



Métodos alternativos no tratamento de infecções causadas por *Staphylococcus aureus*

[Alternative methods for treatment of infections caused by *Staphylococcus aureus*]

"Revisão/Review"

Mauricio **Fanin**^{1*}, Éliester Lílian Brum **Balestrin Fanin**², Isabela Carvalho dos **Santos**¹, Jonathan Soares de **Lima**¹, Arianne Peruzo Pires **Gonçalves**¹, Lisiane de Almeida **Martins**¹

¹Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal com Ênfase em Produtos Bioativos, Departamento de Medicina Veterinária, Universidade Paranaense (UNIPAR), Umuarama-PR, Brasil.

²Departamento de Nutrição, Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Realeza-PR, Brasil.

*Autor para correspondência/Corresponding author: E-mail: fanin@hotmail.com

Resumo

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) são agentes causadores de doenças em todo o mundo, que acarretam grandes prejuízos e riscos à saúde humana e animal. Isto ocorre devido à grande capacidade que este micro-organismo possui de adquirir genes que codificam a produção de biofilmes, toxinas e, principalmente resistência a antimicrobianos. Com isso, torna-se muito importante a pesquisa com intenção em encontrar métodos alternativos para o combate a este patógeno. Atualmente, existem inúmeras pesquisas buscando encontrar e/ou desenvolver métodos alternativos frente à utilização de antimicrobianos para combater *S. aureus*, sendo relatada pela comunidade científica uma grande quantidade de cepas multirresistentes. Dada a grande relevância ao tema envolvendo a saúde única, este trabalho tem como objetivo ressaltar e enfatizar as principais linhas de pesquisa utilizadas atualmente no combate ao *S. aureus*. As linhas de pesquisa relatadas serão: terapia bacteriofágica; ozonioterapia; homeopatia; atividade de óleos essenciais e extrato de plantas.

Palavras-chave: resistência bacteriana; terapia bacteriofágica; ozonioterapia; homeopatia; plantas.

Abstract

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) are disease-causing agents throughout the world, which lead to serious damage and risks to human and animal health. This is due to the great capacity that this microorganism has in the acquisition of genes that codify the production of biofilms, toxins, and especially antimicrobial resistance. Thus, it is very important to do research with the intention of finding alternative methods to combat this pathogen. Currently, there are numerous researches to find and/or develop alternative methods to the use of antimicrobials to combat *S. aureus*, and a large number of multiresistant strains are reported by the scientific community. Given the great relevance of a subject involving public health, this work aims to emphasize the main lines of research currently used to combat *S. aureus*. The lines of research reported will be: bacteriophage therapy; ozone therapy; homeopathy; activity of essential oils and vegetable extract.

Keywords: bacterial resistance; bacteriophage therapy; ozone therapy; homeopathy; plants.

Introdução

Staphylococcus aureus são cocos Gram-positivos que fazem parte da microbiota normal da maioria dos animais domésticos, podendo estes agir como agentes patogênicos oportunistas, causando inúmeras infecções. Essa bactéria torna-se um problema de saúde única devido à grande interação e adaptação ao homem, animal e meio ambiente, adquirindo genes responsáveis por

potencializar fatores de patogenicidade (Souza et al., 2017).

Métodos alternativos para o tratamento de infecções causadas por *S. aureus* vêm sendo pesquisados há muitos anos, classificado como um dos principais agentes patogênicos causadores de enfermidades ligadas aos animais (Barrera-Rivas et al., 2017) e humanos (Alegre et al., 2016).

Recebido 09 de outubro de 2017. Aceito 23 de março de 2020.

DOI: <https://doi.org/10.26605/medvet-v14n1-3711>

Resultado do surgimento de cepas multirresistentes, por meio da capacidade mutante dos micro-organismos em adquirir genes que codificam fatores de virulência e patogenicidade, como a produção de biofilmes, toxinas e de resistência a antimicrobianos (Cunha, 2017).

Na grande maioria das vezes, a seleção de cepas multirresistentes é decorrente do uso indiscriminado de antimicrobianos, subdosagens ou interrupção aos tratamentos recomendados. Existe uma preocupação crescente com os resíduos de antibióticos presentes em produtos de origem animal como o leite e a carne, evidenciando a grande importância em buscar alternativas eficazes frente às infecções ocasionadas por *S. aureus*, evitando assim a presença desses resíduos (Silva et al., 2013).

Perdas imensas na produção, riscos e perigos para a saúde humana e animal são fatos, demonstrando ser um problema de saúde única. Além de grandes prejuízos, a ineficiência de várias classes de fármacos disponíveis e utilizados atualmente ocorre com frequência, sem muitas perspectivas de novos medicamentos a serem lançados no mercado. Torna-se extremamente importante a pesquisa por novos métodos alternativos que possam ser eficazes frente a este patógeno, criando alternativas terapêuticas aos antimicrobianos (Chambers e Deleo, 2009).

Esta revisão tem como objetivo explicar sobre as principais linhas de pesquisa atualmente estudadas com relação à ação de tratamentos alternativos frente às infecções causadas por *S. aureus*, de forma a enaltecer a importância de pesquisas acerca de cepas multirresistentes.

Desenvolvimento

Para o tratamento das afecções bacterianas, são utilizados rotineiramente antibióticos que podem contribuir para a diminuição da produção de leite, aumentando os custos e gerando resíduos, o que podem levar à ocorrência de reações alérgicas em alimentos consumidos. Com o uso indiscriminado de antimicrobianos aumentam as ocorrências da seleção de cepas multirresistentes, além de outros fatores como subdosagens ou interrupções nos tratamentos (Chantziaras et al., 2013).

A grande utilização de antimicrobianos nos animais de produção pode contribuir para o aparecimento de cepas bacterianas resistentes. Considerando que a maioria destes animais e seus subprodutos serão destinados ao consumo humano,

existe uma grande possibilidade de essas cepas multirresistentes serem transmitidas e incorporadas à microbiota humana, reduzindo a eficácia dos antimicrobianos (Chantziaras et al., 2013; Stanton 2013).

A evolução da resistência bacteriana aos antimicrobianos, a qual ocorreu por importantes agentes patogênicos a partir de transferência genética ou mutações, tornou os antibióticos em grande parte ineficazes, sendo necessário encontrar alternativas terapêuticas ou substituições (Clardy et al., 2009).

As linhas de pesquisas são promissoras, visto que a produção de novos fármacos para o combate de micro-organismos não acompanha o ritmo e a evolução ocorrida pelas bactérias, sendo que inúmeras classes de antimicrobianos estão se tornando inúteis frente algumas afecções. Isso nos estimula ainda mais a buscar novas alternativas capazes de atuar no controle e tratamento de agentes patogênicos. Muitas pesquisas demonstraram potencial de atividade bactericida com a utilização de métodos alternativos em relação à terapêutica antimicrobiana.

Dentre as principais linhas de pesquisa estudadas atualmente podemos citar: terapia bacteriofágica (Barrera-Rivas et al., 2017); ozonioterapia (Couto et al., 2016); homeopatia (Passeti et al., 2016); atividade de óleos essenciais (Pereira et al., 2014) e extrato de plantas (Alencar et al., 2015).

Terapia bacteriofágica

A utilização da terapia bacteriofágica é relativamente antiga, foi descoberta por Francis Twort em 1915 e Felix d'Herelle em 1917, que verificaram agentes terapêuticos potenciais, quando examinou atividade lítica dos bacteriófagos em bactérias específicas (d'Herelle, 1931). Com a descoberta dos antibióticos anos mais tarde e sua grande eficácia comprovada, a utilização da terapia bacteriofágica ficou em segundo plano, utilizando apenas com foco em pesquisas. Nos últimos anos, com a grande frequência de cepas multirresistentes, retomou-se o interesse pela utilização da terapia bacteriofágica como método de combate aos vários agentes patogênicos, incluindo *S. aureus* (Patel et al., 2015).

A terapia bacteriofágica é realizada por meio da aplicação dirigida de bacteriófagos (ou fagos), que quando entram em contato com bactérias patogênicas específicas, possuem a capacidade de infectá-las e destruí-las (Burrowes et al., 2011).

Neste contexto, existem duas formas de replicação dos bacteriófagos, o ciclo lisogênico no qual os fagos integram o seu DNA com o material genético do hospedeiro e o ciclo lítico, que neste caso ocorre a destruição do hospedeiro imediatamente após a replicação do vírion (Drulis-Kawa et al., 2012).

A utilização do fago K foi avaliada para tratamento de vacas com mastite subclínica. Gill et al. (2006) utilizaram 24 vacas holandesas em lactação apresentando mastite subclínica por *S. aureus*. O tratamento consistiu em infusões intramamárias de 10 mL de $1,25 \times 10^{11}$ PFU de fago K administrado uma vez ao dia durante 5 dias. Para o grupo controle foram administradas infusões intramamárias de solução fisiológica. A taxa de cura foi estabelecida pela avaliação de quatro amostras seriadas coletadas após os tratamentos. No presente experimento a taxa de cura foi de 16,7% de quartos (3/18) no grupo tratado com fago, enquanto nenhum dos 20 quartos tratados com solução fisiológica obtiveram resultados (Gill et al., 2006).

Além disso, existem autores que estudaram e exploraram a utilização de componentes dos fagos, as chamadas lisinas, com atividade bactericida reconhecida, no tratamento de infecções. As lisinas são enzimas dos fagos que possuem a capacidade de atuar digerindo as paredes das células bacterianas, podendo apresentar atividade de lisozima (muramidase), endopeptidase ou glucosaminidase. Neste caso, principalmente com ação específica contra bactérias gram-positivas (García et al., 2005; Fischetti, 2009).

Em um experimento utilizando a endolisina do bacteriófago IME-SA1 fundido com Trx-SA1 para o tratamento de mastite clínica leve causada por *S. aureus*, os resultados obtidos mostraram que por meio da infusão intramamária de 20 mg da endolisina com intuito terapêutico, foi capaz de controlar eficazmente a mastite bovina clínica leve causada por *S. aureus* (Fan et al., 2016).

Os bacteriófagos e as suas endolisinas utilizadas na forma natural ou recombinante comprovaram eficácia em animais e, também na experimentação animal para controlar diversas formas de infecções causadas por *S. aureus*. Mais estudos sobre as endolisinas, juntamente com a engenharia genética ajudarão a projetar melhores abordagens biotecnológicas para o controle de doenças infecciosas (Barrera-Rivas et al., 2017).

Os bacteriófagos podem ser utilizados individualmente para tratar uma infecção

bacteriana específica ou também por meio de combinações de fagos, ocasionando a lise da célula bacteriana, esses possuindo potencial lítico (Nale et al., 2016).

Ozonioterapia

O gás ozônio foi descoberto em 1785 por Martins Van Marum e batizado em 1840 por Christian Friedrich Schönbein, quando ao liberar descargas elétricas numa campânula de vidro contendo oxigênio observou a aparição de um gás de coloração azulada, de odor forte e penetrante, o qual chamou de ozônio; etimologicamente, provém do grego *ozein* significa odorante (Jorge et al., 2006).

Um dos principais e mais conhecidos mecanismos de ação do ozônio está relacionado à sua atividade extremamente oxidativa, capaz de interagir com todos os metais, deslocando cadeias de hidrogênio, com capacidade de destruir inúmeros materiais orgânicos, sendo um agente potencialmente biocida com atuação contra colônias bacterianas (Cho, 2003).

A inativação dos micro-organismos pela ação do ozônio ocorre por processos intensos e complexos, devido à sua ação em inúmeros constituintes celulares como: proteínas, enzimas da membrana celular, ácidos nucleicos, lipídios insaturados e peptidoglicano (Seidler et al., 2008; Zhang et al., 2011). Assim sendo, a ozonioterapia possui fortes indicações e ganha destaque nos casos de micro-organismos multirresistentes.

As vias clássicas mais utilizadas na ozonioterapia são: aplicação do gás diretamente aos tecidos, água ozonizada e óleo ozonizado. Em um experimento realizado *in vitro*, avaliando o crescimento bacteriano de colônias de *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, Pereira et al. (2005) concluíram que o ozônio mostrou-se 100% inibidor do crescimento bacteriano.

Em um estudo realizado por Couto et al. (2016) avaliou-se a eficiência do ozônio sobre a redução da contagem de *S. aureus* artificialmente inoculados em leite desnatado e integral, com diferentes tempos de ozonização. As contagens bacterianas foram realizadas imediatamente antes e após o processo de ozonização das amostras. Como resultados as reduções foram significativamente maiores nas amostras a partir dos 20 minutos de ozonização e apresentaram eficácia na redução de *S. aureus* inoculado em leite fluido, sugerindo também que a gordura no leite interfere na ação bactericida do gás.

Existe uma grande preocupação nos processos de esterilização de instrumentais, onde a presença de cepas de *S. aureus* produtoras de biofilmes adere-se aos materiais, dificultando a ação dos desinfetantes utilizados. A eficácia do gás ozônio foi testada, sendo dissolvido em água (0,6 mg/L) sobre *S. aureus*, cujo uso da água ozonizada obteve a esterilização do meio de cultura utilizado em um período de tempo de 5min e 25s (Velano et al., 2001).

A eficácia da ozonioterapia no tratamento de mastite subclínica de vacas em lactação foi avaliada por Pereira e Garcia (2006). Nessa pesquisa, foram utilizadas 40 glândulas mamárias, com diagnóstico positivo para mastite subclínica de vacas em lactação. Após o tratamento com aplicação intramamária do gás, os resultados revelaram uma diferença significativa para os testes de CMT (*California Mastitis Test*) e CCS (contagem de células somáticas), concluindo que dentro das condições em que foi realizada a pesquisa, a terapia se mostrou eficaz na redução da intensidade da infecção mamária (Pereira e Garcia, 2006).

Devido à falta de estudos específicos na área para se chegar a conclusões de concentrações exatas e tempo de utilização da ozonioterapia, essa área requer mais pesquisas científicas para elucidar a aplicabilidade da técnica e qual o método de eleição em cada caso, sendo considerada uma técnica promissora.

Homeopatia

A homeopatia pode ser uma alternativa para tratamento e combate de cepas resistentes a antibióticos, devido à grande vantagem de não apresentar resíduos nos alimentos de origem animal e reduzir as perdas com descarte, o que faz com que a homeopatia se torne uma atrativa opção de tratamento. O conceito terapêutico da homeopatia consiste na estimulação do próprio animal e seus mecanismos naturais de defesa, auxiliando o corpo na sua cura (Benez, 2004), fornecendo aos pacientes doses extremamente diluídas, geralmente por via oral, adicionadas à alimentação, por isso de fácil administração.

Um aspecto importante no que diz respeito à saúde única é a relação dos resíduos encontrados nos produtos de origem animal quando se utiliza de tratamentos terapêuticos com base microbiana, o que não acontece com o uso da homeopatia (Orjales et al., 2016), assim não interferindo na qualidade dos produtos.

Os medicamentos homeopáticos são definidos como medicamentos dinamizados, são preparados a partir de inúmeras substâncias que são submetidas a sucessivas triturações, podendo ser diluídas e seguidas por sucussão. Existem formas de agitação ritmada, fazendo com que ocorra liberação de energia, podendo ter finalidade preventiva ou curativa e serem administrados conforme a terapêutica homeopática. O medicamento homeopático pode ser derivado de plantas, animais ou minerais (BRASIL, 2017).

Esse tratamento vem demonstrando ser uma alternativa interessante em diversas afecções, dentre elas, pode-se citar os casos clássicos de mastites crônicas, quando os sinais clínicos não são evidentes e as perdas na produção e qualidade do leite são extremamente importantes. Segundo Nóbrega et al. (2009) em trabalho realizado utilizando a homeopatia, verificaram que houve redução nos casos subclínicos de mastite avaliados pelo CMT, o qual poderia o efeito ser obtido por meio da resposta dos animais frente às infecções.

A ação de diferentes medicamentos homeopáticos sobre o crescimento de *S. aureus* e *S. aureus* metilicina resistente (MRSA) foi avaliada *in vitro*. Os resultados demonstraram inibição significativa no crescimento de *S. aureus* em cerca de 70 a 90% para homeopáticos *Hepar sulfur* no dinamismo de 30cH, *Belladonna* nos dinamismos 6cH e 30cH e *Silicea* no dinamismo de 6cH. Na avaliação dos mesmos, a inibição do crescimento *in vitro* do MRSA foi de 40%. Verificou-se que diversos homeopáticos utilizados tiveram ação inibitória no crescimento de bactérias, incluindo as com resistência a antibióticos, o que sugerem que um tratamento em conjunto com antibióticos e homeopáticos resultaria em melhor ação (Souza et al., 2014).

Em experimento realizado por Almeida et al. (2011) conclui-se que a homeopatia obteve resultados satisfatórios para o tratamento de mastite subclínica bovina causada por *S. aureus*. Aos 30 dias de utilização foram encontradas diferenças estatisticamente significativas nos percentuais de tetos com ausência de isolamento microbiano de *S. aureus* no grupo tratado em relação ao grupo controle. No decorrer do tratamento houve interferência negativa na resposta ao CMT, com aumento das células somáticas no decorrer do experimento (Almeida, et al., 2011), o que em utilização da homeopatia é esperado, devido ao mecanismo de ação da cura ser

da própria reação de defesa do animal (Benez, 2004).

No tratamento de mastite clínica experimental em vacas leiteiras inoculadas com *S. aureus*, quando o processo infeccioso foi abordado tardiamente, os medicamentos homeopáticos foram avaliados e apresentaram os mesmos resultados dos tratamentos com antibióticos, conferindo-lhes indicações para a utilização da terapêutica homeopática (Almeida et al., 2005).

Em estudo realizado por Passeti et al. (2016), utilizando a terapia homeopática com *Belladonna*, os resultados encontraram ação inibitória significativamente no crescimento *in vitro* de MRSA, reduzindo a atividade enzimática, tornando-as mais vulneráveis à ação do antibiótico oxacilina.

A homeopatia vem sendo pesquisada há muitos anos, com grande ascensão, despertando bastante interesse pela comunidade científica, porém, não se possui muitas conclusões satisfatórias e definitivas, devido ao fato de que a eficácia de tratamentos homeopáticos é fundamentada em evidências subjetivas.

Óleos essenciais

As linhas de pesquisa utilizando óleos essenciais atraem cada vez mais os pesquisadores na busca da comprovação de eficiência e potencial antimicrobiano. Quando utilizados em concentrações adequadas são considerados seguros e têm sido preferidos em relação aos extratos de plantas, uma vez que diminuem parâmetros de isolamento e a purificação dos compostos, e também por eles apresentarem elevada atividade antimicrobiana, sendo classificados como GRAS (*Generally Recognized as Safe*) pela *Food and Drug Administration* (FDA, 2017).

Geralmente, a atividade antimicrobiana é avaliada pela mensuração da concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM). Muitos estudos comprovaram a eficácia dos óleos essenciais e seus compostos na inibição do crescimento microbiano (Burt, 2004; Tajkarimi et al., 2010). A atuação envolve intervenção na permeabilidade da membrana citoplasmática, interferindo em constituintes celulares e sistemas enzimáticos, podendo destruir ou inativar o material genético das bactérias (Sikkema et al., 1995; Burt 2004; Tajkarimi et al., 2010) ou promover lise da parede celular (Oliveira et al., 2011).

Em um estudo realizado por Pereira, et al. (2014), utilizando óleos essenciais de *Thymus vulgaris* (tomilho), *Elettaria cardamomum* (cardamomo), *Eugenia caryophyllus* (cravo botão) e *Foeniculum vulgare* dulce (funcho doce) na forma de soluções desinfetantes frente ao *S. aureus*, a solução de tomilho 0,25% foi a mais eficiente dentre todas as soluções testadas, sugerindo a sua utilização eficaz contra o agente *S. aureus*. Em contrapartida, a solução desinfetante de cardamomo 1% não foi considerada efetiva por não reduzir o número mínimo de células viáveis das bactérias em nenhuma das concentrações testadas (Pereira et al., 2014).

A atividade antimicrobiana de óleos essenciais de condimentos frente a 33 isolados de mastite caprina, incluindo *S. aureus*, foi analisada por Pozzo et al. (2011). Em seu experimento foram avaliados óleos de *Origanum vulgare* (orégano), *Thymus vulgaris* (tomilho), *Lippia graveolens* (lípia), *Zingiber officinale* (gingibre), *Salvia officinalis* (sálvia), *Rosmarinus officinalis* (alecrim) e *Ocimum basilicum* (manjeriço) e frações majoritárias de carvacrol, timol, cinamaldeído e cinol. Nos resultados o orégano, tomilho, lípia e as frações majoritárias de cinamaldeído, timol e carvacrol evidenciaram significativa ação antimicrobiana. Com relação aos resultados do presente estudo, orégano e tomilho obtiveram atividades antimicrobianas de concentração inibitória mínima (CIM) e concentração bactericida mínima (CBM) superiores ao óleo de lípia. As frações majoritárias de carvacrol, cinamaldeído e timol apresentaram maior ação antimicrobiana do que os óleos essenciais (Pozzo et al., 2011).

A potencialidade de inclusão de óleos essenciais cítricos como aditivos em alimentos, verificando a atividade antibacteriana de óleos essenciais de *Citrus reticulata* v. tangerine (tangerina), foi avaliada e também apresentou efeitos inibitórios em *S. aureus* (Santos et al., 2016).

Em estudo conduzido por Rodrigues et al. (2013) avaliando a atividade bactericida da *Copaifera* sp. (copaíba) frente a *Staphylococcus* coagulase negativa, *S. aureus* e *Staphylococcus* coagulase positiva isolados de mastite bovina, verificou-se que o óleo de copaíba apresentou efeito inibidor de crescimento em testes *in vitro* frente aos três grupos testados em concentrações de 25% e 50%. Com isso, demonstrou-se que o óleo de copaíba apresentou potencial para tratamento

alternativo ou mesmo associado aos antimicrobianos frequentemente utilizados no tratamento de mastites bovinas.

Extrato de plantas

Na última década, muitos estudos foram realizados envolvendo terapias naturais, as plantas imprimem um papel fundamental e essencial na obtenção de produtos naturais e fitoterápicos, visando à manutenção da saúde humana (Corrêa et al., 2003). Medicamentos fitoterápicos ganham cada vez mais espaço na medicina veterinária por possuírem propriedades terapêuticas, sendo relatados casos de sucesso em tratamentos de parasitoses e doenças infecciosas por vários profissionais (Costa et al., 1985).

Os extratos de plantas tornam-se alternativas terapêuticas para o tratamento de micro-organismos multirresistentes, apresentando inúmeras vantagens como: menos efeitos colaterais, melhor tolerância do paciente, menor custo, muitas vezes por ser disponibilizado na natureza e historicamente utilizado na medicina popular por muitos anos (Gur et al., 2006; Parekh e Chanda, 2007).

A atividade biológica da *Mimosa tenuiflora* “wild poiret” (jurema-preta) foi testada em forma de extrato etanólico sobre *S. aureus* isolados de casos de mastite bovina. O estudo realizado com a *Mimosa tenuiflora* “wild poiret” sobre as amostras de *S. aureus* identificadas e isoladas de leite de vacas com histórico de mastite, demonstrou ter ação antimicrobiana, comprovando que seu extrato tem potencial para indicações terapêuticas (Bezerra et al., 2009).

Em estudo conduzido por Pereira et al. (2009) analisando extrato de plantas sobre *S. aureus* isolados de casos de mastite bovina, a atividade antimicrobiana do extrato etanólico da *Mimosa tenuiflora* “wild poiret” foi superior quando comparado com extratos etanólicos de *Punica granatum* L. e *Caesalpinia ferrea* Mart. ex Tul. (Pereira et al., 2009).

A atuação de extratos de *Spondias mombin* (cajá) e *Spondias purpurea* (ciriguela) indicou a viabilidade da utilização como agentes antimicrobianos frente às cepas de *S. aureus*, os autores sugeriram ainda que a utilização combinada, utilizando a eritromicina com os dois extratos, resultou em sinergismo (Alencar et al., 2015).

Os efeitos da atividade antimicrobiana do extrato bruto etanólico da *Piper solmsianum* (pariparoba) e *Equisetum arvens* (cavalinha) foram

avaliadas frente às cepas de *S. aureus*, onde ambas apresentaram ação moderada (Bohatch Júnior et al., 2016). Autores sugeriram que a atividade da *Piper solmsianum* esteja relacionada à presença de conocarpanos e Eupomatenóide-5 (Campos et al., 2007). Já em relação a *Equisetum arvens* atribui-se a atividade devido à presença de compostos fenólicos, alcaloides, flavonoides, terpenoides e taninos (Sinha, 2012).

Em estudo realizado por Moreschi et al. (2013) para avaliar a atividade antibacteriana *in vitro* de extrato e tintura de própolis frente ao *Staphylococcus* sp. isolados de mastite bovina, foi possível concluir que a própolis apresenta atividade bactericida frente aos isolados.

Ainda não existe uma padronização do mecanismo de ação de produtos derivados de plantas, ao contrário que ocorre com a utilização de fármacos antimicrobianos, ressaltando o grande interesse na pesquisa em transformar os conhecimentos empíricos em científicos, buscando por meio de substâncias bioativas descobrir eficientes agentes terapêuticos.

Considerações Finais

Com o crescente número de cepas resistentes aos antimicrobianos nos últimos anos, torna-se necessária a busca por novas alternativas de tratamentos terapêuticos a este patógeno. A ineficiência na utilização de inúmeras classes de fármacos ocorre com frequência. Pesquisas ainda devem ser conduzidas e realizadas, porém, muitas já dão indícios de que a saída frente às infecções ocasionadas por estes patógenos responde muito bem com terapêuticas revolucionárias, e num futuro próximo os tratamentos de eleição contra bactérias multirresistentes somente serão eficazes com o uso dessas tecnologias.

Os detalhes fornecidos neste artigo mostram a grande variedade de aplicações das linhas de pesquisas realizadas buscando tratamentos alternativos que podem contribuir para os campos da biotecnologia e da ciência médica.

Referências

- Alegre, M.L.; Chen, L.; David, M.Z.; Bartman, C.; Boyle-Vavra, S.; Kumar, N.; Chong, A.S.; Daum, R.S. Impact of *Staphylococcus aureus* USA300 colonization and skin infections on systemic immune responses in humans. **The Journal of Immunology**, 197(4): 1118-1126, 2016.

- Alencar, L.C.B.; Chaves, T.P.; Santos, J.S.; Nóbrega, F.P.; Araújo, R.M.; Santos, V.L.; Felismino, D.C.; Medeiros, A.C.D. Efeito modulador do extrato de plantas medicinais do gênero *Spondias* sobre a resistência de cepas de *Staphylococcus aureus* à Eritromicina. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, 36(1): 111-116, 2015.
- Almeida, L.A.B.; Brito, M.A.V.P.; Brito, J.R.F.; Pires, F.Á.; Benites, N.R. Tratamento de mastite clínica experimental por meio de ordenhas múltiplas em vacas leiteiras inoculadas com *Staphylococcus aureus*. **Arquivos do Instituto Biológico**, 72(1): 1-6, 2005.
- Almeida, A.C.; Soares, T.M.P.; Silva, D.B.; Silva, B.C.M.; Almeida, P.N.M.; Santos, C.A. Atividade de bioterápicos para o tratamento de mastite subclínica bovina. **Revista Brasileira de Agroecologia**, 6(2): 134-141, 2011.
- Barrera-rivas, C.I.; Hurtado, N.A.V.; Lugo, G.M.G.; Aguirre, V.M.B.; Patiño, A.B.; Juárez, M.C.; Alarcón, J.J.V. Bacteriophage Therapy: An alternative for the treatment of *Staphylococcus aureus* infections in animals and animal models. In: Shymaa, E.; Alexander, L.E.C. **Frontiers in Staphylococcus aureus**, InTech, 2017. p.179-201.
- Benez, S.M. **Manual de homeopatia veterinária**. Ribeirão Preto: Tecmedd, 2004. 594p.
- Bezerra, D.A.C.; Pereira, A.V.; Lôbo, K.M.S.; Rodrigues, O.G.; Athayde, A.C.R.; Mota, R.A.; Medeiros, E.S.; Rodrigues, O.G. Atividade biológica da jurema-preta (*Mimosa tenuiflora*–Wild Poir. sobre *Staphylococcus aureus* isolados de casos de mastite bovina. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, 19(4): 814-817, 2009.
- Bohatch Júnior, M.S.; Esmerino, L.A.; Silva, R.Z.; Volpato, A.M. Efeitos da atividade antimicrobiana do extrato brutoetanólico da *Piper solmsianum* e *Equisetum arvens*. **Journal of Pharmacy**, 13(2): 100-106, 2016.
- BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária – Anvisa. **Resolução RDC Nº 39, de 2 de setembro de 2010**. Disponível em: <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/farmacopeia_brasileira/arquivos/cp38_2010/v_conceitos_definicoes_homeopatia.pdf>. Acesso em: 28 jul. 2017.
- Burt, S. Essential oils: their anti bacterial properties and potential applications in foods—a review. **International Journal of Food Microbiology**, 94(3): 223-253, 2004.
- Burrowes, B.; Harper, D.R.; Anderson, J.; McConville, M.; Enright, M.C. Bacteriophage therapy: potential uses in the control of antibiotic-resistant pathogens. **Expert Review of Anti-Infective Therapy**, 9(9): 775-785, 2011.
- Campos, M.P.; Filho, V.C.; Silva, R.Z.; Yunes, R.A.; Monache, F.D.; Cruz, A.B. Antibacterial activity of extract, fractions and four compounds extracted from *Piper solmsianum* C. DC. var. *solmsianum* (Piperaceae). **Zeitschrift für Naturforschung. B, A Journal of Chemical Sciences**, 62(3): 173-178, 2007.
- Chambers, H.F.; Deleo, F.R. Waves of Resistance: *Staphylococcus aureus* in the Antibiotic. **Nature Reviews. Microbiology**, 7(9): 629-641, 2009.
- Chantziaras, I.; Boyen, F.; Callens, B.; Dewulf, J. Correlation between veterinary antimicrobial use and antimicrobial resistance in food-producing animals: a report on seven countries. **The Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, 69(3): 827-834, 2013.
- Cho, M.; Chung, H.; Yoon, J. Desinfection of water containing natural organic matter by using ozone-initiated radicals reactions. **Journal of Applied & Environmental Microbiology**, 69(4): 2284-2291, 2003.
- Clardy, J.; Fischbach, M.; Currie, C. The natural history of antibiotics. **Current Biology**, 19(1): 437-441, 2009.
- Costa, E.O.; Coutinho, S.D.; Castilho, W.; Teixeira, C.M. Sensibilidade a antibióticos e quimioterápicos de bactérias isoladas de mastite bovina. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, 5(2): 65-69, 1985.
- Corrêa, A.D.; Batista, R.S.; Quintas, L.E.M. **Plantas medicinais: do cultivo à terapêutica**. 6ª ed. Petrópolis: Vozes, 2003. 247p.
- Couto, E.P.; Alencar, E.R.; Gonçalves, V.S.P.; Santos, A.J.P.; Ribeiro, J.L.; Ferreira, M.A. Effect of ozonation on the *Staphylococcus aureus* inoculated in milk. **Semina**, 37(4): 1911-1918, 2016.
- Cunha, M.L.R.S. **Staphylococcus aureus: infections, treatment and risk assessment**. New York: Nova Biomedical. 2017. 148p.

- d'Herelle, F. Bacteriophage as a treatment in acute medical and surgical infections. **Journal Urban Health**, 7(5): 329-348, 1931.
- Drulis-Kawa, Z.; Majkowska-Skrobek, G.; Maciejewska, B.; Delattre, A. S.; Lavigne, R. Learning from bacteriophages – advantages and limitations of phage and phage-encoded protein applications. In: **Current protein & peptide science**. Gainesville: Bentham Science Publishers, 2012. p.699-722.
- Fan, J.; Zeng, Z.; Mai, K.; Yang, Y.; Fenq, J.; Bai, Y.; Sun, B.; Xie, Q.; Tong, Y.; Ma, J. Preliminary treatment of bovine mastitis caused by *Staphylococcus aureus*, with trx-SA1, recombinant endolysin of *S. aureus* Bacteriophage IME-SA1. **Veterinary Microbiology**, 191(1): 65–71, 2016.
- FDA. U.S. Food and Drug Administration. **Generally Recognized as Safe (GRAS)**. Disponível em: <<https://www.fda.gov/food/ingredientspackaginglabeling/gras/>>. Acesso em: 11 ago. 2017.
- Fischetti, V.A. Bacteriophage lysins as effective antibacterials. **Current Opinion in Microbiology**, 11(5): 393-400, 2009.
- García, P.; García, J.L.; López, R.; García, E. Pneumococcal Phages. In: Waldor, M.K.; Friedman, D.I.; Adhya, S.L. **Phages: their role in bacterial pathogenesis and biotechnology**. Washington: ASM Press, 2005. p.335-361.
- Gill, J.J.; Pacan, J.C.; Carson, M.E.; Leslie, K.E.; Griffiths, M.W.; Sabour, P.M. Efficacy and pharmacokinetics of bacteriophage therapy in treatment of subclinical *Staphylococcus aureus* mastitis in lactating dairy cattle. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 50(9): 2912–2918, 2006.
- Gur, S.; Turgut-Balik, D.; Gur, N. Antimicrobial activities and some fatty acids of turmeric, ginger root and linseed used in the treatment of infectious diseases. **World Journal of Agricultural Sciences**, 2(4): 439-442, 2006.
- Jorge, R.A.; Rodríguez, Y.L.; Rodríguez, A.C.; Ruiz, J.A.A. Producción científica sobre aplicaciones terapéuticas del ozono en el web science. **Revista Acimed**, 14(1): 1-11, 2006.
- Moreschi, E.G.; Martini, K.C.; Agostinis, R.O.; Gazim, Z.C.; Martins, L.A. Atividade antibacteriana *in vitro* de extrato e tintura de própolis frente a *Staphylococcus* sp. isolados de mastite bovina. **Enciclopédia Biosfera**, 9(17): 272-283, 2013.
- Nale, J.Y.; Spencer, J.; Hargreaves, K.R.; Buckley, A.M.; Trzepinski, P.; Douce, G.R.; Clokie, M.R.J. Bacteriophage combinations significantly reduce *Clostridium difficile* growth *in vitro* and proliferation *in vivo*. **Antimicrobial Agents Chemother**, 60: 968-981, 2016.
- Nóbrega, D.B.; Langoni, H.; Joaquim, J.G.F.; Silva, A.V.; Faccioli, P.Y.; Matos, A.V.R.; Menozzi, B.D. Use of homeopathic complex in the treatment of bovine mastitis. **Arquivos do Instituto Biológico**, 76(4): 523-537, 2009.
- Oliveira, T.L.; Soares, R.A.; Ramos, E.M.; Cardoso, M.G.; Alves, E.; Piccoli, R.H. Antimicrobial activity of *Satureja Montana* L. essential oil against *Clostridium perfringens* type A inoculated in mortadella – types ausages formulated with different levels of sodium nitrite. **International Journal of Food Microbiology**, 144(3): 546-555, 2011.
- Orjales, I.; Alonso, M.L.; Bermúdez, R.R.; Crespo, F.R.; Villar, A.; Miranda, M. Use of homeopathy in organic dairy farming in Spain. **Homeopathy**, 105(1): 102-108, 2016.
- Parekh, J.; Chanda, S.V. *In vitro* antimicrobial activity and phytochemical analysis of some Indian medicinal plants. **Turkish Journal of Biology**, 31(1): 53-58, 2007.
- Passeti, T.A.; Bissoli, L.R.; Macedo, A.P.; Libame, R.B.; Diniz, S.; Waisse, S. Action of antibiotic oxacillin on *in vitro* growth of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) previously treated with homeopathic medicines. **Homeopathy**, 106(1): 27-31, 2016.
- Patel, S.R.; Verma, A.K.; Verma, V.C.; Janga, M.R.; Nath, G. Bacteriophage therapy-looking back in to the future. In: Méndez-Vilas, A. **The battle against microbial pathogens: basic science, technological advances and educational programs**. Badajoz: Formatex, 2015. p.284-294.
- Pereira, M.T.C.; Garcia, C.A. Eficácia da ozonioterapia no tratamento de mastite subclínica de vacas em lactação. **Veterinária Notícias**, 12(2): 109-115, 2006.
- Pereira, M.M.S.; Navarini, A.; Mimica, L.M.J.; Pacheco Jr., A.M.; Silva, R.A. Efeito de diferentes gases sobre o crescimento bacteriano: Estudo *in vitro*. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, 32(1): 12-14, 2005.

- Pereira, A.A.; Piccoli, R.H.; Batista, N.N.; Camargos, N.G.; Oliveira, M.M.M. Inativação termoquímica de *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Salmonella enterica* Enteritidis por óleos essenciais. **Ciência Rural**, 44(11): 2022-2028, 2014.
- Pereira, V.A.; Rodrigues, O.G.; Azevêdo, T.K.B.; Bezerra, D.A.C.; Lima, E.Q.; Pereira, M.S.V. Perfil de extrato de plantas sobre *Staphylococcus aureus* isolado de mastite bovina. **Revista de Biologia e Farmácia**, 3(1): 105-111, 2009.
- Pozzo, M.D.; Viégas, J.; Santurio, D.F.; Rossatto, L.; Soares, I.H.; Alves, S.H.; Costa, M.M. Atividade antimicrobiana de óleos essenciais de condimentos frente a *Staphylococcus* spp. isolados de mastite caprina. **Ciência Rural**, 41(4): 667-672, 2011.
- Rodrigues, F.G.; Kozerski, N.D.; Gazim, Z.C.; Gonçalves, D.D.; Martins, L.A. Atividade bactericida da *Copaifera* sp. frente a *Staphylococcus* spp. isolados de mastite bovina. **Enciclopédia Biosfera**, 9(17): 293-301, 2013.
- Santos, A.O.; Freire, J.; Carvalho, T.; Barbosa, T.; Prates, R.; Lopes Silva, J.; Farias, P. Atividade antibacteriana e antioxidante de óleos essenciais cítricos com potencialidade para inclusão como aditivos em alimentos. **Caderno de Ciências Agrárias**, 8(3): 15-21, 2016.
- Seidler, V.; Linetskiy, I.; Hubáľková, H.; Stanková, H.; Smucler, R.; Mazánek, J. Ozone and its usage in general medicine and dentistry. A review article. **Prague Medical Report**, 109(1): 5-13, 2008.
- Sikkema, J.; Bont, J.A.; Poolman, B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. **Microbiology Reviews**, 59(2): 201-222, 1995.
- Silva, D.P.; Gellen, L.F.A.; Silva, T.S.; Costa, J.L.; Silva, A.L.L.; Scheidt, G.N. Resíduos de antibiótico em leite: prevalência, danos à saúde e prejuízos na indústria de laticínios. **Evidência-Ciência e Biotecnologia**, 13(2): 137-152, 2013.
- Sinha, S.N. *In vitro* antibacterial activity of ethanolic extract of *Equisetum arvense* L. **Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research**, 3(1): 19-21, 2012.
- Souza, A.P.M.; Bissoli, L.R.; Beltrame, R.L.; Coelho, C.P.; Diniz, S.; Paseti, T.A. Homeopathy: a possible weapon against multidrug-resistant bacteria to antibiotics. **International Journal of High Dilution Research**, 13(47): 114-114, 2014.
- Souza, C.S.M.; Teixeira, N.B.; Cunha, M.L.R.S. Community-associated *Staphylococcus aureus* (CA-MRSA) in special groups. In: Cunha, M.L.R.S. *Staphylococcus aureus*. New York: Nova biomedical, 2017. p.25-34.
- Stanton, T.B. A call for antibiotic alternatives research. **Trends in Microbiology**, 21(3): 111-113, 2013.
- Tajkarimi, M.M.; Ibrahim, S.A.; Cliver, D.O. Antimicrobial herb and spice compounds in food. **Food Control**, 21(9): 1199-1218, 2010.
- Velano, H.E.; Nascimento, L.C.; Barros, L.M.; Panzeri, H. A avaliação *in vitro* da atividade antibacteriana da água ozonizada frente ao *Staphylococcus aureus*. **Pesquisa Odontológica Brasileira**, 15(1): 18-22, 2001.
- Zhang, Y.Q.; Wu, Q.P.; Zhang, J.M.; Yang, X.H. Effects of ozone on membrane permeability and ultra structure in *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Applied Microbiology**, 111(4): 1006-1015, 2011.