



**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAIBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
MESTRADO EM ODONTOLOGIA**

VITÓRIA MARINA ABRANTES BATISTA

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DE UM MEL DA
CAATINGA PARAIBANA CONTRA BACTÉRIAS CAUSADORAS DE
INFECÇÕES NOSOCOMIAIS**

CAMPINA GRANDE – PB

2025

VITÓRIA MARINA ABRANTES BATISTA

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DE UM MEL DA
CAATINGA PARAIBANA CONTRA BACTÉRIAS CAUSADORAS DE
INFECÇÕES NOSOCOMIAIS**

Dissertação apresentada à Coordenação do
Curso de Mestrado em Odontologia da
Universidade Estadual da Paraíba, como
requisito parcial à obtenção do título de Mestra
em Odontologia.

Linha de Pesquisa: Estudo dos Processos e
Terapias Relacionadas aos Agravos à S.

Área de Concentração: Clínica Odontológica

Orientador(a): Prof. Dr. Diego Romário da Silva

CAMPINA GRANDE – PB

2025

É expressamente proibida a comercialização deste documento, tanto em versão impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que, na reprodução, figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

B333a Batista, Vitória Marina Abrantes.

Atividade antimicrobiana e antibiofilme de um mel da Caatinga paraibana contra bactérias causadoras de infecções nosocomiais [manuscrito] / Vitória Marina Abrantes Batista. - 2025.

53 f. : il. color.

Digitado.

Dissertação (Mestrado em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, 2025.

"Orientação : Prof. Dr. Diego Romário da Silva, Programa de Pós-Graduação em Odontologia".

1. Mel. 2. Agentes antibacterianos. 3. Biofilmes. 4. Infecção cruzada. I. Título

21. ed. CDD 579.3

VITÓRIA MARINA ABRANTES BATISTA

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DE UM MEL DA CAATINGA
PARAIBANA CONTRA BACTÉRIAS CAUSADORAS DE INFECÇÕES
NOSOCOMIAIS

Dissertação apresentada à
Coordenação do Curso de Mestrado em
Odontologia da Universidade Estadual
da Paraíba, como requisito parcial à
obtenção do título de Mestra em
Odontologia

Linha de Pesquisa: Estudo dos
Processos e Terapias Relacionadas aos
Agravos à S.

Aprovada em: 10/06/2025.

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado eletronicamente por:

- **Tahyná Duda Deps Almeida** (***.484.117-**), em **05/08/2025 11:05:13** com chave **34bd3d08720511f08b081a7cc27eb1f9**.
- **Edja Maria Melo de Brito Costa** (***.146.054-**), em **05/08/2025 11:07:37** com chave **8aef91c6720511f0a6f91a1c3150b54b**.
- **Diego Romário da Silva** (***.032.014-**), em **05/08/2025 11:04:15** com chave **125c6da6720511f08e5c06adb0a3afce**.

Documento emitido pelo SUAP. Para comprovar sua autenticidade, faça a leitura do QRCode ao lado ou acesse https://suap.uepb.edu.br/comum/autenticar_documento/ e informe os dados a seguir.

Tipo de Documento: Folha de Aprovação do Projeto Final

Data da Emissão: 26/08/2025

Código de Autenticação: 7b1485



À meu Deus e a Nossa Senhora, por me permitirem sonhar e por me dar forças.

Aos meus pais, Mônica e Flamarion, pelo amor, força e suporte incondicionais.

Ao meu orientador, Diego Romário, pela confiança e incentivo constante para meu crescimento.

Dedico-lhes este trabalho.

AGRADECIMENTOS

Inicialmente, a Deus, pois ele plantou esse sonho no meu coração e me deu a graça de realizá-lo, pois é através da fé, que tive força e coragem para enfrentar os obstáculos diários. A minha mãe celestial, Maria, que me amparou, me acolheu e me capacitou para que essa pesquisa fosse realizada. Obrigada por me permitir viver esse sonho.

Aos meus maravilhosos pais, Mônica e Flamarion, por me darem asas para voar, por me incentivarem, pelas palavras de força e ânimo, que mesmo à quilômetros de distância conseguiram ser o meu porto seguro. Por não mediram esforços para me levarem a conquistas e por acreditarem no meu potencial. Ao meu irmão, José Neto, pelo apoio de sempre e por todo o carinho. Amo vocês.

Aos meus avôs, João Batista, Luzier, Ivoneide e Dezinho pelas incontáveis conversas e por serem sempre ouvidos atentos e amáveis para escutarem sobre essa jornada. Pelos conselhos, incentivos, confiança, amor e apoio. Aos meus tios, Monique, Jackson, Flavianny, Didi, Ninha e aos meus preciosos, Miguel e Gabriel, por serem luz em minha vida, pelos incontáveis motivos para sorrir e por reenergizar minha vida.

Ao meu amado namorado, Roni, por todo o seu amor, cuidado e carinho. Por compreender e acolher as inúmeras noites em claro, fins de semana e até viagens em que estive um pouco ausente para construir esse sonho, que passou a não ser apenas meu, mas nosso. Pelo companheirismo, incentivo, conforto e por enxugar tantas lágrimas quando o fardo parecia ser pesado demais.

As minhas amigas, Adrielly, Yasmim, Waleska e Izadora, por acreditarem que esse dia chegaria, pela torcida, pelos conselhos, pela força diária. Pelo ombro amigo e por me fazerem rir e ver o mundo com mais otimismo quando já não tinha ânimo para seguir.

Ao meu querido orientador, Diego Romário, por ter sido essa maravilhosa surpresa em minha vida. Por todo o carinho, paciência, resiliência, compreensão, dedicação e ensinamentos. Por ser exemplo de amigo e professor. Por acreditar e confiar em mim. Por ter me guiado com maestria e tornar essa caminhada mais leve. Por ter tornado possível a realização deste trabalho. E por ter sido, nos últimos dois anos, força principal para meu crescimento profissional e, principalmente, pessoal. Muito obrigada por tudo.

Aos meus queridos companheiros de pesquisa, Camila, Matheus e Açucena meu mais sincero agradecimento. Por todo empenho, parceria e por estarem comigo em cada etapa dessa jornada. Pelos dias intensos no laboratório, pelas risadas que tornaram tudo mais leve, pelas

conversas que nos aproximaram ainda mais, e, sobretudo, por dividirem comigo o peso e os desafios dessa pesquisa. Vocês foram fundamentais não só na condução da pesquisa, mas também no cuidado e na amizade que demonstraram ao longo de todo o caminho. Sou profundamente grata por ter compartilhado essa caminhada com vocês.

A professora Edja Maria, pela orientação generosa e inspiradora ao longo de todo este percurso. As dúvidas esclarecidas, a cada sugestão cuidadosa, e sobretudo pela confiança e carinho. Pela oportunidade e privilégio de fazer parte do seu laboratório de pesquisa.

Aos demais colegas de laboratório, Jozinete, Mariana, Paola e Letícia, pelo incentivo, auxílio e ensinamentos.

Aos meus amigos da turma de mestrado 2023.1, em especial à Natália, Ygor, Luciano, Gaby, Joab e Fernanda pela amizade sincera, pelas boas risadas, companheirismo, disponibilidade, a torcida sempre um pelo outro, sempre terão um lugar no meu coração.

A todos os professores do Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, em especial Cassiano Nonaka e Ana Flávia pelo empenho, zelo e dedicação em fortalecer o Programa.

As professoras convidadas para banca examinadora, Dra. Edja Maria e Dra. Priscila Guimarães pela disponibilidade em aceitar nosso convite, pelas considerações tão pertinentes e pelas palavras carinhosas.

A todos os servidores do PPgO, especialmente Ahyanna e Dione que exercem seu trabalho com amor e dedicação e sempre estão dispostos a ajudar.

A todos os apicultores da região pelas generosas doações de mel para que essa pesquisa fosse realizada.

Ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, pela notória importância em meu crescimento e pelas oportunidades concedidas.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

*“Para que todos vejam, e saibam, e considerem,
que as mãos do Senhor fizeram isso” (Isaías, 41)*

RESUMO

O objetivo deste trabalho foi descrever as evidências científicas disponíveis na literatura da aplicabilidade clínica do mel como agente antimicrobiano, bem como, avaliar, *in vitro*, a atividade antimicrobiana e antibiofilme de um mel da Caatinga paraibana contra microrganismos nosocomiais. Nove amostras de méis da região do bioma Caatinga (MC-1 a MC-9) foram georreferenciadas, esterilizadas por filtração e diluídos em diferentes concentrações (% - p/v) para a realização das análises. A atividade antimicrobiana foi avaliada pela microdiluição em caldo, para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM) contra *Staphylococcus aureus* ATCC, *Staphylococcus aureus* MRSA, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 109246, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063, e *Escherichia coli* ATCC 25922. A atividade antibiofilme foi realizada em biofilmes de 48 h de *S. aureus* e *S. aureus* MRSA, com o mel que apresentou melhores valores de CIM. Apenas MC-4 e MC-11 apresentaram atividade antimicrobiana promissora, com destaque para MC-4 com CIM e CBM de 2,5% e 10% (p/v), respectivamente. Todas as concentrações de mel testadas demonstraram ação no biofilme pré-formado, com redução da viabilidade a partir de 30% para *S. aureus* e de 20% para *S. aureus* MRSA, quando comparado com o controle sem tratamento ($p < 0,05$). Portanto, MC-4 apresenta atividade antimicrobiana e antibiofilme contra microrganismos causadores de infecções hospitalares, especialmente nas cepas *S. aureus* e *S. aureus* MRSA. Esse alimento funcional pode ser considerado como promissor para indicação a substituto do açúcar comum na dieta, a fim de reduzir a carga microbiana de microrganismos não orais na cavidade bucal, bem como para prospecção de compostos bioativos candidatos a novos antimicrobianos.

Palavras-chave: mel; agentes antibacterianos; biofilmes; infecção cruzada.

ABSTRACT

The aim of this study was to describe the available scientific evidence in the literature regarding the clinical applicability of honey as an antimicrobial agent, as well as to evaluate, *in vitro*, the antimicrobial and antibiofilm activity of a honey sample collected from the Caatinga biome in Paraíba, Brazil, against nosocomial microorganisms. Nine honey samples from the Caatinga region (labeled MC-1 to MC-9) were georeferenced, sterilized by filtration, and diluted in different concentrations (% w/v) for analysis. The antimicrobial activity was assessed by broth microdilution to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) against *Staphylococcus aureus* ATCC, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 109246, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063, and *Escherichia coli* ATCC 25922. Antibiofilm activity was evaluated on 48-hour pre-formed biofilms of *S. aureus* and MRSA using the honey sample that exhibited the best MIC values. Only MC-4 and MC-11 showed promising antimicrobial activity, with MC-4 standing out, presenting a MIC and MBC of 2.5% and 10% (w/v), respectively. All tested concentrations of honey exhibited effects on pre-formed biofilms, with viability reduction of at least 30% for *S. aureus* and 20% for MRSA, when compared to the untreated control ($p < 0.05$). Therefore, MC-4 exhibits both antimicrobial and antibiofilm activity against pathogens associated with hospital-acquired infections, particularly *S. aureus* and MRSA strains. This functional food may be considered a promising candidate to replace refined sugar in the diet, aiming to reduce the microbial load of non-oral pathogens in the oral cavity, and may serve as a source of bioactive compounds for the development of novel antimicrobial agents.

Keywords: honey; anti-bacterial agents; biofilms; cross infection.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	Página
ARTIGO 1	
Figura 1 – Mecanismo de ação do mel sobre microrganismos.....	25
Figura 2 – Distribuição anual de publicações relacionadas à atividade antimicrobiana do mel na base de dados PubMed.....	28
ARTIGO 2	
Figura 1 – Atividade antibiofilme de mel da Caatinga paraibana contra biofilme pré-formado de <i>S. aureus</i> ATCC 25923 e <i>S. aureus</i> MRSA ATCC 43300 tratados nas concentrações CIM, 2×CIM, 4×CIM e 10×CIM	43

LISTA DE TABELAS

ARTIGO 1	Página
Tabela 1 – Sumarização dos achados das revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a atividade antimicrobiana do mel	28

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANOVA:	Análise de Variância.
ATCC:	Do inglês: <i>American Type Culture Collection</i> , traduzido como Coleção tipo Americana de Cepas.
BHI:	Do inglês: <i>Brain Heart Infusion</i> , traduzido como Infusão Cérebro-Coração.
CAPES:	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
CBM:	Concentração Bactericida Mínima.
CIM:	Concentração Inibitória Mínima.
EUCAST:	Do inglês: <i>European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing</i> , traduzido como Comitê Europeu de Teste de Susceptibilidade a Antimicrobianos.
LAD:	Laboratório de Análises e Diagnóstico.
MRSA:	<i>Staphylococcus</i> resistente à metilina
QS:	Do inglês: <i>anti-quorum sensing</i> , traduzido como substância ou mecanismo que inibe o quorum sensing.
UEPB:	Universidade Estadual da Paraíba.
UFC:	Unidades Formadoras de Colônias.

SUMÁRIO

1	CONSIDERAÇÕES INICIAIS	13
2	OBJETIVOS.....	17
2.1	Objetivo geral.....	17
2.2	Objetivos específicos.....	17
3	METODOLOGIA.....	18
3.1	Delineamento do estudo.....	18
3. 1.1	Método de busca do artigo de revisão.....	18
3.2	Local de realização da pesquisa.....	19
3.3	Obtenção e análise de amostras de mel.....	19
3.4	Preparação das amostras.....	19
3.5	Suscetibilidade microbiana.....	19
3.6	Análise da atividade antibiofilme.....	19
3.7	Análise estatística.....	20
4	RESULTADOS.....	21
4.1	Artigo 1.....	21
4.2	Artigo 2.....	38
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50

1 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Produtos apícolas, como o mel de abelha, geleia real e própolis são utilizados há milhares de anos pelas antigas civilizações, devido ao seu alto valor nutricional e compostos bioativos, capazes de desempenhar atividades biológicas no organismo (Giampieri *et al.*, 2022). Desde a antiguidade, o mel é utilizado não apenas como fonte de alimento e fabricação de bebidas (Dunne *et al.*, 2021), mas também como agente terapêutico para a intervenção em diversas doenças envolvendo lesões cutâneas, com efeito na cicatrização e em processos infecciosos (Pleeging *et al.*, 2022), devido a sua atividade antimicrobiana, antifúngica e estimulação de cicatrização tecidual (Mieles *et al.*, 2022).

Por estas propriedades, a utilização dos produtos naturais tem sido retomada nos últimos anos como fonte para prospecção de moléculas bioativas com atividade antimicrobiana (Newmann; Cragg, 2020), incluindo os produtos apícolas (Widelski *et al.*, 2023). A dieta desempenha um papel fundamental na prevenção de doenças, visto que grande parte delas estão relacionadas à nutrição (Longo; Anderson, 2022). O mel é considerado um alimento funcional, pois além de suprir necessidades nutricionais, contribui para o bem-estar físico e mental, devido às suas propriedades biológicas (Ranneh *et al.*, 2021).

Mel é um composto naturalmente adocicado, rico em bioativos de alto valor nutricional, produzido pelas abelhas, principalmente da espécie *Apis mellifera*, a partir do néctar das flores coletadas nas proximidades da colmeia (Viteri *et al.*, 2021). Esta substância comestível apresenta diversos constituintes como compostos fenólicos e voláteis, flavonoides, aminoácidos, açúcares e metilglioxal, vitaminas, lipídios, minerais, ácidos orgânicos (Valverde *et al.*, 2022). Além disso, os méis possuem um complexo de enzimas, incluindo a glicose oxidase, produtoras de peróxido, que são responsáveis pela atividade antimicrobiana (Romário-Silva, 2022).

O mel pode ser considerado um mel floral, quando as abelhas coletam néctar das flores, ou mel de melato, quando as abelhas coletam melato extraído do floema das plantas por determinados insetos parasitas. Os estudos com méis de melato são escassos e devem ser incentivados (Ng *et al.*, 2020). O mel não peroxidativo mais conhecido é o mel neozelandês de Manuka. Ele recebeu essa designação porque, mesmo após a inativação dos compostos peroxidativos, continua apresentando significativa atividade antimicrobiana. A produção de peróxido de hidrogênio (H_2O_2) nesse tipo de mel é relativamente baixa. No entanto, sua potente ação antimicrobiana permanece mesmo após a neutralização dos peróxidos pela enzima catalase. Por esse motivo, foi criado o termo "atividade não peróxido" (ANP) para classificar

esse tipo de mel, sendo que diferentes amostras de mel de Manuka são avaliadas com base na unidade ANP (Carter *et al.*, 2016; Adam *et al.*, 2008; Mavric *et al.*, 2008).

Embora alguns tipos de mel apresentem maior potência antimicrobiana do que outros, todos compartilham uma substância antibacteriana comum: o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) com exceção do mel de Manuka. Inicialmente, acreditava-se que o H_2O_2 fosse produzido predominantemente pela enzima glicose oxidase, que converte a glicose em ácido glucônico em ambiente aeróbico, especialmente em mel diluído (White *et al.*, 1963). Contudo, estudos mais recentes indicam que o H_2O_2 também pode ser gerado por vias não enzimáticas. Além disso, não há uma relação direta entre a quantidade de glicose oxidase e os níveis de H_2O_2 presentes. Foi ainda observada uma semelhança entre os valores de concentração inibitória mínima (CIM) de méis diluídos, tratados ou não com proteinase-K (uma protease). Esses dados indicam que a atividade antimicrobiana atribuída ao peróxido de hidrogênio, ao complexo enzimático e à defensina-1 é, na prática, pouco significativa.

Atividades antimicrobianas e anti-biofilmes presentes no mel, o tornam um importante recurso natural no controle da microbiota oral e doenças biofilmes dependentes (Romário-Silva, 2022). Os seus efeitos estão relacionados à presença de peptídeos como a melitina e os metabólitos de baixo peso molecular encontrados no veneno das abelhas (Isidorov *et al.*, 2023). A atividade antimicrobiana é desempenhada por meio da presença de metilglioxal (mel de Manuka) e defensina-1 de abelha (Khataybeh *et al.*, 2023), alta osmolaridade e a presença de lisozima (Jia *et al.*, 2020), incluindo propriedades que possam ser usufruídas para o tratamento de infecções nosocomiais.

Infecções nosocomiais são infecções adquiridas pelo paciente durante ou após a sua internação hospitalar (Baptista *et al.*, 2020) e representam um grave problema de saúde pública devido aos elevados índices de mortalidade (Aiesh *et al.*, 2023) e consequências clínicas que apresentam para os pacientes infectados ou seus acompanhantes, assim como pelo elevado consumo de recursos de saúde associados a esses casos (Wang *et al.*, 2023). Estima-se que mais de 45 mil brasileiros morrem anualmente em decorrência das infecções hospitalares e há evidências de que esse número pode chegar até 100 mil por ano (Iras, 2023).

Múltiplos fatores podem estar relacionados à ocorrência dessas infecções, incluindo o uso de dispositivos médicos invasivos, bem como alterações imunológicas e na microbiota induzida por medicamento, sobretudo em casos mais graves. As infecções em unidades de terapias intensiva (UTI) estão associadas a colonização e disseminação de microrganismos multirresistentes (Mendonça *et al.*, 2023) como fungos, vírus, parasitas e bactérias (OPAS,

2020) e afetam cerca de 8,4% dos pacientes que estão em tratamento em um período superior a 48 horas (Stübner, 2021).

Dentre os microrganismos encontrados, as espécies comumente isoladas de pacientes em ambientes de assistência à saúde incluem *Staphylococcus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* (Raofi *et al.*, 2023). Devido à alta prevalência, morbidade e mortalidade dessas infecções, bem como os índices expressivos de resistência microbiana, tornam-se urgente a busca por métodos alternativos e eficazes contra esses patógenos (Montero; Villar, 2022). Essa disseminação intensa de microrganismos patogênicos em hospitais, principalmente de bactérias produtoras de carbapenase, é um desafio devido à falta de controle efetivo por meio de barreiras físicas (Kearney *et al.*, 2021).

A dispersão bacteriana é ocasionada pela contaminação cruzada de superfícies contaminadas próximas aos pacientes, como mesas de cabeceira e estetoscópio, além de áreas distantes como bancada de enfermagem e dispensador de sabão (Kuczewski *et al.*, 2022). Os riscos de infecções por microrganismos gram-negativos multirresistentes estão relacionados aos dispositivos e procedimentos invasivos, imunossupressão induzida, comorbidade, fragilidade e aumento da idade (Blot *et al.*, 2022).

Entre os principais patógenos encontrados em ambientes hospitalares, destaca-se a *Klebsiella pneumoniae*, bactéria gram-negativa e incorporadora de biofilme (Júnior; Franco, 2020), responsável por infecções como pneumonias e complicações do trato urinário (Swedrzyńska *et al.*, 2021). Alta prevalência é atribuída à resistência bacteriana, assim como a hipervirulência aos carbapenêmicos (Swedrzyńska *et al.*, 2021). Além disso, são frequentemente encontradas em dispositivos médicos, como tubos endotraqueais e cateteres. No entanto, em superfícies corporais apresentam riscos maiores de formação e proliferação (Júnior; Franco, 2020).

Outro patógeno relevante, é o *Staphylococcus aureus*, agente infeccioso associado a altas taxas de mortalidade e morbidade no mundo e causador de uma vasta diversidade de doenças, desde infecções de pele relativamente graves a pneumonia fatal e sepse. O tratamento dessas infecções é desafiador, em razão da inexistência de vacinas funcionais e antibióticos eficazes (Cheung *et al.*, 2021). Assim, os méis e seus componentes podem ser uma alternativa, uma vez que possui maior atividade fenólica e antioxidante contra *S. aureus*, fortalecendo assim possíveis efeitos antimicrobianos no corpo humano após o processo de digestão (Alevia *et al.*, 2021), porém escassamente estudada na região da Caatinga Paraibana.

Os isolados de *Pseudomonas aeruginosa* apresentam cerca de 46,7% de resistência aos fármacos (Yumi; Koo, 2022) e desencadeiam infecções agudas e crônicas que comprometem o

sistema imunológico do hospedeiro (Thi *et al.*, 2020). Diante da crescente resistência microbiológica, a busca por novas drogas eficazes torna-se essencial, pois a falta de novas formulações pode levar a ineficácia dos antibióticos contra os patógenos letais nas próximas décadas (Bharadwaj *et al.*, 2022). Nesse contexto, o mel ressurge como um agente antimicrobiano promissor, devido ao seu sabor adocicado e atrativo, baixo risco de efeitos colaterais, economicamente viável e de fácil obtenção (Maia; Schwartz, 2024).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Analisar o potencial de aplicação de méis da Caatinga paraibana para prevenção e tratamento adjuvante de infecções nosocomiais.

2.2 Objetivos específicos

- Descrever as evidências e buscar evidências sobre o uso de mel para prevenção e/ou tratamento de infecções;
- Determinar atividade antimicrobiana de méis da Caatinga paraibana, por meio da determinação das concentrações inibitórias mínimas (CIM) e concentrações bactericidas mínimas (CBM) contra microrganismos relacionados às infecções nosocomiais;
- Analisar a atividade antibiofilme do mel mais promissor contra biofilmes pré-formados de bactérias relacionadas a infecções nosocomiais.

3 METODOLOGIA

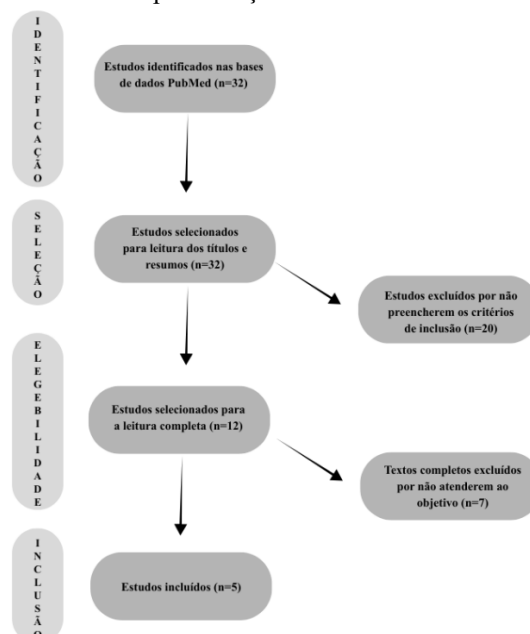
3.1 Delineamento do Estudo

A presente dissertação está subdividida em dois artigos científicos, conforme a estrutura adotada pela instituição. O artigo 1, intitulado “Atividade antimicrobiana do mel contra microrganismos causadores de infecções nosocomiais: uma visão geral”, trata-se de uma revisão de literatura para descrever as evidências e buscar evidências sobre o uso de mel para prevenção e/ou tratamento de infecções, fornecendo um suporte para a realização da fase experimental. Já o artigo 2, intitulado “Atividade antimicrobiana e antibiofilme de um mel da caatinga paraibana contra microrganismos nosocomiais”, que aborda um estudo experimental *in vitro*, com observação direta em laboratório (Markoni, Lakatos, 2011).

3.1.1 Método de Busca do Artigo de Revisão

Para a construção do Artigo 1, foi realizada uma revisão integrativa da literatura, através de uma busca sistematizada na base de dados eletrônica PubMed, utilizando descritores controlados nos idiomas inglês e português, previamente selecionados no DeCS (Descritores em Ciências da Saúde) e MeSH (Medical Subject Headings), combinados com os operadores booleanos AND e OR. Os principais descritores utilizados foram: “*Anti-Infective Agents*” AND “*honey*”. Não foi aplicada limitação temporal, de modo a garantir a inclusão do maior número possível de estudos relevantes sobre o tema.

Figura 1. Fluxograma das etapas desenvolvidas para seleção dos estudos incluídos nessa revisão.



Fonte: Elaborada pela autora, 2025.

3.2 Local de realização da pesquisa

A pesquisa foi realizada no Laboratório de Análises e Diagnóstico (LAD), situado no Departamento de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba.

3.3 Obtenção e análise de amostras de mel

Doze amostras de méis de *Appis melífera*, produzidos na região da Caatinga Paraibana, foram adquiridas por meio de doações dos apicultores da região. Esta pesquisa está em processo de cadastramento na plataforma do Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado (SISGEN).

3.4 Preparação das amostras

Para atingir as concentrações desejadas, os méis foram diluídos em diferentes concentrações percentuais (peso/volume) em meio de cultura e esterilizados por filtração, utilizando filtros de seringa de 0,22 μm (Romário-Silva *et al.*, 2022).

3.5 Susceptibilidade microbiana

Nesta análise, foram utilizados os seguintes microrganismos: *Staphylococcus aureus* ATCC 23235, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ATCC 43300, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 25955, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Escherichia coli* ATCC 25922. O inóculo bacteriano foi padronizado espectrofotometricamente para uma concentração final de 5×10^5 células. O mel foi diluído em caldo BHI para se obter concentrações variando de 60% a 5% (p/v) nos poços (Romário-Silva, 2022). A atividade antimicrobiana foi avaliada por meio da técnica de microdiluição em placas de 96 poços contendo caldo BHI, seguindo as diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2012), para determinação da concentração inibitória mínima (CIM). A concentração bactericida mínima (CBM) foi determinada por meio da semeadura de alíquotas dos poços correspondentes à CIM em ágar BHI. Os resultados foram analisados visualmente. Cada experimento foi realizado em triplicata e repetido de forma independente três vezes.

3.6 Análise da atividade antibiofilme

Induzimos a formação de biofilmes de *Staphylococcus aureus* em placas de 96 poços. O inóculo consistiu em 100 μL de aproximadamente 8×10^{11} células, padronizadas por densidade óptica a 625 nm, e foi adicionado a cada poço contendo caldo Tryptic Soy Broth (TSB) suplementado com 1% de glicose. As placas foram incubadas a 37 °C por 48 horas, com

substituição do meio de cultura após 24 horas de incubação. Ao final de 48 horas, o meio antigo foi descartado e um novo meio foi adicionado contendo mel nas concentrações equivalentes à concentração inibitória mínima (CIM), 2×CIM, 4×CIM e 10×CIM. O controle positivo foi realizado com clorexidina a 0,12%, enquanto o controle negativo consistiu em caldo TSB sem glicose. Após 24 horas de tratamento, o conteúdo dos poços foi removido, diluído em solução salina estéril e semeado em BHI ágar para posterior contagem de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL).

3.7. Análise Estatística

Os dados da atividade antibiofilme do artigo 2 foram avaliados quanto à normalidade e foram submetidos à análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida pelo teste post hoc de Tukey. O nível de significância foi estabelecido em 5% para determinar a significância estatística.

4 RESULTADOS

Os resultados deste trabalho serão apresentados na forma de artigos científicos, dispostos a seguir.

4.1 Artigo 1

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO MEL CONTRA MICRORGANISMOS CAUSADORES DE INFECÇÕES NOSOCOMIAIS: UMA VISÃO GERAL

ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF HONEY AGAINST MICROORGANISMS CAUSING NOSOCOMIAL INFECTIONS: AN OVERVIEW

Vitória Marina Abrantes Batista¹, Camila Vital de Araújo², Matheus Campos de Melo², Edja Maria Melo de Brito Costa¹, Diego Romário-Silva¹

¹Programa de Pós-Graduação – Universidade Estadual da Paraíba, Campina-Grande, Paraíba, Brasil

²Departamento de Odontologia – Universidade Estadual da Paraíba, Campina-Grande, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente

Vitória Marina Abrantes Batista

Universidade Estadual da Paraíba

Departamento de Odontologia – Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Rua Baraúnas, 351, Bairro Universitário – Campina Grande – PB- Brasil

CEP: 58429-500 Fone: +55 83 3315-3471

e-mail: vitoriamarinaab@gmail.com

RESUMO

O mel, produto natural das abelhas, é reconhecido por seu valor nutricional e propriedades funcionais que modulam processos biológicos e auxiliam na prevenção de doenças. Esta revisão aborda o estado atual das pesquisas sobre a atividade antimicrobiana do mel contra microrganismos nosocomiais, destacando sua eficácia *in vitro* contra patógenos multirresistentes, sobretudo na inibição de biofilmes. Apesar do potencial terapêutico, há escassez de estudos clínicos e padronização em formulações, o que limita sua aplicação prática na medicina hospitalar. A variabilidade na composição do mel, relacionada a fatores geográficos e botânicos, e a falta de dados sobre segurança e dosagens ideais, são desafios que precisam ser superados. Conclui-se que pesquisas futuras devem focar em estudos clínicos controlados, definição de protocolos, e avaliação do uso do mel em combinação com outros agentes antimicrobianos, para consolidar seu papel como alternativa ou complemento no tratamento de infecções hospitalares.

Palavras-chave: Mel. Agente Antimicrobiano. Infecções Nosocomiais.

ABSTRACT

Honey, a natural product of bees, is recognized for its nutritional value and functional properties that modulate biological processes and aid in disease prevention. This review addresses the current state of research on the antimicrobial activity of honey against nosocomial microorganisms, highlighting its *in vitro* efficacy against multidrug-resistant pathogens, especially in inhibiting biofilms. Despite its therapeutic potential, there is a lack of clinical studies and standardization of formulations, which limits its practical application in hospital medicine. The variability in honey composition, related to geographical and botanical factors, and the lack of data on safety and ideal dosages, are challenges that need to be overcome. It is concluded that future research should focus on controlled clinical studies, definition of protocols, and evaluation of the use of honey in combination with other antimicrobial agents, to consolidate its role as an alternative or complement in the treatment of hospital infections.

Keywords: Honey. Antimicrobial Agent. Nosocomial Infections.

1 Introdução

O mel é uma substância doce natural produzida pelas abelhas, principalmente a espécie *Apis mellifera*, a partir do néctar ou de exsudatos vegetais (European Commission Directive 2002). A composição desse alimento inclui fenólicos, água, enzimas, proteínas, carboidratos, aminoácidos, vitaminas e diversos outros nutrientes (Margãoan *et al.*, 2021). A composição química do mel varia conforme a flora local visitada pela abelha, índices pluviométricos e sazonalidade (Escuredo, 2019). Desde a antiguidade, o homem utiliza o mel não apenas como fonte nutricional, mas como recursos terapêuticos para o tratamento de diversas doenças, devido às suas propriedades biológicas, como atividade antimicrobiana, antioxidante, anti-inflamatória, desodorizante e de debridamento (Khataybeh *et al.*, 2023).

Nesse contexto, o mel é considerado um alimento funcional, que além de desempenhar uma função nutricional funciona como fonte de bem-estar físico e mental, propiciando saúde. Alimentos funcionais desempenham um importante papel na nutrição humana, tendo um papel na redução do risco de diversas doenças (Palma-Morales, 2023). Durante muitos anos, o mel foi utilizado topicamente no tratamento de feridas. Recentemente, esse uso tem sido redescoberto, com novas aplicações sendo adotadas em nível hospitalar (Barbosa, 2024; Schaap, 2025).

Os diversos componentes presentes no mel podem atuar de forma sinérgica, exercendo ação antimicrobiana, especialmente pelo sinergismo entre seus constituintes químicos, como o peróxido de hidrogênio produzido pelo complexo enzimático do mel e os compostos fenólicos derivados do metabolismo secundário das plantas (Romário-Silva, 2022). Outros constituintes com atividade antimicrobiana também podem estar presentes, incluindo metilglioxal e defensina-1 de abelha (Romário-Silva, 2022; Poulsen-Silva *et al.*, 2023). O metilglioxal é um composto orgânico reativo característico de uma variedade específica de mel, o mel de Manuka, produzido na Nova Zelândia e atualmente classificado como mel de grau médico, sendo utilizado como parâmetro de referência para avaliar a atividade antimicrobiana de outros méis (Wang, 2024).

O mel de Manuka é classificado como um mel não peróxido, pois sua atividade antimicrobiana é atribuída ao metilglioxal (Wang, 2024). Por outro lado, a maioria dos méis exerce atividade antimicrobiana por meio da ação da enzima glicose oxidase, que catalisa a oxidação da glicose presente no mel. Nesse processo, a glicose é convertida em ácido glucônico, enquanto o oxigênio molecular é reduzido, formando peróxido de hidrogênio, um potente agente antimicrobiano (Brudzynski, 2020).

Apesar do amplo arsenal antibacteriano disponível para o tratamento de infecções, a resistência microbiana continua sendo um desafio atual e é considerada um grave problema de saúde pública (Salam, 2023). Nesse contexto, a busca por novos antimicrobianos tem sido estimulada, e os produtos naturais são considerados fontes promissoras de compostos bioativos candidatos a novos fármacos (Newmann; Cragg, 2020). O mel ressurgiu como uma alternativa no combate a infecções microbianas e na cicatrização de feridas, atuando na inibição e controle do crescimento de bactérias gram-positivas, gram-negativas, cepas resistentes a antibióticos e biofilmes (Mieles *et al.*, 2022).

Dessa forma, o objetivo desta revisão é analisar as evidências científicas disponíveis sobre a atividade antimicrobiana do mel, reunindo dados sobre seu espectro e mecanismos de ação, eficácia e aplicabilidade clínica, a fim de contribuir para a compreensão de suas potencialidades e limitações no combate às infecções.

2 Atividade antimicrobiana de mel contra microrganismos nosocomiais

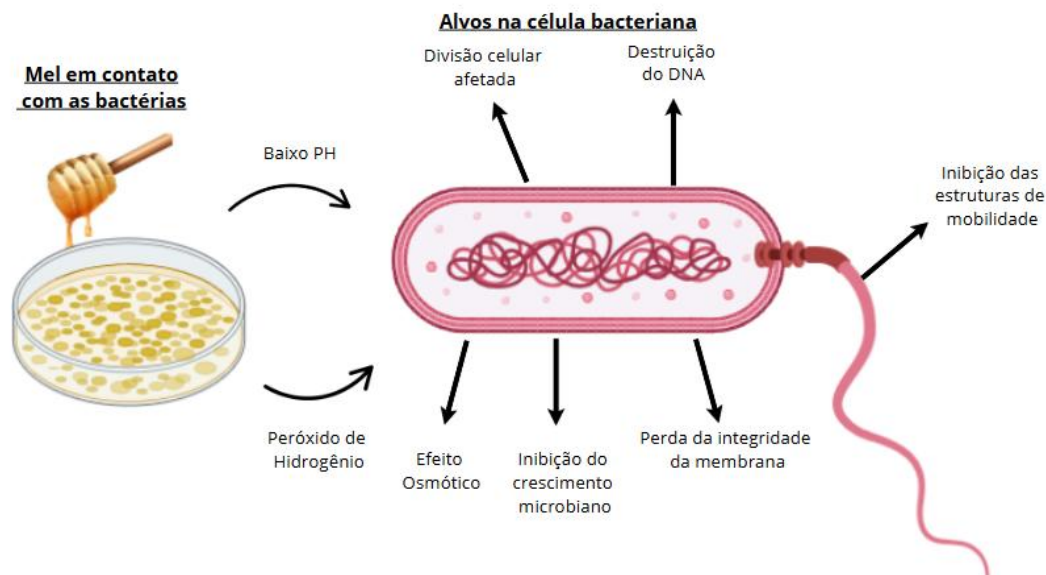
Desde o início da civilização, o mel ocupa uma posição de destaque, tanto pelo sabor adocicado quanto por seu uso no tratamento de doenças. Pesquisas recentes o classificam como um alimento funcional (Berenbaum, 2020; Zulkifli, 2024), devido à variedade de constituintes bioquímicos presentes nos diferentes tipos de méis. Seu uso na cicatrização de feridas, no controle do diabetes, como agente anti-inflamatório e pelo potencial antimicrobiano está relacionado à sua composição complexa, rica em compostos fenólicos, ácidos orgânicos, peróxido de hidrogênio, metilglioxal e vitaminas (Nikhat; Fazil, 2022).

Com o avanço da resistência microbiana aos antibióticos, a comunidade científica tem direcionado esforços para investigar as atividades antimicrobianas do mel (Khataybeh *et al.*, 2023). O potencial desse produto natural como agente terapêutico tem oferecido perspectivas inovadoras frente à crescente resistência observada em patógenos nosocomiais. Nos Estados Unidos, infecções pós-operatórias representam cerca de 20% de todas as infecções hospitalares, e aproximadamente 65% das bactérias colonizadoras de feridas são resistentes a medicamentos, o que agrava o estado de saúde de pacientes internados (Hewett *et al.*, 2022).

Em relação ao mecanismo de ação do mel sobre as células bacterianas, relata-se que sua atividade antimicrobiana ocorre principalmente pela liberação e ação do peróxido de hidrogênio (Zhang *et al.*, 2021). O peróxido de hidrogênio atua causando estresse oxidativo nas células microbianas, danificando componentes essenciais como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, o que compromete a integridade da membrana celular e leva à morte bacteriana (Finnegan,

2010). A Figura 1 resume os principais componentes do mel com ação antimicrobiana e alvos terapêuticos na bactéria.

Figura 1. Mecanismo de ação do mel sobre microrganismos.



Um ensaio *in vitro* demonstrou que as propriedades do mel são influenciadas por fatores sazonais, pois sua composição química varia conforme a época do ano. A atividade antimicrobiana dos produtos apícolas foi avaliada pelos métodos de difusão em ágar e em disco, visando selecionar bactérias multirresistentes. Os dados mostraram que o extrato de mel da primavera apresentou forte atividade contra *Streptococcus pneumoniae* ATCC 6305, *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) MRSA ATCC 95047 e uma cepa clínica de *S. aureus* (Obeidat *et al.*, 2024). Os resultados indicaram que bactérias gram-positivas são mais suscetíveis aos produtos apícolas do que as gram-negativas. Essa diferença pode ser atribuída a fatores estruturais, como a composição da parede celular e da membrana, além da alta acidez, enzimas e compostos fenólicos presentes no mel.

Um estudo recente avaliou o efeito antibacteriano e antibiofilme de cinco tipos de mel unifloral húngaros contra bactérias isoladas de infecções crônicas em feridas, incluindo *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis* (*S. epidermidis*) e *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Balázs *et al.*, 2023). A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada pelo método de macrodiluição em caldo, e a capacidade de degradar biofilmes foi avaliada pelo ensaio de cristal violeta. Os méis de castanheiro e tília apresentaram a maior atividade antibacteriana, com os menores valores de CIM, maior inibição de biofilme e maior capacidade de desorganizar a membrana bacteriana, especialmente contra *S. epidermidis*. A degradação da membrana ocorreu cerca de 40 minutos após o tratamento com soluções de mel

a partir de 40% de concentração. Além disso, todos os méis exibiram atividade anti-quorum sensing (QS), com maior efeito observado no mel de castanheiro. Os resultados indicam que o efeito antibacteriano do mel varia conforme a fonte floral e a espécie bacteriana, sendo as atividades antibacteriana, antibiofilme e anti-QS importantes mecanismos que justificam o uso do mel no tratamento de feridas crônicas.

Um outro estudo comparou a atividade antimicrobiana de amostras de mel e própolis coletadas em diferentes regiões do condado de Alba, na Romênia, avaliando sua eficácia contra 12 espécies bacterianas e 7 cepas fúngicas (Vică *et al.*, 2023). Entre as bactérias, as cepas de *Staphylococcus* foram as mais sensíveis ao mel, seguidas por *Pseudomonas fluorescens*. Por outro lado, as cepas de *Pseudomonas* e *Listeria monocytogenes* mostraram maior sensibilidade à própolis. Quanto aos fungos, *Fusarium oxysporum* foi a espécie mais suscetível tanto ao mel quanto à própolis, seguida por *Penicillium chrysogenum* no caso do mel e pelas cepas de *Aspergillus* no caso da própolis. Os resultados indicam que os produtos apícolas são fontes ricas em compostos bioativos com forte atividade antimicrobiana, evidenciando seu potencial para o desenvolvimento de novos produtos fitofarmacêuticos.

Um estudo *in vitro* avaliou a atividade antimicrobiana de compostos fenólicos do mel contra a bactéria *Escherichia coli* ATCC 25922, focando também nos efeitos das concentrações subinibitórias desses compostos (Kassym *et al.*, 2024). Foram testados o ácido 3-fenilático (PLA), ácido p-cumárico (PCA) e a phloretina. Os resultados indicaram que o PLA apresentou a maior eficiência antimicrobiana, seguido pelo PCA, enquanto a phloretina em baixas concentrações (2 mg/mL) favoreceu o crescimento bacteriano. Ensaio de difusão em ágar não revelaram atividade antibacteriana clara dos compostos isolados. Ademais, foi observado um efeito sinérgico da concentração subinibitória de PCA quando combinada com penicilina-estreptomicina, aumentando a suscetibilidade da *E. coli* ao antibiótico. Esses achados sugerem o potencial dos compostos fenólicos do mel para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos no tratamento de infecções cutâneas e feridas.

Diversos estudos têm demonstrado a ação antimicrobiana de diferentes variedades de méis contra microrganismos causadores de infecções nosocomiais. No entanto, é fundamental considerar as variações metodológicas entre os ensaios, que podem impactar significativamente os resultados. Métodos de diluição, especialmente em caldo, são os mais indicados para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM), uma vez que componentes bioativos como a defensina-1 e a glicose oxidase podem não se difundir adequadamente no ágar, comprometendo a acurácia dos testes (Szweda, 2017; Romário-Silva, 2022). Por isso, as diretrizes mais utilizadas em testes de suscetibilidade antimicrobiana são as estabelecidas pelo

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) e pelo European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST). Além das variações metodológicas, a sazonalidade também influencia significativamente a atividade antimicrobiana do mel. Mudanças na flora visitada pelas abelhas, nas condições climáticas e na atividade metabólica das colmeias afetam a concentração de compostos bioativos. Estudos indicam que méis coletados em estações com maior diversidade floral, como a primavera, apresentam maior teor de substâncias antimicrobianas (Obeidat *et al.*, 2024).

A coloração do mel tem sido associada ao seu potencial de atividade biológica. Méis mais escuros tendem a apresentar maior eficácia antimicrobiana e atividade antioxidante, atribuídas à maior concentração de compostos fenólicos e pigmentos naturais bioativos (Zhang *et al.*, 2021). Entre os fatores que influenciam essas propriedades, destaca-se a origem botânica. Enquanto méis florais são produzidos a partir do néctar das flores, o melato (ou mel de melada) é produzido a partir de exsudatos açucarados de plantas ou secreções de insetos sugadores, resultando em méis geralmente mais escuros e ricos em minerais e compostos bioativos (Grabek-Lejko, 2024). Dessa forma, ao avaliar a atividade antimicrobiana do mel, é essencial considerar sua origem floral ou de melato, a sazonalidade, as características físico-químicas como a coloração e, ainda, a padronização metodológica e a reprodutibilidade dos ensaios.

3 Revisões sistemáticas sobre o uso clínico de mel para o tratamento de infecções

Para avaliar a evolução do interesse científico sobre a atividade antimicrobiana do mel no tratamento de infecções nosocomiais, foi realizada uma busca na base de dados PubMed. O gráfico abaixo apresenta a distribuição anual das publicações encontradas, evidenciando a crescente atenção de pesquisas relacionadas a atividade antimicrobiana de mel. Entretanto, é possível observar que a grande maioria das pesquisas realizadas são ensaios *in vitro* ou revisões de escopo. A literatura ainda é incipiente no que diz respeito a realização de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que padronizem métodos de uso, posologias, mecanismos de ação e efeitos gerais dos méis no tratamento de infecções.

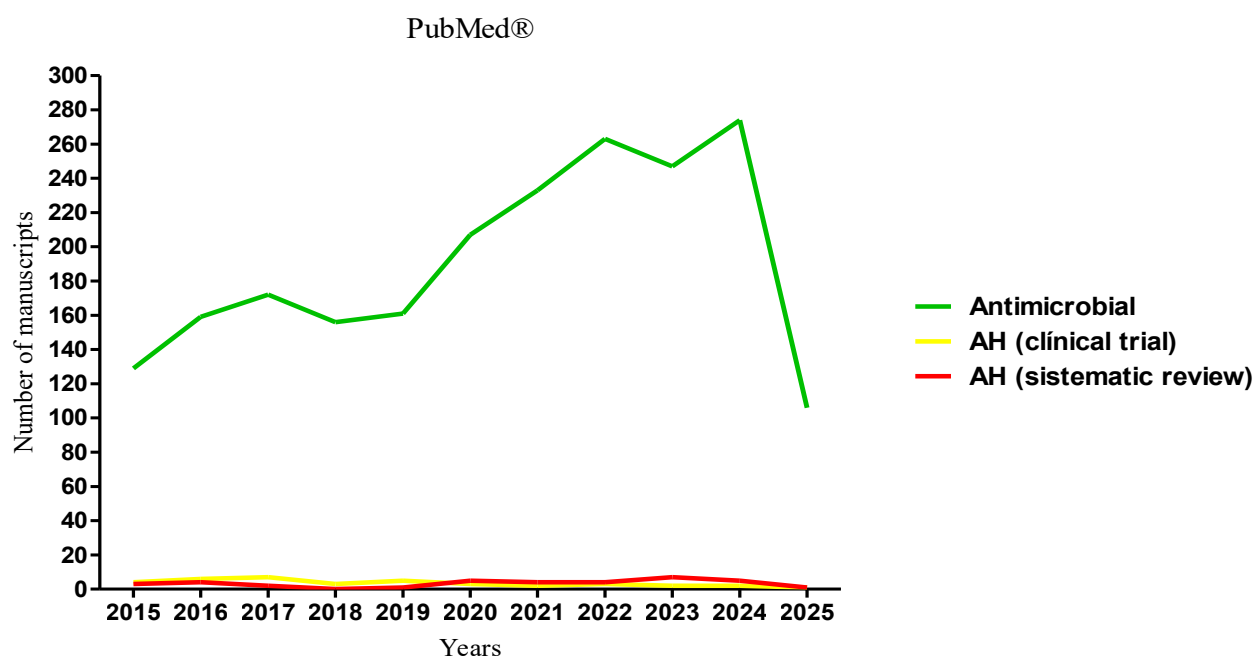


Figura 2. Distribuição anual de publicações relacionadas à atividade antimicrobiana do mel na base de dados PubMed (2015–2025). A linha verde representa o total de publicações sobre *atividade antimicrobiana* (Antimicrobial). As linhas amarela e vermelha indicam, respectivamente, publicações com foco em ensaios clínicos (*AH – clinical trial*) e revisões sistemáticas (*AH – systematic review*) envolvendo o uso de mel (*AH: Antimicrobial Honey*).

Apesar dos avanços na busca por terapias alternativas, a crescente resistência aos antimicrobianos reforça a necessidade de explorar evidências sobre o uso de produtos naturais. O mel tem demonstrado atividade antimicrobiana em numerosos ensaios *in vitro*; no entanto, sua aplicação clínica ainda é pouco consolidada. A Figura 1 ilustra a evolução do interesse científico sobre o tema na base PubMed, com destaque para a predominância de estudos laboratoriais e a escassez de ensaios clínicos e revisões sistemáticas. Para investigar a robustez das evidências disponíveis, realizamos uma busca direcionada por revisões sistemáticas com metanálise. Os estudos encontrados foram sumarizados na Tabela 2, com o objetivo de reunir os principais achados clínicos sobre o uso do mel como agente antimicrobiano no tratamento de infecções.

Tabela 1. Sumarização dos achados das revisões sistemáticas com meta-análise que avaliaram a atividade microbiana do mel

Título	Microrganismo relacionado	Resultados e Conclusões	Referências
Não aplicável			

Efetividade do mel para alívio sintomático em infecções do trato respiratório superior: uma revisão sistemática e meta-análise		O mel melhorou os sintomas de infecções do trato respiratório, frequência e gravidade da tosse	Abuelgasim <i>et al.</i> , 2021
Comparação de curativos tópicos à base de mel e iodopovidona para cicatrização de feridas: uma revisão sistemática e meta-análise	Não aplicável	Curativos à base de mel apresentaram resultados positivos significativos em comparação com os curativos à base de iodopovidona. Houve redução média a grande no tempo de cicatrização, menor tempo de internação hospitalar e melhores pontuações no escore de dor EVA	Zhang <i>et al.</i> , 2021
Efeitos potenciais da própolis e do mel na prevenção e tratamento da COVID-10: uma revisão sistemática de estudos <i>in silico</i> e clínicos	<i>SARS-CoV-2</i>	A própolis pode interagir com proteínas alvo do SARS-CoV-2 e interferir na entrada e replicação do RNA viral. Quando associado com o mel melhora os sintomas clínicos e diminuem o tempo de depuração viral quando usados como terapia complementar	Diloktho Rnsakul <i>et al.</i> , 2022
Efeito do mel e da própolis, em comparação com o aciclovir, contra lesões induzidas pelo vírus Herpes Simplex (HSV): uma revisão sistemática e meta-análise	Herpes simplex	A propriedade cicatrizante da própolis e do mel é superior à do aciclovir contra feridas induzidas pelo Herpes simplex	Rocha <i>et al.</i> , 2022

Também foi observado efeitos analgésicos

Sinergia agridoce: explorando a atividade antibacteriana e antibiofilme do ácido acético e do vinagre combinados com os méis de grau médico	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	O ácido acético e alguns vinagres demonstrarem atividade antibiofilme sinérgica com o mel de manuka	Harrison <i>et al.</i> , 2023
---	---	---	-------------------------------

Fonte: elaborado pelos autores (2025).

Explorando a eficácia do mel no manejo de sintomas de infecções do trato respiratório, um dos ensaios focou na análise do mel na redução dos sintomas, frequência e gravidade da tosse. Abuelgasim *et al.* (2021) observaram que o mel foi mais eficaz que os cuidados habituais na melhora dos sintomas de infecções do trato respiratório superior. Esses achados indicam que o mel pode ser uma alternativa viável e acessível para o manejo sintomático, em consonância com diretrizes pediátricas que já recomendam seu uso para tosse aguda em crianças (Cohen *et al.*, 2012). Embora uma dose de 10 g tenha reduzido a frequência da tosse em curto prazo, são necessários mais estudos com maior duração e diferentes dosagens.

O artigo aponta benefícios na tosse, com redução de um a dois dias na duração dos sintomas em comparação ao placebo. Apesar dos efeitos positivos relatados, não são explicados os mecanismos pelos quais o mel atua nem quais microrganismos estariam relacionados à doença. O mel é conhecido por suas propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e de desbridamento de feridas (Khataybeh *et al.*, 2023), mas os autores não esclarecem quais mecanismos estariam envolvidos. Outro ponto importante é que não se menciona se a redução dos sintomas está relacionada à morte microbiana ou à origem da doença. Seria interessante realizar estudos microbiológicos para identificar os microrganismos associados à doença e compreender se houve redução da carga microbiana, considerando que a tosse pode estar relacionada à presença de patógenos ou a um efeito anti-inflamatório e alívio da irritação local.

As infecções do trato respiratório estão entre as principais doenças infecciosas que acometem humanos. Estima-se que causem 2,74 milhões de mortes anuais no mundo, com maior incidência em homens entre 40 e 59 anos. Nos pacientes hospitalizados, os microrganismos mais prevalentes são bactérias gram-negativas, como *Klebsiella pneumoniae*

(10,9%) e *Pseudomonas aeruginosa* (14,2%), seguidas pela gram-positiva *Staphylococcus aureus* (15,2%) (Santella *et al.*, 2021).

Embora as evidências clínicas sejam escassas, demonstram que mel e própolis podem melhorar os sintomas da Covid-19 e reduzir o tempo de depuração viral. Uma possível explicação é que os produtos apícolas interagem com proteínas-alvo do SARS-CoV-2, incluindo a enzima conversora de angiotensina 2 e a RNA polimerase, interferindo na entrada viral e na replicação do RNA (Dilokthornsakul *et al.*, 2022). A potente atividade imunológica derivada do ácido ascórbico e o efeito antiviral estão relacionados aos compostos bioativos do mel, como metilglioxal, crisina, ácido cafeico, galangina e hesperidina (Al-Hatamleh *et al.*, 2020).

O mel tem sido apontado como indutor da cicatrização de feridas causadas pelo vírus herpes simples, promovendo recuperação mais rápida que o aciclovir, padrão-ouro no tratamento das lesões herpéticas. A análise de Rocha *et al.* (2022) sugere que o mel induz reepitelização completa após 8 dias de tratamento, reduzindo em um dia o tempo médio de cicatrização e aliviando a dor da lesão herpética da mesma forma que o aciclovir.

O processo de cicatrização de feridas é complexo e influenciado tanto por fatores fisiológicos quanto pela presença de microrganismos, que podem afetar o tempo de cicatrização e a integridade do tecido (Wilkinson; Hardman, 2020). Os principais patógenos no microambiente das lesões cutâneas são as bactérias causadoras de infecções hospitalares, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. A virulência está relacionada à adesão e invasão dos tecidos, além da formação de biofilmes e da interação entre microrganismos, conhecida como quorum sensing, que auxilia na evasão do sistema imunológico e aumenta a resistência aos tratamentos antimicrobianos (Uberoi *et al.*, 2024).

Além disso, estudos indicam que o mel pode modular a resposta inflamatória nas lesões herpéticas, eliminando espécies reativas de oxigênio produzidas por neutrófilos (Leong *et al.*, 2012). As feridas crônicas representam um desafio socioeconômico devido à sua alta prevalência, demanda por tratamentos prolongados, internações hospitalares e custos com curativos e terapias (Wilkinson; Hardman, 2020). Assim, o desenvolvimento de adesivos à base do produto apícola tem ganhado destaque na aceleração do reparo dérmico e epitelização, promoção da angiogênese e resposta imune, além da redução de infecções relacionadas à cicatrização por microrganismos patogênicos (Scepankova *et al.*, 2021).

A capacidade cicatrizante do mel pode ser explicada por diversos mecanismos e sua composição complexa, incluindo compostos com atividade antimicrobiana como flavonoides, ácidos fenólicos e orgânicos, enzimas e vitaminas (Tashkandi, 2021). Esses compostos inibem

a ação de citocinas pró-inflamatórias, como o fator de necrose tumoral- α , interleucina-1 β e interleucina-6, além de modular monócitos e macrófagos, dependendo do microambiente da ferida e do estado inflamatório do tecido (Majtan, 2014).

Nesse contexto, a aplicação de microagulhas contendo mel de Manuka tem se destacado no tratamento de feridas, potencializando a cicatrização e prevenindo infecções, especialmente contra *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (Frydman *et al.*, 2020). Os resultados indicam que tanto o método de preparo quanto a concentração do mel influenciam sua atividade antimicrobiana contra MRSA. No estudo de Frydman *et al.* (2020), preparações com 10% de mel eliminaram bactérias em concentrações mais baixas, e o método de aspiração demonstrou efeito bactericida mais eficaz. De modo geral, os achados sugerem que microagulhas contendo pelo menos 10% de mel de Manuka são suficientes para combater infecções bacterianas.

O perfil químico complexo do mel depende da região geográfica, estação, local de coleta do néctar, condições de armazenamento (Wang *et al.*, 2023) e da espécie da abelha (Ghramh *et al.*, 2023). Essas variáveis determinam a composição fenólica e bioativa, explicando a relação entre a cor do mel e suas propriedades biológicas. A origem botânica, por exemplo, influencia a capacidade de redução do biofilme e a atividade antimicrobiana, sendo que méis de tonalidade âmbar escuro apresentam maior concentração de compostos bioativos (García-Tenesaca *et al.*, 2017). Em ensaios *in vitro*, essa correlação foi evidenciada pelo alto teor de peróxido de hidrogênio e pela inibição da formação de biofilme de microrganismos nosocomiais, como *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*, em méis de abacate. Comparativamente, méis mais claros, como os de eucalipto e colza, demonstraram menor atividade antimicrobiana (García-Tenesaca *et al.*, 2017).

Apesar da atividade antimicrobiana contra microrganismos nosocomiais estar bem documentada em estudos *in vitro*, sua eficácia *in vivo* ainda precisa ser mais explorada, especialmente quanto ao impacto da formação de biofilme na cicatrização de feridas e regeneração tecidual. Nesse sentido, são recomendados estudos que avaliem a ação do mel sobre os processos inflamatórios e de reparo tecidual em condições fisiológicas mais complexas. Esse aspecto é particularmente relevante para pacientes hospitalizados, frequentemente acamados e debilitados, que apresentam maior suscetibilidade ao desenvolvimento de escaras e feridas complexas, representando uma janela aberta para infecções hospitalares graves e colonização por patógenos multirresistentes (Yilmaz; Aygin, 2020, Vieira *et al.*, 2024).

O mel tem sido historicamente utilizado no tratamento de feridas e infecções hospitalares associado ao ácido acético, em uma mistura conhecida como oxymel (Harrison *et al.*, 2023). Revisões sistemáticas indicam que o ácido acético apresenta atividade antimicrobiana em baixas concentrações contra *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. Quando combinado com mel de grau médico, como o mel de Manuka, a eficácia na inibição de biofilmes multirresistentes aumenta significativamente. Essa pesquisa abre novas perspectivas para o uso sinérgico do produto apícola com outras substâncias no combate a microrganismos multirresistentes, especialmente o vinagre de romã, cuja atividade antimicrobiana é considerada ideal.

O presente estudo trouxe importantes esclarecimentos sobre o uso do mel no tratamento de infecções microbianas, porém apresenta limitações, como o foco em efeitos de curto prazo e a escassez de estudos randomizados de grande porte que poderiam fornecer dados mais robustos. Nas diversas pesquisas sobre o mel como agente antimicrobiano, observa-se uma grande variedade de abordagens e descobertas que contribuem para o entendimento de um tratamento alternativo contra a resistência microbiana. Nesse sentido, é fundamental aprofundar as pesquisas, especialmente para esclarecer os mecanismos de ação do mel, definir posologias e indicações clínicas precisas, bem como realizar ensaios clínicos rigorosos com formulações à base de mel. Além disso, é essencial avaliar os efeitos a longo prazo, possíveis reações adversas e contraindicações, a fim de embasar recomendações clínicas seguras e eficazes, promovendo o uso responsável do mel no manejo de infecções microbianas.

4 Considerações finais

Evidências recentes apontam o mel como um alimento funcional com atividade antimicrobiana promissora, tradicionalmente usado no tratamento de infecções e feridas. No entanto, ainda há poucos estudos científicos sobre seu uso contra infecções hospitalares causadas por microrganismos multirresistentes. Faltam dados robustos sobre suas propriedades antibiofilme, indicações clínicas e eficácia comprovada em ensaios clínicos, além da ausência de protocolos padronizados. Apesar do potencial como terapia complementar e aliado no combate a infecções, sobretudo respiratórias, ainda não há consenso sobre sua aplicação clínica, especialmente quanto à dosagem e eficácia. Portanto, é essencial estimular pesquisas e o desenvolvimento de formulações terapêuticas, isoladas ou em combinação, baseadas nas propriedades antimicrobianas do mel.

Financiamento

Este trabalho foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - 88887.907959/2023-00.

Declaração Ética

Os autores declaram que se trata de um trabalho de revisão bibliográfica. Assim, não implica experimentação humana ou animal.

Declaração de Interesse Concorrente

Os autores declaram não ter conhecimento de nenhuma situação financeira concorrente, interesses ou relacionamentos pessoais que poderiam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

REFERÊNCIAS

- ABUELGASIM, H.; ALBURY, C.; LEE, J. Effectiveness of honey for symptomatic relief in upper respiratory tract infections: a systematic review and meta-analysis. **BMJ Evidence-based medicine**, v.26, n.2, p.57-64, 2021.
- AGBAGWA, O.E.; EKEKE, C.; ISRAEL, P.C. Antibacterial Efficacy and Healing Potential of Honey from Different Zones in Nigeria on Diabetic-Induced Wound Infection in Wistar Rats. **International Journal Microbiology**, v.21, p.5308435, 2022.
- AL-HATAMLEH, M. *et al.* Antiviral and immunomodulatory effects of phytochemicals from honey against covid-19: potential mechanisms of action and future directions. **Molecules**, v.25, n.21, p.1-23, 2020.
- BALÁZS, V. *et al.* Antibacterial and antibiofilm effect of unifloral honeys against bacteria isolated from chronic wound infections. **Microrganisms**, v.11, n.2, p.509, 2023.
- BERENBAUM, M.R.; CALLA, B. Honey as a functional food for *apis mellifera*. **Annual Review of Entomology**, v.7, n.66, p.185-208, 2020.
- BRUDZYNSKI, K. A current perspective on hydrogen peroxide production in honey. A review. **Food Chemistry**, v.1, n.332, p.127229, 2020.
- COHEN, H.A. *et al.* Effect of honey on nocturnal cough and sleep quality: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. **Pediatrics**, v.130, n.3, p.465-471, 2012.
- DILOKTHORNSAKUL, W. *et al.* Potential effects of propolis and honey in covid-19 prevention and treatment: a systematic review of in silico and clinical studies. **Journal of Integrative Medicine**, v.20, n.2, p.114-125, 2022.
- DOS SANTOS, A.C. *et al.* Phenolic composition and biological activities of stingless bee honey: an overview based on its aglycone and glycoside compounds. **Food Research International**, v.147, p.110553, 2021.

- ESCUREDO, O.; SEIJO, M.C. Honey: chemical composition, stability and authenticity. **Foods**, v.8, n.11, p.577, 2019.
- EUROPEAN COMMUNITY COUNCIL DIRECTIVE 2001/110/EC of 20 December 2001 Relating to Honey. Available online: <https://eur-lex.europa.eu/eli/dir/2001/110/oj/eng> (accessed on 5 December 2024).
- FERRAZ BARBOSA, B. *et al.* The use of honey for cicatrization and pain control of obstetric wounds: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Nutrients**, v.16, n.2, p.185, 2024.
- FINNEGAN, M. *et al.* Mode of action of hydrogen peroxide and other oxidizing agents: differences between liquid and gas forms. **Journal Antimicrob Chemother**, v.65, n.10, p.2108-21015, 2010.
- FRYDMAN, G.H. *et al.* Manuka honey microneedles for enhanced wound healing and the prevention and/or treatment of Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) surgical site infection. **Scientific Reports**, v.6, n.10, p.13229, 2020.
- GHRAMH, H.A. *et al.* Chemical characterization of honey and its effect (alone as well as with synthesized silver nanoparticles) on microbial pathogens' and human cancer cell lines' growth. **Nutrients**, v.15, n.3, p.684, 2023.
- GRABEK-LEJKO, D.; WOREK M. Honeydew honey as a reservoir of bacteria with antibacterial and probiotic properties. **Antibiotics**, v.13, n.9, p.855, 2024.
- HARRISON, F. *et al.* Sweet and sour synergy: exploring the antibacterial and antibiofilm activity of acetic acid and vinegar combined with medical-grade honeys. **Microbiology**, v.169, n.7, p.001351, 2023.
- HEWETT, S. *et al.* Both manuka and non-manuka honeys types inhibit antibiotic resistant wound-infecting bacteria. **Antibiotics**, v.11, n.8, p.1132, 2022.
- JAKTAJI, R.P.; GHALAMFARSA, F. Antibacterial activity of honeys and potential synergism of honeys with antibiotics and alkaloid extract of *Sophora alopecuroides* plant against antibiotic-resistant *Escherichia coli* mutant. **Iranian Journal of basic medical sciences**, v.24, n.5, p.623-628, 2021.
- KASSYM, L.; KUSSAINOVA, A.; SEMENOVA, Y.; MCLOONE, P. Antimicrobial effect of honey phenolic compounds against *e. coli*-an *in vitro* study. **Pharmaceuticals**, v.17, n.5, p.560, 2024.
- KHATAYBEH, B.; JARADAT, Z.; ABABNEH, Q. Anti-bacterial, anti-biofilm and anti-quorum sensing activities of honey: A review. **Journal of Ethnopharmacology**, v.317, p.116830, 2023.
- LEONG, A.G.; HERST, P.M.; HARPER, J.L. Indigenous New Zealand honeys exhibit multiple anti-inflammatory activities. **Innate Immunity**, v.18, n.3, p.459-466, 2012.
- LIU, Y.; TONG, Z.; SHI, J.; LI, R.; UPTON, M.; WANG, Z. Drug repurposing for next-generation combination therapies against multidrug-resistant bacteria. **Theranostics**, v., n.10, p.4910-4928, 2021.
- LUCA, L.; PAULIUC, D.; OROIAN, M. Honey microbiota, methods for determining the microbiological composition and the antimicrobial effect of honey – a review. **Food chemistry**, v.4, n.23, p.101524, 2024.
- MAJTAN, J. Honey: an immunomodulator in wound healing. **Wound Repair**, v.22, n.2, p.187-192, 2014.
- MARGÃOAN, R. *et al.* Monofloral Honeys as a Potential Source of Natural Antioxidants, Minerals and Medicine. **Antioxidants**, v. 10, n. 7, p.1023, 2021.
- MIELES, J.Y. *et al.* Honey: an advanced antimicrobial and wound healing biomaterial for tissue engineering applications. **Pharmaceutics**, v.14, n.8, p.1663, 2022.

- NG, W.J.; SIT, N.W.; OOI, P.A.; EE, K.Y.; LIM, TM. The antibacterial potential of honeydew honey produced by stingless bee (*heterotrigona itama*) against antibiotic resistant bacteria. **Antibiotics**, v.9, n.12, p.871, 2020.
- NEWMAN, D.J.; CRAGG, G.M. Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01.1981 to 09/2019. **Journal of Natural Products**, v.83, n.3, p.770-803, 2020.
- NIKHAT, S.; FAZIL, M. History, phytochemistry, experimental pharmacology and clinical uses of honey: A comprehensive review with reference to Unani medicine. **Journal of Ethnopharmacology**, v.10, n.282, p.114614, 2022.
- OBEIDAT, M.; HADDAD, M.A.; GHNAMAT, S.A. Antimicrobial activities of seasonally collected bee products: honey, propolis, royal jelly, venom, and mellitin. **Brazilian Journal of Biology**, v.84, 2024.
- PALMA-MORALES, M.; HUERTAS, J.R.; RODRÍGUEZ-PÉREZ, C. A Comprehensive Review of the Effect of Honey on Human Health. **Nutrients**, v.15, n.13, p.3056, 2023.
- POULSEN-SILVA, E. *et al.* Antimicrobial, Antioxidant, and Anti-Inflammatory Properties of Monofloral Honeys from Chile. **Antioxidants**, v.12, n.9, p.1785, 2023.
- ROCHA, M.P. *et al.* Effect of honey and propolis, compared to acyclovir, against Herpes Simplex Virus (HSV)- induced lesions: A systematic review and meta-analysis. **Journal of Ethnopharmacology**, v.287, p.114939, 2022.
- ROMÁRIO-SILVA, D. *et al.* Antimicrobial activity of honey against oral microorganisms: current reality, methodological challenges and solutions. **Microorganisms**, v.10, n.12, p.2325, 2022.
- SALAM, M.A. *et al.* Antimicrobial Resistance: A Growing Serious Threat for Global Public Health. **Healthcare**, v.11, n.13, p.1946, 2023.
- SANTELLA, B. *et al.* Lower Respiratory Tract Pathogens and Their Antimicrobial Susceptibility Pattern: A 5-Years Study. **Antibiotics**, v.10, n.7, p.851, 2021.
- SAQUIB, S.A. *et al.* Synergistic antibacterial activity of herbal extracts with antibiotics on bacteria responsible for periodontitis. **Journal of Infection in Developing Countries**, v.15, n.11, p.1685-1693, 2021.
- SCEPANKOVA, H. *et al.* Role of Honey in Advanced Wound Care. **Molecules**, v.26, n.16, p.4784, 2021.
- SCHAAP, I. S. *et al.* The efficacy of honey for the treatment of perineal wounds following vaginal birth: a narrative review. **Pharmaceuticals**, v.18, n.2, p.182, 2025.
- SINHA, S. *et al.* Benefits of manuka honey in the management of infectious diseases: recent advances and prospects. **Mini Reviews in Medicinal Chemistry**, v.23, n.20, p.1928-1941, 2023.
- SZWEDA P. Antimicrobial activity of honey. In: Toledo VAA, editor. *Honey Analysis* [Internet]. London: IntechOpen; 2017 [citado 27 maio 2025]. Disponível em: <https://www.intechopen.com/chapters/54003>
- TASHKANDI, H. Honey in wound healing: an updated review. **Open Life Sciences**, v.16, n.1, p.1091-1100, 2021.
- UBEROI, A.; MCCREADY-VANGI, A.; GRICE, E.A. The wound microbiota: microbial mechanisms of impaired wound healing and infection. **Nature Reviews Microbiology**, v.22, n.8, p.507-521, 2024.
- VICA, M.L. *et al.* Antimicrobial activity of honey and propolis from Alba county, Romania. **Antibiotics**, v.13, n.10, p.952, 2024.
- VIEIRA, A.S.S.; KRON-RODRIGUES, M.R.; CARVALHO, VF. Curativos a base de mel no tratamento de feridas de difícil cicatrização. **Revista Brasileira de Queimaduras**, v.23, n.3, p.128-138, 2024.

- WANG, H. *et al.* Composition, functional properties and safety of honey: a review. **Journal of the science of food and agriculture**, v.103, n.14, p.6767-6779, 2023.
- WANG, S.; QIU, Y.; ZHU, F. An updated review of functional ingredients of Manuka honey and their value-added innovations. **Food Chemistry**, v.15, n.440, p.138060, 2024.
- WANG, S.; QIU, Y.; ZHU, F. An updated review of functional ingredients of Manuka honey and their value-added innovations. **Food Chemistry**, v.14, n.440, p.138060, 2024.
- WILKINSON, H.N.; HARDMAN, M.J. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. **Open biology**, v.10, n.9, p.200223, 2020.
- Yilmaz AC, Aygin D. Honey dressing in wound treatment: a systematic review. **Complementary Therapies in Medicine**, v.51, p.102388, 2020.
- ZHANG, F. *et al.* Comparison of topical honey and povidone iodine-based dressings for wound healing: a systematic review and meta-analysis. **Journal of wound care**, v.1, n.30, p.28-36, 2021.
- ZULKIFLI, M.F. *et al.* Exploring honey's potential as a functional food for natural sleep aid. **Food Functional**, v.15, n.19, p.9678-9689, 2024.

4.2 Artigo 2

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E ANTIBIOFILME DE UM MEL DA CAATINGA PARAIBANA CONTRA MICRORGANISMOS NOSOCOMIAIS

Vitória Marina Abrantes Batista¹, Camila Vital de Araújo², Matheus Campos de Melo², Edja Maria Melo de Brito Costa¹, Diego Romário-Silva¹

¹Programa de Pós-Graduação – Universidade Estadual da Paraíba, Campina-Grande, Paraíba, Brasil

²Departamento de Odontologia – Universidade Estadual da Paraíba, Campina-Grande, Paraíba, Brasil

Autor Correspondente

Vitória Marina Abrantes Batista

Universidade Estadual da Paraíba

Departamento de Odontologia – Programa de Pós-Graduação em Odontologia

Rua Baraúnas, 351, Bairro Universitário – Campina Grande – PB- Brasil

CEP: 58429-500 Fone: +55 83 3315-3471

e-mail: vitoriamarinaab@gmail.com

Resumo

O objetivo deste estudo foi avaliar, *in vitro*, atividade antimicrobiana e antibiofilme de um mel da Caatinga Paraibana contra microrganismos nosocomiais. Doze amostras de méis da região da Caatinga (MC-1 a MC-12) foram georreferenciadas, esterilizadas pelo método de filtração e diluídos em diferentes concentrações (% - p/v). A atividade antimicrobiana foi avaliada pela microdiluição em caldo, contra *Staphylococcus aureus* ATCC 23235, *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 109246, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063, e *Escherichia coli* ATCC 25922. A atividade antibiofilme foi realizada para o mel com melhores resultados de CIM, em biofilme de *S. aureus* e *S. aureus* MRSA com tempo de formação de 48 h. Apenas MC-4 e MC-11 apresentaram atividade microbiana, com CIM variando entre 2,5% e 25%. Todas as concentrações de mel 4 testadas demonstraram ação no biofilme pré-formado, com redução da viabilidade a partir de 30% para *S. aureus* e de 20% para *S. aureus* MRSA, quando comparado com o controle sem tratamento ($p < 0,05$). Portanto, MC-

4 apresenta atividade antimicrobiana e antibiofilme contra microrganismos causadores de infecções hospitalares, especialmente nas cepas *S. aureus* e *S. aureus* MRSA. Portanto, os méis da Caatinga Paraibana apresentam atividade antimicrobiana e antibiofilme contra microrganismos causadores de infecções hospitalares, sendo a variedade MC-4 promissora para indicação a substituto do açúcar comum na dieta, a fim de controlar a densidade microbiana desses microrganismos não-orais na cavidade oral.

Palavras-chave: Mel. Microrganismos Nosocomiais. Atividade Antimicrobiana.

Abstract

The aim of this study was to evaluate, *in vitro*, the antimicrobial and antibiofilm activity of a honey from the Caatinga region of Paraíba against nosocomial microorganisms. Twelve samples of honey from the Caatinga region (MC-1 to MC-12) were georeferenced, sterilized by the filtration method and diluted in different concentrations (% - w/v). The antimicrobial activity was evaluated by broth microdilution against *Staphylococcus aureus* ATCC 23235, *Staphylococcus aureus* MRSA ATCC 43300, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 109246, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 70063, and *Escherichia coli* ATCC 25922. The antibiofilm activity was performed for the honey with the best MIC results, in biofilm of *S. aureus* and *S. aureus* MRSA with a formation time of 48 h. Only MC-4 and MC-11 showed microbial activity, with MIC ranging from 2.5% to 25%. All honey concentrations 4 tested demonstrated action on preformed biofilm, with a reduction in viability of 30% for *S. aureus* and 20% for *S. aureus* MRSA, when compared to the untreated control ($p < 0.05$). Therefore, MC-4 presents antimicrobial and antibiofilm activity against microorganisms that cause hospital infections, especially in the strains *S. aureus* and *S. aureus* MRSA. Therefore, honeys from the Caatinga Paraíba region present antimicrobial and antibiofilm activity against microorganisms that cause hospital infections, and the MC-4 variety is promising for use as a substitute for common sugar in the diet, in order to control the microbial density of these non-oral microorganisms in the oral cavity.

Keywords: Honey. Nosocomial Microorganisms. Antimicrobial Activity.

1.Introdução

Mel é um alimento natural produzido pelas abelhas, principalmente da espécie *Apis mellífera*, de alto valor nutricional e propriedades biológicas, como açúcares, enzimas, vitaminas, minerais e compostos fenólicos, de alto valor terapêutico (Royo *et al.*, 2022). Esse

alimento funcional poder ser fonte de moléculas bioativas essenciais no tratamento de infecções causadas por microrganismos resistentes à antimicrobianos (Hamadou *et al.*, 2022).

Desde o período paleolítico, vários registros de pinturas rupestres indicam o uso do mel silvestre no consumo humano. civilizações antigas, como os egípcios, já utilizavam o mel no tratamento de doenças e feridas infectadas, devido o seu conhecimento das propriedades antibacterianas (Head, 2008). A eficácia do mel tem sido atribuída à alta osmolaridade, teor de peróxido de hidrogênio, baixo pH e as concentrações de ácido fenólico e flavonóides (Almasaudi, 2021). Os constituintes do mel e a variação nas propriedades químicas e fitoquímicas desempenham papéis biológicos importantes nos seres humanos, uma vez que a origem floral e a diversidade do bioma, reflete na ampla bioatividade do produto.

A atividade antimicrobiana do mel, está principalmente ligada às biomoléculas, como enzimas. Essas enzimas se originam de abelhas, néctar das flores, onde a abelha coleta o pólen, e as secreções de insetos sugadores de plantas. A caracterização do mel está relacionada por reações enzimáticas, que dão origem ao peróxido de hidrogênio, através da atividade da glicose oxidase (Alaerjani *et al.*, 2022).

Com o aumento crescente e global da resistência antimicrobiana, os patógenos, conhecidos como ESKAPE - *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella Pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*, bactérias responsáveis por infecções graves, continuam evoluindo. Apesar dos esforços nas descobertas de novos antibióticos, ainda são necessárias estratégias terapêuticas e maior uso da biotecnologia para enfrentar os desafios. A dificuldade está nas características biológicas dos microrganismos, como métodos para adquirir determinantes de resistência e a disseminação de clones de alto risco (Miller; Arias, 2024).

Nesse sentido, o monitoramento das infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS), em especial nas unidades de terapia intensiva, torna-se uma ferramenta essencial para o controle da disseminação de microrganismos multirresistentes. Dados do Sistema de Vigilância Internacional de Controle de Infecções Hospitalares revelou que a taxa global de IRAS associadas a dispositivos foi de 10,07 por 1.000 pacientes por dia, afetando 7,28% dos indivíduos analisados (Rosenthal *et al.*, 2024).

Embora a atividade da apicultura seja atrativa no estado da Paraíba, devido à resistência a seca e ao crescimento econômico, o estado têm se limitado na exploração de recursos de alto valor. Tendo em vista que a falta de conhecimento técnico, que limita a produtividade e o rendimento dos apicultores da região, torna-se essencial adquirir conhecimento para promover o desenvolvimento econômico da apicultura na Paraíba (Anderley *et al.*, 2015).

Assim, este estudo avaliou, *in vitro*, a atividade antimicrobiana de um mel da Caatinga Paraibana contra microrganismos nosocomiais.

2 Materiais e Métodos

2.1 Obtenção, georreferenciamento e preparação de amostras

A amostra de mel, foi coletada e georreferenciadas na região da Caatinga Paraibana no município de Esperança (Latitude: -7.02688, Longitude: -35.85957° 1' 37" Sul, 35° 51' 34" Oeste). O período de coleta compreendeu de agosto a outubro de 2024. Para atingir as concentrações desejadas, o mel foi diluído em meio de cultura e filtrados utilizando filtros de seringa de 0,22 µm (Romário-Silva, 2022).

2.2 Susceptibilidade microbiana

Nesta análise, foram utilizados os seguintes microrganismos: *Staphylococcus aureus* ATCC 23235, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) ATCC 43300, *Klebsiella pneumoniae* ATCC 25955, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 e *Escherichia coli* ATCC 25922. O inóculo bacteriano foi padronizado espectrofotometricamente para uma concentração final de 5×10^5 células. O mel foi diluído em caldo BHI para se obter concentrações variando de 60% a 5% (p/v) nos poços (Romário-Silva, 2022). A atividade antimicrobiana foi avaliada por meio da técnica de microdiluição em placas de 96 poços contendo caldo BHI, seguindo as diretrizes do Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI, 2012), para determinação da concentração inibitória mínima (CIM). A concentração bactericida mínima (CBM) foi determinada por meio da semeadura de alíquotas dos poços correspondentes à CIM em ágar BHI. Os resultados foram analisados visualmente. Cada experimento foi realizado em triplicata e repetido de forma independente três vezes.

2.3 Análise da atividade antibiofilme

Induzimos a formação de biofilmes de *Staphylococcus aureus* em placas de 96 poços. O inóculo consistiu em 100 µL de aproximadamente 8×10^{11} células, padronizadas por densidade óptica a 625 nm, e foi adicionado a cada poço contendo caldo Tryptic Soy Broth (TSB) suplementado com 1% de glicose. As placas foram incubadas a 37 °C por 48 horas, com substituição do meio de cultura após 24 horas de incubação. Ao final de 48 horas, o meio antigo foi descartado e um novo meio foi adicionado contendo mel nas concentrações equivalentes à concentração inibitória mínima (CIM), 2×CIM, 4×CIM e 10×CIM. O controle positivo foi realizado com clorexidina a 0,12%, enquanto o controle negativo consistiu em caldo TSB sem glicose. Após 24 horas de tratamento, o conteúdo dos poços foi removido, diluído em solução

salina estéril e semeado em BHI ágar para posterior contagem de unidades formadoras de colônias por mililitro (UFC/mL).

3. Análise Estatística

Os dados foram avaliados quanto à normalidade e foram submetidos à análise de variância (ANOVA) unidirecional, seguida pelo teste post hoc de Tukey. O nível de significância foi estabelecido em 5% para determinar a significância estatística.

4 Resultados

Das 12 amostras de méis da caatinga avaliadas, apenas MC-4 e MC-11 demonstraram atividade antimicrobiana relevante contra patógenos nosocomiais, conforme demonstrado na tabela 1. A amostra MC-4 (Florada rasteira, do município de Esperança-PB) apresentou um amplo espectro de ação, inibindo *S. aureus* (CIM 2,5%, CBM 10%), MRSA (CIM e CBM de 10%), *Pseudomonas aeruginosa* e *Klebsiella pneumoniae* (CIM 5%) e *Escherichia coli* (CIM e CBM de 2,5%). A amostra MC-11 foi ativa contra *S. aureus*, com CIM de 25% e CBM >50%. As demais amostras (MC1–MC3, MC5–MC10) apresentaram CIM >50% para *S. aureus*, microrganismo escolhido para triagem das amostras.

Tabela 1. Atividade antimicrobiana de méis da caatinga paraibana contra microrganismos causadores de infecções nosocomiais.

Amostra	CIM (% p/v) CBM (% p/v)				
	<i>S. aureus</i>	<i>S. aureus</i> MRSA	<i>Pseudomonas</i> <i>aeruginosa</i>	<i>Klebsiella</i> <i>pneumoniae</i>	<i>Escherichia</i> <i>coli</i>
MC-1	>50 >50	-	-	-	-
MC-2	>50 >50	-	-	-	-
MC-3	>50 >50	-	-	-	-
MC-4	2.5 10	10 10	5 5	5 5	2.5 2.5
MC-5	>50 >50	-	-	-	-
MC-6	>50 >50	-	-	-	-
MC-7	>50 >50	-	-	-	-
MC-8	>50 >50	-	-	-	-

MC-9	>50 >50	-	-	-	-
MC-10	>50 >50	-	-	-	-
MC-11	25 >50	-	-	-	-

Em relação à atividade antibiofilme, a Figura 1 mostra a atividade antibiofilme do mel da Caatinga paraibana (MC-4) contra biofilmes pré-formados de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (painel A) e *S. aureus* MRSA ATCC 43300 (painel B). Para a cepa ATCC 25923 (painel A), observou-se que o tratamento com MC-4 nas concentrações de 2,5%, 5%, 10% e 25% (p/v) reduziu a viabilidade do biofilme em 33,6%, 36,7%, 45% e 45%, respectivamente, em comparação ao controle negativo (C-). O tratamento com clorexidina (CLX) resultou em uma redução de 52% da viabilidade.

No caso da cepa *S. aureus* MRSA ATCC 43300 (painel B), as concentrações de MC-4 a 5%, 10%, 20% e 50% (p/v) reduziram a viabilidade do biofilme em 22,5%, 31,3%, 37,7% e 37%, respectivamente. Em ambos os casos, todas as concentrações testadas de MC-4 apresentaram reduções estatisticamente significativas ($p < 0,05$) em comparação ao controle negativo.

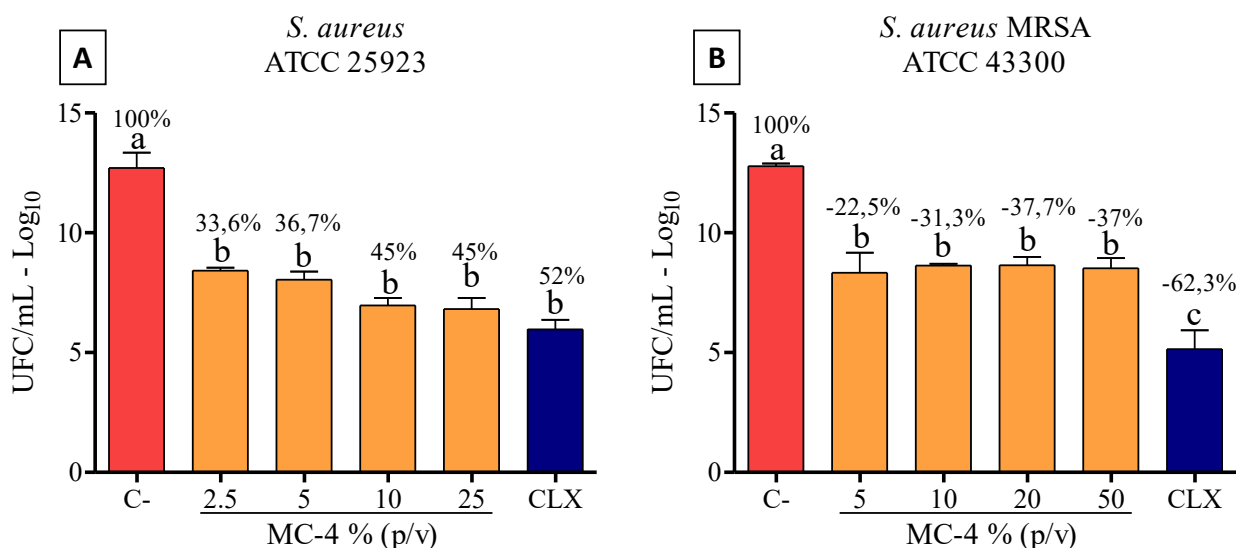


Figura 01. Atividade antibiofilme de mel da Caatinga paraibana contra biofilme pré-formado de *S. aureus* ATCC 25923 e *S. aureus* MRSA ATCC 43300 tratados nas concentrações CIM, 2xCIM, 4xCIM e 10xCIM. Letras diferentes representam diferença estatística (ANOVA one-way mais tukey – $p < 0,05$).

5 Discussão

Embora todas as concentrações testadas de mel da Caatinga tenham promovido reduções significativas na viabilidade dos biofilmes em comparação ao controle negativo, não foram

observadas diferenças estatísticas entre elas, indicando que as menores concentrações já são suficientes para exercer efeito antibiofilme relevante. No entanto, frente à cepa MRSA, o tratamento com clorexidina apresentou atividade significativamente superior. Esse padrão reforça a natureza multirresistente da cepa MRSA e destaca a necessidade de concentrações mais elevadas de compostos naturais para obtenção de efeitos semelhantes (Azzam *et al.*, 2025).

Os diversos mecanismos de adaptação e as estratégias específicas adotadas pelas bactérias neutralizam a resposta as terapias antimicrobianas, como a mutação do alvo do medicamento, a liberação de hidrolases e a expulsão dos antibióticos da célula, por meio de bombas de efluxo. Com o contínuo desenvolvimento de alterações genéticas e a transferência do gene de resistência de uma célula para outra, por plasmídios, essas bactérias seguem desenvolvendo, de forma contínua, novos mecanismos de resistência aos antibióticos, incluindo a produção de proteínas que protegem os alvos antimicrobianos, modificações na morfologia celular e demais processos adaptativos. Isto pode tornar os agentes antimicrobianos ineficazes, porque além de fornecer um ambiente que facilite a mutação genética e o surgimento de bactérias multirresistentes, limitam a eficácia dos antimicrobianos disponíveis (Zhang; Cheng, 2022).

Além do peróxido de hidrogênio, a elevada concentração de açúcares presentes no mel, especialmente frutose e glicose, exerce papel fundamental em sua atividade antimicrobiana. Por meio de um efeito osmótico, o mel gera um ambiente hipertônico que promove a saída de água das células microbianas, resultando em desidratação e morte celular (Tashkandi, 2021).

Diferentes tipos de mel exibem propriedades antimicrobianas variadas, influenciadas pela origem botânica, perfil químico e fatores geográficos, além de determinarem o aroma, sabor e cor (Pospiech *et al.*, 2021). Além disso, a estação do ano em que é realizada a colheita do mel, pode afetar sua composição, uma vez que variações sazonais na disponibilidade floral podem resultar a distintas fontes de néctar (Tomczyk *et al.*, 2021).

A Concentração Inibitória Mínima (CIM) do mel é definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento microbiano visível. (Bizerra *et al.*, 2012). Estudos têm demonstrado que os valores da CIM do mel podem variar entre 1% e mais de 50% (peso/volume), dependendo das características do mel e do microrganismo testado (Romário-Silva *et al.*, 2022). Além disso, pesquisas com o mel de Manuka contra *E.coli* encontraram a CIM de 30% (Kwakman *et al.*, 2011) e fortes efeitos antibacterianos com valores de CIM variando de 2,5% a 10% (v/v) contra *S. aureus* e *P. aeruginosa* (Oliveira; Gkatzionis, 2022).

Os resultados obtidos nesse estudo indicaram que o mel da Caatinga, inibiu o crescimento de *S. aureus* com valores de CIM de 2,5% v/v e de MRSA de 10%. Isso sugere

que o perfil fitoquímico do M04 é possivelmente rico em compostos fenólicos, flavonóides e peróxido de hidrogênio, suficientes para gerar um efeito bactericida nos microrganismos testados. Sob essa perspectiva, avaliar a atividade antimicrobiana de um produto representa apenas uma etapa inicial dentro dos estudos bioguiados, que visam identificar e isolar moléculas com potencial terapêutico (Ramírez-Rueda *et al.*, 2019). Na presente pesquisa, os achados relacionados ao mel demonstraram sua eficácia frente a diversos microrganismos, o que reforça o seu papel como fonte promissora de compostos bioativos com ação antimicrobiana.

A maioria das pesquisas científicas relacionadas ao mel tem se concentrado no mel de Manuka, produzido exclusivamente por abelhas da espécie *Apis mellifera* que coletam néctar da árvore de manuka (*Leptospermum scoparium*), nativa da Nova Zelândia. Os extratos da planta são utilizados e reconhecidos por sua potente atividade antibacteriana, quantificadas através de uma medida padrão pelo Fator Único de Manuka (UMF), que expressa a equivalência com soluções de fenol em diferentes concentrações (Allen *et al.*, 1991).

As propriedades antimicrobianas e cicatrizantes clinicamente comprovadas do mel de Manuka, associadas à sua ampla gama de aplicações em formulações nutracêuticas, contribuíram para o aumento da demanda no mercado, elevando seu valor comercial para até 6 a 25 vezes acima do preço de outros tipos de mel (Hegazi *et al.*, 2022).

Nesse contexto, a descoberta de que o mel da região da Caatinga apresenta atividade antimicrobiana e antibiofilme semelhante à do mel de Manuka, tradicionalmente valorizado na Nova Zelândia, representa um avanço no desenvolvimento social e econômico no semiárido brasileiro. O conhecimento da flora local facilita as operações de manejo apícola, além de permitir a identificação, preservação e multiplicação de espécies vegetais essenciais à manutenção das colmeias. Além disso, incentiva à conservação da vegetação nativa e o combate ao desmatamento e desequilíbrio ecológico, assegurando a sobrevivência das abelhas e a continuidade da apicultura local, com a produção de méis de alto valor terapêutico (Embrapa, 2021).

Até o momento, não encontramos na literatura outros estudos que avaliassem a atividade antimicrobiana e antibiofilme do mel da Caatinga Paraibana em modelo *in vivo* que avaliem a segurança e toxicidade do produto. Em nosso estudo, observamos que o produto apícola demonstrou apresentar atividade antimicrobiana e antibiofilme de ação semelhante à clorexidina, antimicrobiano padrão. Levando em consideração que o mel é um produto natural seguro e acessível, utilizado na dieta da maior parte da população por possuir um sabor adocicado e atrativo e não um medicamento, poderia ser explorado como um agente funcional

de consumo diário, com potencial de reduzir a carga microbiana e contribuir de forma complementar na prevenção de infecções, especialmente em ambientes hospitalares.

Com base nos resultados promissores obtidos neste estudo, que demonstraram a atividade antimicrobiana e antibiofilme relevante contra os microrganismos associados à infecções hospitalares multirresistentes, recomenda-se que futuras pesquisas concentrem-se em estudos *in vivo*, clínicos e epidemiológicos para avaliar os efeitos do consumo regular de mel como agente dietético funcional. Essas investigações poderão esclarecer o impacto do mel na redução da carga microbiana sistêmica e modulação da microbiota oral, contribuindo com uma alternativa viável, segura, que integrará os benefícios terapêuticos do mel com a promoção da saúde pública e valorização da apicultura da região e preservação das áreas.

6 Considerações Finais

Os méis da Caatinga Paraibana apresentaram resultados promissores na atividade antimicrobiana e antibiofilme contra microrganismos causadores de infecções nosocomiais. A incorporação do mel na dieta da população, pode fornecer benefícios na saúde geral. Estudos de caracterização química e de mecanismo de ação, bem como ensaios clínicos poderão consolidar a indicação dessa variedade de mel como alternativa preventiva para o controle de infecções.

Financiamento

Este trabalho foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - 88887.907959/2023-00.

Conflito de interesse Concorrente

Os autores declaram não ter conhecimento de nenhuma situação financeira concorrente, interesses ou relacionamentos pessoais que poderiam ter influenciado o trabalho relatado neste artigo.

Referências

ALLEN, K.L.; MOLAN, P.C.; REID, G.M. A survey of the antibacterial activity of some New Zealand honeys. **The Journal of pharmacy and pharmacology**, v.43, n.12, p.817-822, 1991.

ALAERJANI, W.M.A. *et al.* Biochemical reactions and their biological contributions in honey. **Molecules**, v.27, n.15, p.4719, 2022.

ALMASAUDI S. As atividades antibacterianas do mel. **Jornal Saudita de Ciências Biológicas**, v.28, n.4, p.2188-2196, 2021.

- ANDERLEY, R. O. S. *et al.* Avaliação dos parâmetros de qualidade e estabilidade térmica de méis produzidos na região de Sousa-PB. **Acta Apicola Brasilica**, v. 3, n. 1, p. 10, 2015.
- AZZAM, A. *et al.* Prevalence, antibiogram, and risk factors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) asymptomatic carriage in Africa: a systematic review and meta-analysis. **BMC Infectious Diseases**, v.25, n.1, p.505, 2025
- BIZERRA, F.C.; DA SILVA, P.I., J.R.; HAYASHI, M.A. Exploring the Antibacterial Properties of Honey and Its Potential. **Frontiers in Microbiology**, v.3, p.398, 2012.
- DAVID, M. Z.; DAUM, R. S. Treatment of *Staphylococcus aureus* Infections. Em: BAGNOLI, F.; RAPPUOLI, R.; GRANDI, G. (Eds.). *Staphylococcus aureus: Microbiology, Pathology, Immunology, Therapy and Prophylaxis*. Tópicos Atuais em Microbiologia e Imunologia. Cham: Springer International Publishing, 2017. p. 325–383.
- GREGÓRIO, A. *et al.* Antimicrobial activity, physical-chemical and activity antioxidant of honey samples of *Apis mellifera* from different regions of Paraná, Southern Brazil. **Food Science and Technology**, v. 41, p. 583–590, 2020.
- HAMADO, W. S. *et al.* Chemical composition and the anticancer, antimicrobial, and antioxidant properties of acacia honey from the hail region: the *in vitro* and *in silico* investigation. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2022, p. e1518511, 2022.
- HEAD, R. J. A brief survey of ancient near eastern beekeeping. **Farms Review**, v. 20, n. 1, p. 59, 2008.
- KWAKMAN, P. *et al.* Two major medicinal honeys have different mechanisms of bactericidal activity. **PLoS ONE**, v.6, p.e17709, 2011.
- MILLER, W.R.; ARIAS, C.A. ESKAPE pathogens: antimicrobial resistance, epidemiology, clinical impact and therapeutics. **Nature reviews, Microbiology**, v.22, n.10, p.598-616, 2024.
- OLIVEIRA, M.; GKATZIONIS, K. O mecanismo antimicrobiano de méis de tomilho gregos contra isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* resistentes à metilicina: um estudo de caso de comparação com o mel de Manuka. **International Journal of Food Science & Technology**, v.57, p.7076-7084, 2022.
- POSPIECH, M. *et al.* Physico-Chemical and Melissopalynological Characterization of Czech Honey. **Applied Sciences**, v.11, p.4989, 2021.
- ROMÁRIO-SILVA, D. *et al.* Antimicrobial Activity of Honey against Oral Microorganisms: Current Reality, Methodological Challenges and Solutions. **Microorganisms**, v.10, p.2325, 2022.
- ROSENTHAL *et al.* International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC) report of health care associated infections, data summary of 45 countries for 2015 to 2020, adult and pediatric units, device-associated module. **American Journal of infection control**, v.52, n.9, p.1002-1011.
- ROYO, V. DE A *et al.* Physicochemical Profile, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Honeys Produced in Minas Gerais (Brazil). **Antibiotics**, v. 11, n. 10, p. 1429, 2022.
- RUEDA, R.Y.; MARINHO, J.; SALVADOR, M.J. Bioguided identification of antimicrobial compounds from *Chrysopogon zizanioides* (L.) Roberty root essential oil. **Future Microbiology**, v.14, n.14, p.1179-1189, 2019.

- TASHKANDI, H. Mel na cicatrização de feridas: uma revisão atualizada. **Ciência da Vida Aberta**, v.16, p.1091-1100, 2021.
- TOMCZYK, M.; ZAGUŇA, G.; TARAPATSKYY, M.; KAŇCÁNIOVÁ, M.; DZUGAN, M. The effect of honey variety on the quality of honeypowder. **Journal of Microbiology, Biotechnology and food Sciences**, v.9, p.949-954, 2021.
- ZHANG, F.; CHENG, W. The mechanism of bacterial resistance and potential bacteriostatic strategies. **Antibiotics**, v. 11, n. 9, p. 1215, 2022.
- HEGAZI, N.M.; ELGHANI, G.E.A.; FARAG, M.A. The super-food Manuka honey, a comprehensive review of its analysis and authenticity approaches. **Journal Food Science and Technology**, v.59, n.7, p.2527-2534, 2022.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se que:

- O mel da Caatinga Paraibana apresentou atividade antibiofilme significativa contra *Staphylococcus aureus* sensível (ATCC 25923) e resistente à meticilina (MRSA ATCC 43300).
- Todas as concentrações de MC-4 testadas reduziram a viabilidade do biofilme, sem diferença estatística entre elas, indicando eficácia relevante mesmo em doses baixas.
- Frente à cepa MRSA, a clorexidina foi mais eficaz, mas o mel ainda demonstrou efeito antibiofilme considerável.
- Os resultados sustentam o potencial do mel como agente natural adjuvante na prevenção e no controle de infecções nosocomiais.
- Reforça-se a necessidade de estudos complementares in vivo para avaliar segurança, eficácia clínica e aplicações práticas do produto.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, C. J. *et al.* Isolation by HPLC and characterisation of the bioactive fraction of New Zealand manuka (*Leptospermum scoparium*) honey. **Carbohydrate Research**, v. 343, p. 651–659, 2008.
- AGUIAR, A. S.; FURTADO, E. A.; ROSA, F. L. A produção de mel apícola: importância socioeconômica e aspectos da cadeia produtiva. **Facit Business and Technology Journal**, v. 1, n. 41, p. 1–8, 2023.
- AIESH, B. M. *et al.* Nosocomial infections in the surgical intensive care unit: an observational retrospective study from a large tertiary hospital in Palestine. **BMC Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, p. 1–686, 2023.
- ALEVIA, M. *et al.* Chemical extraction and gastrointestinal digestion of honey: influence on its antioxidant, antimicrobial and anti-inflammatory activities. **Foods**, v. 10, n. 6, p. 1412, 2021.
- ALLEN, K. L.; MOLAN, P. C.; REID, G. M. Uma pesquisa da atividade antibacteriana de alguns méis da Nova Zelândia. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 43, n. 12, p. 817–822, 1991.
- AL-SAYAGHI, A. M. *et al.* Antibacterial mechanisms of action of two types of honey against *Escherichia coli* through interfering with bacterial membrane permeability, inhibiting proteins, and inducing bacterial DNA damage. **Antibiotics**, v. 11, n. 1182, p. 1–12, 2022.
- BAPTISTA, K. C. C. *et al.* Infecções hospitalares por *Candida* sp. em pacientes internados em UTI. **Revista Gestão e Saúde**, v. 22, n. 2, p. 66–81, 2020.
- BHARADWAJ, A. *et al.* Multidrug-resistant bacteria: their mechanism of action and prophylaxis. **Journal of Biomedicine and Biotechnology**, p. 5419874, 2022.
- BLOT, S. *et al.* Healthcare-associated infections in adult intensive care unit patients: changes in epidemiology, diagnosis, prevention and contributions of new technologies. **Intensive Critical Care Nursing**, v. 70, p. 103227, 2022.
- BUCEKOVA, M. *et al.* Characterisation of physicochemical parameters and antibacterial properties of New Caledonian honeys. **PLOS ONE**, v. 18, n. 10, p. e0293730, 2023.
- CARTER, D. A. *et al.* Therapeutic manuka honey: no longer so alternative. **Frontiers in Microbiology**, v. 7, p. 1–11, 2016.
- CHEUNG, G. Y. C.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547–569, 2021.
- CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE (CLSI). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-second informational supplement M100-S22. Wayne, PA, USA: CLSI, 2012.
- COMBARROS-FUERTES, P. *et al.* Antibacterial action mechanisms of honey: physiological effects of avocado, chestnut, and polyfloral honey upon *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*. **Molecules**, v. 25, n. 5, p. 1252, 2020.
- COORDENADORIA ESTADUAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. Boletim IRAS: infecções relacionadas à assistência à saúde. Mato Grosso do Sul, maio de 2023. Disponível em: https://www.saude.ms.gov.br/Boletim-IRAS_junho_23.pdf. Acesso em: 15 abr. 2024.
- DUNNE, J. *et al.* Honey-collecting in prehistoric West Africa from 3500 years ago. **Nature Communications**, v. 12, n. 1, p. 2227, 2021.

- EMBRAPA – EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. Apícolas. Brasília: Embrapa, 2021. Disponível em: <https://www.embrapa.br/apicolas>. Acesso em: 26 jul. 2025.
- GIAMPIERI, F. *et al.* Bee products: an emblematic example of underutilized sources of bioactive compounds. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 70, n. 23, p. 6833–6848, 2022.
- GIDEY, K. *et al.* Clinical and economic burden of healthcare-associated infections: a prospective cohort study. **PLOS ONE**, v. 18, n. 2, p. e0282141, 2023.
- GIMA, M. B. S. *et al.* Microbiological characteristics and resistance profile of microorganisms causing hospital infections in an ICU for pediatric patients in a hospital references in Amazon infectology. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 3, n. 4, p. 8663–8678, 2020.
- GOUDARZI, G. *et al.* The prevalence of virulence factors among ESBLs-producing *Klebsiella pneumoniae* isolated from Khorramabad hospitals, Iran. **Clinical Laboratory**, v. 69, n. 10, 2023.
- ISIDOROV, V. *et al.* Chemical composition and antimicrobial properties of honey bee venom. **Molecules**, v. 28, n. 10, p. 4135, 2023.
- JIA, L. *et al.* Antimicrobial and mechanism of antagonistic activity of *Bacillus* sp. A2 against pathogenic fungus and bacteria: the implication on honey's regulatory mechanism on host's microbiota. **Food Science & Nutrition**, v. 8, n. 9, p. 4857–4867, 2020.
- JÚNIOR, N. G. O.; FRANCO, O. L. Promising strategies for future treatment of *Klebsiella pneumoniae* biofilms. **Future Microbiology**, v. 15, p. 63–79, 2020.
- KEARNEY, A. *et al.* Preventing infections caused by carbapenemase-producing bacteria in the intensive care unit – think about the sink. **The Journal of Critical Care**, v. 66, p. 52–59, 2021.
- KHATAYBEH, B.; JARADAT, Z.; ABABNEH, Q. Anti-bacterial, anti-biofilm and anti-quorum sensing activities of honey: a review. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 317, p. 116830, 2023.
- KUCZEWSKI, E. *et al.* Bacterial cross-transmission between inanimate surfaces and patients in intensive care units under real-world conditions: a repeated cross-sectional study. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 19, n. 15, p. 9401, 2022.
- LIANG, J.; ADELEYE, M.; ONYANGO, L. A. Combinatorial efficacy of Manuka honey and antibiotics in the *in vitro* control of staphylococci and their small colony variants. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 13, p. 1219984, 2023.
- LONGO, V. D.; ANDERSON, R. M. Nutrition, longevity and disease: from molecular mechanisms to interventions. **Cell**, v. 185, n. 9, p. 1455–1470, 2022.
- MADRAS-MAJEWSKA, B. Select mechanisms of the antimicrobial effect of honey in the aspect of drug resistance of bacteria. **Medycyna Weterynaryjna**, v. 78, n. 12, p. 597–605, 2022.
- MARCONI, M. A.; LAKATOS, E. M. **Metodologia do trabalho científico: procedimentos básicos, pesquisa bibliográfica, projeto e relatório, publicações e trabalhos científicos**. 7. ed. 6. reimpr. São Paulo: Atlas, 2011.

- MAVRIC, E. *et al.* Identification and quantification of methylglyoxal as the dominant antibacterial constituent of Manuka (*Leptospermum scoparium*) honeys from New Zealand. **Molecular Nutrition & Food Research**, v. 52, p. 483–489, 2008.
- MENDONÇA, L. O. A. *et al.* Prevention of infections by multi-resistant micro-organisms in health services: a literature review. **Brazilian Journal of Development**, v. 9, n. 7, p. 21227–21243, 2023.
- MIELES, J. Y. *et al.* Honey: an advanced antimicrobial and wound healing biomaterial for tissue engineering applications. **Pharmaceutics**, v. 14, p. 1663, 2022.
- MONTERO, J. G.; VILLAR, R. A. The problem of multi-resistance in gram-negative bacilli in intensive care units: treatment and prevention strategies. **Medicina Intensiva**, v. 46, n. 6, p. 326–335, 2022.
- OPAS – ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. Resistência antimicrobiana. 2020. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/topicos/resistencia-antimicrobiana>. Acesso em: 16 mai. 2023.
- PLEEGING, C. C. F. *et al.* Revolutionizing non-conventional wound healing using honey by simultaneously targeting multiple molecular mechanisms. **Drug Resistance Updates**, v. 62, p. 100834, 2022.
- RAAOFI, S. *et al.* Global prevalence of nosocomial infection: a systematic review and meta-analysis. **PLOS ONE**, v. 18, n. 1, p. e0274248, 2023.
- RANNEH, Y. *et al.* Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, v. 21, n. 1, p. 30, 2021.
- ROMÁRIO-SILVA, D. *et al.* Antimicrobial activity of honey against oral microorganisms: current reality, methodological challenges and solutions. **Microorganisms**, v. 10, n. 2, p. 2325, 2022.
- STÜBNER, S. S. Infection prevention in the intensive care unit (ICU). **Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie**, v. 56, n. 7–8, p. 485–501, 2021.
- SWEDRZYŃSKA, K. S. *et al.* Antibiotic heteroresistance in *Klebsiella pneumoniae*. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 1, p. 449, 2022.
- TABAH, A. *et al.* Epidemiology and outcomes of hospital-acquired bloodstream infections in intensive care unit patients: the EUROACT-2 international cohort study. **Intensive Care Medicine**, v. 49, n. 2, p. 178–190, 2023.
- VALVERDE, S.; ARES, A. M.; ELMORE, J. S.; BERNAL, J. Recent trends in the analysis of honey constituents. **Food Chemistry**, v. 387, p. 132920, 2022.
- VERTYPOROKH, L.; WOJDA, I. Immune response of *Galleria mellonella* after injection with non-lethal and lethal dosages of *Candida albicans*. **Journal of Invertebrate Pathology**, v. 170, e107327, 2020.
- VITERI, R. *et al.* Bioactive compounds in *Apis mellifera* monofloral honeys. **Journal of Food Science**, v. 86, n. 5, p. 1552–1582, 2021.
- WANG, L. *et al.* A stochastic dynamical model for nosocomial infections with co-circulation of sensitive and resistant bacterial strains. **The Journal of Mathematical Biology**, v. 87, n. 3, p. 41, 2023.
- WILDELSKI, J. *et al.* Phytochemical profile and antimicrobial potential of propolis samples from Kazakhstan. **Molecules**, v. 28, n. 7, p. 2984, 2023.

WHITE, J. W.; SUBERS, M. H.; SCHEPARTZ, A. I. The identification of inhibine, the antibacterial factor in honey, as hydrogen peroxide and its origin in a honey glucose-oxidase system. **Biochimica et Biophysica Acta**, v. 73, p. 57-70, 1963.

YOUSOF, K. *et al.* Antibacterial properties of Tualang, Acacia and Yemeni Sumur honey against selected food spoilage bacteria and foodborne pathogens. **Food Research**, v. 5, n. 1, p. 448-460, 2021.

YUMI, P.; KOO, E. S. Epidemiology, molecular characteristics, and virulence factors of carbapenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa* isolated from patients with urinary tract infections. **Infection and Drug Resistance**, v. 14, n. 15, p. 141-151, 2022.