



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

MARIA SANTA SILVA LEAL FERREIRA DE MEDEIROS

**Potencial antimicrobiano dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* e
Origanum vulgare frente cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*
multirresistentes**

Recife
2024

MARIA SANTA SILVA LEAL FERREIRA DE MEDEIROS

**Potencial antimicrobiano dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* e
Origanum vulgare frente cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*
multirresistentes**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas, na área de concentração: Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Compostos Bioativos.

Orientador (a): Dra. Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim

Coorientador (a): Dra. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Recife,
2024

.Catalogação de Publicação na Fonte. UFPE - Biblioteca Central

Medeiros, Maria Santa Silva Leal Ferreira de.
Potencial antimicrobiano dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* e *Origanum vulgare* frente cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* multirresistentes / Maria Santa Silva Leal Ferreira de Medeiros. - Recife, 2024.
68f.: il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, 2024.

Orientação: Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim.
Coorientação: Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo.
Inclui referências e anexos.

1. Óleo essencial; 2. Orégano; 3. Coentro; 4. Multirresistência; 5. Antimicrobianos. I. Amorim, Elba Lúcia Cavalcanti de. II. Macêdo, Danielle Patrícia Cerqueira. III. Título.

UFPE-Biblioteca Central

MARIA SANTA SILVA LEAL FERREIRA DE MEDEIROS

Avaliação do potencial antimicrobiano dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* e *Origanum vulgare* frente a *Staphylococcus aureus* multirresistentes

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências Farmacêuticas, na área de concentração: Obtenção e Avaliação de Produtos Naturais e Compostos Bioativos.

Aprovada em:

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim (Presidente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Rosali Maria Ferreira da Silva (Membro Titular)
Universidade Federal de Pernambuco

Dr Cícero Pinheiro Inácio (Membro Titular)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Beate Saegesser Santos (Membro Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Prof.^a Dr.^a Lidiany da Paixão Siqueira (Membro Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Dedico esse trabalho aos meus pais e minha irmã, Evandro Leal Ferreira, Ednoam da Silva Ferreira e Maria Clara Silva Leal Ferreira, ao meu esposo e minha filha, Héverton Hipólito Alves de Medeiros e Maria Alice Leal Ferreira de Medeiros, e ao meu sogro e minha sogra, José Hipólito de Medeiros e Maria de Lourdes Alves de Medeiros, obrigada por toda dedicação e pelo apoio em todos os momentos!

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar meu sincero agradecimento a todos que contribuíram para a realização desta dissertação. Sem o apoio, orientação e colaboração de várias pessoas, este trabalho não teria sido possível. Primeiramente agradeço à Deus pelo dom da vida, e por ter me ajudado em vários momentos em todo esse trajeto.

À minha família: A minha Filha Maria Alice, e meu esposo Héverton Hipólito obrigado por toda dedicação e pelo apoio incondicional. À minha mãe Ednoam Cabral da Silva, ao meu pai Evandro Leal Ferreira, à minha irmã Maria Clara, meus sogros José e Lourdes, pelo amor e convivência, pelo suporte emocional e por acreditarem em meu potencial. Amo muito vocês!

Gostaria de agradecer à minha orientadora Elba Lúcia Cavalcanti de Amorim por sua orientação valiosa e apoio contínuo durante todo o processo de pesquisa. Sua expertise, visão e paciência foram fundamentais para o desenvolvimento deste trabalho. Sou grata pela dedicação e pelos *insights* valiosos que a senhora compartilhou comigo. Em especial, uma integrante dessa família não pode deixar de ser citada porque é uma pessoa muito especial a quem todos recorrem sempre, Jenifer Rodrigues de Oliveira, mais conhecida como “Jeninha”. Obrigada!

Além disso, gostaria de agradecer aos amigos do LAPRONAT/UFPE, Kivia, Fernanda, Linaldo, Marcelino, Jorge e Juliana pelo apoio ao longo desta jornada. Suas palavras de incentivo, encorajamento e compreensão foram fundamentais para manter minha motivação e determinação durante os momentos mais desafiadores.

Agradeço a professora Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo pelas orientações e por ser uma pessoa tão simpática e alto astral, além de ter me cedido seu espaço LAM, pelo qual passei um bom tempo da minha pesquisa. Obrigada!

Agradeço a todos que compõem o LAM, muito obrigada Marques, Anne, Débora, Gabriel N., Gabriel T., Ianca, Marcelle, Fenicia, Paulo e Maryane, obrigada pelo apoio e orientações! Vocês foram essenciais.

Mais uma vez, meu sincero agradecimento a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o sucesso desta dissertação. Vocês desempenharam um papel fundamental em minha jornada acadêmica e sou eternamente grato por todo o suporte oferecido.

Obrigada a todos!

"O conhecimento é a luz que ilumina o caminho da sabedoria, e a dedicação é a chama que mantém essa luz acesa." - Albert Einstein

RESUMO

As taxas de mortalidade e o tempo de internação de pacientes infectados com microrganismos resistentes são quase duas vezes maiores que as daqueles infectados com cepas suscetíveis, a exemplo de bactérias. *Staphylococcus aureus* é um dos principais agentes etiológicos de infecções hospitalares e é responsável pela inutilização de vários antibióticos, representando uma séria ameaça à saúde pública. Compostos naturais representam uma abordagem terapêutica promissora no tratamento de infecções por microrganismos, dentre os quais *Coriandrum sativum* (coentro) e *Origanum vulgare* (orégano) destacam-se pelas propriedades antimicrobianas relacionadas às suas composições fitoquímicas. Desta forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de *C. sativum* e de *O. vulgare* frente cepas multirresistentes de *S. aureus*. Os óleos essenciais foram testados frente 2 isolados de *S. aureus* pelo método de disco-difusão e microdiluição em caldo. O óleo essencial de coentro apresentou os resultados mais significativos, com concentração bactericida de 416 miligrama/Litro e inibitórias de 208 mg/L para MRSA 6538 e *S. aureus* 29213. Já o óleo de orégano teve concentrações inibitórias de 416m/L para MRSA 6538 e 208 mg/L para *S. aureus* 29213, bem como atividade bactericida em concentrações mais elevadas de 833 mg/L para MRSA 6538 e 416 mg/L para *S. aureus* 29213. Os resultados deste estudo destacam o potencial antimicrobiano do óleo essencial de *O. vulgare* e *C. sativum*, especialmente por apresentarem em sua composição a presença de linalol e carvacrol, componentes reconhecidamente antibacterianos.

Palavras-chave: Óleo essencial; Orégano; Coentro; Multirresistência; Antimicrobianos.

ABSTRACT

Mortality rates and length of stay for patients infected with resistant microorganisms are almost twice as high as those infected with susceptible strains, such as bacteria. *Staphylococcus aureus* is one of the main etiological agents of hospital infections and is responsible for the destruction of several antibiotics, representing a serious threat to public health. Natural compounds represent a promising therapeutic approach in the treatment of infections caused by *S. aureus*, among which *Coriandrum sativum* (coriander) and *Origanum vulgare* (oregano) stand out for their antimicrobial properties related to their phytochemical compositions. Therefore, the objective of this work was to evaluate the antimicrobial activity of the essential oils of *Coriandrum sativum* and *Origanum vulgare* against multiresistant strains of *Staphylococcus aureus*. The essential oils were tested against 2 isolates of *Staphylococcus aureus* using the disk diffusion and broth microdilution method. Coriander essential oil showed the most significant results, with a bactericidal concentration of 416 milligram/Liter and inhibitory concentrations of 208 mg/L for MRSA 6538 and *S. aureus* 29213. Oregano oil had inhibitory concentrations of 416 m/L for MRSA 6538 and 208 mg/L for *S. aureus* 29213 and bactericidal 833 mg/L for MRSA 6538 and 416 mg/L for *S. aureus* 29213. The results of this study highlight the antimicrobial potential of the essential oil of *O. vulgare* and *C. sativum*, especially as they contain linalool and carvacrol in their composition, known to be antibacterial components.

Keywords: Essential oil; Oregano; Coriander; Multidrug Resistance; Antimicrobials.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 –	Estrutura celular de <i>Staphylococcus aureus</i> e representações de fatores de virulência	22
Figura 2 –	Folhas de Coentro	28
Figura 3 –	Representação esquemática dos caules e folhas de coentro	28
Figura 4 –	Ilustração do orégano	30
Figura 5 –	Imagem ilustrativa do <i>Origanum vulgare</i>	31
Figura 6 –	Esquema da microdiluição	36
Figura 7 –	Molécula do trans-2-decenal	39
Figura 8 –	Estrutura química do linalol, componente do óleo essencial de coentro	40
Figura 9 –	Estrutura química dos principais componentes do óleo essencial de orégano	41
Figura 10 –	Teste da atividade antimicrobiana, segundo a técnica de disco-difusão - Controle positivo – Figura 11a – <i>S. aureus</i> 29213, halo de 13mm; Figura 11b – <i>S. aureus</i> 6538, halo de 16mm.	43
Figura 11 –	Teste da atividade antimicrobiana segundo a técnica de disco-difusão e poço - Óleo essencial de orégano - Figura 12a – <i>S. aureus</i> 6538; Figura 12b – <i>S. aureus</i> 29213, halo de 20mm no poço e 30mm no papel disco.	43
Figura 12 –	Teste da atividade antimicrobiana utilizando a técnica de disco-difusão e poço - Óleo essencial de coentro	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Cepas bacterianas utilizadas nos experimentos	33
Tabela 2 –	Resultados dos testes de Concentração Inibitória mínima e Concentração Bactericida Mínima (CBM), dos óleos essenciais de coentro e orégano frente a cepas de <i>S. aureus</i> 6538 e 29213, expressos em mg/L.	45

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo Geral	15
2.2	Objetivos Específicos	15
3	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	15
3.1	Infecções bacterianas	15
3.1.1	Infecções de Pele e <i>Staphylococcus aureus</i>	19
3.1.2	Multirresistência aos antimicrobianos	23
3.2	Novas alternativas terapêuticas	25
3.3	Óleos essenciais	27
3.3.1	<i>Coriandrum sativum</i>	27
3.3.2	<i>Origanum vulgare</i>	30
4	MATERIAL E MÉTODOS	32
4.1	Obtenção dos óleos essenciais	32
4.2	Microrganismos	33
4.3	Reativação e crescimento das cepas	34
4.4	Padronização dos inóculos	34
4.5	Determinação da atividade antimicrobiana pela técnica disco-difusão e poço	34
4.6	Preparação das emulsões para diluição dos óleos essenciais	35
4.7	Determinação da atividade antimicrobiana pela técnica de microdiluição	35
5	RESULTADOS E DISCUSSÃO	38
5.1	Elucidação e comparação do espectro dos óleos a partir da CG-EM	38
5.2	Atividade antimicrobiana a partir do teste de disco-difusão e poço	42
5.3	Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima	44
6	CONSIDERAÇÕES FINAIS	48
	REFERÊNCIAS	49

ANEXO A - Perfil analítico do óleo essencial de <i>Coriandrum</i>	62
<i>sativum</i>	
ANEXO B - Perfil analítico do óleo essencial de <i>Origanum</i>	65
<i>vulgare</i>	

1 INTRODUÇÃO

Desde tempos antigos, as ervas e especiarias têm sido utilizadas com diferentes finalidades, com destaque à culinária global, não apenas para melhorar o sabor dos alimentos, mas também como agentes conservantes (Kivilompolo; Hyotylainen, 2007; Park, 2011; Shan *et al.*, 2005).

Adiante, embora já se conheça historicamente seu valor em suas propriedades sensoriais e culinárias, pesquisas têm destacado seu potencial como fonte dietética de polifenóis bioativos, que são compostos com propriedades antioxidantes e outros benefícios diretos à saúde (Hinneburg *et al.*, 2006; Wojdyło *et al.*, 2007), o que estimulou o estudo dos seus compostos fenólicos e propriedades antioxidantes. Esses efeitos abrangem diversas atividades no organismo, incluindo estimulação digestiva, propriedades anti-inflamatórias, antioxidantes, anticarcinogênicas e até mesmo propriedades antimicrobianas (Shobana, Akhilender Naidu 2000; Velioğlu 1998; Zheng; Wang *et al.*, 2001), as quais são atribuídas aos compostos fenólicos encontrados nestes materiais vegetais.

Os óleos essenciais são compostos voláteis, geralmente líquidos e oleosos, que são extraídos de plantas. Eles são chamados de "essenciais" porque carregam o aroma distintivo, ou "essência", da planta da qual são extraídos. Aqui estão algumas características principais dos óleos essenciais. Os óleos essenciais geralmente têm uma solubilidade limitada em água. Quando adicionados à água, eles formam uma camada sobre a superfície, pois não se misturam completamente (Di Stasi, 1996; Lemos, 1990).

O interesse da microbiologia por especiarias é motivado por várias razões, mas a principal é o considerável poder antimicrobiano. Esse motivo está ganhando grande importância, especialmente quando se considera a possibilidade de sua aplicação em conjunto com antibióticos nos casos de resistência, porém, pesquisas abordando o poder antimicrobiano dos óleos essenciais de coentro e orégano são escassas.

A primeira utilização de um antimicrobiano em contexto clínico ocorreu contra uma cepa de *S. aureus*, com a descoberta da penicilina. Inicialmente eficaz, seu uso continuou até a década de 1960, quando começaram a surgir cepas resistentes a este

medicamento. Como resposta a esse desafio, foi desenvolvido o beta-lactâmico sintético meticilina, projetado para resistir à ação das beta-lactamases produzidas pelo *S. aureus*. No entanto, logo após sua introdução, relatos de cepas resistentes à meticilina surgiram, juntamente com o fenômeno da multirresistência. Essas cepas foram identificadas como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina) e demonstraram resistência a todos os antimicrobianos beta-lactâmicos (Luciane *et al.*, 2009).

Tradicionalmente, as infecções causadas pelo MRSA estavam predominantemente confinadas aos ambientes hospitalares, chamadas de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido em hospital (HA-MRSA). No entanto, nos últimos anos, tem sido observado um aumento significativo das infecções associadas à comunidade ou adquiridas na comunidade, conhecidas como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirido em comunidade (CA-MRSA) em todo o mundo. Do ponto de vista epidemiológico, os isolados clínicos de MRSA são classificados como CA-MRSA quando são obtidos de pacientes em ambulatórios ou coletados dentro das primeiras 48 horas após a admissão hospitalar (Salah *et al.*, 2021).

Além de ser um dos principais agentes causadores de infecções hospitalares, *S. aureus* também figura como um dos principais patógenos isolados em pacientes com infecções de pele e tecido subcutâneo adquiridas na comunidade. Isso inclui uma variedade de condições como foliculites, impetigos, celulites e erisipelas (Luciane *et al.*, 2009).

Na América do Sul, as infecções causadas por MRSA em pacientes não hospitalizados foram inicialmente observadas em 2001, no Uruguai. No início, foram relatados casos esporádicos, mas com o aumento subsequente do número de infecções cutâneas em pacientes da comunidade causadas por esse patógeno, houve a identificação de um surto. No Brasil, os primeiros isolados caracterizados como CA-MRSA apresentavam sintomas clínicos de furunculose e artrite séptica (Ribeiro *et al.*, 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* (coentro) e de *Origanum vulgare* (orégano) frente às cepas clínicas multirresistentes de *Staphylococcus aureus*.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a atividade antibacteriana dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* e de *Origanum vulgare* frente a cepas de *Staphylococcus aureus* multirresistentes;
- Determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a Concentração Bactericida Mínima (CBM) dos óleos de coentro e orégano sobre as cepas ensaiadas.
- Elucidar, a partir dos dados de CG-MS cedidos pela empresa, o espectro fitoquímico de cada óleo essencial e comparar suas substâncias em comum;
- Discutir sobre o uso dos óleos essenciais de *Coriandrum sativum* (coentro) e de *Origanum vulgare* (orégano) na capacidade de reversão de resistência em cepas clínicas de *Staphylococcus aureus* multirresistentes.

3. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

3.1 Infecções bacterianas

As bactérias desempenham um papel essencial e inseparável da vida na Terra. Elas estão presentes em todos os lugares, formando camadas na pele, nas mucosas e revestindo o trato intestinal de seres humanos e animais. Estão intrinsecamente ligadas aos organismos vivos e aos amplos ambientes em que residem. Algumas bactérias algumas oferecem benefícios aos seus hospedeiros, seja fornecendo nutrientes ou proteção contra patógenos e doenças, limitando a

capacidade de colonização por bactérias prejudiciais. Devido ao seu curto tempo de geração, que varia de minutos a horas, as bactérias conseguem responder rapidamente às mudanças no ambiente. Portanto, quando antibióticos são introduzidos, as bactérias reagem desenvolvendo resistência a esses medicamentos. (Sheagren, 1984)

Durante a Idade Média, surgiram suspeitas de que substâncias "sólidas" poderiam transmitir doenças de um indivíduo para outro. Francastorius, um médico italiano de Verona, abordou essa questão em seu livro intitulado "De Contagione", onde descreveu doenças epidêmicas e mencionou a transmissão de doenças. Ele afirmou que as enfermidades surgiam devido a microrganismos que poderiam ser transferidos de pessoa para pessoa, baseando-se em relatos de marinheiros que testemunharam a propagação de doenças durante as expedições da era Colombiana (Fernandes *et al.*, 2000; Pelczar *et al.*, 1997).

O mesmo pesquisador também detalhou a sífilis desde a sua lesão inicial até as fases secundária e terciária da doença. Ele empregava guaiacol e mercúrio como tratamento para essa enfermidade (Rodrigues *et al.*, 1997). Com o Renascimento (1300-1650), um período marcado pelo ressurgimento das ciências e das artes, surgiu a imprensa. A partir dela, começaram a ser veiculadas publicações e ilustrações sobre doenças (Fontana, 2006).

O holandês Anton Van Leeuwenhoek, familiarizado com o uso de lentes de aumento para examinar fibras e tecidos de roupas, começou a usar um microscópio rudimentar para observar saliva e fezes. Ele ficou impressionado com o que viu e passou a chamar esses corpos microscópicos de "animálculos". Apesar de não ter formação científica formal, em 1663, ele descobriu o microscópio e, ao usar esse instrumento, identificou o que chamava de "espíritos do demônio", que mais tarde seriam reconhecidos como bactérias, lançando assim as bases da bacteriologia (Pelczar *et al.*, 1997; Rodrigues *et al.*, 1997). Leeuwenhoek descobriu pequenos animais através dos restos de comida em seus dentes, os quais eram "mais numerosos do que a população dos Países Baixos..." (Gordon, 2002). Por muito tempo, na mente dos médicos, acreditava-se que esses micróbios eram gerados a partir da carne putrefata.

O século XIX testemunhou descobertas revolucionárias no campo da microbiologia, que foram essenciais para a prevenção de infecções hospitalares. Em 1856, a indústria vinícola enfrentou uma crise devido à acidez excessiva do vinho,

levando ao fechamento de várias vinícolas. O vinho era descartado nos esgotos e as garrafas eram quebradas em desespero. No entanto, em 1864, Louis Pasteur descobriu que essa acidificação não era resultado de processos químicos maliciosos, mas sim de organismos microscópicos vivos presentes no ar. Ele percebeu que prevenir essa perda era possível eliminando esses organismos, aquecendo o vinho a 60°C, o que proporcionou um aumento significativo na produtividade financeira da indústria vinícola. Além disso, Pasteur observou que os fermentos responsáveis pela produção de cerveja tinham formas esféricas, enquanto os causadores de cerveja azeda tinham formas elípticas, demonstrando assim a influência dos micróbios. A partir desse ponto, o processo de pasteurização também foi aplicado à cerveja (Gordon, 2002)

O avanço dos estudos sobre microbiologia trouxe novas direções para essa área. Em 1860, Joseph Lister desenvolveu uma técnica para manter as incisões cirúrgicas livres de contaminação por microrganismos, uma vez que infecções cirúrgicas eram comuns na época. Inspirado pelas descobertas de Pasteur, mesmo que inicialmente não relacionadas a problemas médicos, mas sim à produção de vinhos e cervejas, Lister associou essas teorias à origem das infecções em feridas cirúrgicas. Ele acreditava que as infecções poderiam ser causadas pela entrada de ar contaminado nas feridas, referindo-se às "propriedades sépticas da atmosfera" devido à presença de germes suspensos no ar e depositados em superfícies. Para combater isso, Lister começou a pulverizar ácido fênico no ar da sala cirúrgica e, mais tarde, passou a usar ácido carbólico para desinfetar instrumentos, enfatizando essa técnica. Anos depois, Pasteur e Charles Chamberland, inventor da autoclave, em 1883, demonstraram que a esterilização pelo calor era muito mais eficaz (Pelczar *et al.*, 1997; Rodrigues *et al.*, 1997)

Assim, uma série de descobertas significativas ocorreram no campo da infectologia. Destaca-se a descoberta do gonococo em 1879 por Albert Neisser. Durante esse período, Armauer Hansen encontrou o bacilo da lepra, Pasteur identificou o streptococo e o estafilococo, Karl Joseph Eberth descobriu o bacilo do tifo, Kock descobriu o micróbio causador da tuberculose e o bacilo da cólera. Albert Frankel descobriu o bacilo do tétano, Theodor Escherich identificou o bacilo coli, e Anton Weichselbaum descobriu o micróbio responsável pela meningite. Richard Pfeiffer identificou o bacilo da gripe ou influenza, e em 1892, William Welch descobriu o bacilo da gangrena gasosa, entre outras importantes descobertas (Gordon, 2002).

Em 1863, a enfermeira Florence Nightingale descreveu procedimentos de cuidados relacionados aos pacientes e ao ambiente, visando reduzir os riscos de infecção hospitalar. Ela instruiu as enfermeiras a manterem um sistema de relatório dos óbitos hospitalares para avaliar o serviço. Essa iniciativa provavelmente representou a primeira referência à vigilância epidemiológica, uma prática amplamente utilizada nos programas contemporâneos de controle de infecção hospitalar (Fontana, 2006).

Em uma série elegante de observações clínicas e estudos de laboratório publicados em 1880 e 1882, Ogston delineou a natureza da doença estafilocócica, descrevendo seu papel na sepse e na formação de abscessos (Ogston, 1882, 1884). Mesmo após mais de 100 anos, *Staphylococcus aureus* permanece um patógeno versátil e perigoso para os seres humanos. As taxas de infecções estafilocócicas, adquiridas tanto na população quanto em ambientes hospitalares, têm demonstrado um aumento constante, embora a mortalidade geral tenha experimentado pouca mudança. O tratamento dessas infecções tem se tornado mais desafiador devido ao surgimento de cepas multirresistentes (Brumfitt; Hamilton-miller, 1989; Sheagren, 1984).

A partir dessa reflexão, podemos identificar a evolução histórica das doenças infecciosas e os mecanismos desenvolvidos para seu controle. Com o avanço da tecnologia, os antimicrobianos foram sendo aprimorados, técnicas modernas de assistência médica foram sendo desenvolvidas e o tratamento das doenças tornou-se altamente complexo. No entanto, surgiram desafios como a emergência de bactérias multirresistentes, a introdução de novas formas de microrganismos e a crescente resistência bacteriana.

Apesar desses obstáculos, importantes conhecimentos foram consolidados, especialmente a partir de 1928, quando Alexander Fleming observou que uma substância derivada de um fungo comum, o *Penicillium notatum*, era capaz de inibir o crescimento de certas bactérias, levando à descoberta da penicilina. Durante a Segunda Guerra Mundial, o médico alemão Gerhard Domagk descobriu que um grupo de substâncias conhecidas como sulfonamidas era eficaz contra infecções bacterianas. Essas descobertas representaram avanços significativos no tratamento de doenças infecciosas (Pelczar *et al.*, 1996). A partir desse ponto, houve uma expansão significativa dos antimicrobianos ao longo de várias gerações.

O surgimento dos antimicrobianos no século XX revolucionou o tratamento das infecções. Surto de infecções por *Staphylococcus aureus* nas décadas de 50 e 60, e por germes gram-negativos na década de 70, em alguns países, resultou em aumento dos custos hospitalares, destacando a necessidade de medidas de controle de infecção hospitalar. Até os dias de hoje, as infecções hospitalares representam sérias ameaças à segurança dos pacientes hospitalizados, sendo as complicações mais frequentes e insidiosas. Além disso, contribuem para o aumento das taxas de morbidade e mortalidade, aumentam os custos de hospitalização devido ao prolongamento da permanência e aos gastos com procedimentos diagnósticos e terapêuticos. Isso sem mencionar o tempo de afastamento do paciente de suas atividades laborais (Pereira; Moriya, 1994)

3.1.1 Infecções de pele e *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus pertence à família Micrococcaceae. Em exames microscópicos, os organismos se apresentam como cocos Gram-positivos agrupados. A distinção entre o *S. aureus* e outras espécies estafilocócicas é feita com base em características como a pigmentação dourada das colônias e resultados positivos nos testes de coagulase, manitol fermentação e desoxirribonuclease (Santos *et al.*, 2007).

S. aureus pode estar presente na microbiota normal dos humanos e que, em situações peculiares, pode ser responsável por infecções clinicamente relevantes. Isso inclui desde infecções superficiais, como impetigo e abrasões infectadas, até infecções mais invasivas, como celulite, foliculite, abscessos subcutâneos e úlceras (Işık; Serçinoğlu, 2024; Mccaig *et al.*, 2006; Moran *et al.*, 2006).

Um amplo estudo epidemiológico conduzido nos Estados Unidos revelou que as infecções cutâneas por *S. aureus* resultam em aproximadamente 11,6 milhões de visitas a serviços ambulatoriais e de emergência, além de quase 500.000 hospitalizações anuais infectadas (Mccaig *et al.*, 2006). Essas infecções cutâneas por *S. aureus* representam uma séria ameaça à saúde pública, não apenas devido ao grande número de casos, mas também devido à disseminação generalizada de cepas resistentes a antibióticos, como *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA). Isso inclui infecções por MRSA adquiridas tanto em ambientes hospitalares quanto na coletividade (Daum, 2007; Elston, 2007).

A colonização por *Staphylococcus aureus* ocorre quando a bactéria existe como um organismo comensal na superfície da pele (ou mucosa), sem manifestar sinais ou sintomas de infecção, como calor, vermelhidão, inchaço, dor/sensibilidade e drenagem de pus (Gorwitz *et al*, 2008; Miller; Diep, 2008). O impetigo é caracterizado por feridas de cor âmbar com crostas e erosões (às vezes vesículas) na superfície da pele, resultando de uma infecção por *Staphylococcus aureus* na epiderme. A celulite se apresenta como uma placa quente e avermelhada, decorrente de uma infecção por *Staphylococcus aureus* que envolve as camadas dérmicas e subcutâneas da pele (Daum, 2007; Elston, 2007). A foliculite clinicamente se manifesta como pápulas e pústulas eritematosas de base folicular, ocorrendo quando um ou mais folículos capilares estão infectados por *Staphylococcus aureus* (Daum, 2007; Elston, 2007; Bakos *et al.*, 2021).

Abscessos subcutâneos, também conhecidos como furúnculos, se apresentam como nódulos eritematosos e edematosos, resultantes de uma infecção profunda por *Staphylococcus aureus* em um folículo capilar e no tecido cutâneo circundante (Daum, 2007; Elston, 2007; Sílvia; Patrícia, 2020). Úlceras e feridas surgem como aberturas ou crateras na pele. Quando infectadas, frequentemente liberam material purulento e são cercadas por calor e vermelhidão devido a uma infecção por *Staphylococcus aureus* que envolve as camadas profundas da derme e os tecidos subcutâneos ao redor da úlcera ou ferida (Daum, 2007; Elston, 2007).

Staphylococcus aureus é um dos principais patógenos nosocomiais em infecções hospitalares e é responsável pela resistência a vários antibióticos (Cunha, 2007). Esse microrganismo atua como uma bactéria comensal e também como patógeno humano. Apresenta diversos mecanismos de virulência e estratégias para evadir o sistema imunológico humano, incluindo uma série de proteínas de superfície, enzimas segregadas e toxinas que causam danos à membrana por ação citolítica. Esses mecanismos podem resultar desde infecções simples, como espinhas, furúnculos e impetigo, até infecções mais graves, como meningite, pericardite, bacteremia e síndrome do choque tóxico (Santos, 2007).

Nos anos 1970, foram registrados os primeiros casos de cepas de *S. aureus* apresentando resistência à metilina, identificadas pela sigla MRSA (*S. aureus* resistente à metilina), também resistentes aos antibióticos betalactâmicos, incluindo, por exemplo, as cefalosporinas. As bactérias MRSA propagaram-se rapidamente em

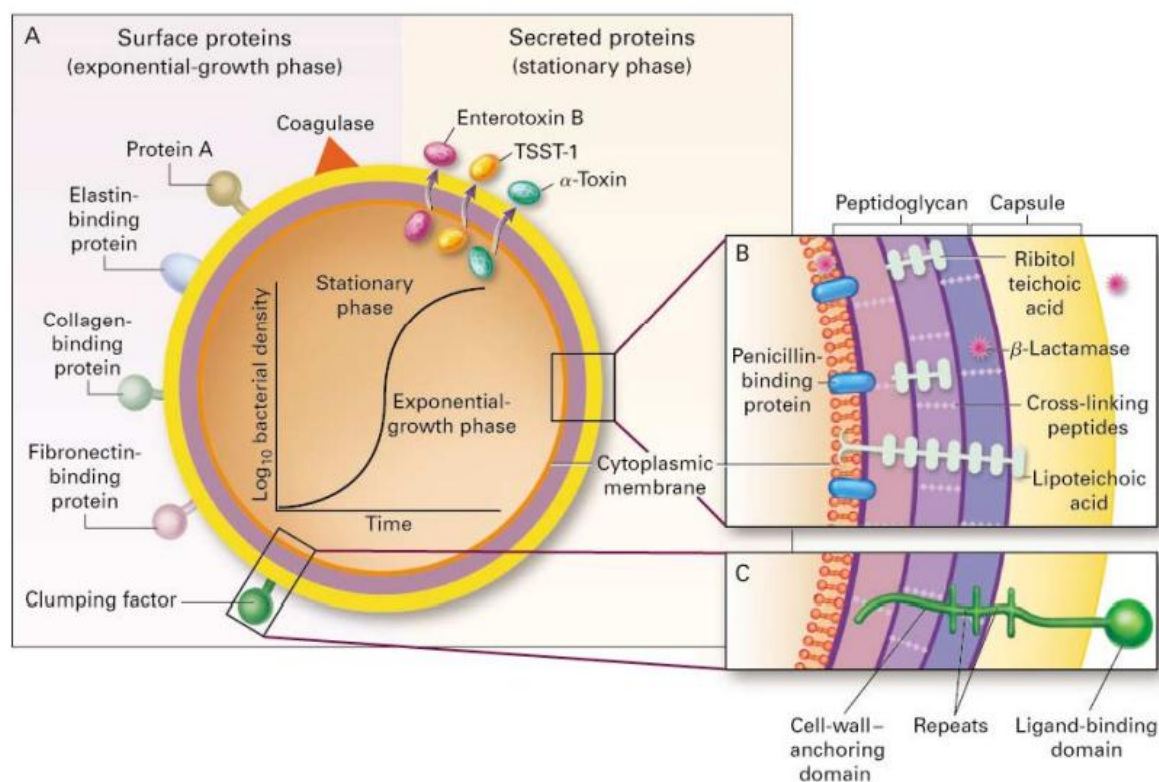
ambientes hospitalares, restringindo, assim, as opções de tratamento com antibióticos (Santos, 2007).

Staphylococcus aureus é um patógeno oportunista e altamente adaptável, capaz de provocar diversas doenças, que variam desde infecções agudas e destrutivas até infecções crônicas de difícil tratamento (Tong *et al.*, 2015; Lowy, 1998). Essa bactéria coloniza a nasofaringe de muitos indivíduos, e embora essa colonização seja comum, (Von Eiff *et al.*, 2001) pode servir como origem de infecções que vão desde casos leves de infecções cutâneas superficiais até doenças mais sérias, como pneumonia ou osteomielite (Alícia Lacoma *et al.*, 2021; Lew; A Waldvogel, 2004).

Infecções estafilocócicas graves, em particular, estão associadas a níveis significativos de morbidade e mortalidade. A capacidade do *Staphylococcus aureus* de desencadear diferentes tipos de infecções é atribuída ao seu amplo conjunto de fatores de virulência e estratégias de infecção (Laabei *et al.*, 2015; Lowy, 1998; Gordon; Lowy, 2008).

Para iniciar a infecção, *Staphylococcus aureus* utiliza diversas proteínas de superfície que facilitam a aderência do patógeno ao tecido hospedeiro e a invasão das células hospedeiras (Foster *et al.*, 2013; Foster, 2016; Grundmeier *et al.*, 2010). Após a adesão e internalização, as bactérias podem se proliferar e iniciar a produção de toxinas, que são amplamente controladas por reguladores globais, como os sistemas de detecção de quórum (Tuchscher *et al.*, 2015). *Staphylococcus aureus* é capaz de expressar diversas moléculas, especialmente toxinas, que causam danos e destruição às células hospedeiras (Fraunholz; Sinha, 2012; Haslinger *et al.*, 2003; Haslinger-Löffler *et al.*, 2006; Otto, 2014; Wang *et al.*, 2007).

Figura 1. Estrutura celular de *Staphylococcus aureus* e representações de fatores de virulência.



Fonte: LOWY (1998)

O painel A mostra as proteínas de superfície e secretadas. A síntese de muitas destas proteínas depende da fase de crescimento, como mostrado no gráfico e é controlado por genes reguladores. Os painéis B e C mostram seções transversais do envelope celular. Muitas das proteínas de superfície têm uma organização estrutural semelhante à do fator de agregação, incluindo segmentos repetidos de aminoácidos (Painel C). TSST-1 denota toxina 1 da síndrome do choque tóxico.

Durante o processo de infecção, essas toxinas permitem que as bactérias destruam as estruturas dos tecidos profundos, buscando nutrição para o seu crescimento e protegendo-se contra o sistema imunológico (Otto, 2014).

Entretanto, após a fase aguda e destrutiva, o *S. aureus* direciona seus esforços para a sobrevivência dentro do hospedeiro (Tuchscher et al., 2010; Tuchscher et al., 2011). Para uma persistência bacteriana a longo prazo nos tecidos hospedeiros, muitas dessas toxinas precisam ser reguladas negativamente. Isso garante que as bactérias evitem o reconhecimento pelo sistema imunológico e possam escapar da eliminação pelos fagócitos. Assim, a regulação negativa das

toxinas desempenha um papel crucial na capacidade das bactérias de persistirem silenciosamente nas células e tecidos hospedeiros por períodos prolongados (Tuchscherr *et al.*, 2011; Tuchscherr; Löffler, 2015; Tuchscherr *et al.*, 2020).

3.1.2 Multirresistência aos antimicrobianos

A resistência aos antibióticos surge como uma consequência natural da capacidade da população bacteriana de se adaptar. O uso indiscriminado desses medicamentos aumenta a pressão seletiva e a probabilidade de exposição das bactérias a eles, facilitando a aquisição de mecanismos de resistência. A resistência aos antibióticos é inevitável e irreversível, sendo uma decorrência natural da adaptação das células bacterianas à exposição a essas substâncias (Casadevall, 1996; Santos, 2004).

O uso extensivo de antibióticos na medicina, na produção de alimentos para animais e na agricultura tem contribuído significativamente para o aumento da resistência a essas drogas em todo o mundo. A resistência antimicrobiana tornou-se um problema global de saúde pública, afetando países desenvolvidos e em desenvolvimento. *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), *Streptococcus pneumoniae* não susceptível à penicilina (PNSSP), *enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) e Enterobacteriaceae produtoras de beta-lactamase de espectro ampliado (ESBL) têm emergido e se disseminado tanto em ambientes hospitalares quanto nas comunidades (Casadevall, 1996).

O impacto das bactérias resistentes e o uso indiscriminado de antibióticos nos ambientes hospitalares são preocupações globais que têm mobilizado a sociedade científica. Esse cenário tem incentivado pesquisas para promover efetivamente, entre os profissionais de saúde, incluindo médicos e enfermeiros, o uso adequado e eficaz de medidas de controle de infecções hospitalares, como a lavagem das mãos. Além disso, é fundamental conscientizá-los sobre a importância e a necessidade do uso prudente de antibióticos, visando minimizar a emergência de bactérias resistentes a esses medicamentos no ambiente hospitalar.

Hospitais, especialmente aqueles que abrigam unidades de terapia intensiva (UTI), centros cirúrgicos, unidades de pediatria, berçários neonatais e clínicas médicas e cirúrgicas, onde os pacientes são frequentemente tratados com

antibióticos, representam ambientes propícios para o desenvolvimento de bactérias resistentes a essas drogas (Borges *et al.*, 2023; Lemonick, 1994).

Diversos fatores influenciam a seleção de mutantes resistentes a antibióticos, incluindo o estado imunológico do paciente, o mecanismo de ação do antibiótico e a concentração da droga que atinge a população bacteriana. Desde meados da década de 1990, a implementação contínua da terapia anti-infecciosa tem se tornado cada vez mais desafiadora devido à disseminação da resistência bacteriana, ao surgimento de novos patógenos e ao aumento de infecções em pacientes imunodeprimidos, nos quais as drogas antimicrobianas se tornaram menos eficazes. Esses desafios ressaltam a importância crítica de estratégias eficazes para o controle da resistência aos antibióticos em ambientes de saúde e na sociedade em geral (Lemonick, 1994; Santos, 2004).

Muito se tem discutido, sobre as muitas infecções causadas por bactérias patogênicas conhecidas, como *Staphylococcus aureus* e *Enterococcus*, assim como infecções relacionadas a patógenos reemergentes, como *Mycobacterium tuberculosis*, não podem ser prontamente tratadas com as drogas antimicrobianas existentes. As disseminações de bactérias resistentes têm um impacto global e representam uma ameaça significativa para a humanidade. Trata-se de um grave problema de saúde pública, abrangendo diversas áreas médicas e sociais. As consequências desse desafio já são evidentes em nosso cotidiano, de acordo com muitos estudiosos, (Lemonick, 1994; Marín Oliván *et al.*, 2024; Santos, 1997) e, se medidas não forem tomadas para contê-lo, as ramificações futuras podem ser ainda mais devastadoras para a saúde humana.

O notável sucesso da penicilina no controle de infecções causadas por "bactérias Gram-positivas" levou a uma concepção equivocada de que os antibióticos poderiam controlar e até erradicar todas as doenças infecciosas. Infelizmente, a valiosa lição do passado sobre técnicas assépticas, como a lavagem das mãos, não foi devidamente observada (Santos, 2004). No entanto, a ascensão da bactéria *Staphylococcus aureus* resistente à penicilina na metade do século resultou em uma epidemia devastadora nos ambientes hospitalares, afetando frequentemente pacientes em unidades cirúrgicas e pediátricas (Marín Oliván *et al.*, 2024).

A euforia inicial com a descoberta dos antibióticos foi abruptamente substituída pelo desencanto diante do aumento rápido de cepas bacterianas que adquiriram resistência a essas drogas. Nas últimas décadas, a resistência bacteriana

tem tido um impacto significativo tanto nos ambientes hospitalares quanto na comunidade global. Pode-se afirmar que, muitos patógenos clinicamente relevantes mostram resistência a praticamente todos os antibióticos disponíveis. Esse fenômeno global de resistência bacteriana é preocupante, especialmente em contextos hospitalares, destacando a urgência de estratégias eficazes para enfrentar esse desafio crescente (Gelatti, 2009).

Entre 1990 e 1996, nos Estados Unidos, *Staphylococcus aureus* foi identificado como o agente mais comum causador de infecções hospitalares, conforme relato do Sistema Nacional de Vigilância de Infecção Hospitalar do país. Essa bactéria foi líder em casos de pneumonias hospitalares e infecções de feridas cirúrgicas, sendo considerada a segunda causa de bacteriemias hospitalares (Santos, 2004). O problema da resistência do *S. aureus* à meticilina foi inicialmente descrito nos anos 60, tornando-se prevalente a partir da década de 1980. Em muitos hospitais, essas cepas resistentes, conhecidas como MRSA (*Staphylococcus aureus* resistente à meticilina), são endêmicas e, em alguns casos, epidêmicas, sendo resistentes em cerca de 30% de todas as infecções causadas por *S. aureus* (Gelatti, 2009; Rubin, 1999).

Atualmente, a vancomicina é a única droga consistentemente eficaz no tratamento de *S. aureus* resistente à meticilina. No entanto, em 2000, foram isoladas no Japão algumas cepas de *S. aureus* resistentes à vancomicina em um hospital pediátrico. Desde 1989, hospitais têm relatado um rápido aumento da resistência à vancomicina no gênero *Enterococcus* (Bains *et al.*, 2024; McDonald, 1997), uma bactéria Gram-positiva que também causa infecções hospitalares. Assim, a infecção hospitalar, representando um grave problema de saúde pública, demanda vigilância epidemiológica constante e rigorosa, além de exigir atenção redobrada por parte de todos os profissionais de saúde, administração hospitalar, Comissão de Controle de Infecção Hospitalar e do governo (Santos, 2004).

3.2 Novas alternativas terapêuticas

Compostos formulados a partir de substâncias naturais que possuem propriedades antitoxinas representam uma abordagem terapêutica promissora no tratamento de infecções causadas por *S. aureus* (Kim, 2019). Um derivado de ciclodextrina modificado, conhecido como IB201, é empregado no tratamento da

pneumonia. Ciclodextrinas são oligossacarídeos cíclicos derivados de amido ou amido modificado. Devido à sua semelhança tridimensional com a α -hemolisina, esse composto foi identificado com base na previsão de que teria alta afinidade para inibir a ação da α -hemolisina (Karginov *et al.*, 2007).

Além disso, em modelos de pneumonia provocada por *S. aureus* em camundongos, aloe-emodina, um componente ativo do aloe vera, e apigenina, um composto ativo da salsa, demonstraram fornecer proteção adequada (Dong *et al.*, 2012; Jiang *et al.*, 2019). Outros compostos, como o hidrato de morina (também chamado de 2',3,4',5,7-pentahidroxiflavona), um flavonoide presente na *Maclura pomifera* (laranja-de-osage), na *Maclura tinctoria* (amora preta) e nas folhas de *Psidium guajava* (goiaba comum), foram descobertos por perturbar a automontagem do poro transmembrana da α -hemolisina em um modelo de pneumonia em camundongos, reduzindo assim sua atividade hemolítica (Wang *et al.*, 2015).

Oroxina A (ORA), oroxina B (ORB) e oroxilina A 7-O-glicuronídeo (OLG) são três glicosídeos de oroxilina, que pertencem à classe de flavonoides naturais. Esses compostos podem ser encontrados em alimentos como morangos, uvas, cebolas, maçãs, plantas da família Bignoniaceae, bem como em outros vegetais e frutas. Com estruturas semelhantes, essas substâncias têm a capacidade de se ligar ao domínio-tronco da hemolisina, impedindo sua transição de monômero para oligômero tanto *in vitro* quanto inibindo sua atividade hemolítica (Dong *et al.*, 2013; Qiu *et al.*, 2013).

Friedman *et al.* destacaram que o 4-hidroxitirosol, um composto químico derivado da azeitona pura, o pó de azeitona comercializado como Hidrox-12, contendo 6% de 4-hidroxitirosol e 6% de outros compostos fenólicos adicionais, conseguiram suprimir a atividade biológica do superantígeno enterotoxina A (SEA) (Friedman *et al.*, 2011). No entanto, é importante ressaltar que esse efeito ainda precisa ser confirmado por meio de estudos em modelos animais.

Estudos demonstraram que a isorhamnetina, crisina e puerarina são capazes de inibir a transcrição do RNAlII e, conseqüentemente, a expressão da α -hemolisina, proporcionando proteção contra pneumonia induzida por MRSA e MSSA (Jiang *et al.*, 2016; Tang *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2011). A isorhamnetina, também conhecida como 30-metoxi-3,40,5,7-tetrahidroxiflavona, é um flavanol O-metilado presente em maçãs, amoras, cerejas, peras, assim como em plantas medicinais e ervas (Jiang *et al.*, 2016). Fontes de crisina (5,7-dihidroxiflavona) incluem mel, própolis, maracujá (*Passiflora caerulea* e *Passiflora incarnata*) e *Oroxylum indicum* (Nabavi *et al.*, 2015). A puerarina

é o principal composto bioativo obtido da planta de raiz *Pueraria lobata* Ohwi, conhecida como Gegen na medicina tradicional chinesa (Zhou *et al.*, 2014).

A naringenina, uma flavanona encontrada principalmente em toranjas, mas também em várias frutas e ervas, demonstrou reduzir significativamente as transcrições de *agrA* e *hla* na cultura de *S. aureus*, inibindo a síntese de hemolisina e protegendo camundongos contra pneumonia induzida por *S. aureus* (Salehi *et al.*, 2019; Zhang *et al.*, 2013). Embora os mecanismos moleculares desses compostos naturais ainda não tenham sido completamente elucidados, eles oferecem potenciais abordagens inovadoras para o desenvolvimento bem-sucedido de terapias anti-virulência para infecções por *S. aureus* (Ahmad-Mansour *et al.*, 2021).

3.3 Óleos essenciais

3.3.1 *Coriandrum sativum*

Coentro, também conhecido como *Coriandrum sativum*, é uma planta aromática extensivamente utilizada como especiaria nas regiões norte e nordeste do Brasil. Originária do Mediterrâneo, essa erva herbácea tem aplicações que abrangem caule, raiz, folhas, frutos e sementes, tanto secos quanto in natura, além de ser explorada em usos medicinais. A ênfase é direcionada para suas propriedades nutricionais e farmacêuticas, especialmente nas sementes e no óleo essencial, que exibem atividades antioxidantes, antimicrobianas, hipoglicemiantes, anti-hiperlipidêmicas, analgésicas, anti-inflamatórias, anticonvulsivantes, entre outras. Portanto, o coentro é considerado uma erva aromática amplamente pesquisada para a confirmação de seus compostos bioativos (Sakurai *et al.*, 2016).

Figura 2. Folhas de Coentro



Fonte: (MAHLEYUDDIN, *et al.*, 2021)

O coentro (*Coriandrum sativum* L) é uma erva anual pertencente à família Apiaceae (também conhecida como Umbelliferae). Reconhecido tanto como erva quanto como especiaria, o coentro é apreciado pelas suas folhas e sementes, que são utilizadas como condimento. As sementes de coentro têm uma reputação notável no âmbito da saúde, destacando-se como uma das principais especiarias com propriedades terapêuticas.

Figura 3. Representação esquemática dos caules e folhas do coentro.



Fonte: (DIEDERICHSEN, 1996)

A atividade antibacteriana é creditada à presença de compostos fenólicos, carotenoides, taninos, flavonoides, cumarinas, saponinas e terpenos (Sakurai *et al.*, 2016). O componente chave responsável por esse potencial é o linalol, classificado como um monoterpene alcoólico terciário acíclico de aroma distintivo, com diversas propriedades químicas e efeitos biológicos. Essa característica justifica a relevância do linalol em diversas indústrias, incluindo a de cosméticos e fragrâncias, assim como nas áreas farmacêutica, de saúde e alimentícia, sendo amplamente reconhecido na medicina popular (Camargo; De Vasconcelos, 2015).

Tradicionalmente, o coentro tem sido referido como um agente antidiabético, anti-inflamatório, redutor de colesterol (Gray *et al.*, 1999), carminativo, diurético, estimulante, estomacal, refrigerante, afrodisíaco e analgésico (Chaudhry *et al.*, 2006). As sementes de coentro são conhecidas por seu potencial benefício à saúde, abrangendo diversas áreas.

O óleo de coentro possui um odor distintivo de linalol, proporcionando um aroma suave, doce, quente e um sabor aromático. Essa planta versátil não apenas adiciona sabor a pratos culinários, mas também tem sido apreciada ao longo do tempo por suas propriedades medicinais e aromáticas (Rezaei *et al.*, 2015).

Rezaei *et al.*, (2015) testou a atividade antibacteriana do óleo essencial das folhas e sementes do coentro. Os valores de CIM do óleo essencial de semente de coentro foram como segue: *E. coli* e *Salmonella enterica* foram 160 µg/mL, *Staphylococcus aureus* e *Vibrio cholerae*, 20 µg/mL e para *Yersinia enterocolitica*, 80 µg/mL. Além disso, a CBM para as bactérias mencionadas foram 160 µg/mL, 320 µg/mL, 40 µg/mL, 80 µg/mL e 320 µg/mL, respectivamente. Então, de acordo com estes resultados, *S. aureus* e *Vibrio cholerae* foram mais sensíveis que outros ao óleo essencial. Os níveis de CIM do óleo das folhas de coentro contra as cepas bacterianas foram 5 µg/mL, 5 µg/mL, 2,5 µg/mL, 40 µg/mL e 80 µg/mL para *S aureus*, *Vibrio cholerae*, *Yersinia enterocolitica*, *E. Coli* e *Salmonela*, respectivamente. Enquanto isso, a CBM do óleo da folha de coentro foi 5 µg/mL, 10 µg/mL, 10 µg/mL, 80 µg/mL e 80 µg/mL, respectivamente.

3.3.2 *Origanum vulgare*

O gênero *Origanum* é conhecido por incluir várias espécies de ervas perenes, muitas das quais são utilizadas como condimentos ou para fins medicinais. Originárias das regiões Euro-Siberiana e Irano-Siberiana, essas plantas são conhecidas por suas folhas aromáticas e flores geralmente pequenas. (Aligianis *et al.*, 2001).

Figura 4. Ilustração do orégano



Fonte: (DIOSCÓRIDES, 1565)

Em virtude de sua extensa gama de propriedades químicas e olfativas, *Origanum vulgare* é extensivamente empregado como matéria-prima na indústria farmacêutica e cosmética, como erva culinária, agente aromatizante em alimentos, componente de bebidas alcoólicas e na produção de fragrâncias picantes para a perfumaria (Novak *et al.*, 2000; Sivropoulou *et al.*, 1996). Análises demonstram que as características biológicas de diferentes espécies de *Origanum* podem divergir com base na técnica de cultivo, origem, estágio de crescimento e época de coleta da matéria vegetal (Milos *et al.*, 2000).

Figura 5. Imagem ilustrativa do *Origanum vulgare*

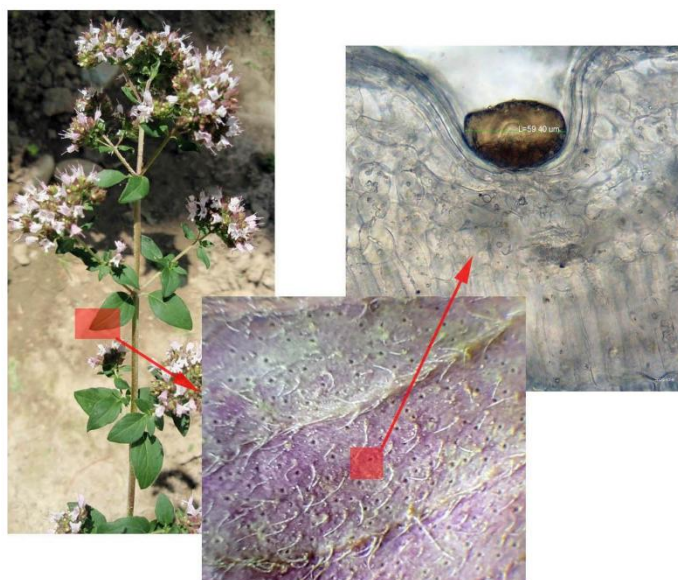


Imagem à esquerda: planta com flor. A parte destacada da superfície da folha é detalhada na imagem do meio (seta vermelha curta). Meio: Tectória e tricomas glandulares na superfície inferior da folha. A porção destacada representa um tricoma secretor, ampliado na imagem à direita (longa seta vermelha). À direita: Tricoma secretor peltado contendo óleo essencial.

Fonte: (LOMBREA, *et al.*, 2020)

Origanum vulgare, conhecido como orégano, tem demonstrado possuir uma variedade de propriedades terapêuticas, tais como analgésicas, antirreumáticas, antiespasmódicas, antissépticas, estimulantes do apetite, carminativas, desinfetantes, expectorantes, laxantes, parasiticidas, tônicas estomacais, hepatoestimulantes, sudoríferas, entre outros efeitos benéficos. Cortes e feridas infectadas podem responder positivamente ao seu uso, além de apresentar potenciais benefícios no tratamento da pediculose (Lavabre, 1992; Matos, 1994; Sellar, 2002).

Os quimiotipos de orégano que são ricos em carvacrol abrangem a maior parte da sua variabilidade natural de atividades biológicas, o que apresenta uma ampla gama de aplicações nas indústrias alimentícias (Emrahi *et al.*, 2021). Carvacrol [2-metil-5-(1-metiletil) fenol], um fenol monoterpênico, destaca-se como um dos principais compostos presentes nos óleos essenciais produzidos por plantas de orégano. Esses óleos exibem atividade antimicrobiana significativa contra patógenos associados aos alimentos (Miladi *et al.*, 2016). Em um estudo de Cui *et al.* (2019), foi observado que as consequências antibacterianas da ação do óleo essencial de orégano (OEO) podem ser resumidas da seguinte forma: alterações na permeabilidade da membrana celular e causando danos irreversíveis à membrana;

inibição do metabolismo respiratório; formação de quimeras com DNA, sendo o carvacrol o principal componente do OEO; e redução na produção da toxina Pantone-Valentine Leucocidina (PVL) (Hao *et al.*, 2021).

Na pesquisa realizada por Kryvtsova *et al.*, (2020), todas as estirpes de *S. aureus* foram sensíveis ao OEO. O estudo mostrou uma diminuição no processo de formação do biofilme sob a influência do OE. E influência do OE sobre o biofilme formado mostrando que o óleo causa degradação do biofilme em diferentes concentrações. O OEO também mostrou propriedades antioxidantes elevadas.

Em um estudo realizado por Fournomiti *et al.*, (2015), o organismo mais sensível foi *K. oxytoca* com CIM de 0,9 µg/mL para o óleo essencial de orégano. A segunda cepa mais sensível foi *K. pneumoniae* com CIM de 73,5 µg/mL. As cepas de *E. coli* estavam entre as mais resistentes à ação antimicrobiana do OE, pois as CIMs observadas foram acima de 125 µg/mL.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Obtenção dos óleos essenciais

Os óleos essenciais de *C. sativum* e *O. vulgare* foram adquiridos na empresa dōTERRA, e os respectivos laudos cromatográficos encontram-se anexados a este trabalho como anexo A e B, respectivamente.

O óleo essencial de *C. sativum*, (Arujá, São Paulo, Brasil), sendo o procedimento de sua extração realizado em outubro de 2023 (lote nº 2203103BR, Val: 11/25) através do método de hidrodestilação em escala industrial. O óleo essencial atendeu todas as especificações exigidas concernentes a seu controle de qualidade conforme análises realizadas pelo fornecedor.

O óleo essencial de *O. vulgare*, (Cotia, São Paulo, Brasil), sendo o procedimento de sua extração realizado em outubro de 2023 (lote nº 22323310BR, Val: 06/26) através do método de hidrodestilação em escala industrial. O óleo essencial atendeu todas as especificações exigidas concernentes a seu controle de qualidade conforme análises realizadas pelo fornecedor.

A cromatografia gasosa realizada pela empresa seguiu os parâmetros citados a seguir, para ambos os óleos. As composições dos óleos essenciais foram analisadas por cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massa (GC-MS)

(QP2010 Ultra, Shimadzu) equipado com uma coluna ZB5 (60 m length x 0,25mm inner diameter x 0,25 µm film thickness). As amostras foram diluídas em diclorometano a 5%. Além disso, 1 µL das amostras foram injetados a um split de 30:1. A temperatura do injetor foi de 2°C por minuto até atingir 260°C. O hélio foi usado como gás de arraste a uma vazão de 1,0 mL/min através da coluna.

4.2 Microrganismos

Foram utilizadas 2 cepas de *Staphylococcus aureus* correspondendo a uma cepa *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina 6538 e *Staphylococcus aureus* ATCC 29213 que se trata de um isolado clínico com a designação Wichita e é utilizado como cepa padrão de controle de qualidade em testes laboratoriais (Amarante *et al.*, 2019), cedidas pela Coleção de microrganismos interna ao Laboratório de Análises Microbiológicas (LAM/UFPE). As cepas e suas descrições estão demonstradas na Tabela 1.

Tabela 1: Cepas bacterianas utilizadas nos experimentos.

CEPAS BACTERIANAS	GRAM	ORIGEM
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	MRSA 6538
<i>Staphylococcus aureus</i>	+	ATCC 29213

Fonte: elaborado pelo autor (2023)

Legenda = +: Gram-positiva; ATCC: American Type Culture Collection; MRSA: *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina; LAM/UFPE: Universidade Federal de Pernambuco Departamento de Análises Microbiológicas

4.3 Reativação e crescimento das cepas

As cepas que estavam armazenadas a -20°C no glicerol, foram levadas à estufa a 35°C por +/- 4 horas. Em seguida foram transferidas para tubos de ensaio contendo Caldo Triptona de Soja e incubadas na estufa a 35°C por 24h. Após o tempo de incubação, e observado crescimento, as cepas foram semeadas em tubos inclinados contendo Ágar Triptona de Soja e armazenadas a 35°C por 24h. Em seguida, acondicionadas à temperatura ambiente. Para os testes de disco-difusão e microdiluição, foram realizados repiques overnight em placas de petri, de acordo com o método indicado pelo "Brcastr-eucast documento 11.0 de janeiro de 2023".

4.4 Padronização dos inóculos

Para preparação dos inóculos foram utilizadas alças estéreis para preparar a suspensão a partir de um crescimento overnight de um meio não seletivo. As colônias foram suspensas em solução salina e homogeneizadas até obter uma suspensão uniforme. O inóculo foi ajustado de modo a obter turbidez equivalente ao padrão 0,5 da escala de McFarland, adicionando salina ou mais bactérias. Para medir a turbidez foi utilizado o espectrofotômetro ajustado em 625 nanômetros. As amostras com absorbância entre 0.09 a 0.11 que equivale a escala 0,5 de McFarland, foram as escolhidas.

4.5 Determinação da atividade antimicrobiana pela técnica disco-difusão e poço

Para a análise qualitativa da atividade antimicrobiana dos óleos essenciais de coentro e orégano, realizada no Laboratório de Análises Microbiológicas (LAM/UFPE), foram utilizados dois tipos de teste de screening, a técnica de disco-difusão e poço. Foram utilizadas 12 placas contendo 22mL de Ágar Mueller Hinton. As placas foram semeadas com as cepas de *S. aureus* na escala de 0,5 McFarland, com o auxílio de um swab. Para o controle negativo, foram utilizadas 2 placas contendo apenas ágar Ágar Mueller Hinton. Para o controle positivo, 1 placa semeada com a cepa 6538 e 1 placa com a cepa 29213, e inserido no centro de cada placa, um disco de antibiótico de cefoxitina 30 µg. Para as placas contendo os óleos essenciais, todas foram semeadas com as cepas, e divididas ao meio, de forma que de um lado ficasse o poço e do outro o disco de papel. Foram utilizadas 2 placas para a cepa 6538 contendo o óleo essencial de coentro, 2 placas para a cepa 6538 contendo o óleo essencial de orégano, 2 placas para a cepa 29213 contendo o óleo essencial de coentro e 2 placas para a cepa 29213 contendo o óleo essencial de orégano. Nos poços foram adicionados 20 µl de cada óleo essencial e nos discos de papel também. As placas foram acondicionadas a 37°C por 24h, para posterior leitura. As regras para realização da técnica acima foram seguidas a partir do arquivo “Bracast-eucast documento 11.0 de janeiro de 2023”. A leitura das placas foi realizada de acordo com as normas Bracast-Eucast Versão 10.0 de janeiro 2023, onde as placas devem estar posicionadas

sob uma superfície preta, retiradas as tampas e observadas com uma luz de cima para baixo.

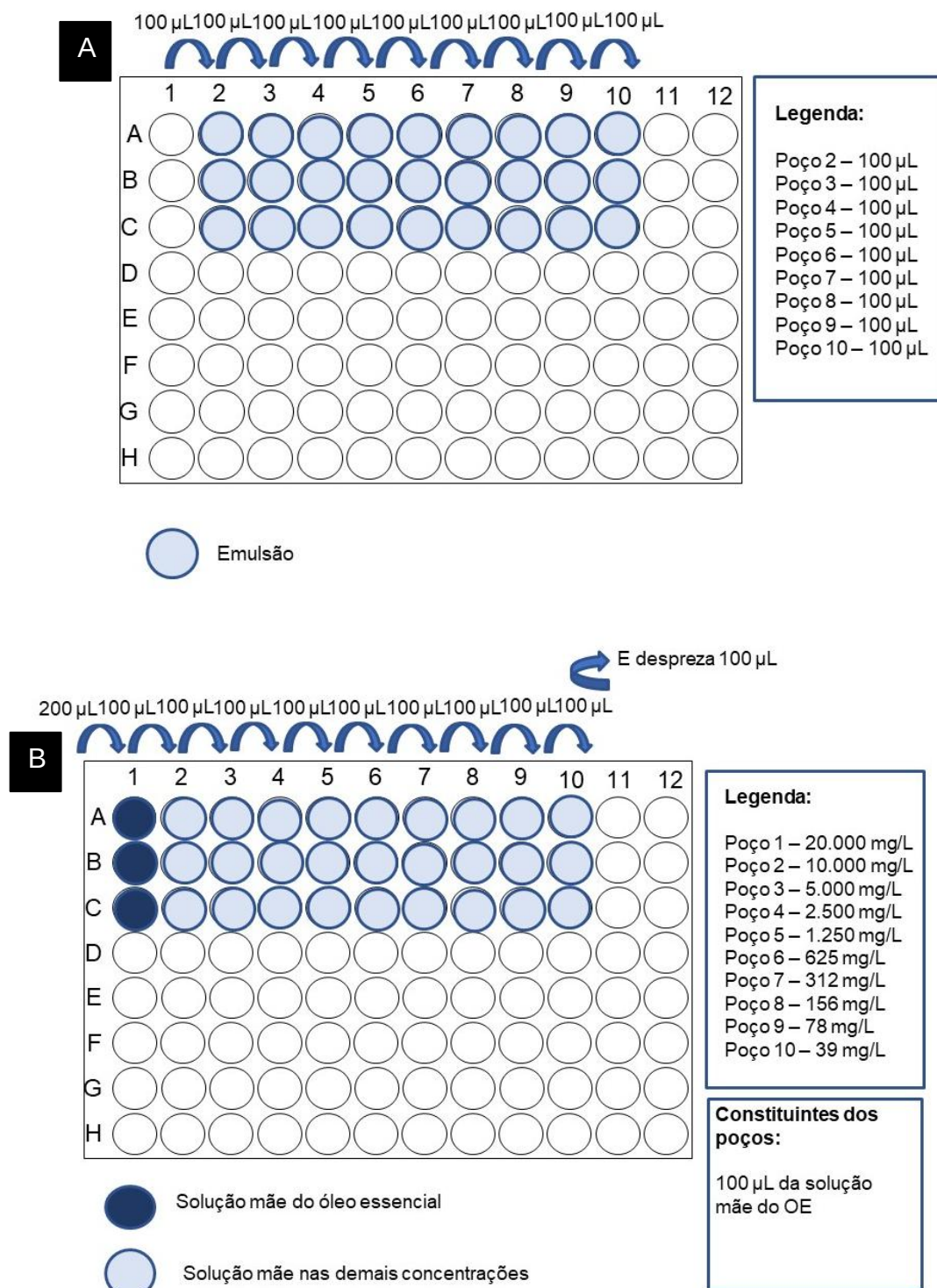
4.6 Preparação das emulsões para diluição dos óleos essenciais

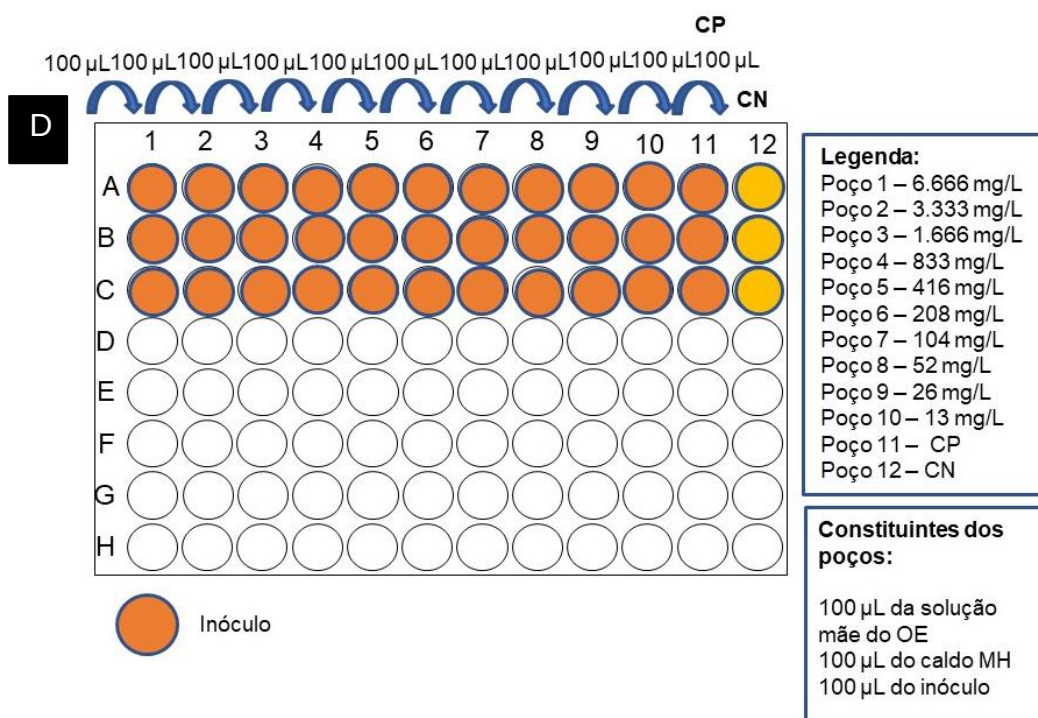
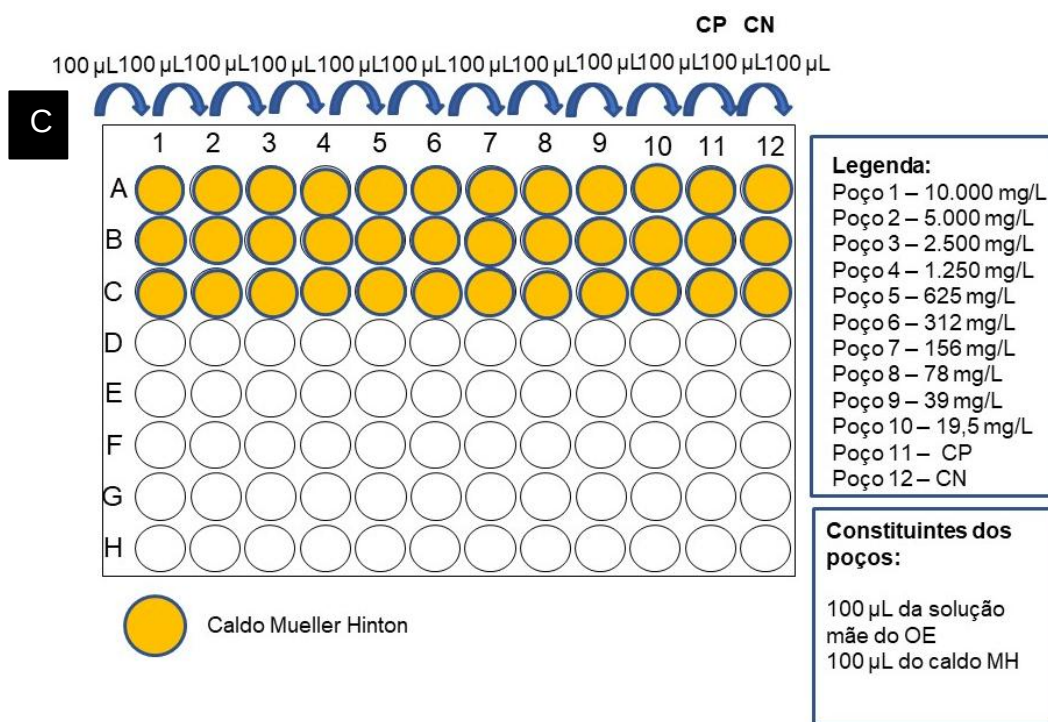
Para ser realizada a diluição dos óleos essenciais, para o teste de microdiluição, foi necessário a preparação de uma emulsão, visto que óleos essenciais são lipossolúveis. Desta forma, para o preparo da solução estoque foi adicionado em dois tubos de ensaio estéreis o equivalente a 200.000 µg de cada óleo essencial, 0,06 mL de Tween 80 como agente emulsificador e quantidade suficiente para 10 mL de água destilada e estéril. A mistura foi agitada por 5 minutos utilizando um aparelho do tipo vórtex, obtendo uma emulsão com concentração final de 20.000 mg/L. (Allegrini *et al.*, 1973)

4.7 Determinação da atividade antimicrobiana pela técnica de microdiluição

A determinação da Concentração Inibitória Mínima e Concentração Bactericida Mínima dos óleos essenciais foram realizadas pela técnica de microdiluição, utilizando placas contendo 96 cavidades com fundo em forma de fundo chato e em triplicata, segundo as diretrizes do Bracast-eucast contidas no arquivo “documento definitivo E.DEF. 9.4”, com adaptações devido ao fato de não existir um documento específico para óleos essenciais e bactérias. O procedimento foi realizado como está descrito nas imagens a seguir:

Figura 6. Esquema da microdiluição





Legenda: A - Distribuição da emulsão nos poços 2 a 10; B - Distribuição da solução mãe no poço 1 e sua diluição seriada nos demais poços; C - Distribuição do meio MH; D - Distribuição do inóculo.

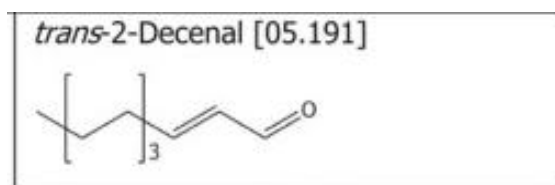
Logo em seguida as placas foram incubadas na estufa bacteriológica de crescimento a uma temperatura de 37°C por um período de 24 h. A leitura visual foi executada considerando como Concentração Inibitória Mínima a menor concentração de óleo capaz de inibir o crescimento bacteriano, e como Concentração Bactericida Mínima, a menor concentração de óleo capaz de eliminar 100% do crescimento bacteriano. A leitura das placas foi realizada 24 horas após a incubação. Porém, devido a cor e turbidez dos óleos essenciais, não foi possível ter certeza de que nos poços havia crescimento bacteriano ou ausência do mesmo. Dessa forma, todos os poços foram semeados para evitar erros. Ademais, foi realizado o retrocultivo de todos os poços em placa de petri para comparação com o controle positivo e posterior confirmação da CIM e CBM.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Elucidação e comparação do espectro dos óleos a partir da CG-EM

Para elucidação e comparação dos óleos foi utilizada a CG-EM disponibilizada pela empresa, (Anexos A e B). Para o óleo essencial de coentro foram reconhecidos nove compostos, sendo como majoritários o 2-trans-decenal (29.66%), Linalol (17,70%), 2-trans-decene-1-ol (15.61%), 2-trans-dodecenal (7.78%), N-decanal (5.97%), N-decanol (4.57%), 10-trans-tetradeceneol (3.81%), Cis-B-undecenal (1.64%) e Alpha-pinene (1.31%).

O trans-2-decenal é um aldeído de cadeia longa que as plantas produzem por meio da quebra enzimática de hemiacetais. Ele compartilha propriedades comuns com outros aldeídos C6, álcoois C6 e seus derivados acetilados (Lee *et al.*, 2007; Hirao *et al.*, 2012). Os compostos voláteis presentes nas folhas verdes são liberados alguns segundos após danos causados por corte, ruptura, ataques de herbívoros, patógenos e insetos ("Green leaf volatiles: hydroperoxide lyase pathway of oxylipin metabolism", 2006).

Figura 7. Molécula do trans-2-decenal

Fonte: (FEEDAP, 2019).

Esses compostos demonstram uma atividade antimicrobiana significativa contra uma variedade de fungos e cepas bacterianas (Kishimoto *et al.*, 2008; Nakamura; Hatanaka, 2002). No entanto, observou-se que a atividade bacteriostática desses compostos voláteis, especialmente aldeídos, é mais pronunciada em bactérias Gram-positivas do que em Gram-negativas (Nakamura; Hatanaka, 2002).

A efetividade antibacteriana dos aldeídos parece estar intimamente ligada à presença da ligação dupla α , β . Entre as bactérias Gram-positivas, *R. flavefaciens* mostrou ser a mais suscetível, sendo inibida pelo uso de concentrações de 250 $\mu\text{g/mL}$ de trans-2-decenal. Além disso, os aldeídos de cadeia mais longa T2N e T2D (trans-2-decenal) também demonstraram eficácia contra alguns microrganismos Gram-positivos. Interessantemente, o T2D foi identificado como o único composto que exibiu atividade antibacteriana contra *S. bovis* neste estudo (Demirtas *et al.*, 2019).

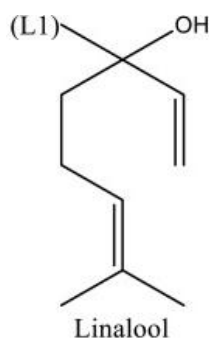
Linalol é reconhecido como uma das substâncias mais significativas na indústria farmacêutica e de cosméticos, sendo amplamente empregado como fixador de fragrâncias. Cerca de 70% dos compostos fabricados por essas indústrias contêm Linalol em sua composição, e os produtos e perfumes mais sofisticados optam por utilizar exclusivamente o Linalol natural (Rosa *et al.*, 2003).

Quando testado em dor neuropática, provocada pela ligadura do nervo periférico, o linalol demonstrou uma redução temporária na dor mecânica após ser administrado por sete dias consecutivos (Peana *et al.*, 2004). Além disso, com efeito anestésico local, ele inibiu neurônios do sistema nervoso central e sensorial, diminuindo a eficácia na transmissão do impulso nervoso e na liberação de acetilcolina. Isso sugere que o linalol atua nos canais dependentes de voltagem, como sódio, cálcio e potássio, na junção neuromuscular. Outros efeitos também foram atribuídos ao linalol, como atividade antileishmaniose (Camargo; De Vasconcelos,

2015) e propriedades antimicrobianas (Alviano *et al.*, 2005), o que sugere sua utilidade no combate aos micro-organismos causadores de infecções hospitalares.

Microrganismos orais analisados por Alviano *et al.* (2005), em amostras de saliva humana, mostram que o Linalol inibiu todos os microrganismos testados, *Candida albicans*, *Lactobacillus casei*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus sobrinus*, *Porphyromonas gingivalis* e suspensões de células de *Streptococcus mutans*, com perfil de inibição semelhante à droga padrão, a clorexidina. A exposição da placa de petri com culturas microbianas revelou que as áreas de crescimento e inibição de fungos e bactérias foram claramente distintas. A única região em que as células fúngicas foram incapazes de crescer foi na região do Linalol, sugerindo sua aplicação clínica no tratamento oral da candidíase (Alviano *et al.*, 2005). Linalol apresenta bons efeitos antimicrobianos, por um mecanismo que pode ser atribuído à desnaturação das proteínas ou desidratação sobre as células vegetativas. Foi possível ainda averiguar um efeito inibitório mais potente sobre as bactérias Gram positivas do que contra as Gram-negativas (Soković *et al.*, 2010).

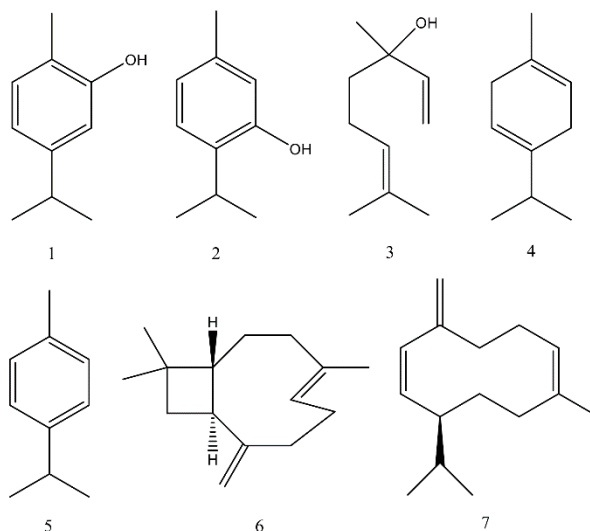
Figura 8. Estrutura química do linalol, componente do óleo essencial de coentro



Fonte: (SILVA, 2023).

No óleo essencial de orégano, foi identificado a presença de dez compostos, sendo o Carvacrol (69.99%), Linalol (5.70%), Gamma-terpinene (5.03%), Paracymene (3.97%), Beta-bisabolene (2.04%), Thymol (1.55%), Myrcene (1.44%), Alpha-terpinene (1.35%), Beta-caryophyllene (1.30%), Bomeol (1.19%).

Figura 9. Estrutura química dos principais componentes do óleo essencial de orégano



Estruturas químicas dos principais constituintes do óleo essencial de *Origanum vulgare*: (1) Carvacrol, (2) Timol, (3) Linalol, (4) γ -Terpineno, (5) p-Cimeno, (6) β -cariofileno, (7) Germacreno D.

Fonte: (LOMBREA, *et al.*, 2020)

O carvacrol é um composto fenólico monoterpênico prevalente em diversas plantas aromáticas, incluindo espécies pertencentes à família *Labiatae*, como *Satureja*, *Thymbra*, *Thymus*, *Origanum* e *Corydothymus*. Ele é comumente utilizado como agente aromatizante em alimentos (D'Antuono *et al.*, 2000; Kintzios 2002; De Vincenzi *et al.*, 2004; Sokmen *et al.*, 2004). A fonte orgânica mais abundante é o *Origanum*, no qual pode ser encontrado em concentrações de até 75% (D'Antuono *et al.*, 2000; De Vincenzi *et al.*, 2004; Kintzios, 2002; Sökmen *et al.*, 2004).

O grupo hidroxila presente no carvacrol desempenha uma função essencial na atividade antibacteriana deste composto fitoquímico. De fato, o carvacrol interage com os lipídios que compõem a bicamada da membrana citoplasmática bacteriana, devido à sua natureza hidrofóbica. Ele se posiciona entre as cadeias de ácidos graxos, promovendo a expansão e desestabilização da estrutura da membrana. Isso resulta no aumento da fluidez e permeabilidade da membrana para prótons e íons (Marchese *et al.*, 2018).

A perda do gradiente iônico resulta na morte das células bacterianas (Ciandrini *et al.*, 2014). Os ácidos graxos insaturados desempenham um papel

fundamental na resposta a diversos tipos de estresse, como variações de temperatura, estresse oxidativo, entre outros.

Wang *et al.* (2016) investigaram especificamente os efeitos do carvacrol nos ácidos graxos da membrana de células de *Staphylococcus aureus*. Os pesquisadores observaram que a proporção de ácidos graxos não ramificados em relação aos ácidos graxos de cadeia ramificada aumentou com o aumento da concentração de carvacrol. Além disso, Ben Arfa *et al.* (2006) demonstraram que, além da propriedade hidrofóbica que facilita a acumulação de compostos na membrana, a função hidroxila é essencial para o efeito antibacteriano do carvacrol.

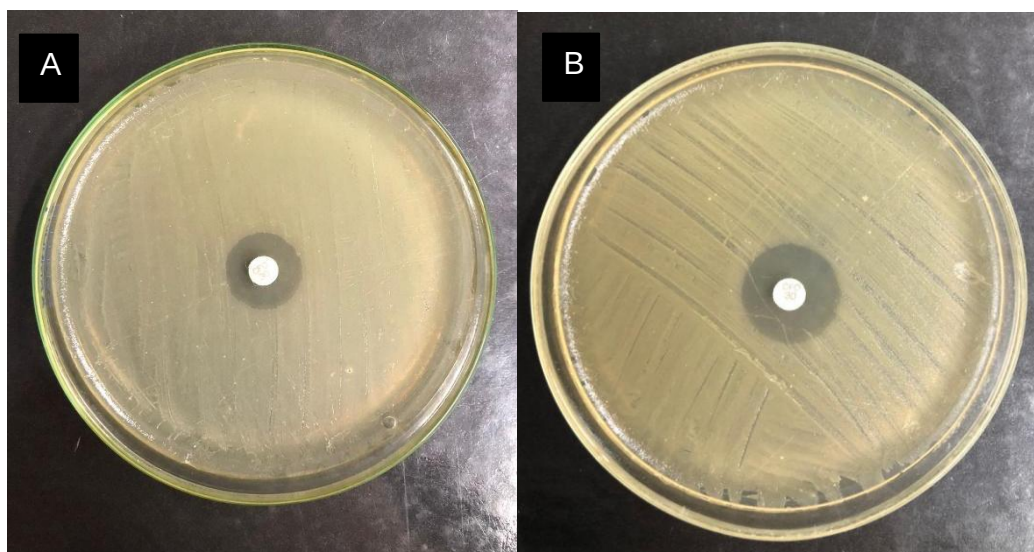
Nos últimos cinco anos, diversos estudos têm sido conduzidos para investigar a capacidade do carvacrol de inibir o crescimento de *Staphylococcus aureus*, incluindo cepas sensíveis (MSSA) e resistentes (MRSA) à metilicina, bem como Estafilococos Coagulase-Negativa (CoNS).

Ait-Ouazou *et al.*, (2011) realizaram uma avaliação da atividade do carvacrol e de outros constituintes do óleo essencial (p-cimeno, linalol (LIN), terpineol-4-ol e acetato de α -terpinila) contra *Staphylococcus aureus* ATCC 6538 utilizando um ensaio de difusão em disco. Neste estudo, o carvacrol demonstrou a melhor capacidade inibitória em comparação com os outros hidrocarbonetos e monoterpenos oxigenados, apresentando uma zona de inibição (IZ) de $59,5 \pm 3,3$ mm.

5.2 Atividade antimicrobiana a partir do teste de disco-difusão e poço

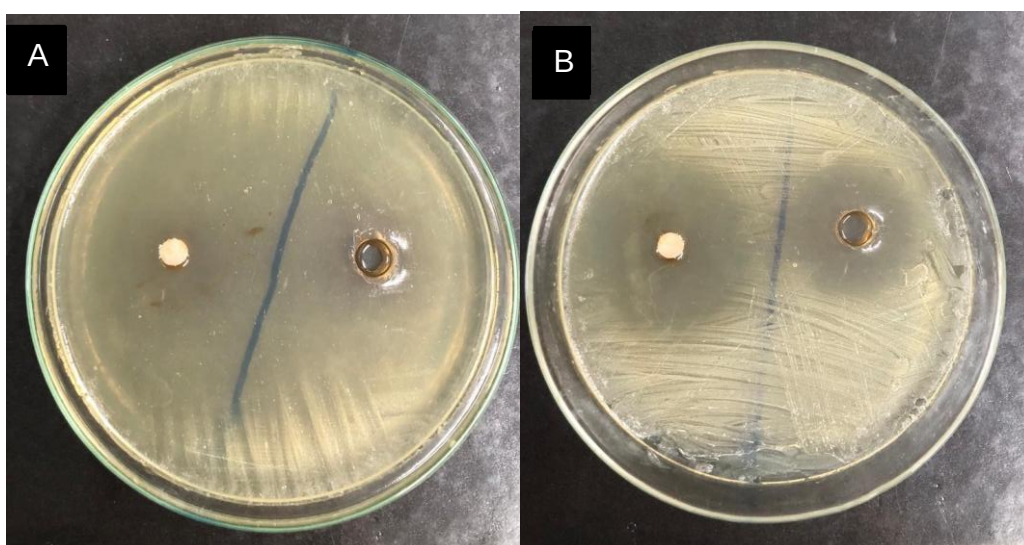
No controle positivo, sendo utilizada como antimicrobiano a cefoxitina 30 μ g, foi observado crescimento bacteriano de ambas as cepas e halo de 13mm para a cepa 29213 (Figura 11a) e halo de 16mm para a cepa 6538 (Figura 11b).

Figura 10. Teste da atividade antimicrobiana, segundo a técnica de disco-difusão - Controle positivo – Figura 11a – *S. aureus* 29213, halo de 13mm; Figura 11b – *S. aureus* 6538, halo de 16mm.



Nas placas contendo o óleo essencial de orégano na placa A da figura 12 não foi possível realizar a medição do halo (cepa 6538). A placa B da figura 12 mostrou um halo de 20mm no poço e halo de 30mm no papel disco (cepa 29213). Dessa forma podemos concluir que no teste de disco-difusão e poço o óleo essencial de orégano foi mais efetivo contra a cepa *S. aureus* MRSA 6538 do que a cepa *S. aureus* 29213.

Figura 11. Teste da atividade antimicrobiana segundo a técnica de disco-difusão e poço - Óleo essencial de orégano - Figura 12a – *S. aureus* 6538; Figura 12b – *S. aureus* 29213, halo de 20mm no poço e 30mm no papel disco.

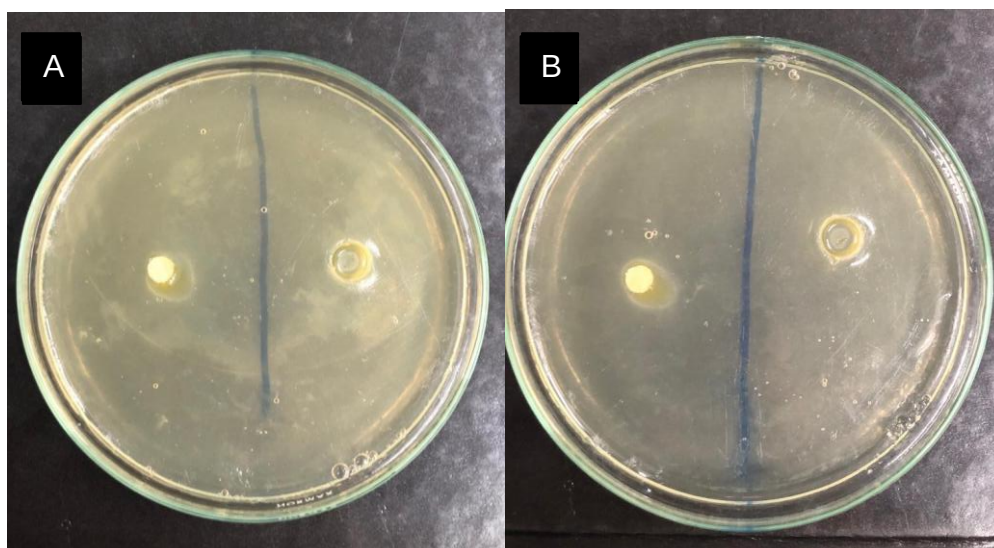


Nas placas contendo o óleo essencial de coentro os resultados foram ainda mais promissores. Na placa A da figura 13 não foi visualizado crescimento bacteriano

(cepa 6538), ou seja, o óleo essencial de coentro obteve uma eficácia tão elevada, que não foi possível o crescimento da cepa *S. aureus* MRSA 6538. O mesmo aconteceu na placa B da figura 13, também não houve crescimento bacteriano da cepa 29213.

Dessa forma, observamos que o óleo essencial de coentro foi mais potente do que o óleo essencial de orégano frente às cepas testadas, inclusive frente à cepa de *S. aureus* de fenótipo MRSA 6538.

Figura 12. Teste da atividade antimicrobiana segundo a técnica de disco-difusão e poço - Óleo essencial de coentro - Figura 13a – *S. aureus* 6538; Figura 13b – *S. aureus* 29213.



5.3 Concentração bactericida mínima e concentração inibitória mínima

Com base nos resultados apresentados na tabela 2, é possível observar que o óleo essencial de coentro teve a mesma eficácia na inibição das cepas de MRSA 6538 e *S. aureus* 29213, tendo como Concentração Inibitória Mínima 208 mg/L. No entanto o óleo essencial de orégano foi mais efetivo em sua Concentração Inibitória Mínima contra a cepa *S. aureus* 29213, apresentando uma concentração de 208 mg/L e de 416 mg/L para a cepa MRSA 6538.

Para a Concentração Bactericida Mínima, o óleo essencial de coentro, assim como na CIM, obteve a mesma eficácia contra as duas cepas testadas, a

concentração de 416 mg/L. Do mesmo modo da CIM, o óleo essencial de orégano apresentou uma CBM mais efetiva contra a cepa 29213, na concentração de 416 mg/L e 833 mg/L para a cepa MRSA 6538.

Tabela 2: Resultados dos testes de Concentração Inibitória mínima e Concentração Bactericida Mínima (CBM), dos óleos essenciais de coentro e orégano frente a cepas de *S. aureus* 6538 e 29213, expressos em mg/L.

Isolados	<i>Staphylococcus aureus</i> MRSA 6538	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213
	Óleo Essencial de Coentro	Óleo Essencial de Coentro
CIM	208 mg/L	208 mg/L
CBM	416 mg/L	416 mg/L
Faixa	39-20.000 mg/L	39-20.000 mg/L
	Óleo Essencial de Orégano	Óleo Essencial de Orégano
CIM	416 mg/L	208 mg/L
CBM	833 mg/L	416 mg/L
Faixa	39-20.000 mg/L	39-20.000 mg/L

Legenda: (CIM): Concentração Inibitória Mínima; (CBM): Concentração Bactericida Mínima; (mg/L): miligrama/litro; (MRSA): *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina

Fonte: dados da pesquisa (2023).

No estudo de Hao *et al.*, (2021) o óleo essencial de orégano (OEO) foi capaz de alterar a permeabilidade da membrana celular, causando danos irreversíveis à membrana; inibição do metabolismo respiratório; formação de quimeras com DNA, sendo o carvacrol o principal componente do OEO; e redução na produção da toxina Pantón-Valentine Leucocidina (PVL).

Na pesquisa realizada por Kryvtsova *et al.*, (2020), o estudo mostrou uma diminuição no processo de formação do biofilme sob a influência do OE. E influência do OE sobre o biofilme formado mostrando que o óleo causa degradação do biofilme em diferentes concentrações. O óleo essencial de orégano também mostrou propriedades antioxidantes elevadas.

Observa-se uma justificativa para a ação antimicrobiana do óleo essencial de coentro devido à sua natureza de compostos hidrofóbicos, que podem desempenhar sua função antimicrobiana desorganizando ou rompendo a membrana dos microrganismos. Além disso, há outras ações que envolvem a granulação citoplasmática intra e extracelular (Soković *et al.*, 2010). Assim, é possível que o óleo essencial de coentro e seus fitoconstituintes tenham atuado por meio desses mecanismos, pois foram capazes de exercer efeitos bactericidas e/ou bacteriostáticos sobre *S. aureus*, mesmo sem provocar alterações na cápsula.

Conforme mencionado por Camargo e Vasconcelos (2015), o Linalol demonstra eficácia antimicrobiana devido a um mecanismo que envolve a desnaturação de proteínas ou a desidratação das células vegetativas. Este efeito inibitório é mais pronunciado em bactérias Gram-positivas do que em Gram-negativas. Essas descobertas corroboram com os resultados deste estudo.

O óleo essencial de coentro e seus fitoconstituintes, como o Linalol, emergem como uma nova e promissora alternativa para pesquisadores que buscam identificar substâncias com potencial antibacteriano. Essa perspectiva instiga a realização de estudos mais aprofundados sobre os mecanismos de ação e toxicidade associados a essas substâncias (Camargo; De Vasconcelos, 2015).

O trans-2-decenal, um dos compostos do óleo essencial de coentro, é um aldeído de cadeia longa que as plantas produzem por meio da quebra enzimática de hemiacetais (Lee *et al.*, 2007; Hirao *et al.*, 2012). No entanto, observou-se que a atividade bacteriostática desses compostos voláteis, especialmente aldeídos, é mais pronunciada em bactérias Gram-positivas do que em Gram-negativas (Nakamura; Hatanaka, 2002). A efetividade antibacteriana dos aldeídos parece estar intimamente ligada à presença da ligação dupla α , β .

Com o intuito de buscar terapias alternativas, o estudo conduzido por Albuquerque *et al.* (2023) investigou a atividade antimicrobiana de 20 óleos essenciais contra cepas clínicas de *Staphylococcus aureus*. Dentre esses, foram selecionados cinco óleos com atividades notáveis, os quais foram avaliados quanto às suas concentrações inibitórias mínimas (CIM) em meio de cultura e leite, bem como sua citotoxicidade contra células mamárias bovinas (MAC-T), propriedades antiadesivas e interações com a cefoperazona. Os resultados revelaram que os óleos permaneceram ativos no leite, não apresentaram citotoxicidade e, em algumas concentrações, estimularam o crescimento das células MAC-T, sugerindo potencial terapêutico.

Ademais, concentrações subinibitórias de *Coriandrum sativum*, *Origanum vulgare*, *Syzygium Aromamicum* e *Thymus vulgaris* reduziram a formação de biofilme em pelo menos 80%. Diversas combinações de óleo e cefoperazona exibiram interação aditiva, sendo que *O. vulgare* e *C. sativum* demonstraram resultados particularmente promissores. Formulações foram desenvolvidas para serem empregadas como soluções profiláticas pós-dipping em ambiente de campo, contendo diferentes concentrações (1% ou 3%) dos óleos ativos, isoladamente ou em combinação, juntamente com 3% de glicerina, 1% de Tween 80 e água. Essas formulações demonstraram forte atividade antimicrobiana no leite e propriedades antiadesivas aprimoradas, especialmente quando dois óleos foram combinados na fórmula, indicando potenciais aplicações biotecnológicas e terapêuticas.

Guo *et al.* (2021a) descreveram as propriedades bioativas do linalol frente a bactéria *Shewanella putrefaciens* contaminante de alimentos, especialmente frutos do mar. Os autores realizaram testes moleculares, metabolômicos e avaliações estruturais a partir de fluorescência e comprovaram o mecanismo de ação deste composto, o qual causou danos de parede celular irreversíveis, com redução de potencial de membrana plasmática e extravasamento de conteúdo citoplasmático, além da inativação de enzimas vitais ao metabolismo da bactéria. Apesar dos autores não terem trabalhado com cepas de *Staphylococcus aureus*, tais constatações apoiam nossos resultados quanto à atividade bactericida exercida pelo óleo essencial de coentro. Ainda, de forma bastante promissora, os dados aqui reportados apontam para novas pesquisas com este produto, o qual foi capaz de reverter a resistência da cepa clínica *S. aureus* MRSA 6538.

Seguindo a mesma linha de pesquisa, Guo *et al.* (2021b), após testes realizados frente *Pseudomonas fluorescens*, bactéria Gram-negativa não fermentadora, revelaram que linalol teve forte ação bactericida a partir de mecanismos que atuaram via dano membranar, perturbações nos mecanismos de bioenergética bacteriana e funções celulares, demonstrando assim efetividade bactericida. Nestes trabalhos, este grupo de pesquisa reporta a finalidade de uso como conservantes industriais de alimentos, porém mais estudos devem ser estimulados para sugerir uso alternativo como antimicrobiano de aplicação clínica.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados obtidos neste estudo mostraram que o óleo essencial de coentro e orégano apresentaram atividade antimicrobiana, com concentrações inibitórias mínimas (CIM) e concentrações bactericidas mínimas (CBM) significativas contra diferentes cepas bacterianas, inclusive a cepa MRSA. Isso sugere que os óleos podem ser eficazes no combate a infecções bacterianas.

No entanto, é importante ressaltar que mais estudos são necessários para investigações adicionais sobre o mecanismo de ação antimicrobiana dos óleos, sua toxicidade e sua atividade em diferentes concentrações e contra outros microrganismos podem fornecer informações valiosas para seu desenvolvimento e aplicação.

Em resumo, os resultados deste estudo destacam o potencial antimicrobiano do óleo essencial de *Coriandrum sativum* e *Origanum vulgare*. O uso de ingredientes naturais com propriedades antimicrobianas pode oferecer uma alternativa promissora no tratamento de bactérias multirresistentes.

REFERÊNCIAS

- AHMAD-MANSOUR, Nour; LOUBET, Paul; POUGET, Cassandra; DUNYACH-REMY, Catherine; SOTTO, Albert; LAVIGNE, Jean-Philippe; MOLLE, Virginie. Staphylococcus aureus Toxins: an update on their pathogenic properties and potential treatments. **Toxins**, [S.L.], v. 13, n. 10, p. 677, 23 set. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins13100677>.
- AIT-OUAZZOU, Abdenour; CHERRAT, Lamia; ESPINA, Laura; LORÁN, Susana; ROTA, Carmen; PAGÁN, Rafael. The antimicrobial activity of hydrophobic essential oil constituents acting alone or in combined processes of food preservation. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, [S.L.], v. 12, n. 3, p. 320-329, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ifset.2011.04.004>.
- ALBUQUERQUE, Kamylla Rafaella Sena; PURGATO, Gislaine Aparecida; PÍCCOLO, Mayra Soares; RODRIGUES, Fábio Feres; PIZZIOLO, Virgínia Ramos; MUÑOZ, Gaspar Diaz; ROSSI, Ciro César; DIAZ, Marisa Alves Nogueira. Formulations of essential oils obtained from plants traditionally used as condiments or traditional medicine active against Staphylococcus aureus isolated from dairy cows with mastitis. **Letters In Applied Microbiology**, [S.L.], v. 76, n. 3, p. 34, 1 mar. 2023. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/lambio/ovad034>.
- ALLEGRI, J.; SIMEON, Bouchberg; MAILLOIS, H. "Emulsions d'huiles Essentielles Fabrication et Applications em Microbiologie," **Societe de Pharmacie de Montpellier**, Vol. 33, No. 1, 1973, pp. 73-86.
- ALVIANO, W. S.; MENDONÇA-FILHO, R. R.; ALVIANO, D. S.; BIZZO, H. R.; SOUTO-PADRÓN, T.; RODRIGUES, M. L.; BOLOGNESE, A. M.; ALVIANO, C. S.; SOUZA, M. M. G.. Antimicrobial activity of Croton cajucara Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral Microbiology And Immunology**, [S.L.], v. 20, n. 2, p. 101-105, 21 fev. 2005. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-302x.2004.00201.x>.
- AMARANTE, Jarbas F.; RIBEIRO, Márcia F.; COSTA, Mateus M.; MENEZES, Fredson G.; SILVA, Tania M.s.; AMARANTE, Talita A.B.; GRADELA, Adriana; MOURA, Liliane M.D.. Chemical composition and antimicrobial activity of two extract of propolis against isolates of Staphylococcus spp. and multiresistant bacterials. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, [S.L.], v. 39, n. 9, p. 734-743, set. 2019. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/1678-5150-pvb-6128>.
- ARFA, A. Ben; COMBES, S.; PREZIOSI-BELLOY, L.; GONTARD, N.; CHALIER, P.. Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure. **Letters In Applied Microbiology**, [S.L.], v. 43, n. 2, p. 149-154, ago. 2006. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1472-765x.2006.01938.x>.
- BAINS, Sandeep S.; DUBIN, Jeremy A.; HAMEED, Daniel; CHEN, Zhongming; MOORE, Mallory C.; SHRESTHA, Ashesh; NACE, James; DELANOIS, Ronald E.. Addition of vancomycin to cefazolin is often unnecessary for preoperative antibiotic prophylaxis during total joint arthroplasties. **Arthroplasty**, [S.L.], v. 6, n. 1, p. 1-10, 8 mar. 2024. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s42836-023-00222-2>.

BAKOS, Renato Marchiori; REINEHR, Clarissa; ESCOBAR, Gabriela Fortes; LEITE, Leandro Linhares. Dermoscopy of skin infestations and infections (entomodermoscopy) – Part I: dermatozoonoses and bacterial infections. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 96, n. 6, p. 735-745, nov. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.abd.2021.04.007>.

BORGES, Felipe Valadão; SILVA, Laura Vilela Buiatte; BARCELOS, Kássia Karoline; SOERGER, Mariana; MOREIRA, Taynara Carrijo; OLIVEIRA, Thiago Melanias Araújo de; PAIVA, Wanessa Flores de; BORELLI, Andressa Mendes; CYRÍACO, Moreno Coelho; REZENDE, Laís Celi Mendes. Infecção por superbactérias no centro cirúrgico e na Unidade de Terapia Intensiva: uma revisão integrativa. **Research, Society And Development**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-8, 1 jan. 2023. Research, Society and Development. <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v12i1.39453>.

BRUMFITT, William; HAMILTON-MILLER, Jeremy. Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 320, n. 18, p. 1188-1196, 4 maio 1989. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198905043201806>.

CAMARGO, Samuel Barbosa; VASCONCELOS, Darizy Flavia Silva Amorim de. Atividades biológicas de Linalol: conceitos atuais e possibilidades futuras deste monoterpeno. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, [S.L.], v. 13, n. 3, p. 381, 10 mar. 2015. Universidade Federal da Bahia. <http://dx.doi.org/10.9771/cmbio.v13i3.12949>.

CASADEVALL, Arturo. Antibody-Based Therapies for Emerging Infectious Diseases. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 2, n. 3, p. 200-208, set. 1996. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid0203.960306>.

CHAUDHRY, Nazia Masood Ahmed; TARIQ, Perween. Bactericidal activity of black pepper, bay leaf, aniseed and coriander against oral isolates. **Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 19, n. 3, p. 214–218, 1 jul. 2006.

CIANDRINI, Eleonora; CAMPANA, Raffaella; FEDERICI, Sara; MANTI, Anita; BATTISTELLI, Michela; FALCIERI, Elisabetta; PAPA, Stefano; BAFFONE, Wally. In vitro activity of Carvacrol against titanium-adherent oral biofilms and planktonic cultures. **Clinical Oral Investigations**, [S.L.], v. 18, n. 8, p. 2001-2013, 24 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00784-013-1179-9>.

CUI, Haiying; ZHANG, Chenghui; LI, Changzhu; LIN, Lin. Antibacterial mechanism of oregano essential oil. **Industrial Crops And Products**, [S.L.], v. 139, p. 1-9, nov. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111498>.

D'ANTUONO, L. Variability of Essential Oil Content and Composition of *Origanum vulgare* L. Populations from a North Mediterranean Area (Liguria Region, Northern Italy). **Annals Of Botany**, [S.L.], v. 86, n. 3, p. 471-478, set. 2000. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1006/anbo.2000.1205>.

DAUM, Robert S.. Skin and Soft-Tissue Infections Caused by Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 357, n. 4, p. 380-390, 26 jul. 2007. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmcp070747>.

DEMIRTAS, Ahi; OZTURK, Hakan; SUDAGIDAN, Mert; KEYVAN, Erhan; YAVUZ, Orhan; GULAY, Ozlem Yildiz; MUSA, Saad Ahmed Adam. Effects of commercial aldehydes from green leaf volatiles (green odour) on rumen microbial population and fermentation profile in an artificial rumen (Rusitec). **Anaerobe**, [S.L.], v. 55, p. 83-92, fev. 2019. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anaerobe.2018.11.001>.

DIEDERICHSEN, Axel. **Coriander**: *coriandrum sativum* L.. 3. ed. Roma: Ipk e Ipgri, 1996.

DIOSCÓRIDES, Pedânio. **Materia Medica**. Grécia, 1565.

DONG, Jing; QIU, Jiazhang; WANG, Jianfeng; LI, Hongen; DAI, Xiaohan; ZHANG, Yu; WANG, Xin; TAN, Wei; NIU, Xiaodi; DENG, Xuming. Apigenin alleviates the symptoms of *Staphylococcus aureus* pneumonia by inhibiting the production of alpha-hemolysin. **Fems Microbiology Letters**, [S.L.], v. 338, n. 2, p. 124-131, 28 nov. 2012. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/1574-6968.12040>.

DONG, Jing; QIU, Jiazhang; ZHANG, Yu; LU, Chongjian; DAI, Xiaohan; WANG, Jianfeng; LI, Hongen; WANG, Xin; TAN, Wei; LUO, Mingjing. Oroxylin A Inhibits Hemolysis via Hindering the Self-Assembly of α -Hemolysin Heptameric Transmembrane Pore. **Plos Computational Biology**, [S.L.], v. 9, n. 1, p. 1-12, 17 jan. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pcbi.1002869>.

ELSTON, Dirk M. Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Journal Of The American Academy Of Dermatology**, [S.L.], v. 56, n. 1, p. 1-16, jan. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.04.018>.

EMRAHI, Roya; MORSHEDLOO, Mohammad Reza; AHMADI, Hosein; JAVANMARD, Abdollah; MAGGI, Filippo. Intraspecific divergence in phytochemical characteristics and drought tolerance of two carvacrol-rich *Origanum vulgare* subspecies: subsp. *hirtum* and subsp. *gracile*. **Industrial Crops And Products**, [S.L.], v. 168, p. 1-11, set. 2021. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.indcrop.2021.113557>.

(FEEDAP), Efsa Panel On Additives And Products Or Substances Used In Animal Feed; BAMPIDIS, Vasileios; AZIMONTI, Giovanna; BASTOS, Maria de Lourdes; CHRISTENSEN, Henrik; KOUBA, Maryline; DURJAVA, Mojca Kos; LÓPEZ-ALONSO, Marta; PUENTE, Secundino López; MARCON, Francesca. Safety and efficacy of 26 compounds belonging to chemical group 3 (α,β -unsaturated straight-chain and branched-chain aliphatic primary alcohols, aldehydes, acids and esters) when used as flavourings for all animal species and categories. **Efsa Journal**, [S.L.], v. 17, n. 3, p. 1-16, mar. 2019. . <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2019.5654>.

FERNANDES, Antonio Tadeu; FERNANDES, Maria Olívia Vaz; RIBEIRO FILHO, Nelson. Infecção hospitalar e suas interfaces na área da saúde. **repositorio.usp.br**, 2000.

FONTANA, Rosane Teresinha. As infecções hospitalares e a evolução histórica das infecções. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [S.L.], v. 59, n. 5, p. 703-706, out. 2006. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0034-71672006000500021>.

FOSTER, T. J.. The remarkably multifunctional fibronectin binding proteins of *Staphylococcus aureus*. **European Journal Of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, [S.L.], v. 35, n. 12, p. 1923-1931, 7 set. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10096-016-2763-0>.

FOSTER, Timothy J.; GEOGHEGAN, Joan A.; GANESH, Vannakambadi K.; HÖÖK, Magnus. Adhesion, invasion and evasion: the many functions of the surface proteins of *staphylococcus aureus*. **Nature Reviews Microbiology**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 49-62, 16 dez. 2013. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nrmicro3161>.

FOURNOMITI, Maria; KIMBARIS, Athanasios; MANTZOURANI, Ioanna; PLESSAS, Stavros; THEODORIDOU, Irene; PAPAEMMANOUIL, Virginia; KAPSIOTIS, Ioannis; PANOPOULOU, Maria; STAVROPOULOU, Elisavet; BEZIRTZOGLU, Eugenia E.. Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), and thyme (*Thymus vulgaris*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae*. **Microbial Ecology In Health & Disease**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 1-7, 15 abr. 2015. Co-Action Publishing. <http://dx.doi.org/10.3402/mehd.v26.23289>.

FRAUNHOLZ, Martin; SINHA, Bhanu. Intracellular *staphylococcus aureus*: live-in and let die. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 2, n. 43, p. 1-10, abr. 2012. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2012.00043>.

FRIEDMAN, Mendel; RASOOLY, Reuven; DO, Paula M.; HENIKA, Philip R.. The Olive Compound 4-Hydroxytyrosol Inactivates *Staphylococcus aureus* Bacteria and Staphylococcal Enterotoxin A (SEA). **Journal Of Food Science**, [S.L.], v. 76, n. 8, p. 558-563, out. 2011. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1750-3841.2011.02365.x>.

GELATTI, Luciane Cristina; BONAMIGO, Renan Rangel; BECKER, Ana Paula; D'AZEVEDO, Pedro Alves. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 84, n. 5, p. 501-506, out. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962009000500009>.

GELATTI, Luciane Cristina; BONAMIGO, Renan Rangel; BECKER, Ana Paula; D'AZEVEDO, Pedro Alves. *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina: disseminação emergente na comunidade. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 84, n. 5, p. 501-506, out. 2009. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0365-05962009000500009>.

GORDON, Rachel J.; LOWY, Franklin D. Pathogenesis of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* Infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v.

46, n. 5, p. 350-359, jun. 2008. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1086/533591>.

GORDON, Richard. **A Assustadora História da Medicina**. Rio de Janeiro: Ediouro, 2002.

GORWITZ, Rachel J.; KRUSZON-MORAN, Deanna; MCALLISTER, Sigrid K.; MCQUILLAN, Geraldine; MCDUGAL, Linda K.; FOSHEIM, Gregory E.; JENSEN, Bette J.; KILLGORE, George; TENOVER, Fred C.; KUEHNERT, Matthew J.. Changes in the Prevalence of Nasal Colonization with *Staphylococcus aureus* in the United States, 2001–2004. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 197, n. 9, p. 1226-1234, maio 2008. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1086/533494>.

GRAY, Alison M.; FLATT, Peter R.. Insulin-releasing and insulin-like activity of the traditional anti-diabetic plant *Coriandrum sativum* (coriander). **British Journal Of Nutrition**, [S.L.], v. 81, n. 3, p. 203-209, mar. 1999. Cambridge University Press (CUP). <http://dx.doi.org/10.1017/s0007114599000392>.

GRUNDMEIER, Matthias; TUCHSCHERR, Lorena; BRÜCK, Michaela; VIEMANN, Dorothee; ROTH, Johannes; WILLSCHER, Edith; BECKER, Karsten; PETERS, Georg; LÖFFLER, Bettina. *Staphylococcal Strains Vary Greatly in Their Ability to Induce an Inflammatory Response in Endothelial Cells*. **The Journal Of Infectious Diseases**, [S.L.], v. 201, n. 6, p. 871-880, 15 mar. 2010. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/651023>.

GUO, Fengyu; CHEN, Qianping; LIANG, Qiong; ZHANG, Ming; CHEN, Wenxue; CHEN, Haiming; YUN, Yonghuan; ZHONG, Qiuping; CHEN, Weijun. (2021) Antimicrobial Activity and Proposed Action Mechanism of Linalool Against *Pseudomonas fluorescens*. **Front. Microbiol.** 12:562094. doi: 10.3389/fmicb.2021.562094

GUO, Fengyu; LIANG, Qiong; ZHANG, Ming; CHEN, Wenxue; CHEN, Haiming; YUN, Yonghuan; ZHONG, Qiuping; CHEN, Weijun. Antibacterial Activity and Mechanism of Linalool against *Shewanella putrefaciens*. **Molecules**, [S.L.], v. 26, n. 1, p. 245, 5 jan. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules26010245>.

HAO, Yuanpeng; LI, Jingyi; SHI, Lei. (2021) A Carvacrol-Rich Essential Oil Extracted From Oregano (*Origanum vulgare* “Hot & Spicy”) Exerts Potent Antibacterial Effects Against *Staphylococcus aureus*. **Front. Microbiol.** 12:741861. doi: 10.3389/fmicb.2021.741861

HASLINGER, Bettina; STRANGFELD, Katrin; PETERS, Georg; SCHULZE-OSTHOFF, Klaus; SINHA, Bhanu. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin induces apoptosis in peripheral blood mononuclear cells: role of endogenous tumour necrosis factor-alpha and the mitochondrial death pathway. **Cellular Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 729-741, out. 2003. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00317.x>.

HASLINGER, Bettina; STRANGFELD, Katrin; PETERS, Georg; SCHULZE-OSTHOFF, Klaus; SINHA, Bhanu. *Staphylococcus aureus* alpha-toxin induces

apoptosis in peripheral blood mononuclear cells: role of endogenous tumour necrosis factor- α and the mitochondrial death pathway. **Cellular Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 10, p. 729-741, out. 2003. Hindawi Limited. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1462-5822.2003.00317.x>.

HIRAO, Toshihiro; OKAZAWA, Atsushi; HARADA, Kazuo; KOBAYASHI, Akio; MURANAKA, Toshiya; HIRATA, Kazumasa. Green leaf volatiles enhance methyl jasmonate response in Arabidopsis. **Journal Of Bioscience And Bioengineering**, [S.L.], v. 114, n. 5, p. 540-545, nov. 2012. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbiosc.2012.06.010>.

IŞĐK, Esra Büşra; SERÇİNOĞLU, Onur. Unraveling the ligand specificity and promiscuity of the Staphylococcus aureus NorA efflux pump: a computational study. **Journal Of Biomolecular Structure And Dynamics**, [S.L.], p. 1-12, 18 mar. 2024. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1080/07391102.2024.2326670>.

JIANG, Lanxiang; LI, Hongen; WANG, Laiying; SONG, Zexin; SHI, Lei; LI, Wenhua; DENG, Xuming; WANG, Jianfeng. Isorhamnetin Attenuates Staphylococcus aureus-Induced Lung Cell Injury by Inhibiting Alpha-Hemolysin Expression. **Journal Of Microbiology And Biotechnology**, [S.L.], v. 26, n. 3, p. 596-602, 28 mar. 2016. Korean Society for Microbiology and Biotechnology. <http://dx.doi.org/10.4014/jmb.1507.07091>.

JIANG, Lanxiang; YI, Tian; SHEN, Ziyang; TENG, Zihao; WANG, Jianfeng. Aloe-emodin Attenuates Staphylococcus aureus Pathogenicity by Interfering With the Oligomerization of α -Toxin. **Frontiers In Cellular And Infection Microbiology**, [S.L.], v. 9, p. 1-9, 15 maio 2019. Frontiers Media SA. <http://dx.doi.org/10.3389/fcimb.2019.00157>.

KARGINOV, Vladimir A.; NESTOROVICH, Ekaterina M.; SCHMIDTMANN, Frank; ROBINSON, Tanisha M.; YOHANNES, Adiamseged; FAHMI, Nour Eddine; BEZRUKOV, Sergey M.; HECHT, Sidney M.. Inhibition of S. aureus α -hemolysin and B. anthracis lethal toxin by β -cyclodextrin derivatives. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, [S.L.], v. 15, n. 16, p. 5424-5431, ago. 2007. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmc.2007.05.058>.

KIM, Min-Kyung. Staphylococcus aureus Toxins: from their pathogenic roles to anti-virulence therapy using natural products. **Biotechnology And Bioprocess Engineering**, [S.L.], v. 24, n. 3, p. 424-435, jun. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12257-019-0059-9>.

KINTZIOS, Spiridon E.. **Oregano**: the genera origanum and lippia. London: Crc Press, 2002. 296 p.

KISHIMOTO, Kyutaro; MATSUI, Kenji; OZAWA, Rika; TAKABAYASHI, Junji. Direct fungicidal activities of C6-aldehydes are important constituents for defense responses in Arabidopsis against Botrytis cinerea. **Phytochemistry**, [S.L.], v. 69, n. 11, p. 2127-2132, ago. 2008. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.phytochem.2008.04.023>.

KRYVTSOVA, M. V.; FEDKIV, O. K.; HRYTSYNA, M. R.; SALAMON, I.. Anty-microbial, and anty-biofilm-forming properties of *Origanum vulgare* L. essential oils on *Staphylococcus aureus* and its antioxidant action. **Studia Biologica**, [S.L.], v. 14, n. 2, p. 27-38, 2020. Ivan Franko National University of Lviv. <http://dx.doi.org/10.30970/sbi.1402.621>.

LAABEL, Maisem; UHLEMANN, Anne-Catrin; LOWY, Franklin D.; AUSTIN, Eloise D.; YOKOYAMA, Maho; OUADI, Khadija; FEIL, Edward; THORPE, Harry A.; WILLIAMS, Barnabas; PERKINS, Mark. Evolutionary Trade-Offs Underlie the Multi-faceted Virulence of *Staphylococcus aureus*. **Plos Biology**, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 1-21, 2 set. 2015. Public Library of Science (PLOS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pbio.1002229>.

LACOMA, Alicia; LAABEL, Maisem; SÁNCHEZ-HERRERO, Jose Francisco; YOUNG, Bernadette; GODOY-TENA, Gerard; GOMES-FERNANDES, Meissiner; SUMOY, Lauro; PLANS, Oriol; ARMÉSTAR, Fernando; PRAT, Cristina. Genotypic and Phenotypic Characterization of *Staphylococcus aureus* Isolates from the Respiratory Tract in Mechanically-Ventilated Patients. **Toxins**, [S.L.], v. 13, n. 2, p. 122, 6 fev. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/toxins13020122>.

LEE, M.R.F.; HUWS, S.A.; SCOLLAN, N.D.; DEWHURST, R.J.. Effects of Fatty Acid Oxidation Products (Green Odor) on Rumen Bacterial Populations and Lipid Metabolism In Vitro. **Journal Of Dairy Science**, [S.L.], v. 90, n. 8, p. 3874-3882, ago. 2007. American Dairy Science Association. <http://dx.doi.org/10.3168/jds.2007-0191>.

LEMONICK, M. D. The killers all around. **TIME**, v. 144, n. 11, p. 34-41, set. 1994.

LEW, Daniel P; A WALDVOGEL, Francis. Osteomyelitis. **The Lancet**, [S.L.], v. 364, n. 9431, p. 369-379, jul. 2004. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16727-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16727-5).

LOMBREA, Adelina; ANTAL, Diana; ARDELEAN, Florina; AVRAM, Stefana; PAVEL, Ioana Zinuca; VLAIA, Lavinia; MUT, Ana-Maria; DIACONEASA, Zorita; DEHELEAN, Cristina Adriana; SOICA, Codruta. A Recent Insight Regarding the Phytochemistry and Bioactivity of *Origanum vulgare* L. Essential Oil. **International Journal Of Molecular Sciences**, [S.L.], v. 21, n. 24, p. 9653-9660, 17 dez. 2020. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21249653>.

LOWY, Franklin D.. *Staphylococcus aureus* Infections. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 339, n. 8, p. 520-532, 20 ago. 1998. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199808203390806>.

MAHLEYUDDIN, Nisa Najibah; MOSHAWIH, Said; MING, Long Chiau; ZULKIFLY, Hanis Hanum; KIFLI, Nurolaini; LOY, Mei Jun; SARKER, Md. Moklesur Rahman; AL-WORAFI, Yaser Mohammed; GOH, Bey Hing; THURASINGAM, Shobna. *Coriandrum sativum* L.: a review on ethnopharmacology, phytochemistry, and cardiovascular benefits. **Molecules**, [S.L.], v. 27, n. 1, p. 209-215, 30 dez. 2021. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules27010209>.

MARCHESE, Anna; ARCIOLA, Carla Renata; COPPO, Erika; BARBIERI, Ramona; BARRECA, Davide; CHEBAIBI, Salima; SOBARZO-SÁNCHEZ, Eduardo; NABAVI,

Seyed Fazel; NABAVI, Seyed Mohammad; DAGLIA, Maria. The natural plant compound carvacrol as an antimicrobial and anti-biofilm agent: mechanisms, synergies and bio-inspired anti-infective materials. **Biofouling**, [S.L.], v. 34, n. 6, p. 630-656, 3 jul. 2018. Informa UK Limited.
<http://dx.doi.org/10.1080/08927014.2018.1480756>.

MCCAIG, Linda; MCDONALD, L.; MANDAL, Sanjay; JERNIGAN, Daniel. Staphylococcus aureus-associated Skin and Soft Tissue Infections in Ambulatory Care. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 12, n. 11, p. 1715-1723, 2006. Centers for Disease Control and Prevention (CDC).
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1211.060190>.

MCDONALD, L. Clifford. Vancomycin-Resistant Enterococci Outside the Health-Care Setting: prevalence, sources, and public health implications. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 311-317, set. 1997. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid0303.970307>.

MILADI, Hanene; ZMANTAR, Tarek; CHAABOUNI, Yassine; FEDHILA, Kais; BAKHROUF, Amina; MAHDOUANI, Kacem; CHAIEB, Kamel. Antibacterial and efflux pump inhibitors of thymol and carvacrol against food-borne pathogens. **Microbial Pathogenesis**, [S.L.], v. 99, p. 95-100, out. 2016. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.micpath.2016.08.008>.

MILLER, L. G.; DIEP, B. A.. Colonization, Fomites, and Virulence: rethinking the pathogenesis of community-associated methicillin-resistant staphylococcus aureus infection. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 46, n. 5, p. 752-760, 1 mar. 2008. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1086/526773>.

MORAN, Gregory J.; KRISHNADASAN, Anusha; GORWITZ, Rachel J.; FOSHEIM, Gregory E.; MCDUGAL, Linda K.; CAREY, Roberta B.; TALAN, David A.. Methicillin-Resistant *S. aureus* Infections among Patients in the Emergency Department. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 355, n. 7, p. 666-674, 17 ago. 2006. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa055356>.

NABAVI, Seyed Fazel; BRAIDY, Nady; HABTEMARIAM, Solomon; ORHAN, Ilkay Erdogan; DAGLIA, Maria; MANAYI, Azadeh; GORTZI, Olga; NABAVI, Seyed Mohammad. Neuroprotective effects of chrysin: from chemistry to medicine. **Neurochemistry International**, [S.L.], v. 90, p. 224-231, nov. 2015. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuint.2015.09.006>.

NAKAMURA, Soichiro; HATANAKA, Akikazu. Green-Leaf-Derived C6-Aroma Compounds with Potent Antibacterial Action That Act on Both Gram-Negative and Gram-Positive Bacteria. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 50, n. 26, p. 7639-7644, 21 nov. 2002. American Chemical Society (ACS).
<http://dx.doi.org/10.1021/jf025808c>.

OGSTON, Alex. Micrococcus Poisoning. **Journal of anatomy and physiology**, v. 17, n. Pt 1, p. 24-58, 1882.

OGSTON, Alexander. Classics in infectious diseases. "On abscesses". **Reviews of Infectious Diseases**, v. 6, n. 1, p. 122-128, 1984.

OLIVÁN, Paula Marín; MONLEÓN, Susana Ferrando; BRETÓN-MARTÍNEZ, José Rafael; LUNA, Andrés Piolatti; MONLEÓN, Idoia Hernández; LATASA, Cristina Fuertes; ORTEGA, David Navarro; RODRÍGUEZ, Javier Colomina. Prevalence and risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in children. **Revista Española de Quimioterapia**, [S.L.], v. 37, n. 2, p. 170-175, 22 jan. 2024. Sociedad Espanola de Quimioterapia. <http://dx.doi.org/10.37201/req/113.2023>.

OTTO, Michael. *Staphylococcus aureus* toxins. **Current Opinion In Microbiology**, [S.L.], v. 17, p. 32-37, fev. 2014. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mib.2013.11.004>.

PELCZAR JUNIOR, Michael J.; CHAN, E.C.S; KRIEG, Noel R.. **Microbiologia: conceitos e aplicações**. 2. ed. São Paulo: Pearson Makron Books, 1996. 600 p.

PEREIRA, Milca Severino. **Infecção hospitalar: estrutura básica de vigilância e controle**. 1990. Tese (Doutorado) – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 1990. . Acesso em: 05 jun. 2024.

QIU, Jiazhang; WANG, Dacheng; ZHANG, Yu; DONG, Jing; WANG, Jianfeng; NIU, Xiaodi. Molecular Modeling Reveals the Novel Inhibition Mechanism and Binding Mode of Three Natural Compounds to *Staphylococcal* α -Hemolysin. **Plos One**, [S.L.], v. 8, n. 11, p. 1-11, 27 nov. 2013. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0080197>.

REZAEI, M; KARIMI, F; SHARIATIFAR, N; MOHAMMADPOURFARD, I; MALEKABAD, Es. Antimicrobial Activity of *Coriandrum sativum* Leaves and Seeds Essential Oil towards the Food-borne Pathogens. **West Indian Medical Journal**, [S.L.], v. 65, n. 1, p. 8-12, 11 jun. 2015. West Indian Medical Journal. <http://dx.doi.org/10.7727/wimj.2014.162>.

RIBEIRO, Apoená; DIAS, Cícero; SILVA-CARVALHO, Maria Cícera; BERQUÓ, Laura; FERREIRA, Fabienne Antunes; SANTOS, Raquel Neves Soares; FERREIRA-CARVALHO, Bernadete Teixeira; FIGUEIREDO, Agnes Marie. First Report of Infection with Community-Acquired Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in South America. **Journal Of Clinical Microbiology**, [S.L.], v. 43, n. 4, p. 1985-1988, abr. 2005. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/jcm.43.4.1985-1988.2005>.

RODRIGUES, Edwal Aparecido Campos; MENDONÇA, João Silva de; AMARANTE, Jorge Manoel Buchidid; ALVES FILHO, Mozart Bezerra; GRINGBAUM, Renato Satovschi; RICHTMANN, Rosana. **Infecções hospitalares: prevenção e controle**. 1997. Tese (Doutorado) - Curso de Medicina, Universidade de Campo Limpo, São Paulo, 1997.

ROSA, Maria do Socorro S.; MENDONÇA-FILHO, Ricardo R.; BIZZO, Humberto R.; RODRIGUES, Igor de Almeida; SOARES, Rosângela Maria A.; SOUTO-PADRÓN, Thais; ALVIANO, Celuta Sales; LOPES, Angela Hampshire C. S.. Antileishmanial Activity of a Linalool-Rich Essential Oil from *Croton cajucara*. **Antimicrobial Agents And Chemotherapy**, [S.L.], v. 47, n. 6, p. 1895-1901, jun. 2003. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.47.6.1895-1901.2003>.

RUBIN, Robert J.; HARRINGTON, Catherine A.; POON, Anna; DIETRICH, Kimberly; GREENE, Jeremy A.; MOIDUDDIN, Adil. The Economic Impact of Staphylococcus aureus Infection in New York City Hospitals. **Emerging Infectious Diseases**, [S.L.], v. 5, n. 1, p. 9-17, fev. 1999. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). <http://dx.doi.org/10.3201/eid0501.990102>.

SALAH, Randa; KARIMY, Mohamed; ABDELRAOUF, Aml; KOTB, Saber. Evaluation of the bactericidal effect of silver nanoparticles against Methicillin Resistant Staphylococcus aureus (MRSA) and Methicillin Sensitive Staphylococcus aureus (MSSA) strains isolated from mastitic milk of small ruminants and their surrounding environment in Aswan. **Journal Of Veterinary Medical Research**, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 143-151, 24 jan. 2021. Egypt's Presidential Specialized Council for Education and Scientific Research. <http://dx.doi.org/10.21608/jvmr.2021.55209.1027>.

SALEHI, Bahare; FOKOU, Patrick; SHARIFI-RAD, Mehdi; ZUCCA, Paolo; PEZZANI, Raffaele; MARTINS, Natália; SHARIFI-RAD, Javad. The Therapeutic Potential of Naringenin: a review of clinical trials. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 12, n. 1, p. 1-18, 10 jan. 2019. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/ph12010011>.

SANTOS, André Luis dos; SANTOS, Dilvani Oliveira; FREITAS, Cícero Carlos de; FERREIRA, Bruno Leal Alves; AFONSO, Ilídio F.; RODRIGUES, Carlos Rangel; CASTRO, Helena C.. Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, [S.L.], v. 43, n. 6, p. 413-423, dez. 2007. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1676-24442007000600005>.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto - Enfermagem**, [S.L.], v. 13, n. , p. 64-70, 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-07072004000500007>.

SANTOS, Neusa de Queiroz. Infecção hospitalar: uma reflexão histórico-crítica. Florianópolis: **Editora da UFSC**; 1997.

SANTOS, Neusa de Queiroz. **O USO INDISCRIMINADO DE ANTIBIÓTICOS E A ECOLOGIA DAS BACTÉRIAS - ANTIBIÓTICO - RESISTENTES ASSOCIADAS À PROBLEMÁTICA DA INFECÇÃO HOSPITALAR: CONHECIMENTO E PRÁTICA DE PROFISSIONAIS DE SAÚDE, À LUZ DA ÉTICA DA RESPONSABILIDADE DE HANS JONAS**. 2002. 312 f. Tese (Doutorado) - Curso de Enfermagem, Universidade Federal de Santa Catarina, Santa Catarina, 2002.

SHEAGREN, John N.. Staphylococcus aureus. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 310, n. 21, p. 1368-1373, 24 maio 1984. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejm198405243102107>.

SILVA, Pablo Rayff da; ANDRADE, Jéssica Cabral de; SOUSA, Natália Ferreira de; PORTELA, Anne Caroline Ribeiro; PIRES, Hugo Fernandes Oliveira; REMÍGIO, Maria Caroline Rodrigues Bezerra; ALVES, Danielle da Nóbrega; ANDRADE, Humberto Hugo Nunes de; DIAS, Arthur Lins; SALVADORI, Mirian Graciela da Silva Stiebbe. Computational Studies Applied to Linalool and Citronellal Derivatives Against Alzheimer's and Parkinson's Disorders: a review with experimental approach. **Current**

Neuropharmacology, [S.L.], v. 21, n. 4, p. 842-866, abr. 2023. Bentham Science Publishers Ltd.. <http://dx.doi.org/10.2174/1570159x21666230221123059>.

SÖKMEN, Münevver; SERKEDJIEVA, Julia; DAFERERA, Dimitra; GULLUCE, Medine; POLISSIOU, Moschos; TEPE, Bektas; AKPULAT, H. Askin; SAHIN, Fikretin; SOKMEN, Atalay. In Vitro Antioxidant, Antimicrobial, and Antiviral Activities of the Essential Oil and Various Extracts from Herbal Parts and Callus Cultures of *Origanum acutidens*. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 52, n. 11, p. 3309-3312, 30 abr. 2004. American Chemical Society (ACS). <http://dx.doi.org/10.1021/jf049859g>.

SOKOVIĆ, Marina; GLAMOČLIJA, Jasmina; MARIN, Petar D.; BRKIĆ, Dejan; VAN GRIENSVEN, Leo J. L. D.. Antibacterial Effects of the Essential Oils of Commonly Consumed Medicinal Herbs Using an In Vitro Model. **Molecules**, [S.L.], v. 15, n. 11, p. 7532-7546, 27 out. 2010. MDPI AG. <http://dx.doi.org/10.3390/molecules15117532>.

TANG, Feng; LI, Wen-Hua; ZHOU, Xuan; LIU, Yong-Hua; LI, Zhe; TANG, Yu-Shun; KOU, Xu; WANG, Shu-De; BAO, Min; QU, Lian-Da. Puerarin Protects Against *Staphylococcus aureus*-Induced Injury of Human Alveolar Epithelial A549 Cells via Downregulating Alpha-Hemolysin Secretion. **Microbial Drug Resistance**, [S.L.], v. 20, n. 4, p. 357-363, ago. 2014. Mary Ann Liebert Inc. <http://dx.doi.org/10.1089/mdr.2013.0104>.

TONG, Steven Y. C.; DAVIS, Joshua S.; EICHENBERGER, Emily; HOLLAND, Thomas L.; FOWLER, Vance G.. *Staphylococcus aureus* Infections: epidemiology, pathophysiology, clinical manifestations, and management. **Clinical Microbiology Reviews**, [S.L.], v. 28, n. 3, p. 603-661, jul. 2015. American Society for Microbiology. <http://dx.doi.org/10.1128/cmr.00134-14>.

TUCHSCHERR, Lorena; BISCHOFF, Markus; LATTAR, Santiago M.; LLANA, Mariangeles Noto; PFÖRTNER, Henrike; NIEMANN, Silke; GERACI, Jennifer; VYVER, Hélène van de; FRAUNHOLZ, Martin J.; CHEUNG, Ambrose L.. Sigma Factor SigB Is Crucial to Mediate *Staphylococcus aureus* Adaptation during Chronic Infections. **Plos Pathogens**, [S.L.], v. 11, n. 4, p. 1-26, 29 abr. 2015. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.ppat.1004870>.

TUCHSCHERR, Lorena; LÖFFLER, Bettina. *Staphylococcus aureus* dynamically adapts global regulators and virulence factor expression in the course from acute to chronic infection. **Current Genetics**, [S.L.], v. 62, n. 1, p. 15-17, 30 jun. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00294-015-0503-0>.

TUCHSCHERR, Lorena; LÖFFLER, Bettina; BUZZOLA, Fernanda R; SORDELLI, Daniel O. *Staphylococcus Aureus* Adaptation To The Host And Persistence: role of loss of capsular polysaccharide expression. **Future Microbiology**, [S.L.], v. 5, n. 12, p. 1823-1832, dez. 2010. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.2217/fmb.10.147>.

TUCHSCHERR, Lorena; LÖFFLER, Bettina; PROCTOR, Richard A.. Persistence of *Staphylococcus aureus*: multiple metabolic pathways impact the expression of virulence factors in small-colony variants (scvs). **Frontiers In Microbiology**, [S.L.], v.

11, n. 1, p. 1-10, 21 maio 2020. *Frontiers Media SA*.
<http://dx.doi.org/10.3389/fmicb.2020.01028>.

TUCHSCHERR, Lorena; MEDINA, Eva; HUSSAIN, Muzaffar; VÖLKER, Wolfgang; HEITMANN, Vanessa; NIEMANN, Silke; HOLZINGER, Dirk; ROTH, Johannes; PROCTOR, Richard A.; BECKER, Karsten. *Staphylococcus aureus* phenotype switching: an effective bacterial strategy to escape host immune response and establish a chronic infection. **Embo Molecular Medicine**, [S.L.], v. 3, n. 3, p. 129-141, 26 jan. 2011. Springer Science and Business Media LLC.
<http://dx.doi.org/10.1002/emmm.201000115>.

VINCENZI, M. de; STAMMATI, A.; VINCENZI, A. de; SILANO, M.. Constituents of aromatic plants: carvacrol. **Fitoterapia**, [S.L.], v. 75, n. 7-8, p. 801-804, dez. 2004. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2004.05.002>.

VON EIFF, Christof; BECKER, Karsten; MACHKA, Konstanze; STAMMER, Holger; PETERS, Georg. Nasal Carriage as a Source of *Staphylococcus aureus* Bacteremia. **New England Journal Of Medicine**, [S.L.], v. 344, n. 1, p. 11-16, 4 jan. 2001. Massachusetts Medical Society.
<http://dx.doi.org/10.1056/nejm200101043440102>.

WANG, J.; QIU, J.; DONG, J.; LI, H.; LUO, M.; DAI, X.; ZHANG, Y.; LENG, B.; NIU, X.; ZHAO, S.. Chrysin protects mice from *Staphylococcus aureus* pneumonia. **Journal Of Applied Microbiology**, [S.L.], v. 111, n. 6, p. 1551-1558, 31 out. 2011. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2672.2011.05170.x>.

WANG, J.; ZHOU, X.; LIU, S.; LI, G.; SHI, L.; DONG, J.; LI, W.; DENG, X.; NIU, X.. Morin hydrate attenuates *Staphylococcus aureus* virulence by inhibiting the self-assembly of α -hemolysin. **Journal Of Applied Microbiology**, [S.L.], v. 118, n. 3, p. 753-763, 26 jan. 2015. Oxford University Press (OUP).
<http://dx.doi.org/10.1111/jam.12743>.

WANG, Lang-Hong; WANG, Man-Sheng; ZENG, Xin-An; ZHANG, Zhi-Hong; GONG, De-Ming; HUANG, Yan-Bo. Membrane Destruction and DNA Binding of *Staphylococcus aureus* Cells Induced by Carvacrol and Its Combined Effect with a Pulsed Electric Field. **Journal Of Agricultural And Food Chemistry**, [S.L.], v. 64, n. 32, p. 6355-6363, 8 ago. 2016. American Chemical Society (ACS).
<http://dx.doi.org/10.1021/acs.jafc.6b02507>.

WANG, Rong; BRAUGHTON, Kevin R; KRETSCHMER, Dorothee; BACH, Thanh-Huy L; QUECK, Shu y; LI, Min; KENNEDY, Adam D; DORWARD, David W; KLEBANOFF, Seymour J; PESCHEL, Andreas. Identification of novel cytolytic peptides as key virulence determinants for community-associated MRSA. **Nature Medicine**, [S.L.], v. 13, n. 12, p. 1510-1514, 11 nov. 2007. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/nm1656>.

ZHANG, Yu; WANG, Jian-Feng; DONG, Jing; WEI, Jing-Yuan; WANG, Ya-Nan; DAI, Xiao-Han; WANG, Xin; LUO, Ming-Jing; TAN, Wei; DENG, Xu-Ming. Inhibition of α -toxin production by subinhibitory concentrations of naringenin controls

Staphylococcus aureus pneumonia. **Fitoterapia**, [S.L.], v. 86, p. 92-99, abr. 2013. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.fitote.2013.02.001>.

ZHOU, Yan-Xi; ZHANG, Hong; PENG, Cheng. Puerarin: a review of pharmacological effects. **Phytotherapy Research**, [S.L.], v. 28, n. 7, p. 961-975, 13 dez. 2013. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1002/ptr.5083>.

ANEXO A – Perfil analítico do óleo essencial de *Coriandrum sativum*

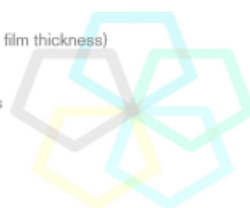


Aromatic Plant Research Center

We provide uncompromising
quality control for your products.

Customer : doTERRA International
Lot Number : 3212380
Date Filled : 06/24/2021

Column : ZB5 (60 m length × 0.25 mm inner diameter × 0.25 µm film thickness)
Instrument : Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra
Carrier gas : Helium 80 psi
Temperature ramp : 2 degrees celsius per minute up to 260-degrees celsius
Split ratio : 30:1
Sample preparation : 5%w/v solution with Dichloromethane.



Comments:

The analysis of this Cilantro lot revealed no contaminants or adulteration.
The sample meets the expected chemical profile for authentic essential oils of *Coriandrum sativum*.

Analysed by : Ambika Poudel
Reviewed by : Dr. Prabodh Satyal



© Copyright 2021 Aromatic Plant Research Center. All rights reserved. Any publishing, copying, use, dissemination, or distribution of this report, including online, without the express written permission of Aromatic Plant Research Center is strictly prohibited.

Aromatic Plant Research Center
230 N 1200 E STE 100
Lehi, UT 84043
www.aromaticplant.org



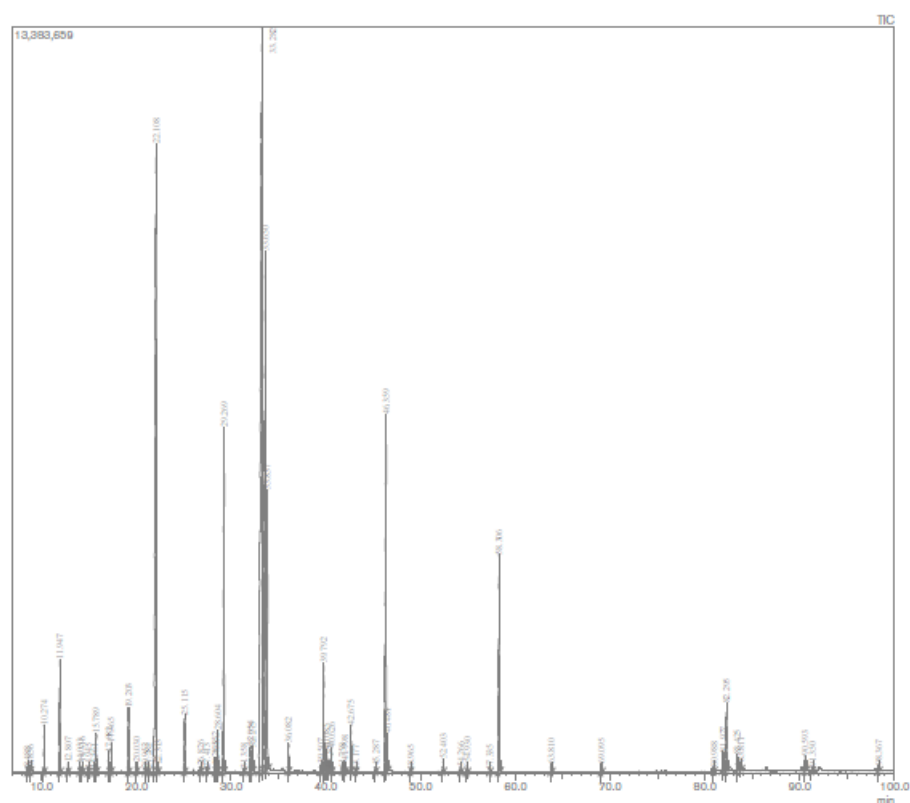
Cilantro Essential Oil

Customer : doTERRA International

Lot Number : 3212380

Date Filled : 06/24/2021

Chromatogram



Aromatic Plant Research Center
230 N 1200 E STE 100
Lehi, UT 84043
www.aromaticplant.org



Peak Report

Peak#	R.Time	Name	Area%
1	9.488	3-cis-Hexenol	0.07
2	9.856	2-trans-Hexenol	0.06
3	10.274	n-Nonane	0.52
4	11.947	alpha-Pinene	1.31
5	12.807	Camphene	0.10
6	14.033	Sabinene	0.10
7	14.316	beta-Pinene	0.11
8	14.945	Myrcene	0.05
9	15.561	n-Decane	0.03
10	15.789	n-Octanal	0.48
11	17.082	para-Cymene	0.26
12	17.265	Limonene	0.36
13	19.203	gamma-Terpinene	0.84
14	20.030	n-Octanol	0.16
15	20.952	Terpinolene	0.05
16	21.282	Fenchone	0.05
17	22.108	Linalool	17.70
18	22.313	n-Nonanal	0.09
19	25.115	Camphor	0.78
20	26.826	Borneol	0.09
21	27.413	Terpinen-4-ol	0.06
22	28.332	4-cis-Decenal	0.20
23	28.438	alpha-Terpineol	0.09
24	28.604	4-trans-Decenal	0.61
25	29.269	n-Decanal	5.87
26	31.358	Neral	0.04
27	32.054	2-cis-Decenal	0.40
28	32.275	Geraniol	0.45
29	33.282	2-trans-Decenal	29.66
30	33.650	2-trans-Decene-1-ol	15.61
31	33.837	n-Decanol	4.57
32	36.082	Undecanal	0.40
33	39.507	Cilantro Sesquiterpenoid 1	0.11
34	39.792	cis-8-Undecenal	1.64
35	40.085	2-trans-Undecenal	0.32
36	40.370	n-Undecanol	0.06
37	40.626	Geranyl acetate	0.34
38	41.758	Tetradecene	0.04
39	41.998	4-trans-Dodecenal	0.16
40	42.675	Dodecanal	0.66
41	43.177	beta-Caryophyllene	0.04
42	45.287	2-cis-Dodecenal	0.09
43	46.359	2-trans-Dodecenal	7.78
44	46.481	2-trans-Dodecen-1-ol	0.59
45	48.965	Tridecanal	0.03
46	52.403	2-trans-Tridecen-1-ol	0.19
47	54.286	1-Hexadecene	0.08
48	54.390	Tetradecanal	0.16
49	57.335	2-trans-Tetradecenal	0.04
50	58.306	10-trans-Tetradeceneol	3.81
51	63.810	n-Pentadecanol	0.14
52	69.095	2-trans-Heptadecenal	0.15
53	80.988	Cilantro Sesquiterpenoid 2	0.07
54	81.927	Cilantro Sesquiterpenoid 3	0.26
55	82.295	Cilantro Sesquiterpenoid 4	1.15
56	83.425	Cilantro Sesquiterpenoid 5	0.25
57	83.811	Isopropyl linoleate	0.11
58	90.593	Cilantro Sesquiterpenoid 6	0.29
59	91.350	Octyl myristate	0.08
60	98.367	Cilantro Sesquiterpenoid 7	0.11
			100.00



© Copyright 2021 Aromatic Plant Research Center. All rights reserved. Any publishing, copying, use, dissemination, or distribution of this report, including online, without the express written permission of Aromatic Plant Research Center is strictly prohibited.

ANEXO B - Perfil analítico do óleo essencial de *Origanum vulgare*

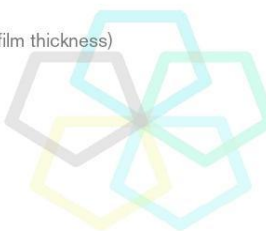


Aromatic Plant Research Center

We provide uncompromising
quality control for your products.

Customer : doTERRA International
Lot Number : 22323310
Date Filled : 08/21/2023

Column : ZB5 (60 m length × 0.25 mm inner diameter × 0.25 µm film thickness)
Instrument : Shimadzu GCMS-QP2010 Ultra
Carrier gas : Helium 80 psi
Temperature ramp : 2 degrees celsius per minute up to 260-degrees celsius
Split ratio : 30:1
Sample preparation : 5%w/v solution with Dichloromethane.



Comments:

The analysis of this Oregano lot revealed no contaminants or adulteration.
The sample meets the expected chemical profile for authentic essential oils of *Origanum vulgare*.

Analysied by : Ambika Poudel
Reviewed by : Dr. Prabodh Satyal



© Copyright 2023 Aromatic Plant Research Center. All rights reserved. Any publishing, copying, use, dissemination, or distribution of this report, including online, without the express written permission of Aromatic Plant Research Center is strictly prohibited.

Aromatic Plant Research Center
230 N 1200 E STE 100
Lehi, UT 84043
www.aromaticplant.org



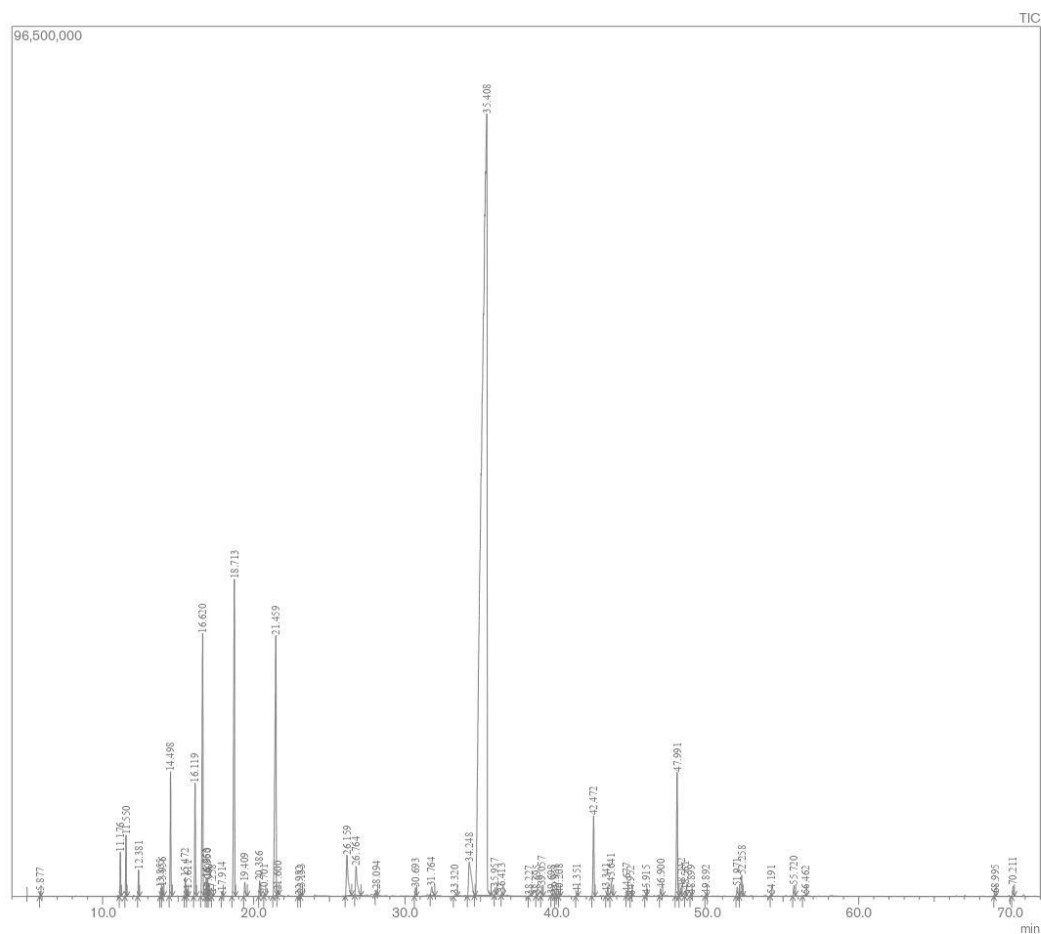
Oregano Essential Oil

Customer : doTERRA International

Lot Number : 22323310

Date Filled : 08/21/2023

Chromatogram



© Copyright 2023 Aromatic Plant Research Center. All rights reserved. Any publishing, copying, use, dissemination, or distribution of this report, including online, without the express written permission of Aromatic Plant Research Center is strictly prohibited.

Aromatic Plant Research Center
230 N 1200 E STE 100
Lehi, UT 84043
www.aromaticplant.org



Peak Report

Peak#	R.Time	Name	Area%
1	5.877	Methyl alpha-methyl butyrate	0.04
2	11.176	alpha-Thujene	0.44
3	11.550	alpha-Pinene	0.62
4	12.381	Camphene	0.28
5	13.855	beta-Pinene	0.09
6	13.956	1-Octen-3-ol	0.11
7	14.498	Myrcene	1.44
8	15.472	alpha-Phellandrene	0.22
9	15.611	delta-3-Carene	0.08
10	16.119	alpha-Terpinene	1.35
11	16.620	para-Cymene	3.97
12	16.863	Limonene	0.21
13	16.950	beta-Phellandrene	0.21
14	17.000	1,8-Cineole	0.03
15	17.258	cis-beta-Ocimene	0.03
16	17.914	trans-beta-Ocimene	0.06
17	18.713	gamma-Terpinene	5.03
18	19.409	cis-Sabinene hydrate	0.23
19	20.386	Terpinolene	0.18
20	20.701	para-Cymenene	0.03
21	21.459	Linalool	5.70
22	21.600	Hotrienol	0.08
23	22.982	cis-para-Menth-2-en-1-ol	0.03
24	23.133	alpha-Campholenal	0.03
25	26.159	Borneol	1.19
26	26.764	Terpinen-4-ol	0.83
27	28.094	alpha-Terpineol	0.07
28	30.693	Carvacrol methyl ether	0.12
29	31.764	Carvone	0.22
30	33.320	Carvenone	0.05
31	34.248	Thymol	1.55
32	35.408	Carvacrol	69.99
33	35.957	Methyl non-8-enoate	0.10
34	36.413	tert-Butyl-para-benzoquinone	0.04
35	38.227	Eugenol	0.02
36	38.695	Neryl acetate	0.02
37	39.057	Carvacrol acetate	0.15
38	39.698	alpha-Copaene	0.02
39	39.951	Geranyl acetate	0.04
40	40.208	beta-Bourbonene	0.03
41	41.351	Methyl eugenol	0.05
42	42.472	beta-Caryophyllene	1.30
43	43.341	trans-alpha-Bergamotene	0.05
44	43.641	Aromadendrene	0.23
45	44.677	alpha-Humulene	0.05
46	44.952	allo-Aromadendrene	0.02
47	45.915	trans-Cadina-1(6),4-diene	0.02
48	46.900	Viridiflorene	0.12
49	47.991	beta-Bisabolene	2.04
50	48.242	gamma-Cadinene	0.14
51	48.561	delta-Cadinene	0.07
52	48.899	beta-Sesquiphellandrene	0.02
53	49.892	trans-alpha-Bisabolene	0.03
54	51.971	Spathulenol	0.16
55	52.258	Caryophyllene oxide	0.33
56	54.191	1,10-Di-epi-cubenol	0.02
57	55.720	epi-alpha-Cadinol	0.17
58	56.462	alpha-Cadinol	0.03
59	68.995	Oregano sesquiterpenoid 1	0.03
60	70.211	Oregano sesquiterpenoid 2	0.16
			100.00



© Copyright 2023 Aromatic Plant Research Center. All rights reserved. Any publishing, copying, use, dissemination, or distribution of this report, including online, without the express written permission of Aromatic Plant Research Center is strictly prohibited.