



MARIANA RESENDE ÁVILA

**CONTROLE DE *Staphylococcus aureus* COM GÉIS À BASE DE
ÓLEOS ESSENCIAIS**

**LAVRAS-MG
2024**

MARIANA RESENDE ÁVILA

CONTROLE DE *Staphylococcus aureus* COM GÉIS À BASE DE ÓLEOS ESSENCIAIS

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares para a obtenção do título de Mestre.

Profa. Dra. Roberta Hilsdorf Piccoli
Orientadora

Prof. Dr. Wanderley José Mantovani Bittencourt
Coorientador

**LAVRAS-MG
2024**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Ávila, Mariana Resende.

Controle de *Staphylococcus aureus* com géis à base de óleos
essenciais / Mariana Resende Ávila. - 2024.

66 p.

Orientador(a): Roberta Hilsdorf Piccoli.

Coorientador(a): Wanderley José Mantovani Bittencourt.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de
Lavras, 2024.

Bibliografia.

1. Antimicrobiano. 2. Feridas persistentes. 3. Biofilme. I.
Piccoli, Roberta Hilsdorf. II. Bittencourt, Wanderley José
Mantovani. III. Título.

MARIANA RESENDE ÁVILA

CONTROLE DE *Staphylococcus aureus* COM GÉIS À BASE DE ÓLEOS ESSENCIAIS

CONTROL OF *Staphylococcus aureus* WITH ESSENTIAL OIL BASED GELS

Dissertação apresentada à Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares, para a obtenção do título de Mestre.

APROVADA em 19 de fevereiro de 2024.

Prof. Dr. Jorge Pamplona Pagnossa PUC
Prof. Dra. Alcilene de Abreu Pereira IFMG



Prof. Dra. Roberta Hilsdorf Piccoli
Orientadora

Prof. Dr. Wanderley José Mantovani Bittencourt
Coorientador

**LAVRAS-MG
2024**

AGRADECIMENTOS

A Deus, por me iluminar e abençoar para superar todas as dificuldades e concluir este trabalho.

Aos meus pais, Célio Divino Ávila e Vânia Maria Resende Ávila, cujos amor e encorajamento foram fontes constantes de inspiração.

Aos meus irmãos, Rafael Resende Ávila, Gabriel Resende Ávila e Isabela Resende Ávila, pela amizade e atenção dedicadas quando sempre precisei.

Ao meu esposo, Luís Cláudio dos Santos Salgado, por seu apoio incondicional, paciência e compreensão, que foram fundamentais para que eu pudesse me dedicar. Agradeço por ser meu pilar emocional e por incentivar a cada passo dessa jornada acadêmica.

À minha orientadora, Profa. Dra. Roberta Hilsdorf Piccoli, meu profundo agradecimento pela dedicação, orientação cuidadosa e confiança depositada em mim. Cada conselho, crítica construtiva e encorajamento foram fundamentais para o meu crescimento e amadurecimento profissional.

Ao meu coorientador, Prof. Dr. Wanderley José Mantovani Bittencourt, pelo apoio, conhecimentos compartilhados e contribuição com o projeto.

Aos meus amigos e familiares, pelo apoio e motivação ao longo de toda trajetória.

Aos amigos do Laboratório, pela ajuda e trocas de conhecimentos que foram cruciais para o enriquecimento deste estudo.

À técnica do laboratório, Pâmela, por todo auxílio e conhecimentos transmitidos.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA), especialmente ao Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais, Aromáticas e Condimentares, pela oportunidade de realização do mestrado.

Por fim, agradeço a todos que de alguma forma contribuíram para esse percurso, seja com uma palavra de encorajamento, uma discussão enriquecedora ou um apoio prático. Cada indivíduo que fez parte dessa jornada é parte integrante do meu sucesso.

O presente trabalho foi realizado com o apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG), da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoa de Nível Superior - Brasil (CAPES) e do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

MUITO OBRIGADA!

RESUMO

O uso frequente de antimicrobianos, especialmente antibióticos no controle de *Staphylococcus aureus* tem levado ao aparecimento de cepas multirresistentes. Por estar na pele, essa é uma das bactérias mais presentes em processos infecciosos em feridas, dificultando o processo de cicatrização. Com isso, a busca por substâncias alternativas aos antibióticos tem se intensificado, destacando-se nesse contexto os antimicrobianos naturais, especialmente os óleos essenciais de plantas medicinais. O óleo essencial possui diversos componentes que levam alterações da célula bacteriana, promovendo sua morte ou inibição. Dessa forma, os óleos essenciais são alternativa terapêutica, eficaz para o tratamento de feridas. Com isso, este trabalho teve como objetivo verificar a atividade antimicrobiana de géis elaborados com óleos essenciais visando ao controle de *S. aureus*. Foi avaliada a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de tomilho (*Thymus vulgaris*), manjerona (*Origanum majorana*), cravo botão (*Syzygium aromaticum*), eucalipto (*Eucalyptus globulus*), verbena (*Lippia alba*) e extrato de melão São Caetano (*Momordica charantia*) sobre *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Após determinação das concentrações mínimas bactericidas dos óleos essenciais e de suas combinações, foram elaborados géis adicionados com as combinações de óleos essenciais que apresentaram maior atividade bactericida. A atividade bactericida *in vitro* dos géis foi comparada com o álcool em gel e determinada por espalhamento em superfície de cupom de aço inoxidável contendo biofilme formado por *S. aureus*. As concentrações mínimas de bactericidas determinadas foram de 2,5% para o óleo de manjerona, 0,62% para o óleo de cravo e 1,25% para os óleos de tomilho e verbena. O extrato de melão São Caetano não mostrou atividade bactericida nas concentrações testadas. Foram gerados 27 ensaios utilizando-se o Delineamento Central C Rotacional contendo diferentes concentrações dos óleos de tomilho, cravo, eucalipto e verbena. Todas as combinações testadas inibiram o crescimento de *S. aureus*. Dessa forma, foram escolhidos os ensaios 7 (tomilho, 0,39%; cravo, 0,31%; eucalipto, 1,95%; e verbena, 0,39%), 18 (tomilho, 0,62%; cravo, 0,31%; eucalipto, 1,40%; e verbena, 0,46%) e 22 (tomilho, 0,46%; cravo, 0,31%; eucalipto, 2,5%; e verbena, 0,46%) para incorporar ao gel de carbopol confeccionado, denominados de gel 1, 2 e 3, respectivamente. Embora os géis e o álcool tenham mostrado atividade antimicrobiana contra *S. aureus*, foi observada diferença significativa entre o gel 3 e os géis 1, 2 e álcool. Os géis 1 e 2 foram os mais eficientes para o controle de *S. aureus in vitro*, reduzindo entre 90 e 92% as células aderidas. Após 30 dias de armazenamento dos géis, os números de células de *S. aureus* aumentaram. Esses géis podem ser considerados possível alternativa como antisséptico e no tratamento de feridas.

Palavras-chave: antimicrobiano; feridas persistentes; biofilme; antisséptico.

ABSTRACT

The frequent use of antimicrobials, especially antibiotics to control *Staphylococcus aureus*, has led to the emergence of multiresistant strains. Because it is on the skin, this is one of the bacteria most present in infectious processes in wounds, making the healing process difficult. As a result, the search for alternative substances to antibiotics has intensified, with natural antimicrobials standing out in this context, especially essential oils from medicinal plants. The essential oil has several components that cause changes in the bacterial cell, promoting its death or inhibition. Therefore, essential oils are an effective therapeutic alternative for treating wounds. Therefore, this work aimed to verify the antimicrobial activity of gels made with essential oils aiming to control *S. aureus*. The antimicrobial activity of essential oils of thyme (*Thymus vulgaris*), marjoram (*Origanum majorana*), clove bud (*Syzygium aromaticum*), eucalyptus (*Eucalyptus globulus*), verbena (*Lippia alba*) and São Caetano melon extract (*Momordica charantia*) was evaluated on *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. After determining the minimum bactericidal concentrations of essential oils and their combinations, gels were prepared with the combinations of essential oils that showed the greatest bactericidal activity. The *in vitro* bactericidal activity of the gels was compared with alcohol gel and determined by spreading on the surface of a stainless steel coupon containing biofilm formed by *S. aureus*. The minimum concentrations of bactericides determined were 2.5% for marjoram oil, 0.62% for clove oil and 1.25% for thyme and verbena oils. São Caetano melon extract did not show bactericidal activity at the concentrations tested. 27 trials were generated using the Rotational Central C Design containing different concentrations of thyme, clove, eucalyptus and verbena oils. All combinations tested inhibited the growth of *S. aureus*. In this way, trials 7 (thyme, 0.39%; clove, 0.31%; eucalyptus, 1.95%; and verbena, 0.39%) were chosen, 18 (thyme, 0.62%; clove, 0.31%; eucalyptus, 1.40%; and verbena, 0.46%) and 22 (thyme, 0.46%; clove, 0.31%; eucalyptus, 2.5%; and vervain, 0.46 %) to incorporate into the prepared carbopol gel, called gel 1, 2 and 3, respectively. Although gels and alcohol showed antimicrobial activity against *S. aureus*, a significant difference was observed between gel 3 and gels 1, 2 and alcohol. Gels 1 and 2 were the most efficient for controlling *S. aureus in vitro*, reducing adhered cells by between 90 and 92%. After 30 days of storing the gels, the numbers of *S. aureus* cells increased. These gels can be considered a possible alternative as an antiseptic and in the treatment of wounds.

Keywords: antimicrobial; persistente wounds; biofilm; antiseptic.

INDICADORES DE IMPACTO

Este trabalho torna-se extremamente relevante, uma vez que está em consonância com os conflitos da atualidade e se propõe a promover uma saúde pública e coletiva de melhor qualidade, por meio de métodos naturais e econômicos. A pesquisa sobre a atividade antimicrobiana de géis contendo óleos essenciais no controle de *Staphylococcus aureus* possui impactos diretos na sociedade e na saúde, oferecendo uma alternativa natural como antisséptico e no controle de infecções da pele, que não promova o desenvolvimento de resistência por parte dos microrganismos. Isso contribui para a diminuição do uso de antibióticos e para a redução do custo de medicamentos, beneficiando todas as camadas sociais da população e proporcionando uma melhor qualidade de vida para todos. A utilização de compostos naturais nesta pesquisa também tem impactos positivos no meio ambiente, pois trata-se do desenvolvimento de um produto ecossustentável, cuja formulação possui ingredientes que podem gerar o mínimo possível de impactos ambientais, estando assim alinhados com os Objetivos de Desenvolvimento Sustentável (ODS) da Organização das Nações Unidas (ONU).

IMPACT INDICATORS

This work becomes extremely relevant, as it is in line with current conflicts and aims to promote better quality public and collective health, through natural and economical methods. Research into the antimicrobial activity of gels containing essential oils in the control of *Staphylococcus aureus* has direct impacts on society and health, offering a natural alternative as an antiseptic and in the control of skin infections, which does not promote the development of resistance on the part of microorganisms. This contributes to reducing the use of antibiotics and reducing the cost of medicines, benefiting all social layers of the population and providing a better quality of life for everyone. The use of natural compounds in this research also has positive impacts on the environment, as it involves the development of an eco-sustainable product, whose formulation contains ingredients that can generate as little environmental impact as possible, thus being aligned with the Sustainable Development Goals (SDGs) of the United Nations (UN).

LISTA DE FIGURAS

| | |
|---|----|
| Figura 1 - Mecanismos de ação dos óleos essenciais em células bacterianas. | 22 |
| Figura 2 - Géis elaborados com óleos essenciais. | 35 |
| Figura 3 - Gel espalhado na superfície dos cupons de aço inoxidável. | 36 |
| Figura 4 - Crescimento de <i>S. aureus</i> em géis à base de óleos essenciais. | 45 |
| Figura 5 - Influência do tempo de armazenamento dos géis contendo misturas de óleos essenciais na atividade bactericida sobre <i>Staphylococcus aureus</i> | 47 |
| Figura 6 - Semeadura das amostras dos géis em meio de cultura TSA. | 47 |

LISTA DE TABELAS

| | |
|---|----|
| Tabela 1 - Proporções em porcentagem utilizadas nos ensaios das combinações dos óleos essenciais de tomilho, cravo, eucalipto e verbena (Continua)..... | 33 |
| Tabela 2 - Composição química dos constituintes principais dos óleos essenciais..... | 38 |
| Tabela 3 - Halos de inibição de óleos essenciais sobre <i>S. aureus</i> | 39 |
| Tabela 4 - Concentrações mínimas bactericidas (CMBs) de diferentes óleos essenciais sobre <i>S. aureus</i> | 41 |
| Tabela 5 - Atividade antimicrobiana de diferentes combinações entre óleos essenciais sobre <i>S. aureus</i> (Continua). | 42 |
| Tabela 6 - Crescimento de <i>S. aureus</i> permanentes no cupom de aço inoxidável após exposição as formulações dos géis. | 44 |

SUMÁRIO

| | | |
|----------------|---|-----------|
| 1 | INTRODUÇÃO | 13 |
| 2 | REFERENCIAL TEÓRICO | 15 |
| 2.1 | Feridas e feridas persistentes (crônicas) em seres humanos..... | 15 |
| 2.1.1 | Manifestação da atividade microbiana em feridas..... | 16 |
| 2.1.2 | <i>Staphylococcus aureus</i> | 16 |
| 2.2 | Atividade antimicrobiana | 17 |
| 2.2.1 | Aspectos gerais..... | 17 |
| 2.2.2 | Controle bacteriano..... | 18 |
| 2.2.3 | Plantas medicinais no controle bacteriano..... | 19 |
| 2.3 | Extratos | 20 |
| 2.3.1 | Óleos essenciais | 20 |
| 2.3.1.1 | <i>Thymus vulgaris</i> | 23 |
| 2.3.1.2 | <i>Origanum majorana</i> | 24 |
| 2.3.1.3 | <i>Syzygium aromaticum</i> | 25 |
| 2.3.1.4 | <i>Eucalyptus globulus</i> | 25 |
| 2.3.1.5 | <i>Lippia alba</i> | 26 |
| 2.3.2 | Extrato <i>Momordica charantia</i>..... | 27 |
| 2.4 | Gel..... | 28 |
| 3 | MATERIAL E MÉTODOS | 30 |
| 3.1 | Óleos essenciais | 30 |
| 3.2 | Extrato..... | 30 |
| 3.2.1 | Material vegetal | 30 |
| 3.2.2 | Preparação do extrato..... | 30 |
| 3.3 | Composição química dos constituintes principais dos óleos essenciais | 30 |
| 3.4 | Avaliação da atividade antimicrobiana..... | 31 |
| 3.4.1 | Microrganismo, manutenção da cultura e padronização do inóculo | 31 |
| 3.4.2 | A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais e extrato | 32 |
| 3.4.3 | Determinação das concentrações mínimas bactericidas (CMBs) dos óleos essenciais e extrato..... | 32 |
| 3.4.4 | Otimização da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: sinergismo por misturas | 33 |
| 3.5 | Elaboração dos géis | 34 |

| | | |
|-----|---|----|
| 3.6 | Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos géis contendo óleos essenciais | 35 |
| 3.7 | Determinação da vida útil e qualidade microbiológica dos géis | 36 |
| 3.8 | Delineamento experimental e análises estatísticas | 36 |
| 4 | RESULTADOS E DISCUSSÃO | 38 |
| 4.1 | Composição química dos óleos essenciais..... | 38 |
| 4.2 | A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais e extrato | 39 |
| 4.3 | Determinação das concentrações mínimas bactericidas (CMBs) dos óleos essenciais e extrato..... | 40 |
| 4.4 | Otimização da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: sinergismo por misturas | 42 |
| 4.5 | Atividade antimicrobiana <i>in vitro</i> dos géis contendo óleos essenciais | 44 |
| 4.6 | Determinação da vida útil e qualidade microbiológica dos géis | 46 |
| 5 | CONCLUSÃO | 49 |
| | REFERÊNCIAS | 50 |

1 INTRODUÇÃO

Sabe-se que a utilização indiscriminada de antimicrobianos, especialmente antibióticos, tem levado ao aparecimento de vários microrganismos resistentes ou multirresistentes a eles. Dessa forma, o controle de processos infecciosos tem ficado cada vez mais complicado, ocorrendo mortes de seres humanos devido à falta de novas substâncias que possam acabar com os processos infecciosos graves.

Dentre as bactérias que se destacam devido à sua grande capacidade em desenvolver resistência e/ou multirresistência aos antibióticos rapidamente, encontra-se a espécie *Staphylococcus aureus*. Esta bactéria é comensal do corpo humano, sendo encontrada na pele e nas mucosas dos seres humanos e animais. Entretanto, quando em condições adequadas, *S. aureus* causa processos infecciosos em seres humanos e animais. Por estar presente na pele, *S. aureus* normalmente é isolada de feridas, dificultando o processo de cicatrização da pele.

Durante o processo infeccioso, tais bactérias podem formar biofilmes, o que dificulta sua eliminação das feridas. Além disso, *S. aureus* também pode apresentar multirresistência, agravando ainda mais o quadro de pacientes, impossibilitando a cicatrização e transformando o ferimento em ferida persistente. Esse difícil controle tem levado à busca por antimicrobianos alternativos e que raramente promovam o aparecimento de microrganismos resistentes, destacando-se dentre eles os óleos essenciais e extratos vegetais.

As plantas medicinais produzem metabólitos secundários responsáveis por diversas atividades biológicas nas plantas, e uma delas é a ação antimicrobiana que pode estar presente em seus extratos e óleos essenciais. Estes contêm diversos componentes que atuam sobre a célula bacteriana de várias formas, não possuindo um único alvo de ação como os antibióticos, por exemplo, podendo ser excelente alternativa a eles.

Os géis são formados por substâncias poliméricas, e o mais utilizado é o carbômero. Tem sido a forma farmacêutica preferida para o uso tópico, pois possui boa permeação cutânea e fácil formulação. A inclusão de substâncias ativas naturais tem sido muito empregada, principalmente a adição de antimicrobianos para uso na desinfecção de feridas e como antissépticos.

Embora existam pesquisas sobre a utilização de óleos essenciais para o controle de bactérias em feridas persistentes, poucos têm utilizado géis e óleos essenciais (KHEZRI; FARAHPOUR; MOUNESI RAD, 2019; SHUKR; METWALLY, 2013), destacando-se a importância da realização de mais estudos.

A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de tomilho (*Thymus vulgaris*), manjerona (*Origanum majorana*), cravo botão (*Syzygium aromaticum*), eucalipto (*Eucalyptus globulus*), verbena (*Lippia alba*) e extrato de melão São Caetano (*Momordica charantia*) já é bem estabelecida, entretanto não foram encontrados relatos da incorporação desses óleos e o extrato de melão São Caetano na forma de géis para o controle de *Staphylococcus aureus*.

A utilização desses compostos naturais para o desenvolvimento de produtos ecosustentáveis, como novo tratamento para feridas, poderá contribuir para a diminuição do uso de antibióticos e a redução de custos de medicamentos, atingindo uma população mais ampla e melhorando a qualidade de vida. Com isto, o objetivo do presente trabalho foi verificar a atividade antimicrobiana de géis elaborados com óleos essenciais visando ao controle de *Staphylococcus aureus*.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Feridas e feridas persistentes (crônicas) em seres humanos

Ferida é definida como a ruptura na continuidade da pele (MONIKA *et al.*, 2022), sendo essa a principal porta de entrada para a maioria dos microrganismos, atuando como barreira contra aqueles patogênicos (BOULANGER; LENORMAND, 2018). A superfície da pele exposta, que é composta por tecido subcutâneo, contribui para a colonização de diversos microrganismos, aeróbicos e anaeróbicos (MONIKA *et al.*, 2022). As feridas complexas possuem um meio alcalino que favorece o crescimento de bactérias, o que desencadeia uma resposta inflamatória (WIEGAND *et al.*, 2017).

As fases fisiológicas para cicatrização de feridas consistem em inflamação, proliferação e remodelação, e quando ocorre impedimento de alguma dessas fases sequenciais de cicatrização, não mostrando fechamento total em até 4 semanas, as feridas são classificadas como crônicas. Alguns fatores contribuem para a não cicatrização completa das feridas, como a idade, a superprodução de metaloproteinases de matriz, baixa vascularização, diminuição do suprimento de oxigênio e nutrientes, as comorbidades, principalmente em casos de diabetes, doença arterial periférica e imunodeficiência e processos infecciosos bacterianos. Dentre esses fatores, a infecção bacteriana tem sido um grave problema (LAURANO *et al.*, 2022).

As feridas crônicas frequentemente estão associadas à presença de bactérias que formam biofilmes, uma estrutura formada por várias substâncias e canais, cujo principal objetivo é manter a viabilidade celular protegendo as células de ambientes estressantes. As células microbianas ficam embebidas em exopolissacarídeos que dificultam a penetração dos fármacos no local (LAURANO *et al.*, 2022).

O tratamento de feridas consiste no controle glicêmico, revascularização e otimização do fluxo sanguíneo, remoção de exsudato, biofilmes e tecido necrótico (LAURANO *et al.*, 2022). E devido à falha de antibióticos em atingir os microrganismos em biofilmes, são usados diferentes agentes antimicrobianos tópicos na tentativa de impedir o crescimento populacional de bactérias (PATRULEA *et al.*, 2020).

Mais de 40 milhões de pacientes foram afetados pelas feridas crônicas, com custos que atingiram em até 2022 mais de US\$ 15 bilhões para o sistema de saúde. Visando à redução da morbidade, diferentes tipos de curativos foram desenvolvidos para atender à demanda no tratamento de feridas (LAURANO *et al.*, 2022). Agentes antimicrobianos, promotores de cicatrização e aplicação simultaneamente de fitoterápicos, têm sido utilizados como opções

para a cicatrização de feridas. Dessa forma, a medicina complementar e alternativa e seu uso no tratamento de feridas está crescendo no setor de saúde (MONIKA *et al.*, 2022).

2.1.1 Manifestação da atividade microbiana em feridas

A quantidade e a diversidade de microrganismos estão relacionadas com a disposição de recursos, como o alimento, e das condições, como a temperatura, pH, presença e ausência de oxigênio (MADIGAN *et al.*, 2016).

Os microrganismos estão presentes em água, solo, plantas e animais. Eles também estão presentes em alimentos, como carne e vegetais, podendo ocasionar doenças em seres humanos quando ingeridos. Os hospedeiros mamíferos possuem condições ideais de crescimento para as bactérias, pois são ricos em nutrientes orgânicos e fatores exigidos, no caso de pH, pressão osmótica e temperatura controlada. Historicamente, verifica-se que as principais causas de morte humana no início do século XX foram doenças infecciosas causadas pelas bactérias e vírus (MADIGAN *et al.*, 2016).

Os microrganismos também são encontrados em superfícies do corpo, como a pele, que fornece diversos microhabitats com sua microbiota respectiva (MADIGAN *et al.*, 2016). Em estudos para analisar bactérias presentes em feridas crônicas, o gênero *Staphylococcus* foi o mais encontrado, sendo as espécies *S. aureus* e *S. epidermidis* as mais abundantes (WOLCOTT *et al.*, 2016).

2.1.2 *Staphylococcus aureus*

As bactérias do gênero *Staphylococcus* são anaeróbios facultativos e catalase positivas. Geralmente são pigmentadas, resistentes à baixa atividade de água e a altas concentrações de cloreto de sódio (NaCl). Várias espécies do gênero *Staphylococcus* podem ser encontradas nos seres humanos, sendo consideradas parte da microbiota dos seres humanos e animais. Entretanto, quando em condições favoráveis, elas são capazes de promover processos infecciosos.

Staphylococcus aureus se multiplicam muito bem em condições aeróbicas. Consideradas mésofilos, estes crescem em ampla faixa de temperatura variando entre 7 e 47,8 °C, com temperatura ótima de 35 °C. A faixa de pH varia de 4,5 a 9,3, sendo ótima entre 7,0 e 7,5. É considerada tolerante ao sal, por apresentar crescimento em meios com 10% de NaCl, mas com 15% observa-se pouco crescimento. Em relação à atividade de água, é uma espécie

incomum dentre as patogênicas, pois crescem em baixa atividade de água, apenas 0,83, porém seu ótimo é de 0,99 (SILVA *et al.*, 2017).

Staphylococcus aureus é considerada um patógeno, o mais virulento do gênero, podendo causar diversas doenças em seres humanos e animais, desde infecções da pele até mais graves, com risco de morte (CERVANTES; GARCIA; SALAZAR, 2014). Dados recentes mostram que dentre amostras coletadas de animais e seres humanos foram isolados 71,3% de *Staphylococcus*, sendo *S. aureus* a mais frequente, representando um total de 43% de todos os isolados (ABED *et al.*, 2021).

A resistência que essa bactéria apresenta a vários antibióticos, principalmente pela meticilina, tem impactado o setor da saúde (CERVANTES; GARCIA; SALAZAR, 2014). Isolados de *S. aureus* resistente à meticilina são os mais comuns encontrados em queimaduras, promovendo alto índice de morbidade e mortalidade no mundo (CHHIBBER *et al.*, 2020).

Dessa forma, essa espécie é conhecida pela sua capacidade de formar biofilmes em superfícies bióticas e abióticas, estando frequentemente presente em feridas crônicas na forma de biofilme (CAROLUS *et al.*, 2019), o que a torna responsável pelas doenças (CUI *et al.*, 2016).

2.2 Atividade antimicrobiana

2.2.1 Aspectos gerais

Agente antimicrobiano é um produto, seja sintético ou natural, capaz de matar ou inibir a multiplicação de microrganismos. Aos agentes que possuem a capacidade de matar o organismo é usado o termo “cidas”, portanto, têm-se os agentes bactericidas, fungicidas e virucidas. Já àqueles que inibem o crescimento, o termo usado é “státicos”, como os bacteriostáticos, fungistáticos e virustáticos (MADIGAN *et al.*, 2016).

A classificação dos agentes antimicrobianos é determinada pelo efeito notado na cultura do microrganismo. Os agentes bacteriostáticos inibem algum processo bioquímico, por exemplo a síntese de proteínas, logo, se o agente é retirado as células conseguem retomar o crescimento. Os agentes bactericidas se ligam às células alvos e a matam. E os agentes bacteriolíticos provocam a lise celular e a liberação do conteúdo citoplasmático, causando a morte das células (MADIGAN *et al.*, 2016).

A avaliação da atividade antimicrobiana mais utilizada para extratos é o método de microdiluição, que pode ser medida pela Concentração Inibidora Mínima (CIM), que consiste

no menor valor do agente utilizado para inibir o crescimento do microrganismo, e/ou pela Concentração Bactericida Mínima (CBM), que é a concentração mínima de um agente que causa a morte da bactéria (MADIGAN *et al.*, 2016; OSTROSKY *et al.*, 2008).

Outro método de avaliação é a Difusão em disco, na qual discos de papel filtro, com concentrações conhecidas do agente microbiano, são colocados sobre uma superfície de um meio sólido. Então, o agente se difunde para o ágar, e quanto maior o distanciamento do composto químico do papel, menor é a concentração do agente. Fora desse ponto o crescimento do microrganismo ocorre, mesmo que próximo não seja observado o crescimento. Uma zona de inibição é formada e o diâmetro equivale à quantidade adicionada de agente antimicrobiano (MADIGAN *et al.*, 2016).

2.2.2 Controle bacteriano

Uma das formas mais tradicionais para o controle bacteriano em seres humanos é o uso de antibiótico. O seu uso indevido promove estratégias de sobrevivência de bactérias e fungos, levando à resistência microbiana. Essa resistência também pode estar associada com a formação de biofilmes, que confere resistência à bactéria, sendo crucial na infecção crônica (BIANCHERA *et al.*, 2020).

Staphylococcus aureus é resistente à maior parte dos agentes antimicrobianos (AL-NIMER *et al.*, 2012). E devido ao número elevado dessa resistência de *S. aureus* aos antimicrobianos convencionais e também de feridas persistentes, torna-se indispensável o desenvolvimento de tratamentos alternativos (CORDEIRO *et al.*, 2020).

Estudos apontam diversos outros métodos para o controle bacteriano. Tem se estudado o potencial de nanopartículas metálicas como método alternativo para redução de microrganismos resistentes aos antibióticos (AL-SHAABANI *et al.*, 2020). Tem se utilizado a nanoestruturas associadas ao antibióticos como ferramenta inovadora e não convencional para o controle bacteriano (SAÚDE *et al.*, 2013).

Novas técnicas têm se desenvolvido com base no princípio da fotomedicina, utilizando a absorção de fótons por cromóforos específicos. Uma delas é RPL 068, um derivado tetracatiônico de Zn (II) ftalocianina ativado por exposição à luz vermelha, usado no tratamento de infecções bacterianas, com potencial de produzir oxigênio singlete e espécies reativas de oxigênio, afetando células alvos, membranas, parede celular, citoplasma e componentes celulares, resultando efeito fungicida e bactericida. Esse foi capaz de reduzir a carga microbiana

total em úlcera do pé de pacientes diabéticos, facilitando assim a cicatrização (BROCCO *et al.*, 2022).

Muitos estudos têm usado agentes naturais. Um exemplo é a inativação fotodinâmica usando curcumina em nanopartículas em diferentes pH e luz LED azul, que apresentou inativação do *S. aureus* em pH 5,0 (DIAS *et al.*, 2021).

Outra nova maneira de combater infecções bacterianas são os polímeros naturais. Um representante é a quitosana, sendo utilizada como curativo de feridas, pois além de ser agente antimicrobiano é biodegradável, não tóxica, e promove a cicatrização de feridas (MATICA *et al.*, 2019).

A permanência dos microrganismos por conta da resistência tem aberto as portas para o desenvolvimento de medicamentos à base de plantas medicinais, pois estes apresentam poucos efeitos colaterais, não ocorrendo pressão fisiológica sobre o microrganismo, resultando ao não desenvolvimento de resistência ao medicamento (GUPTA; PANDEY, 2019). Uma alternativa natural para esse controle bacteriano são os óleos essenciais de plantas medicinais (CHÁVEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2016).

2.2.3 Plantas medicinais no controle bacteriano

As plantas medicinais contêm propriedades farmacológicas em razão de compostos bioativos, como alcaloides, óleos essenciais, flavonoides, saponinas, taninos e terpenoides presentes em sua composição (AZIZI *et al.*, 2018). A medicina complementar e alternativa, como produtos naturais (extratos de plantas) e substâncias derivadas naturalmente estão destacando na pesquisa e sendo usadas na cicatrização de feridas devido a suas propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, angiogênicas, moduladores da síntese celular (MONIKA *et al.*, 2022) e principalmente pela atividade antimicrobiana, o que ocasiona o sucesso na cicatrização de feridas (AZIZI *et al.*, 2018).

Os flavonoides promovem a cicatrização por sua alta atividade antioxidante e pela eliminação de radicais livres, que causam uma redução na necrose celular e, assim, melhoram a vascularização. Os taninos atuam como sequestradores de radicais livres, e já os triterpenos e saponinas auxiliam na cicatrização devido à atividade antioxidante e antimicrobiana, contraindo a ferida e, dessa forma, aumentando a epitelização (OGUNTIBEJU, 2019).

Os compostos fenólicos isolados de plantas medicinais apresentam atividade antimicrobiana que podem inibir o crescimento de *S. aureus* e *P. aeruginosa* (BAGHERI *et al.*, 2021; DIKPINAR; SÜZGEÇ-SELÇUK, 2020).

Diversos estudos comprovam o uso de plantas medicinais para o controle bacteriano. A romã (*Punica granatum* L.), por exemplo, pode ser usada no controle de infecções microbianas (DOOSTKAM *et al.*, 2020). O extrato da polpa do fruto de *Acacia nilotica* demonstrou inibição no crescimento de bactérias Gram positivas e negativas (AL-JUHAIMI *et al.*, 2020).

Os polifenóis extraídos do chá verde Coreano (*Camellia sinensis* L.) mostraram atividade antimicrobiana sobre *Lactobacillus acidophilus* e *Lactiplantibacillus plantarum*, *Streptococcus* spp. (*Streptococcus mutans*, *Streptococcus sanguis*, *Streptococcus sobrinus*, *Streptococcus mitis* e *Streptococcus salivarius*), *Staphylococcus aureus*, *Neisseria meningitidis*, *Escherichia coli*, *Enterobacter cloacae*, *Enterococcus faecalis* e *Candida albicans*. Também inibiram a formação de biofilmes de *S. mutans* e *S. sanguis* em dentes humanos (CHO; OH, 2010).

O sinergismo das plantas medicinais tem sido grande aliado na atividade antimicrobiana. A combinação dos extratos de *Tecoma stans*, *Manilkara zapota* e *Cassia fistula* mostrou maior eficiência na atividade antimicrobiana do que os extratos isolados (ARCHANA; GEETHA BOSE, 2022).

Em um estudo comparando a atividade antibacteriana de extratos de plantas medicinais e antibióticos, contra bactérias causadoras de infecções hospitalares (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *S. aureus* e *Acinetobacter* spp.), foi mostrado que os fitomedicamentos apresentaram maior atividade antibacteriana do que os antibióticos (AKHVLEDIANI *et al.*, 2016).

2.3 Extratos

2.3.1 Óleos essenciais

De acordo com a Organização Internacional de Normalização (ISO 9235, 2013), o óleo essencial é o produto obtido a partir de matéria prima vegetal, através da destilação a vapor, hidrodestilação ou expressão mecânica de frutos cítricos.

Os óleos essenciais são misturas complexas, voláteis, aromáticas, de natureza hidrofóbica e produzidas a partir dos metabolitos secundários de plantas. Sua composição química contém hidrocarbonetos, como os terpenos e sesquiterpenos, e compostos oxigenados, como álcoois, ésteres, éteres, aldeídos, cetonas, lactonas, fenóis e éteres fenólicos, que são sensíveis ao oxigênio, luz, calor e umidade, podendo ocorrer instabilidade em contato com diferentes materiais. Mas sua composição predominante são terpenoides e fenilpropanoides.

Geralmente, os constituintes majoritários são os responsáveis pela atividade biológica dos óleos. Eles possuem propriedades como antifúngicos, inseticidas, antibacterianas, antivirais, antimicrobianas, antioxidantes, anti-inflamatórias e anticancerígenas, entre outros (AALI *et al.*, 2017; BALDIM; SOUZA; OLIVEIRA, 2021; CHÁVEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2016).

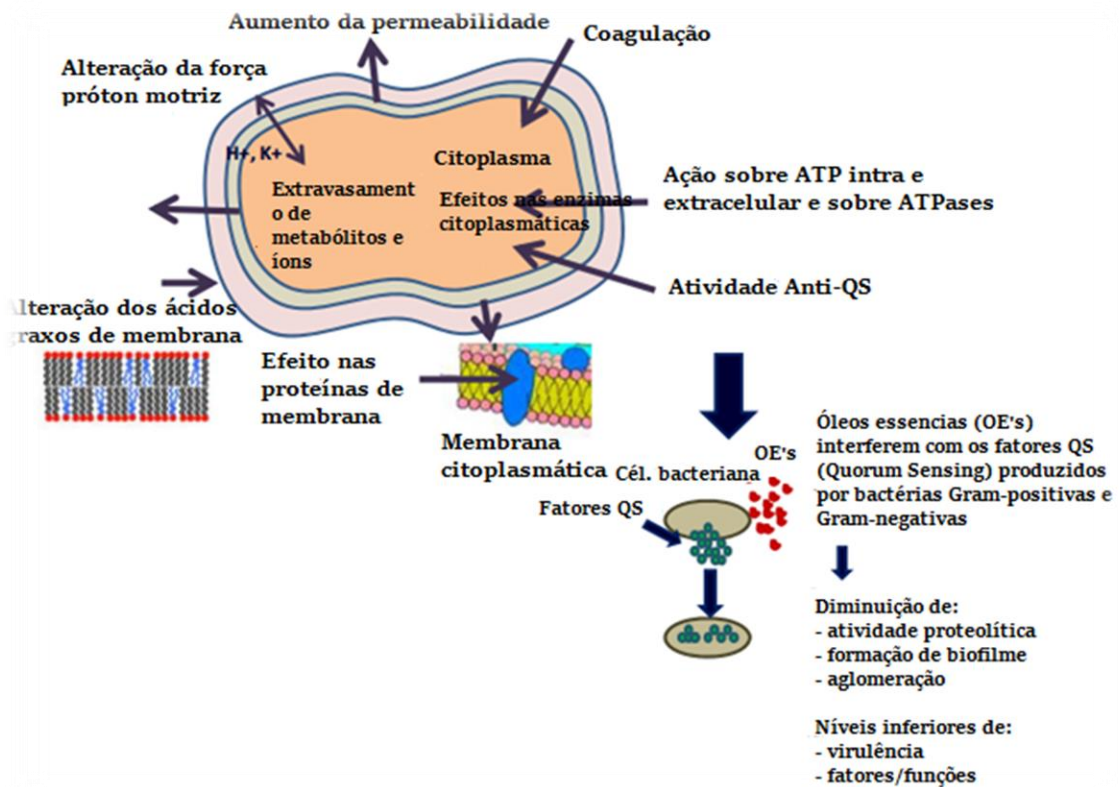
A atividade antimicrobiana dos óleos depende da sua concentração e composição química, que são produzidas por meio da interação de moléculas sob estresse biótico e abiótico. O mecanismo de ação é diferente para cada composto (SWAMY; AKHTAR; SINNIHAH, 2016).

A atividade antimicrobiana dos óleos é devida a seus compostos voláteis, e sua atividade depende dos grupos funcionais. O grupo dos terpenos é caracterizado pelo baixo peso molecular e se divide em monoterpenos, sesquiterpenos e derivados oxigenados. Os terpenos são de natureza hidrofóbica, e desse modo possuem maior afinidade com lipídios, e isso está relacionado com o seu mecanismo de ação antimicrobiana. Sua atividade antibacteriana está correlacionada com a sua composição lipofílica e pelas partes externas da bactéria, que agem penetrando nas estruturas da membrana, aumentando sua fluidez e permeabilidade, modificando a proteína e ocorrendo o distúrbio na cadeia respiratória. Já os compostos fenólicos agem rompendo a membrana celular, e assim é interrompido o funcionamento da célula, podendo ocorrer também o vazamento do conteúdo celular (CHÁVEZ-GONZÁLEZ *et al.*, 2016).

Os óleos essenciais possuem diversos mecanismos de ação, que provocam reações bioquímicas na célula bacteriana (FIGURA 1). Os óleos essenciais desestabilizam principalmente a arquitetura celular, levando à quebra da integridade da membrana e ao aumento da permeabilidade, o que interrompe muitas atividades celulares, incluindo produção de energia (acoplada à membrana), transporte pela membrana e outras funções metabólicas regulatórias. Pode afetar tanto o envelope externo da célula quanto o citoplasma.

Devido à sua natureza lipofílica, os óleos essenciais permeiam facilmente as membranas celulares bacterianas e o aumento da permeabilidade da membrana celular bacteriana, levando ao extravasamento de componentes celulares e à perda de íons. O efeito antibacteriano dos óleos essenciais também está relacionado à redução dos potenciais de membrana, à interrupção das bombas de prótons e consequente síntese de ATP. Essa alteração na organização celular pode causar um efeito cascata, afetando outras organelas celulares (SWAMY; AKHTAR; SINNIHAH, 2016).

Figura 1 - Mecanismos de ação dos óleos essenciais em células bacterianas.



Fonte: Adaptado de Nazzaro *et al.* (2013).

A capacidade do óleo essencial inibir a bactéria depende da estrutura, devido à composição da membrana celular ser diferente. As bactérias Gram-positivas são mais suscetíveis ao óleo do que as bactérias Gram-negativas (NAZZARO *et al.*, 2013; SWAMY; AKHTAR; SINNIHAH, 2016; WINSKA *et al.*, 2019). Isso porque a parede celular das bactérias Gram-positivas é constituída principalmente de peptidoglicano, o que permite a passagem de moléculas hidrofóbicas nas células, atuando na parede celular e citoplasma. E a parede celular das bactérias Gram-negativas possui uma fina camada de peptidoglicano e membrana externa composta por fosfolipídeos, formando canais transmembranas hidrofílicos, sendo impermeável a passagem de moléculas hidrofóbicas (NAZZARO *et al.*, 2013).

Inúmeros trabalhos com os óleos essenciais de plantas medicinais comprovam a atividade antimicrobiana. Como exemplo, o óleo essencial de *Teucrium polium* L. tem forte atividade antimicrobiana e antifúngica devido à rica presença de terpenos que possuem capacidade contra agentes microbianos (CHAUIYAKH *et al.*, 2022).

Ademais, o óleo essencial de *Thymus algeriensis* possui alta atividade antimicrobiana contra bactérias Gram positivas e negativas, devido ao linalol que está presente em sua

composição, conhecido pela sua eficácia na inibição de agentes microbianos, como *S. aureus*, *Escherichia coli* e *Bacillus cereus* (BENZIANE OUARITINI *et al.*, 2020).

Observa-se também que o óleo essencial das partes aéreas de *Pistacia lentiscus* L. apresenta atividade bactericida para bactérias Gram positivas *Enterococcus faecium* (CECT 4932), *Bacillus subtilis* (CECT 4071) e *S. aureus* (CECT 976), e para Gram negativas *E. coli* (CECT 431), *Yersinia enterocolitica* (CECT 4315) e *Pseudomonas aeruginosa* (CECT 4080) (AINANE *et al.*, 2021). Por conseguinte, verifica-se que o óleo das folhas de *Scorodocarpus borneensis* demonstra atividade antimicrobiana contra *Streptococcus sobrinus*, *S. mutans*, *S. aureus* e *Candida albicans* (KUSPRADINI *et al.*, 2018).

2.3.1.1 *Thymus vulgaris*

Thymus vulgaris L. pertence à família Lamiaceae (ALI, 2021), é uma planta com flores, aromática e tem sido acrescentada em alimentos e usada na medicina convencional. Possui finalidades terapêuticas, o que a torna conhecida pela cura de diversas doenças (ALMANEA *et al.*, 2019). Contém o teor de 0,8 a 2,6% de óleo essencial, sendo os fenóis, monoterpenos e álcoois como os principais constituintes. O timol e carvacrol são os compostos fenólicos predominantes, os quais apresentam atividades antiespasmódicas, antifúngicas, antibacterianas, antissépticas, antidermatóticas e antioxidantes (BELALI *et al.*, 2024).

Em um estudo *in vitro* para avaliar a atividade antioxidante de algumas plantas medicinais, o tomilho (*T. vulgaris*) se destacou com sua melhor atividade antioxidante. Isso se deve pela presença dos compostos timol e carvacrol (AAZZA *et al.*, 2011).

O óleo de *T. vulgaris* comprovou sua atividade antibacteriana (ALIBI *et al.*, 2020), pois demonstrou atividade antibacteriana contra *V. parahaemolyticus* e *V. alginolyticus* (TOMAZELLI JÚNIOR *et al.*, 2018) e forte inibição contra cepas de *Bacillus cereus* (ATCC 10876) e *Candida albicans* (ATCC 1023) (ABDELLI *et al.*, 2019). Ademais, foi um dos mais eficientes contra *S. aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *E. coli* (ABU-DARWISH *et al.*, 2012).

Em outros trabalhos, o sinergismo do óleo de casca limão, cravo e tomilho demonstrou potente atividade antibactericida e anti-inflamatória em cepas Gram positivas e negativas, demonstrando o potencial uso do óleo essencial isolado ou em combinações (YEDDES *et al.*, 2022).

O Timol é considerado um agente de antivirulência por apresentar a capacidade de desarranjar células de *S. aureus* (AKSOY *et al.*, 2020). O óleo de *T. vulgaris* mostrou forte efeito inibitório e bactericida contra cepas de *S. aureus* multirresistentes (Kot *et al.*,

2019). Também mostrou ter melhor atividade antibiofilme contra *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) e sensíveis à meticilina (MSSA) dentre os óleos *Melaleuca alternifolia* Cheel., *Ocimum basilicum* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Eucalyptus globulus* Labill., *Lavandula angustifolia* Mill. flowering herb e *Mentha arvensis* L. (BROŻYNA *et al.*, 2021).

2.3.1.2 *Origanum majorana*

Origanum majorana L. pertence à família Lamiaceae (BHARDWAJ; DUBEY, 2020), é uma planta medicinal e aromática que é distribuída em diferentes partes dos países mediterrânicos. Encontraram os compostos bioativos terpenoides, flavonoides e ácidos fenólicos (BOUYAHYA *et al.*, 2021). O componente principal do óleo é o terpineno-4-ol (RAGAB *et al.*, 2019). Em investigação farmacológica, o óleo de *O. majorana* demonstrou atividades antimicrobianas, antioxidantes, anticancerígenas, anti-inflamatórias, antimutagênicas, nefroprotetoras e hepatoprotetoras. O seu uso foi confirmado ser seguro em análise toxicológica (BOUYAHYA *et al.*, 2021).

O óleo de *O. majorana* revelou atividade antimicrobiana, dependendo da concentração, em bactérias Gram positivas e negativas (AMOR *et al.*, 2019). Apresentou atividade antibacteriana contra *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Bacillus subtilis* e *Staphylococcus aureus* (MOUMNI *et al.*, 2020).

A combinação dos óleos *O. majorana* e *Thymus serpyllum* L. mostrou uma significativa atividade antibacteriana contra *S. aureus* (OUEDRHIRI *et al.*, 2017).

Estudos ressaltam a atividade antimicrobiana do óleo de *O. majorana* frente a outras plantas. Quando comparado ao óleo de *Lavandula stoechas*, o óleo de *O. majorana* mostra ser mais eficiente na atividade antibacteriana contra os patógenos *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli* (NOORI *et al.*, 2019). Novamente se destacou com maior atividade antimicrobiana, entre as plantas *Thymus vulgaris* e *Ocimum basilicum*, contra as bactérias *E. coli* e *S. aureus* (SOUZA *et al.*, 2020).

Filmes compostos de isolado de proteína de feijão mungo enriquecido com óleo de manjerona apresentaram atividade antibacteriana contra bactérias patogênicas *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (HAGHIGHATPANAH *et al.*, 2022).

2.3.1.3 *Syzygium aromaticum*

Syzygium aromaticum (L.) Merr. & LMPerry, conhecida popularmente como cravo, é uma árvore de porte médio da família Myrtaceae. Seu óleo essencial é extraído dos botões de flores secas, caracterizado pelo seu cheiro vigoroso. É tradicionalmente usado em clínicas odontológicas como antisséptico e analgésico (GIRISGIN, 2017), e há muitos anos na medicina tradicional para o tratamento de inflamação, dor e como antimicrobianos (MAHALWAL *et al.*, 2017). O principal componente, o eugenol, presente no óleo essencial, vem sendo relacionado com as propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias, inseticidas e imunomoduladoras (PINTO *et al.*, 2019).

O óleo de cravo comprovou a atividade antimicrobiana (MAHALWAL *et al.*, 2017). Mostrou tanto *in vitro* quanto *in vivo* alta atividade antifúngica contra a *Alternaria alternata* (CASTRO *et al.*, 2017). Reduziu a contagem de *E. coli* (AZIZKHANI *et al.*, 2013), inibiu o crescimento de *Pseudomonas putida* e *P. aeruginosa* (EL AMRANI *et al.*, 2019). Revelou ser uma excelente alternativa aos antibióticos (cloranfenicol, penicilina, tetraciclina, trimetoprim-sulfametoxazol, e canamicina) contra a bactéria resistente *Haemophilus ducreyi* (LINDEMAN *et al.*, 2014).

O óleo de cravo apresentou atividade antibacteriana mais alta contra as cepas *Yersinia ruckeri*, *Aeromonas hydrophila* e *Vagococcus salmoninarum*, em relação aos óleos de lavanda (*Lavandula angustifolia*), hortelã-pimenta (*Mentha piperitae*), manjerição (*Ocimum sanctum*) e cominho preto (*Nigella sativa*) (BABA, 2020).

A atividade antimicrobiana também foi testada em *S. aureus* no estudo de Antunes *et al.* (2021). Filmes de quitosana e poli (álcool vinílico) contendo óleo de canela e cravo (*Cinnamomum zeylanicum* e *Eugenia caryophyllus*) apresentaram atividade antimicrobiana superior ao filme sem os óleos essenciais.

2.3.1.4 *Eucalyptus globulus*

Eucalyptus globulus (Labill.) pertence à família Myrtaceae. Nativo da Austrália, é uma árvore perene que pode atingir até 30-55 m de altura e cresce especialmente em regiões quentes (BOUKHATEM *et al.*, 2017). Possui finalidade medicinal, nutricional ou ornamental. A extração de suas folhas revelou o principal composto 1,8-cineol e a identificação de monoterpenos bicíclicos, terpenoides aromáticos, éter cíclico e terpenos (ABBASI *et al.*, 2020). A principal fonte de óleo essencial são as folhas, as quais possuem

finalidades medicinais, com propriedades como antipirética, tônica, adstringente, antisséptica, hemostática e especialmente antimicrobiana e expectorante (BOUKHATEM *et al.*, 2017). O 1,8-cineol (eucaliptol) demonstrou atividade antimicrobiana e anti-inflamatória (VECCHIO *et al.*, 2016).

O gel composto de óleo essencial de *E. globulus* 4,46% exibiu atividade antibacteriana sobre *Porphyromonas gingivalis* ATCC 33277 (TITO; HANCO, 2021). Em estudo de Nadjib *et al.* (2014), o óleo essencial de *E. globulus* apresentou atividade antimicrobiana mais alta contra bactérias Gram-positivas do que bactérias Gram-negativas.

O óleo essencial de *E. globulus* exibiu alta atividade antimicrobiana, especialmente contra *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Candida albicans*, *Staphylococcus aureus*, *Acinetobacter baumannii* e *Klebsiella pneumoniae*. Sendo que para *S. aureus*, *E. coli* e *S. pyogenes* apresentou a maior atividade (DAMJANOVIĆ-VRATNICA *et al.*, 2011).

Em estudo comparando a atividade antimicrobiana do óleo do fruto e das folhas *E. globulus*, observou-se que o fruto possui maior atividade em relação às folhas, e foi a atividade mais efetiva contra *S. aureus* resistente à metilina, dentre outros óleos (MULYANINGSIH *et al.*, 2011). E o óleo dos frutos de *E. globulus* também mostrou grande atividade anti-inflamatória e cicatrização de feridas em ratos (TUMEN *et al.*, 2017).

Em outro trabalho, *E. globulus* exibiu atividade antimicrobiana mais forte que *Thymus mastichina* L., *Mentha pulegium* L., *Rosmarinus officinalis* L., *Calamintha nepeta* (L.), *Cistus ladanifer* L., *Foeniculum vulgare* L. e *Dittrichia viscosa* (L.) (VIEIRA *et al.*, 2017).

2.3.1.5 *Lippia alba*

Lippia alba (Mill.) NEBr. ex Britton & P. Wilson é uma espécie aromática pertencente à família Verbenaceae (ORTEGA-CUADROS *et al.*, 2020), nativa da América Latina, e conhecida pelas propriedades terapêuticas (García *et al.*, 2017) e pela diversa produção de óleos essenciais, os quais são classificados em quimiotipos (ALBUQUERQUE *et al.*, 2021). Os compostos químicos principais do óleo essencial de *L. alba* são terpenoides e fenilpropanoides, os quais variam com a diversidade de quimiotipos (LINDE *et al.*, 2016). As propriedades farmacológicas estão relacionadas com compostos presentes, como mirceno, linalol, β -ocimeno, α -guaiano, germacreno, carvona, limoneno, eucaliptol, cânfora, cariofileno, neral,

geranial e piperitona (MALIK *et al.*, 2021). É utilizada no tratamento de doenças digestivas e respiratórias, além de sedativo e anti-hipertensivo (HENNEBELLE *et al.*, 2008). Ademais, possui atividades antioxidantes e antimicrobianas comprovadas (SOUZA *et al.*, 2022).

O óleo de *L. alba* mostrou ser efetivo na inibição de crescimentos de bactérias Gram positivas e negativas (POSSAMAI *et al.*, 2019), comprovou sua propriedade antimicrobiana contra *Salmonella Typhi* e *Shigella dysenteriae*, além de interferir na formação de biofilme (BATISTA *et al.*, 2018). Exibiu 95,8% de atividade de erradicação contra biofilmes de *S. mutans* (TOFIÑO-RIVERA *et al.*, 2016).

Resultados de um estudo revelam que o óleo de *L. alba* pode ser um potente agente antibacteriano e antibiofilme contra *S. aureus*. O estudo *in vitro* avaliou a atividade antimicrobiana e antibiofilme do óleo de *L. alba* e seus componentes citral e carvona contra *S. aureus*, confirmando a atividade antimicrobiana do óleo e seus principais componentes, além de 100% de inibição da formação de biofilme de *S. aureus* (PORFÍRIO *et al.*, 2017).

Um trabalho avaliou a atividade antibacteriana de cinco óleos de *L. alba* sobre o crescimento *S. aureus* ATCC 25923, e verificou que o óleo de quimiotipo geranial/neral estabeleceu inibição máxima de crescimento de *S. aureus* (OLIVERO-VERBEL *et al.*, 2014)

O óleo essencial de *L. alba* mostrou influenciar a atividade da eritromicina, através do seu efeito sinérgico com o antibiótico, pelo método de contato gasoso. O óleo a 12% potencializou (221,4%) a atividade antibiótica de eritromicina contra *S. aureus* ATCC 25923, e a 3% elevou (41,6%) o resultado contra *S. aureus* ATCC 25923 e contra *S. aureus* ATCC 6538 (58,3%) (VERAS *et al.*, 2011).

2.3.2 Extrato *Momordica charantia*

Momordica charantia L. (melão São Caetano) é uma planta medicinal que pertence à família Cucurbitaceae, distribuída em áreas tropicais e subtropicais, principalmente na Ásia, Índia, China e Brasil (VILLARREAL-LA TORRE *et al.*, 2020). Seu uso popular é relatado há muitos anos. Os compostos químicos encontrados são proteínas, polissacarídeos, flavonoides, triterpenos, saponinas, ácido ascórbico e esteroides. Possui diversas atividades biológicas como atividades anti-hiperglicêmica, antibacteriana, antiviral, antitumoral, imunomoduladora, antioxidante, antidiabética, anti-helmíntica, antimutagênica, antiúlcera, antilipolítica, antifertilidade, hepatoprotetora, anticancerígena e anti-inflamatória (JIA *et al.*, 2017).

M. charantia mostrou elevada atividade antibacteriana (EOGHAN; EKTA, 2021). O composto Charantin está relacionado com a sua atividade antimicrobiana (PATEL *et al.*, 2010).

O extrato mostrou atividade antimicrobiana contra Gram positivos, negativos e fungos, e foi capaz de contrair a ferida em ratos a partir do 11º dia de tratamento (AGYARE *et al.*, 2014).

Os extratos n-hexano, etanol e metanol da folha de *M. charantia* inibiram *Enterococcus faecium* (ANDLEEB *et al.*, 2013). O extrato metanólico de folhas de *M. charantia* foi eficiente contra os patógenos isolados clínicos *Escherichia coli*, *Pseudomonas aureginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* e *Candida albicans*, mas já no extrato aquoso mostrou ser resistente (BAMIGBOYE *et al.*, 2021).

A infusão de frutos e folhas de *Momordica charantia* mostrou ter atividade antimicrobiana (BRANDÃO *et al.*, 2016). Em um trabalho para determinar o potencial antimicrobiano de extratos de folhas, frutos e sementes de *M. charantia*, observaram-se forte efeito antibacteriano em extratos das folhas contra quatro cepas de *S. aureus* e fraca atividade antifúngica contra *Candida albicans* (GUARNIZ *et al.*, 2019).

Prastiyanto *et al.* (2021) mostraram que *M. charantia* possui grande potencial como agente antibacteriano, principalmente contra cepas de *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina (MRSA), *Escherichia coli* produtora de beta lactamases de espectro estendido (EsβL) e *Pseudomonas aeruginosa* resistente à carbapenemase (CRPA), que causam infecções de feridas. O estudo *in vitro* avaliou a atividade antibacteriana de extratos de plantas em bactérias multirresistentes isoladas de infecções de feridas e verificou que o extrato etanólico de *M. charantia* revelou as maiores zonas de inibição.

Nanopartículas de prata usando extrato aquoso e etanólico de *M. charantia* exibiram ser agentes antioxidantes e antibacterianos sinérgicos na inibição de crescimento de patógenos (MOORTHY *et al.*, 2021).

As formulações em gel e em creme, incorporadas de extrato acetônico de *M. charantia* 1%, mostraram atividade cicatrizante em feridas induzidas em ratos, e a formulação em creme foi o tratamento mais eficiente (SAGÁSTEGUI-GUARNIZ *et al.*, 2021).

2.4 Gel

O gel, segundo a 6ª Edição da Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, 2019a), é uma forma farmacêutica do tipo semissólida, capaz de incorporar mais de um princípio ativo e que contém agente gelificante proporcionando firmeza e viscosidade a uma solução, podendo conter partículas suspensas. É

uma das formas farmacêuticas mais utilizadas para o uso tópico, devido a suas características como sensação refrescante, boa permeação cutânea, proteção e hidratação, dependendo da incorporação do ativo (PERES; DIAS, 2011).

O principal agente gelificante usado é o poli (ácido acrílico) PAA, conhecido como carbômero, uma macromolécula sintética derivada de celulose e gomas naturais (ALLEN; ANSEL, 2013). O Carbopol[®], principal polímero de uso farmacêutico, é derivado desse ácido acrílico, usado como gelificante e incrementador da viscosidade de líquidos (VILLA NOVA; OREFICE; CUNHA, 2010).

Nas formulações dos géis, também podemos incluir uma substância medicamentosa, solventes, como propilenoglicol ou álcool, conservantes antimicrobianos e estabilizadores. Os géis medicamentosos podem ser administrados por diversas vias, como a pele, olho, nariz, vagina e reto (ALLEN; ANSEL, 2013).

Um gel de carbopol incorporado com extrato etanólico de brotos *Sebastiania hispida* (0,2% ou 2%) foi aplicado em feridas infectadas com *Staphylococcus aureus* em ratos, e apresentou atividade cicatrizante, comprovando seu uso como terapia complementar para o tratamento de feridas infectadas (MULLER *et al.*, 2018). Em um estudo clínico randomizado duplo cego de Najafian *et al.* (2019), o gel de *Aloe Vera* e *Plantago major* induziu a uma melhora significativa na cicatrização de feridas de úlcera do pé diabético.

Um gel natural para as mãos, formulado à base de extratos de plantas, inibiu bactérias patogênicas em voluntários (mostrou-se eficaz e seguro), sem causar efeitos adversos no tecido humano (ACHARYA *et al.*, 2018). Os antissépticos utilizados para higienizar as mãos à base de plantas medicinais são mais eficazes do que o álcool, além de serem de fácil formulação (ALGHAMDI, 2021).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Óleos essenciais

Os óleos essenciais de tomilho (*Thymus vulgaris*) e eucalipto (*Eucalyptus globulus*) foram adquiridos da Ferquima Ind. e Com. LTDA (Vargem Grande, SP). E os óleos essenciais de manjerona (*Origanum majorana*), cravo botão (*Syzygium aromaticum*) e verbena (*Lippia alba*) foram adquiridos da empresa Terra Flor (Alto Paraíso, GO).

3.2 Extrato

3.2.1 Material vegetal

As folhas de melão São Caetano (*Momordica charantia*) foram adquiridas no Sítio Coelhos, localizado no município de Cana Verde-MG, na coordenada geográfica de 21° 03'03.0''S 45°14'17.0''W. A espécie foi identificada e depositada no Herbário da Empresa de Pesquisa Agropecuária de Minas Gerais (PAMG/EPAMIG), Belo Horizonte-MG, sob registro PAMG 58941.

Após a coleta, as folhas foram lavadas em água corrente, secas em estufa a 40 °C com circulação de ar, até o peso ficar constante. Em seguida foram pulverizadas em moinho e armazenadas.

3.2.2 Preparação do extrato

O extrato de melão São Caetano (*Momordica charantia*) a 10% (p/v) foi preparado por sonicação com etanol (92°), a partir dos materiais vegetais secos e moídos. A droga vegetal com o solvente foram colocados no aparelho de sonicação, por 20 minutos, seguida de maceração por um período de 15 dias. Após esse processo, o extrato foi filtrado em filtro a vácuo, rotoevaporado e liofilizado.

3.3 Composição química dos constituintes principais dos óleos essenciais

Os óleos essenciais foram analisados por cromatografia gasosa, acoplados a um detector de ionização em chamas (CG-FID) em um sistema Agilent® 7890A equipado com coluna

capilar de sílica fundida 5% Phenyl Methyl Silox (30 m de comprimento x 250 mm de diâmetro interno x 0,25 µm de espessura do filme) (Califórnia, EUA). Hélio foi empregado como gás de arraste com fluxo de 1,16 mL/min; as temperaturas do injetor e do detector foram mantidas em 250 °C e 300 °C, respectivamente. A temperatura inicial do forno foi de 60 °C com uma rampa de temperatura de 3 °C/min até 300 °C. Os óleos essenciais foram diluídos em acetato de etila (1%, v/v) e injetados automaticamente no cromatógrafo, empregando volume de injeção de 1,0 µL, no modo *split* a uma razão de injeção de 50:1.

Os constituintes foram identificados por comparação dos seus índices de retenção relativos à série *n*-alcanos (C₈C₂₀), e por comparação dos espectros de massas do banco de dados da biblioteca NIST/EPA/NHI (NIST, 2008) e de literatura (ADAMS, 2007). Os índices de retenção foram calculados usando a equação proposta por Van den Dool e Kratz (1963), e para as atribuições foram calculados índices de retenção de literaturas (ADAMS, 2007). A concentração dos constituintes foi calculada através da área relativa de seus respectivos picos, relacionada com a área total de todos os constituintes da amostra.

3.4 Avaliação da atividade antimicrobiana

3.4.1 Microrganismo, manutenção da cultura e padronização do inóculo

A cepa utilizada como padrão foi *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, cedida pelo Instituto Nacional de Controle de Qualidade em Saúde (INCQS) da Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ) e mantida no Laboratório de Microbiologia de Alimentos do Departamento de Ciência dos Alimentos da UFLA.

A cepa *S. aureus* foi ativada em caldo BHI (*Brain Heart Infusion*) seguida de incubação a 37 °C por 24 horas. Após ativação da cepa, 1 mL da cultura ativa foi transferida para frasco contendo 100 mL de caldo triptona de soja (TSB) e incubado a 37 °C por 24 horas. As culturas foram estocadas pela transferência, de 2 mL da cultura ativa em TSB, para microtubos e centrifugados a 8000 rpm por 5 minutos, seguido do descarte do sobrenadante. Posteriormente, as culturas foram ressuspensas com adição de 1 mL de meio de congelamento (glicerol: 15 mL; peptona bacteriológica: 0,5 g; extrato de levedura: 0,3 g; NaCl: 0,5 g; água destilada: 100 mL). As culturas estoques foram mantidas a -18 °C, durante o período de execução do experimento.

O inóculo foi padronizado em cerca de 10⁸ UFC/mL por elaboração de curva de crescimento. Alíquotas da cultura foram retiradas periodicamente para determinação da

absorbância (D.O. 600nm) em espectrofotômetro (BEL SP-2000) e contagem em placas contendo ágar triptona de soja (TSA). As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas.

Os inóculos foram obtidos pela transferência de alíquotas de 1 mL das culturas estoques para tubos de ensaio contendo 5 mL de BHI e incubação a 37 °C por 24 horas. Após esse período, alíquotas de 500 µL das culturas foram transferidas para frascos contendo 200 mL de TSB e incubados a 37 °C pelo tempo necessário para se atingir 10⁸ UFC/mL.

3.4.2 A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais e extrato

A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais e do extrato foi realizada utilizando método de disco-difusão em ágar, como uma etapa preliminar na determinação do potencial antimicrobiano (EUROPEAN COMMITTEE ON ANTIMICROBIAL SUSCEPTIBILITY TESTING - EUCAST, 2019).

Após reativação e padronização da cepa, alíquotas de 100 µL foram espalhadas em superfície de TSA e adicionados discos de papel filtro contendo 5 µL de cada óleo essencial. E para o extrato, foi diluído 0,025 g do extrato liofilizado de *M. charantia* em 1 mL de DMSO (Dimetilsulfóxido) a 2% (v/v) e aplicados 5 µL em papel filtro. Foi utilizado o etanol (92°) e DMSO a 2% como controles. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas e, após esse período, os halos de inibição formados foram mensurados com auxílio de paquímetro digital.

O experimento foi realizado em triplicata com três repetições.

3.4.3 Determinação das concentrações mínimas bactericidas (CMBs) dos óleos essenciais e extrato

As concentrações mínimas bactericidas (CMBs) dos óleos e extrato que apresentaram atividade antimicrobiana foram determinadas empregando-se a técnica de microdiluição (EUCAST, 2019) com adaptações, em microplacas de poliestireno com 96 cavidades.

As emulsões dos óleos essenciais foram elaboradas em TSB adicionado 0,5% (v/v) de Tween 80. As concentrações dos diferentes óleos essenciais foram 10; 5; 2,5; 1,25; 0,62; 0,31; 0,15 e 0,07% (v/v). E as emulsões do extrato foram realizadas utilizando TSB adicionado 1% (v/v) de Tween 80, com as concentrações de 5; 2,5; 1,25; 0,62; 0,31; 0,15; 0,07 e 0,03% (v/v).

Alíquotas de 10 µL da cultura padronizada foram inoculadas nas cavidades da microplaca contendo 150 µL TSB acrescidos Tween 80 e das diferentes concentrações dos óleos e extrato. As microplacas foram vedadas e incubadas a 37 °C por 24 horas. Após esse

período foi realizado o plaqueamento, com alíquotas de 10 µL em TSA, utilizando a técnica de microgotas e incubadas a 37 °C por 24 horas. O experimento foi realizado em triplicata e três repetições. Utilizaram-se dois controles no experimento, sendo um negativo, contendo TSB acrescido de Tween 80 e das concentrações dos óleos essenciais e extrato, e um controle positivo, contendo TSB acrescido de Tween 80 e 10 µL da cultura padronizada.

3.4.4 Otimização da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: sinergismo por misturas

Os melhores resultados nos testes de inibição foram utilizados nas misturas com metade das concentrações mínimas bactericidas (CMBs) para avaliar a capacidade de sinergismos entre os óleos. Foram selecionados os óleos de tomilho, cravo, eucalipto e verbena para a continuação do experimento. Levando em consideração que o extrato de melão São Caetano não apresentou atividade antimicrobiana e o óleo de manjerona não manteve a atividade antimicrobiana em mesmas concentrações, nas três repetições. Portanto, o óleo de eucalipto foi selecionado, porque apresenta outras atividades biológicas relevantes e de interesse para o estudo.

Para tal, uma tabela (TABELA 1) foi gerada com vinte e sete ensaios, utilizando-se delineamento DCCR no programa *Chemoface versão 1.5*, utilizando “*Experimental design*”, com variáveis +2 e -2 que foram calculadas de acordo com a metade da CMB de cada óleo.

Tabela 1 - Proporções em porcentagem utilizadas nos ensaios das combinações dos óleos essenciais de tomilho, cravo, eucalipto e verbena (Continua).

| Ensaio | % de óleos essenciais | | | | Total |
|--------|-----------------------|-------|-----------|---------|-------------|
| | Tomilho | Cravo | Eucalipto | Verbena | |
| 1 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | 1,95 |
| 2 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | 2,10 |
| 3 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | 3,05 |
| 4 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | 3,20 |
| 5 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | 1,95 |
| 6 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | 2,10 |
| 7 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | 3,05 |
| 8 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | 3,20 |
| 9 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | 2,10 |
| 10 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | 2,25 |
| 11 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | 3,20 |
| 12 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | 3,35 |
| 13 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | 2,10 |
| 14 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | 2,25 |

Tabela 1 - Proporções em porcentagem utilizadas nos ensaios das combinações dos óleos essenciais de tomilho, cravo, eucalipto e verbena (Conclusão).

| Ensaio | % de óleos essenciais | | | | Total |
|--------|-----------------------|-------|-----------|---------|-------------|
| | Tomilho | Cravo | Eucalipto | Verbena | |
| 15 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | 3,20 |
| 16 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | 3,35 |
| 17 | 0,31 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,50 |
| 18 | 0,62 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,80 |
| 19 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,65 |
| 20 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,65 |
| 21 | 0,46 | 0,31 | 0,31 | 0,46 | 1,55 |
| 22 | 0,46 | 0,31 | 2,50 | 0,46 | 3,75 |
| 23 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,31 | 2,50 |
| 24 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,62 | 2,80 |
| 25 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,65 |
| 26 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,65 |
| 27 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | 2,65 |

Fonte: Da autora (2024).

Para a avaliação da atividade antimicrobiana foram utilizados tubos de ensaio, contendo 5 mL de TSB acrescidos de 0,5% Tween 80 e das combinações com diferentes concentrações dos óleos essenciais apresentados na Tabela 1, seguido de homogeneização dos tubos em agitador tipo Vortex. Foram transferidos 150 μ L da solução para as cavidades da microplaca e adicionados 10 μ L do inóculo padronizado, seguida de incubação a 37 °C por 24 horas.

Após incubação, alíquotas de 10 μ L dos cultivos realizados em cada teste nas microplacas foram transferidas para placas de Petri contendo TSA, para realização do plaqueamento pela técnica de microgotas. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas e, após esse período, foi observado quais ensaios foram capazes de inibir o crescimento de *S. aureus*. O experimento foi realizado com três repetições em triplicata. Utilizaram-se dois controles no experimento, sendo um negativo, contendo TSB acrescido de 0,5% de Tween 80 e das concentrações dos óleos essenciais, e um controle positivo, contendo TSB acrescido de 0,5% de Tween 80 e 10 μ L da cultura padronizada.

3.5 Elaboração dos géis

Diferentes formulações de gel foram desenvolvidas, pela incorporação dos óleos essenciais. Foram selecionados três ensaios do teste de sinergismo, o ensaio 7 (1) por conter uma concentração relevante do óleo de eucalipto, o 18 (2) por conter a maior concentração do óleo de tomilho e 22 (3) por conter a maior concentração total de óleo essencial.

Para a confecção do gel base, foram utilizados 300 mL de água destilada aquecida em banho-maria a aproximadamente 80 °C, foi adicionado Carbopol® a 1% e homogeneizado. Em seguida foi adicionado o aminometilpropanol (AMP) até o gel atingir o pH 7,0 e posteriormente o propilenoglicol a 5%, para hidratar o gel. Após produzir a base do gel, foi adicionado 0,5% de Tween 80 e as combinações dos óleos escolhidos. Os géis foram armazenados em recipientes de vidro sob refrigeração (FIGURA 2).

Foi elaborado um gel base, sem a incorporação dos óleos, para ser utilizado como controle, e um álcool gel para comparar a eficiência. O álcool gel seguiu a mesma forma de confecção, sendo substituída somente a água pelo álcool 70.

Figura 2 - Géis elaborados com óleos essenciais.



1: Gel contendo 3,05% de óleos essenciais; 2: gel contendo 2,80% de óleos essenciais; 3: gel contendo 3,75% de óleos essenciais; controle -: gel sem óleo essencial; álcool: gel contendo álcool 70.

Fonte: Da autora (2024).

3.6 Atividade antimicrobiana *in vitro* dos géis contendo óleos essenciais

Para avaliar a atividade antimicrobiana dos géis sobre biofilme de *S. aureus*, empregaram-se cupons de aço inoxidável AISE 304#4 com dimensões de 1 x 8 x 18 mm. Após reativação e padronização do inóculo, os cupons foram incubados em 40 mL de TSB e 40 µL da cultura, pelo período de 24 horas a 37 °C, para a adesão das células. Após a incubação, os cupons foram enxaguados em água estéril para retirar as células que não aderidas e secos em temperatura ambiente. Foram espalhados 0,5 g dos géis sobre os cupons que permaneceram na superfície por 20 minutos (FIGURA 3). As células aderidas foram retiradas utilizando-se *swabs* padronizados (15 x 25 mm) estéreis e transferidos para tubos de ensaio contendo 10 mL de água peptonada, agitados em vórtex por aproximadamente 1 minuto. Alíquotas de 100 µL foram espalhadas em superfície de TSA. As placas foram incubadas a 37 °C por 24 horas. O experimento foi realizado em triplicata com três repetições. Utilizaram-se dois controles no

experimento, sendo um negativo, contendo somente a base do gel, e um controle positivo, em que foi realizado o *swab* das células que ficaram aderidas aos cupons, sem o gel.

Figura 3 - Gel espalhado na superfície dos cupons de aço inoxidável.



Fonte: Da autora (2024).

3.7 Determinação da vida útil e qualidade microbiológica dos géis

Foi realizado o teste de estabilidade antimicrobiana e controle microbiológico do gel, para garantir a qualidade do gel por um período de 2 meses.

Para detectar contaminação microbiológica, foi empregado o método de semeadura por meio de *swab* (estria simples) sobre TSA, seguido de incubação a 37 °C por 24 horas.

E para o teste de estabilidade foi utilizado o mesmo método descrito na avaliação da atividade antimicrobiana, item 3.6. As análises foram realizadas quinzenalmente, em triplicata com três repetições.

3.8 Delineamento experimental e análises estatísticas

A atividade antimicrobiana das combinações dos óleos essenciais foi avaliada empregando-se delineamento DCCR no programa *Chemoface versão 1.5*, utilizando “*Experimental design*”, com variáveis +2 e -2 que foram calculadas de acordo com a metade da CMB.

Os resultados da atividade antimicrobiana dos géis foram submetidos à análise de variância (ANOVA) e posteriormente aplicação do teste Tukey, com nível de significância $p < 0,05$, utilizando-se o *software* Sisvar 5.6.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 Composição química dos óleos essenciais

A composição química e o teor dos componentes dos óleos essenciais analisados são apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Composição química dos constituintes principais dos óleos essenciais.

| Nome científico | Nome comum | Constituintes (%) |
|----------------------------|-------------|--|
| <i>Thymus vulgaris</i> | Tomilho | Timol (51,19) ρ-cimeno (31,90) |
| <i>Origanum majorana</i> | Manjerona | γ-terpineno (4,09) 4-terpineol (33,04) γ-terpineno (17,00) α-terpineno (9,81) |
| <i>Syzygium aromaticum</i> | Cravo botão | Eugenol (86,01) E-cariofileno (12,79) α-humuleno (1,20) |
| <i>Eucalyptus globulus</i> | Eucalipto | 1,8-cineol (82,91) Limoneno (8,66) α-pineno (3,58) |
| <i>Lippia alba</i> | Verbena | Linalol (64,78) E-cariofileno (26,02) 1,8-cineol (7,78) |

Fonte: Da autora (2024).

A análise de cromatografia gasosa do óleo essencial de *T. vulgaris* indicou o timol (51,19%) e ρ-cimeno (31,90%) como os principais constituintes. Já o óleo de *O. majorana* possui diversos compostos, sendo os majoritários o 4-terpineol (33,04%) e γ-terpineno (17%). O eugenol e o 1,8 cineol foram os compostos predominantes nos óleos de *S. aromaticum* e *E. globulus* correspondendo a 86,01% e 82,91% do valor total, respectivamente. E a composição química do óleo essencial de *L. alba* é constituída por linalol (64,78%) e E-cariofileno (26,02%).

A caracterização química dos óleos essenciais geralmente aponta 2 ou 3 compostos majoritários, em elevadas concentrações que podem variar de 20 a 70%, respectivamente (KOUL; WALIA; DHALIWAL, 2008). De acordo com a Farmacopeia Brasileira (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – ANVISA, 2019b), o óleo essencial de eucalipto deve conter no mínimo 70% de 1,8-cineol e o óleo essencial de tomilho o composto

timol pode variar de 36,0 a 55,0%. O óleo essencial de cravo pode conter de 30 a 95% do seu composto dominante o eugenol, com o índice menor de 28% (WINSKA *et al.*, 2019).

4.2 A atividade antimicrobiana dos óleos essenciais e extrato

Todos os óleos essenciais e o extrato demonstraram atividade antimicrobiana (TABELA 3). O óleo essencial de tomilho promoveu a maior formação de halo de inibição, seguido dos óleos de cravo e verbena. Os óleos de eucalipto e manjerona apresentaram os menores halos, juntamente com o extrato de melão São Caetano, demonstrando menor eficiência. Os controles, etanol (92°) e DMSO (2%) não promoveram a formação de halo.

Tabela 3 - Halos de inibição de óleos essenciais sobre *S. aureus*.

| Óleo Essencial | Halo/Sensibilidade |
|-------------------|--------------------|
| Tomilho | +++ |
| Manjerona | + |
| Cravo | ++ |
| Eucalipto | + |
| Verbena | ++ |
| Melão São Caetano | + |
| DMSO (2%) | - |
| Etanol (92°) | - |

Legenda: (-): não sensível, halo com diâmetros ≤ 6 mm; (+): sensível, halo com diâmetros entre 8-12mm; (++) muito sensível, halo com diâmetros entre 13-16 mm; (+++): extremamente sensível, halos com diâmetro ≥ 18 mm.

Fonte: Da autora (2024).

Benameur *et al.* (2019) comprovaram a atividade antibacteriana de *T. vulgaris* contra bactérias multirresistentes, obtendo halo de inibição de 24 a 40 mm/10 μ L. Já Penteadó *et al.* (2021) obtiveram um halo de 52,0 mm/10 μ L contra *S. aureus* ATCC13565, o óleo essencial que apresentou melhor resultado. Este resultado pode estar relacionado com o composto principal do óleo essencial, o timol, que possui um sistema de elétrons deslocalizados, grupo fenil, que permite o grupo hidroxila liberar seus prótons, desestabilizando a membrana citoplasmática e aumentando a permeabilidade, justificando sua alta atividade antimicrobiana (SAAD; MULLER; LOBSTEIN, 2013).

Os óleos de *Thymus vulgaris* e *Origanum majorana* mostraram melhores resultados de atividade antimicrobiana, do que óleo essencial de *Ocimum basilicum* sobre *S. aureus* e *Escherichia coli* em estudo de Souza *et al.* (2020).

Ghazal *et al.* (2022) testaram a atividade antimicrobiana do óleo de manjerona em *S. aureus* ATCC 29213, que apresentou 16mm de zona de inibição. Os terpenos, como o 4-terpineol, atuam na membrana citoplasmática, do mesmo modo que os composto fenólicos, levando a lise celular e alteração no potencial elétrico e inibição de enzimas respiratórias (SOUZA *et al.*, 2020).

No estudo de Penteado *et al.* (2021), o óleo de eucalipto também apresentou um dos menores halos dentre os diversos óleos avaliados contra a bactéria Gram positiva *S. aureus* ATCC 13565 (9,0 mm/10 µL) e para a bactéria Gram negativa *Salmonella* Paratyphi ATCC13311 (14,0 mm/10 µL). Testes de Mulyaningsih *et al.* (2011) avaliaram a atividade antimicrobiana dos componentes majoritários dos óleos de eucalipto, e o composto 1,8 cineol mostrou pouca atividade. O óleo essencial de eucalipto é mais eficiente contra bactérias Gram negativas do que Gram positivas, pois o composto 1,8-cineol pode aumentar a permeabilidade da membrana citoplasmática, comprometendo o seu funcionamento (WINSKA *et al.*, 2019).

O óleo essencial de cravo inibiu *Pseudomonas putida*, com zona de inibição de 14,61mm (EL AMRANI *et al.*, 2019). A atividade antibacteriana do óleo de cravo está ligada com o eugenol, que modifica o contorno dos ácidos graxos, a fim de alterar a membrana citoplasmática. Outro mecanismo de ação é a destruição das enzimas tal como carboxilase, proteases, ATPase e amilase de bactérias (SWAMY; AKHTAR; SINNI AH, 2016). O óleo de cravo é mais eficiente quando comparado com o óleo essencial de eucalipto (AMARANTE *et al.*, 2023)

A atividade antibacteriana do extrato aquoso *M. charantia* na concentração de 0,5 mg/mL apontou diâmetro de zona de inibição 14,20 mm contra *E. coli* (ADEYEMI *et al.*, 2015). O quimiotipo III (carvona-limoneno) do óleo essencial de *L. alba* inibiu a cepa *S. aureus* ATCC6538P na concentração 100 mg/mL com o halo de 7 mm (TEIXEIRA, 2009). Os terpenoides com grupo metil ou átomos de oxigênio como linalol, timol e mentol são excelentes antimicrobianos (NAGARAJ; KWANG, 2021).

4.3 Determinação das concentrações mínimas bactericidas (CMBs) dos óleos essenciais e extrato

As concentrações mínimas bactericidas (CMBs) encontradas para os óleos essenciais testados *in vitro* sobre *S. aureus* ATCC 25923 podem ser observadas na Tabela 4.

Tabela 4 - Concentrações mínimas bactericidas (CMBs) de diferentes óleos essenciais sobre *S. aureus*.

| Óleos Essenciais | CMB (%) |
|-------------------|---------|
| Tomilho | 1,25 |
| Manjerona | 2,5 |
| Cravo | 0,62 |
| Eucalipto | 5,0 |
| Verbena | 1,25 |
| Melão São Caetano | - |

Fonte: Da autora (2024).

Todos os óleos essenciais testados foram capazes de inibir o crescimento de *S. aureus* ATCC 25923 *in vitro*, em diferentes concentrações. O extrato de melão São Caetano não apresentou efeito bactericida nas concentrações testadas. O óleo de cravo apresentou menor CMB (0,62%) e, portanto, a melhor atividade antibacteriana, seguido dos óleos essenciais de tomilho e verbena, que apresentaram uma mesma CMB (1,25%), e manjerona (2,50%). O óleo essencial de eucalipto foi o que apresentou a maior CMB (5,0%) e, portanto, menor ação antimicrobiana.

As diferenças nas concentrações mínimas bactericidas de cada óleo essencial são dadas em virtude dos diferentes constituintes dos óleos essenciais e dos seus principais compostos (SWAMY; AKHTAR; SINNIHAH, 2016).

Em estudo de Kot *et al.* (2019), o óleo de tomilho mostrou ser excelente antibacteriano contra *S. aureus* multirresistente isolado de materiais clínicos humanos, pois encontraram CMI e CMB de 0,09 e 0,78 mg/mL (equivalente a 0,009 e 0,078%), respectivamente. Valor próximo, ao trabalho anterior, foi encontrado por Freire *et al.* (2014), em cepa de *S. aureus* ATCC 25923, uma CMB de 0,0625%.

Ghazal *et al.* (2022) testaram como antimicrobiano o óleo essencial de manjerona também contra as cepas *S. aureus* ATCC 25923 e ATCC 43300, e as CMI detectadas foram 0,125% para ambas as cepas. No estudo de Noori *et al.* (2019), as concentrações mínimas bactericidas também variaram de 1,25 a 3,75% sobre *S. aureus*, *Streptococcus agalactiae* e *Escherichia coli*.

Resultado diferente ao encontrado neste trabalho foi observado com o óleo de cravo em teste de Pereira *et al.* (2014), no qual o óleo essencial não inibiu *S. aureus* nas concentrações mínimas inibitórias testadas (0,0 a 5,0%). Entretanto, El Amrani *et al.* (2019) comprovaram a atividade bactericida do óleo essencial de cravo com CMB de 5 mg/mL (equivalente a 0,5%) contra *S. aureus* ATCC 29213, concentração próxima relatada no presente trabalho.

No trabalho de Masithoh, Kusdarwati e Handijatno (2019), a concentração mínima de 0,5% do extrato da folha de *M. charantia* também não foi eficiente para inibir *Aeromonas hydrophila*. Nessa ocasião, o óleo essencial de eucalipto com CMB de 1,6% apresentou atividade bactericida sobre *S. aureus* (NOSHAD *et al.*, 2021).

4.4 Otimização da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: sinergismo por misturas

Os óleos essenciais de tomilho, cravo, eucalipto e verbena foram selecionados para avaliar o sinergismo por misturas, baseando nos resultados da CMB e nas atividades terapêuticas dos óleos. Embora o óleo de manjerona tenha mostrado CMB inferior ao óleo de eucalipto, ele não foi selecionado por não ter apresentado a mesma CMB em todas as repetições. Já o óleo de eucalipto possui forte sinergismo relado na literatura, além do aroma ser mais aceito. O eucalipto, o cravo e o tomilho são indicados como antissépticos (SALMA; ZEESHAN, 2013).

Na Tabela 5 é possível constatar que todas as combinações dos óleos essenciais selecionados em diferentes concentrações foram eficazes no controle do crescimento de *S. aureus*, comprovando assim o sinergismo por mistura, utilizando menor teor possível que seja eficiente no controle microbiano.

Tabela 5 - Atividade antimicrobiana de diferentes combinações entre óleos essenciais sobre *S. aureus* (Continua).

| Ensaio | Óleos essenciais (%) | | | | Crescimento |
|--------|----------------------|-------|-----------|---------|-------------|
| | Tomilho | Cravo | Eucalipto | Verbena | |
| 1 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | - |
| 2 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | - |
| 3 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | - |
| 4 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | - |
| 5 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | - |
| 6 | 0,39 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | - |
| 7 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | - |
| 8 | 0,39 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | - |
| 9 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | - |
| 10 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | - |
| 11 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | - |
| 12 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | - |
| 13 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,39 | - |
| 14 | 0,54 | 0,31 | 0,85 | 0,54 | - |
| 15 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,39 | - |

Tabela 5 - Atividade antimicrobiana de diferentes combinações entre óleos essenciais sobre *S. aureus* (Conclusão).

| Ensaio | Óleos essenciais (%) | | | | Crescimento |
|--------|----------------------|-------|-----------|---------|-------------|
| | Tomilho | Cravo | Eucalipto | Verbena | |
| 16 | 0,54 | 0,31 | 1,95 | 0,54 | - |
| 17 | 0,31 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |
| 18 | 0,62 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |
| 19 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |
| 20 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |
| 21 | 0,46 | 0,31 | 0,31 | 0,46 | - |
| 22 | 0,46 | 0,31 | 2,50 | 0,46 | - |
| 23 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,31 | - |
| 24 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,62 | - |
| 25 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |
| 26 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |
| 27 | 0,46 | 0,31 | 1,40 | 0,46 | - |

Legenda: (-) ausência de crescimento visível em placas.

Fonte: Da autora (2024).

Os óleos essenciais combinados potencializam a atividade antimicrobiana e permitem uma redução na dose, tornando o uso mais seguro (SOUZA *et al.*, 2020). Quando o efeito das combinações entre diferentes óleos essenciais e seus componentes majoritários for maior que a soma entre os efeitos individuais ocorre o que é chamado de sinergia, mas se o efeito for igual é considerado como efeito aditivo. O antagonismo é o efeito observado quando o resultado da combinação é menor do que a soma entre os efeitos individuais (BASAVEGOWDA; BAEK, 2021).

Em comparação aos testes realizados, observou-se na literatura que a combinação entre os óleos de *Origanum majorana* e *Ocimum basilicum* apontou uma interação aditiva para *S. aureus* e *Escherichia coli*. Já a combinação entre os óleos essenciais de *O. majorana* e *T. vulgaris* foi a capaz de inibir as duas cepas, a única combinação do estudo (SOUZA *et al.*, 2020).

Além disso, a combinação do óleo essencial de *L. alba* com *T. vulgaris* potencializou a atividade antimicrobiana, diminuindo significativamente a CMB contra *S. aureus* ATCC 25923 e principalmente para *E. coli* ATCC 25922 (HAY *et al.* 2018).

O óleo essencial de *E. globulus* misturado com os óleos essenciais de *Dittrichia viscosa* (L.) Greuter ssp. *viscosa*, *Calamintha nepeta* (L.) Savi ssp. *nepeta* e *Thymus mastichina* L. mostrou sinergismo na atividade bactericida de *S. aureus*, indicando grande potencial como produto farmacêutico (VIEIRA *et al.*, 2017). Ademais, Amarante *et al.* (2023)

avaliaram o sinergismo dos óleos essenciais de cravo e eucalipto e foi observada uma redução da concentração mínima bactericida (CMB) sobre *S. aureus* (ATCC 25923).

4.5 Atividade antimicrobiana *in vitro* dos géis contendo óleos essenciais

De acordo com a ANOVA, foi observado que houve diferença significativa nos tratamentos, conforme a Tabela 6 a seguir.

Tabela 6 - Crescimento de *S. aureus* permanentes no cupom de aço inoxidável após exposição as formulações dos géis.

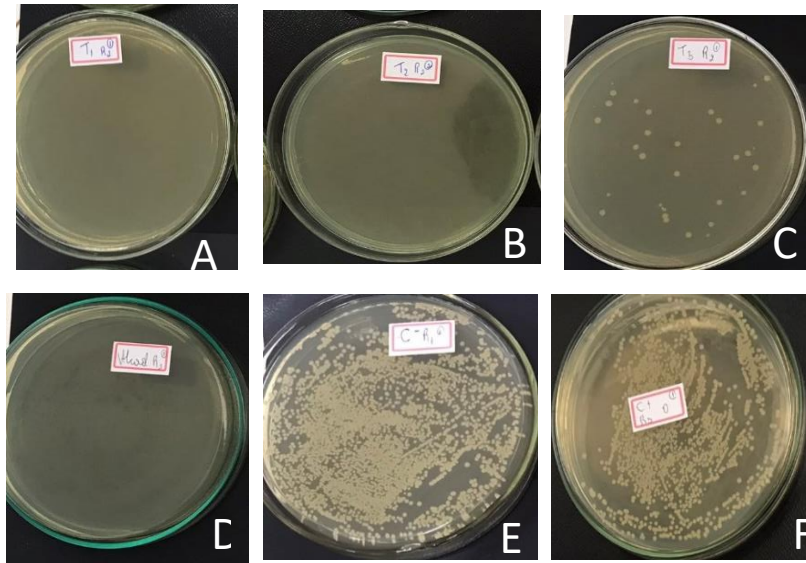
| Tratamentos | LOG UFC/mg |
|--------------------|-------------------|
| Gel 1 | 0,29 a |
| Gel 2 | 0,22 a |
| Gel 3 | 1,32 b |
| Álcool gel | 0,26 a |
| Controle - | 3,05 c |
| Controle + | 3,31 c |

Médias seguidas das mesmas letras nas linhas não diferem significativamente pelo teste de Tukey a 5% de probabilidade.

Fonte: Da autora (2024).

Os resultados mostram que tanto os géis quanto o álcool são capazes de controlar o crescimento de *S. aureus*, comparando com os controles (FIGURA 4). Foi observado que não houve diferença significativa nos géis 1, 2 e o álcool gel. Ainda assim o gel 3 apresentou elevada redução das células aderidas quando comparada com o controle.

Figura 4 - Crescimento de *S. aureus* em géis à base de óleos essenciais.



A: gel 1; B: gel 2; C: gel 3; D: álcool gel; E: controle -; F: controle +.
Fonte: Da autora (2024).

Os géis 1 e 2 foram os mais eficazes na ação bactericida, principalmente o gel 2 que reduziu 92,7% das células aderidas.

Apesar do tratamento 3 ter a maior concentração total de óleos essenciais (3,75%), a maior parte desse gel contém o óleo de eucalipto, que mostrou a menor atividade antimicrobiana, devido à baixa propriedade bactericida do seu composto 1,8 cineol (MULYANINGSIH *et al.*, 2011). Ao contrário, o tratamento 2, que possui a menor concentração total de óleos essenciais (2,80%), continha a maior concentração de óleo de tomilho, excelente antimicrobiano (PENTEADO *et al.*, 2021), justificando a inibição de *S. aureus*. O óleo de cravo também é bem conhecido por sua atividade antimicrobiana. Em estudo com feridas infectadas com *S. aureus* em ratos, também foi observada a diminuição do crescimento microbiano, na ferida tratada com pomada contendo óleo de cravo (*Syzygium Aromaticum*) a 5 ou 10% (ALANAZI *et al.*, 2022). Outro estudo evidencia a eficácia de gel de carbopol contendo óleos essenciais na melhora de feridas, resultando na diminuição da carga microbiana e acelerando a reepitelização, a angiogênese e a migração de células fibroblásticas de feridas (KHEZRI; FARAHPOUR; MOUNESI RAD, 2019). Outros estudos também apresentaram géis de carbopol incorporados dos óleos essenciais de capim limão (*Cymbopogon citratus*) e tomilho (*Thymus vulgaris*), os quais inibiram *S. aureus* resistente à meticilina, e sua administração tópica em humanos não causou irritações (SHUKR; METWALLY, 2013).

Vinciguerra, Rohr e Heberle (2018) formularam géis antissépticos com óleo de capim limão (*Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf.) e cravo da Índia (*Caryophyllus aromaticus* L.). A

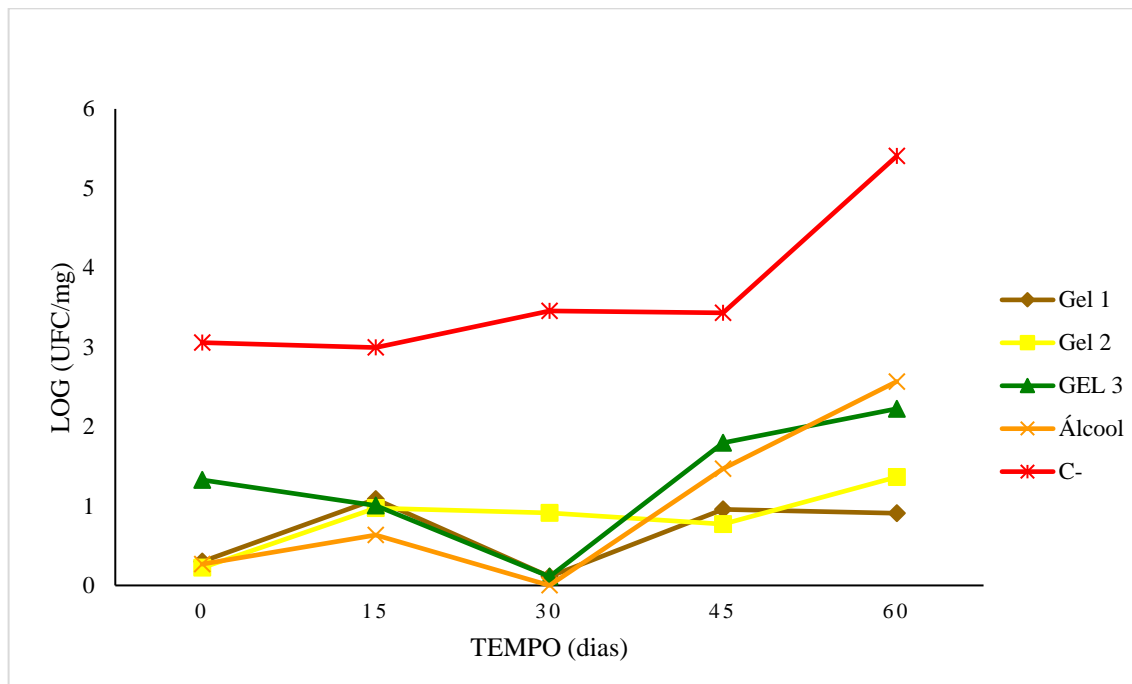
incorporação desses óleos na matriz gel resultou em uma atividade antimicrobiana mais potente do que os óleos essenciais puros. Os antissépticos utilizados para higienizar as mãos à base de plantas medicinais são mais eficazes do que o álcool, além de serem de fácil formulação (ALGHAMDI, 2021). O *National Poison Data System*, EUA, relatou casos de toxicidade com álcool em gel utilizado como antisséptico para as mãos, tendo sido observado um aumento de 36,7% nos primeiros meses de 2020 em relação a 2019, e enfatiza o uso de desinfetantes alternativos naturais para as mãos como solução (CHANG *et al.*, 2020).

4.6 Determinação da vida útil e qualidade microbiológica dos géis

O tempo de armazenamento dos géis afetou a sua atividade antimicrobiana. Apesar de reduzir o número de células viáveis de *S. aureus* durante o tempo de armazenamento, houve a diminuição de sua ação, o que é demonstrado pelo aumento de células viáveis aderidas ao cupom a partir de 30 dias de armazenamento dos géis (FIGURA 5). Tendo em vista que o óleo essencial é altamente volátil e seus compostos químicos rapidamente podem ser oxidados em contato com o ar, é necessário realizar mais estudos para avaliar o comportamento químico dos óleos essenciais nos géis durante seu armazenamento. Possivelmente, o pouco tempo de contato do gel com a bactéria, 20 minutos, contribuiu para a diminuição de sua ação, portanto, pode se considerar estável, pois ao ser aplicado em feridas este gel irá permanecer por um maior tempo.

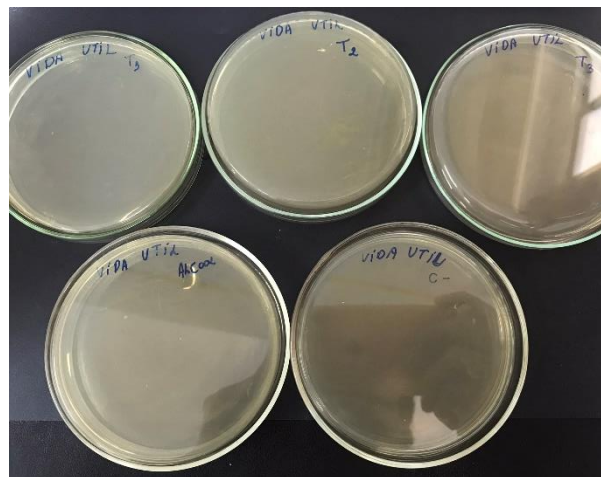
Quanto ao teste de qualidade microbiológica do gel, não foi observado crescimento de microrganismos (FIGURA 6).

Figura 5 - Influência do tempo de armazenamento dos géis contendo misturas de óleos essenciais na atividade bactericida sobre *Staphylococcus aureus*.



Fonte: Da autora (2024).

Figura 6 - Semeadura das amostras dos géis em meio de cultura TSA.



Fonte: Da autora (2024).

Em um trabalho semelhante, Silva (2013) avaliou a atividade antisséptica de sabonete contendo 0,05% de extrato de folhas de *Buchenavia tetraphyll*, durante 30 dias de armazenamento, sendo observada a inibição microbiana em todo tempo. Outro estudo envolvendo géis contendo 5% de borneol mostrou uma boa estabilidade do gel após 8 meses de armazenamento, pois suas características físicas como cor, aspecto e aroma permaneceram inalteradas (DANTAS *et al.*, 2016). Gel ambientador incorporado dos óleos de pomerado,

capim limão, hortelã pimenta e cravo apresentou longa vida útil, com um tempo de armazenamento de 10 semanas (LUU *et al.*, 2022).

Os óleos essenciais são ingredientes ativos que podem ser adicionados em formulações, principalmente explorando suas propriedades bactericidas, em cremes, géis e pomadas. Atuam como conservantes, sem a necessidade de adição de conservantes químicos, podendo ser considerados e explorados como produtos ecossustentáveis. Mas possuem algumas desvantagens, como alta volatilidade e oxidação de constituintes químicos quando expostos ao meio ambiente, o que torna difícil manuseio e exige maior cuidado na embalagem, acondicionamento e condições de armazenamento (GUZMAN; LUCIA, 2021).

5 CONCLUSÃO

Os géis contendo os óleos essenciais possuem atividade antimicrobiana. As formulações dos géis 1 e 2, contendo 3,05% e 2,80% de óleos essenciais, respectivamente, foram as mais eficazes no controle de *S. aureus in vitro*, promovendo a redução da população do biofilme de *S. aureus* de 90% e 92%, respectivamente, para o gel 1 e 2, confirmando serem potentes antissépticos para o uso clínico no tratamento de feridas.

REFERÊNCIAS

- AALI, Ehsan *et al.* Essential oils as natural medicinal substances: Review article. **Tehran University Medical Journal**, Teerã, v. 75, n. 7, p. 480-489, out. 2017. Disponível em: <https://www.cabidigitalibrary.org/doi/full/10.5555/20183308101>. Acesso em: 16 ago. 2022.
- AAZZA, Smail; LYOUSSI, Badiã; MIGUEL, Maria G. Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds. **Molecules**, [Basel], v. 16, n. 9, p. 7672-7690, set. 2011. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/16/9/7672>. Acesso em: 22 ago. 2022.
- ABBASI, Naser *et al.* Extraction and phytoanalysis of chemical compounds of *Eucalyptus globulus* leaf native to Dehloran, Ilam province, Iran by HS-SPME and GC-MS. **Advances in Animal and Veterinary Sciences**, [s. l.], v. 6, p. 647-652, jun. 2020. Disponível em: http://nexusacademicpublishers.com/table_contents_detail/4/1440/html. Acesso em: 29 jun. 2022.
- ABDALLAH, Marwa H. *et al.* Preparation, characterization and evaluation of anti-inflammatory and anti-nociceptive effects of brucine-loaded nanoemulgel. **Colloids Surf. B Biointerfaces**, [s. l.], v. 205, 111868, set. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S092777652100312X?via%3Dihub>. Acesso em: 29 jun. 2022.
- ABDELLI, Wafae *et al.* Chemical composition, antimicrobial and cytotoxic activity of essential oils of algerian *Thymus vulgaris* L. **Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research**, [Polônia], v. 76, n. 6, p. 1051-1059, dez. 2019. Disponível em: <https://www.ptfarm.pl/wydawnictwa/czasopisma/acta-poloniae-pharmaceutica/110/-/28419>. Acesso em: 2 jul. 2022.
- ABED, Ahmed H. *et al.* Carvacrol essential oil: A natural antibiotic against zoonotic multidrug-resistant staphylococcus species isolated from diseased livestock and humans. **Antibiotics**, [Suíça], v. 10, n. 11, p. 1328, out. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-6382/10/11/1328>. Acesso em: 25 jun. 2022.
- ABU-DARWISH, Mohammad Sanad *et al.* The antimicrobial activity of essential oils and extracts of some medicinal plants grown in Ash-shoubak region - South of Jordan. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, [Karachi], v. 25, p. 239-246, january 2012. Disponível em: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/emr-147988>. Acesso em: 01 out. 2022.
- ACHARYA, Shri Balakrishna *et al.* Formulation, evaluation and antibacterial efficiency of water-based herbal hand sanitizer gel. **bioRxiv**, [s. l.], p. 373928, jul. 2018. Disponível em: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/373928v2>. Acesso em: 13 nov. 2023.
- ADAMS, R. P. **Identification of essential oil components by Gás Chromatography/Mass Spectrometry**. 4. ed. Illinois: Allured Publishing Corporation, 2007.

ADEYEMI, Ajenifuja Oluwafemi; ADEYINKA, Ajibade Victor; OLAWANDE, Fajilade Temilade. Antibacterial Activities of Aqueous Extracts of *Terminalia catappa*, *Momordica charantia* and *Acalypha wilkesiana* on *Escherichia coli* Isolated from Pediatrics: Antibacterial Activity of Plant Extracts on *E. coli*. **Biological Sciences-PJSIR**, [s. l.], v. 2, p. 72-76, ago. 2015. Disponível em: <https://v2.pjsir.org/index.php/biological-sciences/article/view/87>. Acesso em: 02 out. 2023.

AGYARE, Christian *et al.* Medicinal plants used for treatment of wounds and skin infections: Assessment of wound healing and antimicrobial properties of *Malotus oppositifolius* and *Momordica Charantia*. **International Journal of Phytomedicine**, [s. l.], v. 6, n. 1, p. 50-58, 2014. Disponível em: <http://www.arjournals.org/index.php/ijpm/index>. Acesso em: 15 ago. 2022.

AINANE, Tarik *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oil of *Pistacia lentiscus* L. **Pharmacologyonline**, [Itália], v. 2, p. 518-526, 2021. Disponível em: https://pharmacologyonline.silae.it/files/archives/2021/vol2/PhOL_2021_2_A059_AINANE.pdf. Acesso em: 09 jul. 2022.

AKHVLEDIANI, Leila *et al.* Comparative analysis of antibacterial effect of phytoantibiotics and antibiotics. **Georgian medical news (Issue)**, [Reino Unido], v. 11, p. 79-86, 01 novembro 2016. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/28009321>. Acesso em: 11 set. 2022.

AKSOY, Cemile Selin *et al.* Potentiating the activity of berberine for *Staphylococcus aureus* in a combinatorial treatment with thymol. **Microbial Pathogenesis**, [Londres], v. 149, p. 104542, dez. 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0882401020309086?via%3Dihub>. Acesso em: 08 set. 2022.

ALANAZI, Abdulaziz Khaleef *et al.* Antibacterial activity of *Syzygium aromaticum* (clove) bud oil and its interaction with imipenem in controlling wound infections in rats caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Molecules**, [Basel], v. 27, n. 23, p. 8551, dez. 2022. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/23/8551>. Acesso em: 14 out. 2023.

ALBUQUERQUE LIMA, Thâmarah de *et al.* Insecticidal activity of a chemotype VI essential oil from *Lippia alba* leaves collected at Caatinga and the major compound (1,8-cineole) against *Nasutitermes corniger* and *Sitophilus zeamais*. **Pesticide Biochemistry and Physiology**, [Estados Unidos], v. 177, p. 104901, ago. 2021. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0048357521001322>. Acesso em: 27 set. 2022.

ALGHAMDI, Huda Ahmed. A need to combat COVID-19; herbal disinfection techniques, formulations and preparations of human health friendly hand sanitizers. **Saudi journal of biological sciences**, [Riade] v. 28, n. 7, p. 3943-3947, jul. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1319562X21002540?via%3Dihub>. Acesso em: 16 dez. 2023.

ALI, Abuzer. Chemical Composition, α -Glucosidase Inhibitory and Anticancer Activity of Essential Oil of *Thymus vulgaris* Leaves. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, [Reino Unido], v. 4, p. 695-703, set. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2021.1973575>. Acesso em: 06 jun. 2022.

ALIBI, Sana et al. Anti-oxidant, antibacterial, anti-biofilm, and anti-quorum sensing activities of four essential oils against multidrug-resistant bacterial clinical isolates. **Current Research in Translational Medicine**, [França], v. 68, n. 2, p. 59-66, abril 2020. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2452318620300180?via%3Dihub>. Acesso em: 18 ago. 2022.

ALLEN, Loyd; ANSEL, Howard C. **Ansel's pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems**. 10. ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins, 2013. *E-book*. Disponível em: <https://books.google.com.br/books?hl=pt-BR&lr=&id=JteCAwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PR1&dq=Ansel%27s+pharmaceutical+dosage+forms+and+drug+delivery+systems.+&ots=j12h8AXH86&sig=2KioZoe4-z-TM1TUP6A2BOQpZEc#v=onepage&q=Ansel's%20pharmaceutical%20dosage%20forms%20and%20drug%20delivery%20systems.&f=false>. Acesso em: 19 nov. 2023.

AL-JUHAIMI, Fahad Y. *et al.* Potential of *Acacia nilotica* fruit flesh extract as an anti-oxidative and anti-microbial agent in beef burger. **Journal of Food Processing and Preservation**, [Estados Unidos], v. 44, n.7, p. 14504, abr. 2020. Disponível em: <https://ifst.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jfpp.14504>. Acesso em: 22 ago. 2022.

ALMANEA, Abdulaziz.; ABD EL-AZIZ, Gamal. S.; AHMED, Mohamed Morsi M. The potential gastrointestinal health benefits of *Thymus vulgaris* essential oil: A review. **Biomedical and Pharmacology Journal**, [Índia], v. 12, n. 4, p. 1793-1799, 2019. Disponível em: <https://biomedpharmajournal.org/vol12no4/the-potential-gastrointestinal-health-benefits-of-thymus-vulgaris-essential-oil-a-review/>. Acesso em: 18 set. 2022.

AL-NIMER, Marwan SM.; RASHEED, Rana Abd-ul- Karim.; SAADALDIN, Shama Mohamed Jawad. Grape seed extract exerts adhesive effect against *Staphylococcus aureus*: *in vitro* study. **Research Journal of Microbiology**, [s. l.], v.3, p. 199-204, jun. 2012. Disponível em: <https://scialert.net/abstract/?doi=jm.2012.199.204>. Acesso em: 29 out. 2022.

AL-SHAABANI, M. J. M.; AL-ETHAWI, A. M. T.; AL-MATHKHURY, H. J. F. Eco-friendly synthesis of gold nanoparticles and study their effect with antibiotics against *Acinetobacter*. **Iraqi Journal of Agricultural Sciences**, [Bagdá], v. 51, n. 4, p. 1204-1211, ago. 2020. Disponível em: <https://jcoagri.uobaghdad.edu.iq/index.php/intro/article/view/1099>. Acesso em: 11 jun. 2022.

AMARANTE, Jarbas Freitas *et al.* Synergistic interaction of clove, cinnamon, and eucalyptus essential oils impregnated in cellulose acetate electrospun fibers as antibacterial agents against *Staphylococcus aureus*. **Brazilian Journal of Microbiology**, [São Paulo], v. 54, n. 3, p. 1635-1643, jun. 2023. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s42770-023-01048-5>. Acesso em: 03 jan. 2024.

AMOR, Ghita *et al.* Chemical composition and antimicrobial activity of *Artemisia herba-alba* and *Origanum majorana* essential oils from Morocco. **Molecules**, [Basel], v. 24, n.22, p. 4021, nov. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/22/4021>. Acesso em: 22 ago. 2022.

ANDLEEB, Saiqa *et al.* Assessment of antibacterial activity of *Momordica charantia* extracts and antibiotics against fecal contaminated water associated *Enterococcus spp.* **Pakistan Journal of Zoology**, [s. l.], v. 45, n. 2, p. 555-558, 2013. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20133156520>. Acesso em: 16 ago. 2022.

ANTUNES, Joana C. *et al.* Eugenol-containing essential oils loaded onto chitosan/polyvinyl alcohol blended films and their ability to eradicate *Staphylococcus aureus* or *Pseudomonas aeruginosa* from infected microenvironments. **Pharmaceutics**, [Basel], v. 13, n. 2, p. 195, fev. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/13/2/195>. Acesso em: 23 set. 2022.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed., v. 1. Brasília, 2019a.

ANVISA. AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Farmacopeia Brasileira**. 6. ed. v. 2. Brasília, 2019b.

ARCHANA, H.; BOSE, Vijaya Geetha. Evaluation of phytoconstituents from selected medicinal plants and its synergistic antimicrobial activity. **Chemosphere**, [Reino Unido], v. 287, p. 132276, jan. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S004565352102748X?via%3Dihub>. Acesso em: 08 set. 2022.

AZIZI, A. *et al.* The combined effect study of herbal extract (*Aloe vera*, *Astragalus fasciculifolius* and *Olive leaves*) on second-degree burn wounds in male rat. **International Journal of Pharmaceutical Research**, [s. l.], v. 10, n. 1, p. 372-380, jan/mar. 2018. Disponível em: <http://www.ijpronline.com/ViewArticleDetail.aspx?ID=7127>. Acesso em: 13 jun. 2022.

AZIZKHANI, Maryam *et al.* Comparative efficacy of *Zataria multiflora* Boiss., *Origanum compactum* and *Eugenia caryophyllus* essential oils against *E. Coli* O157: H7, feline calicivirus and endogenous microbiota in commercial baby-leaf salads. **International Journal of Food Microbiology**, [Amesterdã], v. 166, n. 2, p. 249-255, 2 set. 2013. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0168160513003553?via%3Dihub>. Acesso em: 01 set. 2022.

BABA, Esin. Antibacterial effects of seven essential plant oils on fish pathogens. **Boletim do Instituto de Pesca**, [São Paulo], v. 46, n. 3, p. 1-9, dez. 2020. Disponível em: <https://institutedepesca.org/index.php/bip/article/view/1498>. Acesso em: 30 ago. 2022.

BAGHERI, Maysa *et al.* Formulation and evaluation of the novel herbal antibacterial gel to the treatment of cutaneous burn infections. **Journal of Reports in Pharmaceutical Science**, [California], v. 10, n. 1, p. 93-100, jan/jun. 2021. Disponível em: https://journals.lww.com/jrps/fulltext/2021/10010/formulation_and_evaluation_of_the_novel_herbal.14.aspx. Acesso em: 19 out. 2022.

BALDIM, Iara; SOUZA, Cláudia Regina Fernandes; OLIVEIRA, Wanderley Pereira. Encapsulation of essential oils in lipid-based nanosystems. In: **Phytotechnology**. Londres: CRC Press, 2021, p. 197-230. Disponível em: <https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781003225416-10/encapsulation-essential-oils-lipid-based-nanosystems-iara-baldim-cl%C3%A1udia-regina-fernandes-souza-wanderley-pereira-oliveira>. Acesso em: 20 jul. 2022.

BAMIGBOYE, Comfort O. *et al.* Antimicrobial activity and phytochemical analysis of some selected plants against clinical pathogens. **Tropical Journal of Natural Product Research**, [Benim], v. 5, n. 4, p. 732-738, 2021. Disponível em: <https://tjnpr.org/viewarticle.aspx?articleid=1491>. Acesso em: 02 jun. 2022.

BASAVEGOWDA, Nagaraj; BAEK, Kwang-Hyun. Synergistic antioxidant and antibacterial advantages of essential oils for food packaging applications. **Biomolecules**, [Basel], v. 11, n. 9, p. 1267, set. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-273X/11/9/1267>. Acesso em: 17 dez. 2023.

BATISTA, Andressa *et al.* Modulatory effect of *Lippia alba* essential oil on the activity of clinically used antimicrobial agents on *Salmonella typhi* and *Shigella dysenteriae* biofilm. **Scientia Pharmaceutica**, [Basel], v.86, n. 4, p. 52, dez. 2018. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2218-0532/86/4/52>. Acesso em: 29 maio 2022.

BELALI, Majid *et al.* Substantiable bioconversion of the aromatic plant extracts biomass as feed additives in broiler performance: effects and prefeasibility comparison of thyme (*Thymus vulgaris*). **Biomass Conversion and Biorefinery**, [s. l.], p. 1-13, 2024. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s13399-022-02946-8> . Acesso em: 04 jan. 2024.

BENAMEUR, Qada *et al.* Antibacterial activity of *Thymus vulgaris* essential oil alone and in combination with cefotaxime against blaESBL producing multidrug resistant *Enterobacteriaceae* isolates. **Natural Product Research**, [Londres], v. 33, n. 18, p. 2647-2654, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2018.1466124>. Acesso em: 15 dez. 2023.

BENZIANE OUARITINI, Z.; HOUARI, N. ; FIKRI-BENBRAHIM, K. Ethnobotanical survey, phytochemical characteristics and antibacterial activities of essential oils of *Thymus algeriensis* boiss. And reut, *Ammi visnaga* (L.) Lam., and myrtus communis L. And Morocco. **Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology**, [s. l.], v. 21, n. 13-14, p. 105-119, 2020. Disponível em: <http://geographical.go2journals.com/id/eprint/3217/>. Acesso em: 4 jul. 2022.

BHARDWAJ, Khushbo ; DUBEY, Widhi. Sweet marjoram (*Origanum majorana* L.) As a magical bio-protective agent against food spoilage: A review. **Carpathian Journal of Food Science and Technology**, [s. l.], v. 12, n. 1, p. 5-15, 2020. Disponível em: [https://chimie-biologie.ubm.ro/carpathian_journal/Papers_12\(1\)/CJFST12\(1\)2020_1.pdf](https://chimie-biologie.ubm.ro/carpathian_journal/Papers_12(1)/CJFST12(1)2020_1.pdf). Acesso em: 27 maio 2022.

BIANCHERA, Annalisa.; BUTTINI, Francesca; BETTINI, Ruggero. Micro/nanosystems and biomaterials for controlled delivery of antimicrobial and anti-biofilm agents. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, [Reino Unido], v. 30, n. 12, p. 983-1000, nov. 2020. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/13543776.2020.1839415>. Acesso em: 15 jul. 2022.

BOUKHATEM, M. N. *et al.* *Eucalyptus globulus* (Labill.) : un arbre à essence aux mille vertus. **Phytotherapie**, [s. l.], 15 mar. 2017. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10298-017-1114-3>. Acesso em: 18 ago. 2022.

BOULANGER, Nathalie; LENORMAND, Cédric. Skin Immunity and Microbiome. *In: Skin and Arthropod Vectors*. Estados Unidos: Academic Press, 2018, p. 1-28. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128114360000010?via%3Dihub>. Acesso em: 09 jun. 2022.

BOUYAHYA, Abdelhakim *et al.* Traditional use, phytochemistry, toxicology, and pharmacology of *Origanum majorana* L. **Journal of Ethnopharmacology**, [County Clare], v. 265, p. 113318, 30 jan. 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874120332001?via%3Dihub>. Acesso em: 27 jul. 2022.

BROCCO, Enrico *et al.* Photodynamic Topical Antimicrobial Therapy for Infected Diabetic Foot Ulcers in Patients With Diabetes: A Case Series. **International Journal of Lower Extremity Wounds**, [Estados Unidos], v. 21, n. 2, p. 137-140, 2022. Disponível em: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1534734620929889>. Acesso em: 29 maio 2022.

BROŻYNA, Malwina *et al.* The antimicrobial and antibiofilm *in vitro* activity of liquid and vapour phases of selected essential oils against *Staphylococcus aureus*. **Pathogens**, [Basel], v. 10, n. 9, p. 1207, set. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2076-0817/10/9/1207>. Acesso em: 14 ago. 2022.

CAROLUS, Hans; VAN DYCK, Katrien; VAN DIJCK, Patrick. *Candida albicans* and *Staphylococcus Species*: A Threatening Twosome. **Frontiers in Microbiology**, [Lausanne], v. 10, p. 2162, 17 set. 2019. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/journals/microbiology/articles/10.3389/fmicb.2019.02162/full>. Acesso em: 29 ago 2022.

CASTRO, Juliana Cristina *et al.* Bioactivity of essential oils in the control of *Alternaria alternata* in dragon fruit (*Hylocereus undatus* Haw.). **Industrial Crops and Products**, [Holanda], v. 97, p. 101-109, mar. 2017. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669016308378?via%3Dihub>. Acesso em: 26 jul. 2022.

CERVANTES-GARCÍA, Estrella; GARCÍA-GONZÁLEZ, Rafael; SALAZAR-SCHETTINO, Paz María. Características generales del *Staphylococcus aureus*. **Revista Mexicana de Patología Clínica y Medicina de Laboratorio**, [s. l.], v. 61, n. 1, p. 28-40, 2014. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=48300>. Acesso em: 18 set. 2022.

CHANG, Arthur *et al.* Cleaning and disinfectant chemical exposures and temporal associations with COVID-19—National poison data system, United States, January 1, 2020–March 31, 2020. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, [Estados Unidos], v. 69, n. 16, p. 496, 20 abr. 2020. Disponível em: https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6916e1.htm?s_cid=mm6916e1_w. Acesso em: 05 jan. 2024.

CHAUİYAKH, Oussama *et al.* Chemical Composition and Evaluation of the Antibacterial and Antifungal Activities of Pre-Rif *Teucrium polium* Essential Oil. **Research Journal of Pharmacy and Technology**, [Índia], v. 15, n. 4, p. 1755-1760, 2022. Disponível em: <https://rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2022-15-4-60>. Acesso em: 29 maio 2022.

CHÁVEZ-GONZÁLEZ, M. L.; RODRÍGUEZ-HERRERA, R.; AGUILAR, C. N.. Essential Oils: A Natural Alternative to Combat Antibiotics Resistance. **Antibiotic Resistance: Mechanisms and New Antimicrobial Approaches**. Estados Unidos: Academic Press, 2016, p. 227-237. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128036426000113?via%3Dihub>. Acesso em: 07 jun. 2022.

CHHIBBER, Tanya; GONDIL, Vijay Singh.; SINHA, V. R. Development of Chitosan-Based Hydrogel Containing Antibiofilm Agents for the Treatment of *Staphylococcus aureus*–Infected Burn Wound in Mice. **AAPS PharmSciTech**, [s. l.], v. 21, n.43, jan. 2020. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1208/s12249-019-1537-2>. Acesso em: 29 maio 2022.

CHO, Yun-Seok; OH, Jay Jooyoung; OH, Kye-Heon. Antimicrobial activity and biofilm formation inhibition of green tea polyphenols on human teeth. **Biotechnology and Bioprocess Engineering**, [s. l.], v. 15, p. 359-364, maio 2010. Disponível em: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12257-009-0195-8>. Acesso em: 13 jul. 2022.

CORDEIRO, Laísa *et al.* Antibacterial and antibiofilm activity of myrtenol against *Staphylococcus aureus*. **Pharmaceuticals**, [Basel], v. 13, n. 6, p. 133, jun. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1424-8247/13/6/133>. Acesso em: 20 jun. 2022.

CUI, Haiying *et al.* Synergistic effect between *Helichrysum italicum* essential oil and cold nitrogen plasma against *Staphylococcus aureus* biofilms on different food-contact surfaces. **International Journal of Food Science and Technology**, [s. l.], v. 51, n. 11, p. 2493-2501, ago. 2016. Disponível em: <https://ifst.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/ijfs.13231>. Acesso em: 03 maio 2022.

DAMJANOVIĆ-VRATNICA, Biljana *et al.* Antimicrobial effect of essential oil isolated from *Eucalyptus globulus* Labill. from Montenegro. **Czech Journal of Food Sciences**, [República Tcheca], v. 29, n. 3, p. 277-284, jul. 2011. Disponível em:

https://cjfs.agriculturejournals.cz/artkey/cjf-201103-0010_antimicrobial-effect-of-essential-oil-isolated-from-eucalyptus-globulus-labill-from-montenegro.php. Acesso em: 16 jul. 2022.

DANTAS, Milla Gabriela Belarmino *et al.* Development and evaluation of stability of a gel formulation containing the monoterpene borneol. **The Scientific World Journal**, [Reino Unido], v. 2016, maio 2016. Disponível em:

<https://www.hindawi.com/journals/tswj/2016/7394685/>. Acesso em: 03 jan. 2024.

DIAS, Victor Hugo Cortez *et al.* pH interferes in photoinhibitory activity of curcumin nanoencapsulated with pluronic® P123 against *Staphylococcus aureus*. **Photodiagnosis and Photodynamic Therapy**, [Holanda], v. 33, p. 102085, mar. 2021. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1572100020304397?via%3Dihub>. Acesso em: 25 out 2022.

DIKPINAR, Tuğçe; SÜZGEÇ-SELÇUK, Sevda. Antimicrobial activities of medicinal plants containing phenolic compounds. **Natural Products Journal**, [Holanda], v. 10, n. 5, p. 514-534, 2020. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/103294>. Acesso em: 19 jul 2022.

DOOSTKAM, Aida; IRAVANI, Kamyar; BASSIRI-JAHROMI, Shahindokht. *Punica granatum* L. (pomegranate): A potential anti-microbial agent. **Anti-Infective Agents**, [Holanda], v. 18, n. 1, p. 2-14, 2020. Disponível em:

<https://www.eurekaselect.com/article/96677>. Acesso em: 24 ago. 2022.

EL AMRANI, S. *et al.* Evaluation of antibacterial and antioxidant effects of cinnamon and clove essential oils from Madagascar. **Materials Today: Proceedings**, [Reino Unido], v. 13, p. 762-770, 2019. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2214785319306303?via%3Dihub>. Acesso em: 17 jun. 2022.

EOGHAN, R.; EKTA, M. Antibacterial activity of extracts from plants of the family cucurbitaceae against common bacterial strains. **Research Journal of Biotechnology**, [Índia], v. 16, n. 8, p.103-109, 2021. Disponível em:

[https://worldresearchersassociations.com/Archives/RJBT/Vol\(16\)2021/August%202021/Antibacterial%20Activity%20of%20Extracts%20from%20Plants%2016-8-August-2021.aspx](https://worldresearchersassociations.com/Archives/RJBT/Vol(16)2021/August%202021/Antibacterial%20Activity%20of%20Extracts%20from%20Plants%2016-8-August-2021.aspx).

Acesso em: 15 jun. 2022.

EUCAST. **European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing**. Version 9.0, valid from 2019-01-01. Disponível em:

http://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Breakpoint_tables/v_9.0_Breakpoint_Tables.pdf. Acesso em: 28 maio 2022.

FREIRE, I. C. M. *et al.* Atividade antibacteriana de Óleos Essenciais sobre *Streptococcus mutans* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [Botucatu], v. 16, p. 372-377, ago. 2014. Disponível em:

<https://www.scielo.br/j/rbpm/a/c3F9pVqwHFw3DqTHKXmCrXj/?lang=pt>. Acesso em: 17 nov. 2023.

GARCÍA, Liliana Torcoroma *et al.* Differential anti-proliferative effect on K562 leukemia cells of *Lippia alba* (Verbenaceae) essential oils produced under diverse growing, collection and extraction conditions. **Industrial Crops and Products**, [Holanda], v. 96, p.140-148, fev. 2017. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0926669016308202?via%3Dihub>. Acesso em: 10 set. 2022.

GHAZAL, Tasneem Sultan Abu *et al.* Antimicrobial, multidrug resistance reversal and biofilm formation inhibitory effect of *Origanum majorana* extracts, essential oil and monoterpenes. **Plants**, [Basel], v. 11, n. 11, p. 1432, maio 2022. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2223-7747/11/11/1432>. Acesso em: 29 nov. 23.

GIRISGIN, A. Onur. Clove oil. **Green Pesticides Handbook: Essential Oils for Pest Control**, CRC Press, 2017, p. 199-216. Disponível em:

<https://www.taylorfrancis.com/chapters/edit/10.1201/9781315153131-10/clove-oil-onur-girisgin>. Acesso em: 11 set. 2022.

GUARNIZ, William Antonio Sagástegui *et al.* Momordica Charantia L. Variety from northeastern Brazil: Analysis of antimicrobial activity and phytochemical components.

Pharmacognosy Journal, [Índia], v. 11, n. 6, p. 1312-1324, out. 2019. Disponível em: <https://www.phcogj.com/article/1010>. Acesso em: 14 ago. 2022.

GUPTA, Ashutosh; PANDEY, Abhay K. Antibacterial lead compounds and their targets for drug development. **Phytochemicals as Lead Compounds for New Drug Discovery**.

Amsterdam: Elsevier, 2019, p. 275-292. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B9780128178904000184?via%3Dihub>. Acesso em: 13 ago 2022.

GUZMÁN, Eduardo; LUCIA, Alejandro. Essential oils and their individual components in cosmetic products. **Cosmetics**, [Basel], v. 8, n. 4, p. 114, dez. 2021. Disponível em:

<https://www.mdpi.com/2079-9284/8/4/114>. Acesso em: 18 jan. 2024.

HAGHIGHATPANAH, Negar *et al.* Effect of mung bean protein isolate/pullulan films containing marjoram (*Origanum majorana* L.) essential oil on chemical and microbial properties of minced beef meat. **International Journal of Biological Macromolecules**,

[Holanda], v. 201, p. 318-329, 15 mar. 2022. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0141813022000307?via%3Dihub>. Acesso em: 13 jun. 2022.

HAY, Yann-Olivier Marie *et al.* Evaluation of combinations of essential oils and essential oils with hydrosols on antimicrobial and antioxidant activities. **Journal of Pharmacy & Pharmacognosy Research**,

[Antofagasta], v. 6, n. 3, p. 216-230, abr. 2018. Disponível em:

<https://jppres.com/jppres/hydrosols-and-essential-oils-on-biological-activities/>. Acesso em: 28 dez. 2023.

HENNEBELLE, Thierry *et al.* Ethnopharmacology of *Lippia alba*. **Journal of**

Ethnopharmacology, [County Clare], v. 116, n. 2, p. 211-222, 5 mar. 2008. Disponível em:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378874107006447?via%3Dihub>. Acesso em: 13 set. 2022.

ISO-9235. ISO, International Standard 9235: 2013 Aromatic natural raw materials—vocabulary [WWW Document]. Organ. Stand. Geneva, Switz, 2013.

JIA, Shuo *et al.* Recent advances in *Momordica charantia*: Functional components and biological activities. **International Journal of Molecular Sciences**, [Basel], v. 18, n. 12, p. 2555, nov. 2017. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/12/2555>. Acesso em : 16 jun. 2022.

KHEZRI, Keyvan; FARAHPOUR, Mohammad Reza; MOUNESI RAD, Shokoofeh. Accelerated infected wound healing by topical application of encapsulated Rosemary essential oil into nanostructured lipid carriers. **Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology**, [Abingdon], v. 47, n. 1, p. 980-988, mar. 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21691401.2019.1582539>. Acesso em: 02 jan. 2024.

KOT, Bárbara *et al.* Antimicrobial activity of five essential oils from lamiaceae against multidrug-resistant *Staphylococcus aureus*. **Natural Product Research**, [Reino Unido], v. 33, n. 24, p. 3587-3591, 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/14786419.2018.1486314>. Acesso em: 10 out. 2023.

KOUL, Opendar; WALIA, Suresh; DHALIWAL, G. S. Essential oils as green pesticides: potential and constraints. **Biopestic. Int**, [Índia], v. 4, n. 1, p. 63-84, 2008. Disponível em: <http://projects.nri.org/adappt/docs/63-84.pdf>. Acesso em: 22 dez. 2023.

KUSPRADINI, H. *et al.* Chemical composition and bioactivity of essential oil from the leaves of *Scorodocarpus borneensis* Becc. (Olacaceae) grown in Indonesia. **Asia Life Sciences**, [s. l.], v. 27, n. 2, p. 343-353, jul/dez 2018. Disponível em: <https://online.anyflip.com/dblqp/mgkw/mobile/>. Acesso em: 21 ago. 2022.

LAURANO, R. *et al.* Wound dressing products: A translational investigation from the bench to the market. **Engineered Regeneration**, [Amsterdã], v. 3, n. 2, p. 182-200, jun. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2666138122000287?via%3Dihub>. Acesso em: 5 set. 2022.

LINDE, G. A. *et al.* Chemotypes, extraction, chemical composition and use of *Lippia alba* essential oil. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, [Botucatu], v. 18, n. 1, p. 191-200, jan/mar. 2016. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbpm/a/k8wnWR3SQY5Q9BYV6cBd5Hh/?lang=es>. Acesso em: 21 jul. 2022.

LINDEMAN, Zachary *et al.* Assessing the antibiotic potential of essential oils against *Haemophilus ducreyi*. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, [Londres], v. 14, n. 1, p. 1-4, maio 2014. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/1472-6882-14-172>. Acesso em: 08 ago. 2022.

LUU, Ly Cat Phuong *et al.* Formulation of Essential Oil-based Air Freshener Gel. **VNU Journal of Science: Natural Sciences and Technology**, [Vietnã], v. 38, n. 4, dez. 2022. Disponível em: <https://js.vnu.edu.vn/NST/article/view/5432>. Acesso em: 30 dez. 2023.

MADIGAN, Michael T. *et al.* **Microbiologia de Brock**. – 14. ed. – Porto Alegre: Artmed, 2016.

MAHALWAL, Vijender Singh; GUPTA, Dipali; GUNJAN. Volatile constituents and biological activities of dried unripe flower buds of *Syzygium aromaticum* Linn. Syn. *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison. **International Journal of Green Pharmacy**, [Índia], v. 11, n. 4, p. 814-818, out/dez. 2017. Disponível em: <https://www.greenpharmacy.info/index.php/ijgp/article/view/1364>. Acesso em: 25 ago. 2022.

MALIK, Sonia *et al.* New insights into the biotechnology and therapeutic potential of *Lippia alba* (Mill.) N.E.Br. ex P. Wilson. **Journal of Essential Oil Research**, [Reino Unido], v. 33, n. 6, p. 523-535, jun. 2021. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10412905.2021.1936667>. Acesso em: 05 ago. 2022.

MASITHOH, D. A.; KUSDARWATI, R.; HANDIJATNO, D. Antibacterial activity of bitter gourd (*Momordica charantia* L.) leaf extract against *Aeromonas hydrophila*. In: **IOP Conference Series: Earth and Environmental Science**. IOP Publishing, [s. l.], p. 012096, 2019. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1755-1315/236/1/012096>. Acesso em: 29 nov. 2023.

MATICA, Mariana Adina *et al.* Chitosan as a wound dressing starting material: Antimicrobial properties and mode of action. **International Journal of Molecular Sciences**, [Basel], v. 20, n. 23, p. 5889, nov. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1422-0067/20/23/5889>. Acesso em: 15 jul. 2022.

MONIKA, Prakash *et al.* Challenges in Healing Wound: Role of Complementary and Alternative Medicine. **Frontiers in Nutrition**, [Lausanne], v. 8, p. 791899, jan. 2022. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2021.791899/full>. Acesso em: 08 jun. 2022.

MOORTHY, Kavya *et al.* Systematic evaluation of antioxidant efficiency and antibacterial mechanism of bitter gourd extract stabilized silver nanoparticles. **Nanomaterials**, [Basel], v. 11, n. 9, p. 2278, set. 2021. Disponível em: <https://www.mdpi.com/2079-4991/11/9/2278>. Acesso em: 15 ago. 2022.

MOUMNI, Sarra *et al.* Correlation between chemical composition and antibacterial activity of some lamiaceae species essential oils from Tunisia. **BMC Complementary Medicine and Therapies**, [Londres], v. 20, n. 1, p. 1-15, abr. 2020. Disponível em: <https://bmccomplementmedtherapies.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-020-02888-6>. Acesso em: 26 jul. 2022.

MULLER, Jéssica de Araujo Isaias *et al.* The effect of *Sebastiania hispida* gel on wound model infected by *methicillin resistant Staphylococcus aureus*. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, [s. l.], v. 105, p. 1311-1317, set. 2018. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S075333221831031X?via%3Dihub>. Acesso em: 17 dez. 2023.

MULYANINGSIH, Sri *et al.* Antibacterial activity of essential oils from *Eucalyptus* and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. **Pharmaceutical Biology**, [Abingdon, Reino Unido] v. 49, n. 9, p. 893-899, maio 2011. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/13880209.2011.553625>. Acesso em: 11 dez. 2023.

NADJIB, Boukhatem Mohamed *et al.* Liquid and vapour phase antibacterial activity of *Eucalyptus globulus* essential oil = Susceptibility of selected respiratory tract pathogens. **American Journal of Infectious Diseases**, [Nova York], v. 10, n. 3, p. 105-117, set. 2014. Disponível em: <https://thescipub.com/abstract/10.3844/ajidsp.2014.105.117>. Acesso em: 05 ago. 2022.

NAJAFIAN, Younes *et al.* Efficacy of *Aloe vera/Plantago major* gel in diabetic foot ulcer: a randomized double-blind clinical trial. **Current drug discovery technologies**, [Holanda], v. 16, n. 2, p. 223-231, 2019. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/87897>. Acesso em: 16 nov. 2023.

NAZZARO, Filomena *et al.* Effect of essential oils on pathogenic bacteria. **Pharmaceuticals**, [New York], v. 6, n. 12, p. 1451-1474, dez. 2013. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3873673/>. Acesso em: 28 dez. 2023.

NOORI, Samira *et al.* Antibacterial effect of *Lavandula stoechas* and *Origanum majorana* essential oils against *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus agalactiae*, and *Escherichia coli*. **Iranian Journal of Veterinary Science and Technology**, [Mashhad], v. 11, n. 1, p. 35-41, jul. 2019. Disponível em: https://ijvst.um.ac.ir/article_30373.html. Acesso em: 02 set. 2023.

NOSHAD, Mohammad *et al.* Investigation of the minimum inhibitory concentration and the minimum bactericidal concentration of *Eucalyptus globulus* essential oil on a number of pathogenic bacteria and the cause of food spoilage. **Journal of food science and technology (Iran)**, [Teerão] v. 18, n. 110, p. 49-57, abr. 2021. Disponível em: <https://fsct.modares.ac.ir/article-7-43058-en.html>. Acesso em: 27 ago. 2023.

OGUNTIBEJU, Oluwafemi O. Medicinal plants and their effects on diabetic wound healing. **Veterinary World**, [Índia], v. 12, n. 5, p. 653-663, maio 2019. Disponível em: <https://www.veterinaryworld.org/Vol.12/May-2019/5.html>. Acesso em: 15 jun. 2022.

OLIVERO-VERBEL, Jeus *et al.* Composition, anti-quorum sensing and antimicrobial activity of essential oils from *Lippia alba*. **Brazilian Journal of Microbiology**, [São Paulo], v. 45, n. 3, p. 759-767, set 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjm/a/fyDKjmDCBdx3dGdxbcJH3cF/?lang=en>. Acesso em: 26 jul. 2022 .

ORTEGA-CUADROS, Mailen *et al.* Essential oils biological activity of the shrub *Lippia alba* (Verbenaceae). **Revista de Biología Tropical**, [San José, Costa Rica], v. 68, n. 1, p. 344-359, mar. 2020. Disponível em: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/rbt/article/view/39153>. Acesso em: 05 maio 2022.

OSTROSKY, Elissa A. *et al.* Métodos para a avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CIM) de plantas medicinais. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, [João Pessoa], v. 18, n. 2, p. 301-307, jun. 2008. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/rbfar/a/y8LwqybjgJB9hjwn9c7YJVn/?lang=pt>. Acesso em: 28 abr. 2022.

OUEDRHIRI, Wessal *et al.* Synergistic antimicrobial activity of two binary combinations of marjoram, lavender, and wild thyme essential oils. **International Journal of Food Properties**, [Estados Unidos], v. 20, n. 12, p. 3149-3158, abr. 2017. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10942912.2017.1280504>. Acesso em: 19 ago. 2022.

PATEL, T. *et al.* Isolation, characterization and antimicrobial activity of charantin from *Momordica charantia* linn. Fruit. **International Journal of Drug Development and Research**, [s. l.], v. 2, n. 3, p. 629, 2010. Disponível em: <https://www.ijddr.in/abstract/isolation-characterization-and-antimicrobial-activity-of-charantin-from-momordica-charantia-linn-fruit-5412.html>. Acesso em: 25 jul. 2022.

PATRULEA, Viorica; BORCHARD, Gerrit; JORDAN, Olivier. An update on antimicrobial peptides (Amps) and their delivery strategies for wound infections. **Pharmaceutics**, [Basel], v. 12, n. 9, p. 840, set. 2020. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/12/9/840>. Acesso em: 29 jun. 2022.

PENTEADO, Ana Lúcia *et al.* Avaliação in vitro de atividade antimicrobiana de óleos essenciais contra *Salmonella typhimurium* e *Staphylococcus aureus*. **Revista Higiene alimentar**, [São Paulo], v. 35, n. 293, 2021. Disponível em: <https://www.alice.cnptia.embrapa.br/alice/handle/doc/1137345>. Acesso em: 10 nov. 2023.

PEREIRA, Alcilene de Abreu *et al.* Thermochemical inactivation of *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* and *Salmonella enterica* Enteritidis by essencial oils. **Ciência Rural**, [Santa Maria, RS], v. 44, n. 11, p. 2022-2028, nov. 2014. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/cr/a/ZG7HPLX3bnHTNd9KgJQq6sK/?lang=pt>. Acesso em: 15 dez. 2023.

PERES, Lilian Pauline de Araújo; DIAS, Iara Lúcia Tescarollo. Desenvolvimento e avaliação de formulações em gel para veiculação de ácido salicílico. **Revista Multidisciplinar da Saúde**, [Brasília], v. 3, n. 5, p. 26-36, 2011. Disponível em: <https://revistas.anchieta.br/index.php/RevistaMultiSaude/article/view/924>. Acesso em: 18 set. 2023.

PINTO, Sandra Milena Leal *et al.* Semisynthetic eugenol derivatives as antifungal agents against dermatophytes of the genus *Trichophyton*. **Journal of Medical Microbiology**, [England], v. 68, n. 7, p. 1109-1117, jul. 2019. Disponível em: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.001019>. Acesso em: 16 jul. 2022.

PORFÍRIO, Emanuela Mesquita *et al.* *In vitro* antibacterial and antibiofilm activity of *Lippia alba* essential oil, citral, and carvone against *Staphylococcus aureus*. **Scientific World Journal**, [s. l.], v. 2017, ago. 2017. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/tswj/2017/4962707/>. Acesso em: 16 jul. 2022.

POSSAMAI, Monique Catarine Fischer *et al.* *In vitro* bacteriostatic activity of *Origanum vulgare*, *Cymbopogon citratus*, and *Lippia alba* essential oils in cat food bacterial isolates. **Semina: Ciências Agrárias**, [Londrina], v. 40, n. 6, p. 3107-3122, set. 2019. Disponível em: <https://ojs.uel.br/revistas/uel/index.php/semagrarias/article/view/35988>. Acesso em: 14 jun. 2022.

PRASTIYANTO, Muhammad Evy *et al.* E. et al. *In vitro* antibacterial activities of crude extracts of nine plants on multidrug resistance bacterial isolates of wound infections. **Biodiversitas**, [s. l.], v. 22, n. 7, p. 2641-2647, jul. 2021. Disponível em: <https://smujo.id/biodiv/article/view/8468>. Acesso em: 04 ago. 2022.

RAGAB, Tamer IM *et al.* Chemical composition and evaluation of antimicrobial activity of the *Origanum majorana* essential oil extracted by microwave-assisted extraction, conventional hydro-distillation and steam distillation. **Journal of Essential Oil-Bearing Plants**, [s. l.] v. 22, n. 2, p. 563-573, jun. 2019. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2019.1611486>. Acesso em: 19 jul. 2022.

SAAD, Nizar Y.; MULLER, Christian D.; LOBSTEIN, Annelise. Major bioactivities and mechanism of action of essential oils and their components. **Flavour and Fragrance Journal**, [Reino Unido], v. 28, n. 5, p. 269-279, maio 2013. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ffj.3165>. Acesso em: 09 nov. 2023.

SAGÁSTEGUI-GUARNIZ, Willian Antonio *et al.* Wound healing by topical application of *Momordica charantia* L. formulations on mice. **Veterinary World**, [Índia], v. 14, n. 10, p. 2699-2704, out. 2021. Disponível em: <https://www.veterinaryworld.org/Vol.14/October-2021/17.html>. Acesso em: 01 dez. 2023.

SALMA, K.; ZEESHAN, A. Herbal disinfectants: A review. **World Journal of Pharmaceutical**, [Índia], v. 3, p. 258-273, dez. 2013. Disponível em: https://www.academia.edu/7512367/HERBAL_DISINFECTANTS_A_REVIEW. Acesso em: 25 set. 2023.

SAÚDE, Amanda Caroline Marques *et al.* Nanoformulated antibiotics: The next step for pathogenic bacteria control. **Current Medicinal Chemistry**, [Holanda], v. 20, n. 10, p. 1232-1240, 2013. Disponível em: <https://www.eurekaselect.com/article/49758>. Acesso em: 26 jul. 2022.

SHUKR, M.; METWALLY, Ghada F. Evaluation of topical gel bases formulated with various essential oils for antibacterial activity against *methicillin-resistant Staphylococcus aureus*. **Tropical Journal of Pharmaceutical Research**, [Benin], v. 12, n. 6, p. 877-884, dez. 2013. Disponível em: <https://www.ajol.info/index.php/tjpr/article/view/99875>. Acesso em: 12 dez. 2023.

SILVA, Neusely da *et al.* **Manual de métodos de análise microbiológica de alimentos e água**. 5. ed. São Paulo: Blucher, 2017.

SILVA, Tiago Fonseca. **Avaliação da atividade antimicrobiana e estabilidade preliminar de uma formulação fitocosmética obtida a partir de *Buchenavia Tetraphylla***. 2013. Trabalho de conclusão de curso (Farmácia) - Faculdade Pernambucana de Saúde, Recife, 2013. Disponível em: <https://tcc.fps.edu.br/handle/fpsrepo/1389>. Acesso em: 29 dez. 2023.

SOUZA SILVA, Pamela Thaís de *et al.* Effect of biotic elicitors on the physiology, redox system, and secondary metabolite composition of *Lippia alba* (Mill.) cultivated in vitro. **South African Journal of Botany**, [África do Sul], v. 147, p. 415-424, jul. 2022. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S025462992200045X?via%3Dihub>. Acesso em: 13 ago. 2022.

SOUZA, Victoria Vilaça Martins Alencar de *et al.* Synergistic antimicrobial action and effect of active chitosan-gelatin biopolymeric films containing *Thymus vulgaris*, *Ocimum basilicum* and *Origanum majorana* essential oils against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Cellular and Molecular Biology**, [Paris], v. 66, n. 4, p. 214-223, jun. 2020. Disponível em: <https://cellmolbiol.org/index.php/CMB/article/view/3725>. Acesso em: 17 nov. 2023.

SWAMY, Mallappa Kumara; AKHTAR, Mohd Sayeed; SINNIAH, Uma Rani. Antimicrobial properties of plant essential oils against human pathogens and their mode of action: an updated review. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, [Oxford], v. 2016, Dec. 2016. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2016/3012462/>. Acesso em: 28 dez. 2023.

TEIXEIRA, Andréa Bessa. **Avaliação das atividades antimicrobiana e antioxidante dos óleos essenciais das folhas dos quimiotipos I, II e III de *Lippia alba* (Mill.) NE Brown**. Dissertação (Ciências Farmacêuticas) - Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2009. Disponível em: <https://repositorio.ufc.br/handle/riufc/4172>. Acesso em: 10 nov. 2023.

TITO, Maeco Sánchez; HANCO, Jhener Araujo. Antibacterial activity of an experimental *Eucalyptus globulus* labill gel against *Porphyromonas gingivalis*. **Revista Cubana de Investigaciones Biomedicas**, [s. l.], v. 40, n. 2, p. 1-14, 2021. Disponível em: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenI.cgi?IDARTICULO=107599>. Acesso em: 12 maio 2022.

TOFIÑO-RIVERA, A. *et al.* Effect of *Lippia alba* and *Cymbopogon citratus* essential oils on biofilms of *Streptococcus mutans* and cytotoxicity in CHO cells. **Journal of Ethnopharmacology**, [County Clare], v. 194, p. 749-754, 24 dez. 2016. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378874116313289?via%3Dihub>. Acesso em: 23 jun. 2022.

TOMAZELLI JÚNIOR, O. *et al.* Microencapsulation of essential thyme oil by spray drying and its antimicrobial evaluation against *Vibrio alginolyticus* and *Vibrio parahaemolyticus*. **Brazilian Journal of Biology**, [São Carlos, SP], v. 78, n. 2, p. 311-317, maio/ago. 2018. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/bjb/a/7fjTJpqkBDmpDNGpXQQYnxh/?lang=en>. Acesso em: 12 maio 2022.

TUMEN, Ibrahim *et al.* Characterization and wound repair potential of essential oil *Eucalyptus globulus* labill. **Fresenius Environmental Bulletin**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 6390-6399, dez. 2017. Disponível em: <https://www.cabidigitallibrary.org/doi/full/10.5555/20173382571>. Acesso em: 01 ago. 2023.

VECCHIO, Maria Gabriella.; LOGANES, Claudia; MINTO, Clara. Beneficial and healthy properties of eucalyptus plants: A great potential use. **Open Agriculture Journal**, [Hilversum], v. 10, p. 52-57, ago. 2016. Disponível em: <https://openagriculturejournal.com/VOLUME/10/PAGE/52/>. Acesso em: 17 jun. 2022.

VERAS, Helenicy NH *et al.* Enhancement of the antibiotic activity of erythromycin by volatile compounds of *Lippia alba* (Mill.) N.E. Brown against *Staphylococcus aureus*. **Pharmacognosy Magazine**, [Mumbai], v. 7, n. 28, p. 334-337, nov. 2011. Disponível em: <https://phcog.com/article/view/2011/7/28/334-337>. Acesso em: 11 jul. 2022.

VIEIRA, Maria *et al.* Chemical Composition, Antibacterial, Antibiofilm and Synergistic Properties of Essential Oils from *Eucalyptus globulus* Labill. and Seven Mediterranean Aromatic Plants. **Chemistry and Biodiversity**, [Suíça], v. 14, n. 6, jun. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cbdv.201700006>. Acesso em: 27 jun. 2022.

VILLANOVA, Janaina CO; ORÉFICE, Rodrigo L.; CUNHA, Armando S. Aplicações farmacêuticas de polímeros. **Polímeros**, [São Carlos], v. 20, p. 51-64, 2010. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/po/a/Hnm4dHq9jxZYhDXXf3G3g8M/?lang=pt>. Acesso em: 10 out. 2023.

VILLARREAL-LA TORRE, Víctor Eduardo *et al.* Antimicrobial activity and chemical composition of *Momordica Charantia*: A review. **Pharmacognosy Journal**, [Índia], v. 12, n. 1, p. 213-222, jan/fev. 2020. Disponível em: <https://www.phcogj.com/article/1089>. Acesso em: 29 jun. 2022.

VINCIGUERRA, Layane Lenardon; ROHR, Caroline; HEBERLÉ, Graziela. Feasibility study for antiseptic gel formulations incorporating the essential oils *Cymbopogon citratus* (dc.) stapf. and *Caryophyllus aromaticus* L. **Drug Analytical Research**, [Porto Alegre, RS], v. 2, n. 1, p. 8-12, set. 2018. Disponível em: <https://seer.ufrgs.br/dar/article/view/77118>. Acesso em: 22 dez. 2023.

WIEGAND, Cornélia; EBERLEIN, Thomas; ANDRIESSEN, Anneke. Antibacterial activity of polihexanide formulations in a co-culture of HaCaT keratinocytes and *Staphylococcus aureus* and at different pH levels. **Wound Repair and Regeneration**, [Estados Unidos], v. 25, n. 3, p. 423-431, abr. 2017. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12528>. Acesso em: 18 jun. 2022.

WIŃSKA, Katarzyna *et al.* Essential oils as antimicrobial agents—myth or real alternative?. **Molecules**, [Basel], v. 24, n. 11, p. 2130, jun. 2019. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/11/2130/>. Acesso em: 28 dez 2023.

WOLCOTT, Randall D. *et al.* Analysis of the chronic wound microbiota of 2,963 patients by 16S rDNA pyrosequencing. **Wound repair and regeneration**, [Estados Unidos], v. 24, n. 1, p. 163-174, jan/fev. 2016. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/wrr.12370>. Acesso em: 16 maio 2022.

YEDDES, Walid *et al.* Combined effect of essential oils from Clove (*Syzygium aromaticum* (L.) Merr. & L. M. Perry), Thyme (*Thymus vulgaris* L.) and Lemon peel (*Citrus limon* (L.) Osbeck) on anti-bacterial, cytotoxic and anti-inflammatory activities. **Trends in Phytochemical Research**, [Irão], v. 6, n. 1, p. 11-18, maio 2022. Disponível em: <https://sanad.iau.ir/journal/tpr/Article/689492?jid=689492>. Acesso em: 20 set. 2022.