

UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**Potencial antibacteriano do extrato aquoso das folhas de *Schinus*
weinmannifolia Mart. ex Engl.**

CLEISON DA ROCHA LETTE

Dourados – MS

2025

CLEISON DA ROCHA LEITE

**Potencial antibacteriano do extrato aquoso das folhas de *Schinus
weinmannifolia* Mart. ex Engl.**

Área do CNPq:

Exame de Defesa apresentado ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal da Grande Dourados (UFGD), para a obtenção do título de Mestre em Ciências da Saúde

Área de concentração: Doenças Crônicas e Infecto-parasitárias

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Kelly Mari Pires de Oliveira

Dourados – MS

2025

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP).

L533p Leite, Cleison Da Rocha
Potencial antibacteriano do extrato aquoso das folhas de *Schinus weinmanniifolia* Mart. ex Engl.
[recurso eletrônico] / Cleison Da Rocha Leite. -- 2025.
Arquivo em formato pdf.

Orientador: Kelly Mari Pires de Oliveira.
Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde)-Universidade Federal da Grande Dourados, 2025.
Disponível no Repositório Institucional da UFGD em:
<https://portal.ufgd.edu.br/setor/biblioteca/repositorio>

1. Extratos vegetais. 2. Antibiofilme. 3. *Staphylococcus aureus*. I. Oliveira, Kelly Mari Pires De.
II. Título.

Ficha catalográfica elaborada automaticamente de acordo com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

©Direitos reservados. Permitido a reprodução parcial desde que citada a fonte.



ATA DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO APRESENTADA POR CLEISON DA ROCHA LEITE, ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, ÁREA DE CONCENTRAÇÃO "DOENÇAS INFECTO-PARASITÁRIAS".

Aos vinte e quatro dias do mês de fevereiro do ano de dois mil e vinte e cinco, às quatorze horas e trinta minutos, em sessão pública, realizou-se na Universidade Federal da Grande Dourados, a Defesa de Dissertação de Mestrado intitulada "**Potencial Antibacteriano de *Schinus weinmanniifolia* Mart. ex Engl. frente Biofilmes de *Staphylococcus aureus* resistente a metilicina**", apresentada pelo mestrando Cleison da Rocha Leite, do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, à Banca Examinadora constituída pelos membros: Prof.^a Dr.^a Kelly Mari Pires de Oliveira/UFGD (presidente/orientadora), Prof.^a Dr.^a Fabiana Gomes da Silva Dantas/UFGD (membro titular externo), Prof.^a Dr.^a Luana Janaína de Campos/NEBRASKA (membro titular externo). Iniciados os trabalhos, a presidência deu a conhecer ao candidato e aos integrantes da banca as normas a serem observadas na apresentação da Dissertação. Após o candidato ter apresentado a sua Dissertação, os componentes da Banca Examinadora fizeram suas arguições. Terminada a Defesa, a Banca Examinadora, em sessão secreta, passou aos trabalhos de julgamento, tendo sido o candidato considerado APROVADO. Nada mais havendo a tratar, lavrou-se a presente ata, que vai assinada pelos membros da Comissão Examinadora.

Dourados/MS, 24 de fevereiro de 2025.

Documento assinado digitalmente
gov.br KELLY MARI PIRES DE OLIVEIRA
Data: 24/02/2025 19:16:25-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Kelly Mari Pires de Oliveira
Presidente/orientadora

Documento assinado digitalmente
gov.br FABIANA GOMES DA SILVA DANTAS
Data: 27/02/2025 23:53:11-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof.^a Dr.^a Fabiana Gomes da Silva Dantas
Membro Titular Externo

Luana de Campos
24/02/2025

Prof.^a Dr.^a Luana Janaína de Campos
Membro Titular Externo

(PARA USO EXCLUSIVO DA PROPP)

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus, a Nossa Senhora Aparecida, a São Francisco e a Santa Clara de Assis, por me guiarem e abençoarem esta caminhada, concedendo-me força, sabedoria e inspiração para concluir este trabalho.

Ao longo desta caminhada, fui agraciado com o apoio e a amizade de inúmeras pessoas, sem as quais a conclusão deste estudo não teria sido possível.

Agradeço à minha orientadora, Professora Doutora Kelly Mari Pires de Oliveira, cuja orientação, paciência e dedicação foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Seus ensinamentos e críticas construtivas me impulsionaram a alcançar resultados cada vez mais importantes.

Agradeço à Professora Doutora Fabiana Gomes da Silva Dantas, que sempre esteve me ajudando, ensinando e acolhendo meus pedidos de socorro. Em momentos difíceis, sua disposição em oferecer apoio, guiada por um coração repleto de simplicidade, humildade e compaixão me fizeram chegar até aqui.

À pós doutorando Adriana Araújo de Almeida-Apolônio, cuja inteligência e dedicação foram essenciais para o sucesso deste trabalho. Sua ajuda na elaboração dos testes, na interpretação dos resultados e, especialmente, na padronização do ensaio ex vivo.

A todos os amigos(as) do GENMicro, João Victor, Stéfani, Diana, Fernanda, Pamella, Jhon, Valéria e a todos os alunos de IC e TCC, que a cada dia que passamos juntos fortalecemos uma amizade sincera, agradeço pelo companheirismo, pelas trocas de experiências e pelo incentivo constante durante os desafios enfrentados ao longo desta trajetória.

À minha família, que sempre me apoiou incondicionalmente, deixo meu mais sincero agradecimento. Minha mãe Neli Dias da Rocha e meu pai Roberto Pereira Leite, O amor, compreensão e encorajamento de vocês foram essenciais para que eu pudesse superar os obstáculos e seguir em frente.

Agradeço também às instituições e agências de fomento, em especial a UFGD, CAPES e FUNDECT, pelo suporte financeiro e pela infraestrutura fornecida, que possibilitaram a realização das pesquisas apresentadas nesta dissertação.

Por fim, agradeço a todos que, de alguma forma, contribuíram para a concretização deste trabalho. Que esta dissertação possa ser um reflexo do apoio e da colaboração que recebi ao longo desta jornada.

Muito obrigado!

LISTA DE QUADROS

<u>Quadro 1. Constituintes estruturais de <i>S. aureus</i> que participam da indução da resposta imunológica no hospedeiro.</u>	19
<u>Quadro 2. Enzimas e toxinas produzidas por <i>S. aureus</i> que contribuem para os mecanismos de patogenicidade.</u>	20
<u>Quadro 3. Principais características, sintomas e tratamentos das infecções leves de pele associadas a <i>S. aureus</i>.</u>	22
<u>Quadro 4. Principais características, sintomas e tratamentos das infecções graves de pele associadas a <i>S. aureus</i>.</u>	23
<u>Quadro 5. Principais plantas medicinais utilizadas no tratamento de infecções cutâneas.</u>	26

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela 1. Programação da cromatografia do sistema binário.....</u>	46
<u>Tabela 2. Conteúdo de compostos identificados no EASW.....</u>	53
<u>Tabela 3. Porcentagem de inibição dos radicais DPPH e ABTS.....</u>	54
<u>Tabela 4. Concentração inibitória e bactericida mínima ($\mu\text{g/mL}$) do extrato aquoso de <i>Schinus weinmanniifolia</i> frente à cepa de referência de <i>S. aureus</i> (ATCC 29213) e isolado clínico de ferida cirúrgica de <i>S. aureus</i> resistente a metilina.....</u>	54
<u>Tabela 5. Efeito do EASW na inibição enzimática de fatores de virulência de <i>S. aureus</i> (DNase e Coagulase).....</u>	56

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. <u>Morfologia da espécie <i>Schinus weinmanniifolia</i> Mart. ex Engl. A) Folhas; B) Flores; C) Frutos</u>	30
Figura 2. <u>Perfil dinâmico do crescimento bacteriano sob a influência de diferentes concentrações do EASW em função do tempo. (A) Crescimento populacional de MSSA_{ATCC 29213}; (B) Crescimento populacional de MRSA_{iso.12}; Controle: Cultivo de células sem a presença do extrato; OXA: Oxacilina. As barras de erro correspondem aos desvios padrão (DP); Asteriscos correspondem a diferença estatística entre amostras e controle positivo ($P < 0,0001$) (Shapiro-Wilk test, Kruskal-Wallis test).</u>	56
Figura 3. <u>Isobograma da atividade combinada do EASW com o antibiótico Oxacilina. (A): MSSA_{ATCC29213}; (B): MRSA_{iso.12}</u>	58
Figura 4. <u>Efeitos das concentrações de EASW na atividade metabólica em formação de biofilme de MSSA_{ATCC29213} (A) e MRSA_{iso.12} (B) e na biomassa de MSSA_{ATCC29213} (C) e MRSA_{iso.12} (D). Barras de erro representam desvio padrão (DP); C+: Controle positivo; OXA: Oxacilina; Letras diferentes em cada concentração representam diferenças significativas entre as amostras ($p < 0.05$). (Shapiro-Wilk test, One-Way ANOVA, Tukey test).</u>	59
Figura 5. <u>Microscopia eletrônica de varredura do biofilme bacteriano tratado com EASW. (A) Redução da adesão entre as células de MSSA_{ATCC29213}; (B) Redução da adesão entre as células de MRSA_{iso.12}.</u>	60
Figura 6. <u>Efeitos das concentrações de EASW em biofilme maduro de MSSA_{ATCC29213} (A) e MRSA_{iso.12} (B) e na biomassa de MSSA_{ATCC29213} (C) e MRSA_{iso.12} (D) Barras de erro representam desvio padrão (DP); Letras diferentes em cada concentração representam diferenças significativas entre os valores ($p < 0.05$). (Shapiro-Wilk test, One-Way ANOVA, Tukey test).</u>	61
Figura 7. <u>Viabilidade celular dos biofilmes pré-formados de MSSA_{ATCC29213} (A) e MRSA_{iso.12} (B) após tratamento com diferentes concentrações do EASW, por meio da microscopia de fluorescência (Live/Dead). As células viáveis são visualizadas em verde e as células mortas em vermelho.</u>	63
Figura 8. <u>Efeito do EASW na inibição de biofilme de MSSA_{ATCC29213} e MRSA_{iso.12} pelo ensaio ex vivo em pele de porco. (A) Percentual de inibição da formação de biofilme. (B) Percentual de inibição de biofilmes maduros. As diferenças estatísticas em relação ao controle foram determinadas pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett (****$p < 0,0001$; ns: não significativo).</u>	64

LISTA DE ABREVIATURAS

AA: Ácido ascórbico.

ABTS: Ácido 2,2-azino-bis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfônico).

AESW: Extrato aquoso de *Schinus weinmanniifolia*.

AIP: Adesina Intercelular Polissacarídica.

ANOVA: Análise de Variância.

BHT: Butil-hidroxitolueno.

CBM: Concentração bactericida mínima.

CIM: Concentração inibitória mínima.

CLUP-DAD: Cromatografia Líquida de Ultra Performance com Detector de Arranjo de Diodos.

DL50: Dose Letal Média.

DP: Desvio Padrão.

DPPH: 2,2-difenil-1-picril-hidrazila.

EASW: Extrato aquoso de *Schinus weinmanniifolia*.

GLASS: Sistema Global de Vigilância de Resistência e Uso de Antimicrobianos.

MEV: Microscopia eletrônica de varredura.

MSSA: *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina.

MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina.

PBS: Solução Salina Tamponada com Fosfato.

PTM: Infecções de Pele e Tecidos Moles.

ROS: Espécies reativas de oxigênio.

SEM: Microscopia Eletrônica de Varredura.

SisGen: Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado.

TSBG: Caldo de Soja Triptico com Glicose.

TTC: Cloreto de Trifenil Tetrazólio.

UFC: Unidades Formadoras de Colônias.

UFGD: Universidade Federal da Grande Dourados.

XTT: 2,3-bis(2-metóxi-4-nitro-5-sulfofenil)-5-(fenilamino)carbonil-2H-tetrazólio

Potencial antibacteriano do extrato aquoso das folhas de *Schinus weinmanniifolia*

Mart. ex Engl.

RESUMO

As infecções bacterianas de pele por *Staphylococcus aureus* e cepas resistentes à meticilina (MRSA), representam um grave problema de saúde pública devido à resistência antimicrobiana e à formação de biofilmes, que dificultam os tratamentos convencionais. Esse desafio é ainda maior em comunidades vulneráveis, que enfrentam dificuldades no acesso a cuidados médicos e frequentemente recorrem à medicina tradicional. Nesse contexto, o uso de plantas medicinais, como o gênero *Schinus*, surge como uma alternativa promissora. *Schinus weinmanniifolia*, popularmente conhecida como aroeira-rasteira, tem mostrado potencial antimicrobiano e antioxidante. Desta forma, o objetivo deste estudo foi avaliar a atividade antibacteriana e antibiofilme do extrato aquoso das folhas de *Schinus weinmanniifolia* (EASW) contra cepas sensíveis (MSSA) e resistentes à meticilina (MRSA) de *S. aureus*. Foram realizados ensaios para determinar a composição química do extrato, a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bactericida Mínima (CBM), além de sua capacidade de prevenir e reduzir biofilmes bacterianos. Também foram avaliadas a atividade antioxidante, utilizando os testes de DPPH e ABTS. Os resultados indicam que o EASW apresentou atividade antibacteriana, inclusive contra cepas resistentes, além de demonstrar efeito positivo na inibição e redução de biofilmes. A atividade antioxidante reforça seu potencial terapêutico, sugerindo que *Schinus weinmanniifolia* pode ser uma alternativa viável na frente infecções bacterianas de pele, particularmente em populações que já fazem uso tradicional de plantas.

Palavras-chave: Extratos vegetais, Antibacteriana, Antibiofilme, antioxidante, *Staphylococcus aureus*

Antibacterial potential of the aqueous extract of the leaves of *Schinus weinmanniifolia* Mart. ex Engl.

ABSTRACT

Bacterial skin infections, associated with *Staphylococcus aureus* and methicillin-resistant strains (MRSA), represent a serious public health issue due to antimicrobial resistance and biofilm formation, which complicate conventional treatments. This challenge is even greater in vulnerable communities that face difficulties accessing medical care and often rely on traditional medicine. In this context, the use of medicinal plants, such as those from the *schinus* genus, emerges as a promising alternative. *Schinus weinmanniifolia*, commonly known as aroeira-rasteira, has shown antimicrobial and antioxidant potential. Thus, the aim of this study was to evaluate the antibacterial and antibiofilm activity of the aqueous extract of *Schinus weinmanniifolia* leaves (EASW) against methicillin-sensitive (MSSA) and methicillin-resistant (MRSA) strains of *S. aureus*. Assays were conducted to determine the chemical composition of the extract, its minimum inhibitory concentration, and minimum bactericidal concentration, as well as its ability to prevent and reduce bacterial biofilms. Antioxidant activity was also assessed using dpph and abts assays. The results indicate that easw exhibited antibacterial activity, particularly against resistant strains, and showed positive effects in the inhibition and reduction of biofilms. The antioxidant activity further supports its therapeutic potential, suggesting that *Schinus weinmanniifolia* could be a viable alternative in the fight against bacterial skin infections, particularly in populations that traditionally use plants.

Key words: Plant extracts, Antibacterial, Antibiofilm, Antioxidant, *Staphylococcus aureus*

SUMÁRIO

Resumo	9
Abstract	10
1. Introdução.....	13
2. Revisão da Literatura.....	14
2.1. Infecções bacteriana da pele	15
2.2. Epidemiologia das infecções de pele	17
2.3. <i>Staphylococcus aureus</i>	19
2.3.1. Infecções de pele associadas a <i>S. aureus</i>	23
2.4. Plantas medicinais utilizadas na medicina popular	26
2.5. <i>Schinus weinmanniifolia</i> Mart. ex Engl.....	29
3. Objetivos	31
4. Referências	31
5. APÊNDICES.....	47
Resumo	48
Abstract	49
1. Introdução.....	50
2. Material e Metodos.....	52
2.1. Obtenção do extrato aquoso das folhas de <i>S. weinmanniifolia</i>	52
2.2. Determinação da composição química por CLUP-DAD.....	52
2.3. Ensaio de Atividade Antioxidante	53
2.3.1. Eliminação de Radical DPPH	53
2.3.2. Eliminação do Radical Livre ABTS	54
2.4. Atividade Antibacteriana em Células Planctônicas.....	54
2.4.1. Microrganismos	54
2.4.2. Determinação das Concentrações Inibitórias e Bactericidas Mínima	

2.4.3. Avaliação do Tempo de Morte Bacteriana	55
2.4.4. Ensaio de Checkerboard	55
2.5. Inibição da Atividade Enzimática	55
2.6. Ensaio de atividade antibiofilme in vitro	56
2.6.1. Validação da Capacidade de Formação de Biofilme	56
2.6.2. Condições de Cultivo	57
2.6.3. Inibição da Formação de Biofilme	57
2.6.4. Tratamento de Biofilme Pré-formado	57
2.6.5. Microscopia eletrônica de varredura.....	58
2.6.6. Avaliação da viabilidade celular em biofilmes por coloração vivo/morto e microscopia de fluorescência	58
2.7. Ensaio de Atividade Antibiofilme ex vivo	59
2.8. Análise Estatística	59
3. Resultados	60
3.1. Atividade antibacteriana	60
4. Discussão.....	69
5. Conclusão	74
6. Referências	74
7. Material suplementar	84

1. INTRODUÇÃO

As infecções de pele e tecidos moles (IPTM) são condições comuns que afetam milhões de pessoas em todo o mundo, variando de infecções superficiais a graves complicações, como celulite e fascite necrosante. Entre os patógenos mais prevalentes, destaca-se *Staphylococcus aureus*, especialmente as cepas resistentes à meticilina (MRSA), que representam um grande desafio terapêutico devido à sua resistência a múltiplos antibióticos (Vella et al., 2021). Um dos principais fatores de virulência envolvidos na patogênese dessas infecções é a capacidade de adesão e formação de biofilme, o que dificulta a ação dos antimicrobianos e a fagocitose mediada pelo sistema imunológico, tornando essas infecções crônicas e recorrentes (Götz, 2002; Howden et al., 2023).

A desigualdade no acesso à saúde resulta de fatores sociais, econômicos, culturais e geográficos que impactam diferentes grupos. O conceito de populações vulneráveis inclui comunidades ribeirinhas, populações de fronteira e indivíduos privados de liberdade, que enfrentam barreiras significativas para obter serviços básicos de saúde, informação e recursos de prevenção (Buss & Pellegrini Filho, 2007; Barata, 2009). A precariedade na infraestrutura, como a falta de saneamento e de água potável, aumenta a vulnerabilidade dessas comunidades à disseminação de infecções bacterianas, como impetigo, foliculite e abscessos cutâneos (Gracey & King, 2009; Rodrigues et al., 2010).

Os povos indígenas, embora também enfrentem desafios no acesso à saúde, possuem particularidades históricas e culturais que os distinguem. Para essas populações, o uso de plantas medicinais, como *Schinus weinmanniifolia*, é uma prática ancestral profundamente enraizada, não apenas suprimindo a falta de recursos médicos modernos, mas também refletindo um conhecimento tradicional transmitido entre gerações (Albuquerque et al., 2020; Ferreira Júnior et al., 2019). Enquanto nas populações vulneráveis a medicina popular surge como alternativa à limitação de acesso a tratamentos convencionais, entre os povos indígenas ela representa um sistema de cuidado integral, que alia saberes tradicionais e espiritualidade (Diehl et al., 2012; Garnelo, 2003).

O diagnóstico tardio e a dificuldade de acesso a tratamentos modernos contribuem para o agravamento das infecções e suas complicações nesses grupos. Assim, explorar o potencial antibacteriano de plantas medicinais não só valoriza o conhecimento tradicional, mas também abre novas perspectivas para o desenvolvimento de alternativas

terapêuticas acessíveis, alinhadas aos princípios de equidade e inclusão social (OMS, 2013; Rodrigues & Monteiro, 2021).

Historicamente as plantas medicinais tem sido utilizadas como práticas de cura por muitos povos (Muñoz et al., 1981). O conhecimento ancestral sobre o uso de plantas para tratar infecções de pele desempenha um papel fundamental na saúde dessas comunidades (Dubale et al., 2023; Jacob et al., 2024; Redvers and Blondin, 2020; Santos et al., 2022). Diversas plantas, como *Aloe vera*, *Azadirachta indica* e *Calendula officinalis*, têm sido estudadas por suas propriedades antimicrobianas e cicatrizantes, oferecendo alternativas naturais para o tratamento de infecções cutâneas (Chen et al., 2017; Davoudabadi et al., 2023; Wylie and Merrell, 2022).

O gênero *Schinus* tem se destacado como uma solução promissora dentro desse contexto, englobando várias espécies com atividades bioativas comprovadas, sendo amplamente utilizado na medicina popular de diferentes regiões do Brasil e da América do Sul (El-Nashar et al., 2022). *Schinus weinmanniifolia*, conhecida popularmente como aroeira-rasteira, essa planta é encontrada nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil e mostra potencial antimicrobiano e antioxidante (Ferreira B. et al., 2023; Hernandez et al., 2014; Muñoz et al., 1981).

O uso de plantas medicinais como uma alternativa para controle e tratamento de doenças é relevante, não apenas por seu potencial de eficácia, mas também por valorizar o conhecimento tradicional dos povos originários. A combinação de práticas ancestrais com investigações científicas modernas pode abrir novas perspectivas no combate às infecções de pele, especialmente em áreas com acesso limitado à medicina. Além disso, o foco em plantas com propriedades antimicrobianas, como as espécies do gênero *Schinus*, podem ser uma alternativa eficaz, sustentável e acessível para prevenção e controle dessas infecções.

Este estudo investiga o potencial antibacteriano e antibiofilme do extrato aquoso de folhas de *Schinus weinmanniifolia* contra cepas sensíveis e resistentes de *Staphylococcus aureus*, contribuindo para o desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento de infecções cutâneas e para a valorização do conhecimento tradicional, especialmente para populações vulneráveis.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1. Infecções bacteriana da pele

A pele é o maior órgão do corpo humano e apresenta-se como uma barreira física e imunológica contra agentes nocivos, no entanto, por também ser o órgão mais acessível, torna-se um dos mais suscetíveis a traumas e infecções (Arunachalam et al., 2023). Infecções de pele são doenças causadas pela invasão e proliferação de microrganismos, principalmente bactérias, nas camadas da pele, podendo variar de infecções superficiais e autolimitadas a processos mais profundos que acometem tecidos subjacentes e podem levar a complicações sistêmicas (Stevens et al., 2014; Raff & Kroshinsky, 2016). Desta forma, quando sua estrutura se encontra comprometida, uma variedade de bactérias podem colonizar e invadir causando danos ao tecido. Em feridas, a quebra da integridade da pele e consequente invasão bacteriana pode levar ao desenvolvimento de infecções. Nesses casos, microrganismos da microbiota local colonizam imediatamente o leito da ferida. Contudo, à medida que o processo de cicatrização se prolonga, a ferida pode ser contaminada por patógenos exógenos que, de colonizadores, tornam-se agentes infecciosos. Segundo a literatura, 10^5 Unidades Formadoras de Colonias/g de tecido é o ponto de corte para classificar uma ferida como infectada (Zhao et al., 2016; Han et al., 2016).

As infecções bacterianas de pele, conhecidas também como infecções de pele e tecidos moles (IPTM), englobam condições que variam desde infecções superficiais, como impetigo, até infecções graves, como celulite e fascite necrosante. Essas infecções são uma das principais causas de consultas médicas em unidades de saúde e estão associadas a complicações, especialmente em populações vulneráveis, como crianças, idosos e imunocomprometidos (Samannodi, 2022; Talan et al., 2015).

Entre os patógenos mais comumente isolados em infecções de feridas está *Staphylococcus aureus*, conhecido por sua capacidade de adquirir resistência a múltiplos antimicrobianos, apresenta diversos fatores de virulência que facilitam sua invasão e disseminação no organismo, além de mecanismos específicos para evasão das células do sistema imunológico (Rhoads et al., 2012; Yadav et al., 2017). O aumento da gravidade dessas infecções está associado ao surgimento de cepas bacterianas resistentes a antibióticos, como o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) (GLASS, 2022). Além disso, o aumento na prevalência de condições crônicas, como diabetes, o envelhecimento da população, a influência dos fatores de virulência das bactérias envolvidas, o estado imunológico do paciente e o tempo para realizar o diagnóstico e

tratamento, contribuem para o agravamento e complicação dessas infecções (Samannodi, 2022; Talan et al., 2015).

A patogênese das infecções de pele pode variar conforme o agente etiológico, mas, de maneira geral, inicia-se com a colonização da pele ou mucosas pelo microrganismo. Muitos patógenos aderem a estruturas, como células epiteliais, por meio de adesinas que facilitam sua fixação à fibronectina e ao colágeno, componentes da matriz extracelular (Pugazhendhi et al., 2022; Wu et al., 2021). Uma vez aderidas, bactérias como *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pyogenes* podem invadir camadas mais profundas da pele, alcançando os tecidos subcutâneos. A produção de enzimas como hialuronidase, lipase e protease, comuns em diferentes espécies bacterianas, promove a degradação dos componentes da matriz extracelular e facilita a penetração nos tecidos, permitindo assim que a bactéria se espalhe (Stehr et al., 2003).

No caso de *S. aureus*, a colonização é acompanhada pela liberação de toxinas, como α -toxina e leucocidina de Pantón-Valentine (PVL), que estão associadas à destruição de células do hospedeiro. A toxina alfa induz a formação de poros em membranas celulares, resultando na lise celular (Seilie and Bubeck Wardenburg, 2017), enquanto a PVL causa necrose tecidual e está associada a infecções de pele graves, criando condições ideais para a expansão da infecção bacteriana (Leistner et al., 2022). Dessa forma, em casos graves, os microrganismos podem atingir a corrente sanguínea e evoluir para um estado de bacteremia, levando à infecção de outros órgãos e tecidos.

As infecções bacterianas de pele e mucosas podem ser classificadas com base na profundidade do acometimento, no tipo de tecido envolvido e na gravidade clínica. As infecções superficiais incluem condições como impetigo, caracterizado por lesões crostosas em áreas expostas, e foliculite, que afeta os folículos pilosos (Spelman, 2017). Já infecções mais profundas, como celulite, envolvem o tecido subcutâneo e frequentemente apresentam sinais inflamatórios intensos, como eritema, dor, calor e edema (Leman & Mukherjee, 2012). A fascite necrosante, uma infecção grave e potencialmente letal, compromete as fáscias musculares e está associada a rápida progressão, necrose tecidual e alta mortalidade se não tratada prontamente (Stevens et al., 2014). Além disso, infecções envolvendo mucosas, como a gengivite bacteriana, podem surgir devido à invasão de patógenos na cavidade oral, enquanto infecções da conjuntiva, como a conjuntivite bacteriana, são comumente causadas por *Staphylococcus aureus* e *Streptococcus pneumoniae* (Vazirani et al., 2019). Essa ampla gama de condições reflete a diversidade dos agentes etiológicos, padrões clínicos e complicações associadas às

infecções bacterianas de pele e mucosas, reforçando a importância de um diagnóstico precoce e tratamento adequado para evitar complicações sistêmicas.

2.2. Epidemiologia das infecções de pele

Durante os anos de 2010 e 2020 foram registrados 9,1 milhões de casos de infecções de pele e tecidos moles (IPTM) nos Estados Unidos, representando uma incidência de 77,5 casos de IPTM por 1000 pessoas. Estudos epidemiológicos realizados em diversas localidades – abrangendo dados provenientes da América do Norte, Europa e América Latina – indicam *Staphylococcus aureus* como a principal bactéria envolvida nesses casos (Del Giudice, 2020; Linz et al., 2023; Ray et al., 2013). Ademais, estima-se que as taxas de IPTM associadas a *S. aureus* representem 46% dos casos, conforme apontam dados do CDC e outros estudos internacionais (CDC, 2024; Hersh et al., 2008; Vella et al., 2024).

As IPTM têm alta prevalência em todo o mundo, com variações regionais e sazonais, e são particularmente comuns em áreas com condições de higiene precárias e alto contato interpessoal (Jaradat et al., 2020; Leekha et al., 2012). Em comunidades isoladas, como as de reservas indígenas e assentamentos rurais, essa prevalência tende a ser ainda maior. Por exemplo, Mueller et al. (1999) observaram que, em comunidades indígenas dos Estados Unidos, aproximadamente 45% dos indivíduos apresentavam sinais de infecções cutâneas, enquanto Rodrigues et al. (2010) relataram que, em comunidades indígenas brasileiras, a prevalência de IPTM chegou a cerca de 55%. Esses números refletem, em grande parte, as condições de vida precárias e o acesso limitado a cuidados médicos nessas populações, contribuindo para uma alta incidência de infecções de pele (Morenz et al., 2019; Santos et al., 2022). Entre as diversas infecções que acometem esses grupos, destacam-se impetigo, foliculite, celulite, furúnculo e abscesso, condições que, quando persistentes, agravam o quadro clínico e comprometem a qualidade de vida dos indivíduos afetados (Bessa, 2023; Rodrigues et al., 2010).

Todas as feridas têm o potencial de se tornarem crônicas, particularmente na presença de fatores como insuficiência vascular ou infecção bacteriana, que prolongam a resposta inflamatória e dificultam a cicatrização (Dhall et al., 2014; Clinton et al., 2015). A cronificação de feridas é um grave problema de saúde pública, associada a condições como lesões por pressão, úlceras venosas e o pé diabético. Essas condições afetam a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias (Schultz et al., 2017; Kim et al., 2018).

Estudos apontam que, de 2011 para 2020, os casos de IPTM com complicações quase dobrou de 3,5 para 6,3 por 1000 pessoas, além disso, neste mesmo período, as taxas de incidência de úlceras crônicas aumentaram de 11,3 para 18,2 por 1000 pessoas, onde, em cerca de 57 mil casos registrados, 21% evoluíram para quadros graves, como osteomielite que leva a região afetada a desenvolver deformações severas, e, em alguns casos, sendo necessário a realização de amputações (Lavery et al., 2009; Vella et al., 2024). Além disso, 32% evoluíram para quadros de bacteremia, incluindo endocardites e sepse (Vella et al., 2024). As condições precárias de saneamento básico nessas regiões, somadas a ausência de assistência médica regular e o isolamento geográfico dessas comunidades são fatores que contribuem para o desenvolvimento dessas complicações (Gracey and King, 2009; Marrone, 2007; Morenz et al., 2019).

Diversos fatores contribuem para o aumento de IPTM, sendo a idade um dos principais, pois crianças e idosos são mais susceptíveis a infecções de pele, devido a barreiras imunológicas comprometidas ou subdesenvolvidas (Wilcox and Dryden, 2021). Segundo Vella et al. (2024), indivíduos com faixa etária <5 anos e de 5-17 anos correspondem a 13,7% dos casos, já idosos de 65 anos representam 37% dos casos. Indivíduos que apresentam fatores de risco como, diabetes, câncer, HIV, obesidade, insuficiência venosa e úlceras de pressão apresentam risco aumentado para infecções graves (Pugliese et al., 2022; Rapoport et al., 2021). É relatado que as taxas de incidências de IPTM, para pessoas com no mínimo uma destas condições apresentadas, variou entre 46,6 e 113,5/1000 pessoas, um aumento considerável quando comparado ao registro de pessoas sem comorbidades 32,1/1000 pessoas (Vella et al., 2024). Além disso, vale ressaltar que queimaduras, feridas cirúrgicas ou traumas cutâneos também são portas de entrada para infecções bacterianas (Arunachalam et al., 2023; Barry, 2021; Tsolakidis et al., 2022).

Fatores ambientais como locais com alta densidade populacional, prisões ou campos de refugiados, favorecem a disseminação de infecções (Jaradat et al., 2020; Knapp et al., 2020). Higienização inadequada, sendo a falta de acesso a água potável e saneamento contribui para a incidência de IPTM (Goyanka, 2021; Knapp et al., 2020). Ressalta-se também o clima, regiões com clima quente e úmido apresentam maior prevalência de infecções cutâneas, pois essas condições favorecem o crescimento bacteriano na pele (Leekha et al., 2012).

Um dos maiores desafios na epidemiologia das IPTM é a disseminação de cepas resistentes, como MRSA que estão associadas a infecções mais graves e difíceis de tratar,

uma vez que são resistentes a múltiplos antibióticos comumente utilizados promovendo um aumento da mortalidade (Algammal et al., 2020; Junnila et al., 2020). As cepas de MRSA adquiridas na comunidade (CA-MRSA) são associadas a infecções de peles em indivíduos saudáveis, que não tiveram exposição a ambientes hospitalares. Dados fornecidos pelo relatório de infecções invasivas por *S. aureus* nos Estados Unidos apontam que a CA-MRSA é responsável por 11,7% das taxas de mortalidade (CDC, 2024). Por outro lado, as infecções por MRSA associadas a ambientes hospitalares (HA-MRSA) é responsável por 30,1% das taxas de mortalidade (Altaher et al., 2023; CDC, 2024; Tsouklidis et al., 2020). Uma estimativa prevê que até 2050, caso não sejam aplicadas medidas eficazes para o controle da resistência antimicrobiana, o número de mortes atingirá 10 milhões por ano (Ajulo and Awosile, 2024; Murray et al., 2022; O'Neill, 2016).

2.3. *Staphylococcus aureus*

Sendo uma das principais bactérias associada ao desenvolvimento de IPTM, *S. aureus* é uma espécie do gênero *Staphylococcus* pertencente à família Staphylococcaceae, identificada como cocos Gram-positivos agrupados em forma de cachos (Santos et al., 2007). Geralmente, em meios de cultura como ágar sangue ou ágar manitol a coloração de suas colônias varia entre acinzentada e dourada, e o resultado positivo em testes de coagulase, fermentação de manitol e desoxirribonuclease a distingue de outras espécies estafilocócicas (Fernandes Queiroga Moraes et al., 2021).

Como para as demais bactérias, a parede celular desempenha um papel crucial tanto na sobrevivência quanto na capacidade de causar infecções. Composta principalmente por peptidoglicano, que confere resistência estrutural à célula, como também é responsável por estimular a resposta inflamatória do hospedeiro, devido a atividade de toxinas como a endotoxina-like (Kessler et al., 1991). Além disso, a presença de ácidos teicóicos na parede celular dos Gram-positivos, garante maior adesão da bactéria em superfícies, sendo esta a etapa inicial e de maior importância para a formação de biofilme (Pugazhendhi et al., 2022; Wu et al., 2021).

Seu genoma consiste em um cromossomo circular de aproximadamente 2,8 milhões de pares de base, no qual contém genes que codificam tanto seus fatores de virulência quanto sua resistência a antimicrobianos (Foster and Geoghegan, 2024). Elementos extracromossômicos, como plasmídeos e transposons, facilitam a

transferência de genes entre cepas, permitindo a rápida adaptação a novas pressões seletivas, como o uso de antibióticos (Arnold et al., 2022).

Dentre as cepas em circulação mais preocupantes, destaca-se MRSA. Essas cepas resistentes são particularmente desafiadoras devido à resistência a antibióticos β -lactâmicos, que são comumente utilizados no tratamento de infecções bacterianas (Murugaiyan et al., 2022). A resistência adquirida por *S. aureus* ocorreu a partir do gene *mecA*, responsável por codificar a proteína de ligação à penicilina, PBP2a ou PBP2'. Esta PBP adquirida, confere uma resistência intrínseca a todas as classes de β -lactâmicos, como a meticilina e seus derivados (Deurenberg and Stobberingh, 2008). Em *S. aureus* sensível à meticilina (MSSA), a parede celular possui as PBPs nativas permitindo a ligação com os antibióticos β -lactâmicos, promovendo a interrupção da síntese de peptidoglicano. Para MRSA, com a presença da PBP2a, os β -lactâmicos não os reconhecem, impedindo que ocorra a ligação entre eles, desse modo, não há interrupção da síntese de peptidoglicano, resultando no crescimento e desenvolvimento da cepa resistente (Berger-Bächi and Rohrer, 2002).

Uma série de fatores de virulência tornam *S. aureus* altamente eficaz em causar infecções. Dentre eles destaca-se a presença de proteínas de superfície, que atuam como adesinas, facilitando a colonização de tecidos hospedeiros. A secreção de toxinas, como a proteína A (SpA) na superfície da parede promove a ligação à porção Fc da imunoglobulina G, inibindo o processo de fagocitose (Falugi et al., 2013). Esses mecanismos de evasão permitem que a bactéria sobreviva por longos períodos em tecidos do hospedeiro, contribuindo para infecções persistentes e resistentes a tratamentos. O Quadro 1 detalha os principais constituintes estruturais de *S. aureus* que contribuem para seus mecanismos de patogenicidade.

Quadro 1. Constituintes estruturais de *S. aureus* que participam da indução da resposta imunológica no hospedeiro.

Constituinte	Definição e funções
Ácido teicóicos	Polissacarídeo específico das espécies Gram-positivas, composto por fosfato de ribitol e N-acetilglucosamina, capaz de ativar a via alternativa do complemento e estimular a produção de citocinas (Weidenmaier & Peschel, 2008; Xiong et al., 2009).

Peptidoglicano	Polímero de polissacarídeo que atua como agente quimiotático para leucócitos polimorfonucleares e induz a produção de IL-1, promovendo respostas inflamatórias e imunológicas, além de facilitar a fagocitose (Schindler et al., 2009; Foster et al., 2014).
Proteína A	Proteína ligada a peptidoglicano presente em 90% das cepas de <i>S. aureus</i> , ligando-se à porção Fc da IgG. Auxilia na geração de efeitos anticomplementares e antifagocitários, além de reações alérgicas e lesões plaquetárias (Palmqvist et al., 2002; Gómez et al., 2017).
Cápsula	Polissacarídeo que envolve a parede celular da maioria das cepas de <i>S. aureus</i> , protegendo contra fagocitose mediada pelo complemento (C3b) e facilitando a invasão dos tecidos a partir de superfícies periféricas (Crisóstomo et al., 2005; Thakker et al., 1998).
Adesinas	Moléculas que compõem a estrutura gelatinosa do glicocálice, ligando-se aos receptores das células epiteliais do hospedeiro e promovendo a adesão da bactéria a essas células (Foster et al., 2014; Otto, 2013).

Outro fator a se destacar é a produção de toxinas, que são classificadas conforme seus mecanismos de ação (Quadro 2). As citotoxinas, como toxina alfa, por exemplo, promovem a formação de poros em membranas celulares, de modo a causar a destruição das células do hospedeiro (Seilie and Bubeck Wardenburg, 2017). Consideradas como superantígenos, as toxinas responsáveis pela síndrome do choque tóxico (TSST-1), induzem uma resposta imune exacerbada, resultando em inflamação sistêmica (Tuffs et al., 2024). Outras toxinas, como as esfoliarias, estão associadas à síndrome da pele escaldada estafilocócica (Medugu et al., 2023). Ainda, a produção de enzimas, como a coagulase, que converte o fibrinogênio em fibrina, de forma a contribuir para a formação de abscessos (Lichota et al., 2024), e beta-lactamase, que promove a inativação de penicilinas, favorecendo a resistência antimicrobiana (Murugaiyan et al., 2022).

Quadro 2. Enzimas e toxinas produzidas por *S. aureus* que contribuem para os mecanismos de patogenicidade.

Nome	Classe	Função
β -lactamase	Enzima	Inativam antibióticos do grupo dos β -lactâmicos (ex.: penicilinas, cefalosporinas) ao abrir o anel β -lactâmico (Drawz & Bonomo, 2010; Livermore, 1995).

Coagulase	Enzima	Transforma o fibrinogênio em fibrina, independentemente da presença de íon cálcio (Ca^{2+}) e dos fatores de coagulação V, VI e VII, promovendo a formação de fibrina ao redor do microrganismo, dificultando sua fagocitose (Ramos-Casals et al., 2005; Foster, 2013).
Hialuronidase	Enzima	Decompõe o ácido hialurônico, atuando como fator de disseminação do microrganismo (Tamura et al., 2004; Duarte et al., 2009).
Catalase	Enzima	Converte peróxido de hidrogênio em água e oxigênio, neutralizando seu efeito tóxico sobre a bactéria (Harris et al., 2002; Piette & Legrand, 2009).
α -toxina (α -hemolisina)	Toxina	Pode assumir diferentes conformações e tem a capacidade de destruir hemácias, além de provocar danos às plaquetas em situações de intoxicação grave (Bhakdi & Trantum-Jensen, 1991; Wilke et al., 2011).
β -toxina (β -hemolisina)	Toxina	Atua degradando a esfingomielina, resultando em danos à membrana dos eritrócitos e, conseqüentemente, causando hemólise (Jarraud et al., 2002; Otto, 2014).
δ -toxina (δ -hemolisina)	Toxina	Exibe propriedades detergentes que afetam as membranas de eritrócitos, macrófagos, linfócitos, neutrófilos e plaquetas. Também interfere na absorção de água pelo íleo, alterando a ação do AMP-c, causando diarreia aguda (Otto, 2014; Zivkovic et al., 2015).
γ -toxina (γ -hemolisina)	Toxina	Apresenta efeito hemolítico, embora o mecanismo exato ainda não esteja bem definido (Kaneko & Kamio, 2004; Otto, 2014).
PVL	Toxina	Composta por dois componentes proteicos (S e F), que atuam juntos para aumentar a permeabilidade da membrana celular. Afeta leucócitos polimorfonucleares e macrófagos, permitindo a entrada de íons (Ca^{2+}), o que leva à destruição celular (citólise) (Lina et al., 1999; Shallcross et al., 2013).
Esfoliatinas	Toxina	Causa a separação das camadas da pele (extrato granuloso da epiderme), provocando síndromes cutâneas severas como a síndrome da pele escaldada e impetigo bolhoso (Amagai et al., 2000; Ladhani, 2001).
TSST-1	Toxina	Responsável por febre, choque e comprometimento de vários órgãos, além de erupção cutânea típica da escarlatina (Fraser & Proft, 2008; Lina et al., 2004).

Enterotoxinas (A, B, C, D e E)	Toxina	Proteínas pirogênicas resistentes ao calor, que causam intoxicações alimentares, frequentemente levando a vômitos e diarreias (Dinges et al., 2000; Hennekinne et al., 2012).
--------------------------------	--------	---

A formação de biofilmes por *S. aureus* é um dos principais mecanismos que contribuem para sua resistência aos tratamentos. O biofilme constitui uma comunidade complexa de bactérias aderidas às superfícies, envolvidas por uma matriz de polissacarídeos, proteínas e outros componentes (Palmer et al., 2007). Sua formação é um dos mecanismos pelos quais os microrganismos resistem ao tratamento com antibióticos e ao sistema imunológico, tornando-se mais difíceis de erradicar. Sua formação ocorre em quatro estágios: adesão, agregação, maturação e desprendimento. Nos estágios iniciais, a adesão e agregação são essenciais para o seu desenvolvimento, facilitando a colonização e fortalecendo estruturas maduras (Liu et al., 2016; Palmer et al., 2007). Além disso, o biofilme facilita a troca de genes de resistência entre as bactérias, agravando ainda mais o problema da resistência antimicrobiana.

2.3.1. Infecções de pele associadas a *S. aureus*

As infecções bacterianas de pele causadas por *S. aureus* variam desde formas leves, que afetam superficialmente a epiderme, até condições graves, que atingem camadas mais profundas, como a derme e o tecido subcutâneo. As infecções cutâneas leves são caracterizadas por lesões localizadas, com sintomas como vermelhidão, inchaço, dor e a presença de pus (Bessa, 2023). Entre as mais comuns estão a foliculite, impetigo e furúnculos, cada uma com características distintas (Quadro 3).

Quadro 3. Principais características, sintomas e tratamentos das infecções leves de pele associadas a *S. aureus*.

Tipo de Infecção	Descrição	Sintomas	Tratamento	Referências
-------------------------	------------------	-----------------	-------------------	--------------------

Foliculite	Infecção superficial dos folículos pilosos, frequentemente causada por <i>S. aureus</i> .	Pústulas ou bolhas amarelas, prurido, vermelhidão local.	Antibióticos tópicos, cuidados com a higiene local.	Otto (2010); Stevens et al. (2014)
Impetigo	Infecção cutânea contagiosa que afeta principalmente crianças, podendo ser causada por <i>S. aureus</i> ou <i>Streptococcus pyogenes</i> .	Bolhas, crostas amareladas, eritema, febre leve.	Antibióticos tópicos ou orais, dependendo da gravidade da infecção.	Bowen et al. (2015); Stevens et al. (2014)
Furúnculo	Infecção profunda do folículo piloso, que se estende ao tecido subcutâneo, resultando em uma área inflamada e dolorosa.	Área avermelhada, dor intensa, pus, inchaço.	Drenagem cirúrgica se necessário, antibióticos orais ou tópicos.	Stevens et al. (2014); Miller & Cho (2015)
Ectima	Forma ulcerativa do impetigo que penetra mais profundamente na pele, causando lesões dolorosas.	Úlceras dolorosas cobertas por crostas espessas.	Antibióticos tópicos ou orais, dependendo da gravidade da infecção.	Stevens et al. (2014); Bowen et al. (2015)

Já as infecções profundas causadas por *S. aureus*, como abscessos, celulite e fascite necrosante, comprometem as camadas dérmicas e subcutâneas, resultando em inflamação severa, necrose tecidual, e dor intensa (Quadro 4). Essas infecções frequentemente requerem intervenções médicas mais agressivas, incluindo drenagem cirúrgica e administração de antibióticos intravenosos. Em casos extremos, a infecção pode se disseminar sistemicamente, levando a complicações graves, como sepse e endocardite, que colocam a vida do paciente em risco (Bessa, 2023).

Quadro 4. Principais características, sintomas e tratamentos das infecções graves de pele associadas a *S. aureus*.

Tipo de Infecção	Descrição	Sintomas	Tratamento	Referências
-------------------------	------------------	-----------------	-------------------	--------------------

Abscessos Cutâneos	Cavidades preenchidas por pus nas camadas profundas da pele ou tecido subcutâneo.	Inchaço, dor, vermelhidão, presença de pus.	Drenagem cirúrgica, antibióticos sistêmicos.	Stevens et al. (2014); Miller & Cho (2015)
Celulite	Infecção difusa da pele e do tecido subcutâneo.	Vermelhidão, inchaço, calor local, dor intensa, febre.	Antibióticos orais ou intravenosos, cuidados locais, possível hospitalização em casos graves.	Stevens et al. (2014); Otto (2010)
Fascite Necrosante	Infecção grave e rapidamente progressiva que afeta o tecido subcutâneo, fáscia e músculos.	Dor intensa, febre, necrose rápida dos tecidos.	Intervenção cirúrgica (desbridamento), antibióticos de amplo espectro, tratamento hospitalar.	Stevens et al. (2014); Miller & Cho (2015)
Síndrome da Pele Escaldada (SSSS)	Separação das camadas superiores da pele causada por toxinas esfoliativas do <i>S. aureus</i> , afetando principalmente crianças.	Descamação generalizada, formação de bolhas, febre, dor cutânea.	Antibióticos sistêmicos, cuidados com a pele para evitar infecções secundárias e desidratação.	Stevens et al. (2014); Bowen et al. (2015)
Bacteremia e Sepsis	Infecção do sangue que pode levar à sepsis, uma resposta inflamatória sistêmica grave.	Febre alta, taquicardia, hipotensão, disfunção de múltiplos órgãos.	Antibióticos intravenosos, reposição de fluidos, suporte intensivo.	Otto (2010); Miller & Cho (2015)

A capacidade desse microrganismo de formar biofilme é um fator crucial que agrava a dificuldade no tratamento dessas infecções. A formação de biofilme não apenas protege a bactéria, mas também aumenta sua resistência aos antimicrobianos, exigindo doses mais altas de medicamentos e aumentando o risco de desenvolvimento de cepas resistentes (Pugazhendhi et al., 2022). A formação de biofilme também contribui para a

cronicidade das infecções cutâneas e para o aumento das taxas de recorrência, especialmente em pacientes com dispositivos médicos implantados ou feridas crônicas (Schilcher and Horswill, 2020).

Outro fator associado a formação de biofilme por *S. aureus* é a proteção das bactérias contra a ação do sistema imunológico, o que dificulta a terapêutica dessas infecções (Bhattacharya et al., 2020; Schilcher and Horswill, 2020). Além disso, como forma de se adaptar a diferentes ambientes e estágios de infecção, o biofilme de *S. aureus* promove a regulação da expressão gênica. Para isso, utiliza o gene regulador global *agr*, responsável por controlar a expressão de proteínas de superfície e exoproteínas (Jenul and Horswill, 2019). Dessa forma, durante a fase inicial da infecção, as proteínas de superfície são expressas para promover a adesão e colonização. Conforme a infecção progride, exoproteínas, como as toxinas e enzimas, são liberadas para facilitar a disseminação e causar o dano tecidual (Tam and Torres, 2019).

Além dos mecanismos associados a formação de biofilme pra evasão do sistema imune, *S. aureus* desenvolveu uma variedade de estratégias para escapar das defesas do hospedeiro, lhe conferindo a capacidade de persistir e causar infecções recorrentes ou crônicas. Entre os principais mecanismos de evasão, destacam-se a inibição da fagocitose, em que a cápsula polissacarídica de *S. aureus* impede que as células fagocíticas, como macrófagos e neutrófilos, reconheçam e destruam a bactéria (Stapels et al., 2014). Além disso, a proteína A, presente na superfície bacteriana, ao se ligar à porção Fc das imunoglobulinas G, inibem a ligação dos anticorpos aos receptores fagocíticos (Falugi et al., 2013). A secreção de toxinas é outro mecanismo de evasão, o qual contribui para a destruição de leucócitos. A PVL, por exemplo, é uma das toxinas que, ao se ligar à membrana de leucócitos, promove lise celular, debilitando a ação da resposta imune (Bhattacharya et al., 2018).

2.4. Plantas medicinais utilizadas na medicina popular

Os povos originários enfrentam desafios específicos no contexto de infecções bacterianas de pele, devido a fatores socioeconômicos, barreiras no acesso aos cuidados de saúde, condições de vida e práticas culturais (Morenz et al., 2019; Mueller et al., 1999; Santos et al., 2022). Em muitas regiões, as comunidades indígenas têm acesso limitado a serviços médicos adequados, o que resulta no atraso no diagnóstico e tratamento de infecções de pele. As condições de vida, muitas vezes marcadas por falta de saneamento

básico e água potável, contribuem para a disseminação de infecções bacterianas (Gracey and King, 2009; Marrone, 2007; Morenz et al., 2019).

Comunidades indígenas recorrem à medicina tradicional e ao uso de plantas medicinais para o tratamento de infecções de pele (Chisamile et al., 2023; Dubale et al., 2023; Jacob et al., 2024). As plantas medicinais têm sido utilizadas há milênios por diversas culturas ao redor do mundo para tratar uma ampla gama de condições, incluindo infecções de pele. O conhecimento tradicional, frequentemente transmitido de geração em geração, continua a desempenhar um papel importante na saúde de muitas comunidades, particularmente em áreas rurais e indígenas (Redvers et al., 2023; Redvers and Blondin, 2020).

As práticas de cura utilizando plantas medicinais são fundamentais em muitas culturas, representando um elo entre a saúde, o meio ambiente e a espiritualidade. O uso dessas plantas está intimamente ligado ao conhecimento ancestral e à biodiversidade local (Redvers et al., 2023). Embora muitas práticas de cura com plantas medicinais tenham origens empíricas, atualmente há um crescente interesse científico em validar e compreender os princípios ativos de várias plantas usadas na medicina popular.

Diversas plantas medicinais são utilizadas no tratamento de infecções cutâneas devido às suas propriedades antimicrobianas e cicatrizantes (Fedel-Miyasato et al., 2014; Salem et al., 2016). Elas são frequentemente aplicadas na medicina tradicional em formas tópicas ou orais, e muitos de seus efeitos terapêuticos são apoiados por evidências científicas. No Quadro 5 estão algumas das principais plantas utilizadas para tratamento de infecções de pele.

Quadro 5. Principais plantas medicinais utilizadas no tratamento de infecções cutâneas.

Espécie	Uso Tradicional	Atividade Terapêutica	Compostos Ativos
<i>Aloe vera</i>	Utilizada no tratamento de queimaduras, cortes e feridas por meio da aplicação tópica do gel extraído das folhas (Jamil et al., 2020).	Apresenta efeito cicatrizante e atividade antibacteriana contra <i>S. aureus</i> (Danish et al., 2020; Saddiq & Al-Ghamdi, 2018).	Antraquinonas e glicosídeos, que conferem propriedades antibacterianas e anti-inflamatórias (Kalavani et al., 2016; Qun et al., 2023).

<i>Azadirachta indica</i>	Empregada no tratamento de infecções cutâneas, furúnculos e outras condições dermatológicas (Singh et al., 2021).	O óleo extraído das sementes demonstra forte atividade antibacteriana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, incluindo <i>S. aureus</i> (Wylie & Merrell, 2022).	Azadiractina e nimbidina, compostos reconhecidos por suas propriedades antimicrobianas e anti-inflamatórias (Sarkar et al., 2021).
<i>Calendula officinalis</i>	Frequentemente aplicada em forma de pomadas para o tratamento de feridas, eczema e infecções superficiais da pele (Patil et al., 2022).	Contribui para a regeneração tecidual e possui atividade antibacteriana contra diversas cepas (Davoudabadi et al., 2023).	Flavonoides e triterpenos, responsáveis pelas propriedades anti-inflamatórias e antibacterianas (Patil et al., 2022).
<i>Melaleuca alternifolia</i>	Conhecida como “árvore do chá”, o óleo essencial é usado topicamente para tratar acne, feridas infectadas e outras infecções cutâneas (Upadhyay et al., 2023).	Demonstra comprovada atividade antimicrobiana contra <i>S. aureus</i> , inclusive cepas resistentes como o MRSA (Iseppi et al., 2023; Badr et al., 2023).	Terpenos e cineol, que são os principais responsáveis pela ação antimicrobiana do óleo essencial (Upadhyay et al., 2023).

A família Anacardiaceae se destaca por sua diversidade de espécies com bioatividades, amplamente distribuídas em regiões tropicais, subtropicais e temperadas (Neves et al., 2021; Raj et al., 2022). Com 81 gêneros e cerca de 800 espécies, a família inclui, no Brasil, o gênero *Schinus* L., que abrange 29 espécies nativas da América do Sul apresenta incidência em todas as regiões do Brasil, além de países como Uruguai, Chile, Argentina e Paraguai, além de registros de cultivo no Egito (El-Nashar et al., 2021). *Schinus* é destaque na literatura pelas suas espécies com potenciais terapêuticos e propriedades bioativas promissoras (Belhoussaine et al., 2022; da Silva et al., 2018; De Lima Glória et al., 2017).

Além de seu potencial antioxidante, o gênero *Schinus* tem sido estudado por suas propriedades antimicrobianas, o que é relevante frente à crescente resistência antimicrobiana. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência

antimicrobiana pode resultar em até 10 milhões de mortes anuais até 2050, caso novas terapias não sejam desenvolvidas (Ajulo e Awosile, 2024; Vella et al., 2024).

Espécies de *Schinus*, como *S. molle* e *S. terebinthifolius*, têm demonstrado atividades significativas contra uma ampla gama de patógenos, destacando-se como potenciais alternativas no combate a infecções. *Schinus molle*, conhecida popularmente como “aroeira-salsa”, é amplamente utilizada para tratar infecções cutâneas, seu látex é utilizado como emplasto para dores musculares e tendinosa, luxações, fraturas e irritação da pele e sua resina é recomendada para bronquite crônica (Muñoz et al., 1981). O óleo essencial extraído das folhas e frutos desta espécie tem demonstrado atividade antimicrobiana contra *S. aureus* (Martins et al., 2014). Além de possuir atividades antioxidantes (Ghayth et al., 2020; Salem et al., 2016), anti-inflamatórias (Fedel-Miyasato et al., 2014) e cicatrizante (Estevão et al., 2013; Fedel-Miyasato et al., 2014).

Outra espécie muito utilizada popularmente e com uma gama de estudos é *Schinus terebinthifolius*, popularmente conhecida como aroeira-vermelha, a infusão de suas folhas é utilizada para limpar feridas e a decocção para tratar dores de estômagos. Além disso, a decocção da casca utilizada para dores artríticas e nos pés (El-Nashar et al., 2021). Estudos têm mostrado que *S. terebinthifolius* possui atividade antimicrobiana (Cutro et al., 2021; Oliveira et al., 2024), assim como antioxidante (Tlili et al., 2018), antidiabética (dos Santos da Rocha et al., 2019) e anti-inflamatória (Nunes et al., 2022). A presença de compostos fenólicos, como ácido gálico e quercetina, contribui para suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes (Sang et al., 2024). Esta espécie também já foi avaliada quanto a segurança farmacológica, incluindo ensaios de toxicidade aguda e exposição dérmica aguda que apresentaram resultados que indicam um perfil de segurança considerável (Bras et al., 2011; dos Santos da Rocha et al., 2019). Dentro desse contexto, merece destaque a espécie *Schinus weinmanniifolia*, que embora ainda pouco explorada, apresenta um perfil bioativo promissor e se configura como uma potencial fonte de novos agentes terapêuticos.

2.5. *Schinus weinmanniifolia* Mart. ex Engl.

Schinus weinmanniifolia, conhecida como aroeira-rasteira, amplamente encontrada nas regiões Centro-Oeste, Sudeste e Sul do Brasil, além de países como Paraguai, Uruguai e Argentina. Essa espécie se destaca por sua adaptabilidade, florescendo entre novembro e dezembro, com frutificação de novembro a janeiro. Seu

porte varia de 0,2 a 1 metro de altura, com folhas de 4 a 15 cm (Fig. 1). Além de sua importância ecológica, devido ao seu hábito subarborescente, é frequentemente utilizada na confecção de arranjos decorativos (Muñoz et al., 1981; El-Nashar et al., 2021). Embora seu uso decorativo seja amplamente conhecido, a infusão de suas folhas pode ser utilizada para aliviar dor de garganta (Murray et al., 2012). Além disso, *S. weinmanniifolia* também tem mostrado potencial biológico em estudos recentes, especialmente no que se refere às suas atividades antioxidantes e antimicrobianas.

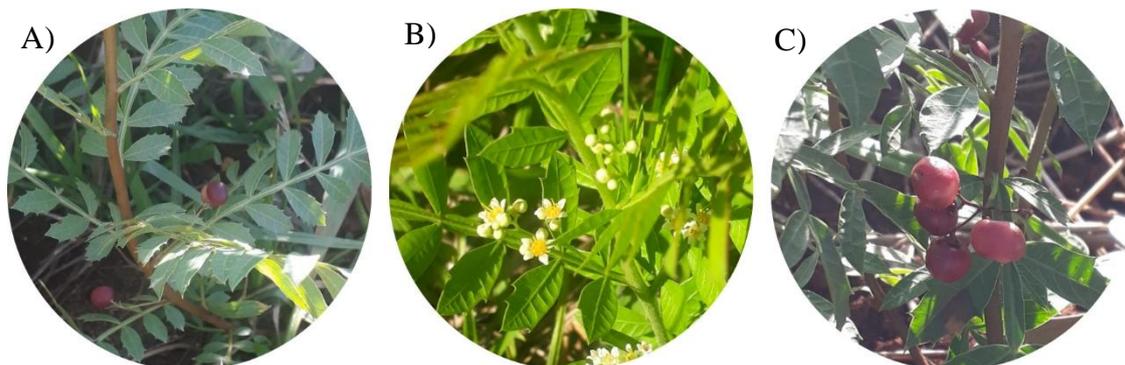


Figura 1. Morfologia da espécie *Schinus weinmanniifolia* Mart. ex Engl. A) Folhas; B) Flores; C) Frutos

A avaliação do potencial antioxidante dessa espécie foi relatada por Velázquez et al. (2003), que identificaram uma excelente atividade antioxidante em frações de acetato de etila da parte aérea da planta no ensaio de captura do radical DPPH. Esses resultados sugerem que *S. weinmanniifolia* pode ser uma fonte promissora de antioxidantes naturais, o que contribui para a busca de novos compostos com potencial terapêutico para tratar doenças relacionadas ao estresse oxidativo.

A atividade antimicrobiana de *Schinus weinmanniifolia*, foi avaliada por apenas dois estudos, Hernandez et al. (2014) relataram que o óleo essencial extraído das folhas dessa espécie na primavera apresentou atividade antifúngica contra *Aspergillus brasiliensis* e *Candida albicans*, indicando seu potencial no combate a infecções fúngicas. E Ferreira et al. (2023) que determinaram a atividade antimicrobiana do extrato etanólico das folhas para diferentes cepas bacterianas, como *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* e fúngicas, como *Cândida albicans*. Contudo, estudos adicionais são necessários para expandir o conhecimento sobre a eficácia dessa espécie contra outros patógenos, especialmente bactérias resistentes, como *S. aureus*.

3. OBJETIVOS

GERAL

Avaliar a atividade antibacteriana e antibiofilme do extrato aquoso de folhas de *Schinus weinmanniifolia* (EASW) frente a cepas sensíveis (MSSA) e resistentes à meticilina (MRSA) de *Staphylococcus aureus*.

ESPECÍFICOS

- Determinar a composição química do EASW por meio da Cromatógrafo Líquido Ultra Performance (CLUP) com um detector de arranjo de diodos (DAD)
- Determinar a atividade antioxidante *in vitro* de EASW.
- Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bactericida Mínima (CBM) de EASW frente a MSSA e MRSA.
- Avaliar a atividade do EASW frente fatores de virulência de MSSA e MRSA.
- Avaliar o efeito do EASW na prevenção da formação e na redução de biofilmes maduros de MSSA e MRSA *in vitro* e *ex vivo*.

4. REFERENCIAS

- Ajulo, S., Awosile, B., 2024. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS 2022): Investigating the relationship between antimicrobial resistance and antimicrobial consumption data across the participating countries. PLOS ONE 19, e0297921. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0297921>
- Albuquerque, U. P., Medeiros, P. M., & Casas, A. (2020). "Evolutionary Ethnobiology." Springer.
- Algammal, A.M., Hetta, H.F., Elkelish, A., Alkhalifah, D.H.H., Hozzein, W.N., Batiha, G.E.-S., El Nahhas, N., Mabrok, M.A., 2020. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): One Health Perspective Approach to the Bacterium Epidemiology, Virulence Factors, Antibiotic-Resistance, and Zoonotic Impact. Infection and Drug Resistance 13, 3255–3265. <https://doi.org/10.2147/IDR.S272733>
- Altaher, A.E., Shahlol, A.M., Ahmed, M.O., 2023. The role of the Hospital environment in the Staphylococcal infections. JOPAS 22, 21–26. <https://doi.org/10.51984/jopas.v22i4.3022>

- Amagai, M., et al. (2000). Exfoliative toxin in *Staphylococcus aureus*: Pathogenesis of staphylococcal scalded skin syndrome and bullous impetigo. *Immunological Reviews*, 179(1), 202-216. <https://doi.org/10.1034/j.1600-065X.2000.17909.x>
- Arnold, B.J., Huang, I.-T., Hanage, W.P., 2022. Horizontal gene transfer and adaptive evolution in bacteria. *Nat Rev Microbiol* 20, 206–218. <https://doi.org/10.1038/s41579-021-00650-4>
- Arunachalam, K., Pandurangan, P., Shi, C., Lagoa, R., 2023. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence and Application of Nanotherapeutics to Eradicate *S. aureus* Infection. *Pharmaceutics* 15. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15020310>
- Aslantürk, Ö.S., 2017. In Vitro Cytotoxicity and Cell Viability Assays: Principles, Advantages, and Disadvantages, in: *Genotoxicity - A Predictable Risk to Our Actual World*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.71923>
- Badr, M.M., Taktak, N.E.M., Badawy, M.E.I., 2023. Comparison of the Antimicrobial and Antioxidant Activities of Tea Tree (*Melaleuca alternifolia*) Oil and its Main Component Terpinen-4-ol with their Nanoemulsions. *Egyptian Journal of Chemistry*. <https://doi.org/10.21608/ejchem.2022.131758.5808>
- Barry, C.L., 2021. Surgical Wound Infections. *PA Clinics* 6, 295–307. <https://doi.org/10.1016/j.cpha.2020.11.003>
- Belhoussaine, O., El Kourchi, C., Harhar, H., Bouyahya, A., El Yadini, A., Fozia, F., Alotaibi, A., Ullah, R., Tabyaoui, M., 2022. Chemical Composition, Antioxidant, Insecticidal Activity, and Comparative Analysis of Essential Oils of Leaves and Fruits of *Schinus molle* and *Schinus terebinthifolius*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2022, 4288890. <https://doi.org/10.1155/2022/4288890>
- Berger-Bächli, B., Rohrer, S., 2002. Factors influencing methicillin resistance in staphylococci. *Arch Microbiol* 178, 165–171. <https://doi.org/10.1007/s00203-002-0436-0>
- Bessa, G., 2023. Bacterial Infections, in: Rangel Bonamigo, R. (Ed.), *Dermatology in Public Health Environments: A Comprehensive Textbook*. Springer International Publishing, Cham, pp. 183–202. https://doi.org/10.1007/978-3-031-13505-7_9
- Bhattacharya, M., Berends, E.T.M., Chan, R., Schwab, E., Roy, S., Sen, C.K., Torres, V.J., Wozniak, D.J., 2018. *Staphylococcus aureus* biofilms release leukocidins to elicit

- extracellular trap formation and evade neutrophil-mediated killing. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115, 7416–7421. <https://doi.org/10.1073/pnas.1721949115>
- Bhattacharya, M., Berends, E.T.M., Zheng, X., Hill, P.J., Chan, R., Torres, V.J., Wozniak, D.J., 2020. Leukocidins and the Nuclease Nuc Prevent Neutrophil-Mediated Killing of *Staphylococcus aureus* Biofilms. *Infect Immun* 88, e00372-20. <https://doi.org/10.1128/IAI.00372-20>
- Bowen, A. C., Mahé, A., Hay, R. J., et al. (2015). The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One*, 10(8), e0136789.
- Bowen, A. C., Mahé, A., Hay, R. J., et al. (2015). The Global Epidemiology of Impetigo: A Systematic Review of the Population Prevalence of Impetigo and Pyoderma. *PLoS One*, 10(8), e0136789.
- Bras, C., Gumilar, F., Gandini, N., Minetti, A., Ferrero, A., 2011. Avaliação da exposição dérmica aguda dos extratos etanólico e hexânico das folhas de *Schinus molle* var. *areira* L. em ratos. *Journal of Ethnopharmacology* 137, 1450–1456. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.08.036>
- BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância sanitária. Resolução RDC nº 26 de 13 de maio de 2014. Dispõe sobre o registro de medicamentos fitoterápicos. *Diário Oficial da União* 2014.
- Buss, P. M., & Pellegrini Filho, A. (2006). "A saúde e seus determinantes sociais." *Cadernos de Saúde Pública*, 22(9), 1772-1773.
- CDC, 2024. Invasive *Staphylococcus aureus* Infection Surveillance [WWW Document]. Healthcare-Associated Infections (HAIs). URL <https://www.cdc.gov/healthcare-associated-infections/php/haic-eip/invasive-staphylococcus.html> (accessed 10.9.24).
- Chisamile, W.A., Sonibare, M.A., Kamanula, J.F., 2023. Ethnobotanical Study of Traditional Medicinal Plants Used for the Treatment of Infectious Diseases by Local Communities in Traditional Authority (T/A) Mbelwa, Mzimba District, Northern Region, Malawi. *J* 6, 115–139. <https://doi.org/10.3390/j6010009>
- Costa-Lotufo, L.V., Khan, M.T.H., Ather, A., Wilke, D.V., Jimenez, P.C., Pessoa, C., de Moraes, M.E.A., de Moraes, M.O., 2005. Studies of the anticancer potential of plants used in Bangladeshi folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology* 99, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.01.041>

- Crisóstomo, M. I., et al. (2005). Capsule as a virulence factor in *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medical Microbiology*, 54(11), 915-920. <https://doi.org/10.1099/jmm.0.46109-0>
- Cutro, A.C., Castelli, M.V., López, S.N., Rosales, M.A., Hollmann, A., Rodriguez, S.A., 2021. Chemical composition of *Schinus areira* essential oil and antimicrobial action against *Staphylococcus aureus*. *Natural Product Research* 35, 2931–2936. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1675065>
- da Silva, J.H.S., Simas, N.K., Alviano, C.S., Alviano, D.S., Ventura, J.A., de Lima, E.J., Seabra, S.H., Kuster, R.M., 2018. Anti-*Escherichia coli* activity of extracts from *Schinus terebinthifolius* fruits and leaves. *Natural Product Research* 32, 1365–1368. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1344657>
- Danish, P., Ali, Q., Hafeez, M.M., Malik, A., 2020. Antifungal and antibacterial activity of aloe vera plant extract. *Biological and Clinical Sciences Research Journal* 2020. <https://doi.org/10.54112/bcsrj.v2020i1.4>
- Davoudabadi, M., Fahimirad, S., Ganji, A., Abtahi, H., 2023. Wound healing and antibacterial capability of electrospun polyurethane nanofibers incorporating *Calendula officinalis* and Propolis extracts. *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* 34, 1491–1516. <https://doi.org/10.1080/09205063.2023.2170138>
- De Lima Glória, L., Barreto de Souza Arantes, M., Menezes de Faria Pereira, S., De Souza Vieira, G., Xavier Martins, C., Ribeiro de Carvalho Junior, A., Antunes, F., Braz-Filho, R., José Curcino Vieira, I., Leandro da Cruz, L., Siqueira de Almeida Chaves, D., De Paiva Freitas, S., Barros de Oliveira, D., 2017. Phenolic Compounds Present *Schinus terebinthifolius* Raddi Influence the Lowering of Blood Pressure in Rats. *Molecules* 22, 1792. <https://doi.org/10.3390/molecules22101792>
- DEL GIUDICE, P., 2020. Skin Infections Caused by *Staphylococcus aureus*. *Acta Derm Venereol* 100, 5725. <https://doi.org/10.2340/00015555-3466>
- Deurenberg, R.H., Stobberingh, E.E., 2008. The evolution of *Staphylococcus aureus*. *Infection, Genetics and Evolution* 8, 747–763. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2008.07.007>
- Diehl, E. E., Langdon, E. J., & Dias-Scopel, R. P. (2012). "Participação indígena nos serviços de atenção primária à saúde no Brasil: autonomia ou burocratização?" *Cadernos de Saúde Pública*, 28(11), 218-226.

- Dinges, M. M., et al. (2000). Exotoxins of *Staphylococcus aureus*. *Clinical Microbiology Reviews*, 13(1), 16-34. <https://doi.org/10.1128/CMR.13.1.16>
- dos Santos da Rocha, P., de Araújo Boleti, A.P., do Carmo Vieira, M., Carollo, C.A., da Silva, D.B., Estevinho, L.M., dos Santos, E.L., de Picoli Souza, K., 2019. Qualidade microbiológica, perfil químico e atividades antioxidante e antidiabética de *Schinus terebinthifolius* Raddi. *Comparative Biochemistry and Physiology Part C: Toxicology & Pharmacology* 220, 36–46. <https://doi.org/10.1016/j.cbpc.2019.02.007>
- Drawz, S. M., & Bonomo, R. A. (2010). Three decades of β -lactamase inhibitors. *Clinical Microbiology Reviews*, 23(1), 160-201. <https://doi.org/10.1128/CMR.00037-09>
- Dubale, S., Abdissa, N., Kebebe, D., Debella, A., Zeynudin, A., Suleman, S., 2023. Ethnomedicinal plants and associated indigenous knowledge for the treatment of different infectious diseases in Ethiopia. *Journal of Herbal Medicine* 40, 100669. <https://doi.org/10.1016/j.hermed.2023.100669>
- El uso medicinal y alimenticio de plantas nativas y naturalizadas en Chile, 2018. . Fundación R.A. Philippi. URL <https://fundacionphilippi.cl/articulo/el-uso-medicinal-y-alimenticio-de-plantas-nativas-y-naturalizadas-en-chile/> (accessed 10.22.24).
- El-Nashar, H.A.S., Mostafa, N.M., Abd El-Ghffar, E.A., Eldahshan, O.A., Singab, A.N.B., 2021. The genus *Schinus* (Anacardiaceae): a review on phytochemicals and biological aspects. *Natural Product Research* 36, 4833–4851. <https://doi.org/10.1080/14786419.2021.2012772>
- Estevão, L.R.M., Mendonça, F. de S., Baratella-Evêncio, L., Simões, R.S., Barros, M.E.G. de, Arantes, R.M.E., Rachid, M.A., Evêncio-Neto, J., 2013. Effects of aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) oil on cutaneous wound healing in rats. *Acta Cir. Bras.* 28, 202–209. <https://doi.org/10.1590/S0102-86502013000300008>
- Falugi, F., Kim, H.K., Missiakas, D.M., Schneewind, O., 2013. Role of Protein A in the Evasion of Host Adaptive Immune Responses by *Staphylococcus aureus*. *mBio* 4, 10.1128/mbio.00575-13. <https://doi.org/10.1128/mbio.00575-13>
- Fedel-Miyasato, L.E.S., Kassuya, C.A.L., Auharek, S.A., Formagio, A.S.N., Cardoso, C.A.L., Mauro, M.O., Cunha-Laura, A.L., Monreal, A.C.D., Vieira, M.C., Oliveira, R.J., 2014. Evaluation of anti-inflammatory, immunomodulatory, chemopreventive and wound healing potentials from *Schinus terebinthifolius*

- methanolic extract. Rev. bras. farmacogn. 24, 565–575.
<https://doi.org/10.1016/j.bjp.2014.08.004>
- Fernandes Queiroga Moraes, G., Cordeiro, L.V., de Andrade Júnior, F.P., Fernandes Queiroga Moraes, G., Cordeiro, L.V., de Andrade Júnior, F.P., 2021. Main laboratory methods used for the isolation and identification of *Staphylococcus* spp. Revista Colombiana de Ciencias Químico - Farmacéuticas 50, 5–28.
<https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v50n1.95444>
- Ferreira B., F.P., Vicentini, M., Moura, J., Acosta, A., Martinez, M., Ferreira B., F.P., Vicentini, M., Moura, J., Acosta, A., Martinez, M., 2023. Estudio químico-biológico del extracto crudo etanolico de hojas del *Schinus weinmannifolia* Mart. Ex Engl (Molle'i) de la localidad de Pirareta (Cordillera, Paraguay). Reportes científicos de la FACEN 14, 11–24.
<https://doi.org/10.18004/rcfacen.2023.14.1.11>
- Ferreira Júnior, W. S., & Cavalcante, E. S. (2019). "Uso de plantas medicinais por comunidades indígenas no Brasil: uma revisão bibliográfica." Revista Brasileira de Plantas Medicinai, 21(2), 316-324.
- Foster, T. J. (2013). Surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Microbiology Spectrum, 1(4), 1-35. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0021-2013>
- Foster, T. J., et al. (2014). Adhesion, invasion, and evasion: The many functions of the surface proteins of *Staphylococcus aureus*. Nature Reviews Microbiology, 12(1), 49-62. <https://doi.org/10.1038/nrmicro3161>
- Foster, T.J., Geoghegan, J.A., 2024. Chapter 34 - *Staphylococcus aureus*, in: Tang, Y.-W., Hindiyeh, M.Y., Liu, D., Sails, A., Spearman, P., Zhang, J.-R. (Eds.), Molecular Medical Microbiology (Third Edition). Academic Press, pp. 655–679.
<https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818619-0.00026-5>
- Garnelo, L. (2003). "A assistência à saúde nos territórios multiétnicos do Alto Rio Negro: um desafio para o SUS." Ciência & Saúde Coletiva, 8(4), 872-873.
- Ghayth, R., Salem, R., Cherif, S., 2020. Phytochemical and antioxidant activities of *Schinus molle* L. extract. Revue Roumaine de Chimie 65, 173–178.
<https://doi.org/10.33224/rch/2020.65.2.06>
- Gómez, M. I., et al. (2017). *Staphylococcus aureus* protein A triggers immune suppression and tissue injury. Nature, 550(7674), 96-100. <https://doi.org/10.1038/nature24016>
- Goyanka, R., 2021. Burden of water, sanitation and hygiene related diseases in India: prevalence, health care cost and effect of community level factors. Clinical

- Epidemiology and Global Health 12, 100887.
<https://doi.org/10.1016/j.cegh.2021.100887>
- Gracey, M., & King, M. (2009). "Indigenous health part 1: determinants and disease patterns." *The Lancet*, 374(9683), 65-75.
- Gracey, M., King, M., 2009. Indigenous health part 1: determinants and disease patterns. *The Lancet* 374, 65–75. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)60914-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60914-4)
- Hennekinne, J. A., et al. (2012). *Staphylococcus aureus* and its food poisoning toxins: Characterization and outbreak investigations. *FEMS Microbiology Reviews*, 36(4), 815-836. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6976.2011.00311.x>
- Hernandes, C., Taleb-Contini, S.H., Bartolomeu, A.C.D., Bertoni, B.W., França, S.C., Pereira, A.M.S., 2014. Chemical composition and antifungal activity of the essential oils of *Schinus weinmannifolius* collected in the spring and winter. *Nat Prod Commun* 9, 1383–1386.
- Hersh, A.L., Chambers, H.F., Maselli, J.H., Gonzales, R., 2008. National trends in ambulatory visits and antibiotic prescribing for skin and soft-tissue infections. *Arch Intern Med* 168, 1585–1591. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.14.1585>
- Iseppi, R., Condò, C., Messi, P., 2023. Synergistic Inhibition of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) by *Melaleuca alternifolia* Chell (Tea Tree) and *Eucalyptus globulus* Labill. *Essential Oils in Association with Oxacillin. Antibiotics* 12, 846. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12050846>
- Jacob, D.E., Izah, S.C., Nelson, I.U., Daniel, K.S., 2024. Indigenous Knowledge and Phytochemistry: Deciphering the Healing Power of Herbal Medicine, in: Izah, S.C., Ogwu, M.C., Akram, M. (Eds.), *Herbal Medicine Phytochemistry: Applications and Trends*. Springer International Publishing, Cham, pp. 1953–2005. https://doi.org/10.1007/978-3-031-43199-9_66
- Jamil, M., Mansoor, M., Latif, N., Naz, R., Anwar, F., Arshad, M., Gul, J., Ullah, S., Saddam, M., 2020. Review Effect of Aloe vera on Wound Healing: Review: Effect of *Aloe vera* on Wound Healing. *Biological Sciences - PJSIR* 63, 48–61. <https://doi.org/10.52763/PJSIR.BIOL.SCI.63.1.2020.48.61>
- Jaradat, Z.W., Ababneh, Q.O., Sha'aban, S.T., Alkofahi, A.A., Assaleh, D., Al Shara, A., 2020. Methicillin Resistant *Staphylococcus aureus* and public fomites: a review. *Pathogens and Global Health* 114, 426–450. <https://doi.org/10.1080/20477724.2020.1824112>

- Jarraud, S., et al. (2002). Relationships between *Staphylococcus aureus* genetic background, virulence factors, agr groups (alleles), and human disease. *Infection and Immunity*, 70(2), 631-641. <https://doi.org/10.1128/IAI.70.2.631-641.2002>
- Jenul, C., Horswill, A.R., 2019. Regulation of *Staphylococcus aureus* Virulence. *Microbiology Spectrum* 7, 10.1128/microbiolspec.gpp3-0031-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0031-2018>
- Junnila, J., Hirvioja, T., Rintala, E., Auranen, K., Rantakokko-Jalava, K., Silvola, J., Lindholm, L., Gröndahl-Yli-Hannuksela, K., Marttila, H., Vuopio, J., 2020. Changing epidemiology of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in a low endemicity area—new challenges for MRSA control. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 39, 2299–2307. <https://doi.org/10.1007/s10096-020-03824-9>
- Kalavani, R., Banu, R.S., Jeyanthi, K.A., Sankari, T.U., Kanna, A.V., 2016. Evaluation of anti-inflammatory and antibacterial activity of *Pithecellobium dulce* (Benth) extract. *Biotechnological Research* 2, 148–154.
- Kessler, C.M., Nussbaum, E., Tuazon, C.U., 1991. Disseminated Intravascular Coagulation Associated with *Staphylococcus aureus* Septicemia Is Mediated by Peptidoglycan-Induced Platelet Aggregation. *The Journal of Infectious Diseases* 164, 101–107. <https://doi.org/10.1093/infdis/164.1.101>
- Knapp, A.P., Rehmus, W., Chang, A.Y., 2020. Skin diseases in displaced populations: a review of contributing factors, challenges, and approaches to care. *International Journal of Dermatology* 59, 1299–1311. <https://doi.org/10.1111/ijd.15063>
- Lavery, L.A., Peters, E.J.G., Armstrong, D.G., Wendel, C.S., Murdoch, D.P., Lipsky, B.A., 2009. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds. *Diabetes Research and Clinical Practice* 3, 347–352. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.11.030>
- Leekha, S., Diekema, D.J., Perencevich, E.N., 2012. Seasonality of staphylococcal infections. *Clinical Microbiology and Infection* 18, 927–933. <https://doi.org/10.1111/j.1469-0691.2012.03955.x>
- Leistner, R., G. Hanitsch, L., Krüger, R., K. Lindner, A., S. Stegemann, M., Nurjadi, D., 2022. Skin Infections Due to Panton-Valentine Leukocidin–Producing *S. Aureus*. *Dtsch Arztebl Int* 119, 775–784. <https://doi.org/10.3238/arztebl.m2022.0308>
- Leman, P., & Mukherjee, D. (2012). Cellulitis and abscess: Diagnosis and management. *Clinical Medicine*, 12(6), 511–514. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.12-6-511>

- Lichota, A., Gwozdziński, K., Kowalczyk, E., Kowalczyk, M., Sienkiewicz, M., 2024. Contribution of staphylococcal virulence factors in the pathogenesis of thrombosis. *Microbiological Research* 283, 127703. <https://doi.org/10.1016/j.micres.2024.127703>
- Lina, G., et al. (1999). Staphylococcus aureus Pantón-Valentine leukocidin causes necrotizing pneumonia. *Science*, 286(5448), 1136-1139. <https://doi.org/10.1126/science.286.5448.1136>
- Linz, M.S., Mattappallil, A., Finkel, D., Parker, D., 2023. Clinical Impact of *Staphylococcus aureus* Skin and Soft Tissue Infections. *Antibiotics* 12, 557. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030557>
- Liu, R., Memarzadeh, K., Chang, B., Zhang, Y., Ma, Z., Allaker, R.P., Ren, L., Yang, K., 2016. Antibacterial effect of copper-bearing titanium alloy (Ti-Cu) against *Streptococcus mutans* and *Porphyromonas gingivalis*. *Sci Rep* 6, 29985. <https://doi.org/10.1038/srep29985>
- Livermore, D. M. (1995). β -Lactamases in laboratory and clinical resistance. *Clinical Microbiology Reviews*, 8(4), 557-584. <https://doi.org/10.1128/CMR.8.4.557>
- Marrone, S., 2007. Understanding barriers to health care: a review of disparities in health care services among indigenous populations. *International Journal of Circumpolar Health* 66, 188–198. <https://doi.org/10.3402/ijch.v66i3.18254>
- Martins, M. do R., Arantes, S., Candeias, F., Tinoco, M.T., Cruz-Morais, J., 2014. Propriedades antioxidantes, antimicrobianas e toxicológicas dos óleos essenciais de *Schinus molle* L. *Journal of Ethnopharmacology* 151, 485–492. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.10.063>
- Medugu, N., Imran, J., Musa-Booth, T.O., Makun, B., Adegboro, B., 2023. A review of staphylococcal scalded skin syndrome. *African Journal of Clinical and Experimental Microbiology* 24, 235–242. <https://doi.org/10.4314/ajcem.v24i3.2>
- Miller, L. G., & Cho, J. C. (2015). Management of skin and soft tissue infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(3), 515–541.
- Miller, L. G., & Cho, J. C. (2015). Management of skin and soft tissue infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, 29(3), 515–541.
- Morenz, A.M., Wescott, S., Mostaghimi, A., Sequist, T.D., Tobey, M., 2019. Evaluation of Barriers to Telehealth Programs and Dermatological Care for American Indian Individuals in Rural Communities. *JAMA Dermatology* 155, 899–905. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2019.0872>

- Mueller, K.J., Ortega, S.T., Parker, K., Patil, K., Askenazi, A., 1999. Health status and access to care among rural minorities. *J Health Care Poor Underserved* 10, 230–249. <https://doi.org/10.1353/hpu.2010.0249>
- Murray, A.P., Rodriguez, S.A., Alza, N.P., 2012. Chemical Constituents and Biological Activities of Plants from the Genus *Schinus*, Recent Progress in Medicinal Plants. Studium Press LLC.
- Murray, C.J.L., Ikuta, K.S., Sharara, F., Swetschinski, L., Aguilar, G.R., Gray, A., Han, C., Bisignano, C., Rao, P., Wool, E., Johnson, S.C., Browne, A.J., Chipeta, M.G., Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *The Lancet* 399, 629–655. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
- Murugaiyan, J., Kumar, P.A., Rao, G.S., Iskandar, K., Hawser, S., Hays, J.P., Mohsen, Y., Adukkadukkam, S., Awuah, W.A., Jose, R.A.M., Sylvia, N., Nansubuga, E.P., Tilocca, B., Roncada, P., Roson-Calero, N., Moreno-Morales, J., Amin, R., Kumar, B.K., Kumar, A., Toufik, A.-R., Zaw, T.N., Akinwotu, O.O., Satyaseela, M.P., van Dongen, M.B.M., 2022. Progress in Alternative Strategies to Combat Antimicrobial Resistance: Focus on Antibiotics. *Antibiotics* 11, 200. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11020200>
- Neves, A.M., Fontenelle, R.O. dos S., Lopes, F.S., Mendes, J. de F.S., Rodrigues, A.L.M., Marinho, M.M., Marinho, E.S., Morais, S.M. de, 2021. Phenolic profile, antioxidant and antifungal activity of extracts from four medicinal plants of the Anacardiaceae family. *Research, Society and Development* 10, e44510817421–e44510817421. <https://doi.org/10.33448/rsd-v10i8.17421>
- Nunes, M.A.S., Silva, L. dos S., Santos, D.M., Cutrim, B. da S., Vieira, S.L., Silva, I.S.S., Castelo Branco, S.J. dos S., Nascimento, M. de S. do, Vale, A.A.M., Santos-Azevedo, A.P.S. dos, Zagmignan, A., Sousa, J.C. de S., Napoleão, T.H., Paiva, P.M.G., Monteiro-Neto, V., Nascimento da Silva, L.C., 2022. *Schinus terebinthifolius* Leaf Lectin (SteLL) Reduces the Bacterial and Inflammatory Burden of Wounds Infected by *Staphylococcus aureus* Promoting Skin Repair. *Pharmaceuticals* 15, 1441. <https://doi.org/10.3390/ph15111441>
- O'Neill, J., 2016. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations (Report). Government of the United Kingdom.
- Oliveira, K.C., Franciscato, L.M.S.S., Mendes, S.S., Barizon, F.M.A., Gonçalves, D.D., Barbosa, L.N., Faria, M.G.I., Valle, J.S., Casalvara, R.F.A., Gonçalves, J.E., Gazim, Z.C., Ruiz, S.P., 2024. Essential Oil from the Leaves, Fruits and Twigs of

- Schinus terebinthifolius*: Chemical Composition, Antioxidant and Antibacterial Potential. *Molecules* 29, 469. <https://doi.org/10.3390/molecules29020469>
- Organização Mundial da Saúde (OMS). (2013). "Estratégia da OMS sobre medicina tradicional 2014-2023." Genebra: OMS.
- Otto, M. (2010). Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Microbiology*, 64, 143–162.
- Otto, M. (2010). Basis of Virulence in Community-Associated Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Annual Review of Microbiology*, 64, 143–162.
- Otto, M. (2013). *Staphylococcus aureus* toxins. *Current Opinion in Microbiology*, 16(1), 101-108. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2013.03.007>
- Palmer, J., Flint, S., Brooks, J., 2007. Bacterial cell attachment, the beginning of a biofilm. *Journal of Industrial Microbiology and Biotechnology* 34, 577–588. <https://doi.org/10.1007/s10295-007-0234-4>
- Palmqvist, N., et al. (2002). Protein A is a virulence factor in *Staphylococcus aureus* arthritis and septic death. *Microbial Pathogenesis*, 33(5), 239-249. <https://doi.org/10.1006/mpat.2002.0520>
- Patil, K., Sanjay, C.J., Doggalli, N., Devi, K.R., Harshitha, N., 2022. A Review of *Calendula Officinalis* Magic in Science. *JOURNAL OF CLINICAL AND DIAGNOSTIC RESEARCH* 16, ZE23–ZE27. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2022/52195.16024>
- Pugazhendhi, A.S., Wei, F., Hughes, M., Coathup, M., 2022. Bacterial Adhesion, Virulence, and Biofilm Formation, in: Coathup, M. (Ed.), *Musculoskeletal Infection*. Springer International Publishing, Cham, pp. 19–64. https://doi.org/10.1007/978-3-030-83251-3_2
- Pugliese, G., Liccardi, A., Graziadio, C., Barrea, L., Muscogiuri, G., Colao, A., 2022. Obesity and infectious diseases: pathophysiology and epidemiology of a double pandemic condition. *Int J Obes* 46, 449–465. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-01035-6>
- Qun, T., Zhou, T., Hao, J., Wang, C., Zhang, K., Xu, J., Wang, X., Zhou, W., 2023. Antibacterial activities of anthraquinones: structure–activity relationships and action mechanisms. *RSC Medicinal Chemistry* 14, 1446–1471. <https://doi.org/10.1039/D3MD00116D>
- Raff AB, Kroshinsky D. Cellulitis: a review. *JAMA*. 2016;316(3):325-337. doi:10.1001/jama.2016.8825.

- Raj, S.P., Solomon, P.R., Thangaraj, B., 2022. Anacardiaceae, in: Raj, S.P., Solomon, P.R., Thangaraj, B. (Eds.), *Biodiesel from Flowering Plants*. Springer, Singapore, pp. 15–22. https://doi.org/10.1007/978-981-16-4775-8_3
- Rapoport, B.L., Cooksley, T., Johnson, D.B., Anderson, R., Shannon, V.R., 2021. Treatment of infections in cancer patients: an update from the neutropenia, infection and myelosuppression study group of the Multinational Association for Supportive Care in Cancer (MASCC). *Expert Review of Clinical Pharmacology* 14, 295–313. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1884067>
- Ray, G.T., Suaya, J.A., Baxter, R., 2013. Microbiology of skin and soft tissue infections in the age of community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease* 76, 24–30. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.020>
- Redvers, N., Aubrey, P., Celidwen, Y., Hill, K., 2023. Indigenous Peoples: Traditional knowledges, climate change, and health. *PLOS Global Public Health* 3, e0002474. <https://doi.org/10.1371/journal.pgph.0002474>
- Redvers, N., Blondin, B., 2020. Traditional Indigenous medicine in North America: A scoping review. *PLOS ONE* 15, e0237531. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237531>
- Rodrigues, D., & Monteiro, S. (2021). "Conhecimento tradicional e saúde indígena: perspectivas para o desenvolvimento de terapias alternativas." *Revista Panamericana de Saúde Pública*, 45, e40.
- Rodrigues, D., Monteiro, S., & Garnelo, L. (2010). "Saúde indígena e políticas de saúde no Brasil." *Revista de Saúde Pública*, 44(6), 1167-1173.
- Rodrigues, D.A., Tomimori, J., Floriano, M.C., Mendonça, S., 2010. *Atlas de dermatologia em povos indígenas*. Editora Fap-Unifesp.
- Saddiq, A.A., Al-Ghamdi, H., 2018. Aloe vera extract: A novel antimicrobial and antibiofilm against methicillin resistant *Staphylococcus aureus* strains.
- Salem, M.Z.M., Zayed, M.Z., Ali, H.M., Abd El-Kareem, M.S.M., 2016. Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of extracts from *Schinus molle* wood branch growing in Egypt. *J Wood Sci* 62, 548–561. <https://doi.org/10.1007/s10086-016-1583-2>
- Samannodi, M., 2022. Hospital Admissions Related to Infections and Disorders of the Skin and Subcutaneous Tissue in England and Wales. *Healthcare (Basel)* 10, 2028. <https://doi.org/10.3390/healthcare10102028>

- Sang, H., Jin, H., Song, P., Xu, W., Wang, F., 2024. Gallic acid exerts antibiofilm activity by inhibiting methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* adhesion. *Sci Rep* 14, 17220. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-68279-w>
- Santos, A.L. dos, Santos, D.O., Freitas, C.C. de, Ferreira, B.L.A., Afonso, I.F., Rodrigues, C.R., Castro, H.C., 2007. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 43, 413–423. <https://doi.org/10.1590/S1676-24442007000600005>
- Santos, R.V., Welch, J.R., Pontes, A.L., Garnelo, L., Cardoso, A.M., Coimbra Jr., C.E.A., 2022. Health of Indigenous Peoples in Brazil: Inequities and the Uneven Trajectory of Public Policies.
- Sarkar, S., Singh, R.P., Bhattacharya, G., 2021. Exploring the role of *Azadirachta indica* (neem) and its active compounds in the regulation of biological pathways: an update on molecular approach. *3 Biotech* 11, 178. <https://doi.org/10.1007/s13205-021-02745-4>
- Schilcher, K., Horswill, A.R., 2020. Staphylococcal Biofilm Development: Structure, Regulation, and Treatment Strategies. *Microbiol Mol Biol Rev* 84, e00026-19. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00026-19>
- Schindler, C. A., et al. (2009). *Staphylococcus aureus* peptidoglycan: Structure, synthesis, and role in infection. *Microbiology and Molecular Biology Reviews*, 73(4), 660-703. <https://doi.org/10.1128/MMBR.00009-09>
- Seilie, E.S., Bubeck Wardenburg, J., 2017. Toxinas formadoras de poros de *Staphylococcus aureus*: a interface entre a complexidade do patógeno e do hospedeiro. *Seminars in Cell & Developmental Biology, Skeletal Muscle Development on the 30th Anniversary of MyoD* 72, 101–116. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2017.04.003>
- Shallcross, L. J., et al. (2013). *Staphylococcus aureus* and Panton-Valentine leukocidin: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*, 13(1), 43-54. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(12\)70238-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(12)70238-4)
- Singh, V., Roy, M., Garg, N., Kumar, A., Arora, S., Malik, D.S., 2021. An Insight into the Dermatological Applications of Neem: A Review on Traditional and Modern Aspect. *Recent Advances in Anti-Infective Drug Discovery Formerly Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery* 16, 94–121. <https://doi.org/10.2174/2772434416666210604105251>

- Spelman, D. W. (2017). Skin and soft tissue infections in general practice. *Australian Family Physician*, 46(5), 305–309.
- Stapels, D.A., Ramyar, K.X., Bischoff, M., von Köckritz-Blickwede, M., Milder, F.J., Ruyken, M., Eisenbeis, J., McWhorter, W.J., Herrmann, M., van Kessel, K.P.M., Geisbrecht, B.V., Rooijackers, S.H., 2014. *Staphylococcus aureus* secretes a unique class of neutrophil serine protease inhibitors. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 111, 13187–13192. <https://doi.org/10.1073/pnas.1407616111>
- Stehr, F., Kretschmar, M., Kröger, C., Hube, B., Schäfer, W., 2003. Microbial lipases as virulence factors. *Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic, Synthesis, Testing and Pharmacological Applications of Inhibitors of Lipolytic Enzymes* 22, 347–355. [https://doi.org/10.1016/S1381-1177\(03\)00049-3](https://doi.org/10.1016/S1381-1177(03)00049-3)
- Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, Dellinger EP, Goldstein EJ, Gorbach SL, Hirschmann JV, Kaplan SL, Montoya JG, Wade JC. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;59(2):e10-52. doi:10.1093/cid/ciu296.
- Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., et al. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52.
- Stevens, D. L., Bisno, A. L., Chambers, H. F., et al. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52.
- Stevens, D. L., et al. (2014). Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 59(2), e10–e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu444>
- Talan, D.A., Salhi, B.A., Moran, G.J., Mower, W.R., Hsieh, Y.-H., Krishnadasan, A., Rothman, R.E., 2015. Factors Associated with Decision to Hospitalize Emergency Department Patients with Skin and Soft Tissue Infection. *West J Emerg Med* 16, 89–97. <https://doi.org/10.5811/westjem.2014.11.24133>

- Tam, K., Torres, V.J., 2019. Staphylococcus aureus Secreted Toxins and Extracellular Enzymes. *Microbiology Spectrum* 7, 10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018. <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.gpp3-0039-2018>
- Thakker, M., et al. (1998). Identification of a *Staphylococcus aureus* capsule as a virulence determinant in experimental endophthalmitis. *Journal of Clinical Investigation*, 101(3), 668-676. <https://doi.org/10.1172/JCI1496>
- Tlili, N., Yahia, Y., Feriani, A., Labidi, A., Ghazouani, L., Nasri, N., Saadaoui, E., Khaldi, A., 2018. *Schinus terebinthifolius* vs *Schinus molle*: A comparative study of the effect of species and location on the phytochemical content of fruits. *Industrial Crops and Products* 122, 559–565. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2018.05.080>
- Tsolakidis, S., Freytag, D.L., Dovern, E., Alharbi, Z., Kim, B.-S., Houschyar, K.S., Reumuth, G., Schäfer, B., Rennekampff, H.-O., Pallua, N., Grieb, G., 2022. Infections in Burn Patients: A Retrospective View over Seven Years. *Medicina* 58, 1066. <https://doi.org/10.3390/medicina58081066>
- Tsouklidis, N., Kumar, R., Heindl, S.E., Soni, R., Khan, S., 2020. Understanding the Fight Against Resistance: Hospital-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* vs. Community-Acquired Methicillin-Resistant Staphylococcus Aureus. *Cureus* 12, e8867. <https://doi.org/10.7759/cureus.8867>
- Tuffs, S.W., Dufresne, K., Rishi, A., Walton, N.R., McCormick, J.K., 2024. Novel insights into the immune response to bacterial T cell superantigens. *Nat Rev Immunol* 24, 417–434. <https://doi.org/10.1038/s41577-023-00979-2>
- Upadhyay, P., Malik, P., Upadhyay, S., 2023. Tea tree (*Melaleuca alternifolia*) Essential Oil Concentration in Microemulsion with Antibacterial and Antifungal Activity: An Overview [WWW Document]. <https://doi.org/10.2174/1574885518666230228103854>
- Vazirani, J., et al. (2019). Ocular infections: Etiology, clinical presentation, and management. *Indian Journal of Ophthalmology*, 67(6), 844–856. https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1069_18
- Velázquez, E., Tournier, H.A., Mordujovich de Buschiazso, P., Saavedra, G., Schinella, G.R., 2003. Antioxidant activity of Paraguayan plant extracts. *Fitoterapia* 74, 91–97. [https://doi.org/10.1016/S0367-326X\(02\)00293-9](https://doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00293-9)
- Vella, V., Derreumaux, D., Aris, E., Pellegrini, M., Contorni, M., Scherbakov, M., Bagnoli, F., 2024. The Incidence of Skin and Soft Tissue Infections in the United