

ALLIUM SATIVUM NO COMBATE AO STAPHYLOCOCCUS AUREUS RESISTENTE À METICILINA

Gabrielly Nascimento Marques¹,
Maria Eduarda da Silva¹,
Thaynan Lima Salarolli¹,
Krysthian de Oliveira Pinto Ribeiro²

¹ Acadêmicos do curso Biomedicina - Multivix Vila Velha

² Docente da Multivix Vila Velha, Pós-Graduado em Microbiologia, Mestrando em Ciências Farmacêuticas

RESUMO

O aumento da resistência bacteriana aos antibióticos sintéticos, especialmente em cepas como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), representa um grave desafio à saúde pública, impulsionando a busca por alternativas naturais. Neste contexto, este trabalho, por meio de revisão bibliográfica, objetiva identificar e analisar os principais compostos organossulfurados do *Allium sativum* (alho), com ênfase em seus mecanismos de ação antibacterianos frente ao MRSA, avaliando o sinergismo com antibióticos β -lactâmicos, a estabilidade sob processamento e o potencial para desenvolvimento de novos fármacos. A pesquisa foi realizada em bases como PubMed, ScienceDirect, Scopus e Google Scholar, selecionando 17 artigos publicados entre 2020 e 2025, que demonstraram atividade bactericida expressiva da alicina, ajoeno e outros compostos sulfurados, com zonas de inibição de até 42 mm, redução de MIC e MBC, inibição de biofilmes em até 78% e sinergismo total com meticilina. Assim, o *Allium sativum* consolida-se como alternativa promissora e complementar no combate à multirresistência.

Palavras-Chave: *Allium sativum*; organossulfurados; MRSA; β -lactâmicos; resistência bacteriana.

1. INTRODUÇÃO

O crescente aumento da resistência bacteriana aos antibióticos sintéticos representa um dos maiores desafios para a medicina moderna e a saúde pública global (Murray *et al.*, 2022). Esse fenômeno está associado à notável capacidade adaptativa das bactérias frente às pressões seletivas, intensificada pelo uso inadequado de antibióticos, o que aumenta a gravidade das infecções causadas por diversas espécies bacterianas (Abrantes; Nogueira, 2021). Como resultado, a resistência bacteriana tornou-se uma das principais causas de mortalidade em escala

global, comprometendo a eficácia dos tratamentos disponíveis e impulsionando o aumento contínuo de bactérias multirresistentes. (Davies, D.; Davies, J., 2010).

Entre os microrganismos que mais preocupam nesse cenário, destaca-se o *Staphylococcus aureus*, uma bactéria altamente prevalente e de grande impacto clínico, naturalmente presente na microbiota da pele e das vias respiratórias, capaz de causar uma ampla gama de infecções, representando um desafio significativo para o controle epidemiológico, especialmente em ambientes hospitalares, devido à sua elevada transmissibilidade (Nascimento *et al.*, 2024). A situação é agravada pelo surgimento de cepas multirresistentes desse patógeno, como o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), que possui baixa sensibilidade a múltiplos antibióticos, sendo sua resistência aos β -lactâmicos particularmente significativa, pois essa classe é amplamente utilizada e essencial no tratamento de infecções, resultando na limitação de opções terapêuticas cruciais (Turner *et al.*, 2019).

Diante desse cenário, cresce o interesse por estratégias terapêuticas alternativas, especialmente aquelas baseadas em compostos naturais, como os fitoterápicos obtidos a partir de extratos vegetais, que vêm sendo amplamente investigados por oferecerem vantagens como baixo custo, menor toxicidade, fácil acesso e forte vínculo com o conhecimento tradicional transmitido entre gerações (Silva; Nogueira, 2021).

Entre as espécies vegetais de maior interesse, destaca-se o *Allium sativum*, popularmente conhecido como alho, historicamente reconhecido por suas propriedades medicinais e por seu potencial na formulação de fitoterápicos devido à sua diversidade de compostos bioativos, sobretudo os compostos organossulfurados, que são os mais abundantes e responsáveis por grande parte de suas atividades biológicas (Ríos; Recio, 2005). Estes por sua vez, exibem várias atividades antibacterianas, incluindo atividades bactericidas e antibiofilme, contra muitas bactérias, incluindo cepas multirresistentes (MDR) (Nakamoto *et al.*, 2020).

Nesse contexto, o *Allium sativum* (alho) destaca-se pelas propriedades antibacterianas de seus compostos organossulfurados, que oferecem perspectivas promissoras no combate ao *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Portanto este estudo, conduzido por meio de uma revisão bibliográfica, tem como objetivo a identificação, análise e descrição dos principais compostos organossulfurados presentes no *Allium sativum*, com ênfase em seus mecanismos de ação frente a bactérias do gênero *Staphylococcus*, especialmente o MRSA, avaliando seu efeito sinérgico com os antimicrobianos β -lactâmicos e explorando seu potencial para o desenvolvimento de novos fármacos destinados ao tratamento de

infecções por MRSA, ademais busca avaliar a estabilidade dos compostos sulfurados sob condições de processamento, consolidando evidências sobre as propriedades fitoquímicas do *Allium sativum*, visando contribuir para o desenvolvimento de alternativas terapêuticas complementares, auxiliando no enfrentamento da multirresistência bacteriana.

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 STAPHYLOCOCCUS AUREUS E SUA PATOGÊNESE

Staphylococcus aureus são cocos Gram-positivos e catalase-positivos, medindo em média de 0,5 a 1,5 micrômetros, esses microrganismos se caracterizam como imóveis, não formadores de esporos e, em sua maioria, não encapsulados e podem ser observados isoladamente, em pares, cadeias curtas ou em aglomerados irregulares que lembram um cacho de uvas (Trabulsi; Teixeira; Bueris, 2004). O gênero *Staphylococcus* pertence à família *Micrococcaceae*, composto por 33 espécies, das quais 17 podem ser isoladas a partir de amostras biológicas humanas (Cassetari *et al.*, 2005).

Este patógeno destaca-se pela capacidade de colonizar diversas superfícies do corpo humano, especialmente as células epiteliais do nariz, da pele e das mucosas. Nessa condição, atua como um comensal inofensivo em aproximadamente 20% a 30% dos indivíduos saudáveis, sem provocar sintomas. No entanto, essa colonização, sobretudo na cavidade nasal, favorece a disseminação do microrganismo, tanto em ambientes hospitalares quanto comunitários (Wertheim *et al.*, 2005).

Ou seja, embora geralmente inofensivo, trata-se de um patógeno oportunista e altamente versátil pois quando há ruptura da barreira cutânea ou imunossupressão, podem ocorrer infecções com diferentes graus de severidade (Levinson *et al.*, 2022). O *S. aureus* invade folículos pilosos causando necrose e lesões purulentas como furúnculos, disseminando-se por vias linfática/hematogênica para tromboflebite, abscessos, osteomielite e manifestações sistêmicas (Miller *et al.*, 2022). Produz doenças por toxinas, como SSSS (descolamento epidérmico por toxinas esfoliativas) e síndrome do choque tóxico (Chambers; DeLeo, 2020). Enzimas como a coagulase, proteases, lipases promovem destruição tecidual e evasão imune (Murray; Rosenthal; Pfaller, 2023).

Essa versatilidade patogênica está diretamente relacionada ao sistema de quorum sensing (QS) que permite que as bactérias ajustem a expressão gênica em resposta à sua densidade populacional. Para isso, muitas espécies secretam

moléculas de sinalização química, chamadas autoindutores, cuja concentração aumenta à medida que a população cresce. Quando o nível de autoindutores atinge um limiar crítico, sinais são transmitidos a reguladores que podem induzir ou reprimir genes-alvo (Rutherford; Bassler, 2012). Em *Staphylococcus aureus*, esse mecanismo é mediado pelo operon autorregulador Agr, que atua como sistema QS (Novick; Geisinger, 2008), dando origem a ampla gama de fatores de virulência produzidos pela bactéria, incluindo toxinas, enzimas, proteínas de superfície e biofilmes que são essenciais para sua sobrevivência, disseminação e evasão das defesas do hospedeiro (Ryu *et al.*, 2014).

Outro componente de relevância é a proteína A, também chamada de SpA (staphylococcal protein A), que está presente na maioria das cepas de *S. aureus* (Prévost, *et al.*, 2003). Os quais conferem sua principal atividade de virulência: a ligação à região Fc das imunoglobulinas G (IgG), impedindo que os anticorpos interajam com as células fagocitárias e bloqueando, assim, a fagocitose (Prévost, *et al.*, 2003). Além disso, a proteína A atua como adesina em infecções intravasculares, ao se ligar a proteínas do endotélio vascular lesado, (Thammavongsa *et al.*, 2015).

O *S. aureus* também é conhecido pela produção de toxinas com diferentes mecanismos de ação, entre elas destacam-se a α -toxina e a leucocidina, que formam poros na membrana dos leucócitos, promovendo a perda do conteúdo celular e a morte dessas células (Pazian; Sass, 2006).

Adicionalmente o *S. aureus* possui capacidade de formar biofilmes, uma população bacteriana organizada, caracterizada por uma matriz extracelular, semelhante a uma membrana, formada pela adesão de colônias bacterianas e de substâncias poliméricas extracelulares como polissacarídeos, ácidos nucleicos e proteínas secretadas durante o crescimento (Karygianni *et al.*, 2020). Sendo considerada um modo de crescimento protegido que possibilita às bactérias adaptarem-se a ambientes hostis (Hall-Stoodley *et al.*, 2004).

O *S. aureus* secreta, ainda, uma série de enzimas extracelulares com funções associadas à infecção. A coagulase é a mais conhecida, sendo utilizada como marcador laboratorial da espécie. Embora o nome sugira ação hidrolítica, essa enzima induz a coagulação do plasma ao converter a protrombina em trombina, o que resulta na formação de fibrina a partir do fibrinogênio (Madigan *et al.*, 2010).

Outras enzimas relevantes incluem a catalase, a desoxirribonuclease (DNase), a hialuronidase, as lipases, as proteases e a estafiloquinase (ou fibrinolisinase), que converte o plasminogênio em plasmina, promovendo a dissolução de coágulos e facilitando a disseminação bacteriana pelos tecidos (Tetracionato,

Hidr, 2010).

Portanto é notável que *Staphylococcus aureus* destaca-se como um patógeno oportunista de alta relevância clínica devido à sua capacidade de adaptar-se a diferentes condições e causar infecções graves. Sua virulência, mediada pelo sistema de quorum sensing Agr, produção de toxinas, enzimas e biofilmes, aliada à proteína A que inibe a fagocitose, confere ao microrganismo notável habilidade de evadir defesas do hospedeiro e disseminar-se, representando um desafio constante para a saúde pública em contextos comunitários e hospitalares (Tauaitia, *et al.* 2025).

2.1.1 *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA)

Um dos primeiros antibióticos a ser amplamente utilizado no combate a *Staphylococcus aureus* foi a penicilina, considerada um marco na medicina moderna por sua eficácia contra diversas infecções bacterianas (Harkins CP *et al.*, 2017). Contudo, pouco tempo após sua introdução na década de 1940, surgiram cepas produtoras de β -lactamase (penicilinase), capazes de hidrolisar o anel β -lactâmico da penicilina, tornando-a ineficaz. Essa resistência ocorre pela produção da enzima β -lactamase, codificada pelo gene blaZ, que impede a ligação do antibiótico às proteínas ligadoras de penicilina (PBPs), essenciais para a síntese da parede celular, mantendo a integridade estrutural da bactéria e conferindo resistência à penicilina G e V (Lowy, 2003).

Diante desse cenário, foi desenvolvida a meticilina, um antibiótico β -lactâmico sintético criado especificamente para combater as cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à penicilina (Lee *et al.*, 2001). Introduzida clinicamente em 1959, a meticilina apresenta modificações estruturais que a tornam resistente à ação degradante das β -lactamases bacterianas, o que permitiu restabelecer temporariamente a eficácia dos tratamentos antimicrobianos disponíveis. Contudo, poucos anos após sua implementação clínica, começaram a surgir cepas capazes de resistir também à meticilina, originando o que atualmente é conhecido como MRSA (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) (Turner *et al.*, 2019).

O *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina, possui grande relevância clínica devido à sua capacidade de causar infecções graves em ambientes hospitalares, comunitários e associados ao gado (Klebens, *et al.*, 2007). Sua resistência aos antibióticos β -lactâmicos, uma classe essencial de antimicrobianos, e frequentemente a outras classes, limita severamente as opções terapêuticas,

tornando o MRSA um desafio significativo na saúde pública.

A base molecular central da resistência intrínseca no MRSA é o gene *mecA*, que codifica a PBP2a, permitindo a manutenção das ligações cruzadas do peptidoglicano e a reconfiguração da via de síntese da parede celular mesmo na presença de antibióticos β -lactâmicos (Abebe., *et al* 2023). Ainda assim, esse mecanismo isolado não explica a heterogeneidade fenotípica e a adaptação ambiental observadas, que variam conforme o tipo de SCCmec adquirido pela cepa. Além disso, a família de genes *fem* regulam a eficiência funcional da PBP2a ao modular o metabolismo dos precursores de peptidoglicano. (Gopal; Divya, 2017), enquanto o sistema de quorum sensing agr ajusta indiretamente fenótipos de resistência, favorecendo biofilme ou resistência osmótica a antibióticos, por meio da regulação dinâmica de fatores de virulência. (Rimi, *et al.*, 2024).

A aquisição do SCCmec é o evento que transforma *Staphylococcus aureus* suscetível a meticilina em MRSA tratando-se de um elemento genético móvel que carrega *mecA* e seus reguladores, podendo transferir-se entre organismos e, uma vez inserido no cromossomo, promover a expressão de PBPs com baixa afinidade por β -lactâmicos (PBP2a/2c) (Uehara, 2022). Neutralizando a inibição da síntese de parede celular e conferindo resistência aos β -lactâmicos (Lakhundi; Zhang, 2018). Esse cassete, uma ilha genômica, é responsável pelo fenótipo de resistência à meticilina e pode incluir genes acessórios que ampliam o espectro de resistência ou adicionam outras funções biológicas. (Monecke, *et al.*, 2024).

Adicionalmente, no componente enzimático complementar, muitos isolados clínicos de MRSA mantêm gene *blaZ*, cujo produto, a β -lactamase, hidrolisa o anel β -lactâmico e inativa o fármaco. (Bush, Bradford., 2016). Entretanto, a presença de β -lactamase, por si só, não confere resistência à meticilina (nem a β -lactâmicos estáveis a β -lactamases); o fenótipo MRSA exige a expressão coordenada de PBP2a, de modo que a combinação de PBP2a e β -lactamase sustenta a resistência ampla aos β -lactâmicos (Lade, Kim., 2023).

Nos mecanismos adquiridos por modificação de alvo, a pressão seletiva de uso prolongado de antibióticos favorece a emergência de fenótipos heterorresistentes e resistência a moléculas-chave. A heterorresistência do patógeno decorre de mutações pontuais recorrentes em genes ligados à biossíntese e ao transporte de membrana, bem como à arquitetura peptidoglicano/ácido teicoico, gerando subpopulações com diferentes níveis de resistência dentro da mesma linhagem (Heidarian, 2024). A adaptação estrutural da célula também contribui para a resistência reduzindo a permeabilidade da membrana e diminuindo a entrada de

antimicrobianos como aminoglicosídeos (Mlynarczyk-Bonikowska., 2022).

Outros fatores auxiliares Aux, garantem precursores e suporte à montagem da parede que é crítico para a resistência aos beta-lactâmicos; eles incluem genes envolvidos no metabolismo do nitrogênio, biossíntese de ácidos graxos e modificações dos lipídios da membrana celular, essas proteínas Aux atuam por mecanismos diferentes da alteração dos níveis de PBP2a ou das principais características estruturais da parede celular (Mikkelsen, *et al.*, 2021) Finalmente, a formação de biofilme sustenta infecções persistentes e refratariedade terapêutica. O processo exige adesão a superfícies, sinais ambientais (limitação nutricional, estresse antibiótico, variações de pH), quorum sensing e secreção de matriz extracelular (Hernández-Cuellar., *et al*, 2023). O que confere maior plasticidade, evasão de fagocitose e maior tolerância a antimicrobianos, a matriz também abriga células dormentes (persisters), com metabolismo reduzido, pouco sensíveis a antibióticos que dependem de processos energéticos (como síntese de ATP); cessado o estresse, essas células podem reativar crescimento e restaurar a infectividade, perpetuando a persistência clínica e a recidiva (O'Neill., *et al.*, 2007).

2.2 ALLIUM SATIVUM

O *Allium sativum*, conhecido como alho, é uma das plantas mais antigas, usada há mais de 4.000 anos como tempero, alimento e medicamento popular, sendo a planta medicinal mais utilizada (Thomson; Ali, 2003). Pertencente à família Alliaceae, é originária de regiões áridas ou moderadamente úmidas do sudoeste asiático, tendo cultivo anual, idealmente entre julho e novembro, é sensível a temperatura, fotoperíodo e pH do solo, que afetam germinação, desenvolvimento foliar e floração (Martins *et al.*, 2016). Destacando-se pela diversidade de variedades e fitoconstituintes, servindo como importante matéria-prima (Bazaraliyeva *et al.*, 2022).

No que diz respeito à morfologia, o bulbo do *Allium sativum* é subgloboso e formado por 6 a 20 bulbilhos, popularmente chamados de dentes de alho, de tamanhos variados, envolvidos por folhas escamosas membranáceas, esses bulbilhos fixam-se a um caule, de onde se origina o escapo na parte superior e raízes adventícias fibrosas na porção inferior, sendo revestido por um prófalo escarioso que protege um catáfilo carnoso e suculento, sendo este utilizado para fins medicinais (Anvisa, 2019).

Quanto à composição química, diferentes partes do alho concentram fitoconstituintes variados, em aproximadamente um bulbilho, são identificados cerca

de 33 compostos contendo enxofre. (Silva *et al.*, 2010). Essa diversidade química confere ao alho múltiplas propriedades terapêuticas, incluindo ações antineoplásicas, antimicrobianas, anti-inflamatórias, antioxidantes, imunostimulantes, hipotensoras e reguladoras dos níveis glicêmicos e lipídicos, além de benefícios ao trânsito intestinal (Lopes *et al.*, 2021).

Diante do exposto, observa-se que o *Allium sativum* reúne características agrônômicas, morfológicas e fitoquímicas que justificam seu uso milenar como planta medicinal. A diversidade de compostos bioativos distribuídos em suas diferentes estruturas, aliada à facilidade de cultivo e ampla aceitação popular, torna o alho uma espécie de grande relevância.

2.2.1 Fitoconstituintes do *Allium sativum*

O *Allium sativum* é rico em fitoconstituintes sulfurados, como aliina, alicina, ajoenos (E-ajoeno e Z-ajoeno), tiosulfatos, alil-mercaptano, dialil-sulfeto, S-alilcisteína e compostos γ -glutâmicos, que conferem à planta propriedades terapêuticas. Esses compostos organossulfurados são responsáveis pelo sabor e odor característicos do alho, e existem em formas hidrossolúveis e lipossolúveis (Queiroz, 2010). É importante ressaltar que a maioria desses constituintes não está presente no alho intacto, mas são formados após o bulbo ser moído, partido ou mastigado, quando ocorre a interação entre diferentes moléculas, desencadeando reações químicas (Leite; Santos, 2021).

Dessa forma, nas células intactas do alho, encontra-se o sulfóxido de (+) -S-alil-L- cisteína, composto inodoro conhecido como aliina, quando há ruptura ou degradação da membrana plasmática, essa aliina interage com a enzima aliinase, localizada nos vacúolos intracelulares, sendo então convertida em alicina (tiosulfato de dialila). Esse composto, gerado após a quebra do parênquima, é um dos mais relevantes do alho, no entanto, apesar de sua importância, a alicina apresenta alta reatividade e baixa estabilidade térmica, decompondo-se facilmente na presença de oxigênio e água, resultando na formação de subprodutos como ajoene, vinilditiína e polissulfanos durante o processamento ou armazenamento do alho esses subprodutos, por sua vez, mantêm suas atividades biológicas (Borlinghaus *et al.*, 2014).

A alicina é um biocida dependente da concentração, com amplo espectro de ação contra diversos microrganismos, incluindo bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, fungos, vírus e parasitas (Gruhlke *et al.*, 2016). Sua volatilidade permite que apresente atividade antibacteriana e antifúngica não apenas em solução, mas

também na fase gasosa, sendo eficaz contra bactérias patogênicas pulmonares (Leontiev *et al.*, 2018).

Dessa forma, os mecanismos de ação antimicrobiana da alicina envolvem múltiplos processos celulares, como uma espécie reativa de enxofre, a alicina reage com grupos tióis livres, como os presentes em resíduos de cisteína nas proteínas ou na glutatona, formando adutos S-alilmercapto (Gruhlke *et al.*, 2019). Essa S-tioalilação de cisteínas pode inibir enzimas essenciais, alterar a conformação tridimensional de proteínas e impedir a ligação de cofatores metálicos, resultando na interrupção de vias metabólicas críticas e na inativação de enzimas vitais (Brandes *et al.*, 2009). Em somatória, a oxidação da glutatona pela alicina leva à formação de S-alilmercaptoglutationa, reduzindo o reservatório celular de glutatona e induzindo estresse oxidativo (Rabinkov *et al.*, 2000).

Tendo em vista o seu mecanismo de ação, alicina apresenta propriedades germicidas de amplo espectro e eficácia superiores à de diversos antibióticos convencionais. Comparativamente, enquanto a penicilina não atua contra certas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, a alicina é eficaz contra ambas, incluindo cepas multirresistentes. Contra o *S. aureus*, por exemplo, demonstrou inibição ativa do crescimento bacteriano, resultado de sua interação com grupos sulfidrila de cisteína por meio de uma reação semelhante à troca de dissulfeto (Ahmed; Wang, 2021).

Um dos principais produtos gerados pela alicina são os Ajoenos, geralmente líquidos e incolores, formados a partir do rearranjo químico de três moléculas de alicina. Eles possuem grupos funcionais sulfóxido e dissulfeto, responsáveis por suas potentes propriedades antimicrobianas, atuando na inibição do crescimento de bactérias e fungos (Nakamoto *et al.*, 2020).

Outros subprodutos formados a partir da alicina são os dissulfetos de dialil (DADs) que constituem os principais componentes do óleo de *Allium sativum*, sendo resultado do processo de destilação a vapor utilizado na produção do óleo de alho (Ezeorba *et al.*, 2022). A eficácia antimicrobiana dos DADs está relacionada ao número de átomos de enxofre presentes em sua estrutura, compostos contendo mais de cinco átomos de enxofre tendem a exibir uma atividade antibacteriana mais intensa (Khameneh *et al.*, 2019).

A S-alil cisteína (SAC), outro composto organossulfurado, é hidrofílica e possui biodisponibilidade de quase 100%, com segurança e eficácia não decepcionantes (Rais *et al.*, 2023). A SAC é conhecida por ser um agente produtor de sulfeto de hidrogênio e é um dos compostos bioativos mais abundantes obtidos

de *Allium sativum* envelhecido. (Vona *et al.*, 2021).

Além desses fitoconstituintes sulfurados, o *Allium sativum* contém carboidratos, minerais, oligoelementos e vitaminas A, complexo B e C. Entre os minerais, o potássio está presente em altas concentrações, enquanto o ferro, o magnésio e o fósforo aparecem em quantidades ligeiramente menores (Świdorski *et al.*, 2007). Juntamente, estão presentes saponinas, esteroides, pectina, adenosina, compostos fenólicos, mucilagens, frutanas e açúcares redutores, que tornam o alho um alimento funcional com atividade nutricional relevante. (Block *et al.*, 2010).

A composição e o rendimento dos extratos de alho variam significativamente conforme o tipo de solvente e as condições aplicadas durante o processo de extração. Entre os diferentes métodos estudados, destacam-se as soluções aquosas, alcoólicas e os óleos essenciais, além de fatores como temperatura, pressão, tempo e tamanho das partículas, que influenciam diretamente a obtenção e a estabilidade dos compostos bioativos (Bar *et al.*, 2022).

Nas soluções aquosas, a alicina é o principal composto bioativo, seguida por menores quantidades de sulfeto de alila e diallyl dissulfeto. Nos extratos alcoólicos, o principal composto também é a alicina, enquanto alila e diallyl dissulfeto aparecem em menores concentrações (Bajac *et al.*, 2018). Os óleos essenciais de alho, obtidos principalmente por destilação a vapor com solventes como n-hexano ou éter de petróleo, apresentam como principais compostos diallyl dissulfeto e diallyl trissulfeto, responsáveis pelo odor característico e pelas propriedades biológicas (Milner; Rivlin, 2001).

2.2.2 Propriedades antimicrobianas dos compostos do *Allium sativum* em *Staphylococcus aureus*

A alicina apresenta ampla ação antibacteriana contra *Staphylococcus aureus*, mesmo em baixas concentrações, o que está relacionado à sua capacidade de interagir com a proteína ligadora de penicilina PBP3. Essa interação envolve a formação de uma ligação de hidrogênio com o resíduo Y636 e múltiplas interações hidrofóbicas, conferindo estabilidade ao complexo alicina–PBP3 e comprometendo a síntese da parede celular bacteriana, o que resulta na inibição do crescimento microbiano (Bhuvaneshwari *et al.*, 2024). O principal mecanismo envolvido em seu efeito antimicrobiano é a inibição de enzimas microbianas que contêm grupos tiol, pela rápida reação dos tiosulfatos com esses grupos (Rabinkov *et al.*, 1998).

Além de seu efeito bactericida, a alicina também apresenta propriedades antivirulência. Estudos relatam que ela impede a formação das enterotoxinas

estafilocócicas A, B e C1, bem como da termonuclease (Gonzalez-Fandos *et al.*, 1994). Em *S. aureus*, concentrações subinibitórias de alicina reduzem a atividade hemolítica de forma dependente da dose, ao inibir a produção da α -toxina, uma das principais responsáveis pelos efeitos patogênicos dessa bactéria (Dinges *et al.*, 2000).

A produção da α -toxina em *S. aureus* é regulada por diversos sistemas de controle, incluindo Agr, Sae, Sar e Rot (Cheung; Li, 2008). A alicina atua especificamente reduzindo os níveis de transcrição do gene *agrA*, que regula positivamente a expressão do gene *hla*, responsável pela síntese da α -toxina (Novick; Geisinger, 2008). Dessa forma, o mecanismo pelo qual a alicina reduz a produção dessa toxina está relacionado, ao menos em parte, à inibição do sistema regulador Agr (Leng *et al.*, 2011).

A alicina também desempenha um papel importante na inibição da formação de biofilme, ao impedir a adesão bacteriana inicial e a secreção de substâncias poliméricas extracelulares (EPS) (Ranjbar-Omid *et al.*, 2015). Além disso, reduz a secreção de fatores de virulência ao modular o sistema de quorum sensing (QS) (Xu *et al.*, 2019). Compostos sulfurados estruturalmente relacionados, como o ajoeno e o dialildissulfeto (DAS2), apresentam mecanismos semelhantes. O ajoeno regula a formação de biofilme bloqueando a produção de fatores de virulência induzida por QS (Jakobsen *et al.*, 2017), enquanto o DAS2 inibe a formação de biofilme por meio da supressão da expressão de genes-chave relacionados a esse sistema (Høiby, 2017).

No sistema QS de *S. aureus*, o sinal químico responsável pela comunicação entre as células é um peptídeo contendo um grupo tioéster, que atua como autoindutor essencial para a ativação do sistema regulador Agr (Vasquez *et al.*, 2017). Esse grupo tioéster é fundamental para o controle da expressão de toxinas e da formação de biofilme. Assim, compostos sulfurados como a alicina e o DAS2 podem reagir com esse grupo tioéster, impedindo sua função e, conseqüentemente, bloqueando a sinalização do QS. Essa interferência reduz a virulência e a capacidade de formação de biofilme de *S. aureus*, contribuindo para a diminuição da resistência bacteriana e de infecções persistentes (Nakamoto *et al.*, 2020).

2.3 ANTIBIÓTICOS B-LACTÂMICOS

Os antibióticos β -lactâmicos formam o grupo mais amplamente prescrito na prática clínica, sendo fundamentais no tratamento de infecções bacterianas. Essa classe inclui compostos naturais e sintéticos, todos caracterizados pela presença do

anel β -lactâmico em sua estrutura. Esse anel, composto por um átomo de nitrogênio e três de carbono, é responsável pelas propriedades antibacterianas específicas, influenciando diretamente o espectro de ação desses fármacos. A variabilidade nas cadeias laterais ligadas ao anel β -lactâmico determinam as diferenças entre os agentes, permitindo adaptações a distintos contextos clínicos (Azevedo., 2014).

As penicilinas são antibióticos β -lactâmicos caracterizados por um anel tiazolidínico de cinco membros fundido ao anel β -lactâmico, o que lhes confere as propriedades antibacterianas (Arruda, *et al.*, 2019). Descobertas em 1928 por Alexander Fleming, são produzidas naturalmente pelo fungo *Penicillium chrysogenum*. As penicilinas naturais, como a penicilina G (benzilpenicilina) e a penicilina V (fenoximetilpenicilina), são obtidas pela adição de precursores específicos ao meio de cultura, como o ácido fenilacético para a penicilina G e o ácido fenoxiacético para a penicilina V (Wright., 1999).

Com o surgimento de cepas bacterianas resistentes à penicilina, iniciaram-se buscas de ativos para o desenvolvimento de novos antimicrobianos. Foi então descoberto o ácido 6-aminopenicilânico (6-APA), obtido por fermentação do *Penicillium chrysogenum*. Essa molécula permitiu a criação das penicilinas semissintéticas, como a meticilina. Essas novas versões foram projetadas para apresentar maior resistência às β -lactamases (Sousa., 2006).

Após como alternativa às cepas que se tornaram resistentes a ambos os medicamentos, foram desenvolvidos os inibidores de β -lactamases, que apresentam estrutura semelhante à das penicilinas, com ligação amida do grupo β -lactâmico e cadeia lateral modificada, resultando em configuração bicíclica. Essas características estruturais permitem que esses compostos se liguem de forma irreversível às β -lactamases, atuando como substratos suicidas e inativando essas enzimas, restaurando, assim, a eficácia do antibiótico principal. (Lee *et al.*, 2001).

Ademais, temos as cefalosporinas que são classificadas em cinco gerações, conforme a amplitude de seu espectro de ação contra diferentes microrganismos. oferecendo o espectro mais amplo entre os β -lactâmicos (Arruda, *et al.*, 2019). Sua origem remonta a 1945, quando Giuseppe Brotzu descobriu a primeira cefalosporina a partir do fungo *Cephalosporium acremonium*(Sharma *et al.*, 2011). Em 1959, a identificação do ácido 7-aminocefalosporânico (7-ACA), possibilitou o desenvolvimento de derivados semissintéticos por modificação de seus radicais, ampliando mais o espectro de ação do grupo (Muñiz *et al.*, 2007).

Em somatória, temos os carbapenêmicos, estruturalmente compostos por um anel pirrólico fundido ao anel β -lactâmico, com ligação insaturada e cadeia lateral

hidroxietílica em configuração trans (Bradley *et al.*, 1999). Por fim, os monobactâmicos que compõem uma classe distinta de antibióticos β -lactâmicos, caracterizando-se por sua estrutura monocíclica, contendo o grupo 2-oxoazetidina-1-sulfônico, sem fusão a outro anel (Cimarusti; Sykes, 1983).

2.3.1 Efeito Sinérgico do *Allium sativum* com antibióticos β -Lactâmicos no Combate a Infecções Bacterianas

De acordo com Costa, 2017, a vancomicina, antibiótico que atua sobre a síntese de parede celular bacteriana por meio da ligação à região terminal D-Ala-D-Ala do peptidoglicano apresentou aumento de atividade antimicrobiana quando associada ao extrato aquoso de *A. sativum* em diferentes estudos, reforçando o potencial terapêutico dessa interação e sugerindo a possível associação sinérgica deste tratamento.

A oxacilina também apresentou melhora de resposta quando combinada com extrato de alho, sugerindo que os compostos sulfurados presentes no extrato podem exercer ação complementar à droga. A literatura indica que a alicina pode atuar de forma semelhante à ciprofloxacina, interferindo em processos relacionados à replicação do DNA (Eja *et al.*, 2007). Cefalosporinas como a ceftriaxona, que também interferem na síntese da parede bacteriana após ligação às proteínas ligadoras de penicilina (Silva *et al.*, 2014), apresentaram comportamento semelhante. De acordo com Rang, Dale e Ritter (2008), esse tipo de fármaco atua desencadeando lise celular bacteriana, o que cria a hipótese de que antibióticos com alvo na parede celular apresentam maior probabilidade de resposta sinérgica quando associados ao extrato de *A. sativum*.

No caso da penicilina G, a literatura demonstra que historicamente este antibiótico já foi uma droga de escolha no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* (Simon, 1962;). Entretanto, ao longo das décadas, níveis progressivos de resistência foram relatados (Zavadinack-neto *et al.*, 2001), o que torna relevante investigar alternativas adjuvantes capazes de recuperar a eficácia terapêutica desse fármaco. Nesse sentido, alguns estudos demonstram que o extrato aquoso de alho pode favorecer a atividade de penicilinas, reforçando sua possível aplicabilidade terapêutica complementar (Betoni *et al.*, 2006).

Por outro lado, antibióticos cuja atuação ocorre em vias metabólicas diferentes, como o cotrimoxazol, uma combinação de sulfonamida e trimetoprima que interfere na síntese de folato, não demonstraram comportamento sinérgico de forma consistente quando combinados ao extrato aquoso de alho. Isso indica que o

sinergismo não é universal, mas parece estar mais condicionado a antibióticos que atuam sobre alvos estruturais da parede celular. (Rang; Dale; Ritter, 2008).

Em conclusão Machado *et al* 2019, aponta que os antibióticos vancomicina, oxacilina, ceftriaxona e penicilina apresentam sinergia com o extrato aquoso de alho, especialmente no tratamento com adição de extrato 50%, apontando para a associação da antibioticoterapia com extrato de alho, como uma abordagem terapêutica complementar e promissora para o tratamento de doenças bacterianas.

3. METODOLOGIA

O procedimento técnico adotado se trata de uma revisão integrativa de bibliografia. Fundamentada na revisão de materiais publicados, como artigos científicos, livros, teses e dissertações acessíveis ao público, com o objetivo de compreender a área de estudo e embasar as argumentações de forma adequada e consistente (Lunetta; Moura, 2021). A busca por literatura foi realizada nas bases de dados PubMed, ScienceDirect, Scopus e Google Scholar, utilizando palavras-chave como “*Allium*”, “*Allium sativum*”, “compostos organossulfurados”, “alho”, “atividade antimicrobiana” “ β -lactâmicos”, “antimicrobiano”, “antibacteriano” e “farmacologia”. Foram incluídos artigos em português, espanhol e inglês, publicados no período de 2020 a 2025, para garantir a atualidade das informações.

Nesse contexto, os critérios de exclusão abrangeram estudos fora do escopo temático, redigidos em idiomas diferentes dos definidos, com baixa qualidade científica, formato inadequado, conteúdo duplicado, texto completo indisponível ou com foco em modelos irrelevantes, assegurando a consistência e a relevância científica da análise.

Em complemento, a abordagem adotada será qualitativa, pois, conforme conceitos estabelecidos por Gerhardt e Silveira (2009), o estudo analisará dados não numéricos, baseando-se em informações interpretativas extraídas de textos científicos, por meio de categorização temática. Ademais, a pesquisa possui natureza básica, com o objetivo de aprofundar o conhecimento teórico sobre a capacidade antimicrobiana do *Allium sativum*, especialmente em relação aos mecanismos de resistência bacteriana, como os observados em MRSA. (Gil., 2017).

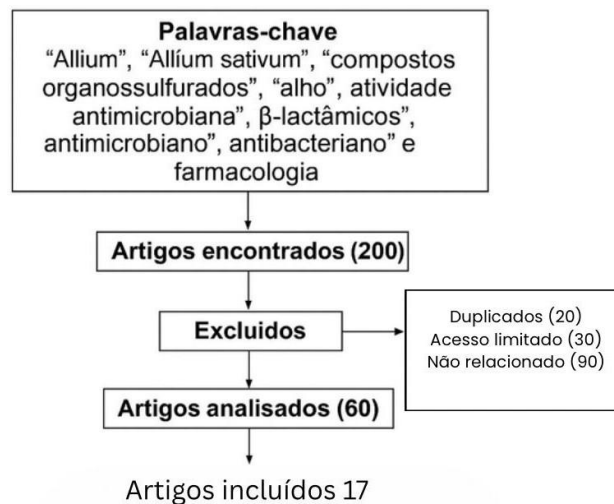
Por fim, no que tange aos objetivos, o estudo é caracterizado como uma pesquisa explicativa, pois auxilia a compreender os mecanismos de ação dos compostos organossulfurados do *Allium sativum* e seu potencial para neutralizar a resistência bacteriana. Segundo Severino (2013), esse tipo de pesquisa vai além de descrever as especificações, buscando identificar os fatores que os originaram por

meio de interpretações qualitativas baseadas em textos científicos. Assim, o estudo contribuirá para a construção de um embasamento teórico que possa orientar futuras aplicações práticas no combate à resistência bacteriana.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A aplicação da metodologia estabelecida resultou na identificação de 200 artigos. Posteriormente, procedeu-se à leitura dos resumos com o intuito de verificar a adequação dos estudos ao objetivo da pesquisa, sendo excluídos aqueles que não atendiam aos critérios previamente definidos. Após essa etapa de triagem, foram selecionados 17 estudos, os quais apresentaram maior relevância e pertinência ao tema investigado.

Figura 1: Etapas do processo de seleção dos estudos



Fonte: Produzido pelo autor.

Os artigos incluídos na pesquisa foram organizados em um quadro contendo seus respectivos autores e data de publicação, título, objetivo e resultados (Tabela 1).

TABELA 1 – Artigos selecionados sobre a atividade antimicrobiana do *Allium Sativum*.

Autor/Ano	Título	Objetivo	Resultados
Nandhini <i>et al.</i> , 2024	In-vitro antibacterial activity of Kodai hill garlic (<i>Allium sativum</i>) aqueous extract against wound infection pathogens including MRSA	Avaliar a atividade antibacteriana do extrato aquoso de alho da variedade Kodai Hill frente a patógenos de feridas, incluindo MRSA.	O Extrato aquoso apresentou halos de $18,06 \pm 0,42$ mm a $42,06 \pm 0,55$ mm, com forte atividade contra MRSA.
Mohammed <i>et al.</i> , 2021	In-vitro Antibacterial Activity of Crude Garlic (<i>Allium sativum</i>) Extract Against Clinical Isolates of Methicillin Resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Determinar a atividade antibacteriana dos extratos aquoso e etanólico de <i>A. sativum</i> frente a isolados clínicos de MRSA.	O Extrato etanólico: 18 mm; aquoso: 16 mm. Ambos inibiram significativamente MRSA.
Barbu <i>et al.</i> , 2023	Phytochemical Characterization and Antimicrobial Activity of Several <i>Allium</i> Extracts	Avaliar a composição fitoquímica e a atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos de seis espécies de <i>Allium</i> .	O <i>Allium sativum</i> demonstrou alta atividade antimicrobiana, com zonas de inibição entre 25 e 28 mm frente a <i>Staphylococcus aureus</i> . A combinação dos extratos na proporção 1:1 potencializou essa ação, resultando em halos de inibição de até 30 mm.
Bagde <i>et al.</i> , 2024	Antibiofilm properties of garlic (<i>Allium sativum</i>) and its interaction with methicillin against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Investigar as propriedades antibiofilme do extrato fresco de alho (FGE) e sua interação com metilina frente a MRSA.	O extrato formou MIC entre $187,5$ – $312,5$ $\mu\text{L/mL}$; halos de $10,56$ – $22,44$ mm; redução de biofilme em até 78%, e sinergismo total com metilina.

El-Gayar <i>et al.</i> , 2022	Evaluation of lyophilized royal jelly and garlic extract emulgels using a murine model infected with methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Avaliar in vivo emulsões de geleia real e extrato aquoso de alho em feridas infectadas por MRSA.	A Formulação MF3 (4% geleia real + 50% alho) resultou em cura total em 10 dias com intensa ação antibacteriana e cicatrizante.
Ebadi <i>et al.</i> , 2021	Evaluation of the properties and antibacterial activity of microchitosan film impregnated with Shirazi thyme (<i>Zataria multiflora</i>) and garlic (<i>Allium sativum</i>) essential oils	Avaliar filmes de microquitosana contendo óleo essencial de alho e tomilho frente a MRSA.	O óleo de alho isolado não apresentou inibição (0 mm); combinação com tomilho resultou em halo de 35,8 ± 0,6 mm, indicando efeito sinérgico.
Liu <i>et al.</i> , 2022	Garlic essential oil in water nanoemulsion prepared by high-power ultrasound: Properties, stability and its antibacterial mechanism against MRSA isolated from pork	Desenvolver nanoemulsão aquosa de óleo essencial de alho por ultrassom e Investigar sua estabilidade e ação antimicrobiana contra MRSA isolado de carne suína.	A nanoemulsão com 10 min de ultrassom apresentou MIC de 0,125% (1,25 mg/mL) e halos >12 mm. O mecanismo envolveu danos à membrana bacteriana, vazamento de proteínas e ácidos nucleicos e colapso estrutural celular comprovado por MEV.
Swangsri <i>et al.</i> , 2024	Exploring the antimicrobial potential of crude peptide extracts from <i>Allium sativum</i> and <i>Allium oschaninii</i> against antibiotic-resistant bacterial strains	Avaliar extratos peptídicos brutos de <i>A. sativum</i> e <i>A. oschaninii</i> frente a cepas resistentes, incluindo MRSA.	Os Peptídeos de <i>A. sativum</i> apresentaram MIC de 1,43 µg/mL e MBC de 5,72 µg/mL contra MRSA, com estabilidade por 30 dias a -20°C e efeito aditivo quando combinados com <i>A. oschaninii</i> .
Hossain <i>et al.</i> , 2023	Antibacterial and wound-healing potential of garlic extract against methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> in diabetic wound models	Avaliar o efeito cicatrizante e Antibacteriano do extrato de alho em feridas infectadas por MRSA em modelo animal diabético.	O Extrato apresentou halo de 22 mm e aceleração da cicatrização em 35%, com redução significativa da carga bacteriana em 72 h.

Dahiya <i>et al.</i> , 2022	Synergistic antimicrobial efficacy of garlic (<i>Allium sativum</i>) and honey formulations against MRSA	Investigar a atividade antimicrobiana e sinérgica de formulações de alho e mel frente ao MRSA.	A Formulação combinada apresentou halo de $25 \pm 0,4$ mm, superior ao uso isolado (alho 15 mm; mel 10 mm), indicando forte sinergismo.
Park <i>et al.</i> , 2021	Effects of aged garlic extract on virulence gene expression of MRSA	Avaliar o efeito do extrato envelhecido de alho sobre genes de virulência e resistência de MRSA.	O extrato reduziu significativamente a expressão dos genes <i>mecA</i> , <i>spa</i> e <i>hla</i> , enfraquecendo a resistência e virulência bacteriana.
Farahani <i>et al.</i> , 2022	Development and antibacterial activity of chitosan–garlic extract composite films against MRSA	Avaliar a incorporação do extrato de alho em filmes de quitosana com ação antimicrobiana.	O filme composto apresentou aumento de 60% na inibição bacteriana em comparação ao filme de quitosana puro.
Reiter <i>et al.</i> , 2020	Mechanism of allicin antibacterial action: disruption of membrane integrity and inhibition of thiol enzymes	Esclarecer o mecanismo de ação da alicina frente a MRSA.	A alicina promoveu oxidação de grupos sulfidril, levando à ruptura da membrana e morte celular.
Lee <i>et al.</i> , 2020	Protein expression changes in MRSA treated with garlic-derived organosulfur compounds	Identificar alterações proteômicas em MRSA exposto a compostos sulfurados de alho.	Os Compostos do alho alteraram proteínas essenciais do metabolismo bacteriano, bloqueando síntese proteica e energética.
Indira <i>et al.</i> , 2024	Antibacterial Activity of the <i>Allium sativum</i> Crude Extract against Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Avaliar a atividade antibacteriana do extrato bruto de alho frente a MRSA, investigando o mecanismo de ação da alicina.	O extrato aquoso apresentou halos de 5 mm (10 μ L), 12 mm (25 μ L), 15 mm (50 μ L) e 18 mm (100 μ L). A combinação com cefoxitina ampliou o halo para 24 mm. In silico, a alicina mostrou alta afinidade pela PBP3 ($-30,384$ kcal/mol), reforçando o potencial terapêutico.

Putri <i>et al.</i> , 2021	The Antibacterial Effect of Ethanol Extract of Garlic (<i>Allium sativum</i> L.) on MRSA In Vitro	Determinar a atividade antibacteriana do extrato etanólico de alho contra MRSA, avaliando MIC e MBC.	O Extrato etanólico apresentou efeito bactericida dependente da concentração; MIC não pôde ser determinada devido à coloração do extrato. MBC = 256 mg/mL, com ausência total de crescimento nas concentrações de 256, 512 e 1024 mg/mL.
Furner-Pardoe <i>et al.</i> , 2020	Anti-biofilm efficacy of a medieval treatment for bacterial infection requires the combination of multiple ingredients	Avaliar a eficácia antibacteriana e anti-biofilme da formulação medieval Bald's eyesalve.	A Bald's eyesalve demonstrou potente ação antibiofilme contra <i>S. aureus</i> (incluindo MRSA). Nenhum ingrediente isolado apresentou atividade significativa, confirmando que o efeito depende da sinergia entre todos os componentes.

Fonte: Produzido pelo autor

A análise dos estudos selecionados evidencia uma variação considerável na atividade antimicrobiana do *Allium sativum* frente ao *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA), diretamente relacionada ao tipo de solvente utilizado, à origem botânica do material vegetal e às condições de extração.

Nandhini *et al.* (2024) demonstrou que o extrato aquoso preparado a partir de bulbos frescos e triturados de *Allium Sativum*, utilizando como solvente água destilada, produziu halos de inibição entre $18,06 \pm 0,42$ mm a $42,06 \pm 0,55$ mm. Vale ressaltar que o *Allium* utilizado foi cultivado em clima frio e úmido sob condições controladas de temperatura. O elevado potencial observado pode estar associado às condições controladas de cultivo, em clima frio e úmido, que parecem favorecer a concentração de compostos sulfurados.

Já Mohammed *et al.* (2021) ao utilizar o alho proveniente de uma região árida do Sudão, verificou que o extrato etanólico obtido a partir da extração com etanol a 95%, apresentou halo de 18 mm, enquanto o extrato aquoso que utilizou como solvente água destilada registrou 16 mm. Essa diferença reforça que fatores edafoclimáticos e o tipo de solvente interferem diretamente na extração e estabilidade dos compostos ativos, sendo os solventes orgânicos, como o etanol utilizado a 95%, possivelmente mais eficientes na extração de compostos sulfurados voláteis, visto que, apresentou elevado halo de inibição mesmo com características

climáticas desfavoráveis.

Complementarmente, Putri *et al.* (2021) observaram que o extrato etanólico apresentou ausência de crescimento bacteriano a partir de 256 mg/mL (MBC = 256 mg/mL), confirmando o potencial bactericida do alho.

Outros tipos de extrato, como os peptídicos brutos utilizado por Swangsri *et al.* (2024), também apresentaram resultados satisfatórios, obtendo MICs de 1,43 µg/mL e MBC de 5,72 µg/mL, demonstrando estabilidade por 30 dias a -20°C. Entretanto, nem todas as formulações apresentaram resultados positivos, Ebadi *et al.* (2021) observaram ausência de inibição (0 mm) ao incorporar óleo essencial de alho em filmes de microquitosana, sugerindo que o encapsulamento pode restringir a liberação dos compostos ativos.

Utilizando outra metodologia, Reiter *et al.* (2020) desenvolveram um estudo onde foi criado um modelo pulmonar experimental *in vitro* para avaliar os efeitos antimicrobianos da alicina contra cepas de MRSA. Para isso, fragmentos de tecido pulmonar obtidos de animais (modelo *ex vivo*) foram inoculados com MRSA e posteriormente expostos à atmosfera contendo vapor de alicina sintetizada mostrando que a alicina em aerossol apresentou atividade antimicrobiana significativa contra MRSA, com redução da viabilidade bacteriana no modelo pulmonar. Esse potencial relacionado ao uso de inalação direta pode estar intimamente ligado ao fato de a alicina ser instável e se volatilizar rapidamente apresentando potencial antimicrobiano quando utilizada como vapor.

Avanços tecnológicos também têm contribuído para aprimorar a ação antimicrobiana do alho, Liu *et al.* (2022) desenvolveram nanoemulsões aquosas de óleo essencial obtidas por ultrassonicação, que apresentaram MIC de 0,125% (1,25 mg/mL) e halos superiores a 12 mm, além de causar danos severos à membrana celular observados por microscopia eletrônica. Essa estratégia tecnológica aumentou a estabilidade e a biodisponibilidade da alicina, superando limitações de degradação térmica e oxidativa.

Paralelamente, Bhattacharya *et al.* (2022) realizaram um estudo *in silico* para investigar o mecanismo de ação da alicina frente a proteínas essenciais do MRSA. Utilizando simulações de docking molecular, os autores analisaram a interação da alicina com enzimas como a penicillin-binding protein 2a (PBP2a), demonstrando forte afinidade e capacidade de inibir o sítio ativo responsável pela resistência bacteriana, sugerindo um potencial efeito antimicrobiano comparável ao de antibióticos β -lactâmicos, registrando halos de 26 mm e destruição celular intensa.

Em justaponto, observou-se que as associações sinérgicas (com antibióticos ou outros compostos naturais) apresentam maior eficácia antimicrobiana do que extratos simples. Indira *et al.* (2024), por exemplo, constataram halos de 5 a 18 mm com extrato aquoso bruto, mas a combinação com cefoxitina aumentou a zona de inibição para 24 mm, resultado corroborado por análises *in silico* que demonstraram forte ligação entre a alicina e a proteína PBP3, inibindo a síntese da parede celular.

No contexto de aplicações clínicas, o alho também tem se mostrado promissor em formulações tópicas e terapias cicatrizantes, El-Gayar *et al.* (2022) observaram que emulsões contendo 50% de extrato de alho e 4% de geleia real promoveram cicatrização completa de feridas infectadas por MRSA em 10 dias, com redução expressiva da carga bacteriana. De forma semelhante, Furner-Pardoe *et al.* (2022) relataram que o composto natural “Bald’s Eyesalve”, contendo alho, cebola, vinho e bile bovina, apresentou redução da carga bacteriana em até 7–8 \log_{10} , sem causar efeitos adversos, demonstrando alta segurança e eficácia tópica.

No que se refere ainda aos seus efeitos sinérgicos, foram observados por Barbu *et al.* (2023), que compararam diferentes espécies do gênero *Allium*. O *A. sativum* apresentou halos de 25 a 28 mm, enquanto sua combinação com *A. ursinum* (1:1) potencializou o efeito antibacteriano, resultando em halos de até 30 mm e menor concentração inibitória mínima (MIC = 12,5%). Essa tendência de sinergismo entre compostos sulfurados também foi verificada por Bagde *et al.* (2024) e Li *et al.* (2024), cujos resultados mostraram que tanto o extrato fresco de alho (FGE) quanto a combinação de alicina e domifeno reduziram significativamente a formação de biofilmes e a viabilidade bacteriana.

De modo integrativo, os achados apontam que a atividade antimicrobiana do *Allium sativum* está associada, sobretudo, à ação dos compostos sulfurados sobre a membrana bacteriana, resultando em perda de integridade celular e inibição de processos metabólicos essenciais. As diferenças entre os estudos se explicam pela variação na origem da planta, solvente de extração, tipo de formulação e condições ambientais, fatores que influenciam diretamente na concentração e na estabilidade

da alicina e de seus derivados. Dessa forma, os extratos etanólicos e as nanoemulsões destacam-se por apresentarem maior estabilidade e melhor liberação dos compostos ativos, especialmente quando associados a antibióticos β -lactâmicos ou outros fitoterápicos, reforçando o potencial do alho como agente sinérgico no enfrentamento da resistência antimicrobiana.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Com base nos estudos revisados, fica evidente que o *Allium sativum* se destaca como uma alternativa promissora no enfrentamento do *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA). A análise dos artigos demonstra que os compostos organossulfurados, principalmente a alicina, o ajoeno e o dialil dissulfeto, são os principais responsáveis pela atividade antimicrobiana observada, atuando na inibição de enzimas essenciais, na destruição da parede celular e na redução da formação de biofilmes.

Os resultados discutidos mostram que o efeito antibacteriano do alho está diretamente relacionado a fatores como o método de extração, o solvente utilizado e as condições ambientais de cultivo. Extratos etanólicos e nanoemulsionados se mostraram mais eficazes e estáveis, apresentando maiores halos de inibição e menores concentrações inibitórias mínimas (MIC), o que reforça a importância da padronização dos processos de obtenção dos extratos para garantir o aproveitamento terapêutico dos compostos ativos.

Além da ação direta contra o MRSA, o *Allium sativum* demonstrou forte potencial de sinergismo com antibióticos β -lactâmicos, como a metilina e a cefoxitina, ampliando o espectro e a eficácia antimicrobiana desses fármacos. Essa interação sugere que o alho pode atuar como agente potencializador em terapias combinadas, reduzindo a resistência bacteriana e permitindo o uso de doses menores de antibióticos sintéticos.

Os avanços tecnológicos, como o uso de nanoformulações e emulsões tópicas, reforçam a viabilidade do *Allium sativum* em aplicações clínicas, com bons resultados em cicatrização e controle de infecções resistentes, além de apresentar baixo risco de efeitos adversos. Assim, o conjunto de evidências discutidas aponta o alho não apenas como um agente antimicrobiano natural, mas também como uma ferramenta biotecnológica relevante para o desenvolvimento de novos fármacos e terapias complementares voltadas ao combate à multirresistência bacteriana.

6. REFERÊNCIAS

- ABEBE, AA; BIRHANU, AG *Staphylococcus aureus* resistente à metilina: mecanismos moleculares subjacentes ao desenvolvimento da resistência a medicamentos e novas estratégias de combate. *Infect. Drug Resist.* 2023.
- ABRANTES, JA; NOGUEIRA, JMR Resistência bacteriana aos antimicrobianos: uma revisão das principais espécies envolvidas em processos infecciosos. *Revista Brasileira de Microbiologia Aplicada*, Rio de Janeiro, v. 3, p. 120–135, 2021. Disponível em : <https://www.rbac.org.br/artigos/resistencia-bacteriana-aos-antimicrobianos-uma-revisao-das-principais-especies-envolvidas-em-processos-infecciosos/>
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (Brasil). Farmacopéia Brasileira. 6. ed. Brasília, DF: Anvisa, 2019. v. 2. Disponível em: https://bibliotecadigital.anvisa.gov.br/jspui/bitstream/anvisa/497/1/Alho%2C%20bulbo_PM005-00_6ed_2019.pdf.
- AHMED, T.; WANG, C. K. Black garlic and its bioactive compounds on human health diseases: a review. *Molecules*, v. 26, p. 5028, 2021.
- ARRUDA, C. J. M.; SIQUEIRA, V. F. A.; SOUZA, F. J.M.; SILVA, J. L. N.; SANTOS, K. F.; CIPRIANO, D. Z.; DIAS, L. A.; FARO, F. R. A. *Revisão bibliográfica de antibióticos β-lactâmicos (Bibliographic review of beta-lactam antibiotics)*. *Revista Saúde em Foco*, Indaiatuba, v. 1, n. 11, p. 982-995, 2019
- AZEVEDO, SMM Farmacologia dos Antibióticos Beta-lactâmicos Dissertação (Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas) – Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto. 2014.
- BAGDE BHATWALKAR, S.; MONDAL, R.; ANUPAM, R. Propiedades antibiofilm del ajo (*Allium sativum*) y su interacción con metilina contra *Staphylococcus aureus* resistente a metilina. *Ars Pharmaceutica (Internet)*, [S. l.], v. 65, n. 3, p. 232–239, 2024.
- BAJAC, J.; NIKOLOVSKI, B.; KOCIĆ-TANACKOV, S.; TOMŠIK, A.; MANDIĆ, A.; GVOZDANOVIĆ-VARGA, J.; VLAJIĆ, S.; VUJANOVIĆ, M.; RADOJKOVIĆ, M. Extraction of different garlic varieties (*Allium sativum* L.)—Determination of organosulfur compounds and microbiological activity. In: International Congress Food Technology, Quality And Safety, 4., 2018.
- BAR, M.; BINDUGA, U. E.; SZYCHOWSKI, K. A. Methods of isolation of active substances from garlic (*Allium sativum* L.) and its impact on the composition and biological properties of garlic extracts. *Antioxidants*, [S.l.], 2022.
- BARBU, V.; COTÂRLET, M.; ROȘCA, I.; GHERGHEL, D.; BĂLĂCEANU, R. M.; OANCEA, A.; MIRON, A. Phytochemical characterization and antimicrobial activity of several *Allium* extracts. *Molecules*, v. 28, n. 9, p. 3980, 2023.
- BAZARALIYEVA, A.; MOLDASHOV, D.; TURGUMBAYEVA, A.; KARTBAYEVA, E.; KALYKOVA, A.; SARSENOVA, L.; ISSAYEVA, R. Propriedades químicas e biológicas de compostos bioativos do alho (*Allium sativum*). *Pharmacia*, v. 69, n. 4, p. 955-964, 2022.

- BETONI, J.E.C.; MANTOVANI, R.P.; BARBOSA, L.N.; DI STASI, L.C.; JUNIOR, A.R. Synergism between plant extract and antimicrobial drugs used on *Staphylococcus aureus* diseases. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*. v.101, n.4, p.387-390, 2006.
- BHATTACHARYA, S.; SEN, D.; BHATTACHARJEE, C. Inhibition mechanism study for diallyl thiosulfinate (allicin) against crucial bacterial proteins through in silico molecular docking simulation. *Antibiotics*, Basel, v. 11, n. 12, p. 1828, 2022
- BHATWALKAR, S. B.; LOKESH, P.; PAWAR, S. P.; JADHAV, S. V.; RASTOGI, A. Antibiofilm properties of garlic (*Allium sativum*) and its interaction with methicillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Applied Microbiology*, v. 136, n. 2, p. 427–439, 2024.
- BHUVANESHWARI, I. G.; PREMKUMAR, L.; NEELUSREE, P. Activity of *Allium sativum* extract on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Journal of Pure and Applied Microbiology*, v. 18, n. 2, p. 1297–1304, 2024.
- BLOCK, E. *Garlic and Other Alliums: The Lore and the Science*. Cambridge: Royal Society of Chemistry, 2010.
- BORLINGHAUS, J.; ALBRECHT, F.; GRUHLKE, M. C.; NWACHUKWU, I. D.; SLUSARENKO, A. J. Allicin: chemistry and biological properties. *Molecules*, v. 19, n. 8, p. 12591–12618, 19 ago. 2014.
- BRADLEY, J. S.; GARAU, J.; LODE, H.; ROLSTON, K. V.; WILSON, S. E.; QUINN, J. P. Carbapenems in clinical practice: a guide to their use in serious infection. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 11, n. 2, p. 93–100, fev. 1999.
- BRANDES, N.; SCHMITT, S.; JAKOB, U. Thiol-based redox switches in eukaryotic proteins. *Antioxidants & Redox Signaling*, v. 11, n. 5, p. 997–1014, 2009.
- BUSH, K.; BRADFORD, P. A. β -lactâmicos e inibidores de β -lactamase: uma visão geral. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 6, n. 8, p. a025247, 2016.
- CASSETARI, V. C.; STRABELLI, T.; MEDEIROS, E. A. S. *Staphylococcus aureus* bacteremia: what is the impact of oxacillin resistance on mortality. *Brazilian Journal of Infectious Diseases*, v. 9, n. 1, p. 70-76, 2005.
- CHAMBERS, H. F.; DELEO, F. R. *Staphylococcus aureus*: patogênese e síndromes clínicas. In: BENNETT, J. E.; DOLIN, R.; BLASER, M. J. (ed.). *Princípios e prática de doenças infecciosas de Mandell, Douglas e Bennett*. 9. ed. Filadélfia: Elsevier, 2020.
- CHEUNG, A.; LI, D. M. Repression of *hla* by *rot* is dependent on *sae* in *Staphylococcus aureus*. *Infection and Immunity*, v. 76, p. 1068–1075, 2008.
- CIMARUSTI, C. M.; SYKES, R. B. Monobactamas: novos antibióticos. *Química Brit*, v. 19, p. 302-303, 1983.

COSTA, A.L.P.; SILVA-JÚNIOR, A.C.S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*. v.7, n.2, p.45-57, 2017.

DAHIYA, S.; KUMARI, A.; VERMA, R.; SINGH, H.; SINGH, J. Evaluation of antimicrobial and wound healing activity of garlic (*Allium sativum*) extract-based gel against MRSA-infected wounds in animal models. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, v. 12, n. 5, p. 210–218, 2022.

DAVIES, J.; DAVIES, D. Origens e evolução da resistência a antibióticos. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, v. 74, n. 3, p. 417-433, 2010.

DINGES, M. M.; ORWIN, P. M.; SCHLIEVERT, P. M. Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology Reviews*, v. 13, p. 16–34, 2000.

EBADI, Z.; MORADI, M.; RAHMANI, M.; JAFARI, S. M.; MOHAMMADI, M. Evaluation of the properties and antibacterial activity of microchitosan film impregnated with Shirazi thyme (*Zataria multiflora*) and garlic (*Allium sativum*) essential oils. *International Journal of Biological Macromolecules*, v. 183, p. 801–809, 2021.

EJA, M.E.; ASIKONG, B.E.; ABRIBA, C.; ARIKPO, E.G.; ANWAN, E.E.; ENYI-IDOH, K.H. A comparative assessment of the antimicrobial effects of Garlic (*Allium sativum*) and antibiotics on diarrheagenic organisms. *Southeast Asian Journal Tropical Medicinal Public Health*. v.38, n.2, p.343- 348, 2007.

EL-GAYAR, K. E.; MOHAMED, D. A.; HASSAN, A. A.; EL-DEEB, N. M. Evaluation of lyophilized royal jelly and garlic extract emulgels using a murine model infected with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v. 22, n. 3, p. 145–156, 2022.

EZEORBA, T. P. C.; CHUKWUDOZIE, K. I.; EZEMA, C. A.; ANADUAKA, E. G.; NWEZE, E. J.; OKEKE, E. S. Potentials for health and therapeutic benefits of garlic essential oils: recent findings and future prospects. *Pharmacological Research – Modern Chinese Medicine*, v. 3, p. 100075, 2022.

FARAHANI, M.; KARIMI, A.; JAFARI, S. M.; MOHAMMADI, M. Investigation of the deposition behaviour and antibacterial activity of chitosan films containing *Allium sativum* extract. *Materials Today: Proceedings*, v. 49, p. 1901–1907, 2022.

FURNER-PARDOE, J.; ANONYE, B. O.; CAIN, R.; MOAT, J.; ORTORI, C. A.; LEE, C.; BARRETT, D. A.; CORRÉ, C.; HARRISON, F. Anti-biofilm efficacy of a medieval treatment for bacterial infection requires the combination of multiple ingredients. *Scientific Reports*, v. 10, p. 12687, 2020.

GERHARDT, T. E.; SILVEIRA, D. T. (org.). *Métodos de pesquisa*. Porto Alegre: Editora da UFRGS, 2009.

GIL, A. C. *Como elaborar projetos de pesquisa*. 6. ed. São Paulo: Atlas, 2017.

- GONZALEZ-FANDOS, E.; GARCIA-LOPEZ, M. L.; SIERRA, M. L.; OTERO, A. Staphylococcal growth and enterotoxins (A-D) and thermonuclease synthesis in the presence of dehydrated garlic. *Journal of Applied Bacteriology*, v. 77, p. 549–552, 1994.
- GOPAL, S.; DIVYA, K. C. Can methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prevalence from dairy cows in India act as potential risk for community-associated infections? A review. *Veterinary World*, v. 10, n. 3, p. 311–318, 2017.
- GRUHLKE, M. C. H.; ANTELMANN, H.; BERNHARDT, J.; KLOUBERT, V.; RINK, L.; SLUSARENKO, A. J. The human allicin-proteome: S-thioallylation of proteins by the garlic defence substance allicin and its biological effects. *Free Radical Biology and Medicine*, v. 131, p. 144–153, 1 fev. 2019.
- GRUHLKE, M. C. H.; NICCO, C.; BATTEUX, F.; SLUSARENKO, A. J. The effects of allicin, a reactive sulfur species from garlic, on a selection of mammalian cell lines. *Antioxidants*, v. 6, n. 1, p. 1, 2016.
- HALL-STOODLEY, L.; COSTERTON, J. W.; STOODLEY, P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases. *Nature Reviews Genetics*, v. 2, p. 95–108, 2004.
- HARKINS, C. P.; PETO, T. E. A.; HOLDEN, M. T. G.; BAILEY, C. C.; COOK, N. M.; EDWARDS, G. F.; GIRVAN, E. K.; KAYE, J.; MORRISON, D.; REYNOLDS, R.; ROBINSON, D. A.; SANDERSON, N. D.; WEBBER, M. A.; WILSON, D. J.; WORTHING, K. A.; PEACOCK, S. J.; PARKHILL, J.; CROOK, D. W.; KNIGHT, G. M. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* emerged long before the introduction of methicillin into clinical practice. *Genome Biology*, v. 18, p. 130, 2017.
- HEIDARIAN, S.; GULIAEV, A.; NICOLOFF, H.; HJORT, K.; ANDERSSON, D. I. High prevalence of heteroresistance in *Staphylococcus aureus* is caused by a multitude of mutations in core genes. *PLoS Biology*, 2024.
- HERNÁNDEZ-CUELLAR, E.; TSUCHIYA, K.; VALLE-RÍOS, R.; MEDINA-CONTRERAS, O. Differences in biofilm formation by methicillin-resistant and methicillin-susceptible *Staphylococcus aureus* strains. *Diseases*, v. 11, n. 2, p. 63, 2023.
- Høiby, Niels. “A short history of microbial biofilms and biofilm infections.” *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica* vol. 125,4, 2017.
- HOSSAIN, M. A.; RAHMAN, M. M.; KHAN, M. S.; ISLAM, M. S.; RAHMAN, M. M. Antimicrobial activity of garlic (*Allium sativum*) extract against MRSA and wound healing potential in animal models. *Saudi Journal of Biological Sciences*, v. 30, n. 1, p. 91–98, 2023.
- INDIRA, S.; RAJ, R.; SANTHI, K.; SURESH, P.; VENKATESH, R. Antibacterial activity of the *Allium sativum* crude extract against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Microbiology Research and Reviews*, v. 16, n. 1, p. 55–62, 2024.
- JAKOBSEN, T. H. et al. A broad range quorum sensing inhibitor working through sRNA inhibition. *Scientific Reports*, v. 7, p. 9857, 2017.

KARYGIANNI, L.; REN, Z.; KOO, H.; THURNHEER, T. Biofilm Matrixome: Extracellular Components in Structured Microbial Communities. *Trends in Microbiology*, v. 28, p. 668–681, 2020.

KHAMENEH, B.; IRANSHAHY, M.; SOHEILI, V.; FAZLY BAZZAZ, B. S. Review on plant antimicrobials: a mechanistic viewpoint. *Antimicrobial Resistance & Infection Control*, v. 8, p. 118, 2019.

KLEVENS, R. M.; MORRISON, M. A.; NADLE, J.; PETIT, S.; GERSHMAN, K.; et al. Infecções invasivas por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina nos Estados Unidos. *JAMA*, 2007.

LADE, H.; KIM, J.-S. Molecular determinants of β -lactam resistance in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): an updated review. *Antibiotics*, 2023.

LAKHUNDI, S.; ZHANG, K. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: molecular characterization, evolution, and epidemiology. *Clinical Microbiology Reviews*, 2018.

LEE, N. S.; YUEN, K. Y.; KUMANA, C. R. β -lactam antibiotic and β -lactamase inhibitor combinations. *Journal of the American Medical Association*, v. 285, n. 4, p. 386-388, 2001.

LEITE, A. S.; SANTOS, J. S. Potencial antimicrobiano de *Allium sativum* L.: uma revisão. *Research, Society and Development*, v. 10, n. 14, p. e108101421699, 2021.

LENG, B.-F. et al. Allicin reduces the production of α -toxin by *Staphylococcus aureus*. *Molecules*, v. 16, n. 5, p. 7958–7968, 2011.

LEONTIEV, R.; HOHAUS, N.; JACOB, C.; GRUHLKE, M. C. H.; SLUSARENKO, A. J. A comparison of the antibacterial and antifungal activities of thiosulfinate analogues of allicin. *Scientific Reports*, v. 8, p. 6763, 2018.

LEVINSON, W.; CHIN-HONG, P.; JOYCE, E. et al. *Microbiologia médica e imunologia: um manual clínico para doenças infecciosas*. 15. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2022.

LI, S.; WANG, Y.; XU, G.; XU, Y.; FU, C.; ZHAO, Q.; XU, L.; JIA, X.; ZHANG, Y.; LIU, Y.; QIAO, J. The combination of allicin with domiphen is effective against microbial biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*, v. 15, p. 1341316, 30 maio 2024

LIU, Y.; ZHANG, H.; WANG, J.; CHEN, X.; ZHOU, H. Garlic essential oil in water nanoemulsion prepared by high-power ultrasound: Properties, stability and its antibacterial mechanism against MRSA isolated from pork. *Ultrasonics Sonochemistry*, v. 89, p. 106145, 2022.

LOPES, L. O.; PEREIRA, R. S.; MIRANDA, M. M. *Allium sativum*: uma revisão dos principais efeitos farmacológicos através de suas características químicas. *Cadernos Camilliani*, v. 17, n. 3, p. 2192-2207, 2021.

LOWY, F. D. Antimicrobial resistance: The example of *Staphylococcus aureus*. *Journal of Clinical Investigation*, 2003.

LUNETTA, A. R. G.; MOURA, D. B. Uma chave para o conhecimento: desvendando os benefícios da pesquisa bibliográfica em pesquisas educacionais. *Revista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação*, v. 7, n. 3, p. 597-610, 2021.

MACHADO, Catiuce da Costa; SILVA, Palloma Almeida da; SOUZA, Jaqueline Freitas; SOUZA, Antonio Carlos Freitas. Efeito do extrato aquoso de alho *Allium sativum* L. sobre a atividade antibacteriana de antibióticos utilizados contra *Staphylococcus aureus*. *Revista Arquivos Científicos (IMMES)*, Macapá – AP, ano 2019, v. 2, n. 2, p. 111-118. ISSN 2595-4407.

MADIGAN, M. T., MARTINKO JOHN M., BENDER KELLY S., DANIEL H., BUCKLEY DAVID A. *Stahli microbiologia De Brock*. v.2, 2010.

MARTINS, N.; PETROPOULOS, S.; FERREIRA, I. C. F. R. Composição química e compostos bioativos do alho (*Allium sativum* L.) em função das condições pré e pós-colheita: uma revisão. *Food Chemistry*, v. 211, p. 41-50, 2016.

MIKKELSEN, K.; SIRISARN, W.; ALHARBI, O.; ALHARBI, M.; LIU, H.; NØHR-MELDGAARD, K.; MAYER, K.; VESTERGAARD, M.; GALLAGHER, L. A.; DERRICK, J. P.; McBAIN, A. J.; BIBOY, J.; VOLLMER, W.; O'GARA, J. P.; GRUNERT, T.; INGMER, H.; XIA, G. The novel membrane-associated auxiliary factors AuxA and AuxB modulate β -lactam resistance in MRSA by stabilizing lipoteichoic acids. *International Journal of Antimicrobial Agents*, v. 57, n. 3, p. 106283, mar. 2021.

MILLER, Steve; MIETZNER, Timothy A.; MORSE, Stephen A.; RIEDEL, Stefan. *Microbiologia médica de Jawetz, Melnick & Adelberg*. 28. ed. Porto Alegre: Grupo A, 2022.

MILNER, J. A.; RIVLIN, R. S. Recent advances on the nutritional effects associated with the use of garlic as a supplement. *Journal of Nutrition*, v. 131, p. 951–954, 2001.

MLYNARCZYK-BONIKOWSKA, B.; KOWALEWSKI, C.; KROLAK-ULINSKA, A.; MARUSZA, W. Molecular mechanisms of drug resistance in *Staphylococcus aureus*. *International Journal of Molecular Sciences*, 2022.

MOHAMMED, A.; ABDULLAH, A.; USMAN, A.; ALIYU, M.; YUSUF, M. In-vitro antibacterial activity of crude garlic (*Allium sativum*) extract against clinical isolates of methicillin resistant *Staphylococcus aureus*. *Microbiology Research Journal International*, v. 31, n. 6, p. 20–29, 2021.

MONECKE, S.; BOSWIHI, S.; BRAUN, S. D.; DIEZEL, C.; MÜLLER, E.; REINICKE, M.; UDO, E.; EHRLICH, R. Sequencing a CC239-MRSA-III with a novel composite *SCCmec* element from Kuwait. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*, 2024.

MUÑIZ, C. C. et al. Penicillin and cephalosporin production: a historical perspective. 2007.

MURRAY, CJL; IKUTA, KS; SHARARA, F. et al. Carga global da resistência antimicrobiana bacteriana em 2019: uma análise sistemática. *The Lancet*, v. 10325, pág. 629-655, 2022.

MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. Microbiologia médica. 10. ed. Rio de Janeiro: GEN, 2023. E-book. ISBN 9788595159662

NAKAMOTO M, KUNIMURA K, SUZUKI JI, KODERA Y. Antimicrobial properties of hydrophobic compounds in garlic: Allicin, vinylidithiin, ajoene and diallyl polysulfides. *Exp Ther Med*. 2020.

NANDHINI, S.; KUMAR, P.; RAJESHWARI, R.; RAMALINGAM, V.; SURESH, S. In-vitro antibacterial activity of Kodai hill garlic (*Allium sativum*) aqueous extract against wound infection pathogens including MRSA. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, v. 17, n. 2, p. 58–64, 2024.

NASCIMENTO, E. C. P.; SANTOS, P. C.; CASTRO, S. H. M. A incidência da *Staphylococcus aureus* em hospitais: revisão de obra. *Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences*, v. 6, n. 5, p. 1646-1660, 2024.

NOVICK, R. P.; GEISINGER, E. Quorum sensing in *staphylococcus*. *Annual Review of Genetics*, v. 42, p. 541–564, 2008.

O'NEILL, E.; POZZI, C.; HOUSTON, P.; SMYTH, D.; HUMPHREYS, H.; ROBINSON, D.A.; O'GARA, J.P. Association between Methicillin Susceptibility and Biofilm Regulation in *Staphylococcus aureus* Isolates from Device-Related Infections. *J. Clin. Microbiol.* 2007.

PARK, S.; CHOI, M.; LEE, H.; KIM, S.; KIM, H. Aged garlic extract inhibits virulence gene expression and biofilm formation in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Phytomedicine*, v. 87, p. 153583, 2021.

PAZIAN, G. M.; SASS, Z. F. S. Resistência bacteriana a antibióticos. *Rev. Cesumar-Ciências Humanas e Sociais Aplicadas*, v.11, n.1, p.157–163, 2006.

PRÉVOST, G.; COUPPIE, P.; MONTEIL, H. Staphylococcal epidermolysins. *Curr. Opin. Infect. Dis.*, v.16, p. 71–76, 2003.

PUTRI, W. D.; ARDIYANTI, N. S.; NURKHOLIS, A. The antibacterial effect of ethanol extract of garlic (*Allium sativum*) against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). *International Journal of Research Publications*, v. 80, n. 1, p. 1–6, 2021.

QUEIROZ, Y. S. Efeito do processamento do alho (*Allium sativum* L.) sobre os seus compostos bioativos e potencial antioxidante in vitro e in vivo. 2010. 161 f. Tese (Doutorado em Ciências) – Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

RABINKOV, A.; MIRON, T.; KONSTANTINOVSKI, L.; WILCHEK, M.; MIRELMAN, D.; WEINER, L. The mode of action of allicin: trapping of radicals and interaction with thiol containing proteins. *Biochimica et Biophysica Acta*, v. 1379, p. 233–244, 1998.

RABINKOV, A.; MIRON, T.; MIRELMAN, D.; WILCHEK, M.; GLOZMAN, S.; YAVIN, E.; WEINER, L. S-allylmercaptogluthatione: the reaction product of allicin with glutathione possesses SH-modifying and antioxidant properties. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, v. 1499, p. 144–153, 2000.

RAIS, Nadeem; VED, Akash; AHMAD, Rizwan; KUMAR, Manoj; BARBHAI, Mrunal Deepak; RADHA; CHANDRAN, Deepak; DEY, Abhijit; DHUMAL, Sangram; SENAPATHY, Marisennayya; DESHMUKH, Vishal P.; ANITHA, T.; BALAMURUGAN, V.; LOREN, Jose M. *S-Allyl-L-Cysteine - A garlic bioactive: Physicochemical nature, mechanism, pharmacokinetics, and health promoting activities*. 2023.

RANG, H.P.; DALE, M.N.; RITTER, J.M. *Farmacologia*. 6th ed., Rio de Janeiro, Elsevier. 703 f. 2008

RANJBAR-OMID, M.; ARZANLOU, M.; AMANI, M.; SHOKRI AL-HASHEM, S. K.; AMIR MOZAFARI, N.; PEERI DOGHAHEH, H. Allicin from garlic inhibits the biofilm formation and urease activity of *Proteus mirabilis* *in vitro*. *FEMS Microbiology Letters*, v. 362, n. 9, p. fnv049, 2015.

REITER, J.; BORLINGHAUS, J.; DÖRNER, P.; SCHRÖDER, W.; GRUHLKE, M. C. H.; KLAAS, M.; SLUSARENKO, A. J. Investigation of the deposition behaviour and antibacterial effectivity of allicin aerosols and vapour using a lung model. *Experimental and Therapeutic Medicine*, v. 19, n. 2, p. 1541–1549, 2020.

RIMI, S. S.; ASHRAF, M. N.; SIGMA, S. H.; AHAMMED, M. T.; SIDDIQUE, M. P.; ZINNAH, M. A.; RAHMAN, M. T.; ISLAM, M. S. Biofilm formation, *agr* typing and antibiotic resistance pattern in methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolated from hospital environments. *PLoS One*, v. 19, n. 8, p. e0308282, 2024.

RÍOS, J. L.; RECIO, M. C. Medicinal plants and antimicrobial activity. *Journal of Ethnopharmacology*, [S.l.], v. 100, n. 1, p. 80–84, 2005.

RUTHERFORD, S. T.; BASSLER, B. L. Bacterial quorum sensing: its role in virulence and possibilities for its control. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, v. 2, n. 11, p. a012427, 2012.

RYU, S.; WU, B.; JIN, L.; LEE, J. Y.; KIM, J. H.; KIM, H. A.; PARK, S. G. Colonization and infection of the skin by *Staphylococcus aureus*: immune system evasion and the response to cationic antimicrobial peptides. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 15, n. 5, p. 8753–8772, 2014.

SEVERINO, A. J. *Metodologia do trabalho científico*. 1. ed. São Paulo: Cortez, E-book. ISBN 978-85-249-2081-3. 2013.

SHARMA, S.; SINGH, L.; SINGH, S. Comparative study between penicillin and ampicillin. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, v. 2, n. 1, p. 83-88, 2011.

SILVA, E. Y. Y.; MORETTI, C. L.; MATTOS, L. M. Compostos funcionais presentes em bulbilhos de alhos armazenados sob refrigeração, provenientes de cultivos no Brasil e na China. *Ciência Rural*, v. 40, n. 6, p. 1388-1393, 2010.

SILVA, L. O. P.; NOGUEIRA, J. M. R. Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos. *Scientia Médica*, v. 31, n. 1, p. e40310, 2021.

- SILVA, T.F.A.; FILHO, M.A.A.; BRITO, M.R.M.B.; FREITAS, R.M. Mecanismo de ação, efeitos farmacológicos e reações adversas da Ceftriaxona: uma revisão de literatura. *Revista Eletrônica de Farmácia*. v.11, n.3, p.48-57, 2014.
- SIMON, H. J. The Newer penicillins. *California Medicine*, v.97, n.3, p.135-141, 1962.
- SOUSA, J. C. Manual de antibióticos antibacterianos. Porto: Fundação Fernando Pessoa, 2006.
- SWANGSRI, N.; SUKSAI, P.; RAKKARN, W.; KAEWSOMBOON, R.; THAMMAPAT, P. Exploring the antimicrobial potential of crude peptide extracts from *Allium sativum* and *Allium oschaninii* against antibiotic-resistant bacterial strains. *Scientific Reports*, v. 14, n. 4212, 2024.
- ŚWIDERSKI, F.; DABROWSKA, M.; RUSACZONEK, A.; WASZKIEWICZ-ROBAK, B. Bioactive substances of garlic and their role in dietoprophylaxis and dietotherapy. *Roczniki Państwowego Zakładu Higieny*, v. 58, n. 1, p. 41-46, 2007.
- TETRATIONATO, C.; HIDR, S. Manual Básico de Microbiología. Cultimed, 2010.
- THAMMAVONGSA, V.; KIM, H. K.; MISSIAKAS, D.; SCHNEEWIND, O. *Staphylococcal* manipulation of host immune responses. *Nature Reviews Microbiology*, v. 13, n. 9, p. 529–543, set. 2015.
- THOMSON, M.; ALI, M. Alho (*Allium sativum*): uma revisão de seu uso potencial como agente anticancerígeno. *Current Cancer Drug Targets*, v. 3, n. 1, p. 67-81, 2003.
- TOUAITIA, R.; MAIRI, A.; IBRAHIM, NA; BASHER, NS; IDRES, T.; TOUATI, A. *Staphylococcus aureus* : Uma Revisão dos Mecanismos de Patogênese e Virulência. *Antibióticos 2025*.
- TRABULSI, L. R.; TEIXEIRA, L. M.; BUERIS, V. *Staphylococcus aureus*. In: TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. (ed.). *Microbiologia*. 4. ed. São Paulo: Atheneu, p. 175-182. 2004.
- TURNER, N. A.; SHARMA-KUINKEL, B. K.; MASKARINEC, S. A.; EICHENBERGER, E. M.; SHAH, P. P.; CARUGATI, M.; HOLLAND, T. L.; FOWLER, V. G. Jr. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nature Reviews Microbiology*, 2019.
- VASQUEZ, J. K. et al. Simplified AIP-II peptidomimetics are potent inhibitors of *Staphylococcus aureus* AgrC quorum sensing receptors. *ChemBioChem*, v. 18, p. 413-423, 2017.
- VONA, R.; PALLOTTA, L.; CAPPELLETTI, M.; SEVERI, C.; MATARRESE, P. The impact of oxidative stress in human pathology: focus on gastrointestinal disorders. *Antioxidants*, v. 10, art. 201, 2021.
- WERTHEIM, H. F.; MELLES, D. C.; VOS, M. C.; VAN LEEUWEN, W.; VAN BELKUM, A.; VERBRUGH, H. A.; NOUWEN, J. L. The role of nasal carriage in *Staphylococcus aureus* infections. *The Lancet Infectious Diseases*, v. 5, n. 12, p. 751-762, 2005.

WRIGHT, G. D. Farmacologia dos antibióticos beta-lactâmicos. 1999.

XU, Z.; ZHANG, H.; YU, H.; DAI, Q.; XIONG, J.; SHENG, H.; QIU, J.; JIANG, L.; PENG, J.; HE, X.; XIN, R.; LI, D.; ZHANG, K. Allicin inhibits *Pseudomonas aeruginosa* virulence by suppressing the *rhl* and *pqs* quorum-sensing systems. *Canadian Journal of Microbiology*, v. 65, n. 8, p. 563–574, ago. 2019.

ZAVADINACK-NETTO, M.; HERREIRO, F.; BANDEIRA, C.O.P.; ITO, Y.; CIORLIN, E.; SAQUETI, E.E.; ANSILIEIRO, I.J.; GONSALVES, L.; SIQUEIRA, V.L.D. *Staphylococcus aureus*: incidência e resistência antimicrobiana em abscessos cutâneos de origem comunitária.