

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/05/2026.



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu



PPG - Biologia Geral e Aplicada

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "Júlio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

**Atividade antibacteriana de peptídeos antimicrobianos (PAMs) nisina e melitina
e óleos essenciais de copaíba e pitanga sobre bactérias causadoras de
infecções na pele**

Tatiane Baptista Zapata

Orientador: Prof. Associado Ary Fernandes Júnior

Coorientadora: Dra. Ana Flávia Marques Pereira

Dissertação apresentada ao Instituto de Biociências, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de Concentração em Biologia de Micro-organismos e Imunidade.

Botucatu

2024

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Zapata, Tatiane Baptista.

Atividade antibacteriana de peptídeos antimicrobianos nisina e melitina e óleos essenciais de copaíba e pitanga sobre bactérias causadoras de infecções na pele / Tatiane Baptista Zapata. - Botucatu, 2024

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Ary Fernandes Júnior

Coorientador: Ana Flávia Marques Pereira

Capes: 21202010

1. Citometria de fluxo. 2. *Propionibacterium acnes*. 3. Sinergismo farmacológico. 4. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina. 5. *Streptococcus pyogenes*.

Palavras-chave: Citometria de fluxo; *Cutibacterium acnes*; Sinergismo; *Staphylococcus aureus* meticilina resistente; *Streptococcus pyogenes*.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Atividade antibacteriana de peptídeos antimicrobianos nisina e melitina e óleos essenciais sobre bactérias causadoras de infecções na pele

AUTORA: TATIANE BAPTISTA ZAPATA

ORIENTADOR: ARY FERNANDES JÚNIOR

COORDINADORA: ANA FLÁVIA MARQUES PEREIRA

Aprovada como parte das exigências para obtenção do Título de Mestra em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia de Micro-organismos e Imunidade pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. ARY FERNANDES JÚNIOR (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Profa. Dra. VERA LUCIA MORES RALL (Participação Presencial)
Departamento de Ciências Químicas e Biológicas / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Profa. Dra. CRISTIANE MENGUE FENIMAN MORITZ (Participação Virtual)
Departamento de Tecnologia / Universidade Estadual de Maringá - UEM

Botucatu, 27 de maio de 2024

Maria Victória Ramalho da Cunha
Assistente Administrativo II da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu

Dedico este trabalho aos meus pais, em especial ao meu pai Helmer (*in memoriam*), por ter me dado o dom da vida e ter me ensinado o significado do amor

Agradecimentos

Em primeiro lugar agradeço a Deus pela minha vida e por permitir ultrapassar todos os obstáculos encontrados com determinação e que fez com que meus objetivos fossem alcançados durante todos os anos de minha formação acadêmica.

Aos meus pais Clarice e Helmer (in memoriam) que me incentivaram nos momentos difíceis e compreenderam a minha ausência enquanto eu me dedicava na realização da minha graduação. Por acreditarem nos meus sonhos e me apoiarem incondicionalmente e por me ajudarem a ser a pessoa que sou hoje.

Aos amigos que sempre estiveram ao meu lado pelas amizades incondicionais e apoio demonstrado durante os últimos anos e pelo companheirismo e troca de experiências que me permitiram meu crescimento como pessoa e profissional. Agradeço em especial Amanda Grosselli, Flávia Alexandre, Jéssica Batista, Thais Romano e Vitória Corrêa pela amizade e paciência como também pelas risadas durante estes anos de nossa convivência.

Agradeço também ao meu namorado e parceiro Gabriel Padilha por ter tornado minha jornada mais leve.

Aos meus amigos de laboratório Ana Flávia Pereira, Alessandra Sani, Débora Silva e Nicolas Ripari que sem suas ajudas não seria possível realizar este trabalho. Obrigada por todo apoio e incentivos que certamente impactaram na minha formação acadêmica.

Ao professor Ary Fernandes Júnior, por sua orientação e por ter desempenhado essa função com dedicação e amizade. Também agradeço minha coorientadora Ana Flávia Marques Pereira pela ajuda, ensinamentos e principalmente paciência que guiaram o meu aprendizado. Desta forma só tenho a gratidão e agradecimentos a ambos.

Agradeço aos servidores do Departamento de Ciências Químicas e Biológicas – Setor de Microbiologia e Imunologia, em especial Aline Parisoto Missio, Ivana Giovannetti Castilho, Larissa Ragozo C. de Oliveira e Patricia L. de Souza pelos auxílios e colaboração durante minha estadia no setor.

Ao instituto de Biociências de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” nas figuras de seu corpo docente e administrativo por todo aprendizado e auxílio durante o mestrado.

Agradeço a Fundação de Amparo à Pesquisa de São Paulo (FAPESP) 2022/07963 e a Pró-Reitoria de Pós-Graduação pela bolsa de mestrado.

“Todo grande sonho começa com um sonhador. Lembre sempre, você tem uma força interna, a paciência, e a paixão para alcançar as estrelas para mudar o mundo. ”

Harriet Tubman

Resumo

A resistência aos fármacos antibacterianos tem aumentado e mostrado a necessidade das pesquisas que visam novas opções terapêuticas para tratamento de doenças infecciosas. As piodermites como impetigo, ectima, erisipela, síndrome da pele escaldada estafilocócica, foliculite e acne representam um desafio clínico. Os produtos naturais, como os óleos essenciais e peptídeos antimicrobianos, são alternativas para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas considerando a ampla atividade biológica destes produtos. Este estudo visa avaliar a atividade antibacteriana dos óleos essenciais de pitanga (*Eugenia uniflora*) e copaíba (*Copaifera langsdorffii*), do óleo resina de copaíba (*Copaifera reticulata*), além de dois peptídeos antimicrobianos: a nisina, uma bacteriocina produzida por *Lactococcus* spp., e a melitina, uma fração do veneno da abelha *Apis mellifera*. Os antimicrobianos foram testados sobre linhagens padrões ATCC (*American Type Culture Collection*) de *Staphylococcus aureus* metilicina resistente (MRSA), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*) e *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) utilizando a metodologia da microdiluição (REMA – *Resazurin Microtiter Assay*) para determinação da concentração inibitória mínima (CIM). Na sequência, foram realizados ensaios utilizando os produtos antimicrobianos com as melhores atividades inibitórias sobre as bactérias testadas, com o objetivo de verificar o sinergismo com fármacos de uso convencional pela metodologia da curva de inibição do crescimento. Além disso, foram avaliadas a ação antibiofilme da nisina, melitina e as suas associações com fármacos antimicrobianos, bem como o efluxo de íons potássio e fosfato. A citotoxicidade desses produtos sobre queratinócitos (linhagem HaCaT) utilizando metodologia do vermelho neutro e citometria de fluxo também foram verificadas. Enquanto os óleos essenciais de pitanga, copaíba e óleo resina de copaíba apresentaram ação antimicrobiana com CIM podendo chegar até 8.000 µg/mL, a nisina e a melitina apresentaram eficácia frente às bactérias testadas com os menores valores de CIM. A nisina apresentou uma CIM de 3,1 µg/mL para MRSA, de 6,25 µg/mL para *S. pyogenes* e de 0,2 µg/mL para *C. acnes*. A melitina apresentou CIM de 62,5 µg/mL para MRSA, 15,6 µg/mL para *S. pyogenes* e de 3,91 µg/mL para *C. acnes*. A associação de 25% da CIM obtida para nisina e melitina com 25% da CIM dos fármacos oxacilina, cefalotina e clindamicina demonstrou ser sinérgica, principalmente sobre *C. acnes*. As concentrações subinibitórias da combinação da nisina e melitina com os antimicrobianos foram capazes de reduzir a formação de biofilme de MRSA e *C. acnes*. A melitina e a nisina

demonstraram ter ação sobre o efluxo de íons potássio e fosfato, indicando uma possível ação sobre a membrana plasmática das bactérias testadas. Além disso, não foram observados efeitos citotóxicos da nisina e melitina sobre as células de queratinócitos HaCaT com viabilidade celular próxima à concentração de CIM sendo de 98% e 96%, respectivamente. A combinação de nisina com clindamicina também não demonstrou efeito citotóxico, na concentração de 3,125 µg/mL e 1,56 µg/mL, respectivamente, apresentando viabilidade celular de 98,21%. A nisina, na concentração de 25,0 µg/mL, não induziu apoptose ou morte tardia significativa em células de queratinócitos HaCaT. Como conclusão do estudo, a nisina e melitina, bem como as associações com fármacos antibacterianos, demonstraram potencial para se tornarem candidatas ao desenvolvimento de novas opções terapêuticas contra MRSA, *S. pyogenes* e *C. acnes*.

Palavras chaves: *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Cutibacterium acnes*, sinergismo, citometria de fluxo, *Eugenia uniflora*, *Copaifera langsdorffii*, *Copaifera reticulata*

Antibacterial activity of antimicrobial peptides nisin and melittin and essential oils copaiba and pitanga on bacteria causing skin infections

Abstract

Resistance to antibacterial drugs has increased and highlighted the need for research aimed at new therapeutic options for the treatment of infectious diseases. Pyodermitis conditions such as impetigo, ecthyma, erysipelas, staphylococcal scalded skin syndrome, folliculitis, and acne represent a clinical challenge. Natural products, such as essential oils and antimicrobial peptides, are alternatives for developing new therapeutic options, considering the broad biological activity of these products. This study aims to evaluate the antibacterial activity of essential oils from pitanga (*Eugenia uniflora*) and copaíba (*Copaifera langsdorffii*), copaíba resin oil (*Copaifera reticulata*), and two antimicrobial peptides: nisin, a bacteriocin produced by *Lactococcus* spp., and melittin, a fraction of the venom of the bee *Apis mellifera*. The antimicrobials were tested on ATCC (American Type Culture Collection) standard strains of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pyogenes* (*S. pyogenes*), and *Cutibacterium acnes* (*C. acnes*) using the microdilution methodology (REMA – Resazurin Microtiter Assay) to determine the minimum inhibitory concentration (MIC). Subsequently, tests were conducted using the antimicrobial products with the best inhibitory activities on the tested bacteria to verify synergism with conventional drugs using the growth inhibition curve methodology. Additionally, the antibiofilm action of nisin, melittin, and their associations with antimicrobial drugs, as well as the efflux of potassium and phosphate ions, were evaluated. The cytotoxicity of these products on keratinocytes (HaCaT cell line) using the neutral red method and flow cytometry was also verified. While pitanga, copaíba essential oils, and copaíba resin oil showed antimicrobial action with MICs up to 8,000 µg/mL, nisin and melittin were effective against the tested bacteria with the lowest MIC values. Nisin showed an MIC of 3.1 µg/mL for MRSA, 6.25 µg/mL for *S. pyogenes*, and 0.2 µg/mL for *C. acnes*. Melittin showed an MIC of 62.5 µg/mL for MRSA, 15.6 µg/mL for *S. pyogenes*, and 3.91 µg/mL for *C. acnes*. The combination of 25% of the MIC obtained for nisin and melittin with 25% of the MIC of the drugs oxacillin, cephalothin, and clindamycin demonstrated synergistic effects, mainly on *C. acnes*. Subinhibitory concentrations of the combination of nisin and melittin with antimicrobials were able to reduce biofilm formation of MRSA and *C. acnes*. Melittin and nisin demonstrated effects on the efflux of potassium and phosphate ions, indicating a possible action on

the plasma membrane of the tested bacteria. Furthermore, no cytotoxic effects of nisin and melittin were observed on HaCaT keratinocyte cells, with cell viability near the MIC concentration being 98% and 96%, respectively. The combination of nisin with clindamycin also did not show a cytotoxic effect at concentrations of 3.125 µg/mL and 1.56 µg/mL, respectively, presenting cell viability of 98.21%. Nisin, at a concentration of 25.0 µg/mL, did not induce significant apoptosis or late death in HaCaT keratinocyte cells. In conclusion, nisin and melittin, as well as their combinations with antibacterial drugs, demonstrated potential as candidates for the development of new therapeutic options against MRSA, *S. pyogenes*, and *C. acnes*.

Keywords: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Streptococcus pyogenes*, *Cutibacterium acnes*, synergism, flow cytometry, *Eugenia uniflora*, *Copaifera langsdorffi*, *Copaifera reticulata*

Lista de Figuras

- Figura 1.** Fluxograma de propagação de genes de resistência aos fármacos antimicrobianos. (ARGs = genes de resistência aos fármacos antibacterianos; ARBs= bactérias resistentes aos fármacos antibacterianos (Jian et al., 2021).....18
- Figura 2.** Mecanismos pelos quais patógenos desenvolvem resistência aos fármacos antibacterianos (Lima et al, 2021).....19
- Figura 3.** Microbiologia Estrutura da pele e microbiota. (Ito & Amagi, 2023).....22
- Figura 4.** Fatores que influenciam na colonização microbiana da pele (Tryon & Grice,(2022).....22
- Figura 5.** Componentes celulares que são conhecidos sítios de ação dos PAMs e principais PAMs. Made with BioRender.com. Deo, et al. (2022).....32
- Figura 6.** Fotos do destilador para óleo essencial marca Marconi modelo MA 480.....35
- Figura 7.** Cromatograma do óleo essencial de *C. langsdorffi* (CG-FID).....44
- Figura 8.** Cromatograma do óleo essencial de *E. uniflora* (CG-FID).....44
- Figura 9.** Composição química (%) e cromatograma do óleo resinado de *C. reticulata*(CG-FID).....44
- Figura 10.** Representação gráfica do time kill curve obtidas pela leitura de OD₆₀₀ sobre linhagem de MRSA incubados a 37° C em 24 horas. As barras indicam o desvio padrão. CIM (concentração inibitória mínima) NIS (nisina) MEL (melitina) e OXA(oxacilina).....46
- Figura 11.** Representação gráfica do time kill curve obtidas pela leitura de OD₆₀₀ sobre linhagem de *S. pyogenes* incubados a 37° C em 24 horas. As barras indicam o desvio padrão. CIM (concentração inibitória mínima) NIS (nisina) MEL (melitina) e CEFA(cefalotina).....47
- Figura 12.** Representação gráfica do time kill curve obtidas pela leitura de OD₆₀₀ sobre linhagem de *C. acnes* incubadas a 37° C em 48 horas. As barras indicam o desvio padrão. CIM (concentração inibitória mínima) NIS (nisina) MEL (melitina) e CLD(clindamicina).....47
- Figura 13.** Representação gráfica da porcentagem de viabilidade celular de acor com cada diluição teste. Gráfica **A** referente à Nisina. Gráfico **B** à clindamicina. Gráfico **C** à Melitina e Gráfico **D** ao DMSO51

Figura 14. A análise das células HaCaT foi realizada após tratamento com nisina, clindamicina e sua combinação (NIS+CLD) para avaliar a indução de apoptose precoce e apoptose/necrose tardia. A avaliação utilizou marcação com anexina V (FITC) e iodeto de propídio. Os tratamentos foram representados da seguinte forma: (A) Controle negativo basal (autofluorescência); (B) CIM clindamicina; (C) Controle positivo basal (autofluorescência); (D) CIM nisina; (E) CIM NIS+CLD (Quadrante UL: representa apoptose tardia ou células necróticas - anexina V negativa e iodeto de propídio positivo; Quadrante UR: representa células apoptóticas tardias ou necróticas - anexina V positiva e iodeto de propídio positivo; Quadrante LL: representa células vivas - anexina V negativa e iodeto de propídio negativo. Quadrante LR: representa células apoptóticas precoces - anexina V positiva e iodeto de propídio negativo).....53

Figura 15. Percentual de inibição do biofilme das concentrações subinibitórias de 25%, 50% e 75% da CIM de melitina, nisina, oxacilina, associação de melitina com oxacilina e nisina e oxacilina sobre MRSA. Símbolos iguais representam diferenças significativas de atividade antibiofilme entre produtos para um mesmo microrganismo quando $p \leq 0,05$55

Figura 16. Percentual de inibição do biofilme das concentrações subinibitórias de 25%, 50% e 75% da CIM de melitina, nisina, clindamicina, associação de melitina com clindamicina e nisina e clindamicina sobre *C. acnes*. Símbolos iguais representam diferenças significativas de atividade antibiofilme entre produtos para um mesmo microrganismo quando $p \leq 0,05$56

Figura 17. Percentual de inibição do biofilme das concentrações subinibitórias de 25%, 50% e 75% da CIM de melitina, nisina, cefalotina, associação de melitina com cefalotina e nisina e cefalotina sobre *S. pyogenes*. Símbolos iguais representam diferenças significativas de atividade antibiofilme entre produtos para um mesmo microrganismo quando $p \leq 0,05$56

Lista de Tabelas

Tabela 1. Composição química (%) do óleo essencial de <i>C. langsdorffii</i> (CG-FID) IRL calc.: Índice de retenção linear calculado; ni= não identificado.....	42
Tabela 2. Composição química (%) do óleo essencial de <i>E. uniflora</i> (CG-FID) IRL calc.: Índice de retenção linear calculado; ni= não identificado.....	43
Tabela 3. Composição química (%) do óleo-resina <i>C. reticulata</i> (CG-FID) IRL calc.: Índice de retenção linear calculado; ni= não identificado.....	43
Tabela 4. Valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) em µg/mL, para os óleos essenciais de copaíba e pitanga, óleo resina de copaíba, melitina e nisina.....	45
Tabela 5. Valores de Concentração Bactericida Mínima (CBM) em µg/mL, para os óleos essenciais de copaíba e pitanga, óleo resina de copaíba, melitina e nisina.....	45
Tabela 6. Dados de absorvância das análises do composto nisina por análise de vermelho neutro	48
Tabela 7. Dados de absorvância das análises do composto clindamicina por análise de vermelho neutro.....	49
Tabela 8. Dados de absorvância das análises do composto melitina por análise de vermelho neutro.....	49
Tabela 9. Dados de absorvância das análises da combinação dos compostos Nisina + Clindamicina por análise de vermelho neutro.....	50
Tabela 10. Dados de absorvância tabulados das análises de DMSO por análise de vermelho neutro	50
Tabela 11. Resultados em percentual em marcação da população de células viáveis, de apoptose e morte tardia das células HaCaT com iodeto de propídio (PI) e FITC Anexina V (ANE V) após a exposição aos tratamentos com nisina, clindamicina e NIS+CLD.....	52
Tabela 12. Efluxo de íons potássio e fosfato, expresso em mg/L, após o tratamento de MRSA 2 ATCC com CIM e 2x CIM de melitina, nisina e oxacilina nos tempos 0 e 4 horas.....	54

Tabela 13. Efluxo de íons potássio e fosfato, expresso em mg/L, após o tratamento de *S. pyogenes* ATCC com CIM e 2x CIM de melitina, nisina e oxacilina nos tempos 0 e 4 horas.....54

Tabela 14. Efluxo de íons potássio e fosfato, expresso em mg/L, após o tratamento de *C. acnes* ATCC com CIM e 2x CIM de melitina, nisina e oxacilina nos tempos 0 e 4 horas.....54

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
h	Hora
Log	Logaritmo
mg	Miligrama
mL	Mililitro
s	Segundo
µg	Micrograma
µL	Microlitro

Sumário

1. Introdução	17
2. Revisão Bibliográfica	18
2.1 Aspectos gerais sobre a resistência aos fármacos antimicrobianos	18
2.2 A pele	21
2.2.1 Microbiota	22
2.3 Patógenos implicados em doenças na pele	25
2.3.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	25
2.3.2. <i>Streptococcus pyogenes</i>	26
2.3.3 <i>Cutibacterium acnes</i>	27
2.4. Biofilme	29
2.5. Produtos antimicrobianos naturais	31
3. Objetivos	34
4. Material e Métodos	35
4.1 Linhagens Bacterianas e Antibacterianos	35
4.2 Óleos essenciais e os PAMs	35
4.4 Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)	37
4.5. Curva de sobrevivência pela metodologia da densidade óptica (DO) a 600nm.	38
4.6. Análises de citotoxicidade pela metodologia de Vermelho neutro.	39
4.7. Análise de citotoxicidade da nisina e clindamicina por citometria de fluxo	40
4.8. Inibição da formação do Biofilme Bacteriano	40
4.9. Metodologia Efluxo de íons potássio e fosfato	41
5. Análise estatística	41
6. Resultados	42
6.1 Caracterização dos óleos essenciais	42
6.2 Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM)	46
6.3 Curva de sobrevivência	47
6.4 Citotoxicidade pela metodologia de Vermelho neutro	49
6.5. Análise de citotoxicidade da nisina e clindamicina por citometria de fluxo	52
6.6. Efluxo de íons potássio e fosfato	55
6.7. Inibição da formação do Biofilme Bacteriano	56
7. Discussão	58
8. Conclusão:	64
9. Referências Bibliográfica	65
Apêndices A- Exsicata com folhas e flores de <i>Eugenia uniflora</i> (Pitanga)	73
Apêndices B- Exsicata com folhas e fruto de <i>Copaifera langsdorffii</i> (Copaíba)	74

1. Introdução

O uso dos fármacos antimicrobianos reduziu significativamente a morbidade e a mortalidade associada às doenças bacterianas. Contudo, este uso intenso e às vezes inapropriado, tem contribuído para o aumento na frequência de linhagens bacterianas resistentes a estes fármacos tornando-se um problema de saúde pública tanto para os países desenvolvidos como para os em desenvolvimento (Ghosh et al., 2020).

A resistência aos fármacos antimicrobianos ocorre devido uma variedade de mecanismos que dependem de fatores genéticos e ambientais, sendo que esta resistência ocorre principalmente por mutação genética ou aquisição de material genético exógeno (transferência horizontal de genes) (Lima et al., 2021).

Com o aumento no número de linhagens bacterianas resistentes, e consequente decréscimo nas opções terapêuticas, houve aumento na pressão para o desenvolvimento de novos fármacos antimicrobianos (Vrabl et al., 2022). Algumas estratégias têm sido aplicadas para mitigar esse problema como a conscientização do público sobre o uso mais direcionado dos fármacos antimicrobianos tanto na medicina humana como veterinária e agropecuária além da busca de novas terapias e novos compostos bioativos (O'Neill, 2016; Vrabl et al., 2022).

Os produtos naturais são considerados pilares importantes para desenvolvimento de antimicrobianos (Wright, 2017) devido a diversidade de suas propriedades biológicas (Gatadi et al., 2019). Diversos compostos naturais demonstraram seus efeitos antimicrobianos como os óleos essenciais (OEs) e os Peptídeos Antimicrobianos (PAMs), sendo estes últimos derivados de microrganismos, plantas, mamíferos, insetos e anfíbios.

Considerando que este estudo teve como abordagem testar sensibilidade de bactérias que ocasionam doenças na pele humana, é importante destacar que a pele se constitui em uma barreira eficaz contra as infecções bacterianas. Embora muitas bactérias entrem em contato, ou colonizem a pele, elas normalmente não conseguem causar infecções, porém, quando ocorrem as doenças bacterianas, estas podem ser desde infecções superficiais leves, que frequentemente se resolvem sem tratamento, até casos com risco de vida que requerem intervenções cirúrgicas de

1 emergência e antibioticoterapia intensiva (Leong & Gouliouris, 2021).

2 Este estudo teve como objetivo a realização de testes de sensibilidade
3 antibacteriana de produtos antimicrobianos de origem vegetal (óleos essenciais) e
4 PAMs sobre linhagens padrões ATCC de bactérias que podem causar infecções na
5 pele humana. Também foram realizados ensaios para verificar possíveis interações
6 destes produtos juntamente com fármacos antibacterianos convencionais, ensaios de
7 citotoxicidade sobre queratinócitos humanos, inibição da formação de biofilmes e
8 efluxo de íons potássio e fosfato visando acrescentar conhecimentos para uso destes
9 antimicrobianos na elaboração de um produto com finalidade terapêutica sobre
10 doenças de pele.

11 **2. Revisão Bibliográfica**

12 **2.1 Aspectos gerais sobre a resistência aos fármacos antimicrobianos**

13 A resistência aos fármacos antimicrobianos é um desafio de saúde pública na
14 atualidade, pois os isolados resistentes que eram restritos ao ambiente hospitalar
15 agora também são encontradas na comunidade como consequência da globalização
16 e o uso intensivo dos fármacos antimicrobianos. A estimativa é que até o ano de 2050
17 não existirão fármacos antibacterianos eficazes disponíveis se novas opções não
18 forem desenvolvidas. Isso demonstra a necessidade de buscar métodos alternativos
19 de controle de patógenos resistentes aos fármacos antibacterianos (Vivas et al.,
20 2019).

21 A intensa utilização dos antimicrobianos convencionais leva à disseminação da
22 resistência bacteriana, sendo que os genes que conferem resistência podem ser
23 facilmente transferidos entre as bactérias (Li et al., 2023). Jian et al (2021)
24 apresentaram um fluxograma (**Figura 1**) que ilustra o surgimento e a disseminação de
25 linhagens resistentes aos antimicrobianos atuais.

8. Conclusão:

Os OEs de copaíba (*C. langsdorffii* e *E. uniflora*) e óleo resina de copaíba (*C. reticulata*) não demonstraram ação inibidora considerável quando comparado aos PAMs nisina e melitina, tendo apresentado valores elevados de CIM (de até 8000 µg/mL), embora estes produtos tenham demonstrado efeitos inibidores melhores sobre a linhagem de MRSA em comparação as demais espécies bacterianas testadas. A nisina e a melitina demonstraram melhor atividade antimicrobiana para cepas de MRSA, *S. pyogenes* e *C. acnes*.

A continuidade dos estudos com os PAMs nisina e melitina foi levada a efeito nos ensaios de sinergismo e de citotoxicidade em função dos resultados de CIM e CBM obtidos. Esses compostos apresentaram baixa toxicidade *in vitro* frente às células de queratinócitos (HaCaT) mesmo quando testadas em concentrações bem acima dos valores de CIM obtidas. A nisina e a melitina demonstraram ação sobre a integridade da membrana celular bacteriana verificado pela liberação dos íons potássio e fosfato em especial quando há aumento na concentração testadas dos compostos bem como pelo aumento do tempo de experimentação.

Os antimicrobianos testados *in vitro* também foram sinérgicos com os fármacos testados, sendo capazes de reduzir a concentração inibitória mínima (CIM) a ser utilizada em especial frente ao MRSA, bactéria considerada importante na microbiologia clínica. As associações dos peptídeos com fármacos demonstraram ação frente a formação de biofilme para cepas estudadas, o que representa um resultado importante considerando a resistência dos biofilmes aos antimicrobianos em geral.

Portanto, pode se considerar a nisina e melitina como componentes ativos, sejam isoladamente ou mesmo associados aos fármacos antibacterianos, bons candidatos para o desenvolvimento de novas opções terapêuticas para MRSA, *S. pyogenes* e *C. acnes*.

9. Referências Bibliográfica

- 1 ACHERMANN, Y.; GOLDSTEIN, E. J. C.; COENYE, T.; SHIRTLIFF, M. E.
2 *propionibacterium acnes*: from commensal to opportunistic biofilm-associated implant
3 pathogen. **Clinical Microbiology Reviews**, Washington, v. 27, n. 3, p. 419–440,
4 2014.
- 5 ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by gas**
6 **chromatography/mass spectrometry**. 4th ed. Carol Stream: Allured Publishing
7 Corporation, 2007.
- 8 AHLE, C. M.; FEIDENHANS, C.; BRÜGGEMANN, H. *Cutibacterium acnes*. **Trends**
9 **in Microbiology**, Cambridge, v. 31, n. 4, p. 419-420, 2023.
- 10 AHMED, L. I.; IBRAHIM, N.; ABDEL-SALAM, A. B.; FAHIM, K. M. Potential
11 application of ginger, clove and thyme essential oils to improve soft cheese microbial
12 safety and sensory characteristics. **Food Bioscience**, Amsterdam, v. 42, n. 42, p.
13 101177, 2021.
- 14 ALNI, R. H.; TAVASOLI, F.; BARATI, A.; SHAHROKHI BADARBANI, S.; SALIMI, Z.;
15 BABAEKHOU, L. Synergistic activity of melittin with mupirocin: A study against
16 methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA)
17 isolates. **Saudi Journal of Biological Sciences**, Riyadh, v. 27, n. 10, p. 2580–2585,
18 2020.
- 19 ANDRADE, B. F. M. T.; BARBOSA, L. N.; ALVES, F. C. B.; MARQUES, A. F.P.;
20 ALBANO, M.; RALL, V. L. M.; BRÜGGEMANN, H.; FERNANDES JÚNIOR, A. The
21 impact of *Cymbopogon martinii* essential oil on *Cutibacterium* (formerly
22 *Propionibacterium*) *acnes* strains and its interaction with keratinocytes. **Journal of**
23 **Pharmacy and Pharmacology**, Oxford, v. 70, n. 12, p. 1688–1699, 2018.
- 24 ANDREU, D.; RIVAS, L. Animal antimicrobial peptides: an overview. **Biopolymers**,
25 New York, v. 47, n. 6, p. 415–433, 1998.
- 26 BAE, S.; GU, H.; GWON, M.-G.; AN, H.-J.; HAN, S.-M.; LEE, S.-J.; LEEM, J.; PARK,
27 K.-K. Therapeutic effect of bee venom and melittin on skin infection caused by
28 *streptococcus pyogenes*. **Toxins**, Basel, v. 14, n. 10, p. 663, 2022.
- 29 BARDAJÍ, D. K.; SILVA, J. J.; BIANCHI, T. C.; EUGÊNIO, D. S.; OLIVEIRA, P. F.;
30 LEANDRO, L. F.; ROGEZ, H. L.; VENEZIANNI, R. C.; AMBROSIO, S. R.; TAVARES,
31 D. C.; BASTOS, J. K.; MARTINS, C. H. *Copaifera reticulata* oleoresin: chemical
32 characterization and antibacterial properties against oral pathogens. **Anarobe**,
33 London, v. 40, n. 40, p. 18–27, 2016.
- 34 BAVIERA, G.; LEONI, M. C.; CAPRA, L.; CIPRIANI, F.; LONGO, G.; MAIELLO, N.;
35 RICCI, G.; GALLI, E. Microbiota in healthy skin and in atopic eczema. **BioMed**
36 **Research International**, New York, v. 2014, p. 1–6, 2014.
- 37 BENNETT, J.; MORELAND, N. J.; WILLIAMSON, D. A.; CARAPETIS, J.; CRANE, J.;
38 WHITCOMBE, A. L.; JACK, S.; HARWOOD, M.; BAKER, M. G. Comparison of group

- 1 A streptococcal titres in healthy children and those with pharyngitis and skin
2 infections. **Journal of Infection**, London, v. 84, n. 1, p. 24–30, 2022a.
- 3 BENNETT, J.; MORELAND, N. J.; ZHANG, J.; CRANE, J.; SIKA-PAOTONU, D.;
4 CARAPETIS, J.; WILLIAMSON, D. A.; BAKER, M. G. Risk factors for group A
5 streptococcal pharyngitis and skin infections: a case control study. **The Lancet**
6 **Regional Health - Western Pacific**, London, v. 26, n. 26, p. 100507, 2022b.
- 7 BOYANOVA, L. *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*): friend or
8 foe? **Future Microbiology**, London, v. 18, p. 235–244, 2023.
- 9 BUI, L. M. G.; TURNIDGE, J. D.; KIDD, S. P. The induction of *Staphylococcus*
10 *aureus* biofilm formation or small colony variants is a strain-specific response to host-
11 generated chemical stresses. **Microbes and Infection**, Paris, v. 17, n. 1, p. 77–82,
12 2015.
- 13 BYRD, A. L.; BELKAID, Y.; SEGRE, J. A. The human skin microbiome. **Nature**
14 **Reviews Microbiology**, London, v. 16, n. 3, p. 143–155, 2018.
- 15 CHAMBERS, E. S.; VUKMANOVIC-STEJIC, M. Skin barrier immunity and ageing.
16 **Immunology**, Oxford, v. 160, n. 2, p. 116–125, 2019.
- 17 CHOI, J. H.; JANG, A. Y.; LIN, S.; LIM, S.; KIM, D.; PARK, K.; HAN, S.-M.; YEO, J.-
18 H.; SEO, H. S. Melittin, a honeybee venom-derived antimicrobial peptide, may target
19 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Molecular Medicine Reports**, Athens,
20 v. 12, n. 5, p. 6483–6490, 2015.
- 21 CORBISIERO, M. F.; BATTÀ, N.; KYLLO, H.; SMYTH, A.; ALLEN, L.; FRANCO-
22 PAREDES, C. Clinical spectrum of *Cutibacterium acnes* infections: The SAPHO
23 syndrome. **IDCases**, Amsterdam, v. 32, p. e01784, 2023.
- 24 DELVES-BROUGHTON, J.; BLACKBURN, P.; EVANS, R. J.; HUGENHOLTZ, J.
25 Applications of the bacteriocin, nisin. **Antonie Van Leeuwenhoek**, Wageningen, v.
26 69, n. 2, p. 193–202, 1996.
- 27 DEO, S.; TURTON, K. L.; KAINTH, T.; KUMAR, A.; WIEDEN, H.-J. Strategies for
28 improving antimicrobial peptide production. **Biotechnology Advances**, Oxford, v. 59,
29 p. 107968, 2022.
- 30 DHEKANE, P.; GOPALAKRISHNAN, R.; RAMASUBRAMANIAN, V.;
31 SETHURAMAN, N.; RAMANATHAN, Y.; SURESH KUMAR, D.; NAMBI, P. S. Not so
32 uncommon, yet neglected ‘Severe *Streptococcus pyogenes* infections at a tertiary
33 care center in south India. **Indian Journal of Medical Microbiology**, New Delhi, v.
34 41, p. 55–58, 2023.
- 35 DOERN, C. D. Group A Streptococcus (*Streptococcus pyogenes*): the most
36 interesting pathogen in the world. **Clinical Microbiology Newsletter**, Boston, v. 45,
37 n. 5, p. 39–46, 2023.

- 1 DRÉNO, B.; DAGNELIE, M. A.; KHAMMARI, A.; CORVEC, S. The skin microbiome:
2 a new actor in inflammatory acne. **American Journal of Clinical Dermatology**
3 Auckland, v. 21, p. 18-24, 2020. Suppl. 1.
- 4 EMPINOTTI, J. C.; UYEDA, H.; RUARO, R. T.; GALHARDO, A. P.; BONATTO, D. C.
5 Pyodermitis. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, Rio de Janeiro, v. 87, n. 2, p.
6 277–284, 2012.
- 7 FIDELIS, E. M.; SAVALL, A. S. P.; PEREIRA, F. O.; QUINES, C. B.; ÁVILA, D. S.;
8 PINTON, S. Pitanga (*Eugenia uniflora* L.) as a source of bioactive compounds for
9 health benefits: a review. **Arabian Journal of Chemistry**, Saudi Arabia, v. 15, n. 4,
10 p. 103691, 2022.
- 11 FURLANETTO, A. **Síntese de nanoemulsão e nanopartícula de ouro (aunps)**
12 **contendo nisina e seus efeitos sobre os fatores de virulência de**
13 ***Staphylococcus aureus***. 2020. 102 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e
14 Aplicada) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2020.
- 15 GATADIGATADI, S. Natural product derived promising anti-MRSA drug leads: a
16 review. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 27, n. 17, p. 3760–3774,
17 2019.
- 18 GHAMARI, S.; ABBASI-KANGEVARI, M.; SAEEDI MOGHADDAM, S.;
19 AMINORROAYA, A.; REZAEI, N.; SHOBEIRI, P.; ESFAHANI, Z.; MALEKPOUR, M.;
20 REZAEI, N.; GHANBARI, A.; KEYKHAIEI, M.; NADERIAN, M.; LARIJANI, B.;
21 MAJNOON, M. T.; FARZADFAR, F.; MOKDAD, A. H. Rheumatic heart disease is a
22 neglected disease relative to its burden worldwide: findings from global burden of
23 disease 2019. **Journal of the American Heart Association**, Oxford, v. 11, n. 13, p.
24 e025284, 2022.
- 25 GHAPANVARI, P.; TAHERI, M.; JALILIAN, F. A.; DEHBASHI, S.; DEZFULI, A. A. Z.;
26 ARABESTANI, M. R. The effect of nisin on the biofilm production, antimicrobial
27 susceptibility and biofilm formation of *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas*
28 *aeruginosa*. **European Journal of Medical Research**, Munich, v. 27, n. 1, p. 173,
29 2022.
- 30 GHOSH, D.; VEERARAGHAVAN, B.; ELANGO VAN, R.; VIVEKANANDAN, P.
31 Antibiotic resistance and epigenetics: more to it than meets the eye. **Antimicrobial**
32 **Agents and Chemotherapy**, Washington, v. 64, n. 2, p. e02225-19, 2019.
- 33 GUHA, S.; FERRIE, R. P.; GHIMIRE, J.; VENTURA, C. R.; WU, E.; SUN, L.; KIM, S.
34 Y.; WIEDMAN, G. R.; HRISTOVA, K.; WIMLEY, W. C. Applications and evolution of
35 melittin, the quintessential membrane active peptide. **Biochemical Pharmacology**,
36 Oxford, v. 193, p. 114769, 2021.
- 37 GUILHELMELLI, F.; VILELA, N.; ALBUQUERQUE, P.; DERENGOWSKI, L. S.;
38 SILVA-PEREIRA, I.; KYAW, C. M. Antibiotic development challenges: the various
39 mechanisms of action of antimicrobial peptides and of bacterial resistance. **Frontiers**
40 **in Microbiology**, Lausanne, v. 4, p. 353, 2013.

- 1 HAFFNER, S. M.; MALMSTEN, M. Influence of self-assembly on the performance of
2 antimicrobial peptides. **Current Opinion in Colloid & Interface Science**, London, v.
3 38, p. 56–79, 2018.
- 4 HALL, C. W.; THIEN-FAH, M. Molecular mechanisms of biofilm-based antibiotic
5 resistance and tolerance in pathogenic bacteria. **FEMS Microbiology Reviews**,
6 Amsterdam, v. 41, n. 3, p. 276–301, 2017.
- 7 HALL, J. B.; CONG, Z.; IMAMURA-KAWASAWA, Y.; KIDD, B. A.; DUDLEY, J. T.;
8 THIBOUTOT, D. M.; NELSON, A. M. Isolation and identification of the
9 follicular microbiome: implications for acne research. **Journal of Investigative**
10 **Dermatology**, New York, v. 138, n. 9, p. 2033–2040, 2018.
- 11 ITO, Y.; AMAGAI, M. Dissecting skin microbiota and microenvironment for the
12 development of therapeutic strategies. **Current Opinion in Microbiology**, London, v.
13 74, p. 102311, 2023.
- 14 JESPERSEN, M. G.; LACEY, J. A.; TONG, S. Y. C.; DAVIES, M. R. Global genomic
15 epidemiology of *Streptococcus pyogenes*. **Infection, Genetics and Evolution**,
16 Amsterdam, v. 86, p. 104609, 2020.
- 17 JESUS, N. E.; TAVARES, M. S.; ANÍBAL, P.; MILLER, D. C.; IURI, P.; FREITAS, S.;
18 BENTES, A.; SETZER, W. N.; KELLY, J.; LUIS, P. Chemical composition,
19 antinociceptive and anti-inflammatory activities of the curzerene type essential oil of
20 *Eugenia uniflora* from Brazil. **Journal of Ethnopharmacology**, Lausanne, v. 317, p.
21 116859, 2023.
- 22 JIAN, Z.; ZENG, L.; XU, T.; SUN, S.; YAN, S.; YANG, L.; HUANG, Y.; JIA, J.; DOU,
23 T. Antibiotic resistance genes in bacteria: occurrence, spread, and control. **Journal**
24 **of Basic Microbiology**, Weinheim, v. 61, n. 12, p. 1049–1070, 2021.
- 25 KAYE, K. S.; PETTY, L. A.; SHORR, A. F.; ZILBERBERG, M. D. Current
26 epidemiology, etiology, and burden of acute skin infections in the United States.
27 **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v. 68, p. S193–S199, 2019. Suppl. 3.
- 28 KEIM, K. C.; HORSWILL, A. R. *Staphylococcus aureus*. **Trends in Microbiology**,
29 Cambridge, v. 31, n. 12, p. 1300–1301, 2023.
- 30 KUROKAWA, I.; KANAYAMA, S.; YAMASAKI, O. Antimicrobial activity of ozenoxacin
31 and other antimicrobials against *Staphylococcus aureus* strains isolated from clinical
32 skin specimens in Japan in 2019 and 2020. **Journal of Infection and**
33 **Chemotherapy**, Amsterdam, v. 28, n. 12, p. 1693–1696, 2022.
- 34 LAM, P. W.; CHAN, A. K.; CHAU, N. Y. E.; CLARK, S. T.; KOZAK, R. A.
35 *Streptococcus pyogenes* secondary impetigo due to loofah sponge use. **IDCases**,
36 Amsterdam, v. 27, p. e01395, 2022.
- 37 LEE, J.-Y.; KIM, Y.-S.; SHIN, D.-H. Antimicrobial synergistic effect of linolenic acid
38 and monoglyceride against *Bacillus cereus* and *Staphylococcus aureus*. **Journal of**
39 **Agricultural and Food Chemistry**, Washington, v. 50, n. 7, p. 2193–2199, 2002.

- 1 LEE, W.-R.; KIM, K.-H.; AN, H.-J.; KIM, J.; CHANG, Y.-C.; CHUNG, H.; PARK, Y.-Y.;
2 LEE, M.-L.; PARK, K. The protective effects of melittin on *propionibacterium acnes* –
3 induced inflammatory responses in vitro and in vivo. **Journal of Investigative**
4 **Dermatology**, New York, v. 134, n. 7, p. 1922–1930, 2014.
- 5 LEYVA-CASTILLO, J.-M.; GALAND, C.; KAM, C.; BURTON, O.; GURISH, M.;
6 MUSSER, M. A.; GOLDSMITH, J. D.; HAIT, E.; NURKO, S.; BROMBACHER, F.;
7 DONG, C.; FINKELMAN, F. D.; LEE, R. T.; ZIEGLER, S.; CHIU, I.; AUSTEN, K. F.;
8 GEHA, R. S. Mechanical skin injury promotes food anaphylaxis by driving intestinal
9 mast cell expansion. **Immunity**, Cambridge, v. 50, n. 5, p. 1262-1275.e4, 2019.
- 10 LI, T.; WANG, Z.; GUO, J.; DE LA FUENTE-NUNEZ, C.; WANG, J.; HAN, B.; TAO,
11 H.; LIU, J.; WANG, X. Bacterial resistance to antibacterial agents: Mechanisms,
12 control strategies, and implications for global health. **Science of The Total**
13 **Environment**, Amsterdam, v. 860, p. 160461, 2023.
- 14 LIM, H.-J.; KANG, S.-H.; SONG, Y.-J.; JEON, Y.-D.; JIN, J.-S. Inhibitory effect of
15 quercetin on *propionibacterium acnes*-induced skin inflammation. **International**
16 **Immunopharmacology**, Amsterdam, v. 96, p. 107557, 2021.
- 17 LIMA, P. G.; OLIVEIRA, J. T. A.; AMARAL, J. L.; FREITAS, C. D. T.; SOUZA, P. F.
18 N. Synthetic antimicrobial peptides: characteristics, design, and potential as
19 alternative molecules to overcome microbial resistance. **Life Sciences**, Oxford, v.
20 278, p. 119647, 2021.
- 21 LYRA, L. P. S. **Desenvolvimento de nanoemulsão de geraniol e óleo essencial**
22 **de palmarosa (*Cymbopogon martinii*) e sua ação inibitória sobre linhagens de**
23 ***Cutibacterium acnes***. 2019. 128 f. Dissertação (Mestrado em Biologia Geral e
24 Aplicada) - Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2019.
- 25 MATOS, S. P.; LUCCA, L. G.; KOESTER, L. S. Essential oils in nanostructured
26 systems: Challenges in preparation and analytical methods. **Talanta**, Amsterdam, v.
27 195, p. 204–214, 2019.
- 28 MCKEAN, A. R.; ASSIOTIS, A.; HASSAN, S.; ELVEY, M.; MOORE, L. S. P.;
29 ECKERSLEY, R. *Cutibacterium (Propionibacterium) acnes* Infection of the native
30 wrist joint. **The Journal of hand surgery**, St Louis, v. 45, n. 6, p. 557.e1–557.e5,
31 2020.
- 32 MIRZAEI, R.; ALIKHANI, M. Y.; ARCIOLA, C. R.; SEDIGHI, I.; YOUSEFIMASHOUF,
33 R.; BAGHERI, K. P. Prevention, inhibition, and degradation effects of melittin alone
34 and in combination with vancomycin and rifampin against strong biofilm producer
35 strains of methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis*. **Biomedicine &**
36 **Pharmacotherapy**, Paris, v. 147, p. 112670, 2022.
- 37 NAKATSUJI, T.; CHEN, T. H.; NARALA, S.; CHUN, K. A.; TWO, A. M.; YUN, T.;
38 SHAFIQ, F.; KOTOL, P. F.; BOUSLIMANI, A.; MELNIK, A. V.; LATIF, H.; KIM, J.-N.;
39 LOCKHART, A.; ARTIS, K.; DAVID, G.; TAYLOR, P.; STREIB, J.; DORRESTEIN, P.
40 C.; GRIER, A.; GILL, S. R. Antimicrobials from human skin commensal bacteria
41 protect against *Staphylococcus aureus* and are deficient in atopic dermatitis. **Science**
42 **Translational Medicine**, Washington, v. 9, n. 378, p. eaah4680, 2017.

- 1 NORCINO, L. B.; MENDES, J. F.; NATARELLI, C. V. L.; MANRICH, A.; OLIVEIRA, J.
2 E.; MATTOSO, L. H. C. Pectin films loaded with copaiba oil nanoemulsions for
3 potential use as bio-based active packaging. **Food Hydrocolloids**, New York, v. 106,
4 p. 105862, 2020.
- 5 O'NEILL, J. **Tackling drug-resistant infections globally**: final report and
6 recommendations. London: HM Government, Wellcome Trust, 2016.
- 7 ONG, L. T. Management and outcomes of acute post-streptococcal
8 glomerulonephritis in children. **World Journal of Nephrology**, Hong Kong, v. 11, n.
9 5, p. 139–145, 2022.
- 10 PARLET, C. P.; BROWN, M. M.; HORSWILL, A. R. Commensal Staphylococci
11 influence *Staphylococcus aureus* skin colonization and disease. **Trends in**
12 **Microbiology**, Cambridge, v. 27, n. 6, p. 497–507, 2019.
- 13 PEREIRA, A. F. M. Influence of apitoxin and melittin from *Apis mellifera* bee on
14 *Staphylococcus aureus* strains. **Microbial Pathogenesis**, London, v. 141, p. 104011,
15 2020.
- 16 PEREIRA, T. A. **Obtenção e caracterização de nanoemulsões O/A a base de**
17 **óleo de framboesa, maracujá e pêssego**: avaliação de propriedades cosméticas
18 da formulação. 2011. 119 f. Dissertação (mestrado) - Faculdade de Ciências
19 Farmacêutica de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2011.
- 20 RABIN, N.; ZHENG, Y.; OPOKU-TEMENG, C.; DU, Y.; BONSU, E.; SINTIM, H. O.
21 Biofilm formation mechanisms and targets for developing antibiofilm agents. **Future**
22 **Medicinal Chemistry**, London, v. 7, n. 4, p. 493–512, 2015.
- 23 RAILEANU, M.; BORLAN, R.; CAMPU, A.; JANOSI, L.; TURCU, I.; FOCSAN, M.;
24 BACALUM, M. No country for old antibiotics! Antimicrobial peptides (AMPs) as next-
25 generation treatment for skin and soft tissue infection. **International Journal of**
26 **Pharmaceutics**, Amsterdam, v. 642, p. 123169, 2023.
- 27 ROSENTHAL, M.; GOLDBERG, D.; AIELLO, A.; LARSON, E.; FOXMAN, B. Skin
28 microbiota: Microbial community structure and its potential association with health
29 and disease. **Infection, Genetics and Evolution**, Amsterdam, v. 11, n. 5, p. 839–
30 848, 2011.
- 31 SANTAJIT, S.; INDRAWATTANA, N. Mechanisms of antimicrobial resistance in
32 ESKAPE pathogens. **BioMed Research International**, New York, v. 2016, p. 1–8,
33 2016.
- 34 SANTOS, J. F. S.; ROCHA, J. E.; BEZERRA, C. F.; SILVA, M. K. N.; DE MATOS, Y.
35 M. L. S.; FREITAS, T. S.; SANTOS, A. T. L.; CRUZ, R. P.; MACHADO, A. J. T.;
36 RODRIGUES, T. H. S.; BRITO, E. S.; SALES, D. L.; ALMEIDA, W. O.; COSTA, J. G.
37 M.; COUTINHO, H. D. M.; MORAIS-BRAGA, M. F. B. Chemical composition,
38 antifungal activity and potential anti-virulence evaluation of the *Eugenia uniflora*
39 essential oil against *Candida* spp. **Food Chemistry**, Washington, v. 261, p. 233–239,
40 2018.

- 1 SEGRE, J. A. Epidermal barrier formation and recovery in skin disorders. **The**
2 **Journal of Clinical Investigation**, New Haven, v. 116, n. 5, p. 1150–1158, 2006.
- 3 SHIN, J. M.; GWAK, J. W.; KAMARAJAN, P.; FENNO, J. C.; RICKARD, A. H.;
4 KAPILA, Y. L. Biomedical applications of nisin. **Journal of Applied Microbiology**,
5 Oxford, v. 120, n. 6, p. 1449–1465, 2016.
- 6 SIBEL, S. D.; GERÇEKER, A. A. *In vitro* activities of antimicrobial cationic peptides;
7 melittin and nisin, alone or in combination with antibiotics against Gram-positive
8 bacteria. **Journal of Chemotherapy**, Firenze, v. 24, n. 3, p. 137–143, 2012.
- 9 SILVA, B. D.; BERNARDES, P. C.; PINHEIRO, P. F.; FANTUZZI, E.; ROBERTO, C.
10 D. Chemical composition, extraction sources and action mechanisms of essential
11 oils: Natural preservative and limitations of use in meat products. **Meat Science**,
12 Oxford, v. 176, p. 108463, 2021.
- 13 SOLANO, C.; ECHEVERZ, M.; LASA, I. Biofilm dispersion and quorum sensing.
14 **Current Opinion in Microbiology**, London, v. 18, p. 96–104, 2014.
- 15 STEVENS, D. L.; BISNO, A. L.; CHAMBERS, H. F.; DELLINGER, E. P.;
16 GOLDSTEIN, E. J. C.; GORBACH, S. L.; HIRSCHMANN, J. V.; KAPLAN, S. L.;
17 MONTOYA, J. G.; WADE, J. C. Executive summary: practice guidelines for the
18 diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 Update by the
19 Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, Chicago, v.
20 59, n. 2, p. 147–159, 2014.
- 21 SWAMY, M. K.; SINNIHAH, U. A. A comprehensive review on the phytochemical
22 constituents and pharmacological activities of pogostemon cablin benth.: an aromatic
23 medicinal plant of industrial importance. **Molecules**, Basel, v. 20, n. 5, p. 8521–8547,
24 2015.
- 25 TEEPE, R. G. C.; KOEBRUGGE, E. J.; LÖWIK, C. W. G. M.; PETIT, P. L. C.;
26 BOSBOOM, R. W.; TWISS, I. M.; BOXMA, H.; VERMEER, B. J.; PONEC, M.
27 Cytotoxic effects of topical antimicrobial and antiseptic agents on human
28 keratinocytes in vitro. **The Journal of Trauma**, Baltimore, v. 35, n. 1, p. 8–19, 1993.
- 29 TOBOUTI, P. L.; MARTINS, T. C. A.; PEREIRA, T. J.; MUSSI, M. C. M. Antimicrobial
30 activity of copaiba oil: A review and a call for further research. **Biomedicine &**
31 **Pharmacotherapy**, Paris, v. 94, p. 93–99, 2017.
- 32 TRINDADE, R.; SILVA, J.; SETZER, W. Copaifera of the Neotropics: a review of the
33 phytochemistry and pharmacology. **International Journal of Molecular Sciences**,
34 Basel, v. 19, n. 5, p. 1511, 2018.
- 35 TRYON, T. A. H.; GRICE, E. A. Microbiota and maintenance of skin barrier function.
36 **Science**, New York, v. 376, n. 6596, p. 940–945, 2022.
- 37 VALDERRAMA-BELTRÁN, S.; GUALTERO, S.; ÁLVAREZ-MORENO, C.; GIL, F.;
38 RUIZ, A. J.; RODRÍGUEZ, J. Y.; OSORIO, J.; TENORIO, I.; GÓMEZ QUINTERO, C.;
39 MACKENZIE, S.; CARO, M. A.; ZHONG, A.; ARIAS, G.; BERRIO, I.; MARTINEZ, E.;
40 CORTÉS, G.; DE LA HOZ, A.; ARIAS, C. A. Risk factors associated with methicillin-

- 1 resistant *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in hospitalized
2 patients in Colombia. **International journal of infectious diseases**, Hamilton, v. 87,
3 p. 60–66, 2019.
- 4 VAN DEN DOOL, H.; KRATZ, P. D. A generalization of the retention index system
5 including linear temperature programmed gas—liquid partition chromatography.
6 **Journal of Chromatography A**, Amsterdam, v. 11, p. 463–471, 1963.
- 7 VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C. O gênero *copaifera* L. **Química Nova**, São
8 Paulo, v. 25, n. 2, p. 273–286, 2002.
- 9 VENKATESAN, N.; PERUMAL, G.; DOBLE, M. Bacterial resistance in biofilm-
10 associated bacteria. **Future Microbiology**, London, v. 10, n. 11, p. 1743–1750,
11 2015.
- 12 VIVAS, R.; BARBOSA, A. A. T.; DOLABELA, S. S.; JAIN, S. Multidrug-resistant
13 bacteria and alternative methods to control them: an overview. **Microbial Drug**
14 **Resistance**, Larchmont, v. 25, n. 6, p. 890-908, 2019.
- 15 VRABL, P.; SIEWERT, B.; WINKLER, J.; SCHÖBEL, H.; SCHINAGL, C. W.; KNABL,
16 L.; ORTH-HÖLLER, D.; FIALA, J.; MEIJER, M. S.; BONNET, S.; BURGSTALLER, W.
17 Xanthoepocin, a photolabile antibiotic of *Penicillium ochrochloron* CBS 123823 with
18 high activity against multiresistant gram-positive bacteria. **Microbial Cell Factories**,
19 London, v. 21, n. 1, p. 1, 2022.
- 20 WANG, J.; MA, X.; LI, J.; SHI, L.; LIU, L.; HOU, X.; JIANG, S.; LI, P.; LV, J.; HAN, L.;
21 CHENG, Y.; HAN, B. The synergistic antimicrobial effect and mechanism of nisin and
22 oxacillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **International Journal**
23 **of Molecular Sciences**, Basel, v. 24, n. 7, p. 6697, 2023.
- 24 WEI, M.; YU, H.; GUO, Y.; CHENG, Y.; XIE, Y.; YAO, W. Potent in vitro synergistic
25 antibacterial activity of natural amphiphilic Sapindoside A and B against
26 *Cutibacterium acnes* with destructive effect on bacterial membrane. **Biochimica et**
27 **biophysica acta. Biomembranes**, Amsterdam, v. 1863, n. 11, p. 183699, 2021.
- 28 ZASCHKE-KRIESCHE, J.; BEHRMANN, L. V.; REINERS, J.; LAGEDROSTE, M.;
29 GRÖNER, Y.; KALSCHEUER, R.; SMITS, S. H. J. Bypassing lantibiotic resistance by
30 an effective nisin derivative. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, Oxford, v. 27, n.
31 15, p. 3454–3462, 2019.
- 32 ZASLOFF, M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. **Nature**, London, v.
33 415, n. 6870, p. 389–395, 2002.
- 34 ZORZI, G. K.; CARVALHO, E. L. S.; VON POSER, G. L.; TEIXEIRA, H. F. On the
35 use of nanotechnology-based strategies for association of complex matrices from
36 plant extracts. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 25, n. 4, p.
37 426–436, 2015.