ReGeo ISSN: 2177-3246

AÇÃO MODULADORA DE EXTRATOS ETANÓLICOS DE PLANTAS MEDICINAIS FRENTE À *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE

MODULATORY ACTIVITY OF ETHANOLIC EXTRACTS FROM MEDICINAL PLANTS AGAINST MULTIDRUG-RESISTANT *Acinetobacter baumannii*

ACCIÓN MODULADORA DE EXTRACTOS ETANÓLICOS DE PLANTAS MEDICINALES CONTRA *Acinetobacter baumannii* MULTIRRESISTENTE

https://doi.org/10.56238/revgeov17n8-045

Data de submissão: 06/07/2026 **Data de publicação:** 06/08/2026

José Matos Cruz
Doutorado em Saúde Humana e Animal
Instituição: Universidade Estadual do Ceará (UECE)
E-mail: zematosvet@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-7486-6558
Lattes: http://lattes.cnpq.br/7205044490340408

Ray Silva de Almeida
Professor Doutor
Instituição: Centro Universitário Doutor Leão Sampaio (UNILEÃO)
E-mail: ray.almeida@urca.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-7463-5648
Lattes: http://lattes.cnpq.br/1411453859111059

Débora Odília Duarte Leite
Pós-doutoranda
Instituição: Departamento de Química Biológica, Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: biodeboraleite@yahoo.com.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0003-3557-8366
Lattes: http://lattes.cnpq.br/3616862329059918

José Galberto Martins da Costa
Pós-doutoramento
Instituição: Departamento de Química Biológica, Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: galberto.martins@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0003-4268-663X
Lattes: http://lattes.cnpq.br/2559117122403017

Ney Rômulo de Oliveira Paula
Pós-doutoramento
Instituição: Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal do Piauí (UFPI)
E-mail: neyromulo@ufpi.edu.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-0484-3748
Lattes: http://lattes.cnpq.br/3381968299059730

Estelita Lima Cândido
Pós-Doutoramento em Ciências da Saúde
Instituição: Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Cariri (UFCA)
E-mail: estelita.lima@ufca.edu.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0001-9434-2930
Lattes: http://lattes.cnpq.br/0680341824918868

Mariana Pereira da Silva
Graduada em Biologia
Instituição: Laboratório de Pesquisa em Produtos Naturais, Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: mariana.pereira@urca.br

José Jonas Ferreira Viturino
Mestrando em Diversidade Biológica e Recursos Naturais
Instituição: Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: jonas.ferreira@urca.br
Orcid: https://orcid.org/0009-0006-9977-9385
Lattes: http://lattes.cnpq.br/8889956331378279

Daniel Sampaio Alves
Graduado em Biologia
Instituição: Departamento de Química Biológica, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: daniel.sampaio10@urca.br
Orcid: https://orcid.org/0009-0003-5307-5049
Lattes: http://lattes.cnpq.br/5327965333682707

Simone Galdino de Sousa
Mestranda em Diversidade Biológica e Recursos Naturais
Instituição: Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular, Departamento de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: simone.galdino@urca.br
Orcid: https://orcid.org/0009-0002-3387-3513
Lattes: http://lattes.cnpq.br/9438805215850028

Daniele Rocha Oliveira
Graduanda em Biologia
Instituição: Laboratório de Estudos da Floresta Nacional do Cariri (LEFLORE), Departamento de Ciências Biológicas, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: daniele.rch.oliveira@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/6291542330347353

Luã Saraiva Petrole
Médico Graduado
Instituição: Instituto de Educação Médica (IDOMED)
E-mail: luaspetrole@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0009-0003-1345-3447
Lattes: http://lattes.cnpq.br/7385287929622743

ReGeo
ISSN: 2177-3246

Laysa Mirely Paulino
Médica Graduada
Instituição: Instituto de Educação Médica (IDOMED)
E-mail: laysa.ef.asces@gmail.com
Lattes: http://lattes.cnpq.br/8029724315952960

Henrique Douglas Melo Coutinho
Pós-doutoramento
Instituição: Departamento de Química Biológica, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Universidade Regional do Cariri (URCA)
E-mail: hdmcoutinho@gmail.com
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-6634-4207
Lattes: http://lattes.cnpq.br/3199766197573928

Janaina de Fátima Saraiva Cardoso
Pós-doutoramento
Instituição: Departamento de Clínica e Cirurgia Veterinária, Universidade Federal do Piauí (UFPI)
E-mail: janainadefatima@ufpi.edu.br
Orcid: https://orcid.org/0000-0002-4484-4403
Lattes: http://lattes.cnpq.br/8058580165551218

RESUMO
A resistência antimicrobiana representa um importante desafio para a saúde pública, destacando-se *Acinetobacter baumannii* entre os principais patógenos multirresistentes. Este estudo avaliou a atividade antibacteriana e moduladora de extratos etanólicos de *Dysphania ambrosioides*, *Secondatia floribunda*, *Cynophalla flexuosa* e *Myracrodruon urundeuva*. Os extratos foram submetidos a ensaios de microdiluição em caldo para determinação da concentração inibitória mínima (CIM), isoladamente e em associação com gentamicina, norfloxacina e ampicilina, além de caracterização fitoquímica por HPLC-DAD. Embora não tenham apresentado atividade antibacteriana direta (CIM ≥ 1024 µg/mL), os extratos demonstraram atividade moduladora ao potencializar a ação de determinados antibióticos. A análise fitoquímica revelou a presença de flavonoides e compostos fenólicos, com destaque para a naringina em *D. ambrosioides*. Os resultados reforçam o potencial de produtos naturais como adjuvantes da antibioticoterapia frente à resistência bacteriana.

Palavras-chave: *Acinetobacter baumannii*. Resistência Antimicrobiana. Plantas Medicinais. Flavonoides. Modulação Antibiótica.

ABSTRACT
Antimicrobial resistance represents a major global public health challenge, with ***Acinetobacter baumannii*** recognized as one of the most important multidrug-resistant pathogens. This study evaluated the antibacterial and antibiotic-modulating activities of ethanolic extracts from *Dysphania ambrosioides*, *Secondatia floribunda*, *Cynophalla flexuosa*, and *Myracrodruon urundeuva* against multidrug-resistant *A. baumannii* strains. The extracts were evaluated by the broth microdilution method to determine the minimum inhibitory concentration (MIC), both alone and in combination with gentamicin, norfloxacin, and ampicillin. In addition, phytochemical characterization was performed using high-performance liquid chromatography coupled with a diode-array detector (HPLC-DAD). Although the extracts exhibited no significant direct antibacterial activity (MIC ≥ 1024 µg/mL), they showed a remarkable antibiotic-modulating effect by enhancing the activity of selected antibiotics. Phytochemical analysis revealed the presence of flavonoids and phenolic compounds, with naringin

identified as the major compound in *D. ambrosioides*. These findings highlight the potential of natural products as promising adjuvants to conventional antibiotic therapy for combating bacterial resistance.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*. Antimicrobial Resistance. Medicinal Plants. Flavonoids. Antibiotic Potentiation.

RESUMEN
La resistencia antimicrobiana representa un desafío significativo para la salud pública, destacando *Acinetobacter baumannii* entre los principales patógenos multirresistentes. Este estudio evaluó la actividad antibacteriana y moduladora de extractos etanólicos de *Dysphania ambrosioides*, *Secondatia floribunda*, *Cynophalla flexuosa* y *Myracrodruon urundeuva*. Los extractos se sometieron a ensayos de microdilución en caldo para determinar la concentración mínima inhibitoria (CMI), tanto solos como en combinación con gentamicina, norfloxacina y ampicilina, además de la caracterización fitoquímica por HPLC-DAD. Si bien no mostraron actividad antibacteriana directa (CMI ≥ 1024 µg/mL), los extractos demostraron actividad moduladora al potenciar la acción de ciertos antibióticos. El análisis fitoquímico reveló la presencia de flavonoides y compuestos fenólicos, siendo la naringina particularmente prominente en *D. ambrosioides*. Los resultados refuerzan el potencial de los productos naturales como coadyuvantes de la terapia antibiótica frente a la resistencia bacteriana.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*. Resistencia Antimicrobiana. Plantas Medicinales. Flavonoides. Modulación Antibiótica.

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana aos antimicrobianos consolidou-se como um dos principais problemas enfrentados pela medicina contemporânea, sendo considerada uma ameaça crescente à saúde pública global (WHO, 2022; Davies; Davies, 2010). O uso indiscriminado de antibióticos, associado à elevada capacidade adaptativa dos microrganismos, favoreceu o surgimento e a disseminação de cepas multirresistentes responsáveis por infecções graves, sobretudo em ambientes hospitalares (Davies; Davies, 2010). Entre os patógenos de maior relevância clínica destaca-se *Acinetobacter baumannii*, bactéria Gram-negativa oportunista frequentemente associada às infecções relacionadas à assistência em saúde, incluindo pneumonia associada à ventilação mecânica, septicemia, infecções urinárias e infecções em feridas cirúrgicas (Peleg; Seifert; Paterson, 2008).

Entre os patógenos bacterianos que mais preocupam a comunidade científica e os sistemas de saúde, destaca-se *Acinetobacter baumannii*, uma bactéria Gram-negativa oportunista, associada a infecções hospitalares graves, que afetam pacientes imunocomprometidos e aqueles submetidos a procedimentos invasivos (Peleg; Seifert; Paterson, 2008). A notória capacidade desse microrganismo de adquirir e expressar múltiplos mecanismos de resistência a antibióticos de diferentes classes terapêuticas tem reduzido drasticamente as opções de tratamento, elevando as taxas de morbidade e mortalidade, além de comprometer a eficácia dos protocolos clínicos vigentes (Souza; Bezerra; Trindade, 2021; Lima; Bringel; Pascoal, 2024).

A relevância clínica de *A. baumannii* decorre não apenas de sua persistência em superfícies hospitalares, mas também de sua facilidade de transmissão cruzada em ambientes assistenciais, frequentemente mediada por equipamentos médicos e pelas mãos de profissionais de saúde (Bush; Vazquez-Pertejo, 2020; Queiroz; Maciel; Santos, 2022). Tais características colocaram *Acinetobacter baumannii* entre os patógenos prioritários definidos pela Organização Mundial da Saúde para o desenvolvimento urgente de novas estratégias terapêuticas (WHO, 2022).

Diante da necessidade contínua de desenvolvimento de novos agentes terapêuticos frente ao avanço da resistência bacteriana, os produtos naturais passaram a despertar crescente interesse científico. Nesse contexto, destacam-se como importantes fontes de compostos bioativos com potencial farmacológico, historicamente responsáveis pela descoberta de diversos fármacos utilizados na prática clínica (Newman; Cragg, 2020). Além disso, metabólitos secundários produzidos por plantas medicinais apresentam propriedades biológicas relevantes, incluindo potencial atividade antimicrobiana e moduladora frente a diferentes microrganismos (Gohari; Khoei; Sarveahrabi, 2023).

Embora muitos estudos busquem identificar substâncias com ação bactericida direta, pesquisas demonstram que determinados metabólitos secundários de origem vegetal podem interferir em

diferentes processos microbianos, comprometendo estruturas e funções celulares essenciais (Wink, 2015). Esse efeito pode ocorrer por mecanismos multimodais, incluindo alteração da integridade da membrana citoplasmática, interferência em proteínas, inibição de vias metabólicas vitais e comprometimento do metabolismo energético bacteriano (Cushnie; Lamb, 2011).

Assim, considerando o potencial terapêutico dos produtos naturais como alternativa frente à resistência antimicrobiana, a literatura científica evidencia que diversas espécies vegetais apresentam propriedades bioativas relevantes, incluindo atividades bactericidas, antifúngicas, anti-helmínticas, inseticidas, moluscicidas e acaricidas (Cruz *et al*., 2022). Além disso, estudos indicam que a investigação de extratos e óleos essenciais de plantas tem revelado potencial farmacológico relevante, contribuindo para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas aplicáveis à saúde humana e animal (Cruz, 2020).

No contexto da biodiversidade brasileira, espécies vegetais como *Dysphania ambrosioides, Secondatia floribunda, Cynophalla flexuosa* e *Myracrodruon urundeuva* apresentam relevante utilização etnofarmacológica e importante potencial fitoquímico, justificando investigações acerca de suas propriedades antimicrobianas e moduladoras (SÁ *et al.*, 2016; Machado; Oliveira, 2014; Ribeiro, 2018; Salazar *et al*., 2022). Além disso, a presença de flavonoides e compostos fenólicos nessas espécies sugere possível atuação sobre mecanismos bacterianos relacionados à resistência antimicrobiana (Gohari; Khoei; Sarveahrabi, 2023).

Dessa forma, o presente estudo justifica-se pela necessidade de identificação de alternativas terapêuticas capazes de contribuir para o enfrentamento da resistência antimicrobiana em *A. baumannii*, utilizando produtos naturais como potenciais agentes adjuvantes à antibioticoterapia convencional.

2 Referencial Teórico

2.1 *Acinetobacter baumannii* E SUA RELEVÂNCIA CLÍNICA

Acinetobacter baumannii consolidou-se como um dos principais patógenos de relevância clínica e sanitária, especialmente em ambientes hospitalares e unidades de terapia intensiva, onde acomete pacientes vulneráveis submetidos a procedimentos invasivos (Peleg; Seifert; Paterson, 2008). Sua relevância está associada à elevada prevalência hospitalar, à alta taxa de resistência antimicrobiana, à capacidade de disseminação clonal e à persistência ambiental prolongada. Trata-se de um bacilo Gram-negativo não fermentador, aeróbio estrito (Antunes; Visca; Towner, 2014). Além disso, sua capacidade de formar biofilme favorece a persistência em superfícies hospitalares e contribui para infecções crônicas e recorrentes (Queiroz; Maciel; Santos, 2022).

A importância epidemiológica de *A. baumannii* decorre principalmente da elevada morbimortalidade associada às infecções causadas por cepas multirresistentes (Peleg; Seifert; Paterson, 2008). Entre as principais manifestações clínicas relacionadas ao microrganismo destacam-se pneumonia associada à ventilação mecânica, bacteremia, sepse, infecções urinárias, meningites pós-cirúrgicas e infecções em feridas traumáticas ou cirúrgicas (Bush; Vazquez-Pertejo, 2020; Lima; Bringel; Pascoal, 2024). Diversos estudos demonstram que infecções causadas por cepas resistentes estão diretamente associadas ao aumento do tempo de internação hospitalar, aos elevados custos assistenciais e ao aumento significativo das taxas de mortalidade (Peleg; Seifert; Paterson, 2008).

A Organização Mundial da Saúde classificou *A.baumannii* resistente aos carbapenêmicos como patógeno de prioridade crítica para orientar o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos e estratégias de prevenção e controle da resistência (WHO, 2024). Tal classificação reflete a dificuldade terapêutica enfrentada mundialmente em decorrência da rápida disseminação de cepas resistentes a múltiplas classes de antibióticos (Antunes; Visca; Towner, 2014).

Além da resistência antimicrobiana, *A. baumannii* apresenta elevada capacidade de persistência ambiental, característica que favorece sua manutenção em ambientes hospitalares e contribui para a disseminação de cepas multirresistentes (Antunes; Visca; Towner, 2014). A bactéria consegue sobreviver por longos períodos em superfícies inanimadas, equipamentos e dispositivos médicos, favorecendo surtos e transmissão cruzada entre pacientes (Bush; Vazquez-Pertejo, 2020; Queiroz; Maciel; Santos, 2022). Essa persistência está diretamente relacionada à formação de biofilmes, que favorecem a sobrevivência do patógeno em condições adversas (Queiroz; Maciel; Santos, 2022).

2.2 MECANISMOS DE RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA EM *ACINETOBACTER BAUMANNII*

A resistência antimicrobiana em *Acinetobacter baumannii* é considerada multifatorial e complexa, uma vez que diferentes mecanismos podem atuar simultaneamente, reduzindo significativamente a eficácia terapêutica dos antimicrobianos convencionais (Lee *et al*., 2017; Kyriakidis *et al*., 2021).

Entre os mecanismos de resistência mais relevantes em *A. baumannii* destaca-se a produção de β-lactamases, especialmente de carbapenemases do tipo OXA, pertencentes à classe D de Ambler (Peleg; Seifert; Paterson, 2008; Lee *et al*., 2017; Kyriakidis *et al*., 2021). As oxacilinases OXA-23-like, OXA-24/40-like, OXA-51-like e OXA-58-like representam alguns dos principais determinantes genéticos associados à resistência aos carbapenêmicos (Lee *et al*., 2017; Kyriakidis *et al*., 2021). Além disso, a presença da sequência de inserção ISAba1, localizada a montante (*upstream*) de genes como

*bla*OXA-51-like, pode promover hiperexpressão gênica, contribuindo para o aumento da resistência aos carbapenêmicos (Peleg; Seifert; Paterson, 2008; Kyriakidis *et al*., 2021).

Outro mecanismo importante de resistência envolve alterações na permeabilidade da membrana externa bacteriana. Proteínas de membrana externa, como a porina CarO, participam da difusão de carbapenêmicos através da membrana externa, de modo que sua perda ou modificação pode reduzir significativamente a permeabilidade da célula a esses antimicrobianos, contribuindo para o desenvolvimento da resistência (Siroy *et al*., 2005; Lee *et al*., 2017).

As bombas de efluxo constituem um dos principais mecanismos de resistência antimicrobiana em *A. baumannii*. Sistemas pertencentes às famílias RND, MFS e MATE promovem o efluxo ativo de diferentes antibióticos, reduzindo a concentração intracelular desses fármacos. Entre esses sistemas, destacam-se AdeABC, AdeFGH e AdeIJK, considerados importantes determinantes do fenótipo multirresistente (Poirel; Nordmann, 2006; Peleg; Seifert; Paterson, 2008; Lee *et al*., 2017; Kyriakidis *et al*., 2021).

Adicionalmente, mecanismos genéticos, como mutações em sítios-alvo dos antimicrobianos, produção de enzimas inativadoras e aquisição horizontal de genes de resistência, contribuem para o fenótipo multirresistente observado em diferentes cepas clínicas (Poirel; Nordmann, 2006; Davies; Davies, 2010; Lee *et al*., 2017).

A formação de biofilmes representa importante fator associado à persistência e resistência bacteriana em *A. baumannii* (Queiroz; Maciel; Santos, 2022). Os biofilmes consistem em comunidades microbianas organizadas envoltas por matriz extracelular polimérica, conferindo proteção física e metabólica contra os agentes antimicrobianos e as respostas imunológicas do hospedeiro (Longo; Vuotto; Donelli, 2014; Mendes *et al*., 2023).

2.3 PRODUTOS NATURAIS E RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Os produtos naturais desempenham papel histórico e fundamental no desenvolvimento de agentes terapêuticos utilizados na medicina moderna. Diversos antibióticos clássicos foram originalmente obtidos a partir de metabólitos produzidos por microrganismos, evidenciando a relevância biotecnológica dos produtos naturais como fonte de moléculas bioativas para o desenvolvimento de novos fármacos (Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Newman; Cragg, 2020).

Nas últimas décadas, a busca por novas alternativas terapêuticas diante do aumento da resistência bacteriana reacendeu o interesse científico por plantas medicinais e seus metabólitos secundários, sobretudo em razão do potencial farmacológico apresentado por compostos naturais contra microrganismos multirresistentes (Newman; Cragg, 2020; Wink, 2015). Diferentemente de

muitos fármacos sintéticos, que atuam sobre alvos específicos, compostos naturais frequentemente apresentam ação multitarget, interferindo simultaneamente em diferentes estruturas e processos metabólicos bacterianos, incluindo a integridade da membrana, o metabolismo energético e a expressão gênica (Wink, 2015; Pan *et al*., 2013; Jubair *et al*., 2021).

Plantas medicinais produzem ampla diversidade de metabólitos secundários, incluindo flavonoides, alcaloides, taninos, terpenos, saponinas e compostos fenólicos (Cowan, 1999; Simões *et al*., 2017). Essas substâncias exercem funções ecológicas relacionadas à defesa vegetal contra herbívoros, microrganismos e estresses ambientais (Cowan, 1999; Wink, 2015).

Do ponto de vista farmacológico, muitos desses compostos apresentam atividades antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e moduladoras da resistência bacteriana (Cowan, 1999; Wink, 2015; Cushnie; Lamb, 2011). Além disso, compostos fenólicos e flavonoides vêm sendo associados à modulação da resistência bacteriana, destacando-se pela ampla diversidade estrutural e pela capacidade de interferir em diferentes mecanismos celulares bacterianos, incluindo alterações na integridade da membrana celular, sistemas de efluxo, *quorum sensing*, síntese proteica e formação de biofilmes (Tegos *et al*., 2002; Cushnie; Lamb, 2011; Wink, 2015).

Nesse contexto, a investigação de extratos vegetais passou a considerar não apenas sua atividade antibacteriana direta, mas também sua capacidade de potencializar a ação de antibióticos convencionais, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas frente à resistência bacteriana (Tegos *et al*., 2002; Coutinho *et al*., 2008).

2.4 ATIVIDADE MODULADORA DE EXTRATOS VEGETAIS

A modulação da resistência bacteriana consiste na capacidade de determinadas substâncias de aumentar a eficácia de antimicrobianos convencionais contra microrganismos resistentes (Tegos *et al*., 2002; Wink, 2015). Esse efeito pode ocorrer mesmo quando a substância avaliada não apresenta atividade antibacteriana direta significativa, evidenciando que o potencial terapêutico de produtos naturais nem sempre está relacionado à sua atividade antimicrobiana isolada (Coutinho *et al*., 2008).

Extratos vegetais ricos em compostos fenólicos e flavonoides vêm sendo amplamente investigados quanto ao seu potencial modulador, uma vez que seus metabólitos secundários podem interferir em diferentes processos microbianos, incluindo alterações na integridade da membrana bacteriana e em vias metabólicas essenciais (Cushnie; Lamb, 2005; Wink, 2015). Além disso, esses fitocompostos podem atuar como moduladores da resistência bacteriana mesmo na ausência de atividade antibacteriana direta significativa, inclusive por mecanismos que envolvem o aumento da permeabilidade da membrana e a inibição de sistemas de efluxo, potencializando a ação de

antimicrobianos convencionais contra microrganismos resistentes (Tegos *et al*., 2002; Coutinho *et al*., 2008).

Flavonoides como quercetina, catequina e naringina apresentam relevante potencial modulador da resistência bacteriana, podendo interferir em diferentes processos celulares microbianos, incluindo alterações na integridade da membrana, sistemas de efluxo e mecanismos relacionados à resistência e à virulência bacteriana (Ribeiro, 2018; Coutinho *et al*., 2008; Gohari; Khoei; Sarveahrabi, 2023). Ademais, estudos experimentais demonstram que flavonoides e outros compostos naturais podem atuar em associação com antibióticos convencionais, potencializando sua atividade antimicrobiana e reduzindo a concentração inibitória mínima (CIM) de determinados fármacos, especialmente aminoglicosídeos, como a gentamicina (Ribeiro, 2018; Coutinho *et al*., 2008).

Essa abordagem terapêutica torna-se particularmente relevante diante do aumento da resistência bacteriana, da redução das opções terapêuticas disponíveis e da necessidade de novas estratégias de tratamento, especialmente aquelas baseadas em produtos naturais (WHO, 2022; O'neill, 2016; Newman; Cragg, 2020; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015). Nesse contexto, produtos naturais e fitocomplexos vegetais podem atuar como adjuvantes terapêuticos, contribuindo para a modulação da resistência bacteriana, potencializando seletivamente a atividade de antibióticos convencionais e promovendo a redução da concentração inibitória mínima (CIM) em cepas bacterianas específicas (Coutinho *et al*., 2008; Ribeiro, 2018).

Além disso, a prospecção de produtos naturais e metabólitos derivados do metabolismo secundário vegetal representa uma estratégia promissora diante da limitação das opções terapêuticas disponíveis, especialmente devido à ampla diversidade estrutural desses compostos e à possibilidade de atuarem sobre mecanismos bacterianos distintos daqueles explorados pelos antibióticos convencionais (Newman; Cragg, 2020; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015).

2.5 PLANTAS MEDICINAIS INVESTIGADAS

2.5.1 *Dysphania ambrosioides*

Dysphania ambrosioides (L.) Mosyakin & Clemants, popularmente conhecida como mastruz ou erva-de-santa-maria, é amplamente utilizada na medicina tradicional devido às suas propriedades anti-helmínticas e antifúngicas (Sá *et al*., 2016). Estudos fitoquímicos demonstram que a espécie apresenta composição química diversificada, incluindo triterpenos, esteroides, saponinas, heterosídeos flavônicos e outros metabólitos associados a atividades anti-inflamatórias, antiparasitárias e antimicrobianas (Quaresma *et al*., 2021). Além do que, os óleos essenciais de *D. ambrosioides*

apresentam atividade biológica relevante, particularmente devido à presença de compostos como α-terpineno e ascaridol (Bezerra *et al*., 2019).

Entre os flavonoides presentes na espécie, a naringina tem despertado interesse em razão do seu potencial biológico. Estudos demonstram que esse flavonoide pode interferir em mecanismos relacionados à resistência bacteriana e à virulência microbiana, contribuindo para a modulação da atividade antimicrobiana (Gohari; Khoei; Sarveahrabi, 2023). Outrossim, fitocompostos podem atuar como moduladores da resistência bacteriana e potencializadores da atividade de antibióticos, inclusive por mecanismos que envolvem a inibição de sistemas de efluxo (Tegos *et al*., 2002; Coutinho *et al*., 2008).

2.5.2 *Secondatia floribunda*

Secondatia floribunda A. DC., conhecida popularmente como cipó-de-rama ou catuaba-de-rama, pertence à família Apocynaceae e apresenta reconhecida relevância etnofarmacológica. Espécie endêmica do Brasil, ocorre principalmente em áreas de Caatinga e Cerrado, incluindo a Chapada do Araripe, sendo amplamente empregada na medicina popular para o tratamento de fraqueza, reumatismo, complicações nervosas, condições inflamatórias e como afrodisisíaco, utilizando-se principalmente as cascas, entrecascas, raízes e o látex (Coutinho; Louzada, 2023; Ribeiro, 2018).

Estudos fitoquímicos realizados com *S. floribunda* demonstraram que a espécie apresenta composição rica em compostos fenólicos e flavonoides, cujos extratos exibem atividade antibacteriana, capacidade antioxidante e efeito modulador sobre aminoglicosídeos frente a bactérias resistentes. Esses resultados reforçam o potencial farmacológico da espécie e evidenciam sua relevância como fonte promissora de compostos bioativos para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas (Ribeiro, 2018; Ribeiro *et al*., 2020).

2.5.3 *Cynophalla flexuosa*

Cynophalla flexuosa (L.) J. Presl, popularmente conhecida como feijão-bravo ou uva-do-mato, pertence à família Capparaceae e apresenta reconhecida importância para as comunidades do semiárido brasileiro. A espécie é utilizada na medicina popular e na etnoveterinária, além de possuir relevante valor forrageiro, especialmente durante os períodos de estiagem. Em estudo realizado em comunidades rurais do semiárido paraibano, *C. flexuosa* apresentou o maior valor de uso entre as plantas empregadas no tratamento de animais, demonstrando sua expressiva importância cultural e terapêutica regional (Silva *et al*., 2018; Salazar *et al*., 2022).

Estudos fitoquímicos demonstraram que *C. flexuosa* apresenta glucosinolatos, compostos fenólicos, triterpenoides e diferentes derivados de quercetina e kaempferol. Além do que extratos da espécie apresentaram atividade antioxidante e capacidade de inibir alterações morfológicas relacionadas à virulência de espécies de *Candida*. Entretanto, a atividade antifúngica direta foi considerada pouco relevante, e a associação com fluconazol produziu efeito antagônico. Esses achados evidenciam o potencial bioativo da espécie e reforçam a necessidade de estudos adicionais sobre suas possíveis aplicações farmacológicas (Salazar *et al*., 2022).

2.5.4 *Myracrodruon urundeuva*

Myracrodruon urundeuva Allemão, popularmente conhecida como aroeira-do-sertão ou simplesmente aroeira, apresenta elevada importância etnobotânica para comunidades do semiárido brasileiro. Na medicina tradicional, a espécie é empregada principalmente no tratamento de inflamações, ferimentos, tosse e outras enfermidades, sendo suas cascas utilizadas no preparo de chás, xaropes e formulações de uso tópico (Lavôr; Lavor; Santos, 2021).

Estudos fitoquímicos demonstram que *M. urundeuva* apresenta taninos, flavonoides, chalconas e outros compostos fenólicos, associados às atividades antioxidante, anti-inflamatória, cicatrizante e antimicrobiana observadas em seus extratos (Machado; Oliveira, 2014; Paulino *et al*., 2020). A diversidade desses metabólitos, aliada à capacidade de diferentes fitocompostos vegetais de atuar sobre múltiplos alvos celulares, reforça o interesse na investigação da espécie como fonte de compostos bioativos e de possíveis adjuvantes de antimicrobianos convencionais no enfrentamento da resistência bacteriana (Wink, 2015; Sousa *et al*., 2021).

2.6 COMPOSTOS FENÓLICOS E FLAVONOIDES COMO MODULADORES DA RESISTÊNCIA BACTERIANA

Os compostos fenólicos constituem uma das principais classes de metabólitos secundários vegetais associados à atividade antimicrobiana (Wink, 2015). Entre esses compostos, os flavonoides destacam-se pela ampla diversidade estrutural e pelos múltiplos mecanismos de ação antimicrobiana, incluindo alterações na permeabilidade da membrana bacteriana, interferência em sistemas de efluxo e modulação da resistência microbiana (Cushnie; Lamb, 2011; Coutinho *et al*., 2008).

Flavonoides podem atuar sobre a integridade da membrana bacteriana, promovendo alterações de permeabilidade capazes de facilitar a entrada de antimicrobianos (Cushnie; Lamb, 2011). Ainda mais, determinados flavonoides apresentam atividade inibitória sobre bombas de efluxo bacterianas (Tegos *et al*., 2002; Coutinho *et al*., 2008).

Flavonoides como quercetina e naringina apresentam relevante potencial biológico associado à modulação da resistência bacteriana, podendo atuar sobre diferentes mecanismos celulares microbianos, incluindo alterações na integridade da membrana bacteriana, interferência em bombas de efluxo bacterianas e modulação da permeabilidade celular (Cushnie; Lamb, 2011; Coutinho *et al*., 2008; Gohari; Khoei; Sarveahrabi, 2023). Além de tudo, compostos fenólicos e taninos condensados podem interagir com proteínas de superfície e enzimas extracelulares bacterianas, interferindo em processos de adesão bacteriana e na formação de biofilmes (Cowan, 1999; Andrade *et al*., 2019).

A atuação combinada desses metabólitos pode contribuir para a potencialização da atividade de antibióticos convencionais e a modulação da resistência antimicrobiana, reforçando o interesse científico na investigação fitoquímica de plantas medicinais como fontes promissoras de compostos bioativos e adjuvantes terapêuticos (Coutinho *et al*., 2008; Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Newman; Cragg, 2020).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL E OBTENÇÃO DO MATERIAL VEGETAL

Trata-se de um estudo experimental de abordagem quantitativa destinado à avaliação da atividade antibacteriana direta e da atividade moduladora de extratos etanólicos obtidos de espécies vegetais brasileiras frente a cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*.

As espécies vegetais utilizadas no estudo foram selecionadas com base em evidências da literatura referentes à sua relevância etnofarmacológica, composição fitoquímica e potencial biológico (Sá *et al*., 2016; Ribeiro, 2018; Silva *et al*., 2018; (Lavôr; Lavor; Santos, 2021). Foram investigadas as espécies *Dysphania ambrosioides*, *Secondatia floribunda*, *Cynophalla flexuosa* e *Myracrodruon urundeuva*.

O material botânico foi coletado em municípios do estado do Ceará, Brasil, respeitando-se os períodos sazonais de disponibilidade vegetal. Após a coleta, as amostras foram submetidas aos processos de limpeza, secagem e trituração, obtendo-se o material vegetal pulverizado destinado à obtenção dos extratos etanólicos.

A obtenção dos extratos etanólicos foi realizada por maceração, utilizando-se etanol como solvente extrator, conforme metodologia descrita por Simões *et al*. (2017). Após o período de extração, as soluções foram filtradas e concentradas sob pressão reduzida em evaporador rotativo acoplado a banho aquecido, com temperatura controlada entre 40 e 48 °C (Matos, 1997). Em seguida, os extratos concentrados foram submetidos à secagem complementar em banho-maria (≈40 °C), visando à remoção de resíduos remanescentes do solvente (Brasileiro *et al*., 2006). Após a obtenção dos extratos

etanólicos brutos secos, estes foram acondicionados em frascos devidamente esterilizados, identificados e mantidos ao abrigo da luz e da umidade até sua utilização nos ensaios microbiológicos.

Para padronizar a identificação dos extratos empregados nos ensaios microbiológicos e fitoquímicos, adotou-se a nomenclatura P1 a P5, correspondendo, respectivamente, aos extratos etanólicos de vagens de *Cynophalla flexuosa* (P1), folhas de *Cynophalla flexuosa* (P2), folhas de *Secondatia floribunda* (P3), folhas de *Dysphania ambrosioides* (P4) e casca de *Myracrodruon urundeuva* (P5), conforme apresentado no Quadro 1.

Quadro 1 – Identificação dos extratos etanólicos utilizados nos experimentos

Sigla	**Extrato etanólico**
P1	Vagens de *Cynophalla flexuosa* (L.) J. Presl (feijão-bravo)
P2	Folhas de *Cynophalla flexuosa* (L.) J. Presl (feijão-bravo)
P3	Folhas de *Secondatia floribunda* A.DC. (cipó-de-rama/catuaba-de-rama)
P4	Folhas de *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants (mastruz)
P5	Casca de *Myracrodruon urundeuva* Allemão (aroeira)

Fonte: Autores.

3.2 MICRORGANISMOS E PREPARO DO INÓCULO BACTERIANO

Foram utilizadas cepas multirresistentes de *A. baumannii* provenientes de coleção microbiológica laboratorial. As cepas avaliadas corresponderam aos isolados *A. baumannii* 199, 280, 285, 288, 301, 307, 309, 314 e 324.

As bactérias foram semeadas em meio Brain Heart Infusion Agar (BHI Agar) aproximadamente 24 horas antes da realização dos experimentos microbiológicos. Em seguida, colônias bacterianas isoladas foram transferidas para solução salina estéril a 0,9%, sendo o inóculo ajustado ao padrão 0,5 da escala de McFarland, conforme as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015).

3.3 ANTIBIÓTICOS E PREPARO DAS SOLUÇÕES

Os antibióticos empregados nos ensaios microbiológicos foram obtidos comercialmente e incluíram ampicilina, gentamicina e norfloxacina. A ampicilina foi utilizada como representante das aminopenicilinas, a gentamicina como membro da classe dos aminoglicosídeos e a norfloxacina como integrante da classe das fluoroquinolonas.

Para o preparo das soluções experimentais, 10 mg de cada antibiótico foram inicialmente solubilizados em 500 µL de dimetilsulfóxido (DMSO), sendo posteriormente adicionados 9.265 µL de água destilada estéril, obtendo-se concentração final de 1024 µg/mL.

3.4 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA

A concentração inibitória mínima (CIM) dos extratos vegetais e dos antibióticos foi determinada pela técnica de microdiluição em caldo, conforme as recomendações do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2015).

A atividade moduladora foi avaliada pela associação entre concentrações subinibitórias dos extratos vegetais e os antibióticos utilizados, com o objetivo de investigar a capacidade dos extratos de modular a atividade antimicrobiana frente às cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* (Coutinho *et al*., 2008).

Os ensaios microbiológicos foram conduzidos em placas de microdiluição contendo meio de cultura apropriado, suspensões bacterianas padronizadas e diluições seriadas dos extratos vegetais e antibióticos avaliados.

A leitura dos resultados microbiológicos foi realizada utilizando resazurina como indicador colorimétrico de viabilidade celular bacteriana, permitindo identificação visual do crescimento microbiano por alteração cromática do meio de cultura (Palomino *et al*., 2002).

3.5 CARACTERIZAÇÃO FITOQUÍMICA POR HPLC-DAD

A caracterização fitoquímica dos extratos etanólicos foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada a detector por arranjo de diodos (HPLC-DAD), para identificação e quantificação de compostos fenólicos e flavonoides presentes nas espécies vegetais investigadas. Os compostos foram identificados por comparação dos tempos de retenção e dos espectros de absorção na região do ultravioleta-visível (UV-Vis) com padrões analíticos de referência, empregando metodologia validada conforme os parâmetros descritos por Ribani et al. (2004), fundamentada nos princípios da cromatografia líquida de alta eficiência descritos por Skoog, Holler e Crouch (2009).

As análises cromatográficas foram realizadas em sistema HPLC Agilent 1260 (Agilent Technologies, Alemanha), equipado com detector por arranjo de diodos (DAD) e coluna cromatográfica C18 (250 × 4,6 mm; 5 μm), utilizando eluição em gradiente. A quantificação foi realizada pelo método do padrão externo, sendo a identificação dos compostos confirmada pela comparação dos tempos de retenção e dos espectros de absorção com padrões analíticos de referência.

3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os experimentos microbiológicos foram realizados em triplicata, sendo os resultados expressos em valores de concentração inibitória mínima (CIM). Os dados obtidos foram submetidos à análise descritiva e comparativa, considerando-se as variações observadas na atividade antibacteriana direta e

na atividade moduladora dos extratos vegetais frente às cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*.

4 RESULTADOS

4.1 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE BACTERIANA DIRETA PELA REDUÇÃO DA CIM

A atividade antibacteriana direta dos extratos etanólicos de *Cynophalla flexuosa* (folhas e vagens), *Secondatia floribunda, Dysphania ambrosioides e Myracrodruon urundeuva* foi avaliada frente a cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii* por meio da determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM).

Os resultados demonstraram que todos os extratos vegetais apresentaram valores de CIM ≥ 1024 µg/mL para as cepas bacterianas avaliadas, indicando ausência de atividade antibacteriana direta nas condições experimentais empregadas.

Entre os antibióticos utilizados como controles experimentais, a gentamicina apresentou a maior atividade antibacteriana, com valores de CIM variando entre 2 e 32 µg/mL. A norfloxacina apresentou elevado perfil de resistência para a maioria das cepas avaliadas, exibindo valores de CIM ≥ 1024 µg/mL para os isolados *A. baumannii* 199, 280, 285, 288, 301, 307 e 314, enquanto as cepas 309 e 324 apresentaram CIM de 512 µg/mL. A ampicilina, por sua vez, apresentou valores de CIM ≥ 1024 µg/mL para todas as cepas analisadas, evidenciando resistência generalizada a esse antibiótico.

A Tabela 1 apresenta os valores de CIM obtidos para os extratos vegetais e antibióticos frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* avaliadas.

Tabela 1 — Concentração inibitória mínima (CIM, µg/mL) de extratos vegetais e antibióticos frente a cepas de Acinetobacter baumannii.

	CIMs µg / mL							
Cepas bacterianas	*Cynophalla flexuosa* (vargem)	*Cynophalla flexuosa* (folha) Feijão-bravo	*Secondatia floribunda* (cipó-de-rama)	*Dysphania ambrosioides* (mastruz)	*Myracrodruon urundeuva* (aroeira)	Norfloxacina	Gentamicina	Ampicilina
A. baumannii 199	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	32 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 280	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	16 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 285	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	32 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 288	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	16 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 301	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	16 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 307	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	32 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 309	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	512 µg/mL	16 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 314	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	16 µg/mL	≥1024 µg/mL
A. baumannii 324	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	≥1024 µg/mL	512 µg/mL	2 µg/mL	≥1024 µg/mL

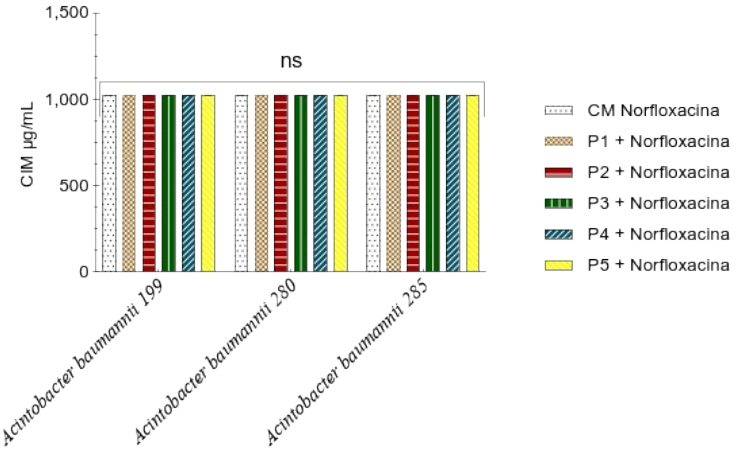
Fonte: Autores.

4.2 AVALIAÇÃO DA POTENCIALIZAÇÃO DE ANTIBIÓTICOS ASSOCIADOS A DIFERENTES EXTRATOS ETANÓLICOS

Os ensaios de modulação antibiótica evidenciaram que a associação entre os extratos etanólicos e os antibióticos promoveu alterações nos valores da concentração inibitória mínima (CIM), cuja magnitude variou de acordo com o antibiótico empregado e a cepa de *A.baumannii avaliada.*

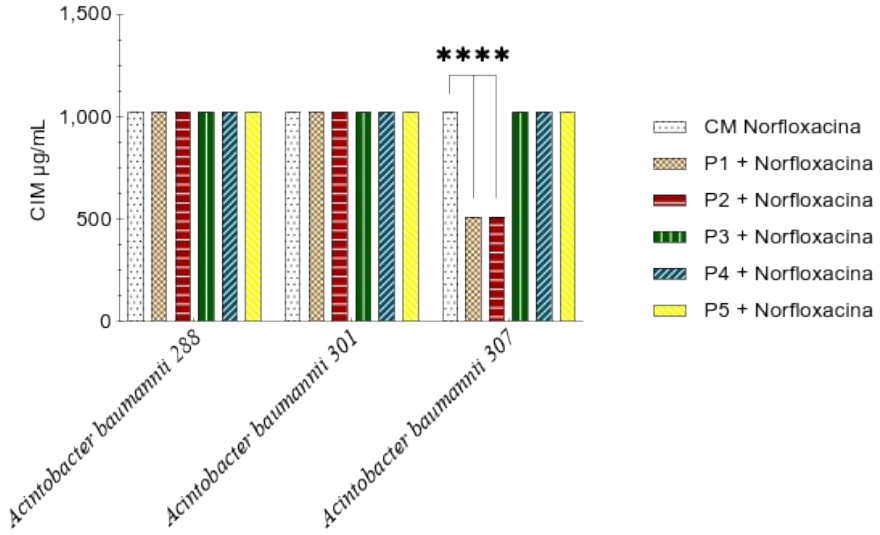
Nos ensaios realizados com a norfloxacina, observou-se atividade moduladora em diferentes combinações entre os extratos etanólicos e as cepas de *A. baumannii*. Entretanto, a intensidade desse efeito variou entre os isolados avaliados, evidenciando comportamento dependente da cepa bacteriana. Os resultados encontram-se apresentados nos Gráficos 1, 2 e 3, organizados de acordo com os grupos de cepas bacterianas (199, 280 e 285; 288, 301 e 307; 309, 314 e 324).

Gráfico *1* - Atividade potencializadora – Norfloxacina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 199, 280 e 285.



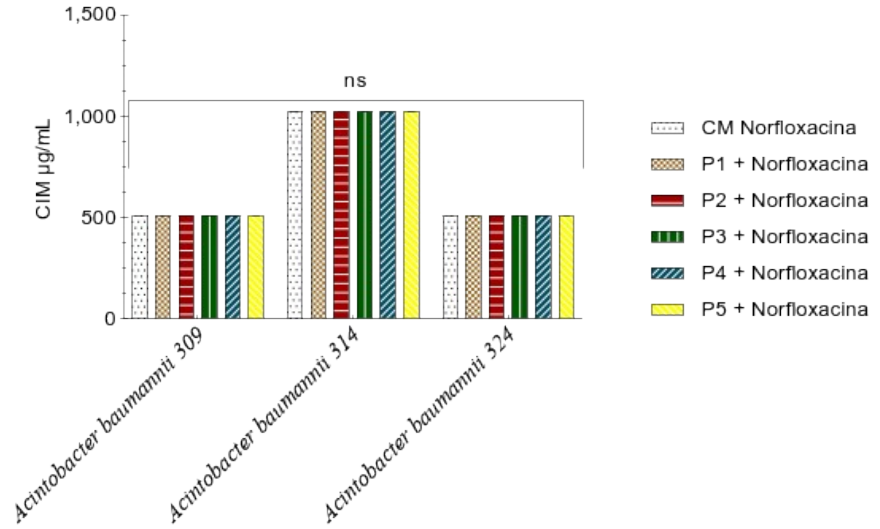
Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de norfloxacina e associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (199, 280 e 285). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Gráfico *2* - Atividade potencializadora – Norfloxacina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 288, 301 e 307.



Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de norfloxacina associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (288, 301 e 307). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Gráfico *3* - Atividade potencializadora – Norfloxacina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 309, 314 e 324.

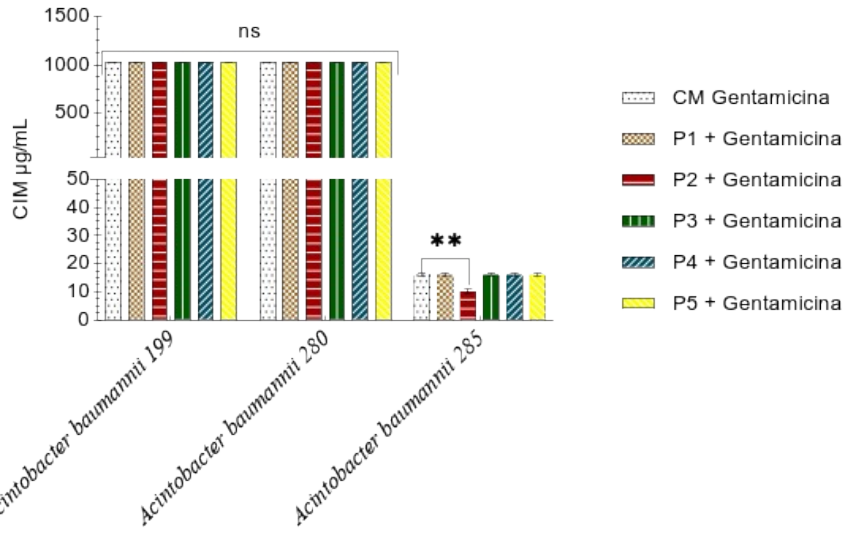


Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de norfloxacina associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (309, 314 e 324). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Entre os antibióticos avaliados, a gentamicina apresentou o efeito modulador mais pronunciado quando associada aos extratos etanólicos. Em diferentes combinações experimentais, foram observadas reduções da concentração inibitória mínima (CIM), indicando potencialização da atividade

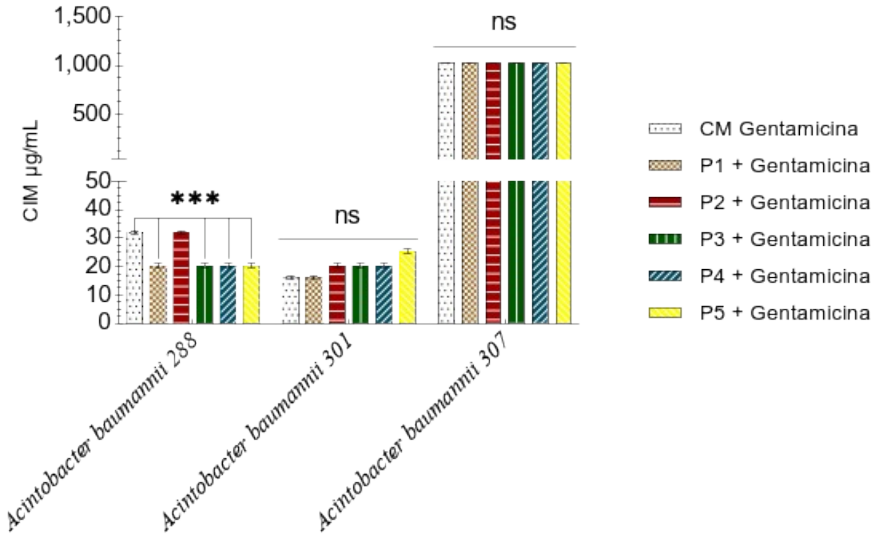
antibacteriana frente às cepas multirresistentes de *A. baumannii*. Destacam-se reduções da CIM de 32 para 20 µg/mL e de 16 para 8 µg/mL em determinadas cepas bacterianas. Os resultados referentes à modulação da gentamicina encontram-se apresentados nos Gráficos 4, 5 e 6, organizados conforme os mesmos grupos de cepas bacterianas.

Gráfico *4* - Atividade potencializadora – Gentamicina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 199, 280 e 285.



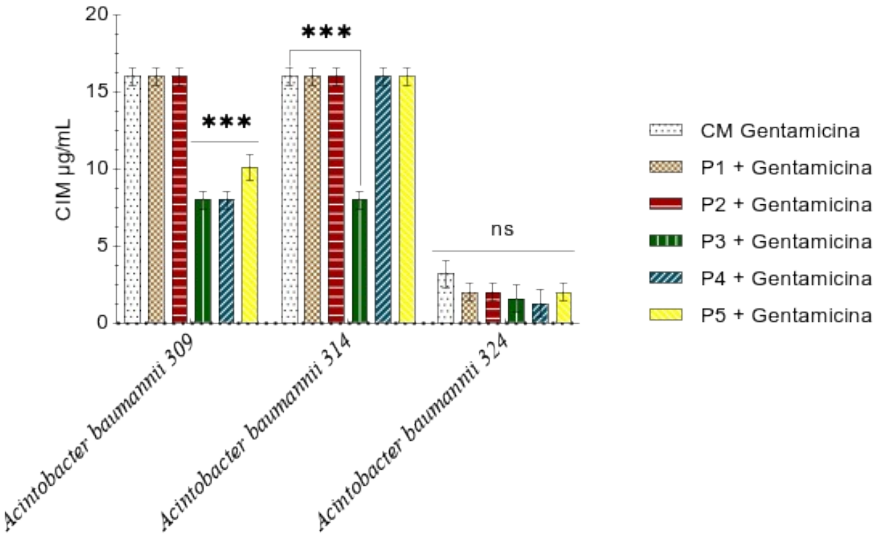
Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de gentamicina e associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (199, 280 e 285). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Gráfico *5* - Atividade potencializadora – Gentamicina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 288, 301 e 307.



Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de gentamicina e associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (288, 301 e 307). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Gráfico *6* - Atividade potencializadora – Gentamicina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 309, 314 e 324.

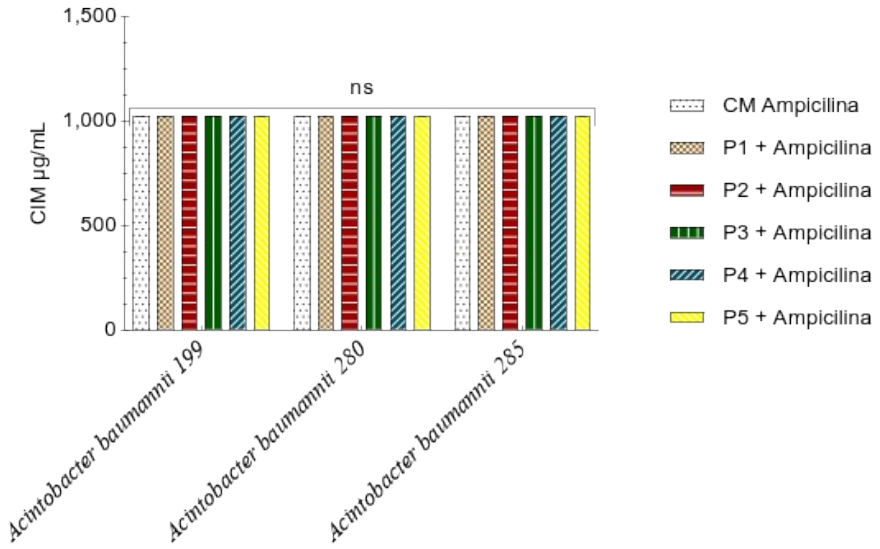


Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de gentamicina e associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (309, 314 e 324). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

A associação entre os extratos etanólicos e a ampicilina não promoveu alterações estatisticamente significativas nos valores da concentração inibitória mínima (CIM) frente às cepas de *A. baumannii* avaliadas. De modo geral, os valores permaneceram semelhantes aos observados para a

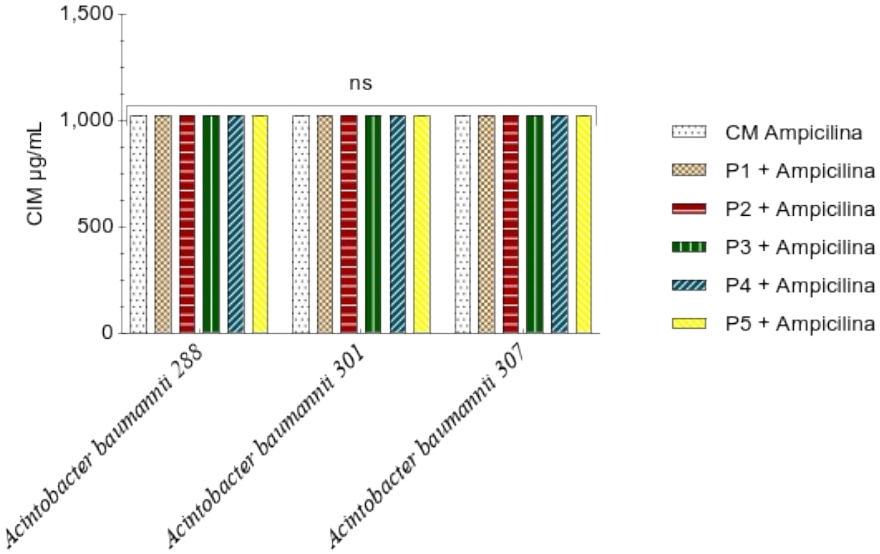
ampicilina isolada, indicando ausência de efeito modulador significativo nas condições experimentais empregadas. Os resultados encontram-se apresentados nos Gráficos 7, 8 e 9, organizados conforme os grupos de cepas bacterianas previamente descritos.

Gráfico *7* - Atividade potencializadora – Ampicilina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 199, 280 e 285.



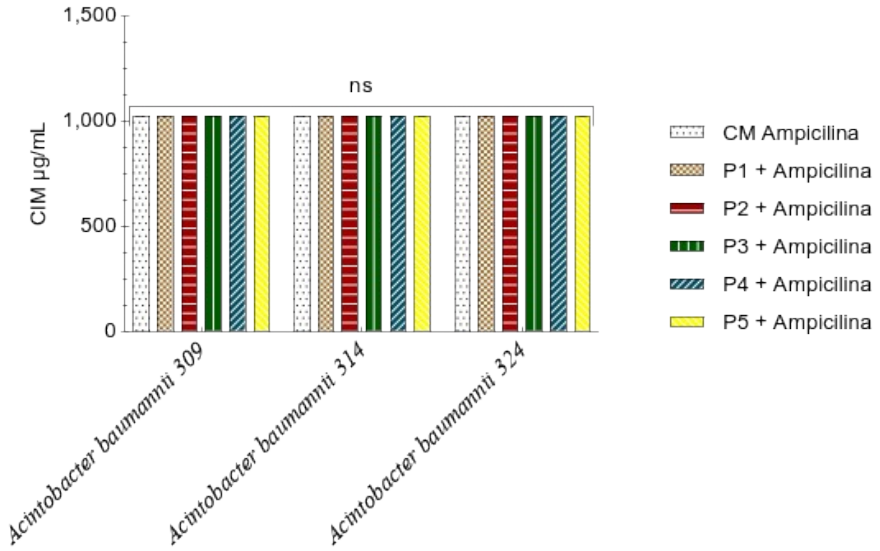
Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de ampicilina associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumanii* (199, 280 e 285). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Gráfico *8* - Atividade potencializadora – Ampicilina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de *Acinetobacter baumannii* 288, 301 e 307.



Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de ampicilina associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumanii* (288, 301 e 307). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

Gráfico *9* - Atividade potencializadora – Ampicilina/Extrato Etanólico (P1-P5) frente às cepas de Acinetobacter baumannii 309, 314 e 324.



Legenda: Avaliação da atividade potencializadora antibiótica de ampicilina associado com extratos etanólicos (P1-P5), frente a cepas de *Acinetobacter baumannii* (309, 314 e 324). Os dados são apresentados como média de três experimentos independentes (n = 3) ± erro padrão da média (SEM). A significância estatística foi determinada por Two-way ANOVA.
Fonte: Autores.

De maneira geral, os resultados demonstraram que a atividade moduladora dos extratos etanólicos foi dependente do antibiótico empregado e da cepa bacteriana avaliada. A gentamicina apresentou os efeitos moduladores mais pronunciados, enquanto a norfloxacina exibiu atividade moduladora em combinações específicas. Em contrapartida, não foram observadas alterações estatisticamente significativas na associação entre a ampicilina e os extratos etanólicos, nas condições experimentais deste estudo.

4.3 ANÁLISE FITOQUÍMICA POR HPLC-DAD

A caracterização fitoquímica dos extratos etanólicos foi realizada por cromatografia líquida de alta eficiência acoplada ao detector de arranjo de diodos (HPLC-DAD), permitindo a identificação e quantificação de compostos fenólicos e flavonoides presentes nas espécies vegetais investigadas. Os cromatogramas obtidos evidenciaram diferenças qualitativas e quantitativas entre os perfis fitoquímicos dos extratos avaliados, refletindo a diversidade metabólica das espécies analisadas. Entre os padrões analíticos identificados destacaram-se catequina, ácido cafeico, ácido *p*-cumárico, ácido ferúlico, rutina, naringina, fisetina, morina, ácido cinâmico, naringenina, hesperetina, apigenina, diosmetina, 7-hidroxiflavona, flavona e 3-hidroxiflavona.

A análise cromatográfica revelou perfis fitoquímicos distintos entre as espécies avaliadas. O extrato etanólico de *Myracrodruon urundeuva* apresentou maior abundância de catequina, naringina,

fisetina, morina e 7-hidroxiflavona. Em *Secondatia floribunda*, observaram-se maiores concentrações de catequina, rutina, fisetina, ácido cinâmico, apigenina e 7-hidroxiflavona. Os extratos foliares de *Cynophalla flexuosa* caracterizaram-se pela predominância de catequina, rutina, ácido cinâmico e diosmetina, enquanto os extratos obtidos das vagens apresentaram maiores concentrações de rutina, naringina, morina e ácido cinâmico.

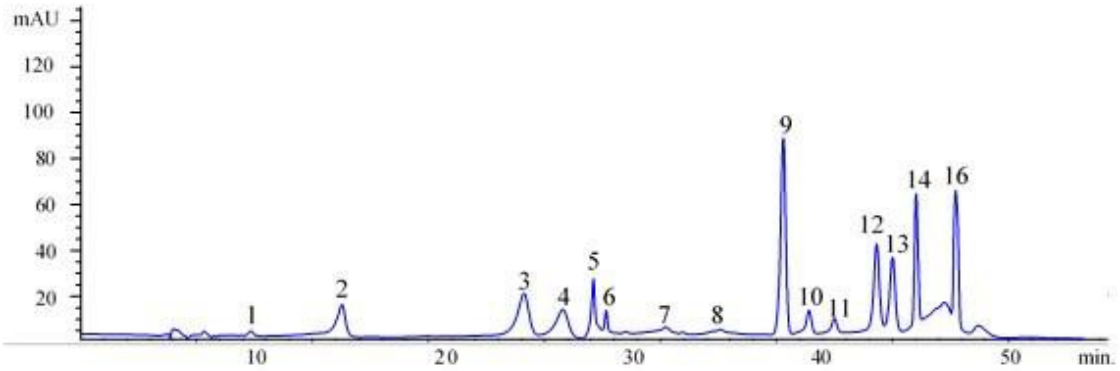
Entre as espécies investigadas, o extrato etanólico de *Dysphania ambrosioides* destacou-se pelo elevado teor de naringina (34,1211 mg/g), correspondente ao maior valor observado entre os metabólitos quantificados. Além da naringina, foram identificados outros compostos fenólicos e flavonoides de reconhecida relevância biológica, evidenciando a riqueza fitoquímica dessa espécie e justificando seu destaque na discussão dos possíveis efeitos biológicos observados neste estudo.

As siglas utilizadas nos cromatogramas e nas tabelas correspondem aos extratos etanólicos analisados, sendo: EEFM (Extrato Etanólico da Folha de *Dysphania ambrosioides*), EEFCR (Extrato Etanólico da Folha de *Secondatia floribunda*), EEVFB (Extrato Etanólico da Vagem de *Cynophalla flexuosa*), EEFFB (Extrato Etanólico da Folha de *Cynophalla flexuosa*) e EECA (Extrato Etanólico da Casca de *Myracrodruon urundeuva*).

Os perfis cromatográficos dos extratos etanólicos de *Myracrodruon urundeuva*, *Secondatia floribunda*, *Cynophalla flexuosa* (folhas e vagens) e *Dysphania ambrosioides* encontram-se apresentados nos Gráficos 10, 11, 12, 13 e 14, respectivamente. Os cromatogramas evidenciam os diferentes perfis fitoquímicos das espécies investigadas, permitindo a visualização dos compostos identificados, de seus respectivos tempos de retenção (tR) e dos padrões cromatográficos característicos de cada extrato.

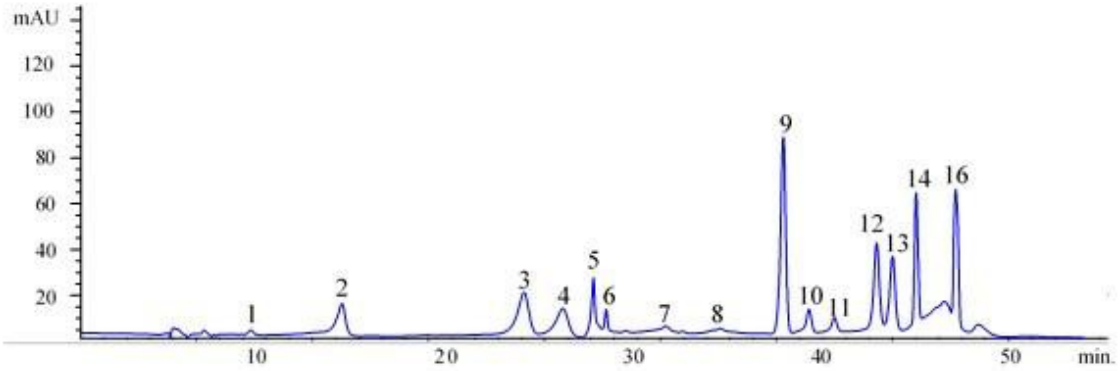
A separação cromatográfica permitiu a identificação de diferentes classes de compostos fenólicos, flavonoides e flavonas, bem como a quantificação dos metabólitos de interesse por comparação com padrões analíticos previamente estabelecidos. Os coeficientes de determinação (r^2) obtidos demonstraram adequada linearidade das curvas analíticas, conferindo confiabilidade ao método empregado para a identificação e quantificação dos compostos presentes nos extratos etanólicos.

Gráfico 10 - Extrato Etanólico da *Myracrodruon urundeuva* - Casca da Aroeira – EECA



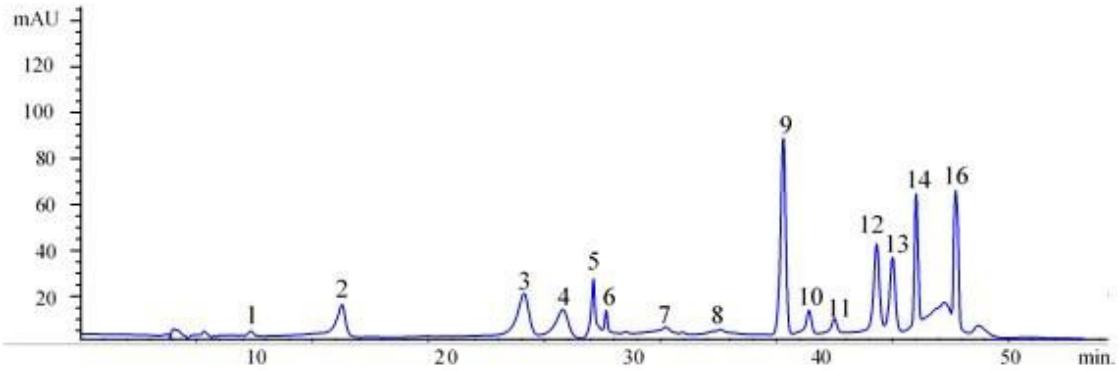
Legenda: Perfil HPLC dos padrões de ácidos fenólicos e flavonoides. Catequina (tR = 9,2 min, pico 1), ácido cafeico (tR= 14,1 min, pico 2), ácido *p*-cumárico (tR = 24,0 min, pico 3), ácido ferúlico (tR = 26,0 min, pico 4), rutina (tR = 27,8 min, pico 5), naringina (tR = 28,5 min, pico 6), fisetina (tR = 31,7 min, pico 7), morina (tR = 34,5 min, pico 8), ácido cinâmico (tR = 38,1 min, pico 9), naringinina (tR = 39,5 min, pico 10), hesperetina (tR = 40,9 min, pico 11), apigenina (tR = 43,2 min, pico 12), diosmetina (tR = 44,0 min, pico 13), 7-hidroxiflavona (tR = 45,3 min, pico 14), flavona (tR = 47,5 min, pico 15) e 3-hidroxiflavona (tR = 48,9 min, pico 16). Curva de calibração para catequina: y = 72,998x + 1585,5 (r2 = 0,9284), ácido cafeico: y = 265x + 34,986 (r2 = 0,9982), ácido *p*-cumárico: y = 733,64x + 87,221 (r2 = 0,9988), ácido ferúlico: y = 375,07x + 72,485 (r2 = 0,9998), rutina : y = 56,566x +107,84 (r2 = 0,9993), naringina : y = 3,7411x – 0,5189 (r2 = 0,9979), fisetina: y = 107,04x + 144,51 (r2 = 0,9999), morina : y = 72,999x – 186,59 (r2 = 0,9843), ácido cinâmico : y = 269,32x + 180,99 (r2 = 0,9992), naringinina: y = 157,54x – 41,701 (r2 = 0,9997), hesperetina: y = 112,99x + 21,691 (r2 = 0,9973), apigenina : y = 107,54x + 228,78 (r2 = 0,9894), diosmetina : y = 143,78x + 13,959 (r2 = 0,9985), 7-hidroxiflavona : y = 185,55x + 106,5 (r2 = 0,9993), flavona: y = 225,93x + 355,4 (r2 = 0,9999) e 3-hidroxiflavona : y = 102,44x + 993,57 (r2 = 0,9697).
Fonte: Autores.

Gráfico 11 - Extrato Etanólico da *Secondatia floribunda* A.DC - Folhas de Cipó de Rama - EEFCR



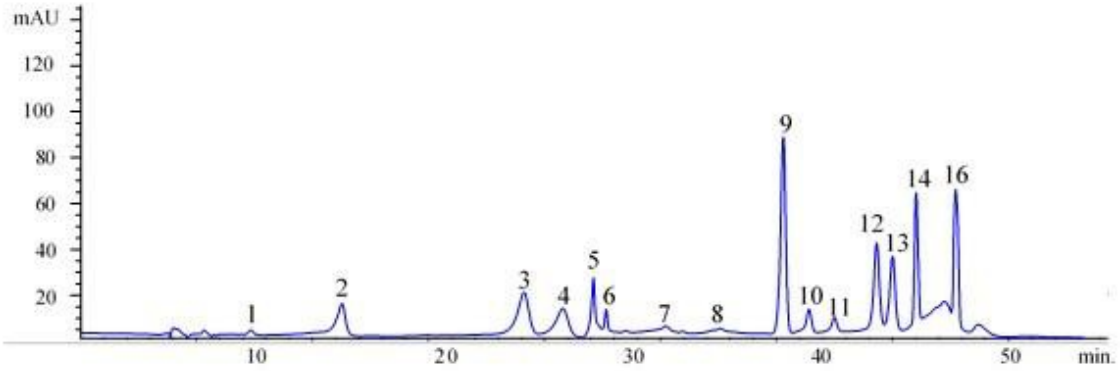
Legenda: Perfil HPLC dos padrões de ácidos fenólicos e flavonoides. Catequina (tR = 9,2 min, pico 1), ácido cafeico (tR= 14,1 min, pico 2), ácido *p*-cumárico (tR = 24,0 min, pico 3), ácido ferúlico (tR = 26,0 min, pico 4), rutina (tR = 27,8 min, pico 5), naringina (tR = 28,5 min, pico 6), fisetina (tR = 31,7 min, pico 7), morina (tR = 34,5 min, pico 8), ácido cinâmico (tR = 38,1 min, pico 9), naringinina (tR = 39,5 min, pico 10), hesperetina (tR = 40,9 min, pico 11), apigenina (tR = 43,2 min, pico 12), diosmetina (tR = 44,0 min, pico 13), 7-hidroxiflavona (tR = 45,3 min, pico 14), flavona (tR = 47,5 min, pico 15) e 3-hidroxiflavona (tR = 48,9 min, pico 16). Curva de calibração para catequina: y = 72,998x + 1585,5 (r2 = 0,9284), ácido cafeico: y = 265x + 34,986 (r2 = 0,9982), ácido *p*-cumárico: y = 733,64x + 87,221 (r2 = 0,9988), ácido ferúlico: y = 375,07x + 72,485 (r2 = 0,9998), rutina : y = 56,566x +107,84 (r2 = 0,9993), naringina : y = 3,7411x – 0,5189 (r2 = 0,9979), fisetina: y = 107,04x + 144,51 (r2 = 0,9999), morina : y = 72,999x – 186,59 (r2 = 0,9843), ácido cinâmico : y = 269,32x + 180,99 (r2 = 0,9992), naringinina: y = 157,54x – 41,701 (r2 = 0,9997), hesperetina: y = 112,99x + 21,691 (r2 = 0,9973), apigenina : y = 107,54x + 228,78 (r2 = 0,9894), diosmetina : y = 143,78x + 13,959 (r2 = 0,9985), 7-hidroxiflavona : y = 185,55x + 106,5 (r2 = 0,9993), flavona: y = 225,93x + 355,4 (r2 = 0,9999) e 3-hidroxiflavona : y = 102,44x + 993,57 (r2 = 0,9697).
Fonte: Autores.

Gráfico 12 - Extrato Etanólico de *Cynophalla flexuosa* (L.) J. Presl – Folhas de Feijão Bravo - EEFFB



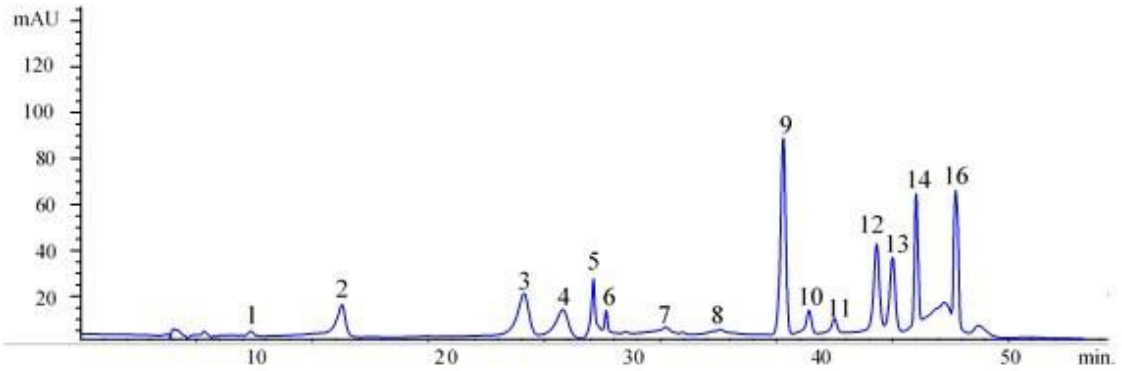
Legenda: Perfil HPLC dos padrões de ácidos fenólicos e flavonoides. Catequina (tR = 9,2 min, pico 1), ácido cafeico (tR= 14,1 min, pico 2), ácido p-cumárico (tR = 24,0 min, pico 3), ácido ferúlico (tR = 26,0 min, pico 4), rutina (tR = 27,8 min, pico 5), naringina (tR = 28,5 min, pico 6), fisetina (tR = 31,7 min, pico 7), morina (tR = 34,5 min, pico 8), ácido cinâmico (tR = 38,1 min, pico 9), naringinina (tR = 39,5 min, pico 10), hesperetina (tR = 40,9 min, pico 11), apigenina (tR = 43,2 min, pico 12), diosmetina (tR = 44,0 min, pico 13), 7-hidroxiflavona (tR = 45,3 min, pico 14), flavona (tR = 47,5 min, pico 15) e 3-hidroxiflavona (tR = 48,9 min, pico 16). Curva de calibração para catequina: y = 72,998x + 1585,5 (r2 = 0,9284), ácido cafeico: y = 265x + 34,986 (r2 = 0,9982), ácido p-cumárico: y = 733,64x + 87,221 (r2 = 0,9988), ácido ferúlico: y = 375,07x + 72,485 (r2 = 0,9998), rutina : y = 56,566x +107,84 (r2 = 0,9993), naringina : y = 3,7411x – 0,5189 (r2 = 0,9979), fisetina: y = 107,04x + 144,51 (r2 = 0,9999), morina : y = 72,999x – 186,59 (r2 = 0,9843), ácido cinâmico : y = 269,32x + 180,99 (r2 = 0,9992), naringinina: y = 157,54x – 41,701 (r2 = 0,9997), hesperetina: y = 112,99x + 21,691 (r2 = 0,9973), apigenina : y = 107,54x + 228,78 (r2 = 0,9894), diosmetina : y = 143,78x + 13,959 (r2 = 0,9985), 7-hidroxiflavona : y = 185,55x + 106,5 (r2 = 0,9993), flavona: y = 225,93x + 355,4 (r2 = 0,9999) e 3-hidroxiflavona : y = 102,44x + 993,57 (r2 = 0,9697).
Fonte: Autores.

Gráfico 13 - Extrato Etanólico da *Cynophalla flexuosa (*L.) J. Presl - Vagens de Feijão Bravo - EEVFB



Legenda: Perfil HPLC dos padrões de ácidos fenólicos e flavonoides. Catequina (tR = 9,2 min, pico 1), ácido cafeico (tR= 14,1 min, pico 2), ácido p-cumárico (tR = 24,0 min, pico 3), ácido ferúlico (tR = 26,0 min, pico 4), rutina (tR = 27,8 min, pico 5), naringina (tR = 28,5 min, pico 6), fisetina (tR = 31,7 min, pico 7), morina (tR = 34,5 min, pico 8), ácido cinâmico (tR = 38,1 min, pico 9), naringinina (tR = 39,5 min, pico 10), hesperetina (tR = 40,9 min, pico 11), apigenina (tR = 43,2 min, pico 12), diosmetina (tR = 44,0 min, pico 13), 7-hidroxiflavona (tR = 45,3 min, pico 14), flavona (tR = 47,5 min, pico 15) e 3-hidroxiflavona (tR = 48,9 min, pico 16). Curva de calibração para catequina: y = 72,998x + 1585,5 (r2 = 0,9284), ácido cafeico: y = 265x + 34,986 (r2 = 0,9982), ácido p-cumárico: y = 733,64x + 87,221 (r2 = 0,9988), ácido ferúlico: y = 375,07x + 72,485 (r2 = 0,9998), rutina : y = 56,566x +107,84 (r2 = 0,9993), naringina : y = 3,7411x – 0,5189 (r2 = 0,9979), fisetina: y = 107,04x + 144,51 (r2 = 0,9999), morina : y = 72,999x – 186,59 (r2 = 0,9843), ácido cinâmico : y = 269,32x + 180,99 (r2 = 0,9992), naringinina: y = 157,54x – 41,701 (r2 = 0,9997), hesperetina: y = 112,99x + 21,691 (r2 = 0,9973), apigenina : y = 107,54x + 228,78 (r2 = 0,9894), diosmetina : y = 143,78x + 13,959 (r2 = 0,9985), 7-hidroxiflavona : y = 185,55x + 106,5 (r2 = 0,9993), flavona: y = 225,93x + 355,4 (r2 = 0,9999) e 3-hidroxiflavona : y = 102,44x + 993,57 (r2 = 0,9697).
Fonte: Autores.

Gráfico 14 - Extrato Etanólico da *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants - Folhas de Mastruz - EEFM



Legenda: Perfil HPLC dos padrões de ácidos fenólicos e flavonoides. Catequina (tR = 9,2 min, pico 1), ácido cafeico (tR= 14,1 min, pico 2), ácido p-cumárico (tR = 24,0 min, pico 3), ácido ferúlico (tR = 26,0 min, pico 4), rutina (tR = 27,8 min, pico 5), naringina (tR = 28,5 min, pico 6), fisetina (tR = 31,7 min, pico 7), morina (tR = 34,5 min, pico 8), ácido cinâmico (tR = 38,1 min, pico 9), naringinina (tR = 39,5 min, pico 10), hesperetina (tR = 40,9 min, pico 11), apigenina (tR = 43,2 min, pico 12), diosmetina (tR = 44,0 min, pico 13), 7-hidroxiflavona (tR = 45,3 min, pico 14), flavona (tR = 47,5 min, pico 15) e 3-hidroxiflavona (tR = 48,9 min, pico 16). Curva de calibração para catequina: y = 72,998x + 1585,5 (r2 = 0,9284), ácido cafeico: y = 265x + 34,986 (r2 = 0,9982), ácido p-cumárico: y = 733,64x + 87,221 (r2 = 0,9988), ácido ferúlico: y = 375,07x + 72,485 (r2 = 0,9998), rutina : y = 56,566x +107,84 (r2 = 0,9993), naringina : y = 3,7411x – 0,5189 (r2 = 0,9979), fisetina: y = 107,04x + 144,51 (r2 = 0,9999), morina : y = 72,999x – 186,59 (r2 = 0,9843), ácido cinâmico : y = 269,32x + 180,99 (r2 = 0,9992), naringinina: y = 157,54x – 41,701 (r2 = 0,9997), hesperetina: y = 112,99x + 21,691 (r2 = 0,9973), apigenina : y = 107,54x + 228,78 (r2 = 0,9894), diosmetina : y = 143,78x + 13,959 (r2 = 0,9985), 7-hidroxiflavona : y = 185,55x + 106,5 (r2 = 0,9993), flavona: y = 225,93x + 355,4 (r2 = 0,9999) e 3-hidroxiflavona : y = 102,44x + 993,57 (r2 = 0,9697).
Fonte: Autores.

De maneira geral, a caracterização fitoquímica por HPLC-DAD evidenciou perfis cromatográficos distintos entre os extratos etanólicos das espécies vegetais avaliadas, refletindo diferenças qualitativas e quantitativas na composição de compostos fenólicos e flavonoides. Esses resultados complementam os achados microbiológicos apresentados anteriormente e constituem importante base para a discussão da relação entre a composição fitoquímica dos extratos e os efeitos moduladores observados frente às cepas de *A. baumannii***.**

5 DISCUSSÃO

Os extratos etanólicos avaliados apresentaram limitada atividade antibacteriana direta frente às cepas multirresistentes de *Acinetobacter baumannii*, evidenciada por valores de concentração inibitória mínima (CIM) iguais ou superiores a 1024 μg/mL. Entretanto, apesar da reduzida atividade antibacteriana direta, observou-se relevante efeito modulador quando os extratos foram associados aos antibióticos convencionais utilizados nos ensaios microbiológicos. Esse comportamento corrobora observações descritas na literatura, segundo as quais compostos e extratos de origem vegetal podem apresentar reduzida atividade antimicrobiana quando avaliados isoladamente, mas potencializar a atividade de antibióticos convencionais quando empregados em associação, evidenciando importante efeito modulador sobre a resistência bacteriana (Tegos *et al*., 2002; Coutinho *et al*., 2008).

A reduzida atividade antibacteriana direta observada para os extratos brutos não exclui seu potencial farmacológico, uma vez que essas preparações constituem misturas complexas de metabólitos secundários, cujas propriedades químicas e biológicas conferem potencial para atuar por diferentes mecanismos de ação. A diversidade química presente nos produtos naturais representa importante fonte de moléculas bioativas para a descoberta de novos fármacos, justificando o crescente interesse científico na investigação de plantas medicinais e de seus constituintes químicos (Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Newman; Cragg, 2020).

O elevado perfil de resistência observado nas cepas de *A. baumannii* corrobora dados epidemiológicos amplamente descritos na literatura científica. Essa bactéria destaca-se pela elevada capacidade de adquirir e expressar múltiplos mecanismos de resistência antimicrobiana, consolidando-se como um dos principais patógenos associado às infecções hospitalares graves, especialmente em unidades de terapia intensiva (Peleg; Seifert; Paterson, 2008). Além disso, a combinação entre persistência ambiental, formação de biofilmes e resistência antimicrobiana favorece a disseminação desse microrganismo em ambientes hospitalares, contribuindo para sua manutenção e propagação em escala global (Lee *et al*., 2014).

A ausência de atividade moduladora significativa dos extratos etanólicos em associação com a ampicilina indica que os metabólitos presentes nas espécies vegetais avaliadas não foram capazes de restaurar a suscetibilidade das cepas de *A. baumannii* a esse β-lactâmico. Esse resultado pode ser atribuído à elevada resistência intrínseca e adquirida da espécie, decorrente principalmente da produção de β-lactamases, da reduzida permeabilidade da membrana externa e da atuação de sistemas de efluxo, mecanismos que comprometem a atividade desse antibiótico (Peleg; Seifert; Paterson, 2008). Assim, a ausência de modulação reforça a elevada eficiência desses mecanismos de resistência nas condições experimentais empregadas.

Os ensaios de modulação antibiótica demonstraram redução significativa da concentração inibitória mínima (CIM) da gentamicina quando associada aos extratos vegetais. Embora não tenham apresentado atividade antibacteriana direta, os extratos potencializaram a ação desse aminoglicosídeo frente às cepas multirresistentes de *A. baumannii*. Esse efeito sugere que os metabólitos secundários presentes nos extratos possam ter interferido em mecanismos associados à resistência bacteriana. Flavonoides são descritos como capazes de alterar a integridade da membrana celular, interferir em processos relacionados à resistência microbiana e atuar de forma sinérgica com antimicrobianos convencionais, potencializando sua atividade frente a microrganismos resistentes (Cushnie; Lamb, 2011).

A atividade moduladora observada para a norfloxacina ocorreu apenas em combinações específicas entre os extratos vegetais e as cepas de *A. baumannii*, evidenciando um efeito dependente do isolado bacteriano. Embora menos pronunciada que a observada para a gentamicina, a redução da concentração inibitória mínima (CIM) indica que a resposta aos extratos varia conforme o perfil de resistência de cada cepa. Esse comportamento é compatível com a diversidade de mecanismos envolvidos na resistência às fluoroquinolonas, incluindo alterações de permeabilidade da membrana externa e sistemas de efluxo (Peleg; Seifert; Paterson, 2008; Lee *et al*., 2017). Assim, os resultados reforçam o potencial dos extratos vegetais como moduladores da resistência bacteriana, em concordância com Coutinho *et al*. (2008).

No que se refere à caracterização fitoquímica, a análise por HPLC-DAD permitiu estabelecer uma possível relação entre a composição química dos extratos etanólicos e os efeitos moduladores observados nos ensaios microbiológicos. A diversidade de metabólitos secundários identificada, incluindo flavonoides, compostos fenólicos e taninos, reforça o potencial biotecnológico dessas espécies como fontes de substâncias bioativas capazes de modular a atividade antimicrobiana (Wink, 2015; Newman; Cragg, 2020).

Entre os extratos avaliados, *Dysphania ambrosioides* destacou-se pelo elevado teor de naringina, identificada como seu composto majoritário. Esse achado reforça o interesse farmacológico da espécie, uma vez que flavonoides e outros compostos fenólicos apresentam reconhecidas propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (WINK, 2015; Cushnie; Lamb, 2011). Além disso, evidências da literatura indicam que flavonoides podem interferir na permeabilidade da membrana bacteriana, modular sistemas de efluxo e potencializar a ação de antibióticos, constituindo uma possível explicação para o efeito modulador observado neste estudo (Cushnie; Lamb, 2011; Tegos *et al*., 2002; Coutinho *et al*., 2008).

Além da naringina, a presença de catequina em diferentes extratos também merece destaque, uma vez que esse flavonoide tem sido associado a diversas atividades biológicas, incluindo propriedades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas (Wink, 2015). Estudos demonstram que flavonoides podem interferir na integridade da membrana bacteriana, modular mecanismos relacionados à resistência microbiana e potencializar a atividade de antibióticos, constituindo uma possível explicação para os efeitos moduladores observados neste estudo (Cushnie; Lamb, 2011).

No extrato etanólico da casca de *Myracrodruon urundeuva* observou-se presença significativa de catequina e naringina. A identificação desses polifenóis reforça a relevância farmacológica da espécie, uma vez que flavonoides apresentam reconhecidas propriedades antimicrobianas e antioxidantes, podendo atuar de forma sinérgica com antibióticos e contribuir para a modulação da

resistência bacteriana (Daglia, 2012). Esses compostos também podem interferir na integridade da membrana bacteriana e modular mecanismos associados à resistência microbiana, favorecendo a atividade de antimicrobianos convencionais (Cushnie; Lamb, 2011).

Os extratos de *Cynophalla flexuosa* apresentaram presença relevante de rutina, morina e naringina. A rutina é um flavonoide amplamente distribuído em plantas e reconhecido por sua elevada atividade antioxidante e por seu potencial farmacológico (Enogieru et al., 2018). Os efeitos moduladores observados neste estudo podem estar relacionados a mecanismos descritos para flavonoides, incluindo alterações na integridade da membrana bacteriana e potencialização da atividade de antibióticos (Cushnie; Lamb, 2011).

A diversidade fitoquímica observada entre os extratos vegetais sugere que os efeitos moduladores identificados resultem da atuação conjunta de múltiplos metabólitos secundários. A ampla diversidade química desenvolvida pelas plantas ao longo da evolução representa um importante mecanismo de adaptação e defesa, constituindo uma rica fonte de moléculas bioativas com potencial para atuar sobre diferentes alvos biológicos. Esse conjunto de características reforça o interesse científico na prospecção de produtos naturais como fontes de novas estratégias terapêuticas frente à crescente resistência bacteriana (Harvey; Edrada-Ebel; Quinn, 2015; Newman; Cragg, 2020).

Os resultados obtidos neste estudo reforçam a importância da investigação de produtos naturais no enfrentamento da resistência antimicrobiana. Embora os extratos avaliados não tenham apresentado atividade antibacteriana direta expressiva, a atividade moduladora observada evidencia o potencial dessas espécies vegetais como agentes adjuvantes da antibioticoterapia convencional. Esses achados reforçam o potencial farmacológico dos metabólitos secundários vegetais e evidenciam a necessidade de novos estudos voltados ao isolamento de compostos bioativos e à elucidação de seus mecanismos de ação, contribuindo para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas inovadoras frente ao crescente avanço da resistência antimicrobiana (WHO, 2022).

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos demonstram que os extratos etanólicos avaliados apresentam perfis fitoquímicos distintos, caracterizados principalmente pela presença de flavonoides e compostos fenólicos bioativos, como naringina, fisetina, rutina e catequina. Embora não tenham apresentado atividade antibacteriana direta significativa frente às cepas de *Acinetobacter baumannii*, os extratos demonstraram relevante atividade moduladora quando associados a antibióticos convencionais, evidenciando potencial biotecnológico como adjuvantes da antibioticoterapia.

Os efeitos moduladores mais expressivos foram observados nas associações com gentamicina e norfloxacina, sugerindo possível interferência em mecanismos relacionados à resistência bacteriana, como alterações de permeabilidade celular, sistemas de efluxo e outros alvos intracelulares. Esses achados reforçam o potencial dos produtos naturais como fonte de moléculas bioativas capazes de ampliar a eficácia de antimicrobianos convencionais.

Por fim, os resultados estabelecem uma base consistente para futuras investigações voltadas ao isolamento de compostos bioativos, à elucidação dos mecanismos moleculares envolvidos e ao desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas frente ao avanço da resistência antimicrobiana.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, J. C. *et al*. Control of bacterial and fungal biofilms by natural products of *Ziziphus joazeiro* Mart. (Rhamnaceae). *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 65, p. 226–233, 2019. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.06.006.

ANTUNES, L. C. S.; VISCA, P.; TOWNER, K. J. *Acinetobacter baumannii*: evolution of a global pathogen. *Pathogens and Disease*, v. 71, n. 3, p. 292–301, 2014.

BEZERRA, J. W. A. et al. Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, v. 65, p. 58–64, 2019. DOI: 10.1016/j.cimid.2019.04.010.

BEZERRA, José Weverton Almeida. *Prospecção fitoquímica e avaliação do potencial antimicrobiano dos frutos de Caryocar coriaceum* Wittm. (Caryocaraceae). Tese de Doutorado, Recife, PE, 2024.

BRASILEIRO, B. G. et al. Antimicrobial and cytotoxic activities screening of some Brazilian medicinal plants used in Governador Valadares district. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, v. 42, n. 2, p. 195–202, 2006. DOI: 10.1590/S1516-93322006000200006.

BUSH, L. M.; VAZQUEZ-PERTEJO, M. T. *Acinetobacter infections*. Merck Manual Professional Version, 2020.

CALDAS, S. S. *et al*. Principais técnicas de preparo de amostra para a determinação de resíduos de agrotóxicos em água por cromatografia líquida com detecção por arranjo de diodos e por espectrometria de massas. *Química Nova*, v. 34, n. 9, p. 1604–1617, 2011. DOI: 10.1590/S0100-40422011000900021

CLSI. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015.

COUTINHO, H. D. M. *et al*. *Enhancement of the antibiotic activity against a multiresistant Escherichia coli by Mentha arvensis* L. *and chlorpromazine*. *Chemotherapy*, v. 54, p. 328–330, 2008. DOI: 10.1159/000151267.

COUTINHO, T. S.; LOUZADA, R. B. O Grado Apocynoid (Apocynaceae) no Nordeste Oriental do Brasil. *Hoehnea*, v. 50, e032022, 2023. DOI: 10.1590/2236-8906e032022.

COWAN, M. M. Plant Products as Antimicrobial Agents. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 12, n. 4, p. 564–582, 1999. DOI: 10.1128/CMR.12.4.564.

CRUZ, J. M. *et al*. Alternativa sustentável ao uso de carrapaticidas sintéticos para o combate ao *Rhipicephalus sanguineus* (Acari: Ixodidae). In: ANDRADE, J. V.; SOUZA, J. C. M.; TERRA, F. S. (org.). *Tópicos em Ciências da Saúde: contribuições, desafios e possibilidades*. v. 1. Campina Grande: Editora Amplla, 2022. DOI: 10.51859/amplla.tcs2421-1.

CRUZ, José Matos. *Ação de óleos essenciais e extratos vegetais contra Rhipicephalus sanguineus (Acari: Ixodidae)*: uma revisão sistemática com metanálise. 2020. 82 f. Dissertação (Mestrado em

Desenvolvimento Regional Sustentável) – Universidade Federal do Cariri, Crato, 2020.

CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 38, p. 99–107, 2011.

DAGLIA, M. Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, v. 23, n. 2, p. 174–181, 2012.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origins and evolution of antibiotic resistance. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 74, n. 3, p. 417–433, 2010.

ENOGIERU, A. B. *et al*. Rutin as a Potent Antioxidant: Implications for Neurodegenerative Disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, Article ID 6241017, 17 p., 2018. DOI: 10.1155/2018/6241017.

ENOGIERU, A. B.; HAYLEYESUS, S. F.; IJEH, I. I.; WONDIMU, Z. Rutin as a potent antioxidant: implications for neurodegenerative disorders. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2018, Article ID 6241017, 2018. DOI: 10.1155/2018/6241017.

GOHARI, S.; NEJATI KHOEI, S.; SARVEAHRABI, Y. Anti-*Acinetobacter baumannii* Potential of Some Flavonoid Compounds and Oxadiazole Derivatives: In Silico & In Vitro. *Journal of Clinical Research in Paramedical Sciences*, v. 12, n. 2, e142191, 2023. DOI: 10.5812/jcrps-142191.

HARVEY, A. L.; EDRADA-EBEL, R.; QUINN, R. J. The re-emergence of natural products for drug discovery in the genomics era. *Nature Reviews Drug Discovery*, v. 14, p. 111–129, 2015.

JUBAIR, N. *et al*. Review on the antibacterial mechanism of plant-derived compounds against multidrug-resistant bacteria (MDR). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2021, Article ID 3663315, 30 p., 2021. DOI: 10.1155/2021/3663315.

KYRIAKIDIS, I. *et al*. *Acinetobacter baumannii* Antibiotic Resistance Mechanisms. *Pathogens*, v. 10, n. 3, article 373, 2021. DOI: 10.3390/pathogens10030373.

LAVÔR, D. T.; LAVOR, I. A.; SANTOS, A. C. V. Uso etnobotânico da espécie *Myracrodruon urundeuva* Allemão em comunidades rurais, Pernambuco, Brasil. *Brazilian Journal of Animal and Environmental Research*, Curitiba, v. 4, n. 4, p. 6578–6588, 2021. DOI: 10.34188/bjaerv4n4-137.

LEE, C. R. *et al*. *Biology of Acinetobacter baumannii: Pathogenesis, Antibiotic Resistance Mechanisms, and Prospective Treatment Options*. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, v. 7, article 55, 2017. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00055.

LIMA, B. C. V.; BRINGEL, B. Á. C.; PASCOAL, S. F. Desafios clínicos e terapêuticos em infecções do sistema nervoso central por *Acinetobacter baumannii* multirresistente. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. 24, n. 6, e16248, 2024. DOI: 10.25248/REAS.e16248.2024.

LONGO, F.; VUOTTO, C.; DONELLI, G. Biofilm formation in Acinetobacter baumannii. *New Microbiologica*, v. 37, p. 119-127, 2014.
MACHADO, A. C.; OLIVEIRA, R. C. Medicamentos fitoterápicos na odontologia: evidências e perspectivas sobre o uso da aroeira-do-sertão (*Myracrodruon urundeuva* Allemão). *Revista*

Brasileira de Plantas Medicinais, Campinas, v. 16, n. 2, p. 283–289, 2014.

MATOS, F. J. A. *Introdução à fitoquímica experimental*. 2. ed. Fortaleza: Edições UFC, 1997. 141 p. ISBN: 85-7282-026-4.

MENDES, S. G. *et al. Co-regulation of biofilm formation and antimicrobial resistance in Acinetobacter baumannii: from mechanisms to therapeutic strategies*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, v. 42, n. 12, p. 1405–1423, 2023. DOI: 10.1007/s10096-023-04677-8.

NEWMAN, D. J.; CRAGG, G. M. Natural Products as Sources of New Drugs over the Nearly Four Decades from 01/1981 to 09/2019. *Journal of Natural Products*, v. 83, n. 3, p. 770–803, 2020. DOI: 10.1021/acs.jnatprod.9b01285.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. London: *Review on Antimicrobial Resistance*, 2016.

PALOMINO, J. C. *et al*. Resazurin Microtiter Assay Plate: Simple and Inexpensive Method for Detection of Drug Resistance in *Mycobacterium tuberculosis*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 46, n. 8, p. 2720–2722, 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.8.2720-2722.2002.

PAN, S.-Y. *et al*. New Perspectives on How to Discover Drugs from Herbal Medicines: CAM's Outstanding Contribution to Modern Therapeutics. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2013, Article ID 627375, 25 p., 2013. DOI: 10.1155/2013/627375.

PAULINO, M. L. V. B. *et al*. Atividade anti-radicalar da espécie *Myracrodruon urundeuva* Allemão. *Revista Ambientale*, v. 12, n. 3, p. 59–66, 2020

PELEG, A. Y.; SEIFERT, H.; PATERSON, D. L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 21, n. 3, p. 538–582, 2008.

POIREL, L.; NORDMANN, P. (2006). Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: mechanisms and epidemiology. *Clinical Microbiology and Infection*, v. 12, p. 826–836.

QUARESMA, A. C. S. *et al*. Caracterização farmacognóstica, fitoquímica e avaliação *in silico* da atividade de monoterpenos isolados da espécie *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 8, e9210816715, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i8.16715.

QUEIROZ, Y. M.; MACIEL, I. A.; SANTOS, F. S. Mecanismo de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* e suas implicações no controle das infecções hospitalares. *Revista Brasileira de Análises Clínicas (RBAC)*, v. 54, n. 1, p. 37–43, 2022. DOI: 10.21877/2448-3877.202202098.

RIBANI, M. *et al*. Validação em métodos cromatográficos e eletroforéticos. *Química Nova*, v. 27, n. 5, p. 771–780, 2004.

RIBEIRO, A. R. *et al*. *Influence of seasonal variation on phenolic content and in vitro antioxidant activity of Secondatia floribunda* A. DC. (Apocynaceae). *Food Chemistry*, v. 315, e126277, 2020.

RIBEIRO, D. A. *Variabilidade da composição química e atividades biológicas de Secondatia floribunda* A. DC. *em função da sazonalidade e em diferentes fases fenológicas*. Tese (Doutorado) – Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, 2018.

SÁ, R. D. *et al*. Anatomical and histochemical analysis of *Dysphania ambrosioides* supported by light and electron microscopy. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, v. 26, n. 6, p. 533–543, 2016. DOI: 10.1016/j.bjp.2016.05.010.

SALAZAR, G. J. T. *et al*. Antioxidant and antifungal activity of *Cynophalla flexuosa* (L.) J. Presl (Capparaceae) against opportunistic fungal pathogens. *Future Pharmacology*, v. 2, n. 1, p. 16–30, 2022. DOI: 10.3390/futurepharmacol2010002.

SILVA, A. A. S. *et al*. Utilização de plantas na veterinária popular no semiárido da Paraíba, Nordeste do Brasil. *Flovet*, Cuiabá, v. 10, n. 1, p. 37–60, 2018.

SIMÕES, C. M. O.; SCHENKEL, E. P.; MELLO, J. C. P.; MENTZ, L. A.; PETROVICK, P. R. (org.). *Farmacognosia: do produto natural ao medicamento*. Porto Alegre: Artmed, 2017.

SIROY, A. *et al*. Channel formation by CarO, the carbapenem resistance-associated outer membrane protein of *Acinetobacter baumannii*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 49, n. 12, p. 4876–4883, 2005. DOI: 10.1128/AAC.49.12.4876-4883.2005.

SKOOG, D. A.; HOLLER, F. J.; CROUCH, S. R. *Princípios de análise instrumental*. 6. ed. Porto Alegre: Bookman, 2009.

SOUSA, D. S. *et al*. Análise prospectiva científica e tecnológica sobre *Myracrodruon urundeuva* (aroeira do sertão) e a resistência bacteriana. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 11, e138101119505, 2021. DOI: 10.33448/rsd-v10i11.19505.

SOUZA, L. C. R.; BEZERRA, N. V.; TRINDADE, E. L. Aspectos epidemiológicos de *Acinetobacter baumannii* e avaliação do perfil de resistência em amostras biológicas de pacientes atendidos em um hospital oncológico em Belém-PA. *RevSALUS – Revista Científica Internacional da Rede Académica das Ciências da Saúde da Lusofonia*, v. 3, n. 1, p. 49–55, 2021. DOI: 10.51126/revsalus.v3i1.72.

TEGOS, G. *et al*. Multidrug pump inhibitors uncover remarkable activity of plant antimicrobials. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, v. 46, n. 10, p. 3133–3141, 2002. DOI: 10.1128/AAC.46.10.3133-3141.2002.

WINK, M. Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites. *Medicines*, v. 2, n. 3, p. 251–286, 2015. DOI: 10.3390/medicines2030251.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global Antimicrobial Resistance and Use Surveillance System (GLASS) Report: Antibiotic Use Data for 2022*. Geneva: World Health Organization, 2025. ISBN: 978-92-4-010812-7.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report: 2022*. Geneva: World Health Organization, 2022. Disponível

em: https://www.who.int/publications/i/item/9789240062702

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). *WHO bacterial priority pathogens list, 2024: bacterial pathogens of public health importance to guide research, development and strategies to prevent and control antimicrobial resistance*. Geneva: World Health Organization, 2024. ISBN 978-92-4-009346-1 (electronic version).