



## ATIVIDADE ANTIMICOBACTERIANA DE COMPOSTOS ISOLADOS DE PLANTAS: UMA REVISÃO DE LITERATURA

JOSÉ LIMA PEREIRA FILHO; GABRIEL SANTANA CRISPIM; IGOR CAMILO DE ALENCAR LOPES; SANDER SOUZA FARIAS; ROSEANE LUSTOSA DE SANTANA LIRA

### RESUMO

A tuberculose representa um dos principais problemas de saúde pública na atualidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, 10.6 milhões de novos casos foram relatados em 2022 em todo o mundo. Além da tuberculose, as infecções por micobactérias não tuberculosas representam um desafio crescente, especialmente em indivíduos imunocomprometidos. Mediante o desafio do aumento da resistência aos tratamentos convencionais, a busca por novos agentes antimicobacterianos de origem natural tem representado uma alternativa promissora. Sendo assim, este estudo teve como objetivo avaliar a atividade antimicobacteriana de compostos isolados de plantas contra *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas. Para isso, foi realizada uma revisão integrativa de literatura. Foram selecionados artigos publicados em inglês nas bases de dados *Scientific Direct* e PUBMED, entre janeiro de 2013 a julho de 2024. Foram utilizados os seguintes descritores em língua inglesa: “*natural products*”, “*mycobacterials*”, “*antimicrobial*” e “*antimycobacterial*”. Após leitura minuciosa, selecionou-se doze artigos. Em relação à caracterização química houve predominância no uso de compostos fenólicos. Todos os compostos isolados foram capazes de inibir o crescimento de linhagens padrão e isolados clínicos de micobactérias multirresistentes, sendo as mais frequentes *M. tuberculosis* e *M. smegmatis*. A atividade foi associada a presença de diferentes classes de compostos na composição química dos extratos, dentre eles, destacam-se os flavonoides (luteolina, naringenina, quercetina-3-*O*-glucosídeo, isoorientina, orientina e hesperidina), ácidos fenólicos (ácido caféico, ácido rosmarínico e ácido artemisínico) e terpenos (lupeol, costunolida e simiarenol). A atividade antimicobacteriana foi considerada significativa, com valores de Concentração Inibitória Mínima variando de 4 a 500 µg/mL para *M. tuberculosis* e 2 a 500 µg/mL para linhagens não tuberculosas. Estes achados reforçam a importância de investir em pesquisas sobre produtos naturais como fontes alternativas de novos agentes antimicrobianos. Além disso, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em produtos naturais pode contribuir significativamente para a reduzir o problema global da resistência aos antibióticos e para a melhoria da saúde pública. No entanto, almeja-se que mais ensaios *in vitro*, *in vivo* em modelos animais e clínicos sejam realizados a fim de contribuir com o estabelecimento de compostos naturais como alternativas seguras para o tratamento de infecções ocasionadas por micobactérias.

**Palavras-chave:** Tuberculose; Infecções pulmonares; Tratamento complementar; Plantas medicinais; Compostos bioativos.

### 1 INTRODUÇÃO

A tuberculose é uma doença pulmonar infecciosa e mortal causada pela espécie *Mycobacterium tuberculosis*, que ameaça a humanidade há anos e continua sendo um grande problema de saúde pública (Torres *et al.*, 2023). Globalmente, de acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), 10.6 milhões de novos casos de tuberculose foram relatados em

2022. Infelizmente, cerca de 1 milhão e 300 mil mortes causadas por esta doença foram registradas neste período, tornando a tuberculose uma das principais causas de mortalidade no mundo (Moyo *et al.*, 2024).

Entre as principais razões pelas crescentes mortes a nível mundial, deve-se ao surgimento de linhagens de *M. tuberculosis* resistentes ao tratamento disponível na terapêutica. Em 2022, houve 410.000 casos incidentes de tuberculose multirresistente e resistente à rifampicina. A tuberculose resistente a medicamentos é frequentemente desafiadora de curar, exigindo um período prolongado e ainda tendo baixas taxas de sucesso do tratamento (Moyo *et al.*, 2024). O surgimento da tuberculose multirresistente deve-se principalmente ao uso inadequado de medicamentos anti-tuberculose de primeira linha, e o aumento da prevalência dessas cepas se tornou um grande obstáculo no tratamento da tuberculose e um fardo financeiro para o setor da saúde. Como resultado, há uma necessidade urgente de novos medicamentos anti-tuberculose econômicos, com diferentes mecanismos de ação e menos oportunidade de desenvolver resistência (Torres *et al.*, 2023).

Além da espécie de *M. tuberculosis*, as micobactérias não tuberculosas estão presentes em uma ampla diversidade de superfícies, e sua incidência em humanos está aumentando significativamente em todo o mundo. Deve-se mencionar que o progresso no tratamento deste tipo de micobactéria tem sido lento devido ao alto número de espécies e suas semelhanças clínicas, bem como à baixa suscetibilidade aos antibióticos disponíveis, o que dificulta o diagnóstico correto e o tratamento subsequente (Torres *et al.*, 2023). As micobactérias não tuberculosas representam uma ameaça comparável devido à sua capacidade de atuar como patógenos oportunistas e colonizar tecidos pulmonares, onde exibem a capacidade de desenvolver biofilmes com maior tolerância ao tratamento antimicrobiano em comparação com micobactérias planctônicas (Padilla *et al.*, 2023). A infecção humana é causada principalmente pelo complexo *Mycobacterium avium* (MAC) de crescimento lento, que agora inclui as subespécies MAC *silvaticum*, *hominissuis* e *paratuberculosis*, *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium arosiense*, *Mycobacterium chimera*, *Mycobacterium columbiense*, *Mycobacterium marseillense*, *Mycobacterium timonense*, *Mycobacterium bouchodurhonense* e *Mycobacterium ituriense*. Outras micobactérias não tuberculosas comuns isoladas de amostras humanas incluem *Mycobacterium xenopi*, complexo *Mycobacterium fortuitum*, *Mycobacterium kansasii* e o grupo *Mycobacterium abscessus* de crescimento rápido, que foram recentemente agrupados como um clado separado denominado *Mycobacteriodes abscessus* com base em características filogenéticas (Ratnatunga *et al.*, 2020).

Para superar o perigo da tuberculose e outras infecções pulmonares, é necessário criar medicamentos de origem natural com menos efeitos colaterais e que possam vencer a resistência apresentada por micobactérias. Produtos naturais de fontes vegetais são muito úteis e desempenham um papel crucial no desenvolvimento de novos agentes antimicobacterianos, uma vez que fornecem moléculas bioativas com atividade significativa e diversidade estrutural. Diversos metabólitos secundários isolados de plantas medicinais tradicionais foram explorados por suas propriedades biológicas contra patógenos, incluindo espécies de *Mycobacterium* (Oloya *et al.*, 2021; Veeramuthu *et al.*, 2024).

Mediante o exposto, o objetivo deste trabalho foi realizar uma revisão integrativa de literatura sobre a atividade antimicobacteriana de produtos naturais contra *M. tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas.

## 2 MATERIAL E MÉTODOS

Este trabalho consiste em um estudo descritivo e exploratório de aspecto qualitativo em que será elaborado por meio de uma revisão integrativa de literatura, que permite a identificação, síntese e a realização de uma análise ampliada da literatura acerca de uma temática específica (Silva *et al.*, 2020). O levantamento bibliográfico foi realizado entre os

meses de Junho e Julho de 2024. Os trabalhos selecionados para a realização da revisão integrativa foram aqueles publicados no período entre janeiro de 2013 a Julho de 2024. Este estudo foi realizado através da busca e leitura de artigos científicos publicados nos bancos de dados *Scientific Direct* e PUBMED (Portal da Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos). Foram incluídos os trabalhos publicados com a temática abordada no idioma inglês, disponibilizados na íntegra, em meio digital. Não foram incluídos os trabalhos publicados em outras bases de dados, revisões integrativas de literatura e trabalhos de conclusão de curso.

Os dados foram coletados, utilizando os seguintes descritores (DeCS): “*natural products*”, “*mycobacterials*”, “*antimicrobial*” e “*antimycobacterial*”. A partir da combinação dos descritores, utilizando os operadores booleanos (AND e OR), foi possível realizar a seleção dos artigos publicados nas bases de dados *Scientific Direct* e PUBMED. Os artigos foram selecionados a partir da leitura dos títulos e resumos para a confirmação dos critérios de inclusão e não inclusão. Por fim, os dados analisados foram extraídos e organizados em tabela no Programa Microsoft Word® 2016. Os resultados foram analisados e discutidos confrontando a literatura.

### 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

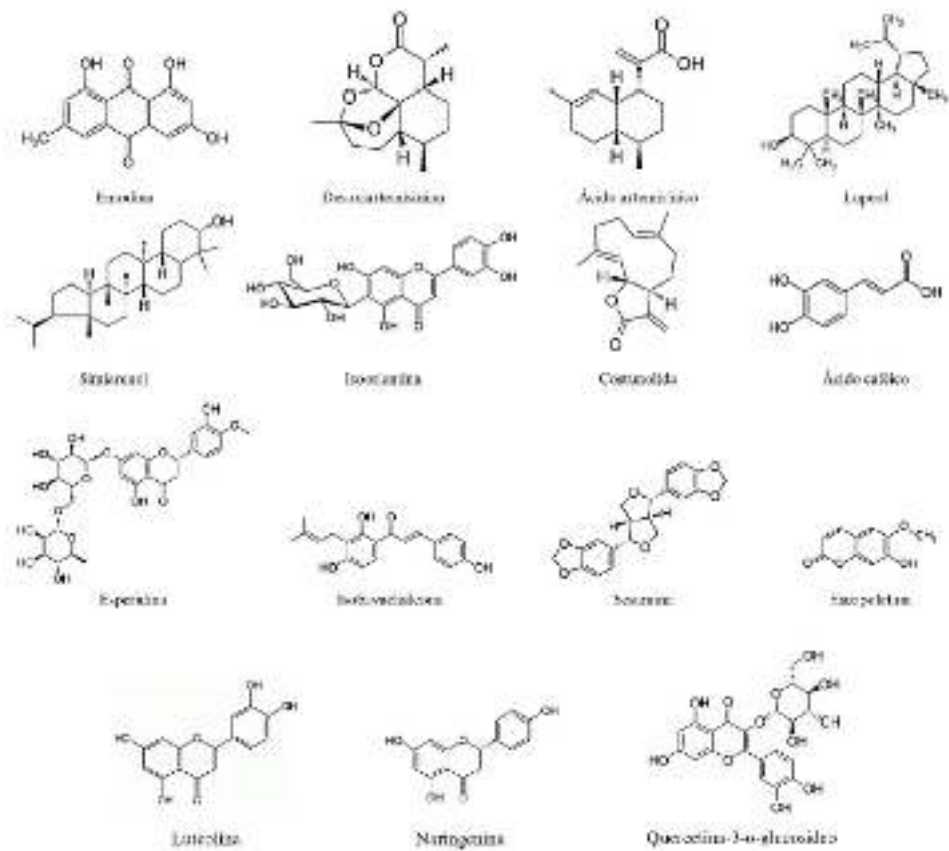
De acordo com o levantamento dos estudos realizados, selecionou-se doze trabalhos desenvolvidos entre os anos de 2013 a 2024 que avaliaram a atividade antimicobacteriana de compostos bioativos isolados obtidos de plantas medicinais contra linhagens padrão e clínicas multirresistentes de *M. tuberculosis* (Tabela 1) e micobactérias não tuberculosas (Tabela 2). Através da Tabela 1, quando avaliamos a atividade antimicobacteriana dos compostos isolados das espécies vegetais em estudos, observamos valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) contra a espécie *M. tuberculosis*, em uma faixa de CIM variando de 4 a 500 µg/mL. Contra as linhagens não tuberculosas os valores de CIM variam de 2 a 500 µg/mL.

No estudo desenvolvido por Dey; Ray; Hazra (2013), estes autores verificaram que a emodina, uma antraquinona extraída da espécie *Ventilago madraspatana* Gaertn, possui amplo espectro de atividade contra diferentes espécies de *Mycobacterium*, sendo estas *M. tuberculosis*, *M. chelonae*, *M. fortuitum*, com valores de CIM variando de 4-32 µg/mL e Concentração Bactericida Mínima (CBM) entre 8 a 128 µg/mL. Lee *et al.* (2010) também constataram a atividade antibacteriana da emodina contra diferentes linhagens bactérias Gram-positivas de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina (MRSA) ATCC 33591, com valores de CIM de 25 µg/mL.

Nos últimos anos, o aumento da resistência de espécies de *Mycobacterium* tem gerado preocupação para a OMS, uma vez que está associado a elevados níveis de morbidade e mortalidade em todo o mundo, principalmente em países subdesenvolvidos (Moyo *et al.*, 2024). Oloya *et al.* (2021) verificaram recentemente a atividade de compostos isolados (lupeol, sesamina, fagaramida, marmesinina e hesperidina) a partir da casca do caule *Zanthoxylum leprieurii* Guill. e Perr. contra *M. tuberculosis*, com valores de CIM entre 6 a 98 µg/mL. Além desses autores, Jesus *et al.* (2022) também comprovaram a atividade de flavonoides C-glicosilados (isoorientina e orientina) contra essa mesma espécie, com valor de CIM entre 23.3-54.5 µg/mL. Sabe-se que os flavonoides podem inibir o crescimento de micobactérias através de diferentes mecanismos subjacentes, incluindo a inibição da formação da parede celular, formação de biofilme, síntese de DNA e sistemas de bombeamento mediados por efluxo (Mickymaray *et al.*, 2020).

Conforme exposto na Figura 1, observa-se compostos isolados a partir de plantas medicinais com atividade antimicobacteriana.

**Figura 1** – Compostos extraídos de plantas medicinais com atividade antimicobacteriana contra *Mycobacterium tuberculosis* e micobactérias não tuberculosas.



Outra classe de compostos fenólicos bastante conhecida por suas propriedades antimicrobianas são as cumarinas. A escopoletina (6-metoxi-7-hidroxycumarina) é um composto cumarínico com propriedades antibacterianas e antifúngicas que foi isolado de várias espécies de plantas (Gnonlonfin; Sanni; Brimer, 2012). No trabalho desenvolvido por Marealle *et al.* (2023), verificou-se que a escopoletina foi capaz de inibir linhagem de *M. tuberculosis* em uma CIM de 156 a 312.5 µg/mL. Outros autores como Torres *et al.* (2023) e Duraipandiyan *et al.* (2024) obtiveram CIMs de 125, 500 e 16 µg/mL para os compostos ácido caféico, ácido rosmarínico e costunolida, respectivamente.

**Tabela 1** – Atividade antimicobacteriana de compostos extraídos de plantas medicinais contra *Mycobacterium tuberculosis*.

| Planta                        | Família    | Composto     | CIM (µg/mL) | Referência             |
|-------------------------------|------------|--------------|-------------|------------------------|
| <i>Ficus nervosa</i>          | Moraceae   | Naringenina  | 2.8         | Chen et al. (2010)     |
| <i>Ventilago madraspatana</i> | Rhamnaceae | Emodina      | 4-32        | Dey; Ray; Hazra (2013) |
| <i>Zanthoxylum lepreurii</i>  | Rutaceae   | Lupeol       | 6-98        | Oloya et al. (2021)    |
|                               |            | Sesamina     |             |                        |
|                               |            | Fagaramida   |             |                        |
|                               |            | Marmesinina  |             |                        |
| <i>Vitex polygama</i>         | Lamiaceae  | Hesperidina  | 23.3- 54.5  | Jesus et al. (2022)    |
|                               |            | Isoorientina |             |                        |
|                               |            | Orientina    |             |                        |

|                                  |           |                                          |            |                                    |
|----------------------------------|-----------|------------------------------------------|------------|------------------------------------|
| <i>Hymenodictyon floribundum</i> | Rubiaceae | Escopoletina                             | 156- 312.5 | Marealle <i>et al.</i> (2023)      |
| <i>Hedeoma drummondii</i>        | Lamiaceae | Ácido<br>caféico<br>Ácido<br>rosmarínico | 125-500    | Torres <i>et al.</i> (2023)        |
| <i>Costus speciosus</i>          | Costaceae | Costunolida                              | 16         | Duraipandiyan <i>et al.</i> (2024) |

CIM: Concentração inibitória mínima.

A incidência e o número de mortes por doenças micobacterianas não tuberculosas têm aumentado constantemente em todo o mundo (Ratnatunga *et al.*, 2020). Estes microrganismos atuam comumente infectando crianças e adultos aparentemente imunocompetentes em taxas crescentes por meio de infecção pulmonar. No estudo desenvolvido por Bhowmick *et al.* (2020) verificou-se que os compostos desoxiartemisinina e ácido artemisínico foram capazes de inibir o crescimento de *M. smegmatis* na concentração de 500 µg/mL.

**Tabela 2** – Atividade antimicobacteriana de compostos extraídos de plantas medicinais contra micobactérias não tuberculosas.

| Planta                        | Família        | Composto                                 | Microrganismo                             | CIM (µg/mL) | Referência                    |
|-------------------------------|----------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------|-------------------------------|
| <i>Brassica oleracea</i>      | Brassicaceae   | Luteolina                                | <i>M. smegmatis</i>                       | 32          | Lechner <i>et al.</i> (2008)  |
| <i>Ventilago madraspatana</i> | Rhamnaceae     | Emodina                                  | <i>M. chelonae</i><br><i>fortuitum</i>    | M.4-32      | Dey; Ray; Hazra (2013)        |
| <i>Euphorbia paralias</i>     | Euphorbiaceae  | Quercetina-3-O-glucosídeo                | <i>M. smegmatis</i><br><i>M. chelonae</i> | 3.13        | Safwat <i>etal.</i> (2018)    |
| <i>Artemisia annua</i>        | Asteraceae     | Desoxiartemisinina<br>Ácido artemisínico | <i>M. smegmatis</i>                       | 500         | Bhowmick <i>et al.</i> (2020) |
| <i>Cissampelos mucronata</i>  | Menispermaceae | Simiarenol                               | <i>M. smegmatis</i>                       | 250         | Akande <i>et al.</i> (2022)   |
| <i>Psoralea corylifolia</i>   | Fabaceae       | Isobavachalcona                          | <i>M. abscessos</i>                       | 2-16        | Cao <i>et al.</i> (2024)      |

CIM: Concentração inibitória mínima.

Akande *et al.* (2022) avaliaram a atividade antimicobacteriana do triterpenoide simiarenol extraído de *Cissampelos mucronata* A. Rich. Comprovou-se que o composto simiarenol foi capaz de inibir a linhagem de *M. smegmatis* na concentração de 250 µg/mL. Corroborando com estes achados, no estudo desenvolvido por Ochoa *et al.* (2015), vinte e cinco constituintes de óleos essenciais, incluindo triterpenos, foram ativos contra outras espécies de *M. tuberculosis* e *M. bovis*. Carvacrol e timol foram os terpenos mais ativos, com valores de CIM de 2.02 e 0.78 mg/L, respectivamente. O modo de ação antimicrobiano da maioria dos terpenoides está relacionado com alterações da via fotorrespiratória e da maquinaria fotossintética causadas pela inibição do metabolismo do glutamato e do aspartato. Sua atividade antibacteriana foi relacionada (i) a presença de grupos hidroxila; (ii) lipofilicidade/hidrofobicidade; e (iii) carbonilação de terpenoides (Sana; Crespo; Navas, 2021). Recentemente, Cao *et al.* (2024) extraíram da espécie *Psoralea corylifolia* L., a chalcona conhecida como isobavachalcona e comprovaram sua excelente atividade contra diferentes linhagens de *M. abscessos* com CIMs variando entre 2 a 16 µg/mL.

De forma geral, constatou-se com este estudo que plantas medicinais são fontes

importantes de compostos bioativos naturais com atividade antimicobacteriana promissora contra uma ampla gama de espécies de micobactérias, incluindo a espécie de *M. tuberculosis* e outras micobactérias não tuberculosas como *M. smegmatis*.

#### 4 CONCLUSÃO

Através deste trabalho verifica-se o promissor potencial antimicobacteriano de compostos extraídos de plantas medicinais. Estes achados reforçam a importância de investir em pesquisas sobre produtos naturais como fontes alternativas de novos agentes antimicobacterianos. Além disso, o desenvolvimento de estratégias terapêuticas baseadas em produtos naturais pode contribuir significativamente para a reduzir o problema global da resistência aos antibióticos e para a melhoria da saúde pública. Como limitações, destaca-se que todos estes estudos foram realizados em modelos *in vitro*. Sendo assim, dados clínicos em animais e humanos podem ser escassos, o que limita a aplicabilidade dos resultados obtidos na prática terapêutica, uma vez que a ausência destes tipos de ensaio reduz a confiança na eficácia e segurança destes compostos bioativos.

Por fim, como perspectivas futuras, almeja-se que mais ensaios *in vitro*, *in vivo* em modelos animais e clínicos sejam realizados a fim de contribuir com o estabelecimento de alguns compostos naturais como alternativas para o tratamento de infecções ocasionadas por micobactérias.

#### REFERÊNCIAS

AKANDE, R. T. *et al.* Anthelmintic and antimycobacterial activity of fractions and compounds isolated from *Cissampelos mucronata*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 292, p. 115130, 2022.

ALIBI, Sana; CRESPO, Dámaso; NAVAS, Jesús. Plant-derivatives small molecules with antibacterial activity. **Antibiotics**, v. 10, n. 3, p. 231, 2021.

BHOWMICK, Sumana *et al.* The anti-mycobacterial activity of *Artemisia annua* L. is based on deoxyartemisinin and artemisinic acid. **BioRxiv**, p. 2020.10. 23.352500, 2020.

CAO, Dan *et al.* *Psoralea corylifolia* L. and its active component isobavachalcone demonstrate antibacterial activity against *Mycobacterium abscessus*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 329, p. 118142, 2024.

CHEN, Li-Wen *et al.* Secondary metabolites and antimycobacterial activities from the roots of *Ficus nervosa*. **Chemistry & Biodiversity**, v. 7, n. 7, p. 1814-1821, 2010.

DEY, Diganta; RAY, Ratnamala; HAZRA, Banasri. Antitubercular and antibacterial activity of quinonoid natural products against multi-drug resistant clinical isolates. **Phytotherapy research**, v. 28, n. 7, p. 1014-1021, 2014.

DURAIPANDIYAN, Veeramuthu *et al.* Antimycobacterial activity of plant compounds against extensively drug resistant (XDR-TB) *Mycobacterium tuberculosis*. **Journal of King Saud University-Science**, p. 103351, 2024.

GNONLONFIN, GJ Benoit; SANNI, Ambaliou; BRIMER, Leon. Review scopoletin—a coumarin phytoalexin with medicinal properties. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 31, n. 1, p. 47-56, 2012.

JESUS, Cristiane Catela Martins de *et al.* Natural products from *Vitex polygama* and their antimycobacterial and anti-inflammatory activity. **Natural Product Research**, v. 36, n. 5, p. 1337-1341, 2022.

LECHNER, Doris; GIBBONS, Simon; BUCAR, Franz. Plant phenolic compounds as ethidium bromide efflux inhibitors in *Mycobacterium smegmatis*. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 62, n. 2, p. 345-348, 2008.

LEE, Young-Seob *et al.* Synergistic effect of emodin in combination with ampicillin or oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Pharmaceutical Biology*, v. 48, n. 11, p. 1285-1290, 2010.

MAREALLE, Alphonse Ignace *et al.* Antimycobacterial activity of scopoletin from ethanolic extract of *Hymenodictyon floribundum* (Hochst. & Steud.) BL Rob. Stem bark. **Scientific African**, v. 21, p. e01778, 2023.

MICKYMARAY, Suresh; ALFAIZ, Faiz Abdulaziz; PARAMASIVAM, Anand. Efficacy and mechanisms of flavonoids against the emerging opportunistic nontuberculous Mycobacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 8, p. 450, 2020.

MOYO, Phanankosi *et al.* Investigation of the antimycobacterial activity of African medicinal plants combined with chemometric analysis to identify potential leads. **Scientific Reports**, v. 14, n. 1, p. 14660, 2024.

OCHOA, Sergio *et al.* Quantitative structure-activity relationship of molecules constituent of different essential oils with antimycobacterial activity against *Mycobacterium tuberculosis* and *Mycobacterium bovis*. **BMC complementary and alternative medicine**, v. 15, p. 1-11, 2015.

OLOYA, Benson *et al.* Antimycobacterial Activity of the Extract and Isolated Compounds From the Stem Bark of *Zanthoxylum leprieurii* Guill. and Perr. **Natural Product Communications**, v. 16, n. 8, p. 1934578X211035851, 2021.

PADILLA, Esmeralda Ivonne *et al.* Antimycobacterial Precatorin A Flavonoid Displays Antibiofilm Activity against *Mycobacterium bovis* BCG. **ACS omega**, v. 8, n. 43, p. 40665-40676, 2023.

SAFWAT, Nesreen A. *et al.* Quercetin 3-*O*-glucoside recovered from the wild Egyptian Sahara plant, *Euphorbia paralias* L., inhibits glutamine synthetase and has antimycobacterial activity. **Tuberculosis**, v. 108, p. 106-113, 2018.

SILVA, Cären Coronel da *et al.* Access and use of dental services by pregnant women: an integrative literature review. **Ciencia & saude coletiva**, v. 25, p. 827-835, 2020.

TORRES, Carmen Molina *et al.* Antimycobacterial Activity of *Hedeoma drummondii* against *Mycobacterium tuberculosis* and Non-Tuberculous Mycobacteria. *Antibiotics*, v. 12, n. 5, p. 833, 2023.