

Efeito sinérgico antibacteriano da associação entre óleos voláteis e antimicrobianos frente a bactérias resistentes

Synergistic antibacterial effect of the association between volatile and antimicrobial oils against resistant bacteria

DOI: 10.46919/archv5n1-003

Recebimento dos originais: 15/12/2023

Aceitação para publicação: 18/01/2024

Bruna Viggiano Herrerias

Graduada em Farmácia

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo, CEP: 04263-200

E-mail: bruna_herrerias@hotmail.com

Renan Caprucho Fernandes

Graduado em Farmácia

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo, CEP: 04263-200

E-mail: renancaprucho@bol.com.br

Rodrigo Vieira Gonzaga

Doutor em Ciências

Instituição: Centro Universitário São Camilo e Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo, CEP: 04263-200

E-mail: gonzaga.rodrigo.v@gmail.com

Priscila Alves Balista

Doutora em Medicina

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo, CEP: 04263-200

E-mail: priscila.abi@gmail.com

Michelli Ferrera Dario

Doutora em Ciências

Instituição: Centro Universitário São Camilo e Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo, CEP: 04263-200

E-mail: mfdario@gmail.com

Flávia Sobreira

Doutora em Ciências

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo, CEP: 04263-200

E-mail: flavia.sobreira.smg@gmail.com

RESUMO

A resistência bacteriana é uma consequência do uso indiscriminado de antimicrobianos, que envolve mutação espontânea e recombinação genética das bactérias. A propriedade antimicrobiana das plantas pode ser explicada pela produção de compostos ativos gerados durante o metabolismo secundário. Grande parte dos óleos voláteis de espécies vegetais tem mostrado efeitos sobre o desenvolvimento de microrganismos em inúmeras situações, o que sugere a utilização destes produtos associados aos antibióticos de uso clínico, como uma alternativa terapêutica para combater a resistência bacteriana. Portanto, o sinergismo evidenciado em associações de agentes antimicrobianos conhecidos e óleos voláteis pode expandir o espectro antimicrobiano e evitar o aparecimento de resistência. Porém, não é qualquer combinação de óleo volátil e antibiótico que resultará em efeito antibacteriano sinérgico. É uma combinação específica com mecanismos de ação precisos que promove sinergismo antibacteriano contra bactérias resistentes. Dessa forma, ressalta-se a necessidade de estudar individualmente as combinações entre os óleos voláteis e antimicrobianos capazes de promover efeitos sinérgicos, para que futuramente essa associação possa ser utilizada como alternativa terapêutica para o combate da resistência bacteriana causada pelo uso indiscriminado dos antibióticos.

Palavras-chave: antibacterianos, óleos voláteis, sinergismo farmacológico.

ABSTRACT

Bacterial resistance is a consequence of the indiscriminate use of antimicrobials, which involves spontaneous mutation and genetic recombination of bacteria. The antimicrobial property of plants can be explained by the production of active compounds generated during secondary metabolism. Most volatile oils from plant species have shown effects on the development of microorganisms in numerous situations, which suggests the use of these products associated with antibiotics in clinical use, as a therapeutic alternative to combat bacterial resistance. Therefore, the synergism evidenced in associations of known antimicrobial agents and volatile oils can expand the antimicrobial spectrum and prevent the emergence of resistance. However, not any combination of volatile oil and antibiotic will result in a synergistic antibacterial effect. It is a specific combination with precise mechanisms of action that promotes antibacterial synergism against resistant bacteria. Therefore, the need to individually study combinations between volatile oils and antimicrobials capable of promoting synergistic effects is highlighted, so that in the future this association can be used as a therapeutic alternative to combat bacterial resistance caused by the indiscriminate use of antibiotics.

Keywords: antibacterials, volatile oils, pharmacological synergism.

1 INTRODUÇÃO

A resistência bacteriana considerada um problema mundial, é caracterizada pela capacidade de uma bactéria resistir a um antibiótico ao qual era sensível anteriormente (WHO, 2018; FIMBRES-GARCIA et al., 2022). A quantidade de microrganismos resistentes a múltiplos fármacos vem crescendo diariamente, a ponto de cada vez mais existir a necessidade de se criar novas alternativas farmacoterapêuticas. Neste contexto, os óleos voláteis presentes nas plantas medicinais são fontes importantes para obtenção de novos medicamentos com capacidade antimicrobiana, pois muitos possuem reconhecida atividade microbicida (MULYANINGSIH et al., 2011; CHEN-LUNG, PEI-CHUN, YU-CHANG, 2012).

Uma bactéria pode tornar-se resistente naturalmente, devido mudanças em seu material genético. Tais mudanças promovem alterações bioquímicas no interior da célula, tornando-a apta a resistir a ação do antimicrobiano. No entanto, o uso indiscriminado desta classe de medicamentos acelera este processo (TENOVER, 2006; WHO, 2018).

Todo este cenário implica em grandes dificuldades relacionadas aos tratamentos, que elevam o tempo de exposição do paciente aos microrganismos, possibilitando a disseminação de bactérias entre os indivíduos. A resistência bacteriana, por tornar as terapias ineficientes, aumenta o custo do tratamento além de provocar internações prolongadas em hospitais, que exigem cuidado intenso com o paciente. Além disso, a possibilidade de resistência bacteriana aumenta o risco de procedimentos cirúrgicos e pode estar relacionada a mortes por infecção (WHO, 2018).

Sabendo da capacidade antibacteriana dos óleos voláteis extraídos de espécies vegetais, e levando em consideração o crescimento exponencial das bactérias multirresistentes, a associação desses óleos aos antimicrobianos disponíveis pode, em alguns casos, ampliar o efeito do mesmo e ser a chave para o desenvolvimento de novas terapias medicamentosas. Dessa forma, o efeito sinérgico antibacteriano, potencializado através de associações, também pode servir como nova estratégia para tratamento de infecções, possibilitando o uso de drogas antimicrobianas quando estas, de forma isolada, não se apresentam eficazes sobre determinadas linhagens bacterianas. Assim, o objetivo desta revisão bibliográfica é evidenciar a problemática envolvendo a resistência das bactérias aos antimicrobianos e destacar a importância do efeito sinérgico antibacteriano entre óleos voláteis e agentes antimicrobianos sintéticos frente a bactérias resistentes para uma possível alternativa de tratamento e aplicação terapêutica.

2 METODOLOGIA

Para a elaboração deste trabalho foram realizadas pesquisas em diversas bases de dados PubMed, ScienceDirect e Google Acadêmico, em busca de artigos de origem nacional e internacional, publicados nos últimos anos, cruzando descritores como óleos voláteis, antibacterianos, farmacorresistência bacteriana e sinergismo farmacológico.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A crescente procura de novos agentes antimicrobianos vem sendo impulsionada, principalmente, devido ao surgimento de formas bacterianas resistentes, que evidenciam a necessidade de desenvolvimento e introdução de novos fármacos eficazes no arsenal terapêutico antimicrobiano ou novas maneiras de se combater as bactérias resistentes (ALVES et al., 2011).

Diante dessa perspectiva, diversos autores propõem, como uma nova forma de terapia, a combinação de antibióticos sintéticos conhecidos com óleos voláteis contendo compostos com propriedades antibacterianas (ALVES et al., 2011; SARAIVA, 2012). Esses trabalhos demonstram, além das propriedades antibacterianas dos óleos, a sua capacidade de interferência sobre a ação de agentes antimicrobianos, seja de maneira antagônica ou sinérgica, frente a bactérias resistentes ou não. Entretanto, observa-se com frequência uma forte tendência na potencialização da atividade antibiótica, com resultados promissores (GONÇALVES, PEREIRA, GUERRA, 2019).

Os óleos voláteis, quando combinados com outras substâncias antimicrobianas, podem resultar no mesmo potencial evidenciado para óleos isolados, entretanto, em menores concentrações. Este fato favorece seu emprego como antimicrobianos, de modo que a ação conjunta com diferentes substâncias químicas sintéticas evidencia a possibilidade de controle de bactérias multirresistentes. Mesmo os óleos voláteis que não demonstraram muita eficiência na inibição do crescimento microbiano, ao serem associados a estes antibióticos sintéticos, contribuem para o sinergismo (BELUSSO, 2014). Sinergismo é um tipo de resposta farmacológica obtida a partir da associação de dois ou mais medicamentos/substâncias ativas, cuja resultante é maior do que simples soma dos efeitos isolados de cada um deles (SECOLI, 2001).

O efeito sinérgico antibacteriano gerado pela associação entre óleos voláteis e fármacos antimicrobianos expande o espectro de ação antibacteriano frente a microrganismos sensíveis e resistentes, aumenta a sensibilidade das bactérias, evita o aparecimento de resistência bacteriana e minimiza efeitos indesejáveis. Tal associação pode impedir com eficiência o crescimento de cepas em concentrações mais baixas do que as exigidas para o antimicrobiano individual *in vitro*, ou seja, possibilita redução da dose do antibiótico a ser administrada (GONÇALVES, PEREIRA, GUERRA, 2019; SARAIVA, 2012; SIQUEIRA, 2017).

A ação sinérgica pode variar conforme o tipo do óleo volátil testado, sua constituição química, o antimicrobiano selecionado e a cepa bacteriana utilizada no ensaio (ALVES et al., 2011). Em alguns casos evidenciados por Silva (2010), pode-se observar que a associação entre óleos voláteis e agentes antimicrobianos gera um sinergismo nítido, capaz de reduzir o crescimento microbiano de forma mais eficiente do que quando o fármaco é testado isoladamente. Exemplo interessante é a utilização dos óleos voláteis de *Vernonia polyanthes* Less. (assa paixe) e *Baccharis dracunculifolia* DC. (alecrim do campo) em associação ao antimicrobiano Sulfazotrim (sulfametoxazol + trimetoprima), frente a bactéria *Staphylococcus aureus* (SILVA, 2010). Alves et al. (2011) também observou um efeito sinérgico relevante entre o óleo volátil de *Mentha x piperita* L. e os antimicrobianos azitromicina e eritromicina, frente as bactérias Gram-positivas *S. mutans* e *Streptococcus mitis*, pois o halo de inibição duplicou quando comparado aos halos de inibição dos fármacos isolados.

Segundo Solórzano-Santos, Miranda-Novales (2012), quando um óleo volátil é associado a um agente antimicrobiano, pode ocorrer um efeito sinérgico contra cepas de *S. aureus* multidroga-resistentes e, em muitos casos, observa-se uma redução importante da Concentração Mínima Inibitória (CIM) antimicrobiana. A redução da CIM também é evidenciada com cepas resistentes de bactérias Gram-negativas, quando óleos voláteis são combinados com os antimicrobianos da classe dos aminoglicosídeos, por exemplo. Os autores também relataram que os óleos voláteis de *Eucalyptus globulus* Labill. (eucalipto) e de *Melaleuca alternifolia* (tea tree), em combinação com o antisséptico clorexidina, possuem um potencial sinérgico contra diferentes estirpes de *Staphylococcus epidermidis* formadoras de biofilmes.

Um estudo realizado por Vitanza e colaboradores (2019) avaliou a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Satureja montana* e em associação com gentamicina para avaliação de efeitos sinérgicos frente a bactérias gram-negativas e gram-positivas. Os autores observaram que o óleo essencial obteve atividade antimicrobiana, além de evidenciar uma ação sinérgica com a gentamicina contra as cepas *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Listeria monocytogenes*.

Ribeiro (2011) utilizou duas cepas distintas de *Escherichia coli* e duas cepas de *Salmonella* spp, todas multidrogas resistentes (MDR). As estirpes foram avaliadas frente às associações do óleo volátil de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) com antimicrobianos aos quais as bactérias possuem resistência, a fim de verificar a interferência do produto natural sobre a atividade antibiótica. De 19 ensaios realizados, verificou-se 11 casos de sinergismo, 3 casos de antagonismo e 5 casos em que não ocorreu qualquer tipo de efeito. Além disso, o mesmo grupo de pesquisadores observaram no óleo volátil de *Rosmarinus officinalis* grande proporção de monoterpenos constituídos por estruturas aromáticas e grupos funcionais polares/oxigenados, aos quais é atribuída a ação antibacteriana. Esse grupo de compostos pode exercer atividade antibacteriana através do rompimento da integridade da membrana bacteriana, tornando, assim, a célula bacteriana mais permeável aos compostos sintéticos e resultando também no extravasamento de substâncias essenciais para a sobrevivência das bactérias, fato que também foi mencionado no estudo de El-Kalek e Mohamed (2012).

El-Kalek e Mohamed (2012) avaliaram o sinergismo entre os óleos voláteis de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. (capim-limão), *Pimpinella anisum* L. (anis) e *Elettaria cardamomum* (L.) Maton (cardamomo) em combinação ao antibiótico amoxicilina frente a 3 estirpes de multidrogas resistentes *S. aureus* (MRSA). O óleo de capim-limão demonstrou atividade sinérgica significativa em associação ao antibiótico, promovendo potencialização da atividade antibacteriana da amoxicilina, aumento da sensibilidade das cepas resistentes de *S. aureus*, aumento relevante das zonas de inibição quando estas foram comparadas aos halos de inibição dos óleos e antibiótico testados isoladamente e redução da CIM da mistura (antimicrobiano e óleo volátil de capim-limão). Segundo os autores, a melhora na atividade da amoxicilina

ocorreu devido ao acúmulo de concentrações inibitórias do fármaco e de componentes do óleo nos sítios de ação. Os componentes lipofílicos dos óleos se ligam à superfície celular, penetram na camada lipídica da membrana bacteriana e mitocôndria, provocando perda de integridade e desorganização estrutural. Os danos gerados na membrana e no citoplasma promovem o aumento da permeação de moléculas e vazamento intracelular de compostos importantes para a sobrevivência das bactérias (EL-KALEK, MOHAMED, 2012).

Larbi et al. (2016) relacionaram os resultados de sinergismo obtidos entre óleos voláteis de *Inula viscosa* (L.) Aiton e *Anacyclus valentinus* L. com os antimicrobianos gentamicina e oxacilina, com a capacidade dos constituintes hidrofóbicos dos óleos desestabilizam a membrana citoplasmática das 3 cepas bacterianas resistentes, *S. aureus*, *Bacillus subtilis* e *E. coli*, e aumentarem a permeabilidade dos antibióticos estudados. Além disso, foi destacado o potencial dos óleos voláteis estudados como fonte de compostos modificadores da resistência aos antibióticos, sendo capazes de aumentar a atividade antibiótica. A associação entre óleos voláteis e agentes antimicrobianos pode resultar em efeito sinérgico, efeito antagônico, efeito de adição ou de indiferença. O efeito antagônico ocorre quando uma resposta farmacológica de um medicamento ou substância é suprimida ou reduzida na presença de outro, enquanto que o de adição é o efeito final definido pela soma dos efeitos dos medicamentos ou substâncias isoladas (SECOLI, 2001).

Outros casos de antagonismo também foram evidenciados por Sales et al. (2017), ao avaliar a ação sinérgica do óleo volátil de *Piper tuberculatum* Jacq. (pimenta-longa) em associação com diferentes antibióticos frente à três espécies multirresistentes (*S. aureus*, *E. coli* e *Pseudomonas aeruginosa*). A associação entre o óleo volátil e o antimicrobiano amicacina resultou em uma atividade antagônica frente as bactérias *E. coli* e *S. aureus*. O mesmo efeito foi observado com o uso da gentamicina frente a *E. coli*. Entretanto, ao associar o antibiótico imipenem ao óleo de pimenta-longa, os autores obtiveram um efeito sinérgico em todos os casos.

Resultados que não indicam sinergismo antibacteriano podem ser explicados pelas várias interações entre as substâncias químicas naturais e sintéticas, que atuam sobre as moléculas alvo das bactérias concomitantemente, o que impossibilitaria o efeito sinérgico (PROBST, 2012). Para que ocorra o sinergismo entre óleos e antimicrobianos sintéticos e aumento do espectro de ação, não basta apenas realizar associações ao acaso. Isso requer uma combinação ideal entre o óleo volátil, o antimicrobiano e o microrganismo a ser utilizado no ensaio (ALVES et al., 2011).

Trabalhos científicos demonstram que a atividade antibacteriana dos óleos voláteis deve-se à interação entre os seus constituintes ativos majoritários e minoritários. Desta forma, quando ocorre a associação dos óleos com antimicrobianos sintéticos, a atividade antimicrobiana resultante irá ocorrer em

diferentes alvos bacterianos ao mesmo tempo e por diversos mecanismos de ação, influenciando a resposta terapêutica (SIQUEIRA, 2017; PROBST, 2012; RIBEIRO, 2011).

Esses agentes antimicrobianos naturais podem ocasionar dano à membrana ocasionando o extravasamento do conteúdo citoplasmático, além de atuar como promotor de permeação de membrana, facilitando e aumentando a entrada do fármaco antimicrobiano na célula bacteriana ou mesmo promovendo efeitos inibitórios sobre a proteção das bactérias contra os fármacos, deixando-as mais susceptíveis a ação antibiótica (MATTÉ; LUCIANO; EVANGELISTA, 2023; SIQUEIRA, 2017; PROBST, 2012). Como mencionado anteriormente, existem diferentes mecanismos pelos quais os óleos podem inibir o crescimento bacteriano. No entanto sua capacidade antibacteriana é parte de sua característica hidrofóbica, que aumenta a atividade de antibióticos dentro da célula bacteriana (EL-KALEK, MOHAMED, 2012; RIBEIRO, 2011).

Em muitos estudos confirma-se uma maior tendência de resistência das linhagens Gram-negativas aos efeitos antibacterianos das associações entre óleos e fármacos, ou seja, existe uma maior susceptibilidade de bactérias Gram-positivas ao efeito sinérgico da associação. Este fato foi evidenciado em um trabalho publicado por Zago et al. (2009), no qual verificou-se que as linhagens de *S. aureus* se mostraram mais sensíveis à interferência dos óleos sobre os fármacos antimicrobianos testados, verificando-se 26 eventos (54%) de interações com sinergismo, para um total de 48 combinações possíveis (oito fármacos x seis óleos). Já nos ensaios com as linhagens de *E. coli*, foi verificada uma baixa frequência de sinergismo, ocorrendo apenas cinco interações com sinergismo, o que correspondeu a apenas 10,4% do total possível de interações.

A mesma situação foi relatada por Silva (2010), que demonstrou uma diferença marcante de frequência de sinergismo entre as duas espécies bacterianas. Verificou-se 22 casos de sinergismo entre os óleos voláteis de Alecrim do campo (*Baccharis dracunculifolia* DC.), Assa peixe (*Vernonia polyanthes* Less.), Camomila (*Matricaria chamomilla* L.) e Pitanga (*Eugenia uniflora* L.) e oito antimicrobianos para a espécie *S. aureus*, enquanto para *E. coli* houve apenas 3 eventos de sinergismo, o que demonstra menor sensibilidade às interações entre os antibacterianos e os óleos voláteis selecionados. Essa diferença de sensibilidade pode estar relacionada com as estruturas da parede bacteriana das Gram-negativas e Gram-positivas. A membrana externa das Gram-negativas confere impermeabilidade aos agentes antimicrobianos, bem como aos óleos voláteis hidrofóbicos, evitando o acúmulo desses compostos na membrana da célula bacteriana e conferindo as bactérias menor sensibilidade a atividade antibiótica (SILVA, 2010; ZAGO et al., 2009; RIBEIRO, 2011).

Fadli et al. (2011) observaram resultados positivos para o sinergismo ao utilizarem baixas concentrações dos óleos voláteis de *Thymus broussonetii* e *Thymus maroccanus*, frente as cepas de *Enterobacter aerogenes* e *E. Coli* e o óleo de *T. broussonetii* frente a *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso,

foi possível comparar a capacidade dos óleos em inativar as bombas de efluxo dos isolados com a capacidade do PA β N (Arginina β -Naftilamida), um inibidor de sistemas de efluxo bacteriano. Os óleos de *T. broussonetii* e *T.maroccanus*, foram capazes de restaurar a atividade do antimicrobiano cloranfenicol, ao bloquearem a ação das bombas de efluxo, apresentando assim, potencial de controlar a resistência bacteriana frente a algumas estirpes. Além disso, a falta de susceptibilidade da bactéria *K. pneumoniae* frente às associações pode ser explicada pela presença de outro mecanismo de resistência: presença dos lipopolissacarídeos (LPS) em sua membrana externa. Nas bactérias Gram-negativas, o LPS atua regulando a penetração de agentes antibacterianos. Como resultado, quando os óleos são capazes de interagir com essas moléculas e modificá-las facilitam a difusão dos fármacos e sensibilizam a membrana externa aos produtos naturais, tornando as bactérias menos resistentes e mais susceptíveis à ação das moléculas.

4 CONCLUSÃO

A partir dos estudos apresentados, foi possível evidenciar a atividade antibacteriana desempenhada pelos óleos voláteis, frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas resistentes, bem como o seu efeito sinérgico quando estes são combinados com agentes antimicrobianos. Considerando que as bactérias possuem uma difícil capacidade de adaptação frente aos óleos voláteis, por se tratar de misturas complexas de substâncias bioativas, essa associação entre moléculas sintéticas e produtos naturais é capaz de atingir diversos alvos da célula bacteriana, atuando através de mecanismos de ação distintos e cooperando de maneira sinérgica para a inibição do crescimento bacteriano e combate da resistência. Ressalta-se a necessidade de se estudar individualmente as combinações entre os óleos voláteis e antimicrobianos capazes de promover efeitos sinérgicos, confirmar os mecanismos de ação que impedem o crescimento e/ou morte bacteriana. Assim, essa associação pode ser utilizada como -base para o desenvolvimento de uma terapia alternativa para combater infecções de difícil controle, causadas por bactérias resistentes.

REFERÊNCIAS

- ALVES et al. Interferência de óleos essenciais sobre antibióticos utilizados no tratamento de infecções da cavidade oral. **International Journal of Dentistry**, Recife, v. 10, n. 1, p.26-31. mar. 2011.
- BELUSSO, L. C. S. **Atividade antimicrobiana de óleos essenciais e associações com conservantes de alimentos**. 47 f. TCC (Graduação) - Curso Superior de Tecnologia em Processos Químicos, Coordenação de Processos Químicos, Universidade Tecnológica Federal do Paraná, Toledo, 2014.
- CHEN-LUNG, H., PEI-CHUN, L., YU-CHANG, S. Composition and antimicrobial activities of the leaf essential oil of *Machilus zuluensis* from Taiwan. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 22, n.2, p. 277-283, 2012.
- EL-KALEK, H. H. A., MOHAMED, E. A. Synergistic effect of certain medicinal plants and amoxicillin against some clinical isolates of methicillin – Resistant *Staphylococcus Aureus* (MRSA). **International Journal of Pharmaceutical Applications**. Cairo, p. 387-398. 17 ago. 2012.
- FADLI et al. Essential oils from Moroccan plants as potential chemosensitisers restoring antibiotic activity in resistant Gram-negative bacteria. **International Journal Of Antimicrobial Agents**. França, p. 325-330. mai. 2011.
- FIMBRES-GARCIA, J.O.; FLORES-SAUCEDA, M.; OTHON-DÍAZ, E.D.; GARCÍA-GALAZ, A.; TAPIA-RODRIGUEZ, M.R.; SILVA-ESPINOZA, B.A.; AYALA-ZAVALA, J. Facing resistant bacteria with plant essential oils: reviewing the oregano case. **Antibiotics**, v. 11, n.12, 2022.
- GONÇALVES, A. P. A. A.; PEREIRA, P. S., GUERRA, M. S. B. *Cymbopogon citratus*: potencialização de antibióticos associados ao óleo essencial. **Inifia - Revista Saúde em Foco**. Amparo, p. 507-515. mai. 2019.
- LARBI et al. The antibacterial effect of two medicinal plants *Inula viscosa*, *Anacyclus valentinus* (ASTERACEAE) and their synergistic interaction with antibiotic drugs. **Journal of Fundamental and Applied Sciences**, p. 244-255. mai. 2016.
- MATTÉ, E.H.C.; LUCIANO. F.B.; EVANGELISTA, A.G. Essential oils and essential oil compounds in animal production as antimicrobials and anthelmintics: na updated review. **Animal Health Research Reviews**, v. 24, n. 1, p. 1-11, 2023.
- MULYANINGSIH et al. Antibacterial activity of essential oils from Eucalypt and of selected components against multidrug-resistant bacterial pathogens. **Pharm. Biol.**, v. 49, n. 9, p. 893-899, 2011.
- PROBST, I. S. **Atividade antibacteriana de óleos essenciais e avaliação de potencial sinérgico**. 112 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Geral e Aplicada, Área de Concentração Biomoléculas, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista - Unesp, Botucatu, 2012.
- RIBEIRO, D. S. **Avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) frente a bactérias isoladas de alimentos**: estudos in vitro e em matriz alimentícia. 102 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Farmácia, Ciência de Alimentos, Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011.
- SALES et al. Modulação in vitro da atividade antibiótica pelo óleo essencial dos frutos de *Piper tuberculatum* Jacq. **Revista Cubana de Plantas Medicinales**. Ceará, p. 1-10. jan. 2017.

SARAIVA, R. M. C. **Atividade antibacteriana de plantas medicinais frente á bactérias multirresistentes e a sua interação com drogas antimicrobianas.** 96 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Ciências da Saúde, Universidade Federal do Pará, Belém, 2012.

SECOLI, S. R. Interações medicamentosas: fundamentos para a pratica clínica da enfermagem. **Revista da Escola de Enfermagem**, v.35, n.1, p. 28-34, 2001.

SILVA, N. C. C. **Estudo comparativo da ação antimicrobiana de extratos e óleos essenciais de plantas medicinais e sinergismo com drogas antimicrobianas.** 75 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Biologia Geral e Aplicada, Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista - Unesp, Botucatu, 2010.

SIQUEIRA, I. B. **Potencial antibacteriano do óleo essencial de *Croton tetradenius* (Baill.) frente a bactérias uropatógenas e sinergismo com antibióticos.** 38 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Sergipe, São Cristóvão, 2017.

SOLÓRZANO-SANTOS, F., MIRANDA-NOVALES, M. G. Essential oils from aromatic herbs as antimicrobial agents. **Current Opinion In Biotechnology.** México. p. 136-141. 2012.

TENOVER, F.C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **Am. J. Med.**, 119 (Suppl. 1), p. S3-S10, 2006.

VITANZA, L.; MACCELLI, A.; MARAZZATO, M. SCAZZOCCHIO, F.; COMANDUCCI, A.; FORNARINI, S.; CRESTONI, M.E.; FILIPPI, A.; FRASCHETTI, C.; RINALDI, F.; ALEANDRI, M.; GOLDINI, P. CONTE, M.P.; AMMENDOLIA, M.G.; LONGHI, C. *Satureja montana* L. essential oil and its antimicrobial activity alone or in combination with gentamicina. **Microbial Pathogenesis**, v. 126, p. 323-331, 2019.

World Health Organization (WHO) **Antimicrobial resistance.** 2018. Disponível em <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance>>. Acesso em 29 de julho de 2019

ZAGO et al. Sinergismo entre óleos essenciais e drogas antimicrobianas sobre linhagens de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* isoladas de casos clínicos humanos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.19, n.4, p.828-833, 2009.