UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

VITORIA RUANA SALES SANTOS

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia alba* MILL. ASSOCIADO À LUZES DE LED

Juazeiro do Norte – CE
2018

VITORIA RUANA SALES SANTOS

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia alba* MILL. ASSOCIADO À LUZES DE LED

Artigo científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Rakel Olinda Macedo da Silva

Juazeiro do Norte – CE
2018

VITORIA RUANA SALES SANTOS

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia alba* MILL. ASSOCIADO À LUZES DE LED

Artigo científico apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio, em cumprimento às exigências para a obtenção do grau de bacharel em Biomedicina.

Orientador: Esp. Rakel Olinda Macedo da Silva

Data de aprovação: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

_____

Prof(a): Esp. Rakel Olinda Macedo da Silva
Orientador

_____

Prof(a):M.ª Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Examinador 1

_____

Prof(a): Esp. Lívia Maria Garcia Leandro
Examinador 2

AGRADECIMENTOS

A Deus pela oportunidade de concretizar meu sonho e principalmente por permanecer me sustentando todas as vezes que eu pensei que não conseguiria e me cuidado nos mínimos detalhes.

À minha família por toda paciência e apoio que me deram principalmente nos momentos abdicados em prol da minha jornada acadêmica, em especial a minha mãe Romualda, meu pai Amilton e minha tia Esmerina.

Ao meu irmão Victor Rhandall (*In memorian)* pelo cuidado, amor, paciência e por ter sonhado junto comigo.

Aos amigos Edilson, Péricles, Miquelly, Bruna e Winneyana por me apoiarem desde o começo desta jornada com palavras de animo.

Ao meu grupo de curso "FACÇÃO" por terem me recebido calorosamente na turma e por juntos estarmos comemorando o sucesso uns dos outros.

À Profª Rakel Olinda Macedo da Silva pela orientação, amizade, paciência, incentivo e satisfação em compartilhar seus ensinamentos.

À minha banca avaliadora por toda paciência, disponibilidade e orientações feitas para que este trabalho fosse conduzido da melhor forma.

Á Profª Ana Ruth coordenadora do curso de Biomedicina pela disponibilidade e aptidão em ajudar e incentivar seus alunos.

Aos professores do curso de bacharelado em Biomedicina pelo empenho com qual conduziram as suas disciplinas.

Aos funcionários e técnicas do Laboratório de Microbiologia da UNILEÃO pela ajuda e atenção dedicadas.

Aos amigos e colegas de turma pelo companheirismo e momentos alegres.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Lippia alba* MILL. ASSOCIADO À LUZES DE LED

Vitoria Ruana Sales Santos[1] Rakel Olinda Macedo da Silva[21]

RESUMO

O presente trabalho teve como objetivo avaliar a atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Lippia alba* associando-o a luzes de LED (*Light Emithing Diodes)* azul, vermelha e amarela frente a cepas padrões de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 e *Escherichia coli* ATCC 10536 e multirresistentes de *Staphylococcus aureus* 358 e *Escherichia coli* 27. O óleo essencial foi extraído pelo método de hidrodestilação. A atividade antibacteriana e moduladora foi realizada através do método de contato gasoso utilizando o OELa (Óleo essencial de *Lippia alba)*, luzes de LED e antibióticos (amicacina, gentamicina, ciprofloxacina e norfloxacina). Os testes foram realizados em triplicata e avaliados estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) com teste de significância para $p > 0,05$. Nos testes referentes à atividade moduladora observou-se que o OELa possui potencial antibacteriano frente todas as cepas. Na modulação da resistência bacteriana observou-se que tanto nas combinações do OELa + antibiótico + luzes de LED como OELa + antibióticos, ambas demonstraram sinergismo frente às linhagens multirresistentes de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Os resultados obtidos no presente trabalho evidenciam a importância da realização de mais pesquisas acerca desta espécie vegetal tendo em vista que é a partir de resultados expressivos como este que pesquisas futuras podem desenvolver novas metodologias na terapia de infecções causadas por bactérias multirresistentes.
Palavras-chave: Atividade antibacteriana, fototerapia, *Lippia alba,* produtos naturais.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY and EFFECT of ESSENTIAL OIL of Lippia alba MILL. ASSOCIATED WITH LED LIGHTS

ABSTRACT

The present paper had as objective to evaluate the antibacterial activity and effect of essential oil of Lippia alba associating it with LED lights (Light Emithing Diodes) blue, red and yellow front of strains of Staphylococcus aureus ATCC 25923 standards and Escherichia coli ATCC 10536 and multidrug-resistant of Staphylococcus aureus 358 and Escherichia coli 27. The essential oil was extracted by the hidrodestilação method. The antibacterial activity and effect was achieved through the method of gaseous contact using the How (Lippia alba essential oil), LED lights and antibiotics (amikacin, gentamicin, ciprofloxacin and norfloxacina). The tests were carried out in triplicate and statistically evaluated by analysis of variance (ANOVA) with test of significance to $p > 0.05$. In testing related to modulating activity was observed that How has antibacterial potential front all strains. On modulation of bacterial resistance observed both in How combinations + antibiotic + LED lights as How + antibiotics, both demonstrated synergism to multidrug-resistant strains of Staphylococcus aureus and Escherichia coli. The results obtained in this study demonstrate the importance of carrying out further research on this species since it's from significant results like this that future research can develop new methodologies in therapy of infections caused by multidrug-resistant bacteria.
Keywords: Antibacterial activity, phototherapy, *Lippia alba*, natural products

[1]Discente do Curso de Biomedicina, rhuanaroots@live.com, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio.
[2] Prof. Esp. do Curso de Biomedicina, rakelolind@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Dr. Leão Sampaio.

1 INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas vêm sendo umas das principais causas do desenvolvimento de doenças no mundo, inicialmente o desenvolvimento da terapia a base de antibacterianos possibilitava um controle sobre este problema, porém, com o passar dos anos os microrganismos passaram a desenvolver mecanismos de resistências que dificultam o tratamento dessas doenças (BAPTISTA, 2013).

Estudos realizados acerca da incidência de cepas bacterianas resistentes demonstram que o ambiente comunitário em geral e o ambiente hospitalar são considerados os principais reservatórios destes microrganismos onde, as principais infecções observadas são as respiratórias, urinárias e cutâneas podendo variar de uma simples infecção até quadros graves como a sepse (ESTEVES et al., 2014; LAZARO; FREIRE, 2012).

Segundo um documento publicado pela Organização mundial de saúde (OMS) em 2017, as principais bactérias que devem ser estudadas no desenvolvimento de pesquisas de novos antibióticos pelo fato de apresentarem um tratamento dificultoso são, espécies de Gram negativas de Enterobactérias resistentes a carbapênemicos e cefalosporinas, como *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* e espécies Gram positivas, como *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) e vancomicina (WHO, 2017).

Lippia alba também conhecida como erva cidreira é um subarbusto aromático que ocorre em todo território brasileiro sendo pertencente à família Verbenaceae. Esta espécie é utilizada na medicina popular como analgésico, antiflamatório, sedativo e antiespasmódico onde, estudos realizados por diversos pesquisadores demonstraram que o óleo essencial e o extrato metanólico desta espécie apresenta compostos como geranial, neral, β- cariofileno e carvona, o que respalda seu potencial bioativo já que esta possui a capacidade de inibir bactérias, fungos e protozoários (SOARES, 2016).

A modulação de fármacos se caracteriza pela capacidade que produtos naturais têm de modificar a ação de antimicrobianos possibilitando assim a inversão da resistência bacteriana pela eliminação de plasmídeos ou pela inibição de bombas de efluxo. A combinação entre produtos naturais e drogas sintéticas possui uma grande relevância uma vez que essa utilização contribui para a diminuição da concentração mínima inibitória dos antibióticos pela miniminização dos efeitos secundários e pela ação sinérgica promovida por esse processo (ALVES; SANTOS; MATIAS, 2014; SOBRAL, 2016).

A fototerapia tem um eficiente recurso terapêutico onde uma das opções promissoras deste recurso é o LED (*Light emitting diode*) que são diodos semicondutores, estes emitem

luz e são usados com o comprimento de onda. Esta foto-ondulação possui capacidade de atuar na permeabilidade celular, síntese de ATP, proteínas, entre outros processos agindo como antibacteriano e antiflamatório a depender do comprimento de onda utilizado (MEYER, et al., 2010).

As bactérias são os principais microrganismos causadores de doenças tendo por característica o agravamento deste quadro pela ineficácia de drogas antimicrobianas mediante o desenvolvimento da resistência, desta forma, o estudo acerca de *Lippia alba*, suas atividades e a utilização de seus compostos frente bactérias resistentes é de suma importância pois, é através destes estudos que novas drogas de cunho antibacteriano podem ser desenvolvidas com o intuito de através de sua eficácia combater esses microrganismos.

Diante disto o presente estudo surgiu com a finalidade de avaliar a atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Lippia alba* associadas a exposição ao LED frente a microrganismos multiresistentes.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 COLETA DO MATERIAL VEGETAL

As folhas de *Lippia alba* foram coletadas no município de Crato, Ceará, Brasil e uma exsicata da espécie foi depositada no Herbário Dardano Andrade de Lima, na Universidade Regional do Cariri, Crato-Ceará.

2.2 EXTRAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DAS FOLHAS DE *Lippia alba*

A extração do óleo essencial das folhas de *Lippia alba* foi realizada pelo método de hidrodestilação utilizando o aparelho tipo *Clevenger*, onde as folhas foram trituradas e colocados em um balão de vidro de 5,0 L juntamente com 2,5 L de água destilada, permanecendo em ebulição por 2 horas. foi adicionado sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) ao óleo essencial obtido e este foi armazenado sob refrigeração (-4 ºC) para conservação da amostra até a realização das análises (MATOS et al., 1999).

2.3 APARELHO DE LED

O aparelho utilizado durante o procedimento experimental foi o *Light Emithing Diodes- LED*, um diodo emissor de luz da marca NEW-Estética®, o qual possui os espectros de luz vermelha, azul e amarela, permitindo também a combinação dessas cores. As luzes utilizadas foram azul, com um comprimento de onda pré determinado pelo aparelho, de 415 nm, luz vermelha de 620 nm e luz amarela de 590 nm.

2.4 MATERIAL

Os discos com antibióticos amicacina, ciprofloxacina, gentamicina e norfloxacina foram obtidos de LaborClin, Brasil. Os meios de cultura foram adquiridos de HIMEDIA, India e o Dimetilsulfóxido (DMSO) de Merck, Alemanha.

2.5 MICRORGANISMOS

Foram utilizadas as linhagens bacterianas padrão de *Escherichia coli* ATCC 10536 e *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 cedidas pelo Instituto Oswaldo Cruz e as linhagens multirresistentes de isolados clínicos *Escherichia coli* 27 e *Staphylococcus aureus* 358. Todas as linhagens foram mantidas em Agar infusão de coração (HIA). Para os testes, as linhagens foram suspensas em tubos de ensaio com solução salina para obter uma suspensão com turvação equivalente a 0,5 da escala de McFarlland (1×10^8 UFC/mL).

2.6 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA POR CONTATO GASOSO

Em placas de *Petri* contendo o meio *Mueller Hinton Ágar*, foi realizada a semeadura em tapete dos microrganismos. O óleo essencial das folhas de *Lippia alba* foi utilizado na concentração de 100 %. Um disco de papel absorvente semelhante aos discos para os testes de antibiograma foi colocado por cima do semeio e na tampa de cada placa foi acrescentado 10µL do óleo. As placas foram expostas por 20 minutos a luzes de LED (azul, amarela e vermelha) e após isso foram incubadas em estufa por 24h a 37°C. Para determinação dos

halos de inibição foi utilizada uma régua milimetrada. Todos os testes foram realizados em triplicata.

2.7 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE MODULADORA POR CONTATO GASOSO

O ensaio para avaliação da atividade moduladora ocorreu de acordo com o método do contato gasoso modificado por Inouye, Takizawa e Yamaguchi (2001). Em placas de *Petri* contendo *Mueller Hinton* ágar foi realizada a semeadura em tapete dos microrganismos multirresistentes. Na base das placas inoculadas com bactérias foram adicionados os discos de antibióticos gentamicina 10ug, amicacina 30ug, norfloxacin 10ug, ciprofloxacin 5ug, penicilina G 10U, oxacilina 1ug, os quais, foram obtidos de LaborClin, Brasil.Na tampa de cada placa foi acrescentado 10µL do óleo essencial, de forma que através da volatilização, ocorresse interação com os discos de antibióticos. Outras placas contendo os discos de fármacos, mas sem o óleo, foram também preparadas e após essa etapa, todas as placas foram incubadas por 24h a 37°C. Com uma régua milimetrada foram medidos os halos de inibição dos antibióticos na presença e na ausência do óleo testado, para determinação de sinergismo ou antagonismo. Todos os testes foram realizados em triplicata.

2.8 AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADORA COM EXPOSIÇÃO AO LED

Para realização destes testes foi utilizada a mesma metodologia referente ao teste de avaliação da atividade antibacteriana e moduladora por contato gasoso. As placas foram subdivididas em quatro grupos onde o primeiro foi submetido a luz de LED azul, o segundo grupo submetido a luz de LED vermelha e o terceiro a luz de LED amarela durante vinte minutos cada placa. O quarto grupo não foi submetido às luzes de LED. As placas foram incubadas a 37°C, durante 24 horas. Os testes foram realizados em triplicata e para determinação dos halos foi utilizada uma régua milimetrada (PEREIRA et al., 2017).

2.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS TESTES MICROBIOLÓGICOS

Os resultados foram expressos em média aritmética ± desvio padrão, avaliados estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) e teste de Bonferroni, utilizando o

programa *GraphPad Prism*, onde as diferenças foram consideradas significativas quando $p<0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

No teste de atividade antibacteriana realizado pelo método de contato gasoso, o óleo essencial de *Lippia Alba* (OELa) apresentou atividade antibacteriana de modo que foi observada formação de halos frente a todas as cepas testadas, com um resultado mais expressivo frente a cepa multirresistente de *Escherichia coli* 27 quando exposta a associação do óleo essencial com as luzes de LED. Os resultados obtidos indicam que este possui efeito antibacteriano (Tabela 1).

Tabela 1: Média dos halos (mm) formados pela atividade antibacteriana do OELa

	HALOS (mm)			
ESPÉCIE BACTERIANA	SEM LED	LED AZUL	LED AMARELO	LED VERMELHO
***E. coli* padrão (ATCC 10536)**	30	33,3	35	30,6
***E. coli* multirresistente 27**	40	44,6	42	43
***S. aureus padrão* (ATCC 25923)**	30	38,3	36,3	43,3
***S. aureus* multirresistente 358**	30	30	24,3	33,3

De acordo com o estudo realizado por Machado et al. (2014) foi observada atividade antibacteriana no óleo essencial de *Lippia alba* pelo método de difusão em Ágar em todas as concentrações testadas com um amplo espectro de atividade, onde tanto bactérias Gram positivas como Gram negativas foram inibidas, corroborando com o presente estudo.

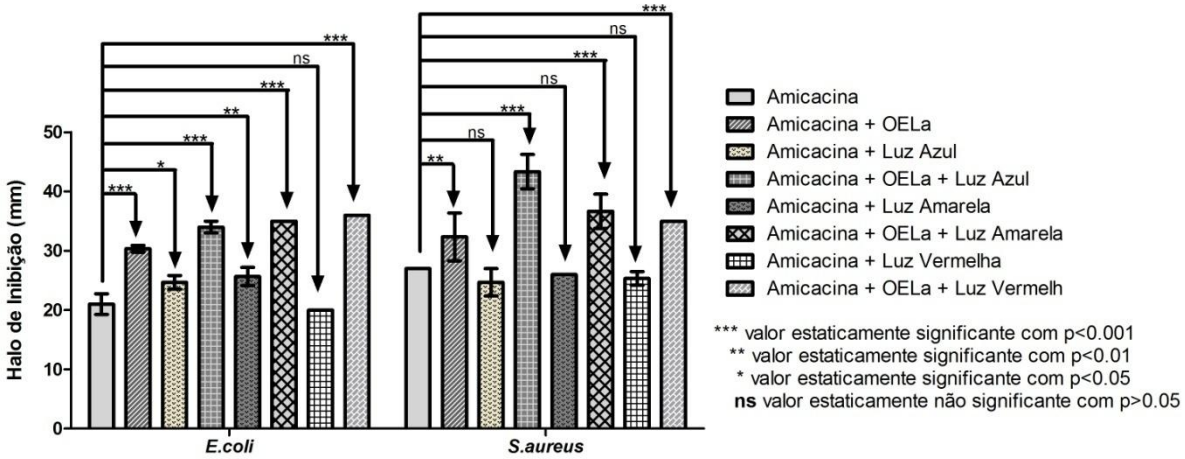
Foi constatada também atividade antibacteriana dos extratos brutos de *Lippia alba* pela metodologia de difusão em disco de papel onde, os resultados obtidos mostraram que os extratos clorofórmicos, acetônicos e etanólicos da raiz foram ativos frente a *Staphylococcus*

aureus, Micrococcus luteus, Bacillus subtilis, Mycobacterium smegmatis, Candida albicans e *Monilia sitophila* e os extratos hexânicos, etanólicos e metanólicos das folhas inibiram *S. aureus, M. luteus, B. subtilis, M. smegmatisi* e *M. sitophila* (AGUIAR et al., 2008).

A atividade antibacteriana de produtos naturais se da por diversos fatores como: composição química da planta, processamento do vegetal, concentração do composto utilizado, tipo de microrganismo testado, entre outros fatores. Com base em estudos realizados o óleo essencial de *Lippia Alba*, este possui como principais compostos químicos o citral, limoneno e mirceno, compostos que apresentam atividade antimicrobiana, efeito analgésico e ansiolítico (AGUIAR, 2006; BERTINE et al., 2005).

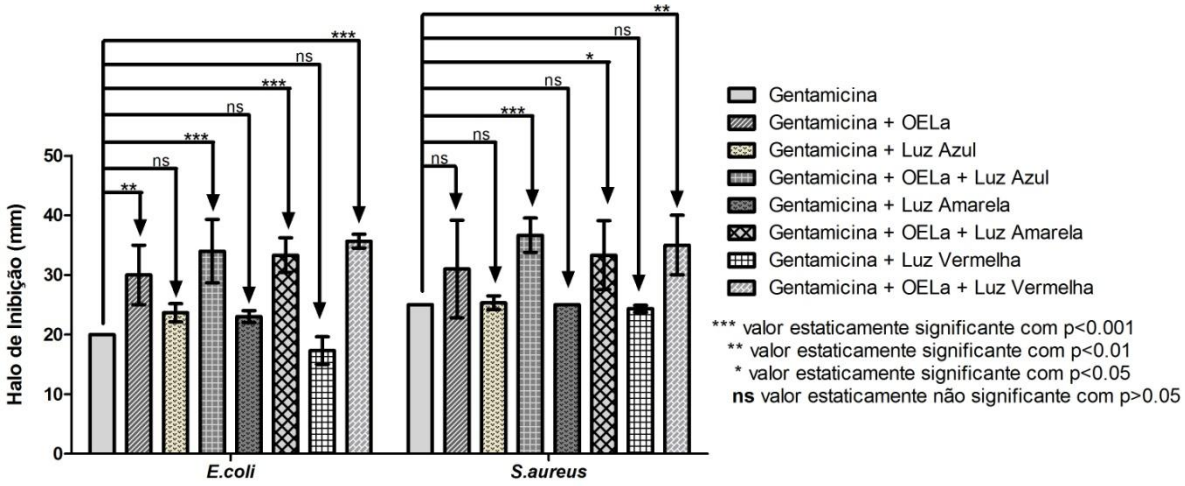
O gráfico 1 representa os resultados da modulação da Amicacina combinado com o OELa e as luzes de LED onde, nas combinações realizadas frente a cepas de *E.coli* observou-se o aumento do halo com a associação do antibiótico e o OELa, assim como na associação do antibiótico com a luz de LED azul. A associação do antibiótico com o OELa e as luzes de LED azul, amarela e vermelha apresentou um resultado ainda mais significante. Nas combinações realizadas frente a cepas de *S. aureus* observou-se o aumento do halo quando fez-se a associação do antibiótico com o OELa, com maior significância na associação do antibiótico juntamente com o OELa e as luzes de LED azul, amarela e vermelha.

Gráfico 1: Modulação de Amicacina combinado ao LED e OELa



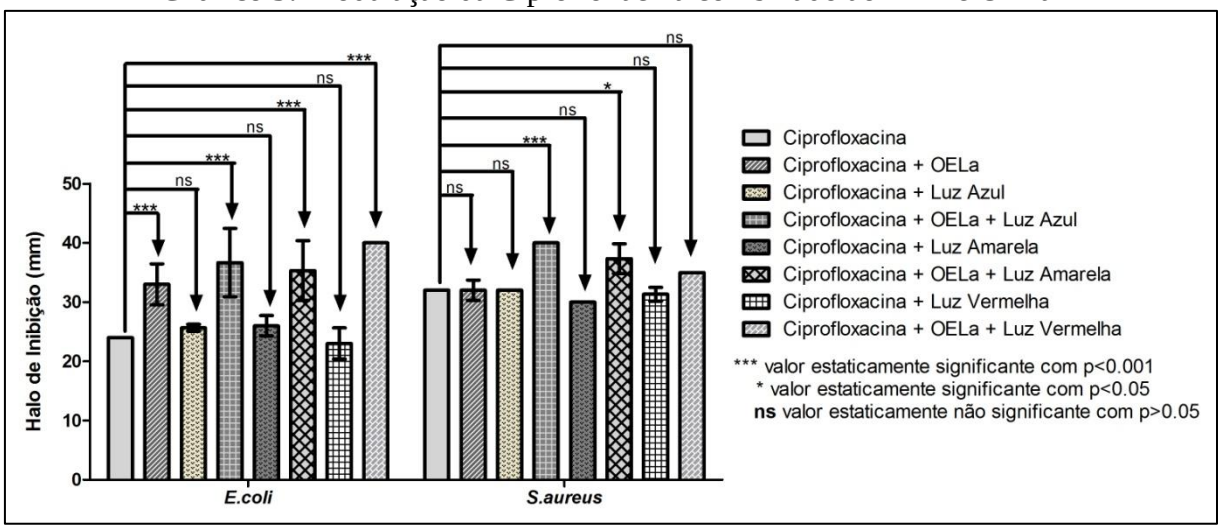
O gráfico 2 representa os resultados da modulação da Gentamicina quando combinado com o OELa e as luzes de LED onde, frente a cepas de *E.coli* observou-se o aumento do halo com a associação do antibiótico e o OELa, tendo um resultado de maior significância quando fez-se a associação do antibiótico, o OELa e as luzes de LED azul, amarela e vermelha. Verificou-se também que nas combinações realizadas frente a cepas de *S. aureus* só foram obtidos resultados significativos quando fez-se a associação do antibiótico, o OELa e as luzes de LED azul, amarela e vermelha.

Gráfico 2: Modulação da Gentamicina combinado ao LED e OELa



O gráfico 3 demonstra a modulação da Ciprofloxacina combinado ao OELa e as luzes de LED. Frente a cepas de *E. coli*, a associação do antibiótico com o OELa fez com que houvesse um aumento significativo no tamanho do halo quando comparado ao uso somente do antibiótico frente a cepa; Esta potencialização da atividade antibacteriana foi também observada quando realizou-se a associação do antibiótico, o OELa e as luzes azul, amarela e vermelha. No que diz respeito aos testes realizados frente a cepas de *S. aureus*, foi observado aumento dos halos de forma significante somente na associação do antibiótico com o OELa e as luzes de LED azul e amarela.

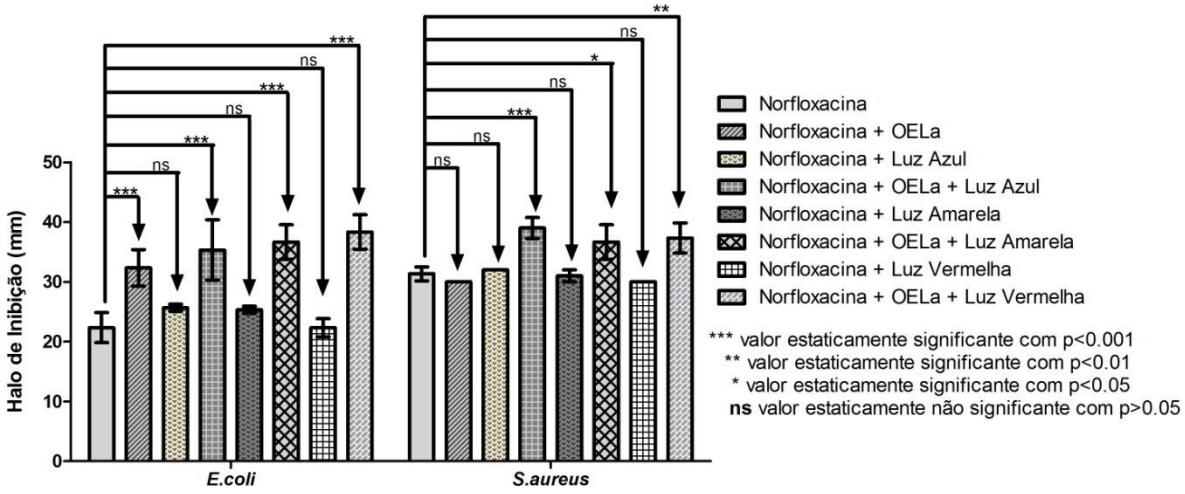
Gráfico 3: Modulação da Ciprofloxacina combinado ao LED e OELa



O gráfico 4 representa os resultados da modulação de Norfloxacina quando associado ao OELa e as luzes de LED onde, observou-se que na combinação do antibiótico com o OELa houve aumento dos halos assim como quando estes foram associados a luzes de LED azul, amarela e vermelha no que diz respeito as cepas de *E. coli.* Foram observados também o

aumento dos halos quando o antibiótico associado ao OELa e as luzes de LED azul, amarela e vermelha frente a cepas de *S. aureus.*

Gráfico 4: Modulação da Norfloxacina combinado ao LED e OELa



Estudos que contemplem a atividade antimicrobiana de espécies vegetais, assim como sua capacidade de modular fármacos, têm sido bastante discutidos tendo em vista que estas propriedades podem ser uma nova estratégia de tratamento quando a utilização dessas drogas de forma isolada não apresenta eficácia (SILVA; ANDRADE, 2013).

Combinações de drogas antibacterianas e associações destas com produtos naturais de espécies vegetais vem sendo aplicadas no combate de microrganismos patogênicos que apresentem resistência a diversas classes de antibióticos, estas combinações tem por finalidade alterar os efeitos destes fármacos seja revertendo a resistência ou potencializando-a (COUTINHO et al., 2008).

Segundo Pereira et al. (2017), ensaios de Checkerboard demonstraram que o OELa foi capaz de modular positivamente a ação de antimicrobianos de diversas classes, reduzindo em até 16 vezes a concentração miníma inibitória tanto pelo método de disco-difusão quanto pelo método de contato gasoso. O presente estudo também demonstrou que o OELa contribuiu positivamente na atividade de todos os antibióticos testados indicando um efeito sinérgico.

Em outro estudo realizado, verificou-se que o OELa interferiu em diversos aminoglicosídeos onde a atividade antibacteriana da gentamicina contra cepas de *S. aureus* foi aumentada cerca de 275% quando submetido a 12% do óleo essencial (VERAS et al., 2011).

A terapia com fototerapia é ocasionada por alterações bioquímicas na membrana celular que inibe a respiração celular por atingir a mitocôndria, isso faz com que ocorra a dissolução da célula impedindo seu processo de divisão; esta terapia pode ainda inativar

enzimas que são responsáveis por aumentar a permeabilidade celular e pelo metabolismo celular (GEBRENOVA et al., 2003).

Segundo Lipovsky et al. (2010) a inativação fotodinâmica e a fototerapia atraves do uso de aparelhos de LED, vem sendo bastante estudada tendo em vista que estudos realizados frente a cepas de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aures* demonstram que estes métodos são eficazes na erradicação de bactérias.

A luz de LED azul é vista na literatura por possuir atividade bactericida, isso se dá por um mecanismo chamado stress oxidativo, estudos também comprovam que a luz de LED vermelha possui uma capacidade de penetração mais profunda e que esta capacidade influencia significativamente no seu potencial de formar halos de inibição obtendo efeitos sinérgicos (PASCHOAL; ISMAEL, 2010).

Um estudo realizado demonstrou que o óleo essencial de *Eugenia jambolana* apresentou potencial antibacteriano e modulador quando testado frente cepas de *E. coli* e *S. aureus* em associação com luzes de LED, tanto pelo método de contato gasoso quanto pelo método de microdiluição corroborando com o presente estudo (PEREIRA et al., 2017).

Segundo Matias et al. (2017), a utilização do óleo essencial de *Cordia verbanacea* DC. associado as luzes de LED não apresentou potencial antibacteriano pelo método de contato gasoso porém, sua associação à antibióticos juntamente com a exposição à luzes de LED apresentou efeito modulador da resistência bacteriana. Estes resultados coincidiram com os obtidos neste estudo tendo em vista que os resultados de maior significância em sua maioria foram obtidos quando realizou-se a associação dos antibióticos com o OELa e a exposição ás luzes de LED.

Os resultados com valores estatisticamente não significantes podem ser justificados pela estrutura de bactérias que possuem membrana externa formando um envelope o que torna dificil a ação de produtos naturais e antimicrobianos (HOLLEY; PATEL, 2005). No entanto, foi possivel observar resultados consideráveis frente a cepas de *E. coli* na modulação com Amicacina, Gentamicina, Norfloxacina e Ciprofloxacina tendo em vista que os halos de inibição formados indicam efeito sinérgico. Dessa forma, o presente estudo demonstra que a metodologia empregada pode modificar a resistência das bactérias Gram-negativas e Gram-positivas.

CONCLUSÃO

Os resultados obtidos no presente estudo demonstram que o óleo essencial de *Lippia alba* associado às luzes de LED possui efeito antibacteriano e modulador pelo método de contato gasoso. Portanto, as descobertas realizadas são de suma importância no intuito de colaborar com pesquisas futuras que visem o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas no combate de microrganismos resistentes.

REFERÊNCIAS

ADAMS, R. **Identification of essential oils components by gas chromatography/ quadrupole mass spectroscopy**: Allured Publishing Corporation, Carol. Stream, IL, USA, 2001.

AGUIAR, J. S. **Atividades antimicrobiana, citotóxica, antitumoral e antiflamatória de extratos brutos de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown.** 2006, 81f, tese (Mestrado em Ciências biológicas), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2006.

AGUIAR, J. S. et al. Atividade antimicrobiana de *Lippia alba* (Mill.) N. E. Brown (Verbenaceae). **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.18, n.3, p.436-440, 2008

ALVES, E. F; SANTOS, B. S; MATIAS, E. F. F. Avaliação da atividade antibacteriana e modulatória da fração hexânica do extrato hexânico de *Cordia verbenacea* DC. **Revista interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia,** v.2, n.5, 2014.

BAPTISTA, M. G. F. M. **Mecanismos de resistência bacteriana.** 2013, 42f, tese (Mestrado em Ciências Farmacêuticas), Universidade lusófona de Humanidades e Tecnologias, Lisboa, 2013.

BERTINI, L.M. et al. Perfil de sensibilidade de bactérias frente a óleos essenciais de algumas plantas do nordeste do Brasil. **Revista Infarma,** v.17, n.314, p.80-3, 2005.

COUTINHO, H. D. M. et al. A atividade anti-estafilocócica in vitro de *Hyptis martiusii Benth* contra estirpes de *Staphylococcus aure*us resistentes à meticilina MRSA. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, n. 1, p. 670-75, 2008.

ESTEVES, D. C. et al. Avaliação de conservação da viabilidade de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* sob influência de fluídos biológicos em superfícies secas. **Colloquium Vitae.** v.2, n.2, p.31-42, 2014.

GREBENOVA , D. et al. Mitocondrial and endoplasmic reticulum stress- induced apoptotic pathways are activated by 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy in HL60 leukemia cells. **J Photochem Photobiol B: Biology**, v. 69, p. 71-85, 2003.

HOLLEY, R.A.; PATEL, D. Improvement in shelf-life and safety of perishable foods by plant essential oils and smoke antimicrobials. **Food and Nutrition Sciences**. v. 22, n. 4, p. 273-292, 2005.

INOUYE, S; TAKIZAWA, T; YAMAGUCHI, H. Antibacterial activity of essentional oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy.** v.47, n.5, p.73-565, 2001.

LAZARO, A. O; FREIRE, D. O. Perfil de resistência em infecções comunitárias. **Revista Brasileira de Medicina Família e Comunidade**. v.39, n.12, p.1-13, 2012.

LIPOVSKY, A. et al. Visible light-induced killing of bacteria as a function of wavelength: implication for wound healing. **Laser in Surgery and Medicine**, v.42, p.467-472, 2010.

MACHADO, T. F. et al. The antimicrobial efficacy of *Lippia alba* essential oil and its interaction with food ingredients. **Brazilian Journal of Microbiology,** v. 45. n. 2, p. 699-705, 2014.

MATIAS, E. F. F. et al. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Cordia verbenacea* DC. associado às luzes de LED. **Rev. Interfaces**, v. 5, n. 14, p. 07-14, 2017.

MATOS, F. J. D. A. et al. Essential oil of Menth x villosa Huds. From Northeastern Brazil. **Journal of Essential Oil Research,** v.11, n.1, p.41-44, 1999.

MEYER, P. F. et al. Avaliação dos efeitos do LED na cicatrização de feridas cutâneas em ratos Wistar. **Fisioterapia Brasil**, v.11, n.6, p.428-432, 2010.

PASCHOAL, F. M.; ISMAEL, A. P. P. B. A ação da luz no tratamento da acne vulgar. **Surg Cosmet Dermatol,** v. 2, n. 2, p. 117-23. 2010.

PEREIRA, P. I.O. et al. Avaliação dos efeitos antimicrobiano e modulador do óleo essencial das folhas do quimiotipo I de *Lippia alba* (Mill.) N. E. BROWN. **Encontros universitários da UFC,** v. 2, n. 1, p.1, 2017a.

PEREIRA. N. L.F., et al. Antibacterial activity and antibiotic modulating potential of the essential oil obtained from Eugenia jambolana in association with led lights. **Journal of Photochemistry & Photobiology,** v. 174, n. 1, p. 144-149, 2017b.

SILVA, A. A; ANDRADE, L. D. Utilização de espécies de Asteraceae por comunidades rurais do nordeste do Brasil: Relatos de Camocim de São Félix, Pernambuco. **Revista biotemas**, v. 26, n.2, p.94-104, 2013.

SOARES, B. V. **EFEITOS ANTIPARADITÁRIOS E FISIOLÓGICOS de *Lippia spp.* (VERBENACEAE) EM *Colossoma macropomum* E USO DESSAS PLANTAS NA MEDICINA VETERINÁRIA E AQUICULTURA.** 2016, 137f, tese (Pós graduação em Biodiversidade Tropical), Universidade Federal do Amapá, Macapá, 2016.

SOBRAL, M. A. F. et al. Atividade antibacteriana e moduladora *in vitro* de extrato metanólico e hexânico de *Beta vulgaris* spp. (Linnaeus). **Revista Cubana de Plantas Medicinales**, v.21, n.1, p.1-5, 2016.

VERAS, H, N, H. et al. *Lippia alba* (Mill.) N. E. Essential Oil Interfere with Aminoglycosides Effect Against *Staphylococcus aureus.* **Journal of essential Oil Bearing Plants**. v, 14. n, 5. p, 574-581, 2011.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery and development of new antibiotics,** Geneva: WHO, 2017.