

Atividade antimicrobiana de óleos essenciais frente a bactérias patogênicas de importância clínica

Antimicrobial activity of essential oils against pathogenic bacteria of clinical importance

Actividad antimicrobiana de los aceites esenciales frente a bacterias patógenas de importancia clínica

Recebido: 21/09/2022 | Revisado: 29/09/2022 | Aceitado: 06/10/2022 | Publicado: 12/10/2022

Ana Florise Morais Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8565-780X>

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil

E-mail: anaflorise@gmail.com

Francisco Laurindo da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6837-4509>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

Email: flspb@yahoo.com.br

Francilene Maria Morais

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9915-1199>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

Email: franmoraisenfermeira@gmail.com

Reginara Teixeira da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5265-1812>

Universidade Estadual de Londrina, Brasil

E-mail: reginara459@hotmail.com

Rodolfo Ritchelle Lima dos Santos

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0097-6030>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: rodolforitchelle@gmail.com

Laudimir Leonardo Walbert Veloso da Silva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7116-6815>

Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão, Brasil

E-mail: laudimir.silva@unifacema.edu.br

Jonathas Morais Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2982-3698>

Centro Universitário UniFacid Wyden, Brasil

E-mail: jonathasmoraisoliveira@yahoo.com

Cleide Coelho do Nascimento

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5885-8515>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: professoracleidemorais@yahoo.com

Kellyane Karen Ferreira Aguiar Cesar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4635-2410>

Universidade Estadual do Maranhão, Brasil

E-mail: kellyanekaren@outlook.com

Resumo

Os óleos essenciais apresentam-se como fortes candidatos antimicrobianos com baixo custo, menos toxicidade, acessibilidade, e funcionalidade para contornar o fenômeno da crescente disseminação de cepas de microrganismos resistentes. A pesquisa teve como objetivo principal avaliar o perfil de sensibilidade das bactérias *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* através do uso de óleos essenciais. Tratou-se de um estudo experimental com abordagem quantitativa da ação antimicrobiana de óleos essenciais frente a cepas bacterianas ATCC, obtidas comercialmente. Efetuou-se a seleção dos óleos essenciais através das recomendações da Farmacopeia Brasileira. As cepas foram mantidas em repiques sucessivos em meio de cultura Tryptic Soy Agar, até utilização nos testes de suscetibilidade. A atividade antifúngica dos óleos essenciais foi realizada pela técnica da difusão em ágar em poços. Constatou-se que os óleos essenciais da *C. cassia*, *M. Alternifolia* e *E. caryophyllus* conseguiram sensibilizar todas as cepas bacterianas, com destaque de maior efetividade para *C. cassia* frente a espécie *S. aureus* com halo de inibição de 32mm e a *M. alternifolia* sobre a *K. pneumoniae* com halo de inibição de 30mm. As bactérias *E. coli* e *P. aeruginosa* demonstraram resistência quanto a *E. globulus*. Este estudo pretende contribuir para o aumento do conhecimento do perfil de sensibilidade de antimicrobianos dos óleos essenciais aplicadas no combate de doenças infecciosas. Sugere-se novos estudos na identificação de outros óleos essenciais e seus fitoconstituintes com ação antimicrobiana.

Palavras-chave: Óleos essenciais; Atividade antimicrobiana; Infecções bacterianas.

Abstract

Essential oils are strong antimicrobial candidates with low cost, less toxicity, accessibility, and functionality to circumvent the phenomenon of increasing dissemination of resistant strains of microorganisms. The main objective of the research was to evaluate the sensitivity profile of the bacteria *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus* through the use of essential oils. It was an experimental study with a quantitative approach of the antimicrobial action of essential oils against ATCC bacterial strains, obtained commercially. The selection of essential oils was carried out through the recommendations of the Brazilian Pharmacopoeia. The strains were kept in successive repetitions in Tryptic Soy Aga culture medium, until used in the susceptibility tests. The antifungal activity of the essential oils was performed by the technique of diffusion in agar in wells. It was found that the essential oils of *C. cassia*, *M. Alternifolia* and *E. caryophyllus* were able to sensitize all bacterial strains, with emphasis on greater effectiveness for *C. cassia* against the species *S. aureus* with an inhibition halo of 32 mm and *M. alternifolia* on *K. pneumoniae* with an inhibition halo of 30mm. *E. coli* and *P. aeruginosa* bacteria showed resistance to *E. globulus*. This study intends to contribute to the increase in the knowledge of the antimicrobial susceptibility profile of essential oils applied in the fight against infectious diseases. Further studies are suggested to identify other essential oils and their phytoconstituents with antimicrobial action.

Keywords: Essential oils; Antimicrobial activity; Bacterial infections.

Resumen

Los aceites esenciales son fuertes candidatos antimicrobianos con bajo costo, menos toxicidad, accesibilidad y funcionalidad para evitar el fenómeno de la creciente diseminación de cepas resistentes de microorganismos. El objetivo principal de la investigación fue evaluar el perfil de sensibilidad de las bacterias *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* mediante el uso de aceites esenciales. Se trató de un estudio experimental con enfoque cuantitativo de la acción antimicrobiana de los aceites esenciales frente a cepas bacterianas ATCC, obtenidas comercialmente. La selección de los aceites esenciales se realizó a través de las recomendaciones de la Farmacopea Brasileña. Las cepas se mantuvieron en sucesivas repeticiones en medio de cultivo Tryptic Soy Aga, hasta su uso en las pruebas de susceptibilidad. La actividad antifúngica de los aceites esenciales se realizó mediante la técnica de difusión en agar en pocillos. Se encontró que los aceites esenciales de *C. cassia*, *M. Alternifolia* y *E. caryophyllus* fueron capaces de sensibilizar a todas las cepas bacterianas, destacándose una mayor efectividad de *C. cassia* frente a la especie *S. aureus* con un halo de inhibición de 32 mm y *M. alternifolia* sobre *K. pneumoniae* con un halo de inhibición de 30mm. Las bacterias *E. coli* y *P. aeruginosa* mostraron resistencia a *E. globulus*. Este estudio pretende contribuir al aumento del conocimiento del perfil de susceptibilidad antimicrobiana de los aceites esenciales aplicados en la lucha contra las enfermedades infecciosas. Se sugieren más estudios para identificar otros aceites esenciales y sus fitoconstituyentes con acción antimicrobiana.

Palabras clave: Aceites esenciales; Actividad antimicrobiana; Infecciones bacterianas.

1. Introdução

Os seres humanos vivem em contato direto com diversos microrganismos entre eles, as bactérias (Rook et al., 2017; Frias et al., 2021). A microbiota humana está envolvida no crescimento saudável, na proteção do corpo contra invasores, entretanto, há aqueles microrganismos que comportam-se como agentes patogênicos, tornando-se assim veiculadores de doenças (Dong et al., 2021). Durante décadas os antibióticos reduziram a mortalidade associada a infecções bacterianas, salvando diversas vidas (Waglechner et al., 2021).

Apesar dos avanços da ciência, observa-se uma crescente disseminação de cepas de microrganismos resistentes a antibióticos (Simpkin et al., 2017, Chernov et al., 2019). Por isso, procurou-se contornar esse fenômeno da resistência e buscar novas alternativas de tratamento, seja porque certas substâncias ativas são mal toleradas, ou pelo contrário, levam à dependência seja pelo aparecimento de novas síndromes ou cepas microbianas resistentes ao fármaco (Kharori et al., 2020, Aslam et al., 2018, Silva, 2019).

O uso indiscriminado de medicamentos, a automedicação, a prescrição inadequada e o desconhecimento farmacológico tornaram-se facilitadores ao advento da seleção de bactérias resistentes e a indução de surgimento de outras bactérias. (Mcewen & Collignon, 2018).

O ambiente hospitalar é um dos principais locais de disseminação de infecções bacterianas principalmente na Unidade

de Terapia Intensiva (UTI) (Vincent et al., 2020, Andrade et al., 2021, Furtado et al., 2019). Os programas de gestão de antibióticos visa manter o controle de sua dispensação, contudo, é necessário outras condutas fundamentais no cuidado à saúde (Sampaio et al., 2018). Como o uso racional de medicamentos (Majumder et al., 2020, Silva & Paixão, 2021).

Uma alternativa terapêutica é a utilização de produtos naturais (Spézia et al., 2020). Os óleos essenciais (OE) são fortes candidatos antimicrobianos, com baixo custo, menos toxicidade, acessibilidade, e funcionalidade para reduzir os ataques procarióticos (Chouhan et al., 2017, Al Alsheikh et al., 2020).

É de particular interesse clínico o uso dos óleos essenciais, entre eles o da espécie *Cinnamomum cassia*, conhecido popularmente como Canela (Liu et al., 2017). A canela é uma das especiarias mais importantes do mundo (Nakamura et al., 2022). A casca de *C. cassia* é uma fonte bioativa com alto teor de cinamaldeído e de terpenos (Anandhi et al., 2022). Estudos recentes relataram que a Canela tem ação inibitória frente as cepas de *S. aureus*; *E. coli* (Penteado, 2021, Suliman et al., 2019). E *Klebsiella aerogenes* (Vasconcelos et al., 2020).

Outro OE com ação antimicrobiana é o da espécie *Melaleuca alternifolia* (De Oliveira et al., 2020). Os líquidos oleosos aromáticos da planta do gênero *Melaleuca* são extraídos de suas folhas (Mervyn et al., 2017). Seus principais componentes são monoterpenos, entre eles o terpinen-4-ol (De Assis et al., 2020). Essa substância tem propriedades antibacteriana com efetividade contra *S. aureus* e *C. albicans* (Cordeiro et al., 2020, Correa et al., 2020). Além de ação antioxidante (Gioppo et al., 2019, Romero et al., 2018).

Estudos farmacológicos demonstraram o uso dos botões florais da *Eugenia caryophyllus* como antimicrobiano (Marchese et al., 2017). Essa espécie é dotada de compostos fenólicos (El Amarani et al., 2019). Esses fitoconstituintes podem inibir a divisão celular e as toxinas bacterianas (Solarte et al., 2018). Também tem propriedades antifúngicas, analgésicas e antiinflamatórias (Pombo et al., 2018). Ademais, destaca-se também, o óleo essencial do *Eucalipto globulus* no tratamento de infecções respiratórias (Boukhatem et al., 2017). Além disso, apresentam-se como agente antimicrobiano (Abirami et al., 2017, Monteiro et al., 2021).

Diante desse panorama e considerando o crescente aumento de infecções hospitalares por bactérias resistentes, surge a necessidade de identificar e desenvolver novos antimicrobianos de origem natural que possibilite menos agressão à saúde humana, e que tenham efetividade na redução da incidência de bactérias patógenas, especialmente, as que tornaram-se resistentes aos fármacos (Monteiro et al., 2020).

Neste sentido, esse presente estudo tem como objetivo principal avaliar o perfil de sensibilidade das bactérias *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* através do uso de óleos essenciais.

2. Metodologia

2.1 Tipo de estudo

Tratou-se de um estudo experimental com abordagem quantitativa da ação antimicrobiana de óleos essenciais frente a cepas bacterianas ATCC, obtidas comercialmente. Considera-se o estudo quantitativo como um método de coleta de dados que possibilita condições de realização das análises controladas, e dispõe de resultados numéricos que complementam as informações qualitativas obtidas (Schneider, 2017, Pereira et al., 2018, Lakatos & Marconi, 2021) .

2.2 Seleção dos óleos essenciais

Os óleos essenciais selecionados neste estudo foram a *Cinnamomum cassia*, *Eugenia caryophyllus*, *Melaleuca alternifolia* e *Eucalipto globulus* através das recomendações da Farmacopeia Brasileira (2019) e adquiridos comercialmente.

2.3 Amostras microbianas

As cepas bacterianas selecionadas representam os agentes etiológicos frequentes das infecções hospitalares relacionadas às indicações baseadas na prática clínica dos OEs. Nesta pesquisa, foram avaliados 4 (quatro) cepas bacterianas, sendo elas: *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* ATCC. As cepas bacterianas foram mantidas em repiques sucessivos em meio de cultura Tryptic Soy Aga (TSA) até utilização nos testes de suscetibilidade. A Sociedade Brasileira de Microbiologia recomenda o uso de cepas da American Type Culture Collection (ATCC) para o controle de qualidade dos trabalhos com bactérias. Nesse trabalho foram utilizadas cepas de *Klebsiella pneumoniae* ATCC 7853, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 1705 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 adquiridas comercialmente. Essas cepas estavam liofilizadas, antes dos testes, foram hidratadas em solução salina e mantidas em repouso por 1 h. Após esse tempo foram semeadas em placas de Petri com TSA. As placas foram incubadas em estufa BOD (Demanda Bioquímica de Oxigênio) em temperatura de 36° C por 48 h. Todo o procedimento foi realizado no laboratório de Microbiologia do Centro Universitário de Ciências e Tecnologia do Maranhão – UniFacema, onde foram realizados os testes de suscetibilidade aos óleos vegetais.

2.3.1 Preparo dos meios de cultura para os testes de suscetibilidade

As placas para os testes de suscetibilidade foram formadas de duas camadas. Para a formação da primeira, composta de ágar-ágar, foram utilizados 10,6 gramas do ágar diluídos em 300 ml de água destilada, conforme recomendação do fabricante. Essa mistura foi agitada suavemente e levada ao aquecimento no bico de bunsen até dissolução total do meio de cultura. Alíquotas de 15 ml desse meio foram postas em tubos de ensaio e esterilizadas na autoclave à temperatura de 120 °C por 15 minutos. Após a esterilização, as alíquotas foram entornadas em placas de Petri, com tamanho de 90 x 15 mm descartáveis e esterilizadas (Pleion®), as quais foram postas em repouso até solidificação do meio de cultura. A segunda camada fora composta de ágar Muller-Hinton. Para tanto, 3,6g de soluto foram diluídas em 300 ml de água destilada. Alíquotas de 13 ml desse meio foram postas em tubos de ensaio e esterilizadas na autoclave à temperatura de 120 °C por 15 minutos.

2.3.2 Preparo do inóculo bacteriano

Por meio de uma alça de platina esterilizada foi realizada a inoculação dos microrganismos recentemente repicados, em tubos de ensaio com 1 ml de solução salina e após essa inoculação foi obtido a turbidez com base na escala 0,5 de Mac Farland (MF).

2.3.3 Preparo das placas para a realização dos testes de suscetibilidade

Para esse teste, 1 ml da suspensão bacteriana foi adicionada aos 13 ml de ágar Muller-Hinton, mantidos à temperatura de 45°C no banho-maria. Após a homogeneização, despejou-se o conteúdo da suspensão bacteriana com o ágar Muller-Hinton sobre o meio de cultura ágar-ágar. Dessa forma, a segunda parte foi entornada sobre a primeira e poços foram confeccionados na segunda camada, mediante a utilização de ponteiros plásticos esterilizados de 4,0 mm de diâmetros.

2.3.4 Avaliação da atividade antibacteriana dos óleos essenciais pelo método de difusão em ágar

Todos os ensaios foram realizados em triplicata utilizando-se cepas provenientes da American Type Culture Collection (ATCC). A determinação da atividade antibacteriana foi realizada pela técnica da difusão em ágar em poços, segundo Grove e Randall (1955). Como controle positivo foi utilizado um antibiótico de referência o Cloranfenicol na concentração de 30µg previamente testado no trabalho de Gonçalves et al. (2005) e testes padrão do CLSI (2019) e como controle negativo utilizou-se o solvente (Dimetil sulfoxido - DMSO). Nos poços formados na segunda camada foram adicionados 40 µL dos óleos essenciais

testados, seguindo metodologia semelhante à de Alves et al. (2008).

As placas foram incubadas a temperatura de 36°C em estufa BOD por um período de 48h. Após período de incubação foi realizada a leitura dos resultados, que consistiu em medir o diâmetro dos halos de inibição que foram formados incluindo o diâmetro dos poços. Os halos de inibição do crescimento bacteriano foram medidos em milímetros, com auxílio de uma régua milimetrada.

2.4 Análises estatísticas

As análises foram realizadas por meio dos programas estatísticos Bioestat 5.3 e R 4.0.3 (Ayres et al., 2007). Os dados obtidos em relação aos valores dos halos dos óleos essenciais foram submetidos à análise de significância para verificar se houve diferença significativa entre as médias dos valores de cada óleo, para isso foi utilizado o teste Shapiro-Wilk para análise de normalidade dos dados, quando comprovado que os dados não tinham distribuição normal foi aplicado o teste não paramétrico Mann-Whitney com o nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3. Resultados e Discussão

Neste presente estudo foram utilizados os óleos essenciais da *Cinnamomum cassia*, *Eugenia caryophyllus*, *Melaleuca alternifolia* e *Eucalipto globulus* e as cepas ATCC de bactérias Gram-negativas das espécies: *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 7853), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 1705) e Gram-positiva da espécie *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923). Das 4 cepas avaliadas, todas apresentaram halos de inibição para três tipos de óleos essenciais testados. Conforme a Tabela 1. O diâmetro dos halos de inibição variou entre as espécies bacterianas e também entre os tipos de óleos essenciais, tendo maior efetividade antimicrobiana dos óleos de *C. cassia* frente a cepa *Staphylococcus aureus* e da *M. alternifolia* sobre a cepa *Klebsiella pneumoniae*.

Tabela 1 - Valores dos halos de inibição dos óleos essenciais frente as cepas de *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Caxias, MA, Brasil, 2022. N = 4.

Espécies bacterianas	Óleos essenciais				
	Controle Cloranfenicol	<i>Cinnamomum cassia</i>	<i>Eugenia caryophyllus</i>	<i>Melaleuca alternifolia</i>	<i>Eucalipto globulus</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	22 mm	32 mm	14 mm	12 mm	12 mm
<i>Escherichia coli</i>	19 mm	20 mm	10 mm	12 mm	0
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	30 mm	12 mm	10 mm	0
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	0	30 mm	18 mm	30 mm	6 mm
$p = 0,0601^*$					

P: valor de p (teste Mann-Whitney), (*): valor de p não significativo. Fonte: Autores (2022).

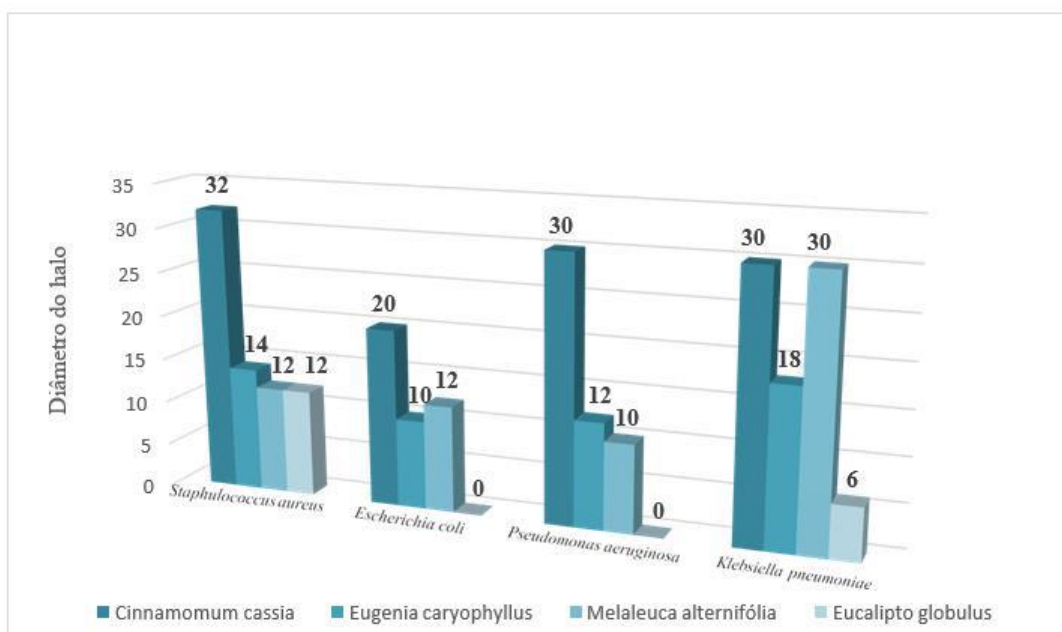
No estudo de Puvača et al. (2021), ao pesquisar sobre a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais da *M. alternifolia* e do *E. globulus* frente as cepas *E. coli*, *S. aureus*, *S. Typhi* e *C. koseri*, constatou-se uma associação da efetividade antimicrobiana com a composição de seus principais fitoconstituintes, sendo assim a *M. alternifolia* com o terpinen-4-ol (38,53%) e do *E. globulus* com o 1,8-cineol (64,71%). Demonstrando que as propriedades dos compostos bioativos são responsáveis na redução do crescimento bacteriano (Farahmandfar et al., 2019).

Quanto à seção estatística, de acordo com os dados obtidos, verificou-se que não há diferenças significativa da ação dos óleos essenciais sobre as cepas testadas, uma vez que, após a aplicação do teste Mann-Whitney o resultado do valor de p foi

maior que o valor adotado do nível de significância ($p > 0,05$). Em comparação com os halos de inibição nos testes com o antibiótico controle, observou-se que a ação antimicrobiana das cepas *E. coli* e *S. aureus* e resistência as bactérias *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Essa ação do controle perante as cepas pode estar relacionada a concentração utilizada do antibiótico, como também dos mecanismos de respostas de cada espécie bacteriana.

No que tange a análise dos halos de suscetibilidade constatou-se que o óleo essencial da *C. cassia* conseguiu sensibilizar todas as cepas testadas com maior efetividade frente a cepa da bactéria Gram-positiva *S. aureus* e das Gram-negativas *P. aeruginosa* e *K. pneumoniae*. Apresentaram-se assim, respectivamente, halos de inibição de 32mm, 30mm e 30mm de diâmetro. Ilustrado na Figura 1. Este resultado concorda com os estudos de Anandhi et al. (2022) e de Kačániová (2021). Além disso, segundo o trabalho de Bagheria et al. (2020), o *C. cassia* está entre os óleos mais eficazes contra bactérias Gram-negativas.

Figura 1: Atividade antimicrobiana comparativa dos óleos essenciais frente as cepas bacterianas ATCC. Caxias, MA, Brasil, 2022.



Fonte: Autores (2022).

A partir dos dados obtidos infere-se também que, o óleo essencial da *M. alternifolia* conseguiu sensibilizar todas as cepas testadas, com destaque a sua eficiência antibacteriana sobre a cepa *K. pneumoniae* com formação de halo de inibição de 30mm de diâmetro. De acordo com Abers et al. (2021), o óleo essencial da *M. alternifolia* apresenta atividade antimicrobiana moderada frente as bactérias gram-negativas. Conforme o estudo de Ugarte et al. (2019), os óleos essenciais representam uma fonte alternativa de substâncias antimicrobianas naturais para o tratamento e prevenção do crescimento de diferentes bactérias.

Os microrganismos *P. aeruginosa* e *E.coli* conhecidos por serem multiresistentes a fármacos, demonstraram-se resistentes ao óleo essencial da espécie vegetal *Eucalypto globulus*. Resultados semelhantes foram encontrados por Lima et al. (2019) e De Miranda e Rocha (2022). Estudos sugerem que as bactérias Gram-negativas são as mais resistentes ao efeito antimicrobiano de óleos essenciais do que as Gram-positivas (Oulkheir et al., 2017). Segundo Contruccia et al. (2019), as bactérias Gram-negativas são menos susceptíveis à ação de antimicrobiana tornando-se assim um grande desafio para saúde coletiva. Alguns dos mecanismos de resistência perfaz a sua própria estrutura celular como a presença da cobertura de lipopolissacarídeo na membrana externa impedindo a difusão de princípios ativos (Alves et al., 2022). Ou a mecanismos bioquímicos como propiciados pelas enzimas betalactamases na resistência aos antibióticos beta-lactâmicos como as penicilinas

(Da Mota et al., 2018). Sendo assim é esperado que também, os fitoconstituintes da *E. globulus* tenham dificuldade em combater esses patógenos.

A suscetibilidade a antimicrobianos de origem vegetal das bactérias *P. aeruginosa* e da *E. coli* foi expressada apenas diante dos óleos das espécies: *C. cassia*, *E. caryophyllus* e *M. alternifolia*. Para a cepa *P. aeruginosa* obteve-se respectivamente halos de inibição de 30mm, 12mm e 10mm de diâmetro. Na bactéria *E. coli*, nessa mesma ordem de óleos essenciais, desenvolveu halos de inibição, respectivamente, de 20mm, 10mm e 12mm. Ademais, o óleo essencial da *E. caryophyllus* conseguiu sensibilizar todas as cepas testadas, entretanto, com menor efetividade antimicrobiana sobre a cepa *E. coli*. Dados correlatos foram encontrados pelos autores Pombo et al. (2018).

Há diversos estudos evidenciando a grande problemática da endemicidade e multiresistência de isolados clínicos da bactéria *P. aeruginosa*, aliada aos elevados índices de morbidade e mortalidade (Heimesaat et al., 2019). Atualmente, as opções terapêuticas para o tratamento das infecções causadas por *P. aeruginosa* são limitadas, muitas vezes restringindo-se ao uso de carbapenêmicos (Buehrle et al., 2017). Em consonância com o estudo de Horcajada et al. (2019), uma outra opção terapêutica são as polimixinas, entretanto, o mecanismo de ação bactericida desse fármaco permanece desconhecido. Isso indica a complexidade de conseguir combater a resistência desse agente patogênico.

De acordo com os dados obtidos nesta pesquisa, e após a realização do teste de sensibilidade, verificou-se que o OE da espécie vegetal *C. cassia* conseguiu a maior efetividade antimicrobiana em comparação a todos os outros óleos essenciais testados. Resultado expressivo principalmente sobre a cepa da bactéria Gram-positiva *S. aureus*. Conforme o estudo realizado por Vasconcelos et al. (2020), o óleo essencial da *C. cassia* é capaz de inibir o crescimento de cepas bacterianas multirresistentes. Os autores Anandhi et al. (2022), relatam a eficiência do óleo essencial da *C. cassia* frente as cepas *P. aeruginosa* seguida por *E. coli* e *K. pneumoniae*. Resultados semelhantes foram obtidos por Nakamura et al. (2022).

Pacientes internados em UTI apresentam maior risco de infecção hospitalar do que outros pacientes (Vincent et al., 2020). Uma vez que, há um desequilíbrio entre os mecanismos de defesa anti-infecciosa do hospedeiro e sua microbiota normal (Da Cruz et al., 2021). Para conter a dispersão dos microrganismos resistentes, os hospitais vêm implantando ações de vigilância que na maioria das vezes baseiam-se na adoção de práticas de isolamento de pacientes e precauções de contato pela equipe de saúde (Strich & Palmore, 2017).

Mesmo com uma prescrição médica apropriada é possível que a resistência bacteriana continue acumulando especialmente em ambiente hospitalar (Despotovic et al., 2020). As principais consequências da resistência procariótica são: maior tempo de internação hospitalar, redução da qualidade de vida, maior probabilidade de morte devido ao tratamento inadequado ou atrasado, aumento da cobertura de seguro particular e custos adicionais para o hospital (Dadgostar, 2019). A falta de higiene e saneamento também facilitam o surgimento de infecções (Allel et al., 2020).

Quanto a vinculação de patógenos multirresistentes em hospitais, De Carvalho et al. (2021) afirma que o aumento dessa resistência está fortemente associado ao uso abusivo de antimicrobianos, contudo, atualmente os órgãos competentes venham tentando controlar mais de forma efetiva a utilização dessas drogas pela população.

4. Considerações Finais

De acordo com os dados encontrados neste estudo demonstrou-se que os óleos essenciais da *Cinnamomum cassia*, *Melaleuca alternifolia* e *Eugenia caryophyllus* conseguiram sensibilizar todas as cepas bacterianas testadas, com destaque maior de efetividade para *C. cassia* frente a espécie *Staphylococcus aureus* e a *Melaleuca alternifolia* sobre a *Klebsiella pneumoniae*. Estes resultados comprovam que seus constituintes possuem propriedades antimicrobianas.

O grupo de bactérias Gram-negativas da espécie *E. coli* e *P. aeruginosa* demonstraram resistência quanto ao óleo essencial da *E. globulus*. Por isso é necessário reforçar a problemática da resistência procariótica e identificar os fatores que

levam ao fortalecimento desses microrganismos patogênicos. Além disso, é fundamental que os profissionais da saúde utilizem os recursos terapêuticos com cautela, para que assim possa promover a saúde do paciente com qualidade, segurança e efetividade.

Pretende-se com esses dados contribuir para o aumento do conhecimento do perfil de sensibilidade de antimicrobianos de origem vegetal, como também solidificar o potencial terapêutico dos produtos naturais, aplicadas no combate de doenças infecciosas, principalmente provocadas por bactérias.

Diante deste cenário, sugere-se que haja novos estudos na identificação de outros óleos essenciais com ação antimicrobiana e seus fitoconstituintes.

Referências

- Abers, M., Schroeder, S., Goelz, L., Sulser, A., Rose, T. St., Puchalski, K., & Langland, J. (2021). Antimicrobial activity of the volatile substances from essential oils, *BMC Complementary Medicine and Therapies*, v.21, p. 1-14. 10.1186/s12906-021-03285-3.
- Abirami, S., Nishanthini, K., & Mani, P. (2017). Antimicrobial activity and phytochemical screening of the leaf extracts of *Eucalyptus globulus*. *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(5), 85-89. 10.22159/ijcpr.2017v9i5.22145.
- Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA (2019). *Farmacopeia Brasileira*, v. 1. (6ª. ed.), 903p.
- Al Alsheikh, H. M., Sultan, I., Kumar, V., Rather, I. A., Al-Sheikh, H., Jan, A. T., & Hag, Q. M. R. (2020). Plant-Based Phytochemicals as Possible Alternative to Antibiotics in Combating Bacterial Drug Resistance. *Antibiotics*, 9(8), 1-23. 10.3390/antibiotics9080480.
- Allel, K., García, P., Labarca, J., Munita, J. M., Rendic, M., & Undurraga, E. A. (2020). Socioeconomic factors associated with antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, and *Escherichia coli* in Chilean hospitals (2008-2017). *Rev. Panam. Salud Publica*, v. 44, p. 1-11. 10.26633/RPSP.2020.30.
- ALves, E. G., Vinholis, A. H. C., Casemiro, L. A., Furtado, N. A. J. C., Silva, M. L. A., Cunha, W. R., & Martins, C. H. G. (2008). Estudo comparativo de técnicas de triagem para avaliação da atividade antibacteriana de extratos brutos de vegetais espécies e substâncias puras. *Química Nova*, 31(5), 1224-1229. 10.1590/S0100-40422008000500052.
- Alves, M. V. D., Kleibert, K. R. U., Beber, S. C., Plestsh, M. U., Staudt, K. J., Alves, I. A., & Colet, C. de F. (2022). Atividade antibacteriana de óleos essenciais frente à *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus*. *Revista de Biotecnologia & Ciência*, 11(1), 32-42. 10.31668/rbc.v11i1.12594.
- Amantikir Origem Natural (2022). *Óleos essenciais*. <https://www.amantikir.com.br/categoria-produto/oleos-essenciais/>.
- Anandhi, M., Tharani, S., Rajeshkumar, S., & Laksm, T. (2022). Antibacterial activity of *Cinnamon* and clove oil against wound pathogens. *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.*, 28(2), 41-46. 10.47750/jptcp.2022.871.
- Andrade, C. R., Galvão Filho, A. R., Costa, A. C. M., Oliveira, T. A. De, Carneiro, L. C., & Avelino, M. A. G. (2019). Antibacterial and antioxidant effects of *Cinnamon* and clove essential oils from Madagascar. *Materials Today: Proceedings*, v. 13, p. 762-770. 10.1016/j.matpr.2019.04.038.
- Aslam, B., Wang, W., Arshad, M. I., Khurshid, M., Muzammil, S., Rasool, M. H., Nisar, M. A., Alvi, R. F., Aslam, M. A., Qamar, M. U., Salamat, M. K. F., & Baloch, Z. (2018). Resistência aos antibióticos: um resumo de uma crise global. *Infect Drug Resist.*, v. 11, p. 1645-1658. 10.2147/IDR.S173867.
- Ayres, M., Ayres Júnior, M., Ayres, D. L., & Santos, A. D. A. (2007). *BioEstat: aplicações estatísticas nas áreas das ciências Bio-médicas*. Belém: CNPQ, 364p.
- Bagheria, L., Khodaeib, N., Salmieria, S., Karbouneb, S., & Lacroixa, M. (2020). Correlation between chemical composition and antimicrobial properties of essential oils against most common food pathogens and spoilers: In-vitro efficacy and predictive modelling. *Microbial Pathogenesis*, v. 147. 10.1016/j.micpath.2020.104212.
- Borotová, P., Galovicová, L., Vukovic, N. L., Vukic, M., Tvrdá, E., & Kacaniová, M. (2022). Chemical and Biological Characterization of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil, *Plants*, 11(4), 1-17. 10.3390/plants11040558.
- Boukhatem, M. N., Ferhat, M. A., Kameli, A., & Mekarnia, M. (2017). *Eucalyptus globulus (Labill.)*: un arbre à essence aux mille vertus, *Phytothérapie*, p. 1-12. 10.1007/s10298-017-1114-3.
- Buehrle, D. J., Shields, R. K., Clarke, L. G., Potoski, B. A., Clancy, C. J., & Bguyen, M. H. (2017). Carbapenem Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Bacteremia: Risk Factors for Mortality and Microbiologic Treatment Failure. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(1), 1-7. 10.1128/AAC.01243-16.
- Carvalho, J. J. V. de, Silva, Boaventura, F. G., A. de C. R. da, Ximenes, R. L., Rodrigues, L. K. C., Nunes, D. A. de A., & Souza, V. K. G. (2021). Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: Uma responsabilidade social, *Research, Society and Development*, 10(6), 1-11. 10.33448/rsd-v10i6.16303.
- Chernov, V. M., Chernova, O. A., Mouzykantov, A. A., Lopukhov, L. L., & Aminov, R. I. (2019). Omics of antimicrobials and antimicrobial resistance, *Expert Opinion on Drug Discovery*, 14(5), 455-468, 2019. 10.1080/17460441.2019.158888.
- Chouhan, S., Sharma, K., & Guleria, S. (2017). Antimicrobial Activity of Some Essential Oils – Present Status and Future Perspectives. *Medicines*, 4(3), 1-21. 10.3390/medicines4030058.
- Clinical Laboratory Standards Institute - CLSI. (2019). Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: twenty-first informational supplement.

NCCLS document M100-521, 34(1), 2019.

- Contruccia, B. A., Silva, R., Junior, R. A., & Andreani, D. I. K. (2019). Efeito de Óleos Essenciais Sobre Bactérias Gram-Negativas Isoladas de Alimentos. *Ensaio e Ciênc.*, 23(3), 180-184. 10.17921/1415-6938.2019v23n3p180-184.
- Cordeiro, L., Figueiredo, P., Souza, H., Sousa, A., Andrade-Júnior, F., Medeiros, D., Nóbrega, J., Silva, D., Martins, E., Barbosa-Filho, J., & Lima, E. (2020). Terpinen-4-ol as an Antibacterial and Antibiofilm Agent against *Staphylococcus aureus*. *Int. J. Mol. Sci.*, 21(12), 1-14. 10.3390/ijms21124531.
- Correa, L. T., Nicoletti, M. A., De Amorim, C. S., Da Costa, A. R., Leoni, L. A. B., Munõz, J. W. P., & Fukushima, A. R. (2020). Atividade antimicrobiana do óleo essencial de Melaleuca e sua incorporação em um creme mucocutâneo. *Fitos*, 14(1), 26-37. 10.32712/2446-4775.2020.818.
- Da Cruz, L. F., Souza, I. L. A., De Souza, L. D., Araújo, M. G. De F., & Granjeiro, P. A. (2021). The importance of intestinal microbiota and its role in the nosocomial infection. *Research, Society and Development*, 10(10), e489101019166. 10.33448/rsd-v10i10.19166.
- Da Mota, F. S., De Oliveira, H. A., & Souto, R. C. F. (2018). Perfil e prevalência de resistências aos antimicrobianos de bactérias Gram-negativas isoladas de pacientes de uma unidade de terapia intensiva. *RBAC*, 50(3), 270-277. 10.21877/2448-3877.201800740.
- Dadgostar, P. (2019). Antimicrobial Resistance: Implications and Costs. *Infect Drug Resist.*, v.12, p. 3903-3910. 10.2147/IDR.S234610.
- De Assis, K. M., Rêgo, R. L. de A., De Melo, D. F. de, Da Silva, L. M. da, Oshiro-Júnior, J. A., Formiga, F. R., Pires, V. C., De Lima, A. A. N., Converti, A., & Damasceno, B. P. G. de L. (2020). Therapeutic Potential of *Melaleuca alternifolia* Essential Oil in New Drug Delivery Systems. *Curr. Pharm. Des.*, 26(33), 4048-4055. 10.2174/1381612826666200305124041.
- De Carvalho, J. J. V., Boaventura, F. G., Da Silva, A. de C. R., Ximenes, R. L., Rodrigues, L. K. C., Nunes, D. A. de A., & De Souza, V. K. G. (2021). Bactérias multirresistentes e seus impactos na saúde pública: Uma responsabilidade social. *Research, Society and Development*, 10(6), e58810616303. 10.33448/rsd-v10i6.16303.
- De Miranda, D. M., & Rocha. (2022). Avaliação da atividade antibacteriana do extrato etanólico de folhas e cascas de *Eucalyptus globulus* Labill. frente à *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. *Brazilian Journal of Health and Pharmacy*, 4(1), 27-38. <https://bjhp.crfmg.org.br/crfmg/article/view/161/105>.
- De Oliveira, T. R., Teixeira, A. L., Barbosa, J. P., De Feiria, S. N. B., Boni, G. C., Maia, F., Anibal, P. C., Wijesinghe, Despotovic, A., Milosevic, B., Milosevic, I., Mitrovic, N., Cirkovic, A., Jovanovic, S., & Stevanovic, G. (2020). Hospital-acquired infections in the adult intensive care unit – Epidemiology, antimicrobial resistance patterns, and risk factors for acquisition and mortality. *American Journal of Infection Control*, v.48, p.1211-1215. 10.1016/j.ajic.2020.01.009.
- Dong, Y., Li, C., Kim, K., Cui, L., & Liu, X. (2021). Genome annotation of disease-causing microorganisms. *J. Brief. Bioinform.*, 22(2), 845-854. 10.1093/bib/bbab004.
- El Amarani, S., El Ouali Lalami, A., Ez Zoubi, Y., El Moukhafi, K., Bouslmati, R., & Lairini, S. (2021). Evaluation of Identificação de bactérias causadoras de infecção hospitalar usando fenotipagem clássica. *Brazilian Journal of Development*, 7(6), 54446-54463. 10.34117/bjdv7n6-036.
- Farahmandfar, R., Kenari, R. E., Asnaashari, M., Shahrapour, D., & Bakhshandeh, T. (2019). Bioactive compounds, antioxidant and antimicrobial activities of *Arummaculatum* leaves extracts as affected by various solvents and extraction methods. *Food Sci. Nutr.*, 7(2), 465-475. 10.1002/fsn.3.815.
- Frias, F. R., Quer, J., Tabemero, D., Cortese, M. F., Garcia, S. G., Segura, A. R., & Pumarola, T. (2021). Microorganisms as Shapers of Human Civilization, from Pandemics to Even Our Genomes: Villains or Friends? A Historical Approach. *Microorganisms*, 9(2), 1-54. 10.3390/microorganisms9122518.
- Furtado, D. M. F., Silveira, V. S. Da, Carneiro, I. C. Do R. S., Furtado, D. M. F., & Kilishe, M. P. (2019). Consumo de antimicrobianos e o impacto na resistência bacteriana em um hospital público do estado do Pará, Brasil, de 2012 a 2016. *Rev Pan Amaz Saude*, v. 10, p. 1-8. 10.5123/s2176-6223201900041.
- G. K., Hoflin, J. F. (2020). *Melaleuca spp* essential oil and its medical applicability. A brief review. *BJNS*, 3(1), 249-258. 10.31415/bjns.v3i1.89.
- Gioppo, A., Zancanaro, V., & Bellaver, E. H. (2019). Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* frente a isolados multirresistentes produtores de ESBL e KPC causadores de infecções hospitalares. *Rev. Biotemas*, 32(3), 35-42. 10.5007/2175-7925.2019v32n3p35.
- Gonçalves, A. L., Filho, A. A., & Menezes, H. (2005). Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. *Arq. Inst. Biol.* 72(3), 353-358. 10.1590/1808-1657v72p3532005.
- Grove, D. C., & Randall, W. A. (1955) *Assay methods of antibiotics: A laboratory manual*. (2ª. ed.): Medical Encyclopedia Inc, 238p.
- Heimesaat, M. M., Escher, U., Grunau, A., Kühn, A. A., & Bereswill. (2019). Multidrug Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Accelerate Intestinal, Extra-Intestinal, and Systemic Inflammatory Responses in Human Microbiota-Associated Mice With Subacute Ileitis. *Front. Immunol.*, v.10, p.1-15. 10.3389/fimmu.2019.00049.
- Horcajada, J. P., Montero, M., Oliver, A., Sorlí, L., Luque, S., Zorilla, S. G., Benito, N., & Grau, S. (2019). Epidemiology and Treatment of Multidrug Resistant and Extensively Drug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Infections. *Clinical Microbiology Reviews*, 32(4), 1-52. 10.1128/CMR.00031-19.
- Kačaniová, M., Galovičová, L., Valková, V., Tvrdá, E., Terentjeva, M., Žiarovská, J., Kunová, S., Savitskaya, T., Grinshpan, D., Štefániková, J., Felsöciová, S., Vukovic, N., & Kowalczewski, P. L. (2021). Antimicrobial and antioxidant activities of *Cinnamomum cassia* essential oil and its application in food preservation. *Open Chemistry*, v.19, p.214-227. 10.1515/chem-2021-0191.
- Kharori, N., Stevaux, C., & Ripley, K. (2020). Antibiotics: From the Beginning to the Future: Part 2. *Indian J. Pediatr.*, 87(1), 43-47. 10.1007/s12098-019-03113-0.
- Lakatos, E. M., & Marconi, M. de A. (2021). *Metodologia científica*. (9ª. ed.): Atlas.
- Lima, C. V. R., Das Neves, F. J. M., Maior, L. P. S., Pires, L. L. S., Rocha, T. J. M., & Dos Santos, A. F. (2019). Ação antibacteriana do óleo essencial das folhas de *Eucalyptus globulus*, frente a patógenos multirresistentes. *Diversitas Journal*, 4(1), 242-252. 10.17648/diversitas-journal-v4i1.633.

- Liu, Q., Meng, X., Li, Y., Zhao, C. N., Tang, G. Y., & Li, H. B. (2017). Antibacterial and Antifungal Activities of Spices. *Int. J. Mol. Sci.*, 18(6), 1-62. 10.3390/ijms18061283.
- Majumder, M. D. A. A., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M., & Hilaire, M. G. S T. (2020). Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infect Drug Resist.*, v.13, p. 4713-4738. 10.2147/IDR.S290835.
- Marchese, A., Barbieri, R., Coppo, E., Orlan, I. E., Daglia, M., Nabavi, S. F., Izadi, M., Abdollahi, M., Nabavi, S. M., & Ajami, M. (2017). Antimicrobial activity of eugenol and essential oils containing eugenol: A mechanistic viewpoint. *Crit. Rev. Microbiol.*, 43(6), 1-22. 10.1080/1040841X.2017.1295225.
- Mcewen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial Resistance: a One Health Perspective. *Microbiol. Spectr.*, 6(2), 1-26. 10.1128/microbiolspec.ARBA-0009-2017.
- Mervyn, P., Savins, V., Dowell, A., Morrow, S., Allen, G., & Southwell. (2017). Ecotype Variation of Methyl Eugenol Content in Tea Tree (*Melaleuca alternifolia* and *Melaleuca linariifolia*). *Chem Biodivers*, 14(11), 1-15. 10.1002/cbdv.201700278.
- Monteiro, N. F., Lima, H. M. R., Da Silva, F. L., Sousa, F. Das C. A., Da Silva, W. C., Reis, L. C. de M., Pimentel, A. de C. C., Furtado, D. R., Rodrigues, A. C. E., Rodrigues, R. P. de S., Alves, A. M. M., Rodrigues, J. P. P., & Monteiro, A. L. (2021). Atividade do óleo essencial de *Eucalyptus Globulus* no controle de bactérias da cavidade oral, *Research, Society and Development*, 10(14), 1-12. 10.33448/rsd-v10i14.20091.
- Monteiro, R. F. dos S., Santos, V. R. R. dos, Ferreira, A. A. C. T., & Abreu, J. R. G. de. (2020). O uso indiscriminado de antimicrobianos para o desenvolvimento de micro-organismos resistentes, *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, v. sup, 53, p. 1-10. 10.25248/reas.e3597.2020.
- Nakamura, A., Kawahara, A., Takahashi, H., Kudam T., & Kimura, B. (2022). Comparison between the Antimicrobial Activity of Essential Oils and Their Components in the Vapor Phase against Food-related Bacteria. *Journal of Oleo Science*, 71(3), 411-417. 10.5650/jos.ess21337.
- Oulkheir, S., Aghrouh, M., El Mourabit, F., Dalha, F., Graich, H., Amouch, F., Ouzaid, K., Moukale, A., & Chadli, S. (2017). Antibacterial Activity of Essential Oils Extracts from Cinnamon, Thyme, Clove and Geranium Against a Gram Negative and Gram Positive Pathogenic Bacteria. *Journal of Diseases and Medicinal Plants*, v. 3, p. 1-5. 10.11648/jjdm.p.s.2017030201.11.
- Penteado, A. L. (2021). Atividade do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* contra *Staphylococcus aureus* - Revisão. *Rev. Higiene Alimentar*, 35(293). 10.37585/HA2021.02atividade.
- Pereira, A. S., Shitsuka, D. M., Parreira, F. J., & Shitsuka, R. (2018). *Metodologia da Pesquisa Científica*. (1ª. ed.) Santa Maria: UFSM, NTE, 119f.
- Pombo, J. C. P., Ribeiro, E. R., Pinto, R. De L., & Da Silva, B. J. M. (2018). Efeito antimicrobiano e sinérgico de óleos essenciais sobre bactérias contaminantes de alimentos, *Rev. Segur. Aliment. Nutr.*, 25(2), 108-117. 10.20396/san.v25i2.8651785.
- Puvača, N., Milenković, J., Coghill, T. G., Bursić, V., Petrović, A., Tanasković, N., Pelić, M., Pelić, D. L., & Miljković, T. (2021). Antimicrobial Activity of Selected Essential Oils against Selected Pathogenic Bacteria: In Vitro Study, *Antibiotics*, 10(5), 1-14. 10.3390/antibiotics10050546.
- Romero, A. C., Carvajal, M. X. Q., & Ruiz, Y. (2018). Stability and antimicrobial activity of eucalyptus essential oil emulsions. *Food Science and Technology International*, 25(1), 24-37. 10.1177/1082013218794841.
- Rook, G., Backhed, F., Levin, B. R., Mcfall Ngai, M. J., & Mclean, A. R. (2017). Evolution, human-microbe interactions, and life history plasticity. *Lancet*, 390(10093), 521-530. 10.1016/S0140-6736(17)30566-4.
- Sampaio, P. da S., Sancho, L. G., & Lago, R. F. do. (2018). Implementação da nova regulamentação para prescrição e dispensação de antimicrobianos: possibilidades e desafios. *Cad. Saúde Colet*, 26(1). 1590/1414-462X201800010185.
- Schneider, E. M., Fujii, R. A. X., & Corazza, M. J. (2017). Pesquisas quali-quantitativas: contribuições para a pesquisa em ensino de ciências. *Rev. Pesquisa Qualitativa*, 5(9), 569-584. ISSN:2525-8222.
- Silva, J. O. da, & Paixão, J. A. da. (2021) Resistência bacteriana e a atuação do farmacêutico na promoção do uso racional de antibacterianos em âmbito hospitalar. *Rev. Artigos.com*, p. 1-7. ISSN: 2596-0253.
- Silva, R. T., Lopes, J. B. A., Oliveira, K. L. L. De., Junior Ribeiro, J. C., & Beloti, V. (2019). Perfil de sensibilidade a antimicrobianos de Bactérias patogênicas humanas isoladas de leite cru. *Rev. Inst. Lact. Cândido Tostes.*, 74(3), 185- 194. 10.14295/2238-6416.v74i3.743
- Simpkin, V. L., Renwick, M. J., Kelly, R., & Mossialos, E. (2017). Incentivising innovation in antibiotic drug discovery and development: progress, challenges and next steps. *J. Antibiot.*, 70(12), 1087-1096. 10.1038/ja.2017.124.
- Solarte, A. L., Astorga, R. J., De Aguiar, F. C., De Frutos, C., Domínguez, B. B., & Huerta, B. (2018). Susceptibility Distribution to Essential Oils of Salmonella enterica Strains Involved in Animal and Public Health and Comparison of the Typhimurium and *Enteritidis serotypes*, *J. Med. Food.*, 21(9), 946-950. 10.1089/jmf.2017.0103.
- Spézia, F. P., Siebert, D., Tenfen, A., Cordova, C. M. M. De, Alberton, M. D., & Guedes, A. (2020). Avaliação da atividade antibacteriana de plantas medicinais de uso popular: *Alternanthera brasiliana* (penicilina), *Plantago major* (tansagem), *Arctostaphylos uva-ursi* (uva-ursi) e *Phyllanthus niruri* (quebra-pedra). *Rev. Pan Amaz. Saúde*, v. 11. 10.5123/S2176-6223202000127.
- Strich, J. R., & Palmore, T. N. (2017). Preventing Transmission of Multidrug-Resistant Pathogens in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am.*, 31(3), p.535-550. 10.1016/j.idc.2017.05.010.
- Suliman, A. H., Ahmed, K. E., Mohamed, B. E., & Babiker, E. E. (2019). Potential of Cinnamon (*Cinnamomum Cassia*) as an Anti-Oxidative and Anti-Microbial Agent in Sudanese Yoghurt (Zabadi). *J. of Dairy and Vet Sci J.*, 12(20), 1-8. 10.19080/JDVS.2019.12.555833.
- Ugarte, M. V., Llorente, C. G., Diaz, J. P., & Gil, A. (2019). Antimicrobial, Antioxidant, and Immunomodulatory Properties of Essential Oils: A Systematic

Review. *Nutrients*, 11(11), 1-29. 10.3390/nu11112786.

Vasconcelos, N. G., Silva, K. E., Croda, J., & Simionatto, S. (2020). Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Cinnamomum cassia* L. em uma cepa de *Klebsiella aerogenes* resistente a carbapenem e polimixina. *Rev. da Soc. Bras. de Med. Trop.*, v. 53, p.1-4. 10.1590/0037-8682-0032-2020.

Vincent, J. L., Sakr, Y., Singer, M., Loeches, I. M., Machado, F. R., Marshall, J. C., Finfer, S., Pelosi, P., Brazzi, L., Aditianingsih, D., Timsit, J. F., Du, B., Wittebole, X., Máca, J., Kannan, S., Delsol, L. A. G., De Waele, J. J., Mehta, Y., Bonten, M. J. M., Khanna, A. K., Kollef, M., Human, M., & Angus, D. C. (2020). Prevalence and Outcomes of Infection Among Patients in Intensive Care Units in 2017. *JAMA*, 323(15), 1478-1487. 10.1001/jama.2020.2717.

Waglechner, N., Culp, E. J., & Wright, G. D. (2021). Ancient Antibiotics, Ancient Resistance. *J. EcoSal Plus*, 9(2), 2-10. 10.1128/ecosalplus.ESP-0027-2020.