

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DE VOUACAPANOS DE *Pterodon emarginatus* VOGEL (FABACEAE)

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF VOUCAPANAS OF Pterodon emarginatus VOGEL (FABACEAE)

ACTIVIDAD ANTIMICROBIANA DEL VOUCAPANAS DE Pterodon emarginatus VOGEL (FABACEAE).

Leandra de Almeida Ribeiro Oliveira:

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Brasília (UnB). Professora da Universidade Estadual de Goiás (UEG). E-mail: leandra.oliveira@ueg.br | Orcid.org/ 0000-0002-7278-038X

Luiza Toubas Chaul:

Doutora em Inovação Farmacêutica pelo Programa de Pós-graduação em Inovação Farmacêutica. Universidade Federal de Goiás (UFG). E-mail: luizachaul1@gmail.com | Orcid.org/ 0000-0002-1538-7522

Emerith Mayra Hungria Pinto:

Professora da Universidade Estadual de Goiás (UEG). E-mail: emerith.hungria@ueg.br | Orcid.org/ 0000-0002-3731-0817

Zita Dinis Lopes da Silva:

Doutora em Ciências Farmacêuticas pela Universidade de Brasília (UnB). E-mail: zitabiotech@gmail.com | Orcid.org/0000-0001-6529-5872

Marcos Pereira Martins:

Doutor em Química pela Universidade Federal de Goiás (UFG). E-mail: marcospmquimico@gmail.com | Orcid.org/ 0000-0001-7762-3124

Daniela Borges Marquez Barbosa:

Professora da Universidade Estadual de Goiás (UEG). E-mail: daniela.borges@ueg.br | Orcid.org/ 0000-0002-0064-1030

Vírginia Farias Alves:

Professora da Universidade Federal de Goiás (UFG). E-mail: virginia_alves@ufg.br | Orcid.org/ 0000-0002-5556-3711

Maria Teresa Freitas Bara:

Professora da Universidade Federal de Goiás (UFG). E-mail: mtbara@gmail.com | Orcid.org/ 0000-0003-4942-8721

Damaris Silveira:

Professora da Universidade de Brasília (UnB). E-mail: damarisunbbox@gmail.com | Orcid.org/0000-0003-1851-5224

ABSTRACT:

Antimicrobial resistance represents one of the greatest global health challenges, highlighting the need for new therapeutic alternatives. Ethnomedicinal knowledge has played an important role in this process, and *Pterodon emarginatus* Vogel (sucupira) stands out for its traditional use in the treatment of infections and inflammatory conditions. In this context, this study investigated, for the first time, the antibacterial and antifungal activity of the oleoresin (OS) and the vouacapane diterpenes $6\alpha,19\beta$ -diacetoxo- $7\beta,14\beta$ -dihydroxyvouacapan (V1), 6α -acetoxo- $7\beta,14\beta$ -dihydroxyvouacapan (V2), and 6α -acetoxo- 7β -hydroxyvouacapan- 17β -oate (V3) isolated from the fruits of this species. Activity was evaluated against eight Gram-positive strains, eleven Gram-negative strains, and four *Candida* species using the broth microdilution assay. OS and vouacapanes were more active against Gram-positive bacteria, with V2 showing the best antibacterial activity by inhibiting seven of the eight strains tested ($\text{MIC} = 62.5\text{--}125 \mu\text{g/mL}$). OS exhibited good activity against *Micrococcus luteus* ATCC 10240 ($\text{MIC} = 31.25 \mu\text{g/mL}$). Regarding Gram-negative bacteria, the effect was restricted to *Pseudomonas aeruginosa* ($\text{MIC} = 125\text{--}1000 \mu\text{g/mL}$). No inhibitory activity was observed against *C. glabrata*, *C. kruzei*, *C. parapsilosis*, and *C. albicans*. These findings reinforce the potential of *P. emarginatus* as a source of bioactive molecules, particularly against Gram-positive microorganisms, and corroborate its ethnomedicinal use.

KEYWORDS: antimicrobial activity; furanoditerpenes; natural products; sucupira; bacterial resistance.

RESUMO:

A resistência antimicrobiana representa um dos maiores desafios globais de saúde, demandando a busca por novas alternativas terapêuticas. O conhecimento etnomedicinal tem desempenhado papel importante nesse processo, e *Pterodon emarginatus* Vogel (sucupira), destaca-se por seu uso tradicional no tratamento de infecções e processos inflamatórios. Nesse contexto, este estudo investigou, de forma inédita, a atividade antibacteriana e antifúngica da oleoresina (OS) e dos diterpenos vouacapânicos $6\alpha,19\beta$ -diacetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano (V1), 6α -acetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano (V2) e 6α -acetoxi- 7β -hidroxivouacapan- 17β -oato de metila (V3) isolados dos frutos dessa espécie. A atividade foi avaliada frente a 8 cepas Gram-positivas, 11 Gram-negativas e 4 espécies de *Candida* pelo ensaio de microdiluição em placa. A OS e os vouacapanos foram mais ativos frente Gram-positivas, com destaque para o V2, que inibiu 7 das 8 cepas avaliadas ($\text{CIM} = 62,5\text{--}125 \mu\text{g/mL}$). A OS apresentou boa atividade contra *Micrococcus luteus* ATCC 10240 ($\text{CIM} = 31,25 \mu\text{g/mL}$). Com relação às bactérias Gram-negativas, a ação foi restrita a *Pseudomonas aeruginosa* (CIM entre 125 e $1000 \mu\text{g/mL}$). As amostras testadas não apresentaram atividade inibitória frente às cepas de *C. glabrata*, *C. kruzei*, *C. parapsilosis* e *C. albicans*. Os resultados reforçam o potencial de *P. emarginatus* como fontes de moléculas bioativas, sobretudo contra microrganismos Gram-positivos, corroborando seu uso etnomedicinal.

PALAVRAS-CHAVE: atividade antimicrobiana; furanoditerpenos; produtos naturais; sucupira; resistência bacteriana.

RESUMEN:

La resistencia antimicrobiana representa uno de los mayores desafíos globales de salud, lo que demanda la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas. El conocimiento etnomedicinal ha desempeñado un papel importante en este proceso, y *Pterodon emarginatus* Vogel (sucupira) se destaca por su uso tradicional en el tratamiento de infecciones y procesos inflamatorios. En este contexto, este estudio investigó, de manera inédita, la actividad antibacteriana y antifúngica de la oleoresina (OS) y de los diterpenos vouacapánicos $6\alpha,19\beta$ -diacetoxi- $7\beta,14\beta$ -dihidroxivouacapano (V1), 6α -acetoxi- $7\beta,14\beta$ -dihidroxivouacapano (V2) y 6α -acetoxi- 7β -hidroxivouacapan- 17β -oato de metilo (V3) aislados de los frutos de esta especie. La actividad fue evaluada frente a 8 cepas Gram-positivas, 11 Gram-negativas y 4 especies de *Candida* mediante el ensayo de microdilución en placa. La OS y los vouacapanos fueron más activos contra Gram-positivas, destacándose el V2, que inhibió 7 de las 8 cepas evaluadas (CIM = 62,5–125 µg/mL). La OS presentó buena actividad contra *Micrococcus luteus* ATCC 10240 (CIM = 31,25 µg/mL). En relación con las bacterias Gram-negativas, la acción fue restringida a *Pseudomonas aeruginosa* (CIM = 125–1000 µg/mL). Las muestras evaluadas no mostraron actividad inhibitoria frente a *C. glabrata*, *C. kruzei*, *C. parapsilosis* y *C. albicans*. Los resultados refuerzan el potencial de *P. emarginatus* como fuente de moléculas bioactivas, especialmente contra microorganismos Gram-positivos, lo que corrobora su uso etnomedicinal.

PALABRAS CLAVE: actividad antimicrobiana; furanoditerpenos; productos naturales; sucupira; resistencia bacteriana.

INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana (RAM) representa um importante desafio global para a saúde no século XXI (WHO, 2025). A RAM ocorre quando microrganismos, incluindo bactérias, fungos, parasitas e vírus, sofrem processos evolutivos que os tornam resistentes aos medicamentos utilizados para combatê-los, como os antibióticos. Nesses casos, as infecções tornam-se difíceis, ou impossíveis de tratar, aumentando o risco de disseminação de doenças, agravamento dos quadros clínicos, incapacidade e morte (Ahmed *et al.*, 2024). Estima-se que a RAM bacteriana tenha sido diretamente responsável por 1,27 milhões de mortes em todo o mundo em 2019 e tenha contribuído para 4,95 milhões de mortes (Antimicrobial Resistance Collaborators, 2024).

A resistência bacteriana pode ser ativa, resultado de uma pressão evolutiva específica frente ao uso de um antimicrobiano; ou passiva que ocorre como consequência de processos adaptativos gerais que não são necessariamente ligados a uma determinada classe de antimicrobiano. Os três principais mecanismos relacionados a resistência ativa são: (1) efluxo do fármaco da célula por meio de uma coleção de proteínas de bombeamento associadas à membrana; (2) modificação do alvo do fármaco e (3) através da síntese de enzimas modificadoras que seletivamente destroem a atividade do fármaco. Todos esses mecanismos requerem nova programação genética do microrganismo em resposta à presença de antimicrobianos (Blair *et al.*, 2015).

Portanto, há uma demanda crescente para desenvolver novos agentes antimicrobianos que sejam capazes de diminuir o uso de antibióticos e enfrentar o desenvolvimento de resistência (Manandhar *et al.*, 2019). Nesse contexto, as plantas medicinais destacam-se como alternativas promissoras, pois produzem fitoquímicos naturais (metabólitos secundários) diversificados que atuam na defesa contra microrganismos e estão presentes em diferentes partes da planta. Entre as substâncias de maior relevância antimicrobiana destacam-se alcaloides, compostos organossulfurados, fenólicos, cumarinas e terpenos (Murugaiyan *et al.*, 2022).

Existem mais de 1.340 plantas com atividade antimicrobiana definida e mais de 30.000 compostos antimicrobianos foram isolados de plantas. Além disso, estima-se que 14-28% das espécies de plantas superiores são medicinais e que 74% dos compostos bioativos derivados de plantas foram descobertos com base em usos etnomedicinais (Vaou *et al.*, 2021).

Pterodon emarginatus Vogel (Fabaceae), sucupira, é uma espécie nativa amplamente utilizada na medicina tradicional, e seus frutos estão disponíveis no mercado da flora medicinal brasileira e são amplamente utilizados pelas populações por suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, analgésicas, para dores de garganta e disfunções respiratórias (Corrêa, 1975; Grandi *et al.*, 1989; Lorenzi; Matos, 2002; Hansen *et al.*, 2010; Fagg *et al.*, 2015). Estudos sugerem que diterpenos de esqueleto vouacapânico como o principal farmacóforo, apoiados por investigações farmacológicas com compostos isolados e com diterpenoides derivados da oleoresina de *P. emarginatus* (Oliveira *et al.*, 2017a).

Dada a importância de derivados vegetais e compostos isolados de plantas como potenciais agentes antimicrobianos e modificadores da resistência a antibióticos e considerando a relevância etnomedicinal da *P. emarginatus*, este estudo se propõe a investigar, de forma inédita, as atividades antibacteriana e antifúngica da oleoresina (OS) e dos vouacapanos $6\alpha,19\beta$ -diacetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano (V1), 6α -acetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano (V2) e 6α -acetoxi- 7β -hidroxivouacapan- 17β -oato de metila (V3).

METODOLOGIA

OBTENÇÃO DO MATERIAL

Os frutos de sucupira (*P. emarginatus* Vogel) foram coletados no município de Bela Vista de Goiás (847 m de altitude, $17^{\circ}02'1,1''$ Sul e $48^{\circ}49'03''$ Oeste) no mês de setembro. O material botânico foi identificado pelo Professor Dr. José Realino de Paula. A exsicata foi depositada no Herbário da Universidade Federal de Goiás, sob número UFG-27155.

Os procedimentos para extração da oleoresina de sucupira e o isolamento dos vouacapanos $6\alpha,19\beta$ -diacetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano (V1), 6α -acetoxi- $7\beta,14\beta$ -

diidroxivouacapano (V2) e 6α -acetoxi- 7β -hidroxivouacapan- 17β -oato de metila (V3), bem como a elucidação estrutural foram descritos em trabalhos anteriores (Oliveira *et al.*, 2017a; 2017b).

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA

A atividade antibacteriana foi determinada utilizando o método de microdiluição em caldo, descrito pelo *Clinical and Laboratory Standard Institute* (CLSI), para a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) em condições de aerobiose. Foram realizados testes de susceptibilidade para bactérias (CLSI, 2012) utilizando cepas padrão (*American Type Collection Culture* – ATCC) e isolado clínico fornecido pelo Laboratório de Bacteriologia e Micologia do Instituto de Patologia Tropical e Saúde Pública (IPTSP) da UFG.

Nos ensaios de atividade antibacteriana foram utilizadas 8 cepas Gram-positivas (*Bacillus cereus* ATCC 14579; *Bacillus subtilis* ATCC 6633; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212; *Micrococcus luteus* ATCC 9341; *Micrococcus luteus* ATCC 10240; *Staphylococcus aureus* ATCC 6538; *Staphylococcus aureus* ATCC 29213; *Staphylococcus epidermidis* ATCC 12228) e 11 cepas Gram-negativas (*Enterobacter aerogenes* ATCC 13048; *Enterobacter cloacae* (isolado clínico) HMA:FTA 502; *Escherichia coli* ATCC 8739; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603; *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhimurium* ATCC 14028; *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Typhi* (CT) ATCC 19430; *Salmonella enterica* subsp. *enterica* serovar *Choleraesuis* ATCC 10708; *Serratia marcenscens* ATCC 14756; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027).

Para a determinação da CIM, as cepas congeladas foram reativadas em caldo Casoy (Oxoid), por 18-24 h a 35 ± 2 °C e, em seguida foram repicadas para agar Casoy (Oxoid), por 18-24 h a 35 ± 2 °C. As substâncias a serem testadas foram dissolvidas em dimetilsulfóxido (DMSO) formando soluções estoque a 10 mg/mL (OS), 5 mg/mL (V3) e 1,25 mg/mL (V1 e V2). Essas soluções quando aplicadas nas microplacas de 96 poços foram diluídas 10 vezes em caldo Müller Hinton (Fluka) duas vezes concentrado. Em seguida, foram realizadas diluições seriadas em 100 µL caldo Müller Hinton duas vezes concentrado. A OS foi avaliada em um intervalo de concentração de 1000 µg/mL a 0,975 µg/mL, o V3 de 500 µg/mL a 0,4875 µg/mL e os V1 e V2 de 125 µg/mL a 0,244 µg/mL. A concentração final máxima de DMSO utilizada foi de 10% (m/v).

As suspensões bacterianas foram preparadas em solução salina fisiológica 0,85% (m/v) e ajustadas ao tubo 0,5 de McFarland, o que corresponde a aproximadamente 10^8 UFC/mL. Esta suspensão foi diluída em solução salina de forma a obter uma concentração de 10^7 UFC/mL. Posteriormente, foram inoculados 5 µL da suspensão bacteriana em todos os poços da microplaca,

exceto a coluna correspondente ao controle da amostra. A concentração final de células bacterianas foi de 10^4 UFC/mL.

Foram realizados controle do DMSO a 10% (m/v), controle do meio de cultura e inóculo e controle do meio e amostras. Como controles positivos de antibióticos, foi utilizada vancomicina (Sigma) (250 µg/mL - 0,24 µg/mL) para bactérias Gram-positivas, gentamicina (Sigma) (2000 µg/mL - 1,95 µg/mL) para bactérias Gram-negativas e ciprofloxacino (Sigma) (2000 µg/mL - 1,95 µg/mL) para bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Os controles foram realizados em todas as placas testadas.

As microplacas foram incubadas em estufa bacteriológica a $35^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ por 18 a 24 h. Após o período de incubação foram adicionados 30 µL de solução aquosa de cloreto de trifentiltetrazolium (TTC) (Vetec) a 0,5% (m/v) e as microplacas foram reincubadas em estufa a 35°C por 30 min. Em seguida foi realizada a leitura dos resultados. A coloração avermelhada, ou rosada, foi considerada como presença de crescimento microbiano. A CIM corresponde à menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano. Os ensaios foram realizados em duplicita, cada um com duas replicatas.

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIFÚNGICA

A atividade antifúngica foi determinada utilizando o método de microdiluição em caldo, descrito pelo CLSI, para a determinação da CIM em condições de aerobiose. Foram realizados testes de susceptibilidade de leveduras (CLSI, 2008) utilizando cepas padrão ATCC. Foram utilizadas 4 cepas: *Candida glabrata* 90030, *Candida kruzei* 34135, *Candida parapsilosis* 22019, *Candida albicans* 90028.

Para a determinação da CIM, as cepas foram cultivadas em ágar Sabouraud dextrose (Acumedia) e incubadas a 37°C por 24 horas. As amostras a serem testadas foram dissolvidas em DMSO formando soluções estoque a 20 mg/mL (OS), 10 mg/mL (V3) e 2,5 mg/mL (V1 e V2). Essas soluções, quando aplicadas nas microplacas de 96 poços, foram diluídas 10 vezes em caldo Sabouraud Dextrose. Em seguida, foram realizadas diluições seriadas em 100 µL caldo Sabouraud Dextrose. A OS foi avaliada em um intervalo de concentração de 1000 µg/mL a 1,95 µg/mL, o V3 de 500 µg/mL a 0,975 µg/mL e o V1 e V2 de 125 µg/mL a 0,4875 µg/mL. A concentração final máxima de DMSO utilizada foi de 5% (m/v).

As suspensões fúngicas foram preparadas em caldo Sabouraud Dextrose e a contagem do número de células foi realizada e ajustada de forma a obter uma concentração de $2,0 \times 10^3$ células/mL. Posteriormente, 100 µL da suspensão fúngica foram inoculados em todos os poços da microplaca, exceto na coluna correspondente ao controle da amostra. As microplacas foram incubadas a 25°C por 48 horas.

Após o período de incubação, foi realizada a leitura dos resultados. O crescimento fungico foi verificado visualmente, sendo que a menor concentração capaz de inibir o crescimento dos fungos foi considerada como CIM. Os ensaios foram realizados em triplicata. Foram realizados controle do DMSO a 5% (m/v), controle do meio de cultura e inóculo e controle do meio e amostras. Como controle positivo de antibióticos, foi utilizado o fluconazol (Sigma) (1000 µg/mL - 1,95 µg/mL). Os controles foram realizados em todas as placas testadas.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os resultados da atividade antibacteriana *in vitro* da OS e do V1, V2 e V3, frente às dezenove cepas bacterianas testadas, estão apresentados no Quadro 1. Para facilitar a visualização, as substâncias que apresentaram menores valores de CIM (31,25 a 125 µg/mL), indicativos de atividade antibacteriana significativa, foram destacadas em negrito no Quadro. O controle do veículo DMSO a 10% (m/v) confirmou que a inibição do crescimento bacteriano não foi ocasionada pelo veículo. O controle do meio de cultura e inóculo comprovou a viabilidade dos microrganismos testados. O controle do meio de cultura e amostra atestou que as amostras não estavam contaminadas. Os controles positivos utilizados confirmaram o desempenho do método.

Diversos estudos têm estabelecido uma relação entre os valores de CIM e a atividade antibacteriana, classificando-a como boa quando inferior a 100 µg/mL, moderada entre 100–500 µg/mL, fraca entre 500–1000 µg/mL e inativa quando superior a 1000 µg/m (Holetz *et al.*, 2002; Souza *et al.*, 2014; Akşit *et al.*, 2024). A descrição dos resultados das substâncias testadas foi realizada de acordo com essa classificação. Os resultados variaram de acordo com as espécies de microrganismos e a substância utilizada para o teste.

Quadro 1 – Atividade antimicrobiana da oleorresina de sucupira (OS), do V1, do V2 e V3 frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.

Bactérias Gram-positivas	CIM (µg/mL)						
	OS	V1	V2	V3	VAN	GEN	CIP
<i>B. cereus</i> ATCC 14579	250	125	125	500	<0,24	NR	<1,95
<i>B. subtilis</i> ATCC 6633	250	IN	125	500	<0,24	NR	<1,95
<i>E. faecalis</i> ATCC 29212	1000	IN	125	IN	NR	NR	31,25
<i>M. luteus</i> ATCC 9341	125	125	62,5	500	0,98	NR	31,25
<i>M. luteus</i> ATCC 10240	31,25	125	125	500	<0,24	NR	<1,95
<i>S. aureus</i> ATCC 6538	500	IN	125	IN	0,49	NR	<1,95
<i>S. aureus</i> ATCC 29213	500	IN	125	IN	<0,24	NR	<1,95
<i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	IN	IN	IN	IN	0,975	NR	<1,95
Bactérias Gram-negativas							
<i>E. aerogenes</i> ATCC 13048	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95
<i>E. cloacae</i> (isolado clínico)	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95

<i>E. coli</i> ATCC 8739	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95
<i>E. coli</i> ATCC 25922	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95
<i>K. pneumoniae</i> ATCC 700603	IN	IN	IN	IN	NR	62,50	<1,95
<i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhimurium</i> ATCC 14028	IN	IN	IN	IN	NR	500	500
<i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Typhi</i> (CT) ATCC 19430	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95
<i>S. enterica</i> subsp. <i>enterica</i> serovar <i>Choleraesuis</i> ATCC 10708	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95
<i>S. marcescens</i> ATCC 14756	IN	IN	IN	IN	NR	<1,95	<1,95
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	1000	125	125	500	NR	<1,95	<1,95
<i>P. aeruginosa</i> ATCC 9027	1000	125	125	500	NR	<1,95	<1,95

Fonte: Elaborado pelo próprio autor (2025).

Nota: OS: oleoresina de sucupira; V1: $6\alpha,19\beta$ -diacetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano; V2: 6α -acetoxi- $7\beta,14\beta$ -diidroxivouacapano; V3: 6α -acetoxi- 7β -hidroxivouacapan- 17β -oato de metila; GEN: gentamicina; CIP: ciprofloxacino; VAN: vancomicina; IN: inativo, nas concentrações testadas; NR: Teste não realizado.

A OS apresentou boa atividade inibitória frente *M. luteus* ATCC 10240 (CIM = 31,25 $\mu\text{g/mL}$), atividade inibitória moderada frente *B. cereus* ATCC 14579 (CIM = 250 $\mu\text{g/mL}$), *B. subtilis* ATCC 6633 (CIM = 250 $\mu\text{g/mL}$), *M. luteus* ATCC 9341 (CIM = 125 $\mu\text{g/mL}$), *S. aureus* ATCC 6538 (CIM = 500 $\mu\text{g/mL}$) e *S. aureus* ATCC 29213 (CIM = 500 $\mu\text{g/mL}$) e atividade inibitória fraca frente *E. faecalis* ATCC 29212, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *P. aeruginosa* ATCC 9027 com CIM de 1000 $\mu\text{g/mL}$.

O V2 foi o que apresentou melhor atividade antibacteriana, apresentando-se ativo contra um maior número das cepas avaliadas, incluindo atividade frente a 7 das 8 bactérias Gram-positivas e com valores de CIM entre 125 e 62,5 $\mu\text{g/mL}$. Esse composto apresentou boa atividade inibitória frente *M. luteus* ATCC 9341 (CIM = 62,5 $\mu\text{g/mL}$) e apresentou atividade moderada frente *B. cereus* ATCC 14579, *B. subtilis* ATCC 6633, *E. faecalis* ATCC 29212, *M. luteus* ATCC 10240, *S. aureus* ATCC 6538, *S. aureus* ATCC 29213, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *P. aeruginosa* ATCC 9027 com CIM de 125 $\mu\text{g/mL}$.

O V1 apresentou atividade inibitória moderada frente *B. cereus* ATCC 14579, *M. luteus* ATCC 9341, *M. luteus* ATCC 10240, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *P. aeruginosa* ATCC 9027 com CIM de 125 $\mu\text{g/mL}$. O V3 apresentou atividade moderada frente *B. cereus* ATCC 14579, *B. subtilis* ATCC 6633, *M. luteus* ATCC 9341, *M. luteus* ATCC 10240, *P. aeruginosa* ATCC 27853 e *P. aeruginosa* ATCC 9027 com CIM de 500 $\mu\text{g/mL}$.

Com base nos resultados apresentados no Quadro 1, os microrganismos mais sensíveis foram *M. luteus* ATCC 10240, com valor de CIM de 31,25 $\mu\text{g/mL}$ para a OS, e *M. luteus* ATCC 9341, com um valor de CIM de 62,5 $\mu\text{g/mL}$, para o V2. *M. luteus* é um patógeno oportunista para infecções nosocomiais e pode causar bacteremia, pneumonia, endocardite, linfoma, artrite séptica e muitas outras doenças (Li *et al.*, 2021), o que evidencia a importância de investigar novos agentes antimicrobianos capazes de inibir esse microrganismo.

Em geral, a oleoressina e os vouacapanos isolados apresentaram maior atividade frente a bactérias Gram-positivas do que frente a Gram-negativas. Essa diferença de susceptibilidade pode ser atribuída à estrutura especializada da parede celular das bactérias Gram-negativas, particularmente à presença do envoltório externo, que confere menor permeabilidade a biocidas

e antibióticos e, em alguns casos, regula ou impede sua passagem até o sítio-alvo (Mogana *et al.*, 2020; Mehmod *et al.*, 2022).

Com relação às cepas Gram-negativas avaliadas, as substâncias testadas apresentaram atividade apenas contra a *P. aeruginosa*. A OMS classificou as bactérias resistentes a antibióticos em categorias prioritárias para pesquisa e desenvolvimento de novos antibióticos, sendo todas as de prioridade crítica pertencentes ao grupo das Gram-negativas. Entre elas destacam-se *Acinetobacter baumannii* resistente a carbapenens, *P. aeruginosa* resistente a carbapenens e *Enterobacteriales* resistentes a cefalosporinas de terceira geração (espectro estendido) e a carbapenens (Kanj *et al.*, 2022).

Nesse contexto, *P. aeruginosa* se destaca como um patógeno oportunista de grande relevância clínica, reconhecido como um dos principais agentes de infecções hospitalares em todo o mundo. Diversos estudos têm evidenciado a redução progressiva da sua susceptibilidade aos antimicrobianos atualmente disponíveis (Chatterjee *et al.*, 2016; Chakotiya *et al.*, 2016; Zorrilla *et al.*, 2016). Diante desse cenário, torna-se evidente a necessidade de investigar novas alternativas terapêuticas, incluindo compostos de origem vegetal, que possam contribuir para o enfrentamento da resistência antimicrobiana.

Estudos prévios também têm demonstrado o potencial antibacteriano de diferentes derivados de *P. emarginatus*. Alves (2012) avaliou a atividade antibacteriana de quatro amostras de oleorresina e uma de óleo essencial obtidas dos frutos de sucupira coletados em diferentes localidades de Goiás, Mato Grosso e Bahia, empregando o método de microdiluição em caldo (0,97–1000 µg/mL).

As amostras de oleorresina apresentaram boa atividade inibitória frente às bactérias Gram-positivas *S. aureus* ATCC 6538 (CIM = 31,25 - 62,50 µg/mL) e *S. epidermidis* ATCC 12228 (CIM = 31,25 - 62,50 µg/mL) e atividade inibitória moderada frente as bactérias Gram-positivas *Micrococcus roseus* ATCC 1740 (CIM = 125 - 250 µg/mL), *B. subtilis* ATCC 6633 (CIM = 250 µg/mL), *S. aureus* ATCC 25923 (CIM = 250 - 500 µg/mL), *M. luteus* ATCC 9341 (CIM = 125 - 250 µg/mL) e a bactéria Gram-negativa *E. aerogenes* ATCC 13048 (CIM = 125 - 250 µg/mL). A amostra de óleo essencial apresentou atividade inibitória moderada apenas frente as bactérias Gram-positivas *B. cereus* ATCC 14579, *M. roseus* ATCC 1740, *B. subtilis* ATCC 6633, *S. aureus* ATCC 6538, *S. epidermidis* ATCC 12228 e *M. luteus* ATCC 9341 (CIM = 500 µg/mL). Resultados semelhantes foram encontrados neste estudo, pois a oleorresina e o óleo essencial dos frutos de *P. emarginatus* foram mais ativos frente a bactérias Gram-positivas. Isso reforça o potencial da utilização do fruto no controle bacteriano.

Em estudo realizado por Dutra *et al.* (2009) foi avaliada a atividade antibacteriana do óleo essencial obtido dos frutos de *P. emarginatus* frente *S. aureus* ATCC 25923, *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *P. aeruginosa* ATCC 90271 e *E. coli* ATCC 10530. Foram empregados o método de difusão em ágar (10, 25 e 50 mg) e diluição em caldo (0,625-10 mg/mL). O óleo essencial obtido dos frutos de *P. emarginatus* inibiu o crescimento somente de *S. aureus* ATCC 25923 (bactéria Gram-positiva) (CIM = 2,5 mg/mL). Contudo, de acordo com a classificação utilizada no presente trabalho, o óleo essencial seria considerado inativo.

Santos *et al.* (2010) avaliaram a atividade antibacteriana do óleo volátil obtido das folhas de *P. emarginatus* frente bactérias Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 25923, *S. epidermidis* ATCC 12228, *M. roseus* ATCC 1740, *M. luteus* ATCC 9341, *Bacillus atropheus* ATCC 6633, *B. cereus* ATCC 14756, *Bacillus stearothermophilus* ATCC 1262) e Gram-negativas (*E. cloaceae* HMA/FT 502, *E. aerogenes* ATCC 13048, *E. coli* ATCC 8739, *E. coli* ATCC 11225, *P. aeruginosa* ATCC 9027 e *S. marcescens* ATCC 14756). Foi empregado o método da diluição em ágar (0,78-50 mg/mL). O óleo essencial obtido das folhas de *P. emarginatus* apresentou atividade

antibacteriana apenas frente as bactérias Gram-positivas, mostrando melhor atividade antimicrobiana frente *M. luteus* ATCC 9341 (0,78 mg/mL).

Bustamante *et al.* (2010) avaliaram a atividade antibacteriana do extrato etanólico bruto das cascas de *P. emarginatus* frente bactérias Gram-positivas (*S. aureus* ATCC 25923, *S. aureus* ATCC 29737, *S. aureus* FFRP - USP, *S. aureus* FFRP - USP, *Rhodococcus equi* ATCC 25923, *M. luteus* ATCC 9341, *M. roseus* IPTSP/UFG, *Clostridium sporogenes* ATCC 11437, *B. cereus* ATCC 14579, *B. subtilis* 007, *B. subtilis* ATCC 6633, *B. stearothermophilus* ATCC 1262) e Gram-negativas (*E. coli* ATCC 8739, *E. coli* ATCC 11229, *E. coli* ATCC 25922, *Agrobacterium tumefaciens* ATCC 333970/C58, *Salmonella choleraesuis* ATCC 10708, *Salmonella typhimurium* ATCC 14028, *Salmonella* sp. IPTSP/UFG, *E. aerogenes* ATCC 13048, *E. cloacae* FT 502 LEMC/EPM/UFP, *E. cloacae* FT 505 LEMC/EPM/UFP, *S. marcescens* ATCC 14756 e *P. aeruginosa* ATCC 9027). Foi empregado o método da diluição em ágar (0,18 -1,48 mg/mL).

De acordo com o estudo de Bustamante *et al.* (2010) o extrato etanólico obtido das cascas de *P. emarginatus* apresentou ativo frente todas as bactérias testadas (CIM = 0,18 - 0,74 mg/mL). Os resultados encontrados por Bustamante *et al.* (2010) foram distintos dos encontrados neste e nos estudos citados acima para outros derivados de *Pterodon*, já que o extrato etanólico obtido das cascas apresentou-se ativo frente todas as bactérias Gram-negativas testadas.

Deve-se destacar que diversas pesquisas etnomedicinais relataram o uso dos frutos de sucupira no tratamento de infecções de garganta (Ribeiro *et al.*, 2017; Gomides *et al.*, 2021; Guimarães, Moraes & Oliveira, 2022). Entretanto, o uso popular desses frutos para tais infecções pode não se justificar apenas por sua atividade antibacteriana, mas também por suas propriedades anti-inflamatórias, conforme demonstrado por Oliveira *et al.* (2021). Os dados obtidos nesse estudo mostram que a atividade antibacteriana pode estar associada à presença de vouacapanos.

Em relação a atividade antifúngica, a OS e os vouacapanos isolados não apresentaram atividade inibitória frente às cepas padrão *C. glabrata* 90030, *C. Kruzei* 34135, *C. parapsilosis* 22019 e *C. albicans* 90028 nas concentrações testadas. O controle do veículo DMSO a 5% (m/v) confirmou que a inibição do crescimento fúngico não foi ocasionada pelo veículo. O controle do meio de cultura e inóculo comprovou a viabilidade dos micro-organismos testados. O controle do meio de cultura e amostra atestou que as amostras não estavam contaminadas. O controle positivo (fluconazol) utilizado confirmou o desempenho do método.

Em estudo realizado por Dutra *et al.* (2009) foi avaliada a atividade antifúngica do óleo essencial obtido dos frutos de *P. emarginatus* frente *C. albicans* ATCC 10231. Foi empregado o método de difusão em ágar (10, 25 e 50 mg). O óleo essencial não foi capaz de inibir o crescimento de *C. albicans* nas condições testadas.

Santos *et al.* (2010) avaliaram a atividade antifúngica do óleo volátil obtido das folhas de *P. emarginatus* frente cinco isolado de *Candida*. Foi empregado o método de microdiluição em caldo (1-512 µg/mL). O óleo essencial obtido das folhas de *P. emarginatus* foi inativo sobre os isolados clínicos de *Candida*.

Bustamante *et al.* (2010) avaliaram a atividade antifúngica do extrato etanólico bruto das cascas de *P. emarginatus* frente *Candida albicans* ATCC 10231. Foi empregado o método da diluição em ágar (0,18 -1,48 mg/mL). O extrato obtido das cascas de *P. emarginatus* inibiu o crescimento de *C. albicans* (CIM = 0,74 mg/mL).

Em estudo realizado por Alves (2012) foi avaliada a atividade antifúngica de quatro amostras de oleorresina e uma de óleo essencial, obtidas dos frutos de sucupira coletados em diferentes localidades de Goiás, Mato Grosso e Bahia. Foi empregado o método da microdiluição em caldo (1000 – 0,97 µg/mL). As amostras de óleo total apresentaram boa atividade inibitória frente *Cryptococcus neoformans* isolado clínico L2 (CIM = 125 - 250 µg/mL) e fraca atividade

contra *C. neoformans* ATCC 28957, *Cryptococcus gatti* isolado clínico L1, *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. parapsilosis* isolado clínico 11-A e *C. albicans* isolado clínico 02 (CIM \geq 1000 µg/mL). A amostra de óleo essencial apresentou CIM de 500 µg/mL frente *C. neoformans* ATCC 28957, *C. gatti* isolado clínico L1 e *C. neoformans* isolado clínico L2, não sendo ativo nas concentrações testadas contra *C. parapsilosis* ATCC 22019, *C. parapsilosis* isolado clínico 11-A e *C. albicans* isolado clínico 02.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este é o primeiro estudo a descrever a atividade antibacteriana dos vouacapanos de *Pterodon emarginatus* frente a *B. cereus*, *B. subtilis*, *E. faecalis*, *M. luteus*, *S. aureus* e *P. aeruginosa*. A ação observada contra *M. luteus* e *P. aeruginosa*, microrganismos de relevância clínica, sugere que esses metabólitos secundários podem constituir modelos promissores para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos, especialmente diante do avanço da resistência bacteriana.

De modo geral, os três vouacapanos e a oleorresina apresentaram maior atividade frente às cepas Gram-positivas, enquanto entre as Gram-negativas a ação foi restrita a *P. aeruginosa*. Por outro lado, não foi observada atividade inibitória contra as cepas padrão de *Candida* (*C. glabrata*, *C. kruzei*, *C. parapsilosis* e *C. albicans*).

Adicionalmente, os achados contribuem para a compreensão do uso popular da sucupira no tratamento de infecções, embora parte de seus efeitos terapêuticos possa também estar relacionada às propriedades anti-inflamatórias. Futuras investigações devem aprofundar os mecanismos de ação envolvidos, avaliar potenciais sinergismos com antibióticos convencionais e explorar estratégias farmacêuticas que viabilizem a aplicação clínica dos vouacapanos.

Agradecimentos

À CAPES e CNPQ pelo suporte financeiro.

REFERÊNCIAS

- AHMED, S. K.; HUSSEIN, S.; QURBANI, K.; IBRAHIM, R. H.; FAREEQ, A.; MAHMOOD, K. A.; MOHAMED, M. G. Antimicrobial resistance: Impacts, challenges, and future prospects. *Journal of Medicine, Surgery, and Public Health*, v.2, n.100081, p.1-9, 2024.
- AKŞIT, Z.; FIRAT, M. Ç.; AKŞIT, H.; BAYAR, Y.; ALKAN, M.; ŞİMŞEK, S. Chemical composition, antifungal, antibacterial, and insecticidal activity of *Echinophora chrysantha* essential oil. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, v.7, n.2, p.374-382, 2024.
- ALVES, S. F. Estudo da composição química, de atividades biológicas e microencapsulação do óleo essencial dos frutos de *Pterodon emarginatus* Vogel – Fabaceae (“sucupira”). 2012. 198 f. Dissertação (Mestre em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Farmácia, Universidade Federal de Goiás, Goiânia, 2012.

ANTIMICROBIAL RESISTANCE COLLABORATORS. Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. **Lancet**, v.404, p.1199-1226, 2024.

BLAIR, J. M. A.; WEBBER, M. A.; BAYLAY, A. J.; OGBOLU, D. O.; PIDDOCK, L. J. V. Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v.13, p.42-51, 2015.

BUSTAMANTE, K. G. L.; LIMA, A. D. F.; SOARES, M. L.; FIUZA, T. S.; TRESVENZOL, L. M. F.; BARA, M. T. F.; PIMENTA, F. C.; PAULA, J. R. Avaliação da atividade antimicrobiana do extrato etanólico bruto da casca da sucupira branca (*Pterodon emarginatus* Vogel) - Fabaceae. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 12, p. 341-345, 2010.

CHAKOTIYA, A. S.; CHAWLA, R.; THAKUR, P.; TANWAR, A.; NARULA, A.; GROVER, S. S.; GOEL, R.; ARORA, R.; SHARMA, R. K. In vitro bactericidal activity of promising nutraceuticals for targeting multidrug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. **Nutrition**, v.32, p.890-897, 2016.

CHATTERJEE, M.; ANJU, C. P.; BISWAS, L.; KUMAR, V. A.; MOHAN, C. G.; BISWAS, R. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* and alternative therapeutic options. **International Journal of Medical Microbiology**, v.306, p.48-58, 2016.

CLSI - Reference Method for Broth Dilution Antifungal Susceptibility Testing of Yeasts. 3th ed. Approved Standard M27-A3. CLSI: Wayne, 2008.

CLSI - Clinical Laboratory Standards Institute; Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, 9th ed., Document M07-A9. CLSI: Wayne, 2012.

CORRÊA MP 1975. **Dicionário das plantas úteis do Brasil e das exóticas cultivadas**. Instituto Brasileiro de Desenvolvimento Florestal, Rio de Janeiro, 153 p.

DUTRA, R. C.; BRAGA, F. G.; COIMBRA, E. S.; SILVA, A. D.; BARBOSA, N. R. Atividade antimicrobiana e leishmanicida das sementes de *Pterodon emarginatus* Vogel. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v.19, p.429-435, 2009.

FAGG, C. W.; LUGHADHA, E. N.; MILLIKEN, W.; HIND, D. J. N.; BRANDÃO, M. G. L. Useful Brazilian plants listed in the manuscripts and publications of the Scottish medic and naturalist George Gardner (1812-1849). **Journal of Ethnopharmacology**, v.161, p.18-19, 2015.

GOMIDES, N. A. M. T. P.; GUARIM NETO, G.; MARTINS, M. P.; KATO, L.; SEVERINO, V. G. P. Ethnobotanical and ethnopharmacological survey of medicinal species utilized in the Coqueiros Community, Brazil. **Boletín Latinoamericano Y Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromática**, v.21, n.6, p.671-715, 2021.

GRANDI, T. S. M.; TRINDADE, J. A.; PINTO, M. J. F.; FERREIRA, L. L.; CATELLA, A. C. Plantas Medicinais de Minas Gerais, Brasil. **Acta botânica brasílica**, v.3, n.2, p.185-224, 1989.

GUIMARÃES, B. O.; MORAIS, I. L.; OLIVEIRA, A. P. Medicinal plants and their popular use in Boa Esperança Settlement, Piracanjuba, Goiás, Brazil. **Boletín Latinoamericano Y Del Caribe De Plantas Medicinales Y Aromática**, v.21, n.4, p.485-513, 2022.

HANSEN, D.; HARAGUCHI, M.; ALONSO, A. Pharmaceutical properties of “sucupira” (*Pterodon* spp). **Brasilian Journal of Pharmaceutical Sciences**, v.46, n.4, p.607-616, 2010.

HOLETZ, F. B.; PESSINI, G. L.; SANCHES, N. R.; CORTEZ, D. A. G.; NAKAMURA, C. V.; DIAS FILHO, B. P. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**. v. 97, p. 1027-1031, 2002.

KANJ, S. S.; BASSETTI, M.; KIRATISIN, P.; RODRIGUES, C.; VILLEGRAS, M. V.; Yu, Y.; DUIN, D. V. Clinical data from studies involving novel antibiotics to treat multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 60, n.3, p.1-13, 2022.

LI, Y.; SUN, Z. Z.; RONG, J. C.; XIE, B. B.; Comparative genomics reveals broad genetic diversity, extensive recombination and nascent ecological adaptation in *Micrococcus luteus*. **BMC Genomics**, v.22, n.124, p.1-14, 2021.

LORENZI H., MATOS F. J. A. **Plantas Medicinais no Brasil Nativas e Exótica**. 2nd. Nova Odessa, Brazil: Instituto Plantarum; 2008.

MANANDHAR, S.; LUITEL, S.; DAHAL, R. K. In Vitro Antimicrobial Activity of Some Medicinal Plants against Human Pathogenic Bacteria. **Journal of Tropical Medicine**, v. 2019, p.1-5, 2019.

MEHMOOD, A.; JAVID, S.; KHAN, M. F.; AHMAD, K. S.; MUSTAFA, A. In vitro total phenolics, total flavonoids, antioxidant and antibacterial activities of selected medicinal plants using different solvent systems. **BMC Chemistry**, v.16, n.64, p.1-10, 2022.

MOGANA, R.; ADHIKARI, A.; TZAR, M. N.; RAMLIZA, R.; WIART, C. Antibacterial activities of the extracts, fractions and isolated compounds from *Canarium patentinervium* Miq. Against bacterial clinical isolates. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v.20, n.55, p.1-11, 2020.

MURUGAYAN, J.; KUMAR, P. A.; RAO, G. S.; ISKANDAR, K.; HAWSER, S.; HAYS, J. P.; MOHSEN, Y.; ADUKKADUKKAM, S.; AWUAH, W. A.; ALVAREZ, R. A. M. J.; SYLVIA, N.; NANSUBULGA, E. P.; TILOCCA, B.; RONCADA, P.; ROSON-CALERO, N.; MORENO-MORALES, J.; AMIN, R.; KUMAR, B. K.; KUMAR, A.; TOUFIK, A. R.; ZAW, T. N.; AKINWOTU, O. O.; SATYASEELA, M. P.; DONGEN, M. B. M. V. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. **Antibiotics**, v. 11, n. 2, p. 1-37, 2022.

OLIVEIRA, L. A. R.; OLIVEIRA, G. A. R.; BORGES, L. L.; BARA, M. T. F.; SILVEIRA, D. Vouacapane diterpenoids isolated from *Pterodon* and their biological activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.27, n.5, p.663-672, 2017a.

OLIVEIRA, L. A. R.; OLIVEIRA, G. A. R.; LEMES, G. F.; ROMÃO, W.; VAZ, B. G.; ALBUQUERQUE, S.; GONÇALEZ, C.; LIÃO, L. M.; BARA, M. T. F. Isolation and structural characterization of two new furanoditerpenes from *Pterodon emarginatus* (Fabaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.28, n.10, p.1911-1916, 2017b.

OLIVEIRA, L. A. R.; SILVA, A. C. G.; THOMAZ, D. V.; BRANDÃO, F.; CONCEIÇÃO, E. C.; VALADARES, M. C.; BARA, M. T. F.; SILVEIRA, D. The Potential of Vouacapanes from *Pterodon emarginatus* Vogel Against COVID-19 Cytokine Storm. **Advanced Pharmaceutical Bulletin**, v.13, n.1, p.150-159, 2023.

RIBEIRO, R. V.; BIESKI, I. G. C.; BALOGUN, S. O.; MARTINS, D. T. O. Ethnobotanical study of medicinal plants used by Ribeirinhos in the North Araguaia microregion, Mato Grosso, Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 205, p. 69-102, 2017.

SANTOS, A. P.; ZATTA, D. T.; MORAES, W. F.; BARA, M. T. F.; FERRI, P. H.; SILVA, M. R. R.; PAULA, J. R. Composição química, atividade antimicrobiana do óleo essencial e ocorrência de esteroides nas folhas de *Pterodon emarginatus* Vogel, Fabaceae. **Brazilian Journal of Pharmacognosy**, v. 20, n.6, p.891-896, 2010.

SOUZA, A. M.; ARMSTRONG, L.; MERINO, F. J. Z.; COGO, L. L.; MONTEIRO, C. L. B.; DUARTE, M. R.; MIGUEL, O. G.; MIGUEL, M. D. In vitro effects of *Eugenia pyriformis* Cambess., Mirtaceae: antimicrobial activity and synergistic interactions with Vancomycin and Fluconazole. **Africal Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 8, n. 35, p. 862 – 867, 2014.

VAOU, N.; STAVROPOULOU, E.; VOIDAROU, C.; TSIGALOU, C.; BEZIRTZOGLOU, E. Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: a review study on challenges and future perspectives. **Microorganisms**, v.9, n.2041, p.1-28, 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Antimicrobial resistance. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>. Acesso em: 13 de set. 2025.

ZORRILLA, S. G.; JUAN, C.; CABOT, G.; CAMOEZ, M.; TUBAU, F.; OLIVER, A.; DOMINGUEZ, M. A.; ARIZA, J.; PEÑA, C. Impact of multidrug resistance on the pathogenicity of *Pseudomonas aeruginosa*: *in vitro* and *in vivo* studies. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v.47, n.5, p.368-374, 2016.