amostra, sendo dois béqueres correspondentes a cada amostra (casca de Porangaba, folha de Porangaba, pó de Guaraná e bulbo de Marupá). Na sequência, foi acrescentado 40mL de Álcool Etílico Absoluto (PM: 46,07) em cada um dos quatro béqueres com cada amostra diferente e 40mL de Acetona nos outros quatro béqueres com cada amostra diferente, totalizando uma proporção de 10g de amostra para 40mL de solvente (1:4). Ressalta-se que foram utilizados 10g de pó de Guaraná, 10g de folhas de Porangaba manualmente cortadas em pedaços menores, 10g de cascas de Porangaba trituradas em pó e 10g de bulbos de Marupá, que foram macerados com o auxílio de um pilão, aumentando-se a superfície de contato da amostra.

Posteriormente, as amostras passaram por duas filtrações: a primeira por meio de uma peneira e a segunda, utilizando-se o conteúdo da primeira filtração, por meio de papel filtro e funil, despejando os conteúdos resultantes em novos béqueres. Salienta-se que houve um cuidado, especialmente na primeira filtração, para que o conteúdo sólido da mistura não caísse no extrato.

Em seguida, os béqueres contendo as amostras com Acetona foram levados ao agitador magnético sem elevar a temperatura da mistura, a fim de que a Acetona fosse evaporada, processo esse que ocorreu em poucos minutos, em consequência da sua alta

volatilidade. Já os béqueres contendo as amostras com Álcool Etílico Absoluto foram colocados em mesa agitadora shaker orbital, onde permaneceram em agitação constante até se observar a completa evaporação do álcool. Deve-se evidenciar que, ao longo dos dias, a temperatura das amostras foi elevada a 50°C por alguns minutos, de forma a facilitar a evaporação do álcool e visando aumentar a concentração dos extratos.

Ao fim do processo, os extratos foram ressuspensos em 5µL água destilada usando o agitador magnético e, em seguida, transferidos para frascos âmbar, sendo armazenados e refrigerados até a próxima etapa.

3.3 Análise do efeito inibitório dos extratos de plantas em bactérias patogênicas

Nesta etapa do experimento, o preparo das placas de Petri com o meio de cultura foi realizado utilizando ágar Mueller Hinton e água destilada, seguindo as instruções de preparo fornecidas pelo fabricante. As diluições e concentrações foram estabelecidas e 10µL dos extratos das plantas foram aplicados sobre os discos de papel de filtro devidamente esterilizados e posicionados sobre as placas de Petri de meio Mueller Hinton cultivadas com as respectivas bactérias, respeitando uma distância padrão para os três discos em todas as amostras. Dado estes procedimentos, as placas ficaram incubadas por 48 horas em uma estufa bacteriológica a 37°C. Por fim, as amostras foram avaliadas, concluindo-se o experimento, de acordo com os parâmetros de publicados em "Padronização dos Testes de Sensibilidade a Antimicrobianos por Disco-difusão: Norma Aprovada – Oitava Edição" pela Anvisa, em 2003.

3.4 Levantamento bibliográfico dos medicamentos

Para a coleta dos dados bibliográficos dos medicamentos resistidos por esse grupo de bactérias realizou-se a pesquisa na base de dados "Academic Search Premier", "Periódicos da CAPES", "Academic Search Ultimate", "MEDLINE Complete" e "MEDLINE Ultimate" com as seguintes palavras chave "resistência bacteriana", "antibióticos", "*Escherichia coli*", "*Staphylococcus aureus*" e "*Enterococcus faecalis*", em português e inglês, com o operador booleano "or", buscando por todos os tipos de material, além de definir o uso de materiais publicados nos últimos 5 anos, ou seja, desde 2018.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Análise do efeito inibitório dos extratos de plantas em bactérias patogênicas

A priori todas as análises foram feitas em triplicata e a pesquisa buscou estudar o poder de ação antimicrobiana de quatro extratos de diferentes plantas quando em contato com três diferentes espécies de bactérias de interesse médico, como relatado no quadro a seguir (Tabela 1):

Tabela 1: Quadro do registro das amostras por bactéria, solvente e soluto

Extrato \ Bactéria	Com Álcool Etílico											
	Casca de Porangaba			Folha de Porangaba			Pó de Guaraná			Bulbo de Marupá		
<i>Escherichia coli</i>	CP 1	CP 2	CP 3	FP 1	FP 2	FP 3	PG 1	PG 2	PG 3	BM 1	BM 2	BM 3
<i>Staphylococcus aureus</i>	CP 1	CP 2	CP 3	FP 1	FP 2	FP 3	PG 1	PG 2	PG 3	BM 1	BM 2	BM 3
<i>Enterococcus faecalis</i>	CP 1	CP 2	CP 3	FP 1	FP 2	FP 3	PG 1	PG 2	PG 3	BM 1	BM 2	BM 3
Extrato \ Bactéria	Com Acetona											
	Casca de Porangaba			Folha de Porangaba			Pó de Guaraná			Bulbo de Marupá		
<i>Escherichia coli</i>	CP 1	CP 2	CP 3	FP 1	FP 2	FP 3	PG 1	PG 2	PG 3	BM 1	BM 2	BM 3
<i>Staphylococcus aureus</i>	CP 1	CP 2	CP 3	FP 1	FP 2	FP 3	PG 1	PG 2	PG 3	BM 1	BM 2	BM 3
<i>Enterococcus faecalis</i>	CP 1	CP 2	CP 3	FP 1	FP 2	FP 3	PG 1	PG 2	PG 3	BM 1	BM 2	BM 3

Fonte: autoras (2023)

Assim, os extratos obtidos e aplicados nas placas de Petri mostram diferentes resultados e, para sua interpretação, leva-se em consideração que para halos maiores que 3mm os microrganismos apresentaram sensibilidade, para halos maiores que 2mm e menores que 3mm os microrganismos foram considerados moderadamente sensíveis e, por fim, para halos menores que 2 mm os microrganismos foram considerados resistentes (Ostrosky *et al.*, 2008).

Dessa forma, encontrou-se halos de inibição apenas nas placas cultivadas com *Enterococcus faecalis*, para os extratos do bulbo do Marupá extraídos com o solvente acetona (Figuras 1, 2 e 3) e com álcool Etílico absoluto (Figuras 4 e 5).

Figura 1: Amostra BM 1 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Acetona em placa com *Enterococcus faecalis*



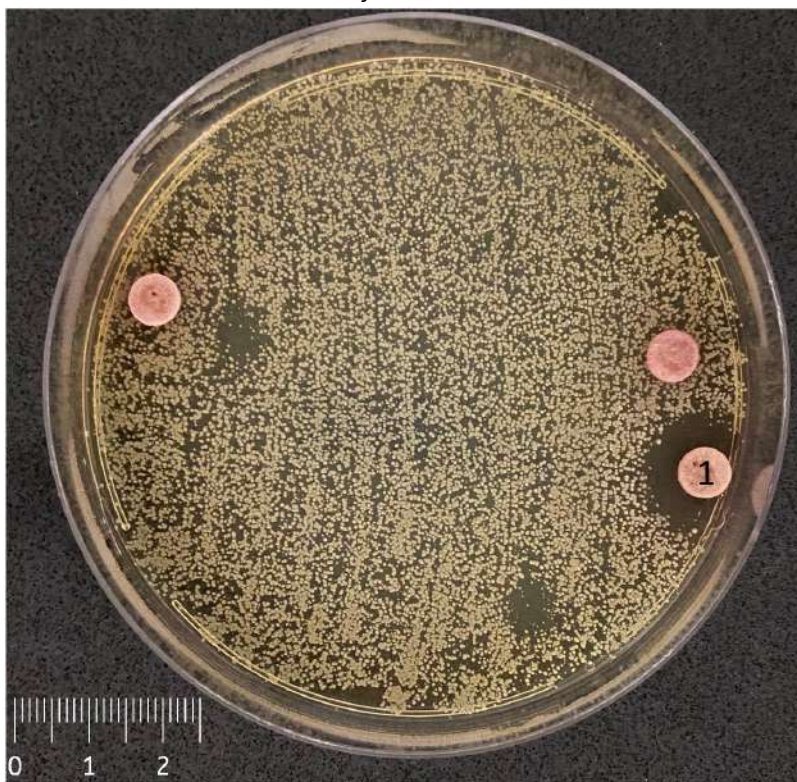
Fonte: autoras (2023).

Figura 2: Amostra BM 2 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Acetona em placa com *Enterococcus faecalis*



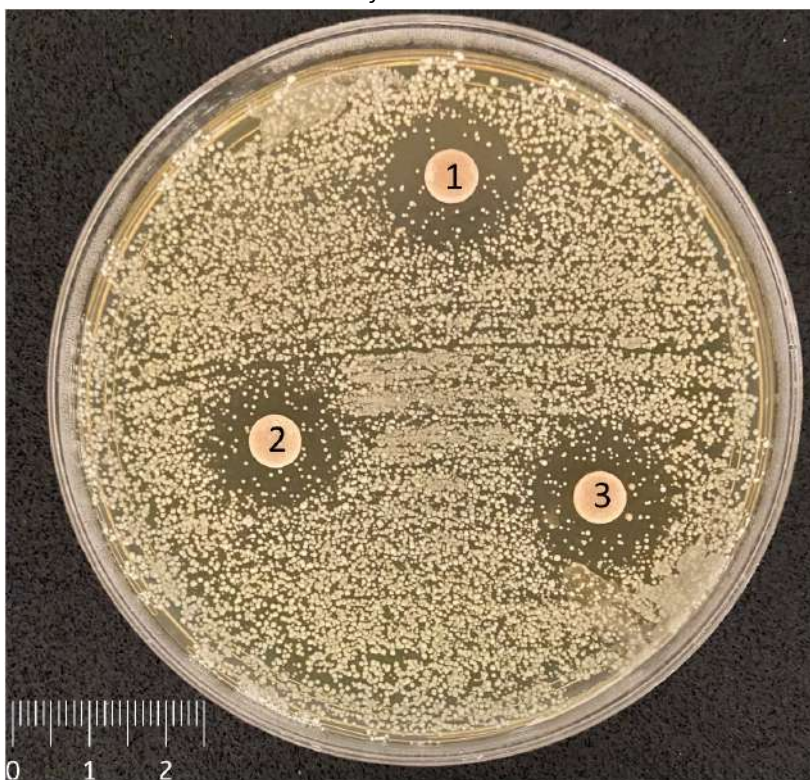
Fonte: autoras (2023).

Figura 3: Amostra BM 3 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Acetona em placa com *Enterococcus faecalis*



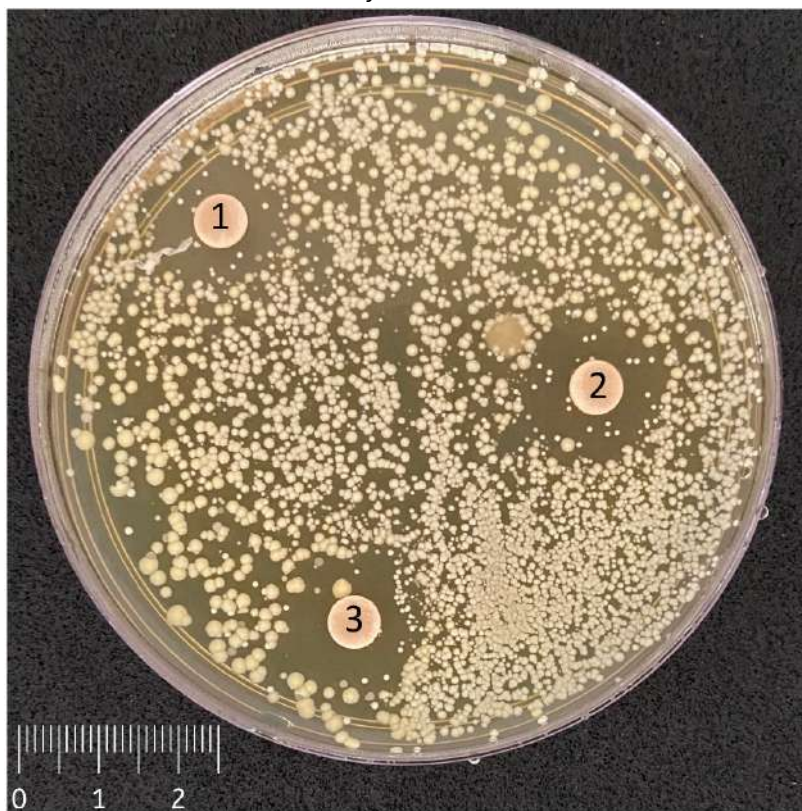
Fonte: autoras (2023).

Figura 4: Amostra BM 1 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Álcool Etilíco em placa com *Enterococcus faecalis*



Fonte: autoras (2023).

Figura 5: Amostra BM 2 do uso do Extrato do Bulbo do Marupá com Álcool Etílico em placa com *Enterococcus faecalis*



Fonte: autoras (2023).

É possível observar nas figuras de 1 a 5 a presença de halos de inibição ao redor dos discos com o extrato do bulbo do Marupá extraído tanto com acetona (Figuras 1, 2 e 3) quanto com álcool etílico (Figuras 4 e 5).

Ao analisar as placas em que foram aplicados os extratos BM com acetona (Figuras 1, 2 e 3) observa-se halos de inibição com diâmetro médio de 13 mm (Tabela 2), o que pode ser decorrente da diluição do soluto na mistura. Ademais, é possível constatar que os discos sofreram deslocamento, o que prejudicou a completa estruturação e definição do halo de inibição, além de ser possível identificar que em alguns discos não houve formação de halo de inibição, o que pode ser atribuído a uma incorreta homogeneização do extrato antes da aplicação nos discos das placas.

Já ao observar as placas com os extratos BM com álcool etílico (Figuras 4 e 5) compreende-se que ao redor dos discos as bactérias ainda se desenvolveram, mas não por completo, formando halos com diâmetro de aproximadamente 17 mm (Tabela 2).

Tabela 2: Diâmetro dos halos de inibição nas placas de petri semeadas com *Enterococcus faecalis* com os extratos do Bulbo do Marupá com Álcool Etílico e com Acetona

Solvente	Com Acetona			Com Álcool Etílico						
Número da amostra	BM 1	BM 2	BM 3	BM 1			BM 2			
Número do halo	1	2	1	1	2	3	1	2	3	
Diâmetro em mm	13,0	12,0	15,0	12,0	18,0	17,0	17,0	18,0	17,0	15,0

Fonte: autoras (2023).

Dessa forma, compreende-se que, pelo método aplicado e para a pesquisa realizada, apenas o bulbo do Marupá apresentou atividade antimicrobiana contra *Enterococcus faecalis*, e os demais extratos sintetizados quando em contato com as demais bactérias estudadas não apresentaram resultados satisfatórios de inibição, se mostrando resistentes.

4.2 Levantamento bibliográfico sobre medicamentos

Ao realizar um levantamento bibliográfico visando listar medicamentos que atualmente são resistidos pelas bactérias *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, objetivando um melhor direcionamento de futuros estudos, o levantamento bibliográfico obteve um compilado de resultados de diversos estudos sobre testes de sensibilidade aos antimicrobianos (TSA) que serão apresentados a seguir.

De acordo com o estudo “Avaliação do perfil de resistência aos antimicrobianos em cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus spp.* no canal do Marambaia em Balneário Camboriú, Santa Catarina”, realizado por Lima, Junior e Silva, foram apurados que das 34 cepas de *Escherichia coli* que foram avaliadas, cerca de 19 cepas apresentaram sensibilidade a todos os antibióticos utilizados no estudo. Além disso, as cepas isoladas obtiveram uma maior resistência aos antibióticos: ampicilina 10 µg (41,2%) e sulfametoxazol + trimetoprim 25 µg (26,5%), e uma resistência intermediária aos antibióticos: imipenem 10 µg (11,8%), ciprofloxacina 5 µg (8,8%) e piperacilina + tazobactam 110 µg (2,9%). Sob o mesmo ponto de vista, o estudo também apurou testes de sensibilidade aos antimicrobianos de 177 cepas de *Staphylococcus spp.*, no qual avaliaram que 75 cepas apresentaram grande resistência ao antibiótico eritromicina 15 µg (64,1%) e 73 cepas apresentaram resistência à clindamicina 2

µg (62,4%), demais, as cepas que foram testadas contra ciprofloxacina 5µg revelaram uma maior ocorrência de resultados intermediários (Lima; Junior; Silva, 2022).

Conforme a pesquisa realizada no artigo “Susceptibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados de leite cru a antibióticos comerciais”, produzida por Carvalho *et al.*, essa obteve com os testes de sensibilidade aos antimicrobianos, que as cepas isoladas de *Staphylococcus aureus* avaliadas à ação dos antibióticos BPC (associação à base de penicilina, estreptomicina, isoniazida e prednisolona) e MPP (associação à base de penicilina e estreptomicina), apresentaram resistência de 77,7%, enquanto apenas 22,3% das cepas apresentaram uma sensibilidade aos antibióticos, o que demonstra que os esses medicamentos indicados para o tratamento de mastites causadas por *Staphylococcus aureus*, apresentam perda de eficácia devido à resistência das cepas diante dos antibióticos. Para o antibiótico TCA (cloridrato de tetraciclina), obteve-se que cerca de 33,33% foram resistentes, 22,22% revelaram sensibilidade intermediária e 44,44% dos isolados apresentaram sensibilidade significativa, enquanto para o antibiótico TOR (oxitetraciclina base), houve uma grande sensibilidade de 66,66% das cepas ao medicamento, com 33,33% de sensibilidade intermediária, sendo os antibióticos TCA e TOR capazes de agir contra o agente (Carvalho *et al.*, 2018).

Ademais, segundo dados disponíveis no documento elaborado pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa), denominado como “Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde”, apresenta tabelas de fenótipos e mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos, como por exemplo a resistência intrínseca que a ordem *Enterobacterales* apresenta, esta que inclui a *Escherichia coli*, que seria a: penicilina G, glicopeptídeos, macrolídeos, clindamicina, linezolida, estreptograminas (quinupristina/dalfopristina) e mupirocina; as Gram-positivas, inclui *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, seria em geral a: aztreonam, colistina e ácido nalidíxico, e a segunda mais em específico, resistente a: carbenicilina, ticarcilina, oxacilina, todas as cefalosporinas aminoglicosídeos (baixo grau de resistência), macrolídeos mupirocina, clindamicina, trimetoprima, sulfametoxazol e estreptograminas (quinupristina/dalfopristina) (Brasil, 2020).

Além disso, tem-se também o artigo “Infecção do trato urinário: estudo de sensibilidade e resistência bacteriana em pacientes internados”, escrito por Stinghel *et al.*, o

qual ao analisarem o perfil de sensibilidade e resistência avaliado às cepas de *Escherichia coli*, foram constatados que os medicamentos que mais apresentaram ação contra estas cepas foram: amicacina, gentamicina e nitrofurantoína, enquanto que os medicamentos cefepime, ceftriaxona e ciprofloxacina apresentaram resistência, com níveis de 10,42%, 23,63% e 30,35% respectivamente. Quando analisado o perfil referente às cepas de *Enterococcus sp.*, este apresentou sensibilidade de 100% aos antibióticos vancomicina e cefepime, além de também apresentar sensibilidade à tetraciclina, ampicilina e gentamicina, enquanto que em relação aos medicamentos norfloxacina e eritromicina, detectou-se uma resistência acima de 30% (Stinghel *et al.*, 2022).

Também pode ser observado uma tabela bem detalhada sobre o perfil de resistência antimicrobiana no artigo “Lytic bacteriophages against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* isolates from orthopaedic implant-associated infections”, realizado por Barros *et al.* que apresenta em uma de suas etapas, um levantamento de resistências que os patógenos em estudo obtiveram a determinados antibióticos. Analisando a tabela 1 do trabalho, nela tem-se informações contendo o patógeno, a fonte de onde foi retirado, a resistência antimicrobiana e outros dados importantes para as demais etapas do artigo, informações essas que demonstraram que os patógenos apresentaram um perfil multirresistente. Na avaliação contra *Staphylococcus aureus*, foi apresentada resistência aos seguintes antibióticos: eritromicina, cefoxitina, ciprofloxacina, gentamicina, ampicilina e amicacina; para *Enterococcus faecalis*, foi apresentada resistência a: quinupristina/dalfopristina, ciprofloxacina, vancomicina, eritromicina, tetraciclina, norfloxacina e teicoplanina; enquanto que para *Escherichia coli*, obteve-se resistência a: ciprofloxacina, cefalotina, moxifloxacina, trimetoprima, neomicina, ácido nalidíxico e ofloxacina (Barros *et al.*, 2019).

Este levantamento permitiu identificar um perfil multirresistente dos patógenos a diversos antimicrobianos, o que gera uma preocupação e demanda por pesquisas e descobertas de novas substâncias antimicrobianas capazes de agirem contra estes agentes, além de demonstrar a importância da correta utilização dos antibióticos e as consequências que o uso indiscriminado destas substâncias podem causar, como é o caso da resistência antimicrobiana desenvolvida por estes organismos patogênicos.

5. CONCLUSÃO

Durante o desenvolvimento da pesquisa foi possível observar que os extratos vegetais elaborados a partir da casca de Porangaba, folha de Porangaba e pó de Guaraná utilizando como solventes os extratores álcool etílico e acetona não apresentaram ação antibacteriana frente aos microrganismos *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus faecalis*, apenas os extratos do bulbo do Marupá extraído com álcool etílico e com acetona apresentaram relativa ação contra o microrganismo *Enterococcus faecalis*.

Além disso, foi possível compreender que a pesquisa tem relevância e mérito científico por se tratar de possibilidades de análise bacteriológica, antimicrobiana e farmacológica visando a produção de insumos animal e humano, e conseqüentemente fornecendo possibilidades de retorno para a sociedade a partir da pesquisa e manipulação pela indústria farmacêutica.

De forma geral, diante do desfecho, entende-se que para obter um resultado mais satisfatório e robusto de inibição do crescimento bacteriano é necessário intensificar os estudos e testar novas diluições e concentração do extrato do bulbo do Marupá tanto com álcool etílico quanto com acetona, além de realizar uma correta homogeneização do extrato antes da aplicação, objetivando o aparecimento de halos de ação antimicrobiana mais íntegros e consistentes. Além de salientar a necessidade de se buscar mais informações e novos conhecimentos de ação antimicrobiana por parte de extratos vegetais e naturais.

REFERÊNCIAS

- Alexandre, K, P. Guaçatonga (*Casearia Sylvestris* Sw) E Porangaba (*Cordia Salicifolia* Ou *Cordia Ecalyculata* Vell/Boraginaceae) Possuem Ação No Emagrecimento?. **Brazilian Journal Of Natural Sciences**. Edição Nº 1- Vol. 3 – Out, 2018.
- Almeida, M. C.; Simões, M. J. S.; Raddi, M. S. G. Ocorrência De Infecção Urinária Em Pacientes De Um Hospital Universitário. **Rev. Ciênc. Farm. Básica Apl.**, V. 28, N.2, P.215-219, 2007
- Andremont, A. The Future Control Of Bacterial Resistance To Antimicrobial Agents. **American Journal Of Infect Control**, V. 29, P. 256-225, 2001.
- Barros, J. *et al.* Lytic bacteriophages against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* and *Escherichia coli* isolates from orthopaedic implant-associated infections. *International Journal of Antimicrobial Agents*. V. 54, N. 3, P. 329-337, 2019.
- Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária Microbiologia Clínica para o Controle de Infecção Relacionada à Assistência à Saúde. Módulo 10 – Detecção dos Principais Mecanismos de Resistência Bacteriana aos Antimicrobianos pelo Laboratório de Microbiologia Clínica/Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Brasília: Anvisa, v. 10, 2020.
- Carvalho, A. S. S. *et al.* Susceptibilidade de *Staphylococcus aureus* isolados de leite cru a antibióticos comerciais. **Ciência Animal Brasileira/Brazilian Animal Science**, Goiânia, v. 19, p. 1–8, 2018.
- Casal, M, M. *et al.* Investigación De Las Resistencias A Antimicrobianos En *Enterococcus Faecalis*. **Rev Esp Quimioter**; 22(3): P.117-119. 2009.
- Cordeiro, M, F. Avaliação Das Atividades Imunomoduladora, Antineoplásica E Antibacteriana De Rizomas De *Limonium Brasiliense*, Sementes De *Paullinia Cupana* E Cascas Do Caule De *Trichilia Catiguá*. **Tese De Doutorado**. Universidade Federal De Pernambuco, 2017.
- Costa, N. B. Costa Nb. Estudo Dos Agentes Infecciosos E Da Resistência Bacteriana Em Infecções Do Trato Urinário. 2011. **Monografia** (Licenciatura Em Ciências Biológicas) - Universidade De Brasília, [S. L.], 2011.
- Dash, B. K. *et al.* Antibacterial Activities Of Methanol And Acetone Extracts Of Fenugreek (*Trigonella Foenum*) And Coriander (*Coriandrum Sativum*). **Life Sciences And Medicine Research**, V.2011, N.27, P.1-8, 2011.
- Fernández-Hidalgo, N.; Escolà-Vergé, L. Enterococcus Faecalis Bacteremia: Consider An Echocardiography, But Consult An Infectious Diseases Specialist. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S. L.], V. 74, 2019.
- França, I. S. X. *et al.* Medicina Popular: Benefícios E Malefícios Das Plantas Medicinais. **Rev Bras Enferm**, 61(2): 201-8. Brasília, 2008.
- Guimarães, D. O. *et al.* Antibióticos: Importância Terapêutica E Perspectivas Para A Descoberta E Desenvolvimento De Novos Agentes. **Scielo Brasil**, [S. L.], 2010.

Gonçalves, A. L. **Estudo Da Atividade Antimicrobiana De Algumas Árvores Mediciniais Nativas Com Potencial De Conservação / Recuperação De Florestas Tropicais**. Tese De Doutorado. O Instituto De Biociências Do Campus De Rio Claro, Universidade Estadual Paulista. São Paulo, 2007.

Haida, K. S. *et al.* Avaliação In Vitro Da Atividade Antimicrobiana De Oitoespécies De Plantas Mediciniais. **Arq. Ciênc. Saúde Unipar**, Umuarama, V.11, N.3, P. 185-192, Set./Dez. 2007.

Hatahet, F. Altered Escherichia Coli Membrane Protein Assembly Machinery Allows Proper Membrane Assembly Of Eukaryotic Protein Vitamin K Epoxide Reductase. **Proceedings Of The National Academy Of Sciences** , [S. L.], V. 112, N. 49, P. 15184-15189, 2015.

Junior, V. F. V.; Pinto, A. C. Plantas Mediciniais: Cura Segura?. **Quim. Nova**, Vol. 28, N°. 3, 519-528, 2005.

Köser, C. *et al.* Routine Use Of Microbial Whole Genome Sequencing In Diagnostic And Public Health Microbiology. **Plos Pathogens**. (8): 1-9. 2012.

Lima, A. C. D.; Junior, C. R.; Silva, M. A. C. Avaliação Do Perfil De Resistência Aos Antimicrobianos Em Cepas De Escherichia Coli E Staphylococcus Spp. No Canal Do Marambaia Em Balneário Camboriú, Santa Catarina. **Vigil Sanit Debate**, Rio De Janeiro, 10(3):122-132, 2022.

Luo, K. *et al.* Molecular Characteristics Of Antimicrobial Resistance And Virulence Determinants Of Staphylococcus Aureus Isolates Derived From Clinical Infection And Food. **Journal Of Clinical Laboratory Analysis**, [S. L.], V. 32, 2018.

Machado Sequeira , Cm. Resistência Aos Antibióticos: O Uso Inadequado Dos Antibióticos Na Prática Clínica. **Revista De La O.F.I.L.**, Coimbra (Portugal), V. 14, N. 1, P. 45-68, 2004.

Madigan, T. M.; Martinko, J. M.; Bender, K. S.; Buckley, D. H.; David, A. S.; *Microbiologia De Brock*. 14. Ed., Porto Alegre: Artmed, 2016.

Maia, R. R. *et al.* Efeito Antimicrobiano Do Extrato De Momordica Charantia Linn Isolado E Em Associação Com Antibióticos Sobre Staphylococcus Aureus Multirresistentes. **Agropecuária Científica No Semi-Árido**, V. 4, N. 1, P. 12- 7, 2008.

Magalhães, M, S.; Borba, M, P. **Mulheres E As Ervas Da Amazônia**. 1ª Edição, Editora Garcia. 2020.

Maués, K. M. G. *et al.* Verificação Da Automedicação Com Antibióticos No Município De Soure-Pa. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo Do Conhecimento**, [S. L.], V. 12, 2020.

Menezes, K.M.P. *et al.* Avaliação Da Resistência Da Escherichia Coli Frente A Ciprofloxacina Em Uroculturas De Três Laboratórios Clínicos De Aracaju-Se. **Revista Brasileira De Análises Clínicas**, V. 41, N. 3, P. 239-42, 2009.

Miranda, J. A. L.; *et al.* Atividade Antibacteriana De Extratos De Folhas De *Montrichardia Linifera* (Arruda) Schott (Araceae). **Rev. Bras. Pl. Med.**, Campinas, V.17, N.4, Supl. Iii, P.1142-1149, 2015.

Miranda, M. V.; Metzner, B, S. Paullinia Cupana: Revisão Da Matéria Médica. **Revista De Homeopatia**; 73 (1/2). P. 1-17, 2010.

- Moreno, M. R. F. *et al.* The Role And Application Of Enterococci In Food And Health. **International Journal Of Food Microbiology**, [S. L.], V. 106, 2006.
- Mota, F. S.; Oliveira, H. A.; Souto, R. C. F. Perfil E Prevalência De Resistência Aos Antimicrobianos De Bactérias Gram-Negativas Isoladas De Pacientes De Uma Unidade De Terapia Intensiva. **Revista Rbac**, [S. L.], 2018.
- Nieuwlaat, R. *et al.* Coronavirus Disease 2019 And Antimicrobial Resistance: Parallel And Interacting Health Emergencies. *Journal Article*, [S. L.], V. 72, 2020.
- Nwabuife, J. C.; Pant, A. M.; Govender, T. Liposomal Delivery Systems And Their Applications Against Staphylococcus Aureus And Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. **Advanced Drug Delivery Reviews**, [S. L.], V. 178, 2021.
- Nwabuife, J. C.; Omolo, C. A.; Govender, T. Nano Delivery Systems To The Rescue Of Ciprofloxacin Against Resistant Bacteria “E. Coli; P. Aeruginosa; Saureus; And Mrsa” And Their Infections. **Journal Of Controlled Release**, [S. L.], 2022.
- Oliveira, S. M.; Santos, L. L. G. Infecção Do Trato Urinário: Estudo Epidemiológico Em Prontuários Laboratoriais. **Journal Health Npeps**, [S. L.], 2018.
- Ostrosky, E. A. *et al.* Métodos Para Avaliação Da Atividade Antimicrobiana E Determinação Da Concentração Mínima Inibitória (Cmi) De Plantas Medicinais. **Revista Brasileira De Farmacognosia**, [S. L.], 2008.
- Paradella, T. C.; Koga-Ito, C. Y.; Jorge, A. O. C. Enterococcus Faecalis: Considerações Clínicas E Microbiológicas. **Revista De Odontologia Da Unesp**, [S. L.], 2007.
- Pereira, R. J.; Cardoso, M.G. Metabólitos Secundários Vegetais E Benefícios Antioxidantes. **Journal Of Biotechnology And Biodiversity**, V.3, N.4, P. 146-52, 2012.
- Piewngam, P.; Otto, M. Probiotics To Prevent Staphylococcus Aureus Disease?. **Gut Microbes**, [S. L.], V. 11, 2019.
- Poh, C. H.; Oh, H. M. L.; Tan, A. L. Epidemiology And Clinical Outcome Of Enterococcal Bacteraemia In An Acute Care Hospital. **Journal Of Infection**, [S. L.], V. 42, 2006.
- Ramírez, L.; Castillo, A.; Vargas, A. Evaluación Del Potencial An-Tibacterial In Vitro De Croton Lechleri Frente A Aislamientos Bac-Terianos De Pacientes Con Ulceras Cutáneas. **Nova**, (11) 19: 51-63. 2013.
- Ribeiro, C. M. Avaliação Da Atividade Antimicrobiana De Plantas Utilizadas Na Medicina Popular Da Amazônia. **Pós-Graduação**, Instituto De Ciências Da Saúde Da Universidade Federal Do Pará. 2008.
- Rosa, J. L. *et al.* Características Da Escherichia Coli Enterohemorrágica (Ehec). **Saúde E Ciência Em Ação**, [S. L.], 2016.
- Scarparo, N. C. S.; Santos, J. L. Uso De Novas Tecnologias Na Prospecção De Novos Antibióticos. **Ensaio Usf**, [S. L.], 2022.
- Sequeira, C. M. M. Resistência Aos Antibióticos: O Uso Inadequado Dos Antibióticos Na Prática Clínica. **Revista De La O.F.I.L.**, Coimbra (Portugal), V. 14, N. 1, P. 45-68, 2004.

Simon D. O Guia Decepar Chora De Ervas: 40 Receitas Naturais Para Uma Saúde Perfeita. Rio De Janeiro(Rj): Campus; 2001.

Sociedade Brasileira De Infectologia E Sociedade Brasileira De Urologia; Lopes, H. V.; Tavares, W. Infecções Do Trato Urinário: Diagnóstico. Projeto Diretrizes Associação Médica Brasileira E Conselho Federal De Medicina, [S. L.], 2004.

Souza, A. E. S. Epidemiologia Das Infecções Urinárias De Pacientes Atendidos Em Hospital Público. **Bvs**, [S. L.], 2009.

Stinghel, M. L. *et al.* Infecção do trato urinário: estudo de sensibilidade e resistência bacteriana em pacientes internados. Revista de Medicina, São Paulo, 2022. v. 101, n. 1.

Teixeira, G, S. *et al.* Plantas Mediciniais, Fitoterápicos E/Ou Nutracêuticos Utilizados No Controle Da Obesidade. **flovet-Boletim Do Grupo De Pesquisa Da Flora, Vegetação E Etnobotânica**, V. 1, N. 6, 2014.

Vieira, P. N.; Vieira, S. L. V. Uso Irracional E Resistência A Antimicrobianos Em Hospitais. Arq. Cienc. Saúde Unipar, Umuarama, V.21, N. 3, P, 209-212, 2017.

Vilegas, W. **Fitoquímica De Plantas Brasileiras**. Tese (Livre-Docência Em Química Orgânica) – Instituto De Química, Universidade Estadual Paulista –Araraquara, P. 109. 1998.

World Health Organization (Geneva). Who Publishes List Of Bacteria For Which New Antibiotics Are Urgently Needed. *In: World Health Organization*. Geneva, 27 Fev. 2017.

World Health Organization. Bulletin Of The World Health Organization. Regulatory Situation Of Herbal Medicines. **A Worldwide Review**, geneva, 1998.