

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO TRANS- ANETOL: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Maria Alice Araújo de Medeiros

Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde
Animal, Universidade Federal de Campina Grande
medeirosallice22@gmail.com

Millena de Souza Alves

Programa de Pós-graduação em Ciência e Saúde
Animal, Universidade Federal de Campina Grande
millenaasouzaa@gmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho

Universidade Federal de Campina Grande
abrahao.farm@gmail.com

RESUMO

As bactérias e fungos podem acarretar uma variedade de infecções, que vem contribuindo para a mortalidade. Tais impactos estão relacionados com a resistência antimicrobiana. O cenário da resistência bacteriana e fúngica têm gerado grande atenção aos compostos biologicamente ativos isolados de espécies de plantas. Dentre tais compostos, destaca-se o trans-anetol, na qual encontra-se presente em óleos essenciais. Já vem sendo relatado que este composto possui atividade antimicrobiana. O presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática acerca da atividade antimicrobiana do trans-anetol. Utilizou-se as bases de dados Pubmed, Embase e Scopus, buscando artigos publicados entre os anos de 2011 a 2021, sendo que, para execução do estudo realizou-se combinações de termos em inglês utilizando o operador booleano “AND”, como demonstrado a seguir: “Antibacterial activity” AND “Trans-anethole”, “Antifungal activity” AND “Trans-anethole”, “Antimicrobial activity” AND “Trans-anethole”, “Bacteria AND Fungi” AND “Trans-anethole”. Foram selecionados 21 artigos que fazem referência ao tema. Vários estudos apontaram que o trans-anetol possui atividade antimicrobiana significativa frente a uma ampla variedade de espécies bacterianas e fúngicas. Com relação as bactérias Gram-negativas que mais apresentaram atividade antibacteriana, destacam-se a *Escherichia coli* e *Pectobacterium carotovorum*, já quanto as Gram-positivas foi o *Staphylococcus aureus*. No que se refere as espécies fúngicas, *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* foram as que mais exibiram atividade antifúngica. Em suma, pode-se concluir que o trans-anetol poderá contribuir no combate de microrganismos patogênicos, como também minimizar os impactos causados pela resistência antimicrobiana.

Palavras-chave: Atividade antibacteriana. Atividade antifúngica. Compostos naturais. Fenilpropanóide. Microrganismos.

EVALUATION OF THE ANTIMICROBIAL ACTIVITY OF TRANS-ANETHOLE: A SYSTEMATIC REVIEW

ABSTRACT

Bacteria and fungi can cause a variety of infections, which have contributed to mortality. Such impacts are related to antimicrobial

resistance. The scenario of bacterial and fungal resistance has generated great attention to biologically active compounds isolated from plant species. Among such compounds, trans-anethole, which it is present in essential oils, stands out. It has been reported that this compound has antimicrobial. The present study aimed to carry out a systematic review about the antimicrobial activity of trans-anethole. The databases Pubmed, Embase and Scopus were used, searching for articles published between the years 2011 to 2021, and, for the execution of the study, a combination of terms in english were performed using the Boolean operator “AND” as shown below: “Antibacterial activity” AND “Trans-anethole”, “Antifungal activity” AND “Trans-anethole”, “Antimicrobial activity AND “Trans-anethole”, “Bacteria AND Fungi AND “Trans-anethole”. Twenty-one articles referring to the topic were selected. Several studies pointed out that trans-anethole has significant antimicrobial activity against a wide variety of bacterial and fungal species. Regarding the Gram-negative bacteria that showed the most antibacterial activity, *Escherichia coli* and *Pectobacterium carotovorum* stand out, while the Gram-positive bacteria were *Staphylococcus aureus*. Regarding the fungal species, *Candida albicans* and *Saccharomyces cerevisiae* were the ones that most exhibited antifungal activity. In summary, it can be concluded that trans-anethole may contribute in the combat of pathogenic microorganisms, as well as minimize the impacts caused by antimicrobial resistance.

Key words: Antibacterial activity. Antifungal activity. Natural compounds. Phenylpropanoid. Microorganisms.

1. INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são uma das causas de morbidade e mortalidade no decorrer dos anos (LISTER; WOLTER; HANSON, 2009). Dentre as infecções, têm-se as bacterianas, visto que consistem em um problema pertinente à saúde (ELEMEN et al., 2021). As doenças fúngicas também merecem destaque, pois apresentam uma vasta gama de enfermidades, como infecções de mucosas e pele, pneumonia e infecções disseminadas com risco de vida (BENEDICT; WHITHAM; JACKSON, 2022).

As bactérias são microrganismos ubíquos, ou seja, podem ser encontradas em

vários ambientes (GHUNEIN et al., 2018). Contudo, vale ressaltar que algumas bactérias são responsáveis por propiciar quadros de infecções, a *Escherichia coli*, por exemplo, é uma bactéria associada a infecções que podem acarretar graves consequências, incluindo infecção do trato urinário (ITU) (HUTTNER et al., 2017). Outro microrganismo conhecido por causar infecções é *Staphylococcus aureus*, este patógeno humano pode gerar enfermidades que variam desde infecções de pele relativamente menores até infecções graves e com risco de vida, como pneumonia, endocardite e sepse (PATERSON; HARRISON; HOLMES, 2014).

Os fungos são células eucarióticas, podendo ser encontrados na água, solo, ar e

árvores, entretanto, em humanos podem ocasionar infecções (FRIEDMAN; LAM, 2021). Entre as espécies fúngicas, pode-se citar a *Candida albicans*, esta espécie é a mais prevalente do gênero *Candida* capaz de provocar infecções em humanos, e, além disso, tem o potencial de proporcionar morbidade grave em milhões de indivíduos em todo o mundo (NAGLIK et al., 2017).

De forma geral, percebe-se que as bactérias e fungos podem acarretar uma variedade de infecções, que vem contribuindo para a mortalidade. Tais impactos estão relacionados com a resistência antimicrobiana (CDC, 2019). A resistência antimicrobiana têm sido uma das questões pertinentes abordada pela *One Health* (Saúde Única), uma vez que esta representa uma visão baseada em aspectos relevantes nas interseções da saúde animal, saúde humana e ecossistemas (FRAZZOLI; MANTOVANI, 2018).

Assim, o cenário da resistência bacteriana e fúngica têm gerado grande atenção aos compostos biologicamente ativos isolados de espécies de plantas (LAHCEN et al., 2020). Os óleos essenciais são caracterizados como misturas complexas de compostos voláteis extraídos de plantas, possuindo baixa massa molecular e insolubilidade em água (DIMA; DIMA, 2015), sendo geralmente constituídos por terpenos, fenilpropanóides e principalmente de monoterpenos (KHAYYAT; ROSELIN, 2018). Dentre os compostos presentes em óleos essenciais, destaca-se o trans-anetol, este composto encontra-se presente em óleos essenciais de anis estrelado (*Illicium verum*) e erva-doce (*Foeniculum vulgare*) (HUANG et al.,

2010; AFIFY et al., 2011). Já vem sendo relatado que este composto possui atividade antimicrobiana (ORHAN et al., 2012).

Diante do exposto, é de grande relevância fornecer informações sobre compostos antimicrobianos para a comunidade científica, a fim de direcionar futuras pesquisas e o desenvolvimentos de novos fármacos capazes de combater patógenos bacterianos e fúngicos de forma eficaz. Nesse sentido, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão sistemática acerca da atividade antimicrobiana do trans-anetol.

2. METODOLOGIA

O presente estudo trata-se de uma revisão sistemática, a qual se propõe a responder a uma questão de investigação bem definida sendo caracterizada por permitir uma avaliação rigorosa, imparcial e abrangente da literatura (DONATO; DONATO, 2019). Esta revisão foi conduzida conforme as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) (<http://www.prisma-statement.org/>).

Pergunta da pesquisa

Este estudo se norteia na seguinte pergunta: “Qual o efeito do trans-anetol frente a microrganismos patogênicos?”. A elaboração da pergunta fundamentou-se na estratégia PICO (Quadro 1), que significa **P** = População, **I** = Intervenção, **C** = Comparação e **O** = Outcome.

Quadro 1. Estratégia PICO.

P	Microrganismos patogênicos
I	Efeito do trans-anetol
C	Microrganismos tratados com antimicrobianos
O	Potencial antimicrobiano

Estratégia de busca

A pesquisa dos artigos foi efetuada nas bases de dados: PubMed, Embase e Scopus. O acesso a essas bases adveio pelo portal de periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), por meio da Comunidade Acadêmica Federada (CAFe), sendo a coleta de dados realizada nos meses de novembro e dezembro de 2021. Para execução do estudo, realizou-se combinações de termos em inglês utilizando o operador booleano “AND”, como demonstrado a seguir: “Antibacterial activity” AND “Trans-anethole”, “Antifungal activity” AND “Trans-anethole”, “Antimicrobial activity” AND “Trans-anethole” e “Bacteria AND Fungi” AND “Trans-anethole”.

Crítérios de elegibilidade

Como critérios de inclusão foram elencados artigos publicados entre os anos de 2011 a 2021, que abordassem sobre a atividade antimicrobiana do trans-anetol de forma isolada frente a bactérias e/ou fungos, escritos em inglês, espanhol ou português e artigos disponibilizados na íntegra. E como critérios de exclusão, artigos de revisão, monografias, teses, dissertações e trabalhos que não estavam disponíveis.

Seleção de estudos

Através da ferramenta de gerenciamento bibliográfico (Mendeley Desktop) procedeu-se a exclusão de duplicatas dos artigos. Após esta etapa, realizou-se a seleção dos estudos com base em uma análise de todas as publicações por título

e resumo, sendo excluídos os artigos conforme os critérios de elegibilidade estabelecidos. Depois, foi realizada a avaliação dos artigos na íntegra, a fim de verificar se estes apresentavam adequação à temática abordada na presente revisão sistemática.

Extração dos dados

Foram extraídos dos artigos as seguintes informações: autores/ano, título, objetivo e resultados.

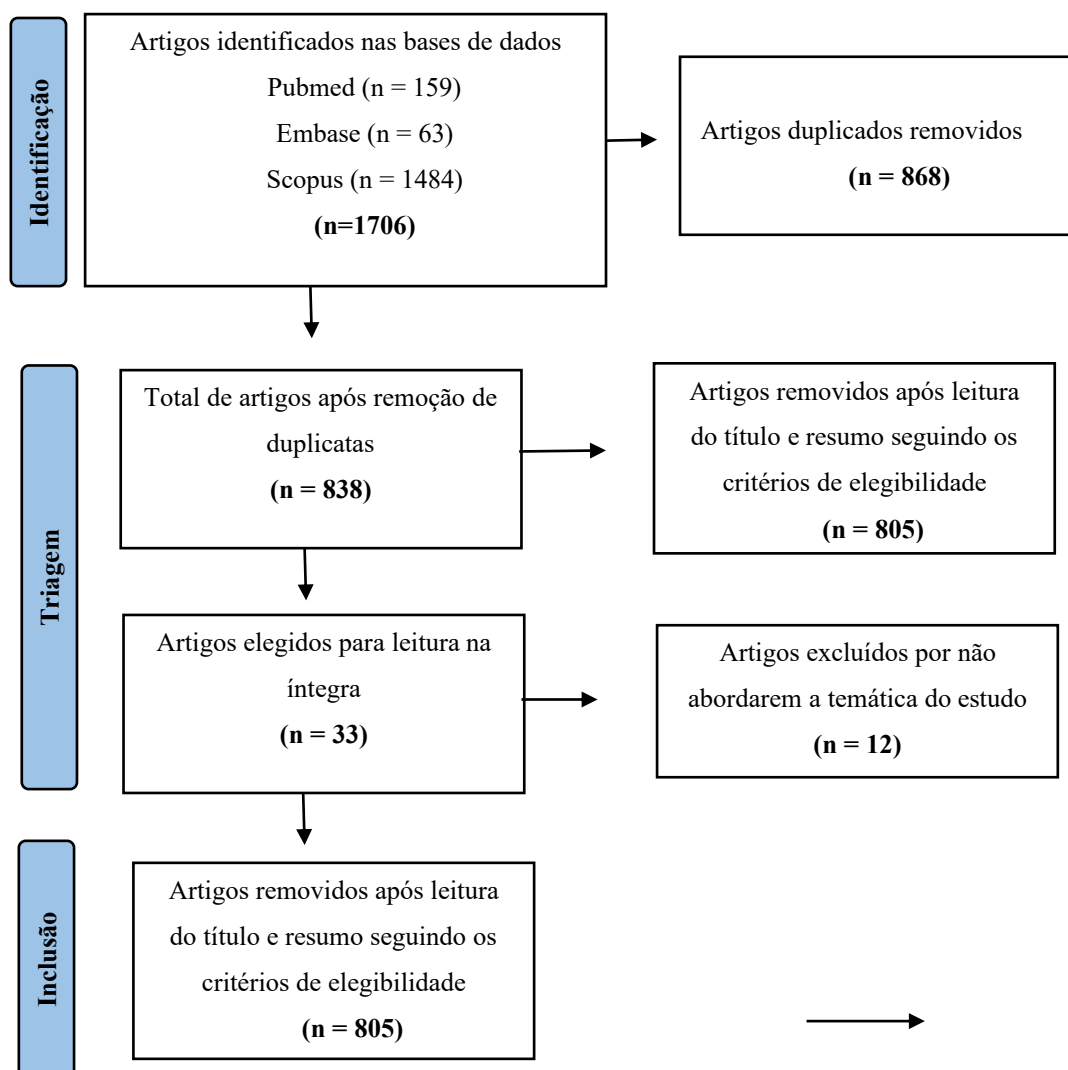
Avaliação da qualidade metodológica

A fim de garantir a qualidade metodológica, o estudo seguiu as recomendações propostas pelo PRISMA-P (MOHER et al., 2015).

3. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Inicialmente, nas bases de dados utilizadas na pesquisa foram encontrados um total de 1706 artigos, sendo que 868 artigos foram removidos por serem duplicados. Após a remoção dos artigos duplicados, permaneceram 838 produções. Dessas, 805 foram excluídas após a leitura do título e resumo de acordo com os critérios de elegibilidade, sendo que 33 artigos foram elegidos para leitura na íntegra. Após a leitura dos artigos na íntegra, 12 artigos foram excluídos por não abordarem a temática do estudo. No final, a revisão sistemática executada resultou em um quantitativo de 21 artigos que fazem referência ao tema. O fluxograma que descreve o percurso para seleção dos artigos pode ser verificado na Figura 1.

Figura 1. Fluxograma de seleção



As informações dos artigos incluídos na revisão sistemática estão sintetizadas no quadro 2, sendo apresentadas de acordo com os autores/ano, título, objetivo e resultados. Vale salientar que vários estudos apontaram que o trans-anetol possui atividade antimicrobiana significativa frente a uma ampla variedade de espécies bacterianas e fúngicas. Com relação as

bactérias Gram-negativas que mais apresentaram atividade antibacteriana destacam-se *Escherichia coli* e *Pectobacterium carotovorum*, já quanto as Gram-positivas foi *Staphylococcus aureus*. No que se refere as espécies fúngicas, *Candida albicans* e *Saccharomyces cerevisiae* foram as que mais exibiram atividade antifúngica.

Quadro 2. Síntese dos artigos incluídos na revisão sistemática, com base nos autores/ano, objetivo e resultados.

AUTORES /ANO	TÍTULO	OBJETIVO	RESULTADOS
Auezova, et al. (2020)	Antibacterial activity of free or encapsulated selected phenylpropanoids against <i>Escherichia coli</i> and <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Avaliar o efeito de dois sistemas de encapsulamento na atividade antibacteriana dos compostos encapsulados. Primeiro, comparou-se a atividade antibacteriana de sete fenilpropanóides estruturalmente relacionados contra duas cepas bacterianas. Em seguida, os compostos mais eficazes foram encapsulados em lipossomas HP- β -CD e Lipoid S100, e suas atividades foram comparadas com as dos compostos livres.	O trans-anetol demonstrou inibição significativa do crescimento com valores de Concentração Inibitória Mínima - CIM ₅₀ (μ mol l ⁻¹) = 330 para <i>Escherichia coli</i> e para <i>Staphylococcus epidermidis</i> foi igual a 530. Quanto a CIM (μ mol l ⁻¹) foi igual a 525 para <i>E. coli</i> e 725 para <i>S. epidermidis</i> . A Concentração Bactericida Mínima (CBM) do trans-anetol em relação a <i>E. coli</i> estava muito próximo da CIM (CBM / CIM igual a 1,11), indicando um efeito bactericida. Quanto a <i>S. epidermidis</i> , o valor de CBM foi maior do que sua concentração testada superior (2.000 μ mol l ⁻¹). Sendo assim, a CBM / CIM de tal composto contra esta bactéria foi maior que 2, sugerindo um efeito bacteriostático.
Dabrowska et al. (2021)	Inhibitory Effect of Eugenol and trans-Anethole Alone and in Combination with Antifungal Medicines on <i>Candida albicans</i> Clinical Isolates	Avaliar a atividade antifúngica de trans-anetol e eugenol isoladamente e em combinação com medicamentos antifúngicos selecionados contra <i>Candida albicans</i> de origem clínica.	Verificou-se que o trans-anetol apresentou inibição baixa para as cepas de <i>Candida albicans</i> (CIM = 61,75 $\pm$ 0,00 mg/mL - 247,00 $\pm$ 0,00 mg/mL; e Concentração Fungicida Mínima (CFM) = 247,00 $\pm$ 0,00 mg /mL - 494,00 $\pm$ 0,00 mg / mL).
Donati et al. (2015)	Radical scavenging and antimicrobial activities of <i>Croton zehntneri</i> , <i>Pterodon emarginatus</i> and <i>Schinopsis brasiliensis</i> essential oils and their major constituents: estragole, trans-anethole, β -caryophyllene and myrcene	Realizar a caracterização química e a determinação das propriedades antioxidantes e antimicrobianas de quatro óleos essenciais (OEs) obtidos a partir de <i>Croton zehntneri</i> , <i>Pterodon emarginatus</i> e <i>Schinopsis brasiliensis</i> , também em comparação com seus principais fitoconstituintes: estragol, trans-anetol, b-	Não foi observada atividade antimicrobiana do trans-anetol contra as cepas bacterianas (<i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Escherichia coli</i>), além disso, não se observou uma atividade antifúngica apreciável contra <i>Candida parapsilosis</i> (8.0 $\pm$ 0.5).

		cariofileno e mircenol.	
Fujita et al. (2014)	Anethole induces apoptotic cell death accompanied by reactive oxygen species production and DNA fragmentation in <i>Aspergillus fumigatus</i> and <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Investigar o envolvimento da inibição enzimática relacionada à biossíntese de β -glucana da parede celular na morte celular induzida por anetol de <i>Aspergillus fumigatus</i> . Também demonstrar o envolvimento da morte celular programada na ação antifúngica do anetol contra <i>Aspergillus fumigatus</i> e <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	Detectou-se que o trans-anetol estimulou a morte celular de um fungo patogênico oportunista humano, <i>Aspergillus fumigatus</i> , além de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
Fujita et al. (2017)	Anethole potentiates dodecanol's fungicidal activity by reducing PDR5 expression in budding yeast	Investigar a capacidade do trans-anetol de restringir a recuperação e estender a atividade fungicida do dodecanol.	Constatou-se que o trans-anetol induziu a morte celular de <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .
Kfoury et al. (2016)	Solubility, photostability and antifungal activity of phenylpropanoids encapsulated in cyclodextrins	Avaliar os efeitos da encapsulação em dois CDs nativos (α -CD e β -CD) e três derivados β -CD (HP- β -CD, RAMEB e CRYSMEB) sobre algumas propriedades físico-químicas e biológicas de sete fenilpropanóides (PPs): <i>trans</i> - anetol, estragol, eugenol, isoeugenol (fenilpropenos) e ácido caféico, ácido <i>p</i> -cumárico e ácido ferúlico (ácidos hidroxicinâmicos).	De forma geral, observou-se que os fenilpropanóides (PPs), incluindo o trans-anetol, foram capazes de inibir o crescimento de <i>Fusarium oxysporum</i> e <i>Botrytis cinerea</i> .
Kissels; Wu; Santos (2017)	Short communication: Interaction of the isomers carvacrol and thymol with the antibiotics doxycycline and tilmicosin: In vitro effects against pathogenic bacteria commonly found in the respiratory tract of calves	Avaliar quatro componentes do óleo essencial carvacrol, timol, trans-anetol e 1,8 cineol como agentes antibacterianos ou como adjuvantes para os antibióticos <u>doxiciclina</u> e <u>tilmicosina</u> contra <i>Mannheimia haemolytica</i> e <i>Pasteurella multocida</i> .	Foi analisado que o trans-anetol não apresentou efeito antibacteriano mesmo a 40 mM para as bactérias <i>Mannheimia haemolytica</i> e <i>Pasteurella multocida</i> .
Kumar et al. (2019)	Optimization and mechanistic investigations on antifungal and aflatoxin B ₁ inhibitory potential of nanoencapsulated plant-based bioactive compounds	Desenvolver uma nova formulação sinérgica baseada em compostos selecionados viz., eugenol, trans-anetol e mentol.	O trans-anetol exibiu atividade antifúngica contra todas as espécies de fungos de teste (<i>Aspergillus flavus</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus candidus</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> ,

			<i>Aspergillus sydowii</i> , <i>Aspergillus terreus</i> , <i>Fusarium verticillioides</i> , <i>Penicillium italicum</i> , <i>Alternaria alternata</i> , <i>Curvularia lunata</i> , <i>Cladosporium cladosporioides</i>).
Kwiatkowski et al. (2019a)	The Effect of Subinhibitory Concentrations of trans-Anethole on Antibacterial and Antibiofilm Activity of Mupirocin Against Mupirocin-Resistant <i>Staphylococcus aureus</i> Strains	Avaliar o efeito de concentrações subinibitórias de trans-anetol na atividade antibacteriana e antibiofilme da mupirocina contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à mupirocina.	De acordo com o método de diluição em ágar, todas as cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> foram sensíveis ao trans-anetol. As concentrações mínimas de trans-anetol que inibiram o crescimento de cepas de <i>S. aureus</i> variaram de 6,0% a 10,0%, mas o maior número de cepas foi inibido na concentração de 6,0%.
Kwiatkowski et al. (2019b)	The effect of fennel essential oil and trans-anethole on antibacterial activity of mupirocin against <i>Staphylococcus aureus</i> isolated from asymptomatic carriers	O objetivo do estudo foi avaliar a influência do óleo essencial de erva-doce (FEO) e trans-anetol na atividade antibacteriana de mupirona (MUP) contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> isoladas de portadores assintomáticos.	Para cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> isolados de portadores assintomáticos, o número igual de isolados testados (74,4%) foi suscetível a trans-anetol em uma concentração superior a 4,0% ($p < 0,0001$). Além disso, as concentrações de trans-anetol inibindo o crescimento de células de ATCC® 29213™ foi de > 4,0%.
Kwiatkowski et al. (2019c)	The Influence of Essential Oil Compounds on Antibacterial Activity of Mupirocin-Susceptible and Induced Low-Level Mupirocin-Resistant MRSA Strains	O objetivo do estudo foi verificar a influência de compostos de óleos essenciais (EOCs) na atividade antibacteriana de mupirocina (MUP) contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> suscetível à mupirocina (MupS) e resistente à mupirocina induzida (MupRL) resistente à metilicina (MRSA).	Foi comprovado que as cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> MRSA ^{MupS} e MRSA ^{MupRL} foram suscetíveis a todos os compostos de óleos essenciais testados. Contudo, a menor atividade antibacteriana do trans-anetol (CIM = 494,0 ± 0,0 mg/mL) foi revelada.
Kwiatkowski et al. (2020a)	Innate Immune Response against <i>Staphylococcus aureus</i> Preincubated with Subinhibitory Concentration of trans-Anethole	O objetivo principal do presente estudo foi analisar as alterações morfológicas e funcionais em <i>Staphylococcus aureus</i> expostos a trans-anetol.	O trans-anetol na concentração de 49,4 mg / mL (MIC ₅₀ concentração inibitória mínima necessária para inibir o crescimento de 50% dos microrganismos) apresentou a atividade

			subinibitória contra <i>Staphylococcus aureus</i> estirpe Newman.
Kwiatkowski et al. (2020b)	Antibacterial Activity of Selected Essential Oil Compounds Alone and in Combination with β -Lactam Antibiotics Against MRSA Strains	Investigar o efeito de compostos de óleos essenciais selecionados (EOCs: 1,8-cineol, eugenol, carvacrol, linalool, acetato de linalila, trans-anetol, timol, mentona, mentol, β -cariofileno) sobre a atividade antibacteriana de antibióticos β -lactâmicos (metecilina, penicilina G) contra cepas de <i>Staphylococcus aureus</i> resistentes à metecilina (MRSA).	Oito dos dez compostos de óleos essenciais (EOCs) foram sensíveis a cepa de <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 43300, desses oito, um deles era o trans-anetol.
Matan; Matan (2011)	Antifungal activities of essential oils applied by dip-treatment on areca palm (<i>Areca catechu</i>) leaf sheath and persistence of their potency upon storage	Avaliar os efeitos inibitórios dos óleos essenciais (óleo de canela, óleo de cravo, óleo de anis e óleo de hortelã-pimenta) e seus principais componentes (cinamaldeído, eugenol, trans-anetol e mentol) contra fungos identificados na bainha da folha de palmeira areca (<i>Mucor dimorphosporus</i> , <i>Penicillium</i> sp., <i>Aspergillus niger</i> , e <i>Rhizopus</i> sp.).	A CIM para <i>Mucor dimorphosporus</i> foi de 90 ($\mu\text{g ml}^{-1}$), <i>Penicillium</i> sp. de 60 ($\mu\text{g ml}^{-1}$), <i>Aspergillus niger</i> de 90 ($\mu\text{g ml}^{-1}$) e <i>Rhizopus</i> sp. de 90 ($\mu\text{g ml}^{-1}$).
Orhan et al. (2012)	Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil componentes	Avaliar a atividade antiviral, citotoxicidade e atividade antibacteriana de óleos essenciais e seus componentes individuais.	O trans-anetol apresentou atividade antibacteriana contra as bactérias <i>Escherichia coli</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> , <i>Proteus mirabilis</i> , <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Acinetobacter baumannii</i> , <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Enterococcus faecalis</i> , <i>Bacillus subtilis</i> e contra os fungos <i>Candida albicans</i> e <i>Candida parapsilosis</i> .
Rajagopalan et al. (2013)	Alkene cleavage by white-rot <i>Trametes hirsuta</i> : Inducing enzyme activity by a fungicide	Buscar um método para melhorar as condições de cultivo para obter e manter um alto nível de atividade de clivagem de alceno no fungo <i>Trametes hirsuta</i> .	Testando a atividade fungicida do trans-anetol, observou-se que o fungo (<i>Trametes hirsuta</i>) na presença do trans-anetol não cresceu após o período de 24h.

Türkölmez; Soyly. (2014)	Antifungal Efficacies of Plant Essential Oils and Main Constituents Against Soil-Borne Fungal Disease Agents of Bean	Avaliar <i>in vitro</i> efeitos antifúngicos de óleos essenciais (OE) obtidos a partir de plantas medicinais, como orégano (<i>Origanum syriacum</i> L.), erva-doce (<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.) e louro (<i>Laurus nobilis</i> L.), e seus principais constituintes (carvacrol, trans-anetol e 1,8-cineol) contra agentes de doenças fúngicas transmitidas pelo solo de plantas de feijão, como <i>Sclerotium rolfsii</i> , <i>Rhizoctonia solani</i> e <i>Macrophomina phaseolina</i> .	Trans-anetol inibiu completamente <i>Sclerotium rolfsii</i> nas concentrações de duas vezes (440 µg / ml) e três vezes (660 µg / ml) dos valores da CIM para <i>Rhizoctonia solani</i> . No caso de <i>Macrophomina phaseolina</i> , trans-anetol não inibiu o crescimento fúngico em todas as concentrações utilizadas.
Ueda et al. (2021)	Involvement of a Multidrug Efflux Pump and Alterations in Cell Surface Structure in the Synergistic Antifungal Activity of Nagilactone E and Anethole against Budding Yeast <i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Determinar o efeito combinatório e os mecanismos subjacentes de ação da nagilactona E e do anetol contra a levedura <i>Saccharomyces cerevisiae</i> .	O valor CIM de trans-anetol para <i>Saccharomyces cerevisiae</i> após 72 h de incubação foi de 2500 µM, além disso, também foi realizada a CIM para cepas de <i>Candida albicans</i> , encontrando um valor de 1250 µM.
Wieczynska et al. (2016a)	Natural compounds as antimicrobial agents and their impact on sensory quality of packaged organic leafy greens	Avaliar a atividade antimicrobiana de eugenol, carvacrol, trans-anetol, trans-cinamaldeído e α -pineno contra a podridão de armazenamento e microorganismos patogênicos humanos e determinar o impacto de compostos selecionados na qualidade sensorial de rúcula selvagem orgânica embalada em sistemas reais de embalagem.	Trans-anetol, mostrou atividade antimicrobiana contra podridão de armazenamento (<i>Pectobacterium carotovorum</i>) apresentando zona de inibição de (12,5 mm), contudo, não apresentou efeito contra patógenos humanos (<i>Escherichia coli</i>).
Wieczynska et al. (2016b)	The use of antimicrobial sachets in the packaging of organic wild rocket: Impact on microorganisms and sensory quality	Avaliar eugenol, carvacrol, trans-anetol, trans-cinamaldeído e α -pineno quanto à atividade antibacteriana <i>in vitro</i> e seu impacto na qualidade sensorial de rúcula selvagem orgânica (<i>Diplotaxis tenuifolia</i> L.) <i>in vivo</i> .	O trans-anetol teve pouco efeito contra <i>Pectobacterium carotovorum</i> e nenhum efeito contra <i>Pseudomonas fluorescens</i> , <i>Escherichia coli</i> ou <i>Salmonella enteritidis</i> .
Yutani, et al. (2011)	Morphological Changes of the Filamentous Fungus <i>Mucor mucedo</i> and Inhibition of Chitin Synthase Activity Induced by Anethole	Demonstrar a fragilidade da parede celular induzida pelo anetol e a inibição da atividade da quitina sintase pelo anetol em hifas	O trans-anetol mostrou atividade antifúngica contra cepas de <i>Candida albicans</i> , <i>Candida rugosa</i> , <i>Saccharomyces cerevisiae</i> , <i>Schizosaccharomyces</i>

		permeabilizadas. Além disso, discutir o envolvimento da inibição enzimática nas alterações morfológicas induzidas por anetol.	<i>pombe</i> , <i>Torulaspora delbrueckii</i> , <i>Aspergillus niger</i> , <i>Aspergillus fumigatus</i> , <i>Mucor javanicus</i> e <i>Mucor mucedo</i> . Já <i>Penicillium chrysogenum</i> e <i>Fusarium oxysporum</i> não apresentaram atividade antifúngica.
--	--	---	--

O fenilpropanóide trans-anetol apresenta uma boa eficácia contra bactérias. A prova disso é que nos estudos realizados por Kwiatkowski et al. (2019a) e Kwiatkowski et al. (2020b) demonstraram que cepas de *Staphylococcus aureus* foram sensíveis ao trans-anetol. Além disso, em um desses estudos, relataram que a combinação de trans-anetol com mupirocina tem a capacidade de aumentar a eficácia desse antimicrobiano contra isolados clínicos de *S. aureus* resistente à mupirocina e tem o potencial de amenizar a formação de biofilme.

Outros estudos têm constatado resultados satisfatórios, como o de Kwiatkowski et al. (2020a), visto que, apontaram que o trans-anetol apresentou atividade subinibidora contra a cepa de *S. aureus* Newman. Ademais, os autores ressaltam que a aplicação de trans-anetol para fins de *S. aureus*, incluindo o tratamento de MRSA pode ser uma das formas mais favoráveis no combate à infecção causada por esse patógeno.

Auezova et al. (2020) também encontraram achados pertinentes, pois descobriram que o trans-anetol conseguiu inibir o crescimento das bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus epidermidis*, e ainda, verificaram que o trans-anetol e estragol foram os compostos que apresentaram maior eficiência quando

comparado com o eugenol e isoeugenol, e a *E. coli* foi mais suscetível que *S. epidermidis*.

Outrossim, conforme às análises de Wieczynska et al. (2016a) o trans-anetol, carvacrol, eugenol e trans-cinamaldeído apresentaram atividade antimicrobiana contra a podridão de armazenamento (*Pectobacterium carotovorum*) e carvacrol, eugenol e trans-cinamaldeído contra patógenos humanos (*Escherichia coli*), contudo, nenhum efeito foi observado do trans-anetol contra *E. coli*. Já de acordo com Wieczynska et al. (2016b), o trans-anetol teve pouco efeito contra *P. carotovorum* e nenhum efeito contra *Pseudomonas fluorescens*, *E. coli* e *Salmonella enteritidis*, além disso, os autores verificaram que o carvacrol, trans-cinamaldeído e eugenol apresentaram atividade antimicrobiana contra as bactérias em estudo (*P. carotovorum*, *P. fluorescens* e *E. coli*).

Cabe mencionar que já foi relatado que o trans-anetol não apresentou efeito antibacteriano mesmo em alta concentração frente as bactérias *Mannheimia haemolytica* e *Pasteurella multocida* (KISSELS; WU; SANTOS, 2019). Em contrapartida, no que se refere às pesquisas de Kwiatkowski et al. (2019c), as cepas de MRSA^{MupS} e MRSA^{MupRL} foram suscetíveis a todos os compostos de óleos essenciais testados (1,8-cineol, eugenol, carvacrol, linalool, (-)-mentona, acetato de linalila e trans-anetol). No

entanto, nesse mesmo estudo constataram que dentre os compostos, o carvacrol apresentou maior atividade inibidora, já o trans-anetol apresentou a menor atividade antibacteriana. Além do mais, os autores ainda observaram que os compostos de óleos essenciais (eugenol, carvacrol e trans-anetol) apresentaram efeito aditivo em combinação com mupirocina contra a cepa MRSA^{MupRL}. De maneira semelhante, Kwiatkowski et al. (2019b) demonstraram que o trans-anetol apresentou uma atividade inibitória mais fraca contra *S. aureus*, entretanto, o óleo essencial de erva-doce (FEO) ou trans-anetol combinado com mupirocina (MUP) foi eficaz contra isolados de *S. aureus*.

Além do trans-anetol apresentar atividade antibacteriana, é válido salientar que esse composto também possui eficácia contra patógenos fúngicos. Um exemplo disso, é que no estudo de Orhan et al. (2012), mostraram que a maioria dos óleos essenciais e componentes testados demonstraram atividade antibacteriana e antifúngica notável em uma ampla faixa frente a diversos microrganismos, dentre os compostos testados, destaca-se o trans-anetol. Os autores ainda mencionaram que a composição química dos óleos essenciais e a quantidade de compostos individuais são aspectos relevantes e estão associadas entre si em termos de atividade biológica.

Segundo a pesquisa de Kfoury et al. (2016), os fenilpropanóides (PPs) apresentaram resultados significativos tanto em relação ao crescimento de micélio como também na germinação de esporos, uma vez que, os esporos e micélio foram sensíveis aos PPs. Quanto ao crescimento de micélio, observou-se que os PPs

foram capazes de inibir o crescimento de *Fusarium oxysporum* e *Botrytis cinerea*, incluindo o trans-anetol. Ademais, é válido destacar que *F. oxysporum* foi mais suscetível ao eugenol, trans-anetol e ácidos hidroxicinâmicos (ácido cafeico, ácido p-cumárico e ácido p-cumárico e ácido ferúlico) do que *B. cinerea*, já o isoeugenol foi mais ativo contra esse último. Do mesmo modo, quanto à atividade inibitória da germinação de esporos, os PPs apresentaram um potente efeito inibitório de *F. oxysporum*.

Outra pesquisa relevante foi realizada por Rdajagopalan et al. (2013), pois em uma das suas análises verificaram que o trans-anetol foi capaz de inibir o fungo *Trametes hirsuta*. E ainda, afirmaram que esse composto é considerado um bom substrato para clivagem biocatalítica de alcenos catalisada por uma preparação enzimática de *Trametes hirsuta*. Outrossim, Matan & Matan (2011) evidenciaram que o trans-anetol, composto principal do óleo de anis provavelmente colabora para atividades antifúngicas do óleo.

Ao seguir a mesma linha de raciocínio, em um estudo realizado recentemente encontraram resultados animadores, em virtude de que, identificaram que os compostos trans-anetol, eugenol e mentol exibiram forte atividade antifúngica contra diversas as espécies fúngicas, incluindo *Aspergillus flavus*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus candidus*, *Aspergillus fumigatus*, *Aspergillus sydowii*, *Aspergillus terreus*, *Fusarium verticillioides*, *Penicillium italicum*, *Alternaria alternata*, *Curvularia lunata* e *Cladosporium cladosporioides*. Entre os compostos, o eugenol foi tido como o mais forte

seguido por trans-anetol e mentol (KUMAR et al., 2019).

Vale acrescentar que Ueda et al. (2021), comprovaram que o trans-anetol conseguiu inibir *Saccharomyces cerevisiae* e *Candida albicans*. Nessa mesma pesquisa, os autores ainda verificaram que o trans-anetol na combinação de nagilactona E apresentou efeitos sinérgicos contra *S. cerevisiae*.

Conforme Yutani et al. (2011) o trans-anetol apresentou atividade antifúngica contras várias cepas fúngicas, incluindo *Candida albicans*, *Candida rugosa*, *Saccharomyces cerevisiae*, *Schizosaccharomyces pombe*, *Torulaspora delbrueckii*, *Aspergillus niger*, *Aspergillus fumigatus*, *Mucor javanicus* e *Mucor mucedo*. E, através de uma observação microscópica, analisaram que o anetol induziu alterações morfológicas de *M. mucedo*. Além disso, é válido mensurar que o trans-anetol também tem a capacidade de inibir outras espécies fúngicas, como *Sclerotium rolfii* e *Rhizoctonia solani*, ambas são agentes de doenças fúngicas transmitidas pelo solo de plantas de feijão (TÜRKÖLMEZ; SOYLU, 2014).

Nessa perspectiva, Fugita et al. (2014) também encontraram aspectos interessantes, pois analisaram que a morte celular de *Aspergillus fumigatus* induzida por trans-anetol foi confirmada pelo corante azul de metileno. Os autores também descobriram que o trans-anetol estimulou a morte celular de *Saccharomyces cerevisiae*. Em outro estudo realizado por Fugita et al. (2017), também relataram que o trans-anetol induziu a morte completa de *S. cerevisiae*.

Por outro lado, Dabrowska et al. (2021) demonstraram que o trans-anetol apresentou baixa inibição contra cepas de *Candida albicans*. Porém, a combinação trans-anetol - miconazol exibiu efeito aditivo contra dois isolados clínicos. Resultados desanimadores também foram relatados por Donati et al. (2015), pois não foi observada atividade antibacteriana do trans-anetol contra as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*, e não foi observado uma atividade antifúngica apreciável contra *Candida parapsilosis*.

5. CONCLUSÃO

Diante dos resultados obtidos, pode-se concluir que esta revisão foi capaz de revelar o potencial que o trans-anetol possui contra diversos microrganismos, incluindo bactérias e fungos. Isso significa que, este composto poderá contribuir no combate de patógenos bacterianos e fúngicos, como também minimizar os impactos causados pela resistência antimicrobiana. No geral, a presente revisão proporcionou diversas informações úteis sobre a atividade antimicrobiana do trans-anetol, a fim de auxiliar para novas pesquisas nessa área de conhecimento.

Quanto as limitações do estudo, pode-se destacar a quantidade de estudos encontrados, uma vez que, o assunto é bastante relevante, contudo, percebe-se que ainda existem poucas pesquisas sobre a atividade antimicrobiana em relação ao trans-anetol.

REFERÊNCIAS

- AFIFY, A. E. M. M. R. et al. Distribution of Trans-Anethole and Estragole in Fennel (*Foeniculum vulgare* Mill) of Callus Induced from Different Seedling Parts and Fruits. **Notulae Scientia Biologicae**, v. 3, n. 1, p. 79-86, 2011.
- AUEZOVA, L. et al. Antibacterial activity of free or encapsulated selected phenylpropanoids against *Escherichia coli* and *Staphylococcus epidermidis*. **Journal of applied microbiology**, v. 128, n. 3, p. 710-720, 2020.
- BENEDICT, K.; WHITHAM, H. K.; JACKSON, B. R. Economic Burden of Fungal Diseases in the United States. In: **Open Forum Infectious Diseases**. US: Oxford University Press, p. ofac097, 2022.
- CDC – Centers for Disease Control and Prevention, More People in the United States Dying from Antibiotic – Resistant Infections than Previously Estimated
<https://www.cdc.gov/media/releases/2019/p1113-antibiotic-resistant.html>, 2019.
- DĄBROWSKA, M. et al. Inhibitory Effect of Eugenol and trans-Anethole Alone and in Combination with Antifungal Medicines on *Candida albicans* Clinical Isolates. **Chemistry & Biodiversity**, v. 18, n. 5, p. e2000843, 2021.
- DIMA, C.; DIMA, S. Essential oils in foods: extraction, stabilization, and toxicity. **Current Opinion in Food Science**, v. 5, p. 29-35, 2015.
- DONATI, M. et al. Radical scavenging and antimicrobial activities of *Croton zehntneri*, *Pterodon emarginatus* and *Schinopsis brasiliensis* essential oils and their major constituents: estragole, trans-anethole, β-caryophyllene and myrcene. **Natural product research**, v. 29, n. 10, p. 939-946, 2015.
- DONATO, H.; DONATO, M. Etapas na condução de uma revisão sistemática. **Acta Médica Portuguesa**, v. 32, n. 3, p. 227-235, 2019.
- ELEMAM, N. M. et al. Innate Lymphoid Cells and Natural Killer Cells in Bacterial Infections: Function, Dysregulation, and Therapeutic Targets. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, p. 1093, 2021.
- FRAZZOLI, C.; MANTOVANI, A. The environment-Animal-Human Web: A “One Health” View of Toxicological Risk Analysis. **Frontiers in Public Health**, v. 6, p. 353, 2018.
- FRIEDMAN, A.; LAM, K. Y. Analysis of a mathematical model of immune response to fungal infection. **Journal of Mathematical Biology**, v. 83, n. 1, p. 8, 2021.
- FUJITA, K. I. et al. Anethole induces apoptotic cell death accompanied by reactive oxygen species production and DNA fragmentation in *Aspergillus fumigatus* and *Saccharomyces cerevisiae*. **The FEBS journal**, v. 281, n. 4, p. 1304-1313, 2014.
- FUJITA, K. et al. Anethole potentiates dodecanol's fungicidal activity by reducing PDR5 expression in budding yeast. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects**, v. 1861, n. 2, p. 477-484, 2017.
- GHUNEIM, L. A. J. et al. Nano-Sized and Filterable Bacteria and Archaea: Biodiversity and Function. **Frontiers in microbiology**, v. 9, p. 1971, 2018.
- HUANG, Y. et al. Antifungal Activity of the Essential Oil of *Illicium verum* Fruit and Its Main Component trans-anethole. **Molecules**, v. 15, n. 11, p. 7558-7569, 2010.
- HUTTNER, A. et al. Safety, immunogenicity, and preliminary clinical efficacy of a vaccine against extraintestinal pathogenic *Escherichia coli* in women with a history of recurrent urinary tract infection: a randomised, single-blind, placebo-controlled phase 1b trial. **The Lancet infectious diseases**, v. 17, n. 5, p. 528-537, 2017.
- KFOURY, M. et al. Solubility, photostability and antifungal activity of phenylpropanoids encapsulated in cyclodextrins. **Food chemistry**, v. 196, p. 518-525, 2016.
- KHAYYAT, S. A.; ROSELIN, L. S. Recent progress in photochemical reaction on main components of some essential oils. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 22, n. 7, p. 855-875, 2018.
- KISSELS, W.; WU, X.; SANTOS, R. R. Interaction of the isomers carvacrol and thymol with the antibiotics doxycycline and tilmicosin: In vitro effects against pathogenic bacteria commonly found in the respiratory tract of calves. **Journal of Dairy Science**, v. 100, n. 2, p. 970-974, 2017.
- KUMAR, A. et al. Optimization and mechanistic investigations on antifungal and aflatoxin B1 inhibitory potential of nanoencapsulated plant-based bioactive compounds. **Industrial crops and products**, v. 131, p. 213-223, 2019.
- KWIATKOWSKI, P. et al. The Effect of Subinhibitory Concentrations of trans-Anethole on Antibacterial and Antibiofilm Activity of Mupirocin Against Mupirocin-Resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Microbial Drug Resistance**, v. 25, n. 10, p. 1424-1429, 2019a.

KWIATKOWSKI, P. et al. The effect of fennel essential oil and trans-anethole on antibacterial activity of mupirocin against *Staphylococcus aureus* isolated from asymptomatic carriers. **Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii**, v. 36, n. 3, p. 308-314, 2019b.

KWIATKOWSKI, P. et al. The Influence of Essential Oil Compounds on Antibacterial Activity of Mupirocin-Susceptible and Induced Low-Level Mupirocin-Resistant MRSA Strains. **Molecules**, v. 24, n. 17, p. 3105, 2019c.

KWIATKOWSKI, P. et al. Innate Immune Response against *Staphylococcus aureus* Preincubated with Subinhibitory Concentration of trans-anethole. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 11, p. 4178, 2020a.

KWIATKOWSKI, P. et al. Antibacterial Activity of Selected Essential Oil Compounds Alone and in Combination with β -lactam Antibiotics Against MRSA Strains. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 19, p. 7106, 2020b.

LAHCEN, S. A. et al. Chemical composition, antioxidant, antimicrobial and antifungal activity of Moroccan *Cistus creticus* leaves. **Chemical Data Collections**, v. 26, p. 100346, 2020.

LISTER, P. D.; WOLTER, D. J.; HANSON, N. D. Antibacterial-Resistant *Pseudomonas aeruginosa*: Clinical Impact and Complex Regulation of Chromosomally Encoded Resistance Mechanisms. **Clinical microbiology reviews**, v. 22, n. 4, p. 582-610, 2009.

MATAN, N.; SAENGKRAJANG, W.; MATAN, N. Antifungal activities of essential oils applied by dip-treatment on areca palm (*Areca catechu*) leaf sheath and persistence of their potency upon storage. **International Biodeterioration & Biodegradation**, v. 65, n. 1, p. 212-216, 2011.

MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. **Systematic reviews**, v. 4, n. 1, p. 1-9, 2015.

Maria Alice Araújo de Medeiros
Graduada em Ciências Biológicas
Mestre em Ciência e Saúde Animal

Millena de Souza Alves
Graduada em Ciências Biológicas
Mestre em Ciência e Saúde Animal

NAGLIK, J. R. et al. *Candida albicans*–epithelial interactions and induction of mucosal innate immunity. **Current opinion in microbiology**, v. 40, p. 104-112, 2017.

ORHAN, İ. E. et al. Antimicrobial and antiviral effects of essential oils from selected Umbelliferae and Labiatae plants and individual essential oil components. **Turkish Journal of Biology**, v. 36, n. 3, p. 239-246, 2012.

PATERSON, G. K.; HARRISON, E. M.; HOLMES, M. A. The emergence of mecC methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Trends in microbiology**, v. 22, n. 1, p. 42-47, 2014.

RAJAGOPALAN, A. et al. Alkene cleavage by white-rot *Trametes hirsuta*: Inducing enzyme activity by a fungicide. **Journal of Molecular Catalysis B: Enzymatic**, v. 90, p. 118-122, 2013.

TÜRKÖLMEZ, S.; SOYLU, E. M. Antifungal Efficacies of Plant Essential Oils and Main Constituents Against Soil-Borne Fungal Disease Agents of Bean. **Journal of Essential Oil Bearing Plants**, v. 17, n. 2, p. 203-211, 2014.

UEDA, Y. et al. Involvement of a Multidrug Efflux Pump and Alterations in Cell Surface Structure in the Synergistic Antifungal Activity of Nagilactone E and Anethole against Budding Yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Antibiotics**, v. 10, n. 5, p. 537, 2021.

WIECZYŃSKA, J. et al. Natural compounds as antimicrobial agents and their impact on sensory quality of packaged organic leafy greens. **Acta Horticulturae**, p. 391-396, 2016a.

WIECZYŃSKA, J. et al. The use of antimicrobial sachets in the packaging of organic wild rocket: Impact on microorganisms and sensory quality. **Postharvest Biology and Technology**, v. 121, p. 126-134, 2016b.

YUTANI, M. et al. Morphological Changes of the Filamentous Fungus *Mucor mucedo* and Inhibition of Chitin Synthase Activity Induced by Anethole. **Phytotherapy research**, v. 25, n. 11, p. 1707-1713, 2011.

Abrahão Alves de Oliveira Filho

Professor da Universidade Federal de Campina
Grande (UFCG)
