

PLANTAS COM POTENCIAL ANTIBACTERIANO DA RELAÇÃO NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS DE INTERESSE DO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: REVISÃO SISTEMÁTICA

Diorge Jônatas Marmitt¹
Claudete Rempel²
Márcia Inês Goettert³
Amanda do Couto e Silva⁴

RESUMO

Espécies de bactérias podem apresentar a capacidade genética de adquirir e transmitir resistência contra agentes antibacterianos, tornando-se multi-resistentes aos medicamentos disponíveis. Esta revisão sistemática objetivou quantificar os estudos clínicos que referem potencial terapêutico sobre doenças antibacterianas a partir do estudo de plantas constantes na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao Sistema Único de Saúde publicados entre 2010 e fevereiro de 2013 em três bases de dados científicas (SciELO, Science Direct e Springer). Dos 21.357 artigos encontrados nas bases de dados, tal análise resultou na seleção de 19 estudos de interesse, com diferentes plantas da relação. Os resultados encontrados neste estudo contribuem para que sejam tratadas novas discussões sobre alternativas terapêuticas aos tratamentos convencionais de doenças bacterianas, empregando plantas como um adjuvante.

Palavras-chave: Bactérias. Resistência à doença. Saúde.

1 INTRODUÇÃO

Algumas espécies de bactérias possuem a capacidade genética de transmitir e adquirir resistência a fármacos sintéticos que são utilizados como agentes terapêuticos (TOWERS; LOPEZ; HUDSON, 2001). Tal fato causa preocupação, devido ao grande número de pacientes hospitalizados com imunidade suprimida, além de existirem novas estirpes de bactérias, que são multirresistentes. Por conseguinte, novas infecções podem ocorrer em hospitais, resultando em alta mortalidade (COHEN, 1992).

O surgimento da multirresistência em patógenos bacterianos ameaça a prevenção e o tratamento eficaz de uma gama cada vez maior de infecções causadas por bactérias, parasitas, vírus e fungos (GUIDOS et al, 2011). Muitas vezes, as infecções bacterianas multirresistentes

¹ Graduado em Ciências Biológicas, licenciatura. Mestrando do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – UNIVATES.

² Doutora em Ecologia – UFRGS. Docente do curso de Medicina e do Programa de Pós-Graduação em Ambiente e Desenvolvimento – UNIVATES.

³ Doutora em Ciências Farmacêuticas - University of Tübingen. Docente e Pesquisadora do Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia – UNIVATES.

⁴ Acadêmica do curso de Biomedicina - UNIVATES.

umentam o tempo de baixa hospitalar, acarretam em maior custo com cuidados e tratamentos e levam ao aumento da mortalidade (BOUCHER et al, 2009; GIAMARELLOU, 2010). As bactérias mais problemáticas incluem: *Escherichia coli* T. Escherich, *Klebsiella pneumoniae* Trevisan, *Pseudomonas aeruginosa* Schroeter, *Acinetobacter baumannii*, *Staphylococcus aureus* Rosenbach e *Enterococcus faecalis* Orla-Jensen (GIAMARELLOU, 2010; MAGIORAKOS et al, 2012; TALBOT et al, 2006).

As doenças infecciosas são uma das principais causas de morbidade e mortalidade, respondendo por aproximadamente 50% de todas as mortes em países tropicais e até 20% das mortes no continente americano (MAHADY et al, 2008). A facilidade de acesso em relação a antibióticos e também o emprego maciço desses compostos para fins industriais têm contribuído para o aumento progressivo de microrganismos resistentes. Como resultado, microrganismos multirresistentes estão se reafirmando como ameaças mundiais (HAYASHI; BIZERRA; DA SILVA JÚNIOR, 2013).

Infecções do trato urinário são a forma mais comum de infecção bacteriana que afeta a população (FOXMAN, 2012; BARNETT; STEPHENS, 1997). Os principais agentes etiológicos de infecções do trato urinário incluem *Escherichia coli*, *Enterococcus faecalis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae* e *Proteus mirabilis* Hauser (SVANBORG; GODALY, 1997).

Os antibióticos aparecem como uma das mais importantes ferramentas no combate às infecções bacterianas. No entanto, ao longo das últimas décadas, os benefícios fornecidos pelo uso de antibióticos estão sob a ameaça, pois muitos antibióticos comumente utilizados tornaram-se menos eficazes, apresentando efeitos colaterais e, principalmente, devido ao surgimento de bactérias resistentes a medicamentos (ALEKSHUN; LEVY, 2007).

Embora atribuída a mutações cromossômicas, a resistência é mais comumente associada a elementos extras adquiridos de outras bactérias no ambiente. Diversos antibióticos amplamente usados favorecem a seleção de bactérias resistentes aos múltiplos agentes antimicrobianos (TOWERS; LOPEZ; HUDSON, 2001). No entanto, mecanismos intrínsecos, tais como bombas de efluxo, que expõem vários tipos de antibióticos, são agora os principais contribuintes para a resistência a múltiplas drogas em bactérias. Uma vez estabelecidos, organismos multirresistentes persistem e se espalham pelo mundo, causando falhas clínicas no tratamento de infecções e crises de Saúde Pública (ALEKSHUN; LEVY, 2007).

Apesar dos progressos significativos realizados em microbiologia e no controle de microrganismos, incidentes de epidemias devido a microrganismos resistentes aos

medicamentos e com micróbios causadores de doenças até então desconhecidas representam uma enorme ameaça para a Saúde Pública. Essas tendências negativas para a saúde exigem uma iniciativa global para o desenvolvimento de novas estratégias para a prevenção e tratamento de doenças infecciosas (MAHADY et al, 2008).

Em 2014, a Organização Mundial da Saúde (OMS) publicou o seu primeiro relatório global sobre a vigilância da resistência antimicrobiana, com dados fornecidos por 114 países. O relatório revela que a resistência aos antibióticos já não é uma previsão para o futuro, mas está colocando em risco a capacidade de tratar infecções comuns entre a população. O uso abusivo de drogas antimicrobianas acelera o aparecimento de estirpes resistentes aos medicamentos. Nesse sentido, práticas de controle de infecção ineficazes, condições sanitárias inadequadas e manipulação imprópria de alimentos estimulam a propagação da resistência bacteriana. Assim, devem ser tomadas medidas para reduzir esse problema, buscando não só controlar o uso indiscriminado de antibióticos, como também desenvolver novas pesquisas para compreender melhor os mecanismos genéticos de resistência e investir em estudos para desenvolver novos medicamentos, sintéticos e naturais (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2014).

Dessa forma, terapias eficazes são urgentemente necessárias (RÍOS; RECIO, 2005; SHAHIDI, 2004), já que as opções terapêuticas para tais patógenos são extremamente limitadas e os médicos são obrigados a usar medicamentos caros ou que estão associados com efeitos colaterais significativos para a saúde dos pacientes (RÍOS; RECIO, 2005). Portanto, é imprescindível encontrar outras alternativas que possibilitem tratamentos eficazes de infecções bacterianas. A utilidade de extratos vegetais para a terapia antimicrobiana e para combater outras doenças tem sido promissora desde os tempos antigos (DAHANUKAR; KULKARNI; REGE, 2000).

O efeito sinérgico da associação de antibiótico com extratos de plantas contra bactérias resistentes pode levar a novas opções no tratamento de doenças infecciosas, quando o antibiótico não for mais eficaz por si só, durante o tratamento terapêutico (AIYEGORO; OKOH, 2009).

Embora muitas espécies de plantas já foram testadas para finalidades terapêuticas diversas, poucos estudos com plantas medicinais têm sido testados com finalidade antibacteriana para determinar a segurança e eficácia terapêutica (MAHADY et al, 2008).

O campo das práticas integrativas e complementares contempla sistemas médicos complexos e recursos terapêuticos, os quais são também denominados pela OMS de medicina

tradicional e complementar/alternativa (MT/MCA). Com a publicação da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), as plantas medicinais e os fitoterápicos foram institucionalizados no Sistema Único de Saúde (SUS) do Brasil (BRASIL, 2006).

Desde 2007, o sistema público de saúde brasileiro oferece fitoterápicos derivados de plantas. Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) disponibiliza a utilização de 12 medicamentos fitoterápicos na rede pública de saúde (BRASIL, 2013).

Em fevereiro de 2009, o MS divulgou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS). Nessa lista constam as plantas medicinais que apresentam potencial para gerar produtos de interesse ao SUS. Dentre as espécies listadas, constam plantas usadas pela sabedoria popular e confirmadas cientificamente. A criação dessa lista é uma iniciativa importante, pois direciona a pesquisa clínica e o ensino para este conjunto de plantas (BRASIL, 2009).

Isso posto, constitui-se o objetivo da realização desta pesquisa, o qual foi elaborar uma revisão sistemática a fim de apontar a quantidade de artigos científicos publicados sobre as plantas medicinais constantes na lista da RENISUS com potencial antibacteriano, publicados em três bases de dados científicas: *Science Direct*, *Springer* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO).

2 MÉTODO

O estudo foi realizado através de uma revisão sistemática sobre a produção científica das espécies vegetais constantes na lista da RENISUS. Sendo assim, foram analisados artigos científicos publicados, no período de janeiro de 2010 a fevereiro de 2013, nas bases de dados consultadas e foram considerados todos os artigos científicos disponibilizados como texto completo e gratuito, independente do idioma.

Os descritores utilizados na consulta nas bases de dados foram os nomes científicos das plantas medicinais conforme descritos na RENISUS. Na Tabela 1 são listadas unicamente as plantas que apresentaram estudos de interesse. Os demais descritores não são mencionados neste trabalho por não terem sido encontrados publicações que demonstrem potencial antibacteriano durante o período de análise.

Os dados compilados foram armazenados em disco rígido (*Hard Disk*), separados em três pastas, nomeadas: *Science Direct*, *Springer* e *Scientific Electronic Library Online* (SciELO). Dentro dessas pastas, os artigos encontrados na busca foram distribuídos em

subpastas, nomeadas com o nome de cada planta da RENISUS. A análise dos dados foi realizada por um dos autores, sendo outros dois autores responsáveis pela revisão dos artigos selecionados e exclusão dos repetidos.

Para o acesso ao texto completo, foi acessado o *link* disponível diretamente na própria base de dados selecionada. A busca pelas produções resultou inicialmente nos seguintes números nas referidas bases de dados: 15.762 artigos/produções científicas na *Science Direct*, 5.105 na *Springer* e 490 na *Scielo*, totalizando 21.357 produções. Por fim, a partir do estabelecimento dos critérios de inclusão e exclusão, o corpus desta revisão constituiu-se nove artigos da *Science Direct*, cinco da *Springer* e cinco da *Scielo*.

A análise dos artigos coletados foi realizada em três etapas. Inicialmente foram lidos todos os títulos dos artigos encontrados nas bases de dados com os descritores utilizados, sendo selecionados os que apresentaram termos relacionados com potencial antibacteriano (microbiologia, microbiano(a), antimicrobiano(a), nomes de bactérias, patógenos, resistência à microrganismos). Depois de selecionados os artigos, partiu-se para a segunda etapa, que se constituiu na leitura dos resumos. Foram selecionados para a terceira etapa os artigos que mencionavam alguma forma de ação ou atividade antibacteriana a partir do estudo das plantas de interesse. Por fim, na terceira e última etapa do estudo, foram lidos e avaliados os textos integrais dos artigos selecionados na segunda etapa, a fim de verificar a comprovação do potencial antibacteriano das plantas de interesse, sendo essa análise qualitativa, em que se procurou verificar a metodologia que comprovasse o potencial antibacteriano.

O critério de inclusão dos artigos para análise foi a comprovação, em fase pré-clínica ou clínica, do potencial antibacteriano, a partir do uso de alguma das plantas medicinais da lista da RENISUS. Foram excluídos artigos de revisão e estudos que abordavam os constituintes químicos das plantas, sem o intuito de demonstrar potencial antibacteriano. Excluiu-se, também, artigos que mencionavam somente o uso empírico das plantas, além de trabalhos realizados a partir de entrevistas semiestruturadas. Destaca-se que foram contabilizados apenas uma vez os artigos repetidos nas bases de dados.

3 ANÁLISE DOS RESULTADOS

A busca dos artigos de interesse partiu da leitura dos títulos das 21.357 publicações distribuídas nas três bases de dados pesquisadas, que resultou na seleção de 702 artigos. Destes 702 artigos, leu-se o resumo. A partir da leitura dos resumos dos 702 artigos

selecionados, foram excluídos 515 artigos que não apresentaram resultados que demonstraram potencial ou atividade antibacteriana. Os 187 trabalhos restantes foram lidos na íntegra, sendo que houve uma atenção maior na abordagem dos resultados a fim de evidenciar quais trabalhos de fato comprovaram ação antibacteriana a partir do estudo de plantas da RENISUS. O organograma da Figura 1 demonstra as etapas de seleção dos artigos.

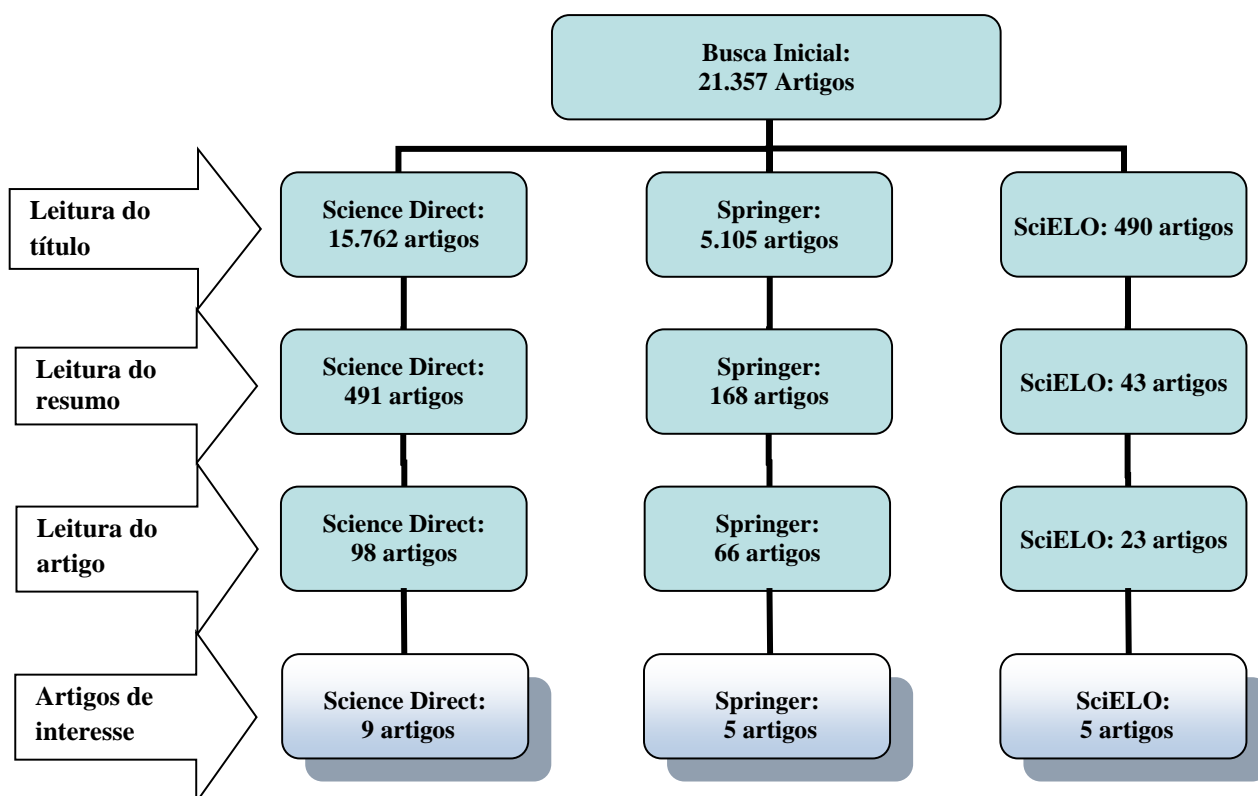


Figura 1 - Organograma da seleção dos artigos de interesse
Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Após a avaliação, o estudo selecionou e concentrou-se em 19 artigos de interesse (0,1% do total de artigos publicados nas três bases de dados). A Tabela 2 informa a quantidade de artigos analisados e a quantidade de artigos selecionados em cada base de dados, por planta medicinal de interesse. Esclarece-se que o total de artigos de interesse selecionados foi de 19, porém constam 23 no total de artigos selecionados na Tabelas 1. Isto se deve ao fato de haver três artigos, um realizado por Mota et al (2011), que avaliou três plantas constantes na lista da RENISUS, *Baccharis trimera* (Carqueja), *Bidens pilosa* (Picão-preto) e *Tagetes minuta* (Cravo-de-defunto), outro estudo publicado por Roby et al (2013), que avaliou duas plantas constantes na lista da RENISUS, *Foeniculum vulgare* (Funcho) e *Chamomilla recutita* (Camomila) e um último, este realizado por Rahman et al, 2011, que avaliou as plantas *Allium sativum* (Alho) e *Zingiber officinale* (Gengibre).

Tabela 2 - Total de artigos analisados e selecionados somente com as plantas que apresentaram potencial terapêutico antibacteriano.

Lista de Espécies citadas no RENISUS (atualização APG III)	Science Direct		Springer		SciELO		TOTAL	
	Analisa- dos	Seleciona- dos	Analisa- dos	Seleciona- dos	Analisa- dos	Seleciona- dos	Analisa- dos	Seleciona- dos
<i>Achillea millefolium</i> L.	207	0	140	1	4	0	351	1
<i>Allium sativum</i> L.	863	1	198	1	12	0	1073	2
<i>Aloe</i> L.	171	0	41	0	1	0	1132	1
- <i>Aloe barbadensis</i> Mill.	160	0	16	0	3	0		
- <i>Aloe vera</i> (L.) Burm. f.	644	0	90	0	6	1		
<i>Baccharis trimera</i> (Less) DC	44	0	12	0	5	1	61	1
<i>Bauhinia</i> L.	57	0	42	0	1	0	218	1
- <i>Bauhinia affinis</i> Vogel	5	0	4	0	0	0		
- <i>Bauhinia forficata</i> Link	27	0	5	0	3	0		
- <i>Bauhinia variegata</i> L.	45	0	26	0	3	1		
<i>Bidens pilosa</i> L.	147	0	74	0	24	1	245	1
<i>Calendula officinalis</i> L.	178	2	68	0	6	0	252	2
<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert	411	1	137	0	12	1	560	2
<i>Cordia</i> L.	64	0	44	0	1	0	161	1
- <i>C. curassavica</i> (Jacq.) Roem. & Schult.	10	0	4	0	3	0		
- <i>C. verbenacea</i> DC.	26	0	6	1	3	0		
<i>Croton</i> spp L.	133	0	52	0	1	0	246	1
- <i>Croton cajucara</i> Benth.	26	0	2	1	0	0		
- <i>Croton zehntneri</i> Pax & K.Hoffm.	25	0	6	0	1	0		
<i>Curcuma longa</i> L.	847	0	282	1	10	0	1139	1
<i>Eucalyptus globulus</i> Labill.	796	1	76	0	17	0	889	1
<i>Eugenia uniflora</i> L.	75	1	2	0	20	0	97	1
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	292	1	15	0	12	0	319	1
<i>Mentha</i> L.	246	0	94	0	2	0	846	2
- <i>Mentha crispa</i> L.	26	0	9	0	0	0		
- <i>Mentha piperita</i> L.	304	2	118	0	11	0		
- <i>Mentha villosa</i> Becker	25	0	8	0	3	0		
<i>Schinus areira</i> L.	5	0	2	0	4	0	122	1
<i>Schinus terebinthifolius</i> Raddi	59	0	37	0	15	1		
<i>Tagetes minuta</i> L.	52	0	37	0	1	1	90	1
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	559	1	188	1	10	0	757	2
TOTAL	6529	10	1835	6	194	7	8558	23

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Do total de artigos de interesse selecionados nas três bases de dados pesquisadas, quatro trabalhos foram publicados no ano de 2010, seis em 2011, oito em 2012 e um estudo foi publicado nos dois primeiros meses de 2013. Dos 19 estudos de interesse, oito pesquisas foram desenvolvidas por pesquisadores brasileiros (MOTA et al, 2011; BERTOLINI et al, Rev. Saúde Públ. Santa Cat., Florianópolis, v. 8, n. 2, p. 135-152, maio/ago. 2015.

2012; CRUZ et al, 2013; FABRI et al, 2011; PIMENTEL et al, 2012; KLEIN-JÚNIOR et al, 2012; VICTORIA et al, 2012; LEITE et al, 2011). Tais dados sugerem que houve incremento em pesquisa científica no Brasil após a criação da RENISUS.

As plantas citadas na Tabela 2 foram as que tiveram estudos relacionados com potencial antibacteriano, publicados nas bases de dados consultadas, sendo que cinco espécies são nativas do Brasil, *Baccharis trimera* (Carqueja), *Cordia verbenaceae* (Erva-baleeira), *Croton cajucara* (Sacaca), *Eugenia uniflora* (Pitanga) e *Schinus terebinthifolius* (Aroeira-vermelha).

Das 18 plantas com potencial terapêutico antibacteriano, três são disponibilizadas no SUS como fitoterápico, *Aloe vera* (Babosa), *Mentha piperita* (Hortelã) e *Schinus terebinthifolius*. Avaliamos ainda, quais as principais bactérias combatidas pelas plantas medicinais de interesse (quadro 3), sendo que em muitos dos trabalhos de interesse uma mesma planta foi testada para mais de uma bactéria.

Quadro 3 - Estudos de interesse divididos por bactéria e planta utilizada.

Bactéria	Planta medicinal
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Allium sativum</i> ; <i>Baccharis trimera</i> ; <i>Bidens pilosa</i> ; <i>Tagetes minuta</i> ; <i>Matricaria chamomilla</i> , <i>Foeniculum vulgare</i> ; <i>Eucalyptus globulus</i> ; <i>Eugenia uniflora</i> ; <i>Mentha piperita</i> (2); <i>Zingiber officinale</i> .
<i>Escherichia coli</i>	<i>Allium sativum</i> (2); <i>Bauhinia variegata</i> ; <i>Mentha piperita</i> (2); <i>Zingiber officinale</i> (2).
<i>Bacillus subtilis</i> Cohn	<i>Allium sativum</i> ; <i>Eucalyptus globulus</i> ; <i>Mentha piperita</i> ; <i>Zingiber officinale</i> .
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	<i>Allium sativum</i> ; <i>Mentha piperita</i> ; <i>Zingiber officinale</i> .
<i>Streptococcus agalactia</i> Lehmann & Neumann	<i>Baccharis trimera</i> ; <i>Bidens pilosa</i> ; <i>Tagetes minuta</i> .
<i>Bacillus cereus</i> Frankland & Frankland	<i>Matricaria chamomilla</i> ; <i>Foeniculum vulgare</i> .
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Matricaria chamomilla</i> ; <i>Mentha piperita</i> ;
Redução microbiológica na cicatrização de feridas	<i>Achillea millefolium</i> ; <i>Calendula officinalis</i> .
<i>Bacillus licheniformis</i>	<i>Zingiber officinale</i>
<i>Helicobacter pylori</i> Goodwin	<i>Croton cajucara</i>
<i>Listeria monocytogenes</i> Murray	<i>Eugenia uniflora</i>
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> Zopf	<i>Curcuma longa</i>
Painel de microrganismos isolados de pacientes	<i>Calendula Officinalis</i>
<i>Porphyromonas gingivalis</i> Coykendall	<i>Cordia verbenacea</i>
<i>Pseudomonas fluorescens</i> Flügge	<i>Mentha piperita</i>
<i>Pseudomonas stutzeri</i> Lehmann and Neumann	<i>Zingiber officinale</i>
<i>Shigella sonnei</i>	<i>Matricaria chamomilla</i>
<i>Streptococcus mutans</i> Clarke	<i>Aloe vera</i> .
<i>Streptococcus pyogenes</i> Rosenbach	<i>Mentha piperita</i> .
<i>Gardnerella vaginalis</i> Gardner and Dukes	<i>Schinus terebinthifolius</i>

Fonte: Dados da pesquisa, 2015.

Os estudos publicados com potencial antibacteriano durante o período de análise estiveram bem distribuídos entre as plantas medicinais de interesse, sendo que para somente cinco plantas foram encontrados dois estudos cada com potencial antibacteriano. Para *Allium sativum*, um estudo avaliou a atividade antimicrobiana dos extratos do bulbo contra estirpes de bactérias Gram-positivas *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, e Gram-negativas, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (MERIGA; MOPURI; MURALIKRISHNA, 2012). Já outro estudo buscou avaliar a atividade antimicrobiana de condimentos naturais de *Allium sativum* e *Zingiber officinale* nos isolados de *Escherichia coli* (RAHMAN et al, 2011). Ainda com *Zingiber officinale* outro estudo objetivou avaliar a eficácia do óleo essencial em relação ao potencial antibacteriano frente a bactérias Gram-positivas *Bacillus licheniformis*, *Bacillus spizizenii* e *Staphylococcus aureus*, e bactérias Gram-negativas de *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas stutzeri* (SIVASOTHYA et al, 2011).

Em relação à *Calendula officinalis* (Calêndula), encontrou-se um estudo que buscou avaliar a atividade antimicrobiana dos extratos metanólico e etanólico das pétalas da flor contra patógenos clínicos isolados de pacientes (EFSTRATIOU et al, 2012). Em outra pesquisa com essa planta, o objetivo foi avaliar se uma pomada antisséptica a base de calêndula reduz a colonização bacteriana em ferimentos suturados (CRUZ et al, 2013).

Com *Chamomilla recutita*, um estudo teve por objetivo averiguar *in vitro* a atividade antimicrobiana do extrato metanólico frente à *Shigella sonnei* e *Pseudomonas aeruginosa* (FABRI et al, 2011). Já outra pesquisa buscou testar o potencial antimicrobiano dos óleos essenciais e dos extratos de *Matricaria chamomilla* e *Foeniculum vulgare* contra *Bacillus cereus* e *Staphylococcus aureus* (ROBY et al, 2013).

A atividade antibacteriana do óleo de *Mentha piperita* foi testada contra estirpes bacterianas de *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (SINGH; SHUSHNI; BELKHEIR, 2011). O potencial antimicrobiano do óleo essencial de *Mentha piperita* no estado líquido e em fase de vapor foi testado contra diferentes estirpes bacterianas de *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Pseudomonas fluorescens*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (TYAGI; MALIK, 2011).

Já para as treze demais plantas medicinais foi encontrado um estudo cada. Estudo realizado com o extrato alcóolico de *Achillea millefolium* (Mil-folhas) verificou a eficácia clínica e microbiológica na cicatrização de feridas e queimaduras em um modelo animal (JALALI; TAJIK; HADIAN, 2012).

Estudo realizado por Bertolini et al (2012) avaliou *in vitro* a eficiência de *Aloe vera* na redução da contaminação por uma cepa padrão de *Streptococcus mutans*, nas cerdas de escovas dentais, após a escovação.

Estudo realizado por Mota et al (2011) comparou a atividade antibacteriana de diferentes extratos hidroalcoólicos de quatro plantas, entre elas, *Baccharis trimera*, *Bidens pilosa* e *Tagetes minuta*, contra dois organismos causadores de mastite (*Staphylococcus aureus* e *Streptococcus agalactiae*).

Estudo envolvendo extratos de *Bauhinia variegata* (Pata-de-vaca) objetivou determinar *in vivo* a atividade antibacteriana frente à *Escherichia coli* (MARTÍNEZ et al, 2011).

A administração de forma tópica do óleo essencial de *Cordia verbenaceae* em ratos com periodontite reduziu a frequência de detecção de *Porphyromonas gingivalis* (PIMENTEL et al, 2012).

Trans-desidrocrotonina, composto isolado de *Croton cajucara*, foi testado em lesões gástricas induzidas por *Helicobacter pylori* (KLEIN-JÚNIOR et al, 2012). A *Curcuma longa* (Açafrão) foi testada quanto a sua atividade antimicrobacteriana frente à *Mycobacterium tuberculosis* (JOSEPH et al, 2012).

Já o extrato bruto extraído dos frutos de *Eucalyptus globulus* (Eucalipto) foi estudado no que se refere a suas propriedades antibacterianas frente à *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis* (BOULEKBACHE-MAKHLOUF; SLIMANI; MADANI, 2013).

Óleo essencial das folhas de *Eugenia uniflora* foi avaliado por suas propriedades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes* (VICTORIA et al, 2012).

Por fim, um gel a base de extrato de *Schinus terebinthifolius* foi comparado com um produto de referência utilizado para vaginose bacteriana, causada por *Gardnerella vaginalis* (LEITE et al, 2012).

Salienta-se que essa triagem avaliou tão somente um período da produção científica após a criação da RENISUS, porém várias outras espécies vegetais já foram comprovadas cientificamente quanto ao seu potencial antibacteriano, entre as quais destacamos: *Lippia sidoides* (Cham.) (Alecrim-pimenta) (VERAS et al, 2012), *Salvia officinallis* L. (Sálvia) (STEFANOVIĆ; STANOJEVIĆ; COMIĆ, 2012), *Syzygium aromaticum* (L.) Merrill & Perry (Cravo-da-índia) (SAEED et al, 2013), *Myristica fragrans* Houtt (Noz-moscada) (SHAFIEI et al, 2012), *Cymbopogum citratus* (DC.) (Capim-cidreira) (ONAWUNMI; YISAK; OGUNLANA, 1984), *Phyllanthus niruri* L. (Quebra-pedra) (IBRAHIM; HONG; KUPPAN,

2013), *Artemisia absinthium* L. (Losna) (MOSLEMI et al, 2012). Para mais detalhes sobre os bioensaios realizados, as referências originais devem ser consultadas.

4 DISCUSSÃO

Conforme a *Food and Drug Administration* (FDA), a aprovação de novos agentes antibacterianos diminuiu 56% nas décadas de 1980 e 1990 (EDWARDS et al, 2004). Já na última década, apenas sete novos medicamentos foram aprovados para a terapia no tratamento de infecções bacterianas. As razões plausíveis para tal declínio é uma combinação de fatores a partir de um ambiente regulatório em mudança, normas de segurança mais rígidas para fabricação de medicamentos, bem como o fracasso de técnicas de descoberta de drogas modernas (BROWN; LISTER; MAY-DRACKA, 2014).

De acordo com o número de artigos publicados na base PubMed sobre a atividade antimicrobiana de plantas medicinais, durante o período entre 1966 e 1994, encontraram-se 115 artigos, no entanto, na década seguinte, entre 1995 e 2004, esse número aumentou significativamente, passando para 307 estudos publicados (RÍOS; RECIO, 2005). Esse estudo é semelhante a presente revisão estruturada, porém com dados até o ano de 2004.

A bactéria *Staphylococcus aureus* foi o microrganismo que apresentou a maior quantidade de estudos com as plantas medicinais de interesse. Trata-se de uma bactéria do grupo dos cocos gram-positivos pertencente à microbiota humana, mas que pode provocar doenças que vão desde uma infecção simples, como espinhas e furúnculos, até as mais graves, como pneumonia, meningite, endocardite, septicemia, entre outras. Essa bactéria foi uma das primeiras a serem controladas com a descoberta dos antibióticos, mas, devido a sua enorme capacidade de adaptação e resistência, tornou-se uma das espécies de maior importância no quadro das infecções hospitalares (DOS SANTOS et al, 2007). Tais características explicam a alta incidência de resistência bacteriana pela espécie, o que justifica a maior quantidade de estudos voltados para esta bactéria.

Infecções ressurgentes por *Staphylococcus aureus* ocorrem globalmente, com a resistência aos antibióticos a aumentar drasticamente, tornando essas infecções mais difíceis de tratar. Epidemias por *Staphylococcus aureus* impõem, assim, ameaças à saúde pública, aumentando os custos com os cuidados de saúde o que torna-se um desafio para a medicina moderna (SNOWDEN et al, 2014).

Dessa forma, a necessidade de descoberta de agentes antibacterianos permanece elevada, tendo em vista as crescentes taxas de resistência a drogas atuais no mercado. Se novos agentes terapêuticos não forem descobertos, muitas das terapias atuais deixarão de funcionar no futuro, até mesmo para infecções comuns (PAYNE et al, 2007).

A OMS tem defendido uma melhor coordenação objetivando promover o controle de infecções e o uso de antimicrobianos apropriados, a fim de ajudar a preencher lacunas de conhecimento e desenvolver novos medicamentos e vacinas mais eficientes. Como parte do Dia Mundial da Saúde, em 2011, que incidiu sobre a resistência antimicrobiana, pacotes de políticas foram desenvolvidos para ajudar países e governos a reduzir o uso inadequado de antimicrobianos em pessoas e animais, no intuito de impedir a propagação da resistência (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2013).

No Brasil, o uso das plantas com finalidade terapêutica vem crescendo a anos (NASCIMENTO et al, 2000). Os efeitos dos extratos de plantas sobre as bactérias têm sido estudados por um grande número de pesquisadores em diferentes partes do mundo. Por outro lado, os pesquisadores salientam a necessidade do uso moderado, objetivando evitar problemas quanto ao uso prolongado e indiscriminado destes produtos (ALMAGBOUL et al, 1985; DAHANUKAR; KULKARNI; REGE, 2000; IKRAM; INAMUL, 1984; IZZO et al, 1995).

5 CONCLUSÃO

Dentre as 71 plantas da lista da RENISUS, para 18 espécies foram encontrados estudos com potencial terapêutico antibacteriano. Referente a essas plantas, três são disponibilizadas no SUS como fitoterápico, *Aloe vera*, *Mentha piperita* e *Schinus terebinthifolius*, e ainda, cinco espécies são nativas do país.

As pesquisas publicadas com potencial antibacteriano estiveram bem distribuídas entre as plantas medicinais de interesse, sendo que somente cinco espécies (*Allium sativum*, *Calendula officinalis*, *Chamomilla recutita*, *Mentha piperita* e *Zingiber officinale*) tiveram dois estudos cada com potencial antibacteriano. *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* foram as bactérias com a maior concentração de estudos, a partir de alguma das plantas da RENISUS.

Analisando os resultados apresentados, conclui-se que dos 21.357 artigos sobre as plantas medicinais da RENISUS, no período de análise, apenas 19 trabalhos atribuem

potencial antibacteriano para 18 plantas das 71 espécies listadas na referida relação. Destes 19 artigos, oito são oriundos de trabalhos de pesquisadores brasileiros. Tais dados sugerem que houve incremento em pesquisa científica no Brasil após a criação da RENISUS, nesse curto período após a divulgação da lista, ao menos no que tange a pesquisas com bactérias. O período de análise das publicações foi um fator limitante desta revisão, assim como a análise dos dados ter sido realizada por somente uma pessoa. Outra dificuldade metodológica encontrada foi o fato de avaliar inicialmente apenas o título das publicações encontradas nas bases de dados, pois o mesmo em muitos trabalhos não sintetiza o conteúdo da pesquisa.

Por fim, destaca-se que através dos dados coletados, outras análises com diferentes enfoques foram realizadas, tendo sido um estudo publicado, sobre a produção científica das plantas da RENISUS voltadas ao Diabetes mellitus.

PLANTS WITH POTENTIAL ANTIBACTERIAL OF NATIONAL LIST MEDICAL PLANTS OF HEALTH SYSTEM ONLY INTEREST: SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Bacterial species may have the genetic ability to acquire and convey resistance to antibacterial agents, becoming multi-drug resistant available. This systematic review aimed to quantify the clinical studies which reported on antibacterial therapeutic potential diseases from the study of the plants in RENISUS, published between 2010 and February 2013 in three scientific databases (SciELO, Science Direct and Springer). Of the 21 357 articles found in databases such analysis resulted in selection of 19 studies of interest with different plants RENISUS. The results of this study contribute to be treated further discussions on alternative therapies with conventional treatments of bacterial diseases, using plants as an adjuvant.

Keywords: Bacteria. Disease resistance. Health.

REFERÊNCIAS

AIYEGORO, A. O.; OKOH, A. I. Use of bioactive plant products in combination with standard antibiotics: Implications in antimicrobial chemotherapy. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 3, n. 13, p. 1147-1152, 2009.

ALMAGBOUL, A. Z. et al. Antimicrobial activity of certain Sudanese plants used in folkloric medicine. Screening for antibacterial activity. **Fitoterapia**, v. 56, p. 331-337, 1985.

ALEKSHUN, M. N.; LEVY, S. B. Molecular Mechanisms of Antibacterial Multidrug Resistance. **Cell**, v. 128, n. 6, p. 1037-1105, 2007.

BARNETT, B. J.; STEPHENS, D. S. Urinary tract infection: an overview. **The American Journal of the Medical Sciences**, v. 314, p. 245–249, 1997.

BERTOLINI, P. F. et al. Antimicrobial capacity of *Aloe vera* and propolis dentifrice against *Streptococcus mutans* strains in toothbrushes: an *in vitro* study. **Journal of Applied Oral Science**, v. 20, n. 1, p. 32-37. 2012.

BOUCHER, H. W. et al. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE! An update from the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 1, p. 1–12, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Política nacional de práticas integrativas e complementares no SUS**. 2006. Disponível em: < <http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pnpic.pdf> > Acesso em: jan. de 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. **Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME)**. 2013. Disponível em: < http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2012/prt0533_28_03_2012.html > Acesso em: fev. 2015.

BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos. 2009. Disponível em: <<http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2015/janeiro/05/programa-nacional-plantas-medicinais-fitoter--picos-pnmpf.pdf>> Acesso em: fev. 2015.

BOULEKBACHE-MAKHLOUF, L.; SLIMANI, S.; MADANI, K. Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of fruits of *Eucalyptus globulus* cultivated in Algeria. **Industrial Crops and Products**, v. 41, p. 85–89, 2013.

BROWN, D. G.; LISTER, T.; MAY-DRACKA, T. L. New natural products as new leads for antibacterial drug discovery. **Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters**, v. 24, n. 2, p. 413–418, 2014.

COHEN, M. L. Epidemiology of drug resistance: implications for a post-antimicrobial era. **Science**, v. 257, p. 1050-1055, 1992.

CRUZ, F. et al. Sutures coated with antiseptic pomade to prevent bacterial colonization: a randomized clinical trial. **Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology**, v. 116, n. 2, p. 103-109, 2013.

DAHANUKAR, S. A.; KULKARNI, R. A.; REGE, N. N. Pharmacology of medicinal plants and natural products. **The Indian Journal of Pharmacology**, v. 32, p. 81–118, 2000.

DOS SANTOS, A. L. et al. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, n. 6, p. 413-423, 2007.

EDWARDS JR. J. E. et al. **Clinical Infectious Diseases**, v. 38, n. 9, p. 1279-1286, 2004.

EFSTRATIOU, E. et al. Antimicrobial activity of *Calendula officinalis* petal extracts against fungi, as well as Gram-negative and Gram-positive clinical pathogens. **Complementary Therapies in Clinical Practice**, v. 18, n. 3, p. 173-176, 2012.

FABRI, R. L. et al. Potencial antioxidante e antimicrobiano de espécies da família Asteraceae. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, v. 13, n. 2, p. 183-189, 2011.

FOXMAN, B. Epidemiology of urinary tract infections: incidence, morbidity and economic costs. **American Journal of Medicine**, 113 Suppl, 1A, p. 55-135, 2002.

GIAMARELLOU, H. Multidrug-resistant Gram-negative bacteria: how to treat and for how long. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 36, n. 2, p. 50-54, 2010.

GUIDOS, R. J. et al. Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. **Clinical Infectious Diseases**, v. 52, n. 5, p. 397-428, 2011.

HAYASHI, M. A.; BIZERRA, F. C.; DA SILVA JÚNIOR, P. I. Antimicrobial compounds from natural sources. **Frontiers in Microbiology**, v. 4, p. 195, 2013.

IBRAHIM, D.; HONG, L. S.; KUPPAN, N. Antimicrobial activity of crude methanolic extract from *Phyllanthus niruri*. **Natural Product Communications**, v. 8, n. 4, p. 493-496. 2013.

JALALI, F. S. S.; TAJIK, H.; HADIAN, M. Efficacy of topical application of alcoholic extract of yarrow in the healing process of experimental burn wounds in rabbit. **Comparative Clinical Pathology**, v. 21, n. 2, p. 177-181, 2012.

JOSEPH, J. et al. Highly conjugated curcumin analog based copper complexes towards tuberculosis: synthesis, characterization and antimycobacterial activity. **BMC Infectious Diseases**, v. 12, n. 1, p. 51, 2012.

IKRAM, M.; INAMUL, H. Screening of medicinal plants for antimicrobial activities. **Fitoterapia**, v. 55, p. 62-64, 1984.

IZZO, A. A. et al. Biological screening of Italian medicinal plants for antibacterial activity. **Phytotherapy Research**, v. 9, p. 281-286, 1995.

KLEIN-JÚNIOR, L. C, et al. The therapeutic lead potential of metabolites obtained from natural sources for the treatment of peptic ulcer. **Phytochemistry Reviews**, v. 11, n. 4, p. 567-616, 2012.

LEITE, S. R, et al. Randomized clinical trial comparing the efficacy of the vaginal use of metronidazole with a Brazilian pepper tree (*Schinus*) extract for the treatment of bacterial vaginosis. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 44, n. 3, p. 245-252, 2011.

MAGIORAKOS, A. P. et al. Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 18, n. 3, p. 268-281, 2012.

MAHADY, G. B. et al. Natural products as antibacterial agents. **Studies in Natural Products Chemistry**, v. 35, p. 423-444, 2008.

MARTÍNEZ M. M. et al. Antibacterial activity and in vivo cytotoxicity of ethanol extracts from *Bauhinia variegata* L. (Fabaceae). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 16, n. 4, p.313-323, 2011.

MERIGA, B.; MOPURI, R.; MURALIKRISHNA, T. Insecticidal, antimicrobial and antioxidant activities of bulb extracts of *Allium sativum*. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 5, n. 5, p. 391-395, 2012.

MOSLEMI, H. R., et al. Antimicrobial Activity of *Artemisia absinthium* Against Surgical Wounds Infected by *Staphylococcus aureus* in a Rat Model. **Indian Journal of Microbiology**, v. 52, n. 4, p. 601-604, 2012.

MOTA, F. V. et al. Comparación de distintas extracciones hidroalcohólicas de plantas con indicativo etnográfico antiséptico/desinfectante. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v. 16, n. 3, p. 236-246, 2011.

NASCIMENTO, G. F. et al. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic resistant bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 31, n. 4, p. 247-256, 2000.

ONAWUNMI, G. O.; YISAK, W. A.; OGUNLANA, E. O. Antibacterial constituents in the essential oil of *Cymbopogon citratus* (DC.) **Stapf. Journal of Ethnopharmacology**, v. 12, n. 3, p. 279-286, 1984.

PAYNE, D. J. et al. Drugs for bad bugs: Confronting the challenges of antibacterial discovery. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 6, p. 29-40, 2007.

PIMENTEL, S. P. et al. Protective effect of topical *Cordia verbenacea* in a rat periodontitis model: immune-inflammatory, antibacterial and morphometric assays. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 12, p. 224, 2012.

RAHMAN S, et al. Antibacterial activity of natural spices on multiple drug resistant *Escherichia coli* isolated from drinking water, Bangladesh. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v.10, p.10, 2011.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 100, n. 1-2, p. 80-84, 2005.

ROBY, M. H. H, et al. Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil and extracts of fennel (*Foeniculum vulgare* L.) and chamomile (*Matricaria chamomilla* L.). **Industrial Crops and Products**, v. 44, p. 437-445, 2013.

SAEED, M, et al. Antimicrobial activity of *Syzygium aromaticum* extracts against food spoilage bacteria. **African Journal of Microbiology Research**, v. 7, n. 41, p. 4848-4856, 2013.

SHAFIEI, Z. et al. Antibacterial Activity of *Myristica fragrans* against Oral Pathogens. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, ID 825362, p. 1-7, 2012.

SHAHIDI, B. H. Evaluation of antimicrobial properties of Iranian medicinal plants against *Micrococcus luteus*, *Serratia marcescens*, *Klebsiella pneumonia* and *Bordetella bronchiseptica*. **Asian Journal of Plant Sciences**, v. 3, p. 82-86, 2004.

SINGH, R.; SHUSHNI, M. A. M.; BELKHEIR, A. Antibacterial and antioxidant activities of *Mentha piperita* L. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 8, n. 3, p. 322-328, 2011.

SIVASOTHYA Y, et al. Essential oils of *Zingiber officinale* var. *rubrum* Theilade and their antibacterial activities. **Food Chemistry**, v. 124, n. 2, p. 514-517, 2011.

SNOWDEN, R. et al. A comparison of the anti-*Staphylococcus aureus* activity of extracts from commonly used medicinal plants. **Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 20, n. 5, p. 375-382, 2014.

Rev. Saúde Públ. Santa Cat., Florianópolis, v. 8, n. 2, p. 135-152, maio/ago. 2015.

STEFANOVIĆ, O. D.; STANOJEVIĆ, D. D.; COMIĆ, L. R. Synergistic antibacterial activity of *Salvia officinalis* and *Cichorium intybus* extracts and antibiotics. **Acta Poloniae Pharmaceutica**, v. 69, n. 3, p. 457-463, 2012.

SVANBORG, C.; GODALY, G. Bacterial virulence in urinary tract infection. **Infectious Disease Clinics of North America**, v. 11, p. 513-529, 1997.

TALBOT, G. H. et al. Bad bugs need drugs: an update on the development pipeline from the Antimicrobial Availability Task Force of the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 5, p. 657-668, 2006.

TOWERS, G. H.; LOPEZ, A.; HUDSON, J. B. Antiviral and antimicrobial activities of medicinal plants. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 77, p. 189-196, 2001.

TYAGI, A. K.; MALIK, A. Antimicrobial potential and chemical composition of *Mentha piperita* oil in liquid and vapour phase against food spoiling microorganisms. **Food Control**, v. 22, p. 1707-1714, 2011.

VERAS, H. N. et al. Synergistic antibiotic activity of volatile compounds from the essential oil of *Lippia sidoides* and thymol. **Fitoterapia**, v. 83, n. 3, p. 508-12, 2012.

VICTORIA, F. N. et al. Essential oil of the leaves of *Eugenia uniflora* L.: antioxidant and antimicrobial properties. **Food and Chemical Toxicology**, v. 50, n. 8, p. 2668-74, 2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **World Health Day 2011: policy briefs**. 2013. Disponível em: < <http://www.who.int/world-health-day/2011/policybriefs/en/index.html> > Acesso em: mar. 2015.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014**. 2014. Disponível em: < <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/> > Acesso em: mar. 2015.

Submetido em: 20/06/2015
Aceito para publicação em: 28/08/2015