

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA**

**INSTITUTO DE BIOLOGIA**

**CURSO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

**MARIA GABRIELA FERREIRA**

**AÇÃO ANTIBIOFILME DE EXTRATOS NATURAIS FRENTE A  
*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

**UBERLÂNDIA**

**2022**

MARIA GABRIELA FERREIRA

AÇÃO ANTIBIOFILME DE EXTRATOS NATURAIS FRENTE A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção de grau de licenciatura em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Microbiologia

Orientadora: Prof. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder

UBERLÂNDIA

2022

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU  
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

F383  
2022 Ferreira, Maria Gabriela, 2000-  
Ação antibiofilme de extratos naturais frente a  
Staphylococcus aureus: uma revisão integrativa [recurso  
eletrônico] / Maria Gabriela Ferreira. - 2022.

Orientadora: Denise von Dolinger de Brito Röder.  
Trabalho de Conclusão de Curso (graduação) -  
Universidade Federal de Uberlândia, Graduação em  
Ciências Biológicas.

Modo de acesso: Internet.

Inclui bibliografia.

Inclui ilustrações.

1. Biologia. I. Röder, Denise von Dolinger de Brito,  
1976-, (Orient.). II. Universidade Federal de  
Uberlândia. Graduação em Ciências Biológicas. III.  
Título.

CDU: 573

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:  
Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091  
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074

MARIA GABRIELA FERREIRA

AÇÃO ANTIBIOFILME DE EXTRATOS NATURAIS FRENTE A *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

Trabalho de conclusão de curso apresentado à coordenação do curso de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção de grau de licenciatura em Ciências Biológicas.

Área de concentração: Microbiologia

Uberlândia, 25 de março de 2022.

Banca Examinadora

---

Prof. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder – ICBIM/UFU

---

Me. Priscila Guerino Vilela Alves

---

Dra. Ralciane de Paula Menezes – ESTES/UFU

Dedico este trabalho aos meus avós José da Cunha Sobrinho e Ordália Ferreira da Cunha, que vieram a falecer porventura de uma infecção generalizada, e todas as pessoas que já perderam seus entes queridos por esse tipo de enfermidade. Que essa pesquisa possa servir como um auxílio para que mais estudos sejam desenvolvidos, a fim de que haja tratamentos eficazes para essa doença.

## AGRADECIMENTOS

Dou graças a Deus, pelo dom da vida, por me guiar nos meus caminhos, fazendo com que eu chegasse até aqui. *O coração do homem considera o seu caminho, mas o Senhor lhe dirige seus passos (provérbios 16:9);*

Agradeço aos meus pais, Everaldo Antônio Ferreira e Mônica Beatriz Cunha Ferreira, por sempre me apoiar, e nunca medirem esforços para que eu alcançasse meus objetivos;

Agradeço aos meus irmãos, Fagner Antônio Ferreira e Felipe Gabriel Ferreira, por estarem presentes nos momentos de alegria e tristeza, bem como por me ajudarem a superar meus desafios. Agradeço também a minha cunhada Lorena Maria Silva, pelos conselhos e pelo maior presente que deu a nossa família, meu amado sobrinho Rafael;

Agradeço ao meu namorado, Victor Lucas Oliveira Silva, que mesmo nos momentos que eu queria desistir, me deu força para continuar, me incentivando a cada dia, e comemorando os meus progressos e vitórias;

Agradeço aos meus avós paternos Maria Aparecida Cunha e Norival Ferreira da Cunha e maternos José da Cunha Sobrinho (*in memorian*) e Ordália Ferreira da Cunha (*in memorian*) por me ensinarem tantas coisas, principalmente a ter uma fé sólida;

Agradeço aos meus primos e primas, pela força e apoio que me deram, independentemente de qualquer coisa. Obrigada pelos momentos de diversão, cumplicidade e parceria;

À Dra. Ralciane de Paula Menezes, orientadora das minhas iniciações científicas, agradeço por me acolher no laboratório da Escola Técnica de Saúde, e por estar comigo desde o começo, acompanhando minha evolução. Obrigada por persistir na minha caminhada, você é uma inspiração para muitos, uma grande parcela do que sou hoje, devo a você. Espero de coração que você consiga alcançar todos os seus objetivos, pois você é merecedora, devido a sua garra e determinação;

À Me. Priscila Guerino Vilela Alves, a primeira pessoa que me ensinou a fazer um meio de cultura! (com toda delicadeza e paciência). Obrigada pela parceria, por confiar no meu trabalho, e também por me ajudar nos momentos de dificuldade que vivenciei quando morava em Uberlândia, torço muito pelo seu sucesso, espero que você realize tudo que almeja;

Ao Prof. Dr. Mário Paulo Amante Penatti por ter abrido as portas do laboratório, agradeço pelos “puxões de orelha” que ajudaram muito em meu crescimento, obrigada por essa oportunidade;

À Prof. Dra. Denise Von Dolinger de Brito Röder, por ter aceitado o convite de ser minha orientadora, obrigada pela paciência e todos os seus ensinamentos, vou levar para toda a minha vida essa experiência;

Agradeço a todos meus amigos do laboratório, Nágela, Lara, Samuel, Meliza, Felipe, Renner e Gabriel, pelo companheirismo e pelos ensinamentos, sinto muitas saudades de vocês e dos nossos momentos, estarão sempre em meu coração. Desejo o que há de melhor na vida para todos vocês. Além disso, agradeço ao técnico de laboratório Eurípedes, por ajudar nos serviços do laboratório, sempre muito calmo e paciente;

Agradeço à coordenação do Curso de Ciências Biológicas, aos mestres e professores sempre dispostos a ajudar os alunos, obrigada pelas aulas, pela construção do conhecimento ao longo desses 5 anos;

Agradeço a Escola Técnica de Saúde da Universidade Federal de Uberlândia (ESTES-UFU); à PROGRAD/UFU, CAPES e ao CNPq pelo apoio financeiro.

## RESUMO

**Introdução:** *Staphylococcus aureus* é capaz de produzir diversos fatores de virulência que contribuem para a instalação e manutenção do processo infeccioso, além de dificultar a ação antimicrobiana, comprometendo o tratamento e impactando nas taxas de morbimortalidade. Dentre esses fatores, destaca-se a capacidade de formação de biofilme, definido como uma comunidade de microrganismos aderidos a uma superfície e envoltos por uma matriz extracelular polimérica. Diante do crescente número de isolados resistentes, observa-se um interesse cada vez maior pelo desenvolvimento e/ou descoberta de produtos com ação antimicrobiana, com destaque para compostos naturais, cuja ação medicinal já tenha sido comprovada. **Objetivos:** o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão integrativa sobre a ação de compostos naturais na inibição da formação de biofilme por *S. aureus*. **Metodologia:** O levantamento bibliográfico foi feito no período de setembro a novembro de 2021, nas bases de dados Pubmed e Portal de Periódicos CAPES, utilizando Descritores em Ciências e Saúde: biofilm and extracts, anti biofilm activity of natural extracts, biofilm and *S. aureus* and natural extracts, biofilm and Gram positive and natural extracts, anti biofilm and Gram positive and natural extracts. Foram selecionados para análise artigos disponíveis na íntegra, publicados entre 2019 e 2021. **Resultados:** A busca resultou em 336 artigos, dos quais 42 estavam de acordo com os critérios de inclusão e foram analisados na sua totalidade. Dentre as espécies vegetais utilizadas nos estudos, *Quercus alba* L. (1µg/mL- 50%) *Zygophyllum coccineum* L. (3,9 µg/ml) *Hypericum lydium* (8µg/ml ± 59%) e *Nigella sativa* (8µg/mL± 90%) mesmo em concentrações baixas dos extratos (menores que 10µg/ml) inibiram de forma significativa a formação de biofilme por *S. aureus*. **Conclusão:** A partir dos resultados das pesquisas incluídas nesta revisão, concluímos que compostos naturais de diversas regiões do mundo possuem ação antibiofilme de *S. aureus*.

**Palavras-chave:** Anti virulência, Biofilme, Produtos naturais, *Staphylococcus aureus*.



## ABSTRACT

**Introduction:** *Staphylococcus aureus* has several virulence factors that contribute to the installation and maintenance of the infectious process. In addition, it hinders the action of antimicrobials, compromising treatment and impacting morbidity and mortality rates. The ability to form a biofilm, a community of microorganisms attached to a surface and surrounded by a polymeric extracellular matrix, stands out among the virulence factors. Due to the growing number of resistant isolates, there is an increasing interest in the development and/or discovery of products with antimicrobial action, with emphasis on natural compounds, which medicinal action has already been proven. **Objectives:** the study aims to carry out an integrative review of the action of natural compounds in the inhibition of biofilm formation by *S. aureus*. **Methodology:** The bibliographic survey was carried out from September to November 2021, in the Pubmed and CAPES Periodicals Portal databases, using Science and Health Descriptors: biofilm and extracts, anti biofilm activity of natural extracts, biofilm and *S. aureus* and natural extracts, biofilm and Gram positive and natural extracts, anti biofilm and Gram positive and natural extracts. Articles available in full, published from 2019 to 2021 were selected for analysis. **Results:** The search resulted in 336 articles, of which 42 met the inclusion criteria and were totally analyzed. Among the plant species used in the studies, *Quercus alba* L. (1µg/mL- 50%) *Zygophyllum coccineum* L. (3.9 µg/ml) *Hypericum lydium* (8µg/ml ± 59%) and *Nigella sativa* (8µg/mL± 90%) even at low concentrations of extracts (less than 10µg/ml) significantly inhibited biofilm formation by *S. aureus*. **Conclusion:** We concluded that natural compounds from different regions of the world have antibiofilm action against *S. aureus*. **Keywords:** Anti virulence, Biofilm, Natural products, *Staphylococcus aureus*.

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>10</b>
<b>2 OBJETIVOS .....</b>	<b>11</b>
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>12</b>
<b>4 RESULTADOS.....</b>	<b>13</b>
<b>5 DISCUSSÃO .....</b>	<b>20</b>
<b>6 CONCLUSÃO .....</b>	<b>24</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>25</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos observou-se um aumento da resistência aos antimicrobianos por diversas espécies bacterianas, devido ao uso indiscriminado e incorreto desses fármacos. Em consequência disso, tem-se limitado as opções disponíveis para o tratamento de infecções, o que impacta diretamente no aumento das taxas de mortalidade decorrentes de processos infecciosos (CHRISTAKI, MARCOU, TOFARIDES, 2020; OLIVEIRA et al., 2019; PRASCH et al., 2018).

Sabe-se que os fatores de virulência contribuem para a patogenicidade dos microrganismos, aumentando sua capacidade de invasão tecidual e na evasão de mecanismos de defesa do hospedeiro, podendo influenciar na redução da susceptibilidade aos antimicrobianos utilizados no tratamento de infecções (WU et al., 2019). Entre os fatores de virulência, pode-se citar, produção de enzimas, bombas de efluxo, alteração de sítio alvo, formação de cápsulas, entre outros (TORTORA, CASE, FUNKE., 2016). Um importante fator de virulência que influencia na ação dos antimicrobianos, é a capacidade de formação de biofilme, definido como uma comunidade de microrganismos que se aderem a uma superfície, envolvidos por uma matriz extracelular composta por água, polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos, configurando-se em uma estrutura tridimensional (THIBEAUX; KAINIU; GOARANT, 2020). Os biofilmes podem ser encontrados em superfícies bióticas como, cavidade oral e vias aéreas e em superfícies abióticas, a exemplo de dispositivos médicos, tais como cateter intravenoso e prótese ortopédica (POZO, 2018; JAMAL et al., 2018). Vale ressaltar que mais de 80% das infecções causadas por bactérias estão associadas à formação de biofilmes (CASCIOFERRO et al., 2021).

Em um estudo que avaliou a relação entre a capacidade de formação de biofilme e a resistência aos antimicrobianos de espécies Gram positivas isoladas de infecções do trato urinário (ITU), analisou que isolados produtores de biofilme apresentaram resistência a um maior número de antimicrobianos, sugerindo que pode haver uma relação entre a capacidade de formação de biofilme e a resistência à essas drogas (SHRESTHA; BARAL; KHANAL. 2019).

*Staphylococcus aureus* é um patógeno oportunista responsável por inúmeras infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), tais como: osteomielite, artrite séptica, endocardite, pneumonia, bacteremia, bem como várias infecções relacionadas a implantes (biomateriais

inseridos, cateter intravasculares, implantes dentários, válvulas proteicas implantes ortopédicos) (WÓJCIK-BOJEK, 2021;LEITE et al., 2020). Dentre os inúmeros fatores de virulência que *S. aureus* é capaz de produzir, destaca-se a formação de biofilme, que além de contribuir no processo de adesão celular, dificulta a ação de antimicrobianos, ao impedi-los de acessar a célula bacteriana (IDREES et al., 2021). Um estudo com pacientes acometidos por queimaduras, mostra que 60% da mortalidade dos mesmos é ocasionada pela formação de biofilme, e *S. aureus* é um dos principais responsáveis pela formação de biofilme nesses tecidos danificados pela queimadura (THOMAS e THOMAS., 2021).

Motivados pelo aumento de infecções por microrganismos resistentes, e consequentemente pela limitação de antimicrobianos disponíveis para tratamento, pesquisadores têm buscado novas opções terapêuticas com ação antimicrobiana e anti virulência, especialmente entre compostos naturais (LAWAL et al., 2018). É sabido que o uso de plantas para o tratamento de doenças é uma prática milenar, havendo relatos da sua utilização desde os anos 3000 a.C. (ZUCCHI et al., 2013), a qual é amplamente difundida pela cultura popular e tem chamado a atenção de pesquisadores do mundo todo e da indústria farmacêutica. Isso porque, muitas das indicações populares para utilização no tratamento de doenças dos mais diversos tipos têm tido sua eficácia cientificamente comprovada (DUTRA et al., 2016; MOREIRA et al., 2010). Dentre as ações medicinais comprovadas de compostos naturais estão: anti-inflamatória, analgésica, anticancerígena e antimicrobiana (BEZERRA FILHO et al., 2020).

Portanto, estudos buscam verificar a ação de extratos de diversas partes de plantas (folhas, flores, sementes, frutos, raízes, entre outros) com objetivo de analisar essas estruturas e/ou compostos que apresentam uma eficácia significativa na eliminação de agentes infecciosos, em destaque a bactéria *S. aureus*. Ademais, sugere-se que a ação antimicrobiana e anti virulência podem estar relacionadas, pois a atenuação ou inibição da virulência torna-se um agente facilitador, para que compostos e/ou fármacos possam evitar que infecções crônicas sejam desenvolvidas (WEIGELT et al., 2020).

## **2 OBJETIVOS**

Elencar os trabalhos que avaliaram a ação antibiofilme de extratos de compostos naturais frente a cepas de referência e isolados clínicos de *Staphylococcus aureus*.

### 3 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo é uma revisão bibliográfica que utilizou como método a revisão integrativa da literatura. A revisão integrativa reúne e resume o que há na literatura científica sobre um determinado tema, através da sistematização de evidências científicas, como forma de colaborar com o desenvolvimento de ideias mais precisas do que aquelas já existentes.

A realização deste estudo ocorreu em seis etapas: A) estabelecimento da questão norteadora e dos objetivos; B) definição de critérios de inclusão e exclusão das publicações; C) busca ou amostragem na literatura; D) coleta de dados dos artigos; E) avaliação e categorização dos estudos; F) discussão dos resultados e apresentação da revisão integrativa (MENDES; SILVEIRA; GALVÃO, 2008; SOUZA; SILVA; CARVALHO, 2010).

A busca por artigos científicos que avaliaram a ação de compostos naturais na inibição da formação e/ou erradicação do biofilme de *Staphylococcus aureus* foi realizada nas principais bases de dados da área da saúde: Pubmed e Portal de Periódicos CAPES, entre os meses de setembro a novembro de 2021.

A pergunta que orientou este levantamento bibliográfico foi: Compostos naturais são capazes de inibir a formação de biofilme por *Staphylococcus aureus*?

Para este levantamento foram utilizados Descritores em Ciências e Saúde (Decs) e Medical Subject Headings (MeSH), através dos operadores booleanos AND e OR elencados a partir de uma busca na base de dados Lilacs, os quais estão listados a seguir: biofilm and extracts, anti biofilm activity of natural extracts, biofilm and *Staphylococcus aureus* and natural extracts, biofilm and Gram positive and natural extracts, anti biofilm and Gram positive and natural extracts. Os descritores foram utilizados em inglês e português para realização do levantamento bibliográfico.

Os artigos resultantes da busca nas bases de dados passaram por uma avaliação preliminar, sendo analisados títulos e resumos com intuito de verificar se o estudo aborda a temática que foi proposta nesta revisão. Nos estudos em que a leitura do título e resumo não foram suficientes para a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foi realizada a leitura da publicação na íntegra.

Foram incluídos nesta revisão estudos publicados entre janeiro de 2019 e novembro de 2021 em língua portuguesa (Brasil), inglês e espanhol, cujo acesso esteja disponível na íntegra nas bases de dados utilizadas. Do mesmo modo, foram excluídos desta pesquisa, artigos de revisão de literatura, relatos de casos, dissertações, teses, e os artigos em duplicidade, bem como estudos que avaliem a ação de compostos naturais sobre outros fatores de virulência, que não a formação de biofilme.

Para a coleta dos dados a serem apresentados nesta revisão, foram avaliadas as seguintes informações: ano de publicação do estudo, autores e local em que o estudo foi desenvolvido, tipo do estudo, metodologias aplicadas, compostos avaliados, bem como sua origem e composição química e conclusão dos autores (URSI; GAVÃO, 2006).

Os resultados desse levantamento bibliográfico foram apresentados em tabelas e expressos em frequências absolutas e relativas. Já a discussão dos resultados foi feita através da comparação com dados da literatura, e conforme o tipo de estudo e a metodologia empregada, relacionando os estudos de acordo com os objetivos elencados na proposta, e sua possível interpretação e viabilidade de aplicação como terapia alternativa e/ou complementar.

#### **4 RESULTADOS**

A Figura 1 apresenta o resultado do levantamento de artigos nas bases de dados selecionadas. No total, a busca resultou em 336 artigos. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, 42 trabalhos foram considerados elegíveis para análise, dos quais 13 (30,95%) foram publicados em periódicos voltados para área de microbiologia, nove (21,42%) em revistas de medicina, sete (16,67%) em revistas de química, seis (14,28%) em periódicos da área de alimentos, farmácia (4-9,5%), biologia (2-4,76%), e biotecnologia (1-2,38%).

Referente ao microrganismo *S. aureus*, 27(64,28%) verificaram a ação antibiofilme frente a cepas de referência, 7(16,67%) de amostras clínicas. Dos estudos restantes, 7(16,67%) utilizaram isolados clínicos e cepas de referência, dentre os isolados hospitalares 14,28%(1) foi isolado do trato respiratório, os demais (6-85,71%) não foram identificados. Por fim, 1 (2,32%) não apresentou a origem da espécie. Após a verificação das metodologias, foi observado que, 28 (66,67%) estudos avaliaram a ação antibiofilme de acordo com sua biomassa e 5 (11,90%) pela atividade metabólica, bem como 4 (9,52%) avaliaram a biomassa e atividade metabólica, 3 (7,14%) viabilidade celular, e por fim, 2 (4,76%) avaliou a matriz extracelular. A tabela 1

apresenta a relação dos resultados obtidos a partir das metodologias e os diluentes utilizados em todos os trabalhos incluídos na revisão.

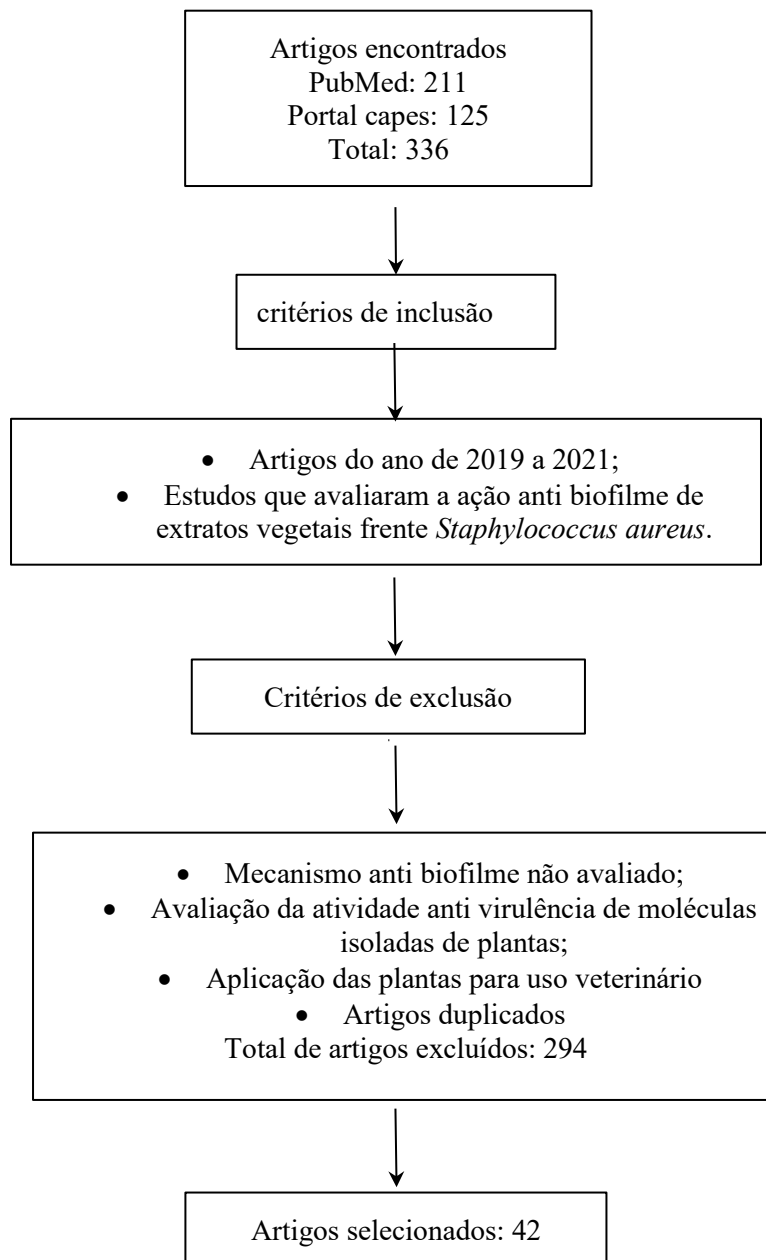


Figura 1: estudos elencados para a revisão, após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão.

<i>Staphylococcus aureus</i>	Componente do biofilme analisado para verificar a ação do extrato	Amostra vegetal e suas respectivas partes utilizadas	Valores de concentrações e Porcentagens de inibição (%)	Diluyente	Referência
Isolado clínico Multidroga resistente (MDR). Department of Microbiology, Government College University Faisalabad, Pakistan	Biomassa	<i>Fagonia indica</i> - raiz e partes aéreas	*- 71,84%	clorofórmio	Aslam et al ., 2020
ATCC 29213, isolados clínicos <i>Staphylococcus</i> resistente à metilina (MRSA)-Cukurova University Balcali Hospital	Biomassa	<i>Hypericum lydium</i> -flor	8µg/ml ± 59%	etanol	Aygun e Serbetçi., 2020
ATCC 29213 ATCC 43300 MRSA-H9	Biomassa	<i>Viburnum opulus</i> -casca e fruto	500µg/ml - 24%	etanol	Bojek et al., 2020
ATCC 35556	Biomassa	<i>Opuntia ficus-indica</i> L. Mill-cladódios	1000µg/ml - 80%	metanol	Blando et al., 2019
ATCC 6538	Biomassa	<i>Rhamnus pirenóides</i> -caule e fruto	7mg/mL- ± 85%	etanol	Campbell et al., 2019
ATCC 25923	Atividade metabólica	<i>Allium ampeloprasum</i> var. holmense-bulbos e partes aéreas	2 mg/mL- 85,01%	metanol	Caputo et al., 2020



ATCC 25923	Biomassa	<i>Allium spp.-</i> bulbos	62,5 µg/mL- 66,8%	água	Danquah et al., 2021
UAMS 1, UAMS 929, NRS385, AH1747, AH1677, AH430, AH1872	Biomassa	<i>Quercus alba</i> L.-casca	1µg/mL- 50%	metanol	Dettweiler et al., 2019
Isolados resistentes  SA010  SA007  Sa3  Sa1	Biomassa	<i>Humulus</i> <i>lupulus</i> L- toda a planta	16 µg/mL ± 95,33 a 97,49%	etanol	Di Lodovico et al., 2020
ATCC 29213					
ATCC 25923, MRSA	Biomassa	<i>Olea europaea</i> L.-folha	128 µg/mL- 83 a 93%	metanol	Edziri et al., 2019
ATCC 29213	Biomassa	<i>Syzygium</i> <i>legatii</i> .-folha	*-86%	acetona	Famuyide et al., 2019
ATCC 25923	Atividade metabólica e Biomassa	<i>Citrus medica</i> L., <i>Citrus</i> <i>bergamia</i> - casca e polpa	6 mg/g - 90%	-	Fратиanni et al., 2019
CA-MRSA  HA-MRSA	Matriz extracelular	<i>Cochlospermu</i> <i>m regium</i> - folhas	250µg/mL-**	Aquoso	Galvão et al., 2020
Universidade Federal de Grandes Dourados					
ATCC 25923					
ATCC 25923  MRSA e MSSA - isolado clínico  Hospital in Gdansk	Biomassa	<i>Nigella sativa</i> - semente	8µg/mL± 90%	dióxido de carbono	Gawron et al., 2019

ATCC 6538	Atividade metabólica e Biomassa	<i>Krameria lappacea</i> -raiz	256,00 µg/mL- 60 - 90%	etanol	Genovese et al., 2021
ATCC 43300					
ATCC 29213					
MRSA 8					
ATCC 25923	Atividade metabólica	<i>Apis mellifera</i> - toda a planta	128 µg/mL ± 60%	-	Grecka et al., 2019
ATCC 29213					
ATCC 25923	Viabilidade celular	<i>Iris spp.</i> -folha, rizoma e raiz	666.7 mg/L- ± 57%	metanol	Hoang et al., 2020
ATCC 25923	Biomassa	<i>Bistorta officinalis</i> -rizoma	50µg/mL ± 60%	etanol	Jovanovic et al., 2020
Isolado clínico: ferida, abscesso, urina sangue e lavado bronco alveolar.	Biomassa	<i>M. communis</i> -folha	0,195 mg/ml - 85%	etanol	Khaleghi e Khorrami., 2021
Microbiology laboratory of Afzalipour and Shafa hospitals of Kerman province, Iran					
ATCC 33591					
USA 300	Atividade metabólica	<i>Warburgia ugandensis</i> -folha	1 mg/mL ± 82%	etanol e acetona	Kipanga et al., 2019
ATCC 11632	Biomassa	<i>Terminalia chebula</i> -casca	0,3 mg/mL ± 78%	etanol	Li et al., 2019
ATCC 29213	Biomassa	<i>Montrichardia linifera</i> -folha	250 µg/mL ± 62%	etanol	Lima et al., 2021

MRSA isolado de pacientes com HIV	Matriz extracelular	<i>Moringa stenopetala</i> -folha	1000 µg/ml-**	etanol	Manilal et al., 2020
ATCC 29213	Biomassa	<i>Newtonia hildebrandtii</i>  <i>Newtonia buchananii</i> -folha	85%	metanol	Motlhatlego et al., 2020
ATCC 1189	Atividade metabólica e Biomassa	<i>Carum copticum</i> - toda a planta	25 mg/ml ± 59% formação  12,5 mg/ml ± 62% erradicação	etanol e metanol	Mohammadi et al., 2019
ATCC 29213	Atividade metabólica	<i>Zygophyllum coccineum</i> L- partes aéreas	3,9 µg/ml-**	etanol aquoso	Mohammed et al., 2021
Isolado clínico MRSA	Biomassa	<i>Vitis vinifera</i> - semente	*-78,26%	metanólico	Mousawi et al., 2019
ATCC 6538 ATCC 25904	Atividade metabólica e Biomassa	<i>Laurus nobilis</i> L-***	100 µg/ml ± 55 a 69%	hexano	Molina et al., 2020
Isolado clínico MRSA (ACL 51)	Biomassa	<i>Eucalyptus sideroxylon</i> -flor	50 µg/ml- 95,9%	bruto	Okba et al., 2021
Isolado clínico- Medical Microbiology Laboratory, Bharathidasan University, Tiruchirappalli, India	Biomassa	<i>Psidium. guajava</i> - folhas	1 mg/ml - 76,83%	etanol	Prabu e felciya et al., 2020
UAMS-929, UAMS-1	Biomassa	<i>Sanguisorba officinalis</i> - raiz	32 µg/ml-**	etanol	Pu et al., 2020

MRSA USA300	Biomassa	<i>Illicium verum</i> - frutos	0,625 mg/ml $\pm$ 60%	metanol	Salem et al., 2021
#	Biomassa	<i>Punica granatum</i> L- fruto e casca	*-15,65%	metanol	Safdar et al., 2021
MRSA (ATCC 33591)	Biomassa	<i>Sapindus mukorossi</i> - sementes e pó de pericarpo	250 $\mu$ g/mL- 82%	metanol	Selvaraj et al., 2021
ATCC 11632  MRSA isolado clínico	Biomassa	<i>Ononis spinosa</i> L- partes aéreas	5 mg/ml- 80%	metanol	Stojković et al ., 2020
Isolado clínico	Biomassa	<i>Anthriscus cerefolium</i> - partes aéreas	1,25 mg/ml 69,88%	metanol	Stojkovic et al., 2021
ATCC 29293	Biomassa	<i>Apis mellifera</i> L- toda a planta	*-80%	etanol	Suran et al., 2021
NBRC 13276	Viabilidade celular	<i>Eucalyptus globulus</i> -***	393 $\mu$ g/mL- 99,4%	etanol	Tsukatani et al., 2020
ATCC 25923	Viabilidade celular	<i>Luma apiculata</i> e <i>Cryptocarya alba</i> - fruto	0,229 mg/ml- **	metanol	Viktorová et al., 2020
ATCC 6538	Biomassa	<i>Citrus medica</i> L. var. <i>sarcodactylis</i> - toda a planta	2 mg/ml $\pm$ 100%	etanol	Wang et al., 2019
Isolado clínico- MRSA	Atividade metabólica	<i>Dracocephalu m moldavica</i> L-***	200 $\mu$ g/mL- 63%	etanol	Yu et al., 2019

Isolado clínico - diversos hospitais de Tabuk, Kingdom of Saudi Arabia	Biomassa	<i>Citrus sinensis</i> - casca e fruto	50 µg/mL-59%	etanol	Zubair., 2020
--	----------	---	--------------	--------	---------------

Tabela 1: Origem dos microrganismos e os melhores resultados diante das menores concentrações dos extratos referentes às aplicações metodológicas de todos os estudos elencados na revisão.

Legenda: dados não informados sobre a concentração de inibição (\*), dados não relatados sobre a porcentagem de inibição (\*\*), amostra vegetal não relatada (\*\*\*) diluente não relatado (-), origem da bactéria não relatada (#).

## 5 DISCUSSÃO

A busca por compostos naturais com ação antimicrobiana tem aumentado nas últimas décadas, como consequência da ocorrência de infecções por microrganismos resistentes (ABEDINI et al., 2020). Ademais, estudos também têm avaliado a ação anti virulência de compostos com ação medicinal já conhecida, com o objetivo de impedir ou reduzir a produção desses fatores que impactam de forma significativa na patogenicidade do microrganismo e, conseqüentemente, pode-se alcançar o sucesso no tratamento do processo infeccioso (ALAJMI et al., 2017; SHITYAKOV et al., 2019). Deste modo, compostos naturais podem ser uma estratégia no tratamento de infecções, seja utilizado de forma isolada ou como adjuvante (MISHRA et al., 2020).

### 5.1 A virulência de *Staphylococcus aureus*

*Staphylococcus aureus* é um dos principais patógenos causadores de IRAS, e é conhecido pela sua resistência a vários antimicrobianos. Em destaque *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), que além da resistência, também é capaz de formar biofilmes em cateteres, lentes de contato, válvulas cardíacas mecânicas e próteses, dificultando ainda mais o sucesso da terapêutica (ZHENG et al., 2018).

O biofilme de *S. aureus* envolve três estágios: a adesão, maturação e desprendimento. No momento da adesão, o microrganismo possui vários mecanismos para facilitar a sua aderência no tecido ou em dispositivos, por meio de interações hidrofóbicas e/ou eletrostáticas; logo após esse estágio, as bactérias progridem para fase de maturação. Na fase final, ocorre a

desmontagem do biofilme, no qual as células se comportam de forma planctônica, para repovoar novos biofilmes, esse processo se destaca por resultar em infecções relacionadas a dispositivos médicos, pois esses microrganismos podem estabelecer a infecção em outros locais levando a seu agravamento, a exemplo de infecções da corrente sanguínea (HEILMANN et al., 1997; GROSS et al., 2001 ).

Contudo, torna-se imprescindível o desenvolvimento de substâncias capazes de interferir nesses estágios de desenvolvimento do biofilme, principalmente impedindo a sua adesão (PUSPARAJAH et al., 2021).

## 5.2 Extratos de plantas que apresentaram resultados promissores na inibição/erradicação do biofilme por *S. aureus* nos estudos avaliados

Dentre os compostos naturais incluídos nesta revisão, *Quercus alba* L. (1µg/mL- 50%) *Zygophyllum coccineum* L. (3,9 µg/ml) *Hypericum lydiium* (8µg/ml ± 59%) e *Nigella sativa* (8µg/mL± 90%) inibiram de forma significativa a formação de biofilme por *S. aureus* em concentrações relativamente baixas. Segundo Cos e colaboradores (2006), concentrações de extrato naturais menores que 100 µg/ml são considerados promissores para testes de contra agentes infecciosos. Diante disso, outros extratos naturais também se destacaram: *Allium* spp. (62,5 µg/mL), *Humulus lupulus* L (16 µg/mL), *Bistorta officinalis* (50µg/mL), *S. officinalis* (32µg/ml), *C. sinensis* (50 µg/mL) e *Eucalyptus sideroxylon* (50µg/mL).

### 5.2.1 *Quercus alba*

O gênero *Quercus* (Fagaceae), conhecido popularmente como carvalho (VALENCIA., 2020), possui espécies que são de um importante valor ecológico, pois são dominantes na maioria das regiões que habitam, sendo estas de clima temperado, semi-úmido e florestas tropicais (MARTÍNEZ-CALDERÓN; SIQUEIROS-DELGADO; MARTÍNEZ-RAMÍREZ, 2017). Esse grupo já possui ação medicinal conhecida, a exemplo da espécie *Quercus ilex* L. utilizada no tratamento de lesões gástricas (GHARZOULI et al., 1999). Além disso, Smailagic e colaboradores (2020), demonstraram o efeito antimicrobiano de extratos de espécies do gênero *Quercus* frente a isolados de *Streptococcus mutans*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus* (MIC-0,03 mg/mL), *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes* e *Candida albicans*. Dettweiler e colaboradores (2019) mostraram que o extrato de *Quercus alba* inibiu 50% do biofilme de *S. aureus* na concentração de 1µg/mL, e propõe que essa atividade dos carvalhos, em especial pela espécie *Quercus alba*, é devido a

alta quantidade de taninos presente na sua composição, substâncias que são capazes de interagir com as proteínas da matriz celular do biofilme microbiano.

### 5.2.2 *Zygophyllum coccineum* L.

As espécies do gênero *Zygophyllum* (Zygophyllaceae) são um grupo de ervas suculentas, resistentes a seca, abundantes no deserto tropical ou semi-tropical, salinas e calcárias, presentes em grande parte na Ásia ocidental e África (MOHAMMEDI et al., 2020). O estudo de El-badry e colaboradores (2015), revelou que *Zygophyllum coccineum* possui ação antimicrobiana contra fungos e bactérias de importância médica, tais como: *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa*. Segundo Mohammed e colaboradores (2021), *Zygophyllum coccineum* L. inibiu o biofilme de *S. aureus* na concentração de 3,9 µg/mL, e os autores sugerem que a quantidade de metabólitos secundários encontrados nas plantas de *Zygophyllum coccineum* L. como, alcalóides, ácidos fenólicos, flavonoides, saponinas e aldeídos fenólicos, são um indicativo que o extrato vegetal seja um bom agente antibiofilme, pois esses compostos são amplamente utilizados como conservantes de potente efeito antimicrobiano.

### 5.2.3 *Hypericum lydiium*

*Hypericum* (Hypericaceae) é um gênero conhecido popularmente por erva de são joão e possui ampla distribuição mundial. A relevância desse grupo é que possuem metabólitos secundários com propriedades farmacêuticas e cosméticas (SILVA et al., 2021). *Hypericum lydiium* é comumente utilizado para aliviar dores como cólicas menstruais, problemas de hemorróidas e dores de estômago (YESILADA et al., 1995; ALTUNDAG e OZTU., 2011). Gibbons, Ohlendorf e Johnsen. (2005) avaliaram o potencial antimicrobiano de extratos de clorofórmio de diversas espécies do gênero *Hypericum* quanto ao seu potencial antimicrobiano frente a isolados MRSA, obtendo um MIC de 64 µg/mL. No estudo de Aygul e Serbetçi (2020), no qual houve inibição de 59% nas concentrações 8µg/mL, os autores sugerem que os compostos semelhantes à quercetina que é um exemplo de polifenóis que estão presentes em *H. lydiium*, são responsáveis pela ação contra o biofilme de *S. aureus*.

### 5.2.4 *Nigella sativa*

*Nigella sativa*, (Ranunculaceae), é popularmente conhecida como semente preta, nativa do sul da Europa, sudoeste da Ásia e norte da África, sua semente e seu óleo são utilizados com diversas finalidades medicinais em todo o mundo (KHARE., 2004), com destaque da utilização para o controle do diabetes e ação antioxidante. Sua atividade antibacteriana já foi relatada

frente a *S. aureus* (MIC 0,2 a 0,5 mg/mL), *P. aeruginosa* e *E. coli*, além de ação antifúngica, antiviral (AHMAD et al., 2021). De acordo com Gawron e colaboradores (2019), o extrato vegetal dessa espécie apresenta ação contra o biofilme de *S. aureus* inibindo-o em 90% na concentração de 8µg/mL, e essa ação é atribuída à presença de timoquinona, presente em grande quantidade nessas plantas.

#### 5.2.5 Outros extratos com ação antibiofilme relevante

O gênero *Allium* (Liliaceae), encontrado na Ásia, Europa e América, possui diversas aplicabilidades na área da medicina, como ação antitumoral, antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatório, e essas propriedades podem ser explicadas pela presença de metabólitos secundários na composição desse gênero (KURNIA et al., 2021). Por conseguinte, em destaque, estudos já avaliaram a ação antibiofilme de outras espécies de *Allium*: *Allium stipitatum*, *Allium porrum* e *Allium orientale* (KARUNANIDHI et al., 2018; CEYLAN e ALIC, 2015; PELLEGRINI e PONCE, 2020). Danquah e colaboradores (2021) sugerem que a ação dos extratos de *Allium* spp. que inibiram o biofilme de *S. aureus* na concentração de 62,5 µg/mL, resultam na regressão do desenvolvimento da matriz extracelular no biofilme, sem saber ao certo o componente da planta responsável por essa inibição.

*Humulus lupulus* (Cannabaceae), comumente chamado de lúpulo, amplamente cultivado em países de clima temperado e utilizado na fabricação de cervejas, também é conhecido pelas sua ação antitumoral, no controle da diabetes (HRNCIC et al., 2019; JIANG et al., 2018) e antibacteriana frente a *S. aureus* e *Staphylococcus epidermidis* (KOBUS-CISOWSKA et al., 2019). Segundo Di Lodovico et al. (2020) que estudou a ação do lúpulo na inibição do biofilme de *S. aureus*, verificou que o extrato foi capaz de inibir a formação de biofilme a partir da concentração de 16 µg/mL. O autor sugere que o extrato pode interferir diretamente na adesão do biofilme de *S. aureus* sem citar o componente do extrato responsável por essa ação.

*Citrus sinensis* (Rutaceae) de nome popular laranja doce, é cultivada na Nigéria e diversas regiões tropicais e subtropicais, apresenta em sua constituição grande quantidade de vitaminas e flavonóides que conferem propriedades antioxidantes e quelação de metais, além de ação antimicrobiana frente a *S. aureus*, *Bacillus subtilis*, *E. coli*, *Penicillium notatum* e *C. albicans*, bem como seu extrato auxilia no tratamento de diarreias, obesidade e problemas cardiovasculares (FAVELA-HERNÁNDEZ et al., 2016; TOSCANO-GARIBAY et al., 2017; ATOLANI et al., 2020). De acordo com Zubair (2020) *Citrus sinensis*, na concentração de 50



µg/mL conseguiu impedir a formação de biofilme o de *S. aureus* (MRSA) ao interferir na sua matriz extracelular.

*Eucalyptus sideroxylon* (Myrtaceae), é nativa da Austrália, porém, pela sua fácil adaptabilidade e rapidez de crescimento, já é encontrada em muitos outros países. De nome popular eucalipto, essa espécie já possui algumas propriedades terapêuticas, como, antitumoral, anti-inflamatória e antimicrobiana frente a *Bacillus subtilis*, *Salmonella typhi*, *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *S. epidermidis*, *E.coli*, *E. faecalis*, *Proteus mirabilis* e *C. albicans* (ASHOUR, 2008; ASHOUR et al., 2019). Okba et al. (2021) mostraram que a atividade antibiofilme de *E. sideroxylon* na concentração de 50 µg/mL com inibição de 95,9%, atribuída à presença dos metabólitos secundários presentes na sua composição como, flavonóides, taninos e floroglucinol.

### 5.3 Metodologias utilizadas nos estudos para a avaliação do biofilme de *S. aureus*

Existem diversos métodos para verificação da formação de biofilme microbiano, dentre os quais os mais clássicos são: teste em microplaca através do qual são feitas avaliações com métodos colorimétricos, utilizando: cristal violeta, safranina, bem como o uso do sal tetrazólico XTT (2,3-bis (2-methoxy 4 nitro 5 sulfophenyl) 5 [(phenylamino)), esses métodos são empregados para avaliar a biomassa, matriz extracelular e atividade metabólica do biofilme, respectivamente (SILVA,MARQUES,RODER.,2021). Apesar de existirem diversas metodologias para avaliar a capacidade de um microrganismo produzir biofilme, não há um consenso sobre qual metodologia seja mais eficaz (RUIZ et al., 2019). Alguns autores sugerem a associação de métodos para uma avaliação mais completa (SILVA,MARQUES,RODER., 2021). No entanto, a maioria (38-90,48%) dos trabalhos incluídos nesta revisão utilizaram apenas uma metodologia para avaliar a capacidade do composto natural inibir a formação de biofilme por *S. aureus*, sendo a metodologia mais utilizada a que permite quantificar a biomassa (28-66,68%) (cristal violeta). Talvez essa metodologia tenha sido empregada com maior frequência nos estudos desta revisão por ser um dos métodos mais comuns para avaliar a capacidade de formação de biofilme por um microrganismo, devido ao seu baixo custo e facilidade da execução técnica.

## 6 CONCLUSÃO

A partir da análise dos estudos elencados nesta revisão, conclui-se que diversos tipos de plantas como *Quercus alba* L., *Zygophyllum coccineum* L., *Hypericum lydium*, *Nigella*

*sativa*, *Allium* spp., *Humulus lupulus* L, *Bistorta officinalis*, *S. officinalis*, *C. sinensis* e *Eucalyptus sideroxylon* poderão ser utilizados como agentes de ação antimicrobiana e antibiofilme frente a isolados de *S. aureus*. Assim, esta revisão poderá auxiliar no direcionamento de novos estudos que visam compreender os mecanismos pelos quais esses extratos são capazes de inibir a formação de biofilme por *S. aureus*.

## REFERÊNCIAS

- ABEDINI, A. et al. **Abundant extractable metabolites from temperate tree barks: The specific antimicrobial activity of *Prunus avium* extracts.** *Antibiotics*, v. 9, n. 3, p. 111, 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9030111>
- AHMAD, M. D. F. et al. **An updated knowledge of Black seed (*Nigella sativa* Linn.): Review of phytochemical constituents and pharmacological properties.** *J Herb Med*, v. 25, p. 100-404, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2020.100404>
- ALAJMI, M. F. et al. **Comparative anticancer and antimicrobial activity of aerial parts of *Acacia salicina*, *Acacia laeta*, *Acacia hamulosa* and *Acacia tortilis* grown in Saudi Arabia.** *Saudi Pharm J*, v. 25, n. 8, p. 1248-1252, 2017 AL-JASSIM. S. **Chemical composition and microflora of black cumin (*Nigella sativa* L.) seeds growing in Saudi Arabia.** *Food Chem*, v. 45, n. 4, p. 239-242, 1992. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2017.09.010>
- ALTUNDAG, E.; OZTURK, M. **Ethnomedicinal studies on the plant resources of east Anatolia, Turkey.** *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, v. 19, p. 756-777, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2011.05.195>
- ASLAM, N. et al. **Antiadhesion and antibiofilm potential of *Fagonia indica* from Cholistan desert against clinical multidrug resistant bacteria.** *Braz. j. biol*, p. e239991-e239991, 2022. <https://doi.org/10.1590/1519-6984.239991>
- ATOLANI, O. et al. **Chemical characterization, antioxidant, cytotoxicity, Anti-*Toxoplasma gondii* and antimicrobial potentials of the *Citrus sinensis* seed oil for sustainable cosmeceutical production.** *Heliyon*, v. 6, n. 2, p. e03399, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03399>
- AYGÜL, A.; ŞERBETÇİ, T. **The antibacterial and antivirulent potential of *Hypericum lydiium* against *Staphylococcus aureus*: Inhibition of growth, biofilm formation, and hemolytic activity.** *Eur J Integr Med*, v. 35, p. 101-161, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2020.101061>
- ASHOUR, R. MS et al. ***Eucalyptus sideroxylon* bark anti-inflammatory potential, its UPLC-PDA-ESI-qTOF-MS profiling, and isolation of a new phloroglucinol.** *J Chromatogr Sci*, v. 57, n. 6, p. 565-574, 2019. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmz029>
- ASHOUR, H. M. **Antibacterial, antifungal, and anticancer activities of volatile oils and extracts from stems, leaves, and flowers of *Eucalyptus sideroxylon* and *Eucalyptus torquata*.** *Cancer biology & therapy*, v. 7, n. 3, p. 399-403, 2008. <https://doi.org/10.4161/cbt.7.3.5367>

BEZERRA FILHO, C. M. et al. **Antimicrobial and Antivirulence Action of *Eugenia brejoensis* Essential Oil in vitro and in vivo Invertebrate Models.** *Front Microbiol*, v. 11, p. 424-435, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.00424>

BLANDO, F. et al. **Antimicrobial and antibiofilm activity against *Staphylococcus aureus* of *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill. cladode polyphenolic extracts.** *Antioxidants*, v. 8, n. 5, p. 1-17, 2019. <https://doi.org/10.3390/antiox8050117>

CAMPBELL, M. et al. ***Rhamnus prinoides* (gesho): A source of diverse anti-biofilm activity.** *J Ethnopharmacol*, v. 241, p. 111955, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.111955>

CAPUTO, L. et al. **Chemical Characterization and Antibiofilm Activities of Bulbs and Leaves of Two Aglione (*Allium ampeloprasum* var. *holmense* Asch. et Graebn.) Landraces Grown in Southern Italy.** *Molecules*, v. 25, n. 23, p. 54-86, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25235486>

CASCIOFERRO, S. et al. **Therapeutic strategies to counteract antibiotic resistance in MRSA biofilm-associated infections.** *ChemMedChem*, v. 16, n. 1, p. 65-80, 2021. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202000677>

CEYLAN, O. ; ALIC, H. **Antibiofilm, Antioxidant, Antimutagenic Activities and Phenolic Compounds of *Allium orientale* BOISS.** *Brazilian Archives of Biology and Technology*, v. 58, p. 935-943, 2015. <https://doi.org/10.1590/S1516-89132015060309>

CHRISTAKI, E., MARCOU M., TOFARIDES, A. **Antimicrobial resistance in bacteria: mechanisms, evolution, and persistence.** *J Mol Evol*, v. 88, n. 1, p. 26-40, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00239-019-09914-3>

COS, P. et al. **Anti-infective potential of natural products: How to develop a stronger in vitro ‘proof-of-concept’.** *J Ethnopharmacol*, v. 106, n. 3, p. 290-302, 2006. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.04.003>

DANQUAH, C. A. et al. **Investigating Ghanaian *Allium* species for anti-infective and resistance-reversal natural products leads to mitigate multidrug-resistance in tuberculosis.** *Antibiotics*, v. 10, n. 8, p. 902, 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10080902>

DETTWEILER, M. et al. **American Civil War plant medicines inhibit growth, biofilm formation, and quorum sensing by multidrug-resistant bacteria.** *Sci Rep*, v. 9, n. 1, p. 1-12, 2019. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-44242-y>

DI LODOVICO, S. et al. **Hop Extract: An efficacious antimicrobial and anti-biofilm agent against Multidrug-Resistant Staphylococci strains and Cutibacterium acnes.** *Front Microbiol*, v. 11, p. 18-52, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01852>

DUTRA, F. S. G., et al. **Atividade antimicrobiana de extratos vegetais frente à bactérias de importância médica.** *Biológicas & Saúde*, v.6, n. 20, 2016. <https://doi.org/10.25242/88686202016965>

EDZIRI, H. et al. **A comparative study on chemical composition, antibiofilm and biological activities of leaves extracts of four Tunisian olive cultivars.** *Heliyon*, v. 5, n. 5, p. e01604, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e01604>

EL-BADRY, M. A. et al. **Evaluation of Antimicrobial, Cytotoxic and Larvicidal Activity of *Zygophyllum coccineum* North Sinai, Egypt.** *Med Aromat Plants*, v. 4, p. 412–2167, 2015.

FAMUYIDE, I. M. et al. **Antibacterial and antibiofilm activity of acetone leaf extracts of nine under-investigated South African *Eugenia* and *Syzygium* (Myrtaceae) species and their selectivity indices.** *BMC Complement Altern Med*, v. 19, n. 1, p. 1-13, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2547-z>

FAVELA-HERNÁNDEZ, Juan Manuel J. et al. **Chemistry and pharmacology of *Citrus sinensis*.** *Molecules*, v. 21, n. 2, p. 247, 2016. <https://doi.org/10.3390/molecules21020247>

FRATIANNI, F. et al. **Polyphenols, antioxidant, antibacterial, and biofilm inhibitory activities of peel and pulp of *Citrus medica* L., *Citrus bergamia*, and *Citrus medica* cv. Salò Cultivated in Southern Italy.** *Molecules*, v. 24, n. 24, p. 4577, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24244577>

GALVÃO, O. F. et al. ***Cochlospermum regium* (Schrank) pilger leaf extract inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation.** *J Ethnopharmacol*, v. 261, p. 113167, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.113167>

GAWRON, G. et al. ***Nigella sativa* seed extract applicability in preparations against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and effects on human dermal fibroblasts viability.** *J Ethnopharmacol*, v. 244, p. 112135, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112135>

GHAZOUALI, K. et al. **Effects of aqueous extracts from *Quercus ilex* L. root bark, *Punica granatum* L. fruit peel and *Artemisia herba-alba* Asso leaves on ethanol-induced gastric damage in rats.** *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives*, v. 13, n.

1, p. 42-45, 1999. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199902\)13:1<42::AID-PTR383>3.0.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199902)13:1<42::AID-PTR383>3.0.CO;2-2)

GENOVESE, C. et al. **In vitro antibacterial, anti-adhesive and anti-biofilm activities of *Krameria lappacea* (Dombey) Burdet & BB Simpson Root Extract against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* strains.** *Antibiotics*, v. 10, n. 4, p. 428, 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10040428>

GIBBONS, Simon; OHLENDORF, B.; JOHNSEN, I. **The genus *Hypericum* available resource of anti-staphylococcal leads.** *Fitoterapia*, v. 73, n. 4, p. 300-304, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00082-5](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00082-5)

GRECKA, K. et al. **The anti-staphylococcal potential of ethanolic Polish propolis extracts.** *Molecules*, v. 24, n. 9, p. 1732, 2019. <https://doi.org/10.3390/molecules24091732>

GROSS, M. et al. **Key role of teichoic acid net charge in *Staphylococcus aureus* colonization of artificial surfaces.** *Infect Immun*, v. 69, n. 5, p. 3423-3426, 2001. <https://doi.org/10.1128/IAI.69.5.3423-3426.2001>

HEILMANN, Christine et al. **Evidence for autolysin-mediated primary attachment of *Staphylococcus epidermidis* to a polystyrene surface.** *Mol Microbiol*, v. 24, n. 5, p. 1013-1024, 1997. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2958.1997.4101774.x>

HOANG, L. et al. **Phytochemical Composition and In Vitro Biological Activity of *Iris* spp.(Iridaceae): A New Source of Bioactive Constituents for the Inhibition of Oral Bacterial Biofilms.** *Antibiotics*, v. 9, n. 7, p. 403, 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9070403>

HRNČIČ k., M. et al. **Hop compounds: Extraction techniques, chemical analyses, antioxidative, antimicrobial, and anticarcinogenic effects.** *Nutrients*, v. 11, n. 2, p. 257, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11020257>

IDREES, Muhammad et al. ***Staphylococcus aureus* biofilm: Morphology, genetics, pathogenesis and treatment strategies.** *Int J Environ Res Public Health*, v. 18, n. 14, p. 7602, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph18147602>

JAMAL, M. et al. **Bacterial biofilm and associated infections.** *J Chin Med Assoc*, v. 81, n. 1, p. 7-11, 2018. <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.07.012>

JIANG, Chuan-Hao et al. **Anticancer activity and mechanism of xanthohumol: a prenylated flavonoid from hops (*Humulus lupulus* L.).** *Front Pharmacol*, v. 9, p. 530, 2018. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00530>

- JOVANOVIĆ, M. et al. **Anti-Virulence Potential and In Vivo Toxicity of *Persicaria maculosa* and *Bistorta officinalis* Extracts.** *Molecules*, v. 25, n. 8, p. 1811, 2020. <https://doi.org/10.3390/molecules25081811>
- KARUNANIDHI, A. et al. **Antibacterial and antibiofilm activities of nonpolar extracts of *Allium stipitatum* Regel. against multidrug resistant bacteria.** *Biomed Res Int*, v. 2018, 2018. <https://doi.org/10.1155/2018/9845075>
- KHALEGHI, Moj; KHORRAMI, S. **Down-regulation of biofilm-associated genes in mecA-positive methicillin-resistant *S. aureus* treated with *M. communis* extract and its antibacterial activity.** *AMB Express*, v. 11, n. 1, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.1186/s13568-021-01247-z>
- KHARE, C. P. **Encyclopedia of indian medicinal plants: rational western therapy, ayurvedic and other traditional usage, botany.** Springer, 2004.
- KIPANGA, P. N. et al. **Biofilm inhibiting properties of compounds from the leaves of *Warburgia ugandensis* Sprague subsp *ugandensis* against *Candida* and staphylococcal biofilms.** *J Ethnopharmacol*, v. 248, p. 112352, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112352>
- KOBUS-CISOWSKA, J. et al. **Composition and in vitro effects of cultivars of *Humulus lupulus* L. hops on cholinesterase activity and microbial growth.** *Nutrients*, v. 11, n. 6, p. 1377, 2019. <https://doi.org/10.3390/nu11061377>
- KURNIA, D. et al. **Antioxidant Properties and Structure-Antioxidant Activity Relationship of *Allium* Species Leaves.** *Molecules*, v. 26, n. 23, p. 7175, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26237175>
- LAWAL, T. O. et al. **Natural products and traditional medicines for the treatment of multidrug resistant bacteria.** *Med Res Arch*, v. 1, p. 1-22, 2018
- LEITE, L. E. et al. **Bacteriocins as an alternative in the treatment of infections by *Staphylococcus aureus*.** *An Acad Bras Cienc*, v. 92, 2020. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202020201216>
- LI, K. et al. **Composition, antivirulence activity, and active property distribution of the fruit of *Terminalia chebula* Retz.** *J Food Sci*, v. 84, n. 7, p. 1721-1729, 2019. <https://doi.org/10.1111/1750-3841.14655>
- LIMA, C. et al. **Antibacterial, Antibiofilm, and Antischistosomal Activity of *Montrichardia linifera* (Arruda) Schott (Araceae) Leaf Extracts.** *Sci Pharm*, v. 89, n. 3, p. 31, 2021. <https://doi.org/10.3390/scipharm89030031>

MANILAL, A. et al. **In vitro antibacterial activity of medicinal plants against biofilm-forming methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: efficacy of *Moringa stenopetala* and *Rosmarinus officinalis* extracts.** *Heliyon*, v. 6, n. 1, p. e03303, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03303>

MANSOUR, Hamdy A. et al. **Biochemical study on the effects of some Egyptian herbs in alloxan-induced diabetic rats.** *Toxicology*, v. 170, n. 3, p. 221-228, 2002. [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(01\)00555-8](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(01)00555-8)

MARTÍNEZ-CALDERÓN, V. M.; SIQUEIROS-DELGADO, M. E.; MARTÍNEZ-RAMÍREZ, J. **Checklist of the genus *Quercus* (Fagaceae) of Aguascalientes, México.** *Check List*, v. 13, n. 1, p. 2045, 2017. <https://doi.org/10.15560/13.1.2045>

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. **Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem.** *Texto & contexto-enfermagem*, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>

MISHRA, R. et al. **Natural anti-biofilm agents: Strategies to control biofilm-forming pathogens.** *Front Microbiol*, p. 26-40, 2020. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.566325>

MOHAMMADI, M. et al. **Study the antibacterial and antibiofilm activity of *Carum copticum* against antibiotic-resistant bacteria in planktonic and biofilm forms.** *Microb Pathog*, v. 129, p. 99-105, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.02.002>

MOHAMMED, H. A. et al. **Phytochemical Profiling, In Vitro and In Silico Anti-Microbial and Anti-Cancer Activity Evaluations and Staph GyraseB and h-TOP-II $\beta$  Receptor-Docking Studies of Major Constituents of *Zygophyllum coccineum* L. Aqueous-Ethanollic Extract and Its Subsequent Fractions: An Approach to Validate Traditional Phytomedicinal Knowledge.** *Molecules*, v. 26, n. 3, p. 577, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26030577>

MOHAMMEDI, Z. **Phytochemical, Antidiabetic and Therapeutic Properties of *Zygophyllum*.** *Herb Med J*, v. 5, n. 4, 2020.

MOLINA, R. D. I. et al. **Laurel extracts inhibit Quorum sensing, virulence factors and biofilm of foodborne pathogens.** *LWT*, v. 134, p. 109899, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2020.109899>

MOTLHATLEGO, K. E. et al. **Inhibitory effect of *Newtonia* extracts and myricetin-3-*o*-rhamnoside (myricitrin) on bacterial biofilm formation.** *BMC Complement Med Ther*, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03139-4>



MOREIRA, T. M. S; SALGADO, H. R. N; PIETRO, R. C. L. R. **O Brasil no contexto de controle de qualidade de plantas medicinais.** *Rev Bras Farmacogn.*v. 20, n. 3, 2010. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2010000300023>

MOUSAWI-A., A. H.et al. **Effect of black grape seed extract (*Vitis vinifera*) on biofilm formation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus haemolyticus*.** *Curr Microbiol*, v. 77, n. 2, p. 238-245, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00284-019-01827-0>

OKBA, M. M. et al. **HPLC-PDA-ESI-MS/MS profiling and anti-biofilm potential of *Eucalyptus sideroxylon* flowers.** *Antibiotics*, v. 10, n. 7, p. 761, 2021. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10070761>

OLIVEIRA, P. M. N. et al. **Surveillance of multidrug-resistant bacteria in pediatric and neonatal intensive care units in Rio de Janeiro State, Brazil.** *Rev Soc Bras Med Trop*, v. 52, 2019. <https://doi.org/10.1590/0037-8682-0205-2019>

PELLEGRINI, M. C.; PONCE, A. G. **Beet (*Beta vulgaris*) and Leek (*Allium porrum*) leaves as a source of bioactive compounds with anti-quorum sensing and anti-biofilm activity.** *Waste and Biomass Valorization*, v. 11, n. 8, p. 4305-4313, 2020. <https://doi.org/10.1007/s12649-019-00775-x>

PRABU L. S; FELCYA G. SJ. U. A. **Investigation on the biofilm eradication potential of selected medicinal plants against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.** *Biotechnol Rep*, v. 28, p. e00523, 2020. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2020.e00523>

PRASCH, S et al. **Resistance modulatory and efflux-inhibitory activities of capsaicinoids and capsinoids.** *Bioorg Chem*, v. 82, p. 378-384, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2018.10.062>

POZO, J.L. **Biofilm-related disease.** *Expert Rev Anti Infect Ther*, v. 16, n. 1, p. 51-65, 2018. <https://doi.org/10.1080/14787210.2018.1417036>

PU, Z. et al. **Assessment of the anti-virulence potential of extracts from four plants used in traditional Chinese medicine against multidrug-resistant pathogens.** *BMC Complement Med Ther*, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03114-z>

PUSPARAJAH, P. et al. ***Streptomyces* sp. A treasure trove of weapons to combat methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm associated with biomedical devices.** *Int J Mol Sci*, v. 22, n. 17, p. 9360, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijms22179360>

RUIZ, J. et al. **In vitro study of antimicrobial activity on *Klebsiella Pneumoniae* biofilms in endotracheal tubes.** *J Chemother*, v. 31, n. 4, p. 202-208, 2019. <https://doi.org/10.1080/1120009X.2019.1601801>

SAFDAR, M. et al. **Microbial biofilm inhibition, antioxidants and chemical fingerprints of Afghani pomegranate peel extract documented by GC-MS and FTIR.** *J Food Process Preserv*, p. e15657, 2021. <https://doi.org/10.1111/jfpp.15657>

SALEM, M. A. et al. **In vivo Antibacterial Activity of Star Anise (*Illicium verum* Hook.) Extract Using Murine MRSA Skin Infection Model in Relation to Its Metabolite Profile.** *Infect Drug Resist*. v. 14, p. 33, 2021. <https://doi.org/10.2147/IDR.S285940>

SELVARAJ, A. et al. ***Sapindus mukorossi* Gaertn. and its bioactive metabolite oleic acid impedes methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* biofilm formation by down regulating adhesion genes expression.** *Microbiol Res*, v. 242, p. 126601, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2020.126601>

SILVA, A. R. et al. ***Hypericum* genus cosmeceutical application—A decade comprehensive review on its multifunctional biological properties.** *Industrial Crops and Products*, v. 159, p. 113053, 2021. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2020.113053>

SOUZA, M. T.; SILVA, M. D.; CARVALHO, R. de. **Revisão integrativa: o que é e como fazer.** *Einstein (São Paulo)*, v. 8, n. 1, p. 102-106, 2010. <https://doi.org/10.1590/s1679-45082010rw1134>

SURAN, J. et al. **Nonaqueous Polyethylene Glycol as a Safer Alternative to Ethanolic Propolis Extracts with Comparable Antioxidant and Antimicrobial Activity.** *Antioxidants*, v. 10, n. 6, p. 978, 2021. <https://doi.org/10.3390/antiox10060978>

SHITYAKOV, S. et al. **Phytochemical and pharmacological attributes of piperine: A bioactive ingredient of black pepper.** *Eur J Med Chem*, v. 176, p. 149-161, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2019.04.002>

SHRESTHA, L B.; BARAL, R.; KHANAL, B. **Comparative study of antimicrobial resistance and biofilm formation among Gram-positive uropathogens isolated from community-acquired urinary tract infections and catheter-associated urinary tract infections.** *Infect Drug Resist*, v. 12, p. 957, 2019. <https://doi.org/10.2147/IDR.S200988>

SILVA, N. B. S.; MARQUES, L. A.; RÖDER, D. D. B. **Diagnosis of biofilm infections: Current methods used, challenges and perspectives for the future.** *J Appl Microbiol*, v. 131, n. 5, p. 2148-2160, 2021. <https://doi.org/10.1111/jam.15049>

SMAILAGIĆ, A. et al. **Radical scavenging and antimicrobial properties of polyphenol rich waste wood extracts.** *Foods*, v. 9, n. 3, p. 319, 2020. <https://doi.org/10.3390/foods9030319>

STOJKOVIĆ, D. et al. *Ononis spinosa* L., an edible and medicinal plant: UHPLC-LTQ-Orbitrap/MS chemical profiling and biological activities of the herbal extract. *Food & function*, v. 11, n. 8, p. 7138-7151, 2020. <https://doi.org/10.1039/D0FO01595D>

STOJKOVIĆ, D. et al. Extract of Herba *Anthrisci cerefolii*: Chemical Profiling and Insights into Its Anti-Glioblastoma and Antimicrobial Mechanism of Actions. *Pharmaceuticals*, v. 14, n. 1, p. 55, 2021. <https://doi.org/10.3390/ph14010055>

THIBEAUX, R; KAINIU, M; GOARANT, C. C. Biofilm Formation and Quantification Using the 96-Microtiter Plate. *Methods Mol Biol*, p. 207-214, 2020. [https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0459-5\\_19](https://doi.org/10.1007/978-1-0716-0459-5_19)

THOMAS, R. E.; THOMAS, B. C. Reducing Biofilm Infections in Burn Patients' Wounds and Biofilms on Surfaces in Hospitals, Medical Facilities and Medical Equipment to Improve Burn Care: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*, v. 18, n. 24, p. 13195, 2021. <https://doi.org/10.3390/ijerph182413195>

TORTORA, G. J.; CASE, C. L.; FUNKE, B. R. *Microbiologia-12ª Edição*. Artmed Editora, 2017.

TOSCANO-GARIBAY, J. D. et al. Antimutagenic and antioxidant activity of the essential oils of *Citrus sinensis* and *Citrus latifolia*. *Sci Rep*, v. 7, n. 1, p. 1-9, 2017. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-11818-5>

TSUKATANI, T. et al. Biofilm eradication activity of herb and spice extracts alone and in combination against oral and food-borne pathogenic bacteria. *Curr Microbiol*, v. 77, n. 9, p. 2486-2495, 2020. <https://doi.org/10.1007/s00284-020-02017-z>

URSI, E. S.; GAVÃO, C. M. Prevenção de lesões de pele no perioperatório: revisão integrativa da literatura. *Rev Lat Am Enfermagem*, v. 14, n. 1, p. 124-131, 2006. <https://doi.org/10.1590/S0104-11692006000100017>

VALENCIA, S. Species delimitation in the genus *Quercus* (Fagaceae). *Botanical Sciences*, v. 99, p. 1-12, 2021. <https://doi.org/10.17129/botsci.2658>

VIKTOROVÁ, J. et al. antimicrobial activity of extracts of two native fruits of Chile: Arrayan (*Luma apiculata*) and Peumo (*Cryptocarya alba*). *Antibiotics*, v. 9, n. 8, p. 444, 2020. <https://doi.org/10.3390/antibiotics9080444>

WANG, E. et al. Separation and enrichment of phenolics improved the antibiofilm and antibacterial activity of the fractions from *Citrus medica* L. var. *sarcodactylis* in vitro and in tofu. *Food Chem*, v. 294, p. 533-538, 2019. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2019.05.038>

WEIGELT, M. A. et al. Evidence-based review of antibiofilm agents for wound care. *Adv Wound Care*, v. 10, n. 1, p. 13-23, 2021. <https://doi.org/10.1089/wound.2020.1193>

WÓJCIK-BOJEK, U. et al. An in vitro study of the effect of *Viburnum opulus* extracts on key processes in the development of Staphylococcal infections. *Molecules*, v. 26, n. 6, p. 17-58, 2021. <https://doi.org/10.3390/molecules26061758>

WU, S. C. et al. Natural products that target virulence factors in antibiotic-resistant *Staphylococcus aureus*. *J Agric Food Chem*, v. 67, n. 48, p. 13195-13211, 2019. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b05595>

XU, Z. et al. Crystal violet and XTT assays on *Staphylococcus aureus* biofilm quantification. *Curr Microbiol*, v. 73, n. 4, p. 474-482, 2016. <https://doi.org/10.1007/s00284-016-1081-1>

YEŞİLADA, E. et al. Traditional medicine in Turkey. V. Folk medicine in the inner Taurus Mountains. *J Ethnopharmacol*, v. 46, n. 3, p. 133-152, 1995. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(95\)01241-5](https://doi.org/10.1016/0378-8741(95)01241-5)

YU, H. et al. Antimicrobial activity and mechanism of action of *Dracocephalum moldavica* L. extracts against clinical isolates of *Staphylococcus aureus*. *Front Microbiol*, v. 10, p. 1249, 2019. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.01249>

ZHENG, Yue et al. Colonization of medical devices by staphylococci. *Environmental microbiology*, v. 20, n. 9, p. 3141-3153, 2018. <https://doi.org/10.1111/1462-2920.14129>

ZHOU, P. et al. A Comprehensive Review of Genus *Sanguisorba*: Traditional Uses, Chemical Constituents and Medical Applications. *Front Pharmacol*, p. 2540, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.750165>

ZUBAIR, M. Antimicrobial and Anti-Biofilm Activities of *Citrus sinensis* and *Moringa oleifera* Against the Pathogenic *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Cureus*, v. 12, n. 12, 2020. <https://doi.org/10.7759/cureus.12337>

ZUCCHI M. R. et al. Levantamento etnobotânico de plantas medicinais na cidade de Ipameri - GO. *Rev. Bras. Plantas Med*, v. 15, n. 2, p. 273 -279, 2013. <https://doi.org/10.1590/S1516-05722013000200016>