

Atividade antibiótica de extratos e óleos essenciais frente à cepa *Propionibacterium acnes*
Antibiotic activity of extracts and essential oils against *Propionibacterium acnes* strain
Actividad antibiótica de extractos y aceites esenciales frente a la cepa *Propionibacterium acnes*

Recebido: 31/08/2020 | Revisado: 07/09/2020 | Aceito: 24/09/2020 | Publicado: 26/09/2020

Camila Cristina da Silva Miranda

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1268-9354>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: camilacristinasilva@hotmail.com.br

Victor Alexandre Cardoso Salazar

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0886-9045>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: alexandre0795@gmail.com

Helena Rayssa Sousa Lima

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6402-1551>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: helenarayssa100@outlook.com

Kayo Duarte Oliveira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9710-4479>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: kayoduarte2@gamil.com

Fabília Silva de Araújo

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6457-2142>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: mfabricia64@gmail.com

Maria Eduarda de Sá Moura e Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3846-3890>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: mariaedusmb@gmail.com

Amanda Oliveira Brito

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0512-2678>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: manda.anabrito@outlook.com

Ester Carvalho de Paiva

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9791-448X>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: esterlonapaiiva@gmail.com

Letícia Lopes De Araújo Sousa

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4243-8599>

Centro Universitário Unifacid, Brasil

E-mail: leticialopes.1032@gmail.com

Bárbara Cristina Chagas Rolim

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6843-2529>

Centro Universitário Santo Agostinho, País

E-mail: barbarachagas@gmail.com

Gele Carvalho de Araújo Lopes

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9972-2780>

Universidade Federal do Piauí, Brasil

E-mail: gelecarvalho@gmail.com

Resumo

O uso de produtos naturais tem agregado incremento tecnológico na área de dermocosméticos. Em especial, no tratamento de processos e afecções cutâneas, como a acne vulgar – manifestada pela presença do agente infeccioso *Propionibacterium acnes*, cepa com crescente mecanismos de resistência à antibióticos. Tem-se como objetivo analisar, por meio de uma revisão de literatura sistemática, o efeito antibiótico exercido por óleos essenciais e extratos vegetais frente a *P.acnes*. Para a coleta de dados, utilizou-se as bases Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO) junto aos descritores “plantas medicinais” “extratos vegetais” “óleos essenciais” “*Propionibacterium acnes*”, em português e inglês. Adotou-se como critério de inclusão publicações dos últimos 5 anos (2015-2020) e estudos experimentais. E como de exclusão artigos que não apresentassem alguma ação contra a cepa, réplicas entre as plataformas. Após a aplicação dos descritores, recorte temporal e critérios adotados, 13 artigos responderam aos aspectos mais

significativos da abordagem. Dos estudos incluídos, além do potencial antibacteriano foram explorados também o sinérgico e anti-inflamatório. Em grande parte dos estudos, é sugerido que alguns metabólitos interagem com a membrana celular microbiana causando deformações e também a inibindo a síntese de ácidos nucleicos relacionados ao material genético e atividade enzimática. Nota-se, que o uso de óleos essenciais e extratos vegetais surge, como alternativa capaz de exercer atividade antimicrobiana, sinérgica ou anti-inflamatória, podendo originar o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas.

Palavras-chave: Plantas medicinais; Extratos vegetais; Óleos essenciais; *Propionibacterium acnes*.

Abstract

Or use of natural products has added technological increase in the area of dermocosmetics. Especially, it does not treat skin processes and affections, such as acne vulgaris - manifested by the presence of the infectious agent *Propionibacterium acnes*, a strain with growing mechanisms of resistance to antibiotics. The objective is to analyze, by means of a systematic literature review, the antibiotic effect exercised by essential oils and vegetative extracts against *P. acnes*. For the data queue, the bases Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) and Scientific Electronic Library Online (SciELO) were used together with the descriptors: “Plantas Medicinais” “Extratos Vegetais” “Oleos Esenciais” “*Propionibacterium acnes*”, in Portuguese and English. Adotou-se as a criteria for inclusion of publications for the last 5 years (2015-2020) and experimental studies. And as of exclusion artigos that do not present any action against the strain, replicas between platforms. Support for the application of two descriptors, temporary cut and set criteria, 13 articles will respond to the most significant aspects of the approach. Two studies included, also explored antibacterial potential, synergistic and anti-inflammatory. In large part two studies, and suggested that some metabolites interact with the microbial cell membrane causing deformations and also inhibit the synthesis of nucleic acids related to genetic material and enzymatic activity. Note that the use of essential oils and vegetative extracts arises, as an alternative capable of exercising antimicrobial, synergistic or anti-inflammatory activities, being able to originate or develop new therapeutic approaches.

Keywords: Medicinal plants; Extracts vegetais; Essencial oils; *Propionibacterium acnes*.

Resumen

O el uso de productos naturales ha añadido un incremento tecnológico en el área de la dermocosmética. Especialmente, no trata los procesos y afecciones de la piel, como el acné vulgar, que se manifiesta por la presencia del agente infeccioso *Propionibacterium acnes*, una cepa con mecanismos crecientes de resistencia a los antibióticos. El objetivo es analizar, mediante una revisión sistemática de la literatura, el efecto antibiótico que ejercen los aceites esenciales y extractos vegetales frente a *P. acnes*. Para la cola de datos se utilizaron las bases Science Direct, Virtual Health Library (BVS) y Scientific Electronic Library Online (SciELO) junto con los descriptores: "Plantas medicinales" "Extractos de plantas" "Aceites esenciales" "*Propionibacterium acnes*", en portugués e inglés. Se adoptaron los criterios de inclusión de publicaciones de los últimos 5 años (2015-2020) y estudios experimentales. Y a partir de artículos de exclusión que no presentan ninguna acción frente a la cepa, se replica entre plataformas. Soporte para la aplicación de dos descriptores, corte temporal y criterios establecidos, 13 artículos darán respuesta a los aspectos más significativos del enfoque. Dos estudios incluidos, también exploraron el potencial antibacteriano, sinérgico y antiinflamatorio. En gran parte dos estudios, ya sugirieron que algunos metabolitos interactúan con la membrana celular microbiana provocando deformaciones y además inhiben la síntesis de ácidos nucleicos relacionados con el material genético y la actividad enzimática. Nótese que surge el uso de aceites esenciales y extractos vegetales, como alternativa capaz de ejercer actividades antimicrobianas, sinérgicas o antiinflamatorias, pudiendo originar o desarrollar nuevos enfoques terapéuticos.

Palabras clave: Plantas medicinales; Extractos de plantas; Aceites esenciales; *Propionibacterium acnes*.

1. Introdução

Ao decorrer dos anos diversos micro-organismos patogênicos desenvolveram resistência aos fármacos antimicrobianos, sendo reconhecidos como um desafio global emergente (Roca et al., 2015). Diante disso, extratos vegetais e óleos essenciais surgem como alternativas capazes de exercer atividade antimicrobiana ou realizam sinergismo com fármacos referência, levando ao desenvolvimento de uma nova abordagem terapêutica para tratamentos (Raia et al., 2017).

Dentro desse contexto, tem-se a cepa *Propionibacterium acnes* (Johnson & Cummins, 1972), presente na microbiota humana e quando em contato com os poros epiteliais, promove

a inflamação dos folículos pilosos provocando lesões vulgarmente conhecidas como "espinhas" (Bhatia et al., 2004). A bactéria reside principalmente nas porções micro-aerofílicas dos folículos sebáceos saudáveis em contato com queratinócitos foliculares e em células na região proximal do ducto sebáceo (Dessinioti & Katsambas, 2017).

Nesse ambiente, a produção de uma substância oleosa e cerosa chamada de sebo, favorece o crescimento de anaeróbios facultativos como o *Propionibacterium acnes* que, pela hidrólise dos triglicerídeos presentes no sebo, libera ácidos graxos livres, contribuindo para a manutenção do pH epidérmico ácido e anóxico (Baviera et al, 2014).

Por sua vez, as espécies resistentes a antimicrobianos estão aumentando com taxas variadas, podendo ser atribuída a prescrição de diferentes antimicrobianos de uso oral junto a agentes tópicos. O uso de antimicrobianos a longo prazo para a acne e a disponibilidade de compra de certos fármacos sem receita médica também contribuem para o surgimento de cepas resistentes. A resistência de tal cepa aos antimicrobianos é predominantemente mediada por mutações cromossômicas e já foi observada em terapias com: eritromicina e clindamicina, lincosamida e tetraciclina. (Mendoza et al., 2013)

O biofilme bacteriano pode ter um papel fundamental na resistência antimicrobiana. Este complexo protetor é produzido pela bactéria e as protege dos sistemas de defesas do hospedeiro e terapias com antimicrobianos tópicos ou sistêmicos limitando as concentrações antimicrobianas eficazes dentro do microambiente do biofilme, sendo observado como outra forma de resistência da espécie em questão (Dessiniotti & Katsambas, 2017).

Diante do exposto, tem-se como objetivo do presente trabalho a realização de uma revisão de literatura acerca do efeito antibiótico de extratos vegetais e óleos essenciais responsáveis pela ação inibitória do crescimento da cepa *Propionibacterium acnes*.

2. Metodologia

O presente estudo é uma revisão sistemática da literatura de natureza qualitativa, delineamento esse essencial para a interpretação aliada a opiniões do pesquisador sobre o tema abordado (Pereira et al., 2018). Para isso, realizou-se o levantamento de artigos nas plataformas. Science Direct, Biblioteca Virtual em Saúde (BVS) e Scientific Electronic Library Online (SciELO), busca essa realizada no mês de maio de 2020. Os termos utilizados foram pesquisados em Descritores em Ciência da Saúde (Decs) da BVS, consistindo em: “plantas medicinais” “extratos vegetais” “óleos essenciais” “*Propionibacterium acnes*” em português e inglês.

Adotou-se como critérios de inclusão: artigos publicados nos últimos cinco anos (2015-2020) e estudos de cunho experimental. Foram excluídas investigações incompletas, réplicas entre as plataformas e resultados que não apresentassem efeito inibitório frente ao patógeno.

3. Resultados e Discussão

Foram selecionados 20 artigos e, apenas 13 fizeram parte da amostra final da pesquisa. O Quadro 1 é constituído pelos principais dados extraídos das interpretações das amostras, contendo autor, ano, derivado vegetal, espécie da planta e ação.

Quadro 1. Quadro sinóptico com a interpretação dos estudos analisados. Teresina, PI, 2020.

Autor (ano)	Derivado Vegetal	Nome científico (nome popular)	Ação
Ahmed et al. (2020)	Óleo essencial	<i>Rosmarinus officinalis</i> L. (alecrim)	Antibacteriana
Andradea et al. (2018)	Óleo essencial	<i>Cymbopogon martinii</i> B. (palmarosa)	Antibacteriana e antiinflamatório
Athikomkulchaia (2015)	Óleo essencial	<i>Croton oblongifolius</i> S.	Antibacteriana e sinérgica
Aumeeruddy-Elal et al. 2016	Óleo essencial	<i>Citrus hystrix</i> C. (combava)	Antibacteriana e sinérgica
De Canha et al. (2018)	Extrato etanólico	<i>Clausena anisata</i> H.	Antibacteriana, antioxidante, inibidora da hialuronidase
Feuillolay et al. (2016)	Óleo essencial	<i>Myrtus communis</i> L.(mirta)	Antibacteriana
Hamdy et al. (2017)	Extrato metanólico	<i>Myrtus communis</i> L.(mirta)	Antibacteriana
He-Shuai et al. (2019)	Óleo essencial	<i>Citrus reticulate</i> B. (tangerina)	Antibacteriana
Kim et al. (2018)	Extrato metanólico	<i>Sanguisorba officinalis</i> L. (pimpinela)	Antibacteriana
Mustarichie (2020)	Extrato etanólico	<i>Manihot esculenta</i> C.(mandioca)	Antibacteriana e antioxidante
Sehlagwe (2020)	Extrato etanólico	<i>Leucosidea sericea</i> E.	Antibacteriana
Taleb et al. (2018)	Óleo essencial	<i>Origanum vulgare</i> L.(orégano), <i>Thymus vulgaris</i> L.(tomilho), <i>Cymbopogon citratus</i> S.(capim limão)	Antibacteriana
Taukoorah et al. (2016)	Extrato etanólico	<i>Piper betle</i> L.(pimenteira)	Antibacteriana e sinérgica

Fonte: Dados da pesquisa (2020).

Ahmed et al. (2020) descreve os efeitos antibacterianos de alguns óleos essenciais medicinais frente a algumas cepas responsáveis por infecções epiteliais e causadoras da acne. Dentre esses óleos essenciais, o do *Rosmarinus officinalis* Linnaeus, (alecrim) possuiu maior inibição frente todas as cepas em comparação aos outros sendo considerado um bom candidato para substituir antibióticos na terapia da acne.

Andradea et al (2018) avaliou o impacto do *Cymbopogon martinii* Bruno (palmarosa) e seu principal composto, o geraniol, sobre a cepa bacteriana. Foi avaliado o efeito do composto no ensaio de ligação ao RNA, nos queratinócitos e na distribuição da *Propionibacterium acnes* na pele do ombro. O trabalho fornece novas informações sobre o poder anti-inflamatório do monoterpeno geraniol e também o impacto no conteúdo proteico crucial para replicação bacteriana.

Athikomkulchaia (2015) analisou os componentes químicos e atividade antibacteriana do óleo essencial da casca de *Croton oblongifolius* Sieber da Tailândia. O óleo essencial foi obtido por hidrodestilação e revelou que os principais componentes eram derivados de monoterpenos e sesquiterpenos, como o monoterpeno oxigenado, terpinen-4-ol. A propriedade antibacteriana deste óleo pode ser atribuída a muitos compostos derivados do terpinen-4-ol, o qual também possui efeitos sinérgicos.

Aumeeruddy-Elal et al. (2016), analisou as propriedades antimicrobianas de óleos essenciais extraídos de 10 plantas medicinais das Ilhas Maurício. Dezoito micro-organismos (isolados bacterianos e fúngicos) foram utilizados para avaliar o potencial antimicrobiano dos derivados vegetais, bem como sua capacidade de atuar em sinergismo com antibióticos de referência. *Citrus hystrix* Candolle (combava, fruto cítrico), apresentou atividade contra *Propionibacterium acnes* quando combinado com gentamicina e também foi considerado bacteriostático.

De Canha et al. (2018) analisou o potencial de 21 plantas (extratos etanólico) da África Austral base na atividade antimicrobiana, antioxidante e anti-inflamatória. A espécie *Clausena anisata* Hoocker foi capaz de inibir o crescimento da *Propionibacterium acnes* apresentando também potencial antioxidante, diminuição da produção de sebo - que está associado a progressão da acne vulgar- e inibiu atividade da enzima hialuronidase, podendo potencialmente impedir a disseminação para células vizinhas.

Feuillolay et al. (2016) teve como objetivo explorar a hipótese e propor uma nova abordagem terapêutica focando sobre a atividade anti-biofilme da *Myrtus communis* Linnaeus, sozinha ou combinado com antibióticos. Observou-se sua aplicação potencial como

preventivo ou curativo contra o biofilme e como um potente adjuvante produto eficaz durante o curso de antibióticos para o tratamento da acne.

He-Shuai et al. (2019), utilizou o método de hidrodestilação para extrair o óleo essencial da casca de *Citrus reticulata* Blanco (tangerina). Os compostos de terpenos representaram 71,2%, da composição do óleo volátil especialmente o *d*-limoneno que representara 58,9%. O óleo essencial cítrico obtido mostrou notável atividade antibacteriana e outros microorganismos comuns a microbiota da pele. Mesmo comparado a antibióticos como eritromicina, clindamicina e tetraciclina, seus a atividade bacteriana da espécie vegetal mostrou maior excelência.

Kim et al. (2018) estudou a identificação de extratos metanólicos de plantas medicinais como novas fontes antioxidantes e antibacterianas para o tratamento tópico da acne. A capacidade antioxidante total teve uma forte correlação com o teor de tanino condensado. Desse modo, obteve como resultado a ação antibacteriana e antioxidante, necessitando de mais estudos para corroborar com tal pesquisa.

Mustarichie (2020), determinou a atividade antibacteriana das folhas de *Manihot esculenta* Crantz (mandioca) utilizando extratos de etanol e a fração de acetato de etila, a mais ativa de folhas de mandioca. Os resultados mostraram que extratos etanólicos apresentaram atividade antibacteriana. Nos estudos fitoquímicos da fração de acetato de etila identificou-se grande presença de flavonoides, compostos fenólicos e saponinas. O estudo também ressaltou a ação antioxidante dos extratos.

O estudo de Hamdy et al (2017) foi desenvolvido para rastrear os extratos metanólicos de vinte e cinco plantas egípcias usadas na medicina tradicional para o tratamento de infecções de pele e para isolar os compostos bioativos do extratos. Os resultados mostraram que *Myrtus communis* Linnaeus, exibiu inibição no crescimento da espécie patogênica.

Sehlagwe (2020) analisou o potencial antibacteriano do extrato etanólico de *Leucosidea serice* Ecklon em diversas épocas do ano. A variação sazonal foi investigada e verificou-se diferenças significativas entre o efeito anti-acne. Houve a identificação de um constituinte composto por um anel aromático, o2-(4-etoxifenil) -5,6,7,8-tetrametoxi-4H-1-benzopirano-4-ona e também maior presença de flavonóides na amostra do inverno.

Taleb et al. (2018) investigou a potencial atividade anti-acne de óleos essenciais de *Origanum vulgare* Linnaeus, *Thymus vulgaris* Linnaeus, *Cymbopogon citratus* Stapf usados na medicina tradicional mediterrânea. O rastreamento da atividade antimicrobiana desses óleos mostrou que o orégano obteve maior atividade antimicrobiana e também foi capaz de inibir a formação de biofilme. Os dados sugeriram que a nanoemulsão de óleo de orégano é

uma alternativa natural e eficaz em potencial para tratamento da acne e superação da resistência emergente aos antibióticos.

Taukoorah et al. (2016) investigou o potencial antibacteriano do extrato etanólico das folhas de *Piper betle* Linnaeus contra seis cepas bacterianas. O presente estudo revelou o efeito sinérgico dos extratos de *P. betle* em combinação com estreptomicina ou clorafenicol. Conforme indicado pela análise de correlação, a atividade mais alta pode ser atribuída ao maior conteúdo fenólico total, bem como seu alto conteúdo de flavonóides.

Diante dos resultados, pode-se observar que os metabólitos presentes em tais derivados vegetais interagem com a membrana celular microbiana causando deformações e também a inibindo a síntese de ácidos nucleicos relacionados ao material genético e atividade enzimática (Dessinioti & Katsambas, 2017).

4. Conclusão

Portanto, foi possível observar com a presente revisão que diversas plantas possuem ação contra a *Propionibacterium acnes*. Grande parte dos estudos analisados utilizou plantas comuns ao continente asiático e africano e também resultados atribuídos ao uso de óleos essenciais, sendo os metabólitos com maior ação os derivados de terpenoides. As formas de ação contra a cepa foram: inibição de crescimento, sinergismo com fármaco comumente utilizados, antioxidante e anti-inflamatória. Ademais, torna-se necessário estudos mais aprofundados. Os quais desenvolvam novas formulações com compostos naturais que venham a ser promissores na indústria farmacêutica.

Referências

Ahmed, E., et al. (2020). Antimicrobial activity of certain natural-based plant oils against the antibiotic-resistant acne bacteria. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 27(1), 448–455. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2019.11.006>

Andradea, B. F. M. T., et al. (2018). The impact of *Cymbopogon martinii* essential oil on *Cutibacterium* (formerly *Propionibacterium*) *acnes* strains and its interaction with keratinocytes. *C. martinii* EO effect on skin microbiota. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. doi: 10.1111 / jphp.13011

Athikomkulchaia, S., Tadtonga, S., Ruangrungsib, N., & Hongratanaworakita, T. (2015). Chemical Composition of the Essential Oil from *Croton oblongifolius* and its Antibacterial Activity against *Propionibacterium acnes*. *Natural Product Communications*, 10 (8), 1459-60.

Aumeeruddy-Elal, Z., Gurib-Fakim, A., & Mahomoodally, F. (2016). Chemical composition, antimicrobial and antibiotic potentiating activity of essential oils from 10 tropical medicinal plants from Mauritius. *Journal of Herbal Medicine*, 6 (2), 88-95
<http://dx.doi.org/10.1016/j.hermed.2016.02.002>

Baviera, G., Leoni, M. C., Capra, L., Longo, F., Maiello, G., Giampaolo, R. N., & Elena, G. (2014). Microbiota in Healthy Skin and in Atopic Eczema. Hindawi Publishing Corporation *BioMedical Research International*, 20 (4), 1-6. DOI: 10.1155 / 2014/436921

Bhatia, A., Ajay., Maisonneuve, J. F., Persing, D. H., & Corixa, D. (2004). *Propionibacterium acnes* and Chronic Diseases. The Infectious Etiology Of Chronic Diseases: Defining The Relationship. Enhancing The Research, and Mitigating the Effect. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK83685/>

De Canha, M. N., Kishore, N., Kumar, V., Meyer, D., Nehar, S., Singh, B., & Lall, N. (2018). The potential of *Clausena anisata* (Willd.) Hook.f. ex Benth against *Propionibacterium acnes*. *African Journal of Botany*, 119: 410-419. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.09.019>

Dessinioti, C., & Katsambas, A. (2017). *Propionibacterium acnes* and antimicrobial resistance in acne. *Clinics in Dermatology*, 35 (2): 163–167. DOI: 10.1016 / j.clindermatol.2016.10.008

Pereira, A. S., et al. (2018). Metodologia da pesquisa científica. [e-book]. Santa Maria. Ed. UAB/NTE/UFSM. Recuperado de https://repositorio.ufsm.br/bitstream/handle/1/15824/Lic_Computaco_Metodologia-Pesquisa-Cientifica.pdf?sequence=1.

Feuillolay, C., et al. (2016). Enriched in myrtucummulones and ursolic acid reduces resistance of *Propionibacterium acnes* biofilms to antibiotics Used in acne vulgaris. *Fitomedicina*, 23 (3), 307–31. doi: 10.1016 / j.phymed.2015.11.016.

Hamdy, A. A et al. (2017). In-vitro evaluation of certain Egyptian traditional medicinal plants against *Propionibacterium acnes*. *South African Journal of Botany* 109, 90–95. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2016.12.026>

He-Shuai, H., et al. (2019). Extraction of essential oil from Citrus reticulate Blanco peel and its antibacterial activity against *Cutibacterium acnes* (formerly *Propionibacterium acnes*). *Heliyon*, 5 (12), <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2019.e02947>

Johnson J. L., & Cummins C. S. (1972). Cell wall composition and deoxyribonucleic acid similarities among the anaerobic coryneforms, classical propionibacteria, and strains of *Arachnia propionica*. *J Bacteriol*, 109 (3), 1047-66.

Kim, S., et al. (2018). In Vitro Antioxidant and Anti-*Propionibacterium acnes* Activities of Cold Water, Hot Water, and Methanol Extracts, and Their Respective Ethyl Acetate Fractions, from *Sanguisorba officinalis* L. Roots. *Molecules*, 23 (3). doi: 10.3390/molecules23113001

Mendoza, N., Hernandez, P. O., Tying, S. K., et al. (2013). Antimicrobial susceptibility of *Propionibacterium acnes* isolates from acne patients in Colombia. *International Journal of Dermatology*, 52 (6), 688-692. DOI: 10.1111 / j.1365-4632.2011.05403.x

Mustarichie, R., Sulistyaningsih, S., & Runadi, D. (2020). Antibacterial Activity Test of Extracts and Fractions of Cassava Leaves (*Manihot esculenta* Crantz) against Clinical Isolates of *Staphylococcus epidermidis* and *Propionibacterium acnes* Causing Acne. *International Journal of Microbiology*. <https://doi.org/10.1155/2020/1975904>

Raia, M.; Paralikara, P., Jogee, P., Garkara, G., Inglea, A. P., Deritab, M., & Zacchinob, S. (2017). Synergistic antimicrobial potential of essential oils in combination with nanoparticles: Emerging trends and future perspectives. *International Journal of Pharmaceutics*, 519 (2), 67–78. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2017.01.013>

Roca, I., Akova, M., Baquero, F., Carlet, J. et al (2015). The global threat of antimicrobial resistance: science for intervention. *New Microbes New Infections*, 6, 22–29. <https://doi.org/10.1016/j.nmni.2015.02.007>

Sehlakgwe, P. F., Lall N., & Prinsloo, G. (2020). 1h-Nmr metabolomics and lc-ms analysis to determine seasonal variation in a cosmeceutical plant leucosidea sericea *Frontiers in pharmacology*, 11, 219. doi: 10.3389/fphar.2020.00219

Taleb, M. H., et al. (2018) Origanum vulgare L. Essential Oil as a Potential Anti-Acne Topical Nanoemulsion—In Vitro and In Vivo Study. *Molecules*, 23 (9), 2164 doi:10.3390/molecules23092164

Taukoorah, U., Lall, N., & Mahomoodally, F (2016). *Piper betle* L. (betel quid) shows bacteriostatic, additive, and synergistic antimicrobial action when combined with conventional antibiotics. *South African Journal of Botany*, 105: 133-140. DOI: 10.1016 / j.sajb.2016.01.006

Porcentagem de contribuição de cada autor no manuscrito

Camila Cristina da Silva Miranda – 50%

Victor Alexandre Cardoso Salazar – 5%

Helena Rayssa Sousa Lima – 5%

Kayo Duarte Oliveira – 5%

Fabírcia Silva de Araújo – 5%

Maria Eduarda de Sá Moura e Brito – 5%

Amanda Oliveira Brito – 5%

Ester Carvalho de Paiva – 5%

Letícia Lopes De Araújo Sousa – 5%

Bárbara Cristina Chagas Rolim – 5%

Gele Carvalho de Araújo Lopes – 5%