

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

MARIA EDUARDA GOMES DA SILVA

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA POR
CONTATO GASOSO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L. (LOURO)**

Juazeiro do Norte - CE
2019

MARIA EDUARDA GOMES DA SILVA

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA POR
CONTATO GASOSO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L. (LOURO)**

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: Me. Cícero Roberto Nascimento
Saraiva

MARIA EDUARDA GOMES DA SILVA

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA POR
CONTATO GASOSO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L. (LOURO)**

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: Me. Cícero Roberto Nascimento
Saraiva

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Me. Cícero Roberto Nascimento Saraiva
Orientador

Prof.^a Ma. Tassia Thais Al Yafawi
Examinador 1

Prof.^a Esp. Livia Maria Garcia Leandro
Examinador 2

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a Deus, por todas as graças que me foi concedida. A minha família, por toda confiança, apoio, incentivo, e esforço que fizeram por mim. Também aos meus amigos estarem sempre comigo nos momentos de alegria e nos momentos difíceis. E ao meu orientador que sempre se disponibilizou a me ajudar, retirar minhas dúvidas e confiar no meu potencial.

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a Deus e a Nossa Senhora, por me darem forças e esperança todos os dias da minha vida.

Aos meus pais e irmão, por acreditarem no meu potencial e me apoiarem durante toda graduação.

Ao motorista do ônibus que me trazia todos os dias para a faculdade em segurança.

Aos meus amigos de graduação Lara, Victória, Dionara, Hirla, Marina, Helena, Aparecida, Viviane, Danielle, Kaína, Roberta, Paulo, Wellinton, Gelson, Cleyton, Israel, Eduardo por todos os momentos compartilhados.

Ao meu professor orientador Roberto, que desde seu primeiro ano como professor é exemplo para mim.

As minhas professoras Tassia e Lívia, por serem um exemplo de dedicação para mim.

Aos meus queridos professores de estágio, Yhan, Bruna, Janiele, Rakel, Karol, Livia, Leticia, Walber, Daiane, Fabrina por toda confiança e prática profissional que me passaram diariamente.

PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULATÓRIA POR CONTATO GASOSO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L. (LOURO)

Maria Eduarda Gomes da Silva¹; Cícero Roberto Nascimento Saraiva²

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo realizar o perfil químico e avaliar a atividade antibacteriana e modulatória por contato gasoso do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. (OELn) conhecido popularmente como louro. As folhas secas de *Laurus nobilis* L. foram obtidas comercialmente, no Mercado Central da Cidade de Juazeiro do Norte – CE. A extração do óleo essencial foi realizada utilizando-se o sistema de arraste de vapor e a análise dos constituintes químicos foi realizada usando Cromatografia Gasosa, acoplada à Espectrometria de Massas. A avaliação da atividade antibacteriana e modulatória foi testada frente às bactérias multirresistente *Pseudomonas aeruginosa* 1542 e *Staphylococcus aureus* 358, onde essas linhagens foram semeadas em Brain Heart Infusion Broth (BHI) e ficaram incubadas à temperatura de 35°C. Em seguida foi utilizada a metodologia de contato gasoso. Para verificação da ação modulatória, foram utilizados os antibióticos: amicacina, gentamicina, ciproflorxacina, e norfloxacin. Outras placas foram preparadas sem o OELn, para posterior comparação entre placas com os antibióticos e placas com os antibióticos e produto natural. Para determinação dos halos de inibição, as placas foram incubadas na estufa a 37 °C por 24 h. Foi observado que o OELn não apresentou atividade antibacteriana frente as bactérias testadas. Na modulação, foi observado antagonismo quando associado o OELn com ciprofloxacina e norfloxacin para *S. aureus*. De acordo com os resultados obtidos é possível concluir que pela metodologia realizada não foi possível evidenciar atividade antibacteriana do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. Sendo assim relevante avaliar sua eficácia e associação com antibióticos, o qual foi observado antagonismo quando associado ao OELn com ciprofloxacina e norfloxacin para *S. aureus*. Porém são necessários estudos mais aprofundados para confirmação da sua eficácia frente às espécies bacterianas.

Palavras-chave: Atividade antibacteriana. *Laurus nobilis* L. *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa*.

CHEMICAL PROFILE OF ANTIBACTERIAL AND MODULATORY ACTIVITY BY GAS CONTACT OF ESSENTIAL OIL FROM *Laurus nobilis* L. (LOURO)

ABSTRACT

The aim of the present study was to perform the chemical profile and to evaluate the gaseous contact modulatory and antibacterial activity of the essential oil of *Laurus nobilis* L. (OELn). The dried leaves of *Laurus nobilis* L. were commercially obtained at the Central Market of Juazeiro do Norte - CE. Extraction of the essential oil was performed using the vapor drag system and the analysis of the chemical constituents was performed using Gas Chromatography coupled with Mass Spectrometry. The evaluation of antibacterial and modulatory activity was tested against multidrug resistant bacteria *Pseudomonas aeruginosa* 1542 and *Staphylococcus aureus* 358, where these strains were sown in Brain Heart Infusion Broth (BHI) broth and incubated at 35°C. Then the gas contact methodology was used. To verify the modulatory

¹ Discente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO, eduardagomes817@gmail.com, Juazeiro do Norte - CE

² Docente do Curso de Biomedicina do Centro Universitário Leão Sampaio – UNILEÃO, ciceroroberto@leaosampaio.edu.br, Juazeiro do Norte - CE

action, the following antibiotics were used: amikacin, ciprofloxacin, gentamicin and norfloxacin. Other plaques were prepared without OELn for later comparison between plaques with antibiotics and plaques with antibiotics and natural product. To determine the inhibition halos, the plates were incubated in the oven at 37 °C for 24 h. It was observed that the OELn showed no antibacterial activity against the tested bacteria. In the modulation, antagonism was observed when associated with the OELn with ciprofloxacin and norfloxacin to *S. aureus*. According to the results obtained, it can be concluded that, by the methodology performed, it was not possible to show antibacterial activity of the essential oil of *Laurus nobilis* L. Thus, it is relevant to evaluate its efficacy and association with antibiotics, which was observed antagonism when associated with the OELn with ciprofloxacin and norfloxacin for *S. aureus*. However, further studies are needed to confirm their efficacy against bacterial species.

Key-words: Antibacterial activity. *Laurus nobilis* L. *Staphylococcus aureus*. *Pseudomonas aeruginosa*.

1 INTRODUÇÃO

A utilização de plantas medicinais como forma de tratamento para diversas patologias que acomete o homem é uma cultura antiga, disseminada em diversas populações, que através do conhecimento empírico influenciaram pesquisas na área farmacológica e fitoquímicos de diversas espécies (BRASILEIRO, 2008).

Entre as espécies utilizadas na medicina popular, destaca-se *Laurus nobilis* L. pertencente à família Lauraceae, conhecido popularmente no Brasil como louro. É uma planta de tronco liso e folhas odoríferas comumente utilizada na culinária, o seu óleo essencial produzido em resposta de seu metabolismo secundário, possui uma diversidade de componentes químicos, como eugenol, sabineno, limoneno, pineno, cinelol, granilol e canfeno importantes para a inibição do crescimento de cepas bacterianas (SKIDMORE-ROTH, 2004).

Uma das doenças de maior ocorrência na população são as infecções bacterianas, quando adquirida em ambientes hospitalares denota as Infecções Relacionadas a Saúde (IRAs) causadas na maioria das vezes por cepas bacterianas resistentes de difícil tratamento, representando significativo risco de morbidade e mortalidade em pacientes hospitalizados (ZIMERMAN, 2012).

Cerca de 15% das IRAs são causadas por *Staphylococcus aureus*, cocos Gram positivo, catalase e coagulase positivo que podem colonizar a pele e nasofaringe de seres humanos. Do seu gênero essa espécie apresenta maior capacidade de virulência em decorrência de mecanismos relacionados com a presença de diversas proteínas de superfície, enzimas segregadas e toxinas citolíticas (NOBREGA, 2011; SANTOS, 2007).

Considera-se o perfil de resistência bacteriana contra antimicrobianos um problema de saúde pública a nível mundial. A utilização indiscriminada e o descarte incorreto de antimicrobianos de origem hospitalar, veterinário e agrícola é a principal causa que viabiliza os mecanismos de resistência gerados na célula bacteriana (FIGUEIREDO, VIANNA e NASCIMENTO, 2013).

Dentre as mais variadas espécies bacterianas, destaca-se também *Pseudomonas aeruginosa*, bactéria Gram negativa, aeróbia facultativa de forma bacilar pertencente à família Pseudomonaceae, realiza a produção do pigmento pioverdina e piocinanina e apresenta capacidade de tolerar variações elevadas de temperaturas e colonizar solo e materiais inanimados (BÉDARD; PRÉVOST; DÉZIL, 2016; PESSOA, 2013).

Sendo assim, a realização do perfil químico e atividade antibacteriana e modulatória por contato gasoso do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. torna-se relevante por ser uma espécie vegetal comumente utilizada na população, fazendo-se necessário estudos mais aprofundados para confirmação da sua eficácia frente às espécies bacterianas. Com isso, o objetivo desse trabalho foi realizar o perfil químico e avaliar a atividade antibacteriana e modulatória por contato gasoso do óleo essencial de *Laurus nobilis* L.

2 MATERIAL E MÉTODOS

2.1 LOCAL E PERÍODO DE REALIZAÇÃO DOS TESTES

As atividades foram realizadas no Laboratório de Microbiologia do Centro Universitário Leão Sampaio (UNILEÃO), Juazeiro do Norte– CE e executadas durante o período de agosto a setembro de 2019. As folhas secas de *Laurus nobilis* L. foram obtidas comercialmente, no Mercado Central da Cidade de Juazeiro do Norte – CE. Trata-se de uma pesquisa do tipo experimental, visto que foram realizados ensaios para evidenciar a atividade antibacteriana do material vegetal, bem como avaliar o efeito modulador diante a antibióticos utilizados na clínica.

2.2 OBTENÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L.

A extração do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. é realizada utilizando-se o sistema de arraste de vapor, e coletado em um aparelho doseador tipo Cleavenger, modificado por Gottlieb;

Magalhães (1960). O procedimento foi exercido de forma com que as folhas de *Laurus nobilis* L. foram colocadas em um balão de 5 litros juntamente com 2,5 L de água, e mantido em ebulição por 2 horas. Depois de obtida a mistura água/óleo no doseador, realizou-se a separação, tratamento com sulfato de sódio anidro (Na_2SO_4) e filtração para obter-se a separação total do óleo e da água.

2.3 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L.

A análise dos constituintes químicos do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. foi realizada usando o equipamento Shimadzu Cromatografia Gasosa, acoplada à Espectrometria de Massas (CG/EM) – QP2010 séries (GC/MS system).

2.4 MEIO DE CULTURA E MICRORGANISMOS

O Meio Agar Mueller Hinton (MH) e Brain Heart Infusion Broth (BHI) foram os meios de cultura das cepas de escolha, preparado de acordo com as especificações sugeridas pelo fabricante. Os microrganismos utilizados nos testes são de linhagens resistentes *Pseudomonas aeruginosa* 1542 e *Staphylococcus aureus* 358, ambas disponibilizadas pelo Centro Universitário Leão Sampaio.

2.5 PREPARO E PADRONIZAÇÃO DO INÓCULO BACTERIANO

As linhagens foram inoculadas em caldo BHI, na concentração indicada pelo fabricante e ficaram incubadas durante 24 horas à temperatura de 35°C para propiciar o desenvolvimento das cepas bacterianas. Estas suspensões acrescidas de bactérias desenvolvidas foram diluídas na proporção de 1:10 em caldo BHI até o equivalente a 10^5 céls/mL (NCCLSI, 2005).

2.6 TESTE DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODULADOR POR CONTATO GASOSO

Para realização da semeadura dos microrganismos, foram utilizadas placas de Petri contendo Agar Mueller Hinton (MH). Discos de papéis filtro semelhantes aos de antibiograma foram colocados no centro de cada placa sobre o semeio e 10 µL do produto testado foi acrescentado na tampa das placas. Para determinação dos halos de inibição, as placas foram

incubadas na estufa a 37°C por 24 horas. Os testes foram realizados em triplicata e para determinação dos halos foi utilizado uma régua milimétrica.

Para a realização atividade moduladora por contato gasoso em placas de Petri contendo Agar Mueller Hinton (MH), utilizou-se a metodologia modificada por (INOUE; TAKIZAWA; YAMAGUCHI, 2001). Foram utilizados discos de antibióticos: amicacina, gentamicina, ciprofloxacina, norfloxacin. As placas foram invertidas e 10 µL do óleo essencial foram acrescentados nas tampas permitindo que a partir da volatilização ocorra a interação com os discos. Outras placas foram preparadas sem o óleo para posterior comparação entre placas somente com os antibióticos e placas com antibióticos e óleo essencial. Para determinação dos halos de inibição, as placas foram incubadas na estufa a 37°C por 24 horas. Os testes foram realizados em triplicata e para determinação dos halos utilizou-se uma régua milimétrica.

2.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os testes serão realizados em triplicata e os resultados foram expressos em média geométrica. Para análise estatística será aplicada ANOVA two-way seguida do teste de Bonferroni, considerando significância de $p \leq 0,05$.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

3.1 CARACTERIZAÇÃO QUÍMICA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Laurus nobilis* L.

O óleo essencial obtido a partir das folhas de *Laurus nobilis* L. apresentou rendimento de 1,6%. A identificação e quantificação dos constituintes do óleo essencial foram adquiridos por Cromatografia Gasosa. Os compostos químicos identificados foram representados na Tabela 1.

Tabela 1: Componentes químicos (%) do óleo essencial de *Laurus nobilis* L.

α -pineno	3,885	1,21
thujeno	4,609	1,99
1,8-cineol	5,969	82,18
thujan-4-ol	7,960	1,39
terpinen-4-ol	8,027	3,18
α -terpineol	9,629	10,05
Total	-	100,00
Componentes	Tempo de retenção (min)	(%)

Dentre os constituintes identificados no óleo essencial de *Laurus nobilis* L. destaca-se 1,8-cineol como substância majoritária, representando 82,18% dos constituintes totais, que segundo Gilles et al. (2010), trata-se de um monoterpenóide de atividade antimicrobiana.

Jemâa et al. (2012), demonstraram em um estudo comparativo entre a composição química dos óleos essenciais de *Laurus nobilis* L. proveniente de países distintos (Tunísia, Algeria e Marrocos) que 1,8-cineol em concentrações variadas foi a substância de maior prevalência em todos os óleos testados, argumentando que a diferença entre países afeta principalmente a concentração e não a composição dos óleos essenciais.

Em uma análise da composição química do óleo essencial das folhas de *Laurus nobilis* L., Dadalioglu; Evrendilek. (2004), demonstraram resultados que corroboram com o do presente estudo, onde 1,8-cineol foi a principal substância quantificada no óleo essencial (60,72%).

Em um estudo realizado por Milezzi et al. (2012), identificou como principal constituinte da avaliação do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. obtido por hidrodestilação o linalol seguido de 1,8-cineol, acetato de 2-terpinil e terpinen-4-ol discordando da presente pesquisa.

Resultados opostos ao do presente estudo também foi notório em uma pesquisa realizado por Pinheiro et al. (2017), que identificou como principal composto do óleo essencial *Laurus nobilis* L. obtido por destilação a vapor o isoeugenol (57%), seguido de mirceno (15,9%), chavicol (9,3%) e metil-eugenol (2,43%).

As variações na composição e concentração nos óleos essenciais podem ocorrer devido a fatores genéticos e ambientais, quimiotipos diferentes, estado nutricional, estágio de crescimento, estação do ano, condições geográficas, período de colheita, parte da planta extraída, secagem, armazenagem e técnica de destilação utilizada para extração (HUSSAIN et al., 2008).

3.2 ENSAIOS ANTIBACTERIANOS

Através dos resultados obtidos, verificou-se que o óleo essencial de *Laurus nobilis* L. por contato gasoso não apresentou atividade antibacteriana nas cepas resistentes de *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, até o momento não foram identificados estudos na literatura sobre atividade antibacteriana pelo método de contato gasoso com óleo essencial de *Laurus nobilis* L.

Um estudo utilizando a metodologia por contato gasoso do óleo essencial de *Cordia verbenácea* associado com luzes de LED para avaliar atividade antibacteriana de *E. coli* e *S. aureus* não foi observado nenhuma atividade inibitória, retratando que esse tipo de método não possui afeito antibacteriano para essa espécie, assim como no presente estudo (MATIAS et al., 2017).

Já em um estudo desenvolvido por Freitas et al. (2013), em que se verificava a ação antimicrobiana por contato gasoso e direto de carvacol contra as espécies *P. aeruginosa*, *S. aureus*, *C. albicans*, *C. tropicalis* e *C. Krusei*, observou-se um resultado divergente ao da presente pesquisa com a inibição por contato gasoso de *S. aureus*, por outro aspecto assim como no presente estudo o crescimento de *P. aeruginosa* por contato gasoso também não foi inibido.

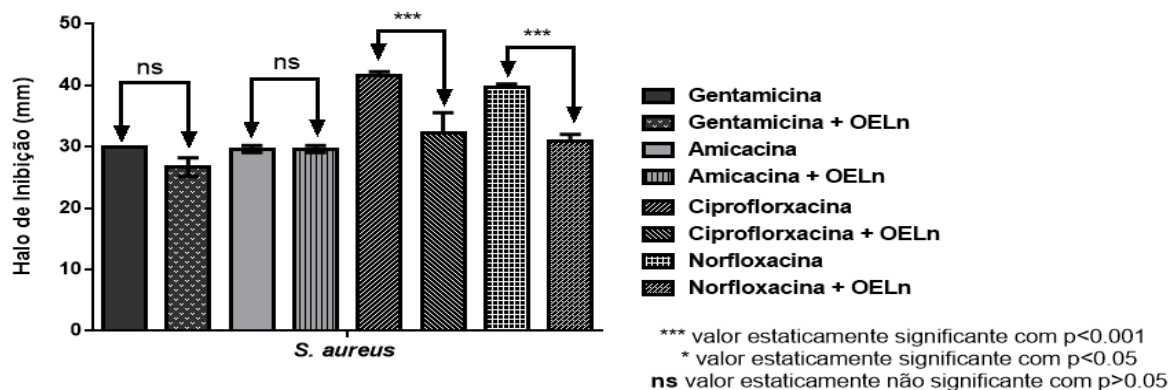
Utilizando a técnica de difusão de disco, Santoyo et al. (2006), obtiveram resultados contrários ao da presente pesquisa. Foram realizados testes antimicrobianos com óleo essencial das folhas de *Laurus nobilis* L. contra 6 microrganismos diferentes (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus subtilis*, *Eschechia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Aspergillus níger*) dentre as espécies testadas, obteve-se atividade apenas contra *S. aureus* com área de inibição de 19mm.

3.3 ATIVIDADE MODULADORA

Ao investigar a atividade modulatória do OELn com aminoglicosídeos (gentamicina e amicacina) frente a bactéria Gram positiva *S. aureus* multirresistente não houve resultado significativo, porém quando o OELn foi associado com fluoroquinolonas (ciprofloxacina e

norfloxacin) observou-se atividade de antagonismo com redução do tamanho do halo de inibição, como observado no gráfico 1.

Gráfico 1: Potencial modulatório do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. frente à *Staphylococcus aureus*.



Os aminoglicosídeos são frequentemente utilizados na clínica de infecções bacterianas. Seu mecanismo confere ação bactericida por inibir a síntese de proteínas ao se ligar de forma irreversível na subunidade ribossômica 30s provocando leituras incorretas e falha na tradução do ácido ribonucléico (MARTINS et al., 2019).

Já nas fluoroquinolonas, classe sintética derivada das quinolonas, demonstra atividade bactericida em circunstancia da inibição de topoisomerases que participam do processo de replicação do ácido desoxirribonucléico (DNA), são elas: topoisomerase II (DNA girasse) e topoisomerase IV. A primeira tem como função o desenrolamento das fitas do DNA bacteriano, sendo o principal alvo das quinolonas para bactérias Gram positivas. A segunda possui função de separar os cromossomos para divisão celular, tornando-se o principal alvo das bactérias Gram negativa (BRASIL, 2007; SANTIAGO et al., 2019).

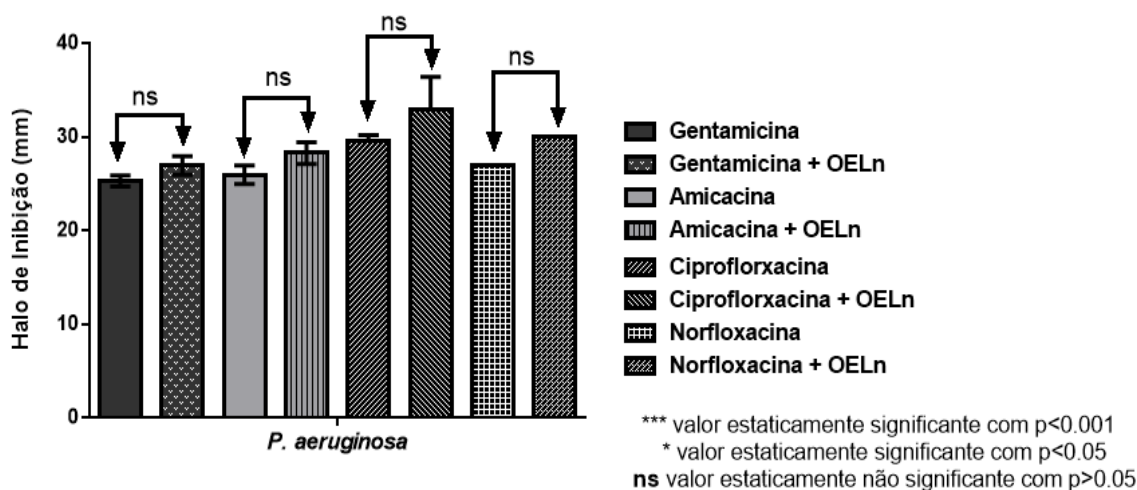
De acordo com Silva et al. (2015), o óleo essencial de *Ocimum basilicum*, espécie da mesma família que *Laurus nobilis* L., demonstrou atividade antagônica para cepas padrão e multirresistente de *Staphylococcus aureus* quando associado com ciprofloxacina. Contudo, quando associado com um beta-lactâmico (Imipenem) frente *Pseudomonas aeruginosa*, o mesmo apresentou atividade sinérgica. Em testes realizados por Aguiar et al. (2016), com óleo essencial de *Ocimum gratissimum* (alfavaca) combinado com gentamicina obteve-se a atividade de antagonismo para as cepas de *S. aureus*.

Figueiredo et al. (2018), empregando o óleo essencial extraído das folhas de *Hyptis martiusii benthem* testes modulatórios com amicacina, gentamicina e imipenem frente *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *E.coli* obteve resposta antagônica para as bactérias testadas. Porém quando o óleo essencial foi associado com ciprofloxacina não se teve significância, resultado divergente ao do presente estudo em que ocorreu atividade de antagonismo do OELn associado a ciprofloxacina frente *S. aureus*.

Em estudos modulatórios com ciprofloxacinae norfloxacina frente a *S. aureus* e *E. coli* realizado por contato gasoso do óleo essencial de *Cordia verbenacea* associado a luzes de LED (amarelo, azul, vermelho) verificou-se sinergismo nas combinações com LED azul e vermelho com inibição do halo duas espécies bacterianas testadas. Demonstrando assim resultado oposto ao do presente estudo (MATIAS et al., 2017).

Quando os antibióticos foram associados ao OELn, frente a *Pseudomonas aeruginosa*, foi observado aumento do halo de inibição em todos os antibióticos testados, porém não houve significância estatística, como observado no gráfico 2.

Gráfico 2: Potencial modulatório do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. frente à *Pseudomonas aeruginosa*.



Utilizando a técnica de difusão de disco, Lucena et al. (2015), testaram o óleo essencial de *Cymbopogon citratus* em 3 espécies de bactérias em linhagens diferentes, entre elas: *P. aeruginosa* – 91, *P. aeruginosa* - 143, *P. aeruginosa* – 78 (obtidas em feridas cirúrgicas e com perfil de resistência) e *P. aeruginosa* ATCC 15442. A modulação com óleo essencial e

aminoglicosídeos (Gentamicina, amicacina, neomicina) resultou em antagonismo apenas para PA- 91, resultado desacordante com o do presente estudo.

A ação de óleos essenciais (OE) pode sofrer alterações de acordo com a variação química que cada espécie vegetal apresenta. A capacidade de inibir ou retardar o crescimento bacteriano é dada pela capacidade de seus componentes penetrarem ou romper a célula bacteriana. Dessa forma, para elucidar o mecanismo da ação dos OE torna necessário examinar cada componente isolado a fim de saber se agem sozinho ou combinados a outras substâncias (KOYAMA et al., 1997).

4 CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos é possível concluir que pela metodologia realizada não foi possível evidenciar atividade antibacteriana do óleo essencial de *Laurus nobilis* L. Sendo assim relevante avaliar sua eficácia e associação com antibióticos, o qual foi observado antagonismo quando associado ao OELn com ciprofloxacina e norfloxacina para *S. aureus*. Porém são necessários estudos mais aprofundados para confirmação da sua eficácia frente às espécies bacterianas.

REFERÊNCIAS

- AGUIAR, J. J. S. et al. Evaluation of essential oil of *Ocimum gratissimum* L. for antibacterial activity and potential to modify aminoglycoside toxicity. **ESSENTIAL OILS**, v.1, n.1, 2016.
- BÉDARD, E; PRÉVOST, M; DÉZIEL, E. *Pseudomonas aeruginosa* in premise plumbing of large buildings. **Microbiology open**, v.5, n.6, 2016.
- BRASILEIRO, B.G. et al. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no “Programa de Saúde da Família”. **Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas**, v. 44, n. 4, 2008.
- BRASIL. Anvisa. **Antimicrobianos - Base Teórica e Uso Clínico**. 2007. Disponível em: http://www.anvisa.gov.br/servicosade/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo1/conceitos.htm. Acesso em: 11 dezembro de 2019.
- DADALIOGLU, I ; EVRENDILEK, G. A. V. Chemical Compositions and Antibacterial Effects of Essential Oils of Turkish Oregano (*Origanum minutiflorum*), Bay Laurel (*Laurus nobilis*), Spanish Lavender (*Lavandula toechas* L.), and Fennel (*Foeniculum vulgare*) on Common Foodborne Pathogens. **Journal of Agricultural and food chemistry**, v.53, n.26, 2004.

FIGUEIREDO, D. A; VIANNA, R. P. T; NASCIMENTO, J. A. Epidemiologia da Infecção Hospitalar em uma Unidade de Terapia Intensiva de um Hospital Público Municipal de João Pessoa-PB. **Revista brasileira de Ciência e Saúde**, v. 17, n. 3, 2013.

FIGUEIRÊDO, D. N et al. Avaliação da atividade moduladora e citotóxica do óleo essencial das folhas de *Hyptis martiusii* Benth. **Revista Ciencias de la Salud**, v. 16, n. 1, 2018.

FREITAS, M. A. et al Avaliação in vitro da atividade antimicrobiana do Carvacrol através dos métodos de contato direto e gasoso. **Bioscience Journal**, v.29, n.3, 2013.

GILLES, M. et al. Composição química e propriedades antimicrobianas de óleos essenciais de três espécies australianas de eucalipto. **Food Chemistry**, v. 119, n. 2, 2010.

GOTTLIEB, O. R.; MAGALHÃES, M. T. Modified distillation trap. **Chemist Analyst**. v. 49, n. 1, 1960.

HUSSAIN, A. I. et al. Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activities of basil (*Ocimum basilicum*) essential oils depends on seasonal variations. **Food chemistry**, v.108, n.1, 2008.

INOUE, S.; TAKIZAWA, T.; YAMAGUCHI, H. Antibacterial activity of essential oils and their major constituents against respiratory tract pathogens by gaseous contact. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 47, n. 5°, 2001.

JEMÂA, J. M. B. insectidal activities of essential oils from leaves of *Laurus nobilis* L. from Tunisia, Algeria, and Morocco, and comparative chemical composition. **Journal of Stored Product Research**, v.48, n.1, 2012.

KOYAMA, S. et al. A new substance (Yoshixol) with an interesting antibiotic mechanism from wood oil of Japanese traditional tree (*Kiso-Hinoki*), *Chamaecyparis obtusa*. **General pharmacology**, v. 28, n. 5, 1997.

LUCENA, B. F. F et al. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora de aminoglicosídeos do óleo essencial de *Cymbopogon citratus* (DC.) Stapf. **Acta Biológica Colombiana**, v. 20, n. 1, 2015.

MARTINS, M. et al. Anafilaxia à gentamicina endovenosa: Um caso clínico. **Revista Portuguesa de Imunoalergologia**, v. 27, n. 2, 2019.

MATIAS, E. F. F. et al. Avaliação da atividade antibacteriana e moduladora do óleo essencial de *Cordia verbenácea* dc. associado às luzes de led. **Revista Interfaces: Saúde, Humanas e Tecnologia**, v. 5, n. 14, p. 07-14, 2017.

MILLEZI, A. F. et al. In vitro antimicrobial properties of plant essential oils *Thymus vulgaris*, *Cymbopogon citratus* and *Laurus nobilis* against five important foodborne pathogens. **Ciência e Tecnologia de Alimentos**, v.32, n.1, 2012.

NCCLS. Clinical and Laboratory Standards Institute. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing; Fifteenth Informational Supplement**. CLSI/NCCLS

document M100-S15 [ISBN 1-56238-556-9]. Clinical and Laboratory Standards Institute, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898 USA, 2005.

NÓBREGA, M. S. **Evolução da resistência e aspectos microbiológicos de *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii* em Unidades de Terapia Intensiva**. 2011. Dissertação (Mestrado em Ciências Ambientais e Saúde) - Pontífica Universidade Católica de Goiás, Goiânia, 2011.

PESSOA, V. S. ***Pseudomonas aeruginosa*: epidemiologia e resistência a antimicrobianos em Hospital Universitário do sudeste do Brasil**. 2003. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde) Faculdade de Medicina -Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2013.

PINHEIRO, L. S. et al. Antifungal activity of the essential oil isolated from *Laurus nobilis* L. against *Cryptococcus neoformans* strains. **Journal of Applied Pharmaceutical Science**, v.7, n.5, 2017.

SANTIAGO, R. O. et al. Interações Entre Quinolonas Versus Leite e Derivados: Inefetividade Terapêutica. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 5, 2019

SANTOS, A. L. D. *Staphylococcus aureus*: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v.43, n.6, 2007.

SANTOYO, S. et al. Supercritical fluid extraction of antioxidant and antimicrobial compounds from *Laurus nobilis* L. Chemical and functional characterization. **European Food Research Technology**, v.222, n.5-6, 2006.

SILVA, V. A. et al. *Ocimum basilicum*: Antibacterial activity and association study with antibiotics against bacteria of clinical importance. **Pharmaceutical biology**, v. 54, n. 5, 2015.

SKIDMORE-ROTH, L. **Handbook of herbs and natural supplements**. 4. ed. Mosby: Editora St. Louis, 2004.

ZIMERMAN, R. A. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. **Uso racional de medicamentos: Temas selecionados**. Ministério da saúde, v. 3, n. 1, 2012.