

UNILEÃO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DOUTOR LEÃO SAMPAIO
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

ANALICE MELO DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO DE
ANTIBIÓTICOS DO ÓLEO ESSENCIAL COMERCIALIZADO DE *Melaleuca
alternifolia* TEA TREE FRENTE A CEPAS MULTIRRESISTENTES**

Juazeiro do Norte – CE
2024

ANALICE MELO DE OLIVEIRA

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO DE
ANTIBIÓTICOS DO ÓLEO ESSENCIAL COMERCIALIZADO DE *Melaleuca
alternifolia* TEA TREE FRENTE A CEPAS MULTIRRESISTENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso – 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: Prof^ª. Dra. Priscilla Ramos Freitas

Juazeiro do Norte – CE
2024

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO DE
ANTIBIÓTICOS DO ÓLEO ESSENCIAL COMERCIALIZADO DE *Melaleuca
alternifolia* TEA TREE FRENTE A CEPAS MULTIRRESISTENTES**

Trabalho de Conclusão de Curso – 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: Prof^ª. Dra. Priscilla Ramos Freitas

Data de aprovação: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof^ª. Dra. Priscilla Ramos Freitas
Orientadora

Prof^ª Dra. Maria Karollyna do Nascimento Silva Leandro
Examinador 1

Prof. Me. Gustavo Marinho Miranda
Examinador 2

Dedico esse trabalho a minha família, ao meu noivo e as pessoas que foram ponto de apoio durante a minha graduação.

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DA AÇÃO DE ANTIBIÓTICOS DO ÓLEO ESSENCIAL COMERCIALIZADO DE *Melaleuca alternifolia* TEA TREE FRENTE A CEPAS MULTIRRESISTENTES

Analice Melo de Oliveira ¹; Priscilla Ramos Freitas ².

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade antibacteriana e modificadora do óleo essencial comercializado de *Melaleuca alternifolia* frente as cepas multirresistentes de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. O óleo essencial comercializado de *M. alternifolia* foi obtido da marca Via Aroma. A avaliação da atividade antibacteriana e modificadora foi realizada pelo método de microdiluição em placa, usando os antibióticos Norfloxacino e Gentamicina. Os testes foram realizados em triplicata e submetidos a análise estatística de variância (ANOVA), considerando valores $p < 0,05$ significativos. A análise da concentração inibitória mínima demonstrou resultados $\geq 1.024 \mu\text{g/mL}$ para as cepas multirresistente de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, indicando que não houve atividade antibacteriana. Realizados os testes de avaliação da ação modificadora, observou-se potencial modificador frente aos antibióticos testados em que os valores obtidos reduziram a concentração da gentamicina frente *Staphylococcus aureus* uma concentração de $26 \mu\text{g/mL}$ para $9 \mu\text{g/mL}$ e Norfloxacino houve também uma redução do CIM de $64 \mu\text{g/mL}$ para $32 \mu\text{g/mL}$. A associação do óleo essencial e da Gentamicina diante de *Escherichia coli* também apresentou uma diminuição do CIM passando de uma concentração de $106 \mu\text{g/mL}$ para $43 \mu\text{g/mL}$. Já em relação ao Norfloxacino com o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* frente a cepa multirresistente de *Escherichia coli* foi constatado um aumento da concentração inibitória mínima de uma concentração de $1 \mu\text{g/mL}$ para $27 \mu\text{g/mL}$. A partir dos dados obtidos nesse estudo, o óleo essencial de *Melaleuca* demonstrou um potencial promissor na modificação da atividade antibiótica. O conhecimento em constante expansão sobre a ação do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* abrem caminhos para pesquisas futuras e pode ser promissor nos desafios enfrentados frente a resistência bacteriana.

Palavras-chave: *Escherichia coli*. *Melaleuca*. Produtos naturais. Resistência. *Staphylococcus aureus*.

ANTIBACTERIAL ACTIVITY AND MODIFYING THE ACTION OF ANTIBIOTICS OF THE COMMERCIALIZED ESSENTIAL OIL OF *Melaleuca alternifolia* TEA TREE AGAINST MULTI-RESISTANT STRAINS

ABSTRACT

1

The present study aimed to evaluate the antibacterial and modifying activity of the essential oil sold from *Melaleuca alternifolia* against multiresistant strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. The essential oil sold from *M. alternifolia* was obtained

¹ 1Discente do curso de Biomedicina. analyce930@gmail.com. Centro Universitário Leão Sampaio.

² 2Docente do curso de Biomedicina. priscillafreitas@leaosampaio.edu.br. Centro Universitário Leão Sampaio

from the Via Aroma brand. The evaluation of antibacterial and modifying activity was carried out by the plate microdilution method, using the antibiotics Norfloxacin and Gentamicin. The tests were performed in triplicate and subjected to statistical analysis of variance (ANOVA), considering p values < 0.05 significant. The analysis of the minimum inhibitory concentration demonstrated results $\geq 1,024 \mu\text{g/mL}$ for multidrug-resistant strains of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*, indicating that there was no antibacterial activity. After carrying out the tests to evaluate the modifying action, a modifying potential was observed in relation to the antibiotics tested, in which the values obtained reduced the concentration of gentamicin against *Staphylococcus aureus*, a concentration of $26 \mu\text{g/mL}$ to $9 \mu\text{g/mL}$ and Norfloxacin, there was also a reduction in the MIC from $64 \mu\text{g/mL}$ to $32 \mu\text{g/mL}$. The association of essential oil and Gentamicin against *Escherichia coli* also showed a decrease in the MIC, going from a concentration of $106 \mu\text{g/mL}$ to $43 \mu\text{g/mL}$. In relation to Norfloxacin with the essential oil of *Melaleuca alternifolia* against the multi-resistant strain of *Escherichia coli*, an increase in the minimum inhibitory concentration was found from a concentration of $1 \mu\text{g/mL}$ to $27 \mu\text{g/mL}$. From the data obtained in this study, *Melaleuca* essential oil demonstrated promising potential in modifying antibiotic activity. The constantly expanding knowledge about the action of *Melaleuca alternifolia* essential oil opens avenues for future research and may be promising in the challenges faced in the face of bacterial resistance.

Keywords: *Escherichia coli*. *Melaleuca*. Natural products. Resistance. *Staphylococcus aureus*.

1 INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas são desencadeadas por microrganismos patogênicos que invadem o tecido e provocam diversas desordens no hospedeiro. Nesse contexto, as infecções são consideradas um dos graves problemas de saúde pública, em decorrência do aumento da resistência bacteriana a antibióticos utilizados na prática clínica, fator que resulta em um difícil tratamento do indivíduo acometido (Guimarães *et al.*, 2017).

As infecções bacterianas são uma preocupação a nível global devido ao seu elevado índice de morbidade e mortalidade. Fator que somado a resistência antibacteriana desenvolve complicações ao paciente acometido pela infecção provocada pelo patógeno, o que resulta a um maior tempo de internação, tornando o tratamento mais longo e exposição maior aos fármacos possibilitando o risco de desencadear efeitos adversos ao uso das medicações levando ao óbito (Brasil, 2022).

No período da pandemia do Coronavírus, houve o aumento de casos de resistência adquiridos por bactérias. O que decorreu por conta de um tratamento excessivo por parte da população para tentar impedir a contaminação do vírus, ou por parte dos profissionais, por conta dos casos de internações. Promoveu as bactérias o ambiente propício para o seu

desenvolvimento e de novas formas de resistência aos fármacos utilizados (Leal *et al.*, 2021).

Dentre as principais bactérias que desenvolvem perfis de resistência aos fármacos estão a espécie *Staphylococcus aureus* (*S. aureus*) e *Escherichia Coli* (*E. coli*), em que *S. aureus* apresenta uma resistência maior a Meticilina (Gabriela *et al.*, 2020). Já em relação a espécie *E. coli* o seu principal mecanismo de resistência está associado com a produção de enzimas inativadoras, as β -lactamases que apresentam atividade restrita de degradação estando associado as penicilinas lábeis (Andrade *et al.*, 2016).

Com o crescente desenvolvimento de novos mecanismos adquiridos pelos microrganismos, se torna imprescindível associar os tratamentos já existentes a novas fontes, juntando o conhecimento milenar sobre as plantas medicinais para a descobertas de novas alternativas para ajudar a diminuir ou inibir essa resistência bacteriana (Ferreira *et al.*, 2022).

Óleos e extratos de plantas há muito tempo têm servido de base para numerosas aplicações na medicina popular, dentre elas, a produção de antissépticos tópicos, podendo ser utilizados em infecções provocadas por bactérias, fungos e vírus (Silva; Santana; Silva, 2023).

Os óleos essenciais possuem diferentes propriedades biológicas, como atividades anti-inflamatórias, sedativas, digestivas, antimicrobianas, antivirais ou antioxidantes, apresentando seu uso para fins inseticidas, medicinais e com etológicos (Loose; Pilger; Wagenlehner, 2020). Um dos óleos bastante utilizado é o de *Melaleuca alternifolia*, com ação inibitória de bactérias, inclusive empregada no uso de bactérias resistentes aos antibióticos. Entretanto é aplicada e eficaz em bactérias isoladas que propicia infecção cutânea como as bactérias do gênero *Staphylococcus* (Gioppo; Zancanaro; Bellaver, 2019).

O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* teve sua grande procura no início da Segunda Guerra Mundial em que era muito utilizado nos doentes e feridos, mas teve uma cessação do seu uso logo após a descoberta da penicilina e logo volta a ser aplicado novamente na década de 70 após a resistência adquirida pelos patógenos (Oliveira *et al.*, 2015).

Portanto, a utilização do óleo essencial é uma solução plausível frente a problemática da resistência bacteriana. Diante disso, esse estudo apresenta como finalidade avaliar a atividade antibacteriana e modificadora do óleo essencial comercializado de *Melaleuca alternifolia* frente as cepas multirresistentes

Staphylococcus aureus 10 e *Escherichia coli* 06 em associação a antibióticos convencionais.

2 METODOLOGIA

2.1 PRODUTOS UTILIZADOS

Para realização do presente estudo foi utilizado o Óleo Essencial de *Melaleuca alternifolia* (OEMa) comercializado de origem Australiana da marca Via Aroma que de acordo com o fabricante os produtos da marca são 100% puros sem aditivos ou diluições extraído através de processo de destilação a partir de folhas da planta possuindo certificação IDB (certificação de produto natural. Em relação aos antibióticos foram utilizados para as testagens a gentamicina (classe aminoglicosídeos) e o norfloxacino (classe quinolonas).

2.2 CEPAS BACTERIANAS

As seguintes cepas multirresistentes foram empregadas no estudo: *Staphylococcus aureus* 10, e *Escherichia coli* 06. Em que o seu perfil de resistência está descrito no estudo de Bezerra *et al* (2017).

2.3 PREPARO DE SUBSTÂNCIAS

Para o óleo essencial testado e os antibióticos, inicialmente foi pesado 10mg dos respectivos produtos e adicionado 500 µl de DMSO. Essa solução foi transferida para outro recipiente e diluída em 9.265 µl de água destilada estéril, resultando em uma solução de teor final de 1024 µg/mL.

2.4 CONCENTRAÇÃO INIBITORIA MINIMA (CIM)

Foram replicatas cepas bacterianas em placa de Petri contendo meio de cultura *Heart Infusion* (HIA) e encubadas a 37° C por um período de 24 horas. Essas cepas foram

diluídas em tubos de ensaio contendo salina, para a preparação do inóculo bacteriano, atingindo o correspondente a 0,5 na escala de McFarland. Posteriormente foram preparados microtubos contendo uma alíquota de 100 µl do inóculo bacteriano, referente a 10% da solução total, e adicionado 900 µl de meio de cultura infusão de cérebro e coração (BHI) líquido em uma concentração de 10%. Após o preenchimento dos microtubos, foram transferido o volume de 100 µl da solução preparada para cada poço de placas de microdiluição contendo 96 poços e em seguida o óleo essencial foi diluído, resultando em concentrações variadas de 512 µg/ml a 8 µg/ml. O último poço de cada coluna da placa de microdiluição não foi microdiluído com o óleo essencial sendo utilizado como controle positivo de crescimento bacteriano. Logo após as placas foram incubadas a 37°C por 24 horas, e logo após foi adicionado 20 µl de resazurina em cada poço previamente preparado e mantidos a 1 hora em temperatura ambiente. Após esse período foi averiguado a variação colorimétrica onde os poços que tiveram modificação de cor passando de azul para rosa tiveram resultado positivo para o crescimento bacteriano (Mann; Markham, 1998; Coutinho *et al.*, 2008).

2.5 MODIFICAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBIOTICA

Para análise da atividade moduladora de antibióticos óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* foi utilizado em concentração subinibitória (CIM/8). Inicialmente, foram preparados microtubos contendo 150 µL do inóculo bacteriano, correspondente a um volume de 10% do volume total, o volume correspondente a CIM/8 do óleo essencial e o volume restante para 1.500 µL de BHI a 10%. Os controles foram preparados utilizando 1.350 µL de meio BHI a 10% e 150 µL do meio BHI do inóculo bacteriano. Cada poço de uma placa de microdiluição foi preenchido com 100 µL do óleo essencial. Seguindo este procedimento, microdiluições com 100 µL de gentamicina e norfloxacino em concentração inicial de 1.024 µg/mL foram realizadas. As placas incubadas em estufa a 37°C por 24 horas e, em seguida, o CIM desses antibióticos na presença do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* foi determinado pela adição de resazurina. Todos os testes foram ser realizados em triplicata.

2.6 ANALISE ESTATÍSTICA

Os testes foram realizados em triplicatas e os dados para as análises foram expressos em média geométrica como dado central e o desvio padrão da media, analisados por análise de variância ANOVA seguida de teste *post hoc* de *Bonferroni* usando o software *GraphPad Prism* 9.0. Em que valores de $p < 0,05$ foram considerados significativos para a determinação de atividade antibacteriana.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Tabela 1 demonstra a porcentagem dos constituintes químicos do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* da marca via aroma utilizado nos testes, que incluem Terpinen-4-ol, γ -terpinene com compostos de maior concentração.

Tabela 1: Composição química do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*

Identificação	%
α -Terpinene	9,90
γ -Terpinene	17,84
Terpinen-4-ol	35,13
Compostos minoritários (< 0,30 %)	3,75
Compostos não identificados	1,50

Fonte: adaptado de Via aroma

O óleo essencial de *M. alternifolia* é amplamente utilizado na medicina popular com finalidade de ação antifúngica, antibacteriana e antiviral. Segundos estudos com o óleo essencial da espécie, as propriedades antifúngicas e bacterianas se dão, principalmente ao composto terpinen-4-ol, um monoterpeno, que é o principal componente do óleo, sendo o principal mediador da atividade do tratamento *in vitro* e *in vivo* (Felipe *et al.*, 2018).

Em relação a atividade bacteriana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* comercializado testado no presente estudo através da concentração inibitória mínima (CIM) frente as cepas multirresistentes *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*, demonstrou resultado $\geq 1.024 \mu\text{g/ml}$ para ambas, evidenciando que o óleo essencial testado

não teve resultados clinicamente relevantes sobre as cepas bacterianas (Houghton *et al.*, 2007).

Diferente do óleo extraído diretamente da planta, o óleo comercializado apresenta também compostos químicos para conservação do produto por maior tempo e isso pode chegar a ter interferências na ação do mesmo. Como observado na comparação entre três óleos essenciais comercializados de *Melaleuca* de diferentes marcas com o intuito de comparar a ação e composição desses óleos, no presente estudo demonstrou diferentes ações sendo indicativas das concentrações variadas dos compostos (Cristina; Kemile, 2024).

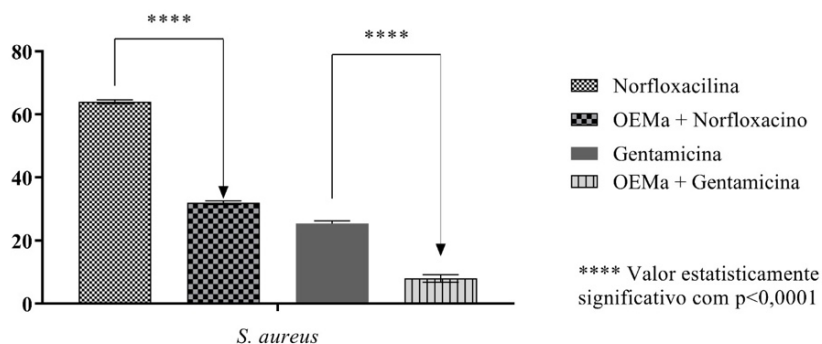
O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* (OEMa) também é bastante aplicado na odontologia, tendo efeitos bactericidas e bacteriostáticos contra os periodontopatógenos de maior prevalência, em que estudos clínicos comprovaram a eficácia havendo diminuição da inflamação gengival, propriedades antioxidantes benéficas para o hospedeiro e redução das respostas imunoinflamatórias aos patógenos (Casarin *et al.*, 2018).

Em um estudo realizado por Correa *et al.* (2020) utilizando um creme mucocutanâneo com o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* extraído da planta, foi demonstrado que *Escherichia coli* e *Candida albicans* eram sensíveis ao óleo essencial enquanto que a bactéria *Staphylococcus aureus* demonstrou uma maior resistência sendo necessário aumentar a dosagem utilizada.

Além disso no estudo realizado por Oliveira *et al.* (2022) foi demonstrado que o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* extraído da planta e testado em método de difusão em ágar teve ação de sensibilidade para as bactérias *Staphylococcus aureus* e *Klebsiella pneumoniae*, com maior atividade frente a espécie de bactéria Gram negativa. Dessa forma, é conhecido que o OEMa tem eficácia para o tratamento de inúmeras doenças desencadeadas por microrganismos como fungos e bactérias resistentes aos antibióticos convencionais (Silva L *et al.*, 2019).

Já na avaliação da atividade modificadora dos fármacos em associação com o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia*, constatou-se que o produto comercializado apresentou potencial modificador frente aos antibióticos testados e OEMa foi capaz de reduzir a CIM da gentamicina frente *Staphylococcus aureus* de 26 µg/mL para 9 µg/mL e de Norfloxacin de 64 µg/ml para 32 µg/ml, como observado na Figura 1.

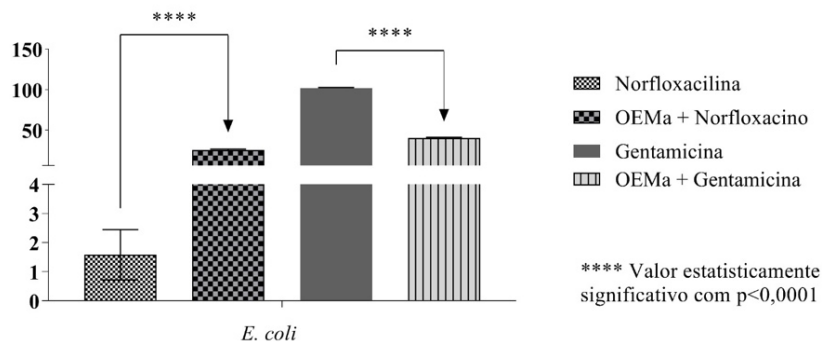
Figura 1: Atividade modificadora da ação de antibióticos Norfloxacin e Gentamicina frente a cepa multirresistente *S. aureus*.



Fonte: Elaborada pela autora

A associação do óleo essencial e da Gentamicina diante de *Escherichia coli* também apresentou uma diminuição do CIM passando de uma concentração de 101,6 $\mu\text{g/ml}$ para 40,3 $\mu\text{g/ml}$. Já em relação ao Norfloxacino com o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* frente a cepa multirresistente de *Escherichia coli* foi constatado um aumento da concentração inibitória mínima de uma concentração de 1 $\mu\text{g/ml}$ para 27 $\mu\text{g/ml}$, como demonstrado na Figura 2.

Figura 2: Atividade modificadora da ação de antibióticos Norfloxacino e Gentamicina frente a cepas multirresistentes *E. coli*.



Fonte: Elaborada pela autora

Já em um estudo realizado por Hammer; Carson; Riley (2011) com intuito de analisar o risco de aumento de resistência frente as bactérias *S. aureus*, *S. epidermidis* e *E. coli* utilizando o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* com composição e concentração de terpinen-4-ol (37,0%), γ -terpineno (18,6%), α -terpineno (10,0%) e 1,8-cineol (3,6%), sobre os antibioticos ciprofloxacina, vancomicina, mupirocina, micina, ampicilina e rifampicina com metodologia em caldo de soja tripticase (TSB) apresentou

pouca ou nenhuma alteração, tendo poucas evidências que possa influenciar no aumento da resistência antimicrobiana por o uso do óleo em área doméstica ou hospitalar.

Em um estudo realizado por Cirino (2014) demonstra que os óleos essenciais e terpenóides podem ser excelentes fontes adjuvantes de antibióticos, auxiliando na modulação e até mesmo auxiliar na reversão de resistência de microrganismos a determinados fármacos.

O óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* possui sua maior concentração em terpenóides como visto na Tabela 1, o que pode ter configurado ação coadjuvante quando associados aos antibióticos frente as bactérias patogênicas testadas. Os componentes lipofílicos dos óleos essenciais como terpenóides, têm afinidade por fosfolipídios presentes nas membranas, causando desorganização estrutural e extravasamento de constituintes celulares essenciais, resultando em uma perda de integridade da membrana, ocasionando à morte celular (Lew, 2011).

Segundo Fernandes (2014) a bactéria *S. aureus* demonstra perda de íons de potássio após exposição a *Melaleuca alternifolia* e o composto terpinen-4-ol suprime a produção de mediadores inflamatórios por monócitos ativados in vitro, o que explica as propriedades anti-inflamatórias da planta. Além disso o composto atua sobre a ação de biofilmes (Bordini *et al.*, 2018).

As ações anti-inflamatórias, imunomoduladoras e antimicrobianas das plantas medicinais é uma ferramenta extremamente útil também no tratamento da doença periodontal (Juiz; Alves; Barros, 2010).

A associação de antibióticos e produtos de origem vegetal vem ganhando espaço com finalidade de combater e auxiliar no controle de bactérias patogênicas com resistência aos aminoglicosídeos (Coutinho *et al.*, 2008). O óleo essencial é uma mistura complexa em que torna difícil a adaptação dos microrganismos e assim quando utilizado com ação antimicrobiana acarreta uma menor resistência desses patógenos (Daferera *et al.*, 2003).

4 CONCLUSÃO

A partir dos dados atribuídos nesse estudo, o óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* demonstrou um potencial promissor na modificação da atividade antibiótica, fornecida pela redução da concentração inibitória mínima (CIM) e pela ação de sinergismo evidenciado em relação as cepas patogênicas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia Coli*.

Com isso o conhecimento em conteúdo expansivo sobre os mecanismos de ação do óleo essencial de *Melaleuca* abrem caminhos para pesquisas futuras. Uma compreensão mais profunda e abrangente desses mecanismos poderia impulsionar a criação de terapias e novos produtos que pudessem ajudar no controle de desafios emergentes frente a resistência bacteriana.

REFERÊNCIAS

- ANDRADE, L.N.; DARINI, A.L. C. **Mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos**. Curso Básico de Antimicrobianos divisões de MI –CM –FMRP-USP, 2016.
- BEZERRA, C. F. *et al.* Vanillin selectively modulates the action of antibiotics against resistant bacteria. **Microbial Pathogenesis**, v. 113, p. 265–268, 1 dez. 2017.
- BORDINI, E. A. F. *et al.* Antimicrobial effects of terpinen-4-ol against oral pathogens and its capacity for the modulation of gene expression. **Biofouling**, v. 34, n. 7, p. 815–825, 9 ago. 2018.
- BRASIL. Ministério Da Saúde. Resistência microbiana: saiba o que é e como evitar. Brasília, DF, 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/ptbr/assuntos/noticias-anvisa/2020/resistencia-microbiana-saiba-o-que-e-e-como-evitar>. Acesso em: 20 Fev. 2024.
- CASARIN, M. *et al.* *Melaleuca alternifolia* and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. **Phytotherapy Research**, v. 32, n. 2, 12 dez. 2017.
- CIRINO, I. C. DA S. **Modulação da resistência a drogas por óleos essenciais em linhagens de *Staphylococcus aureus***. Disponível em: <https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/tede/3665>. Acesso em: 2 maio 2024.
- CORREA, L. T. *et al.* Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Melaleuca* e sua incorporação em um creme mucocutâneo. **Revista Fitos**, v. 14, n. 01, p. 26–37, 31 mar. 2020.
- CRISTINA; KEMILE ALBUQUERQUE LEÃO. Análise comparativa da atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Melaleuca* (*Melaleuca linariifolia*) obtido de diferentes fornecedores. **Recima21**, v. 5, n. 3, p. e535018–e535018, 9 mar. 2024.
- COUTINHO, H. D. M. *et al.* In vitro anti-staphylococcal activity of *Hyptis martiusii* Benth against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: MRSA strains. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 18, p. 670–675, dez. 2008.
- DAFERERA, D. J.; ZIOGAS, B. N.; POLISSIOU, M. G. The effectiveness of plant essential oils on the growth of *Botrytis cinerea*, *Fusarium* sp. and *Clavibacter michiganensis* subsp. *Michiganensis*. **Crop Protection**, v. 22, n. 1, p. 39-44, 2003.

FERREIRA, E. E. *et al.* A importância do uso de fitoterápicos como prática alternativa ou complementar na atenção básica: revisão da literatura. **Pesquisa, Society e Development**, v. 11, n. 1, 2022.

FERNANDES, A. Óleos essenciais com potencial atividade antimicrobiana na terapêutica de infecções multirresistentes da pele e mucosas. **Handle.net**, jul. 2014.

GIOPPO, A.; ZANCANARO, V.; BELLAYER, E. H. Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Melaleuca alternifolia* frente a isolados multirresistentes produtores de ESBL e KPC causadores de infecções hospitalares. **Biotemas**, v. 32, n. 3, 20 ago. 2019.

GUIMARÃES, C. C. *et al.* Atividade antimicrobiana in vitro do extrato aquoso e do óleo essencial do alecrim (*Rosmarinus officinalis* L.) e do cravo-da-índia (*Caryophyllus aromaticus* L.) frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. **Revista Brasileira de Biociência**, v. 15, n.2, 2017.

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. Effects of *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Essential Oil and the Major Monoterpene Component Terpinen-4-ol on the Development of Single- and Multistep Antibiotic Resistance and Antimicrobial Susceptibility. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 2, p. 909–915, 14 nov. 2011.

HOUGHTON, P. J. *et al.* Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: Visualizing an elephant. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 110, n. 3, p. 391–400, abr. 2007.

JUIZ, P. J. L.; ALVES, R. J. C.; BARROS, T. F. Uso de produtos naturais como coadjuvante no tratamento da doença periodontal. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 20, n. 1, p. 134–139, mar. 2010.

LEAL W.S *et al.* Análise da automedicação durante a pandemia do novo coronavírus: Um olhar sobre a azitromicina. **REASERevista Ibero-Americana de Humanidades, Ciências e Educação**. v.7. n.8, 2021.

LEW, R. R. How does a hypha grow? The biophysics of pressurized growth in fungi. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 7, p. 509–518, 6 jun. 2011.

LOOSE, M.; PILGER, E.; WAGENLEHNER, F. Anti-Bacterial Effects of Essential Oils against Uropathogenic Bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 6, 25 jun. 2020.

MAESTRI, G. *et al.* Quantificação de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e mecanismos de resistência nas mãos de manipuladores de alimentos em UANS hospitalares em SC. **Disciplinarum Scientia, Saúde**, v. 21, n. 1, p. 91-105, 2020.

MANN, C. M.; MARKHAM, J. L. A new method for determining the minimum inhibitory concentration of essential oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 84, n. 4, p. 538–544, maio 1998.

OLIVEIRA, L. *et al.* Extração e caracterização do óleo essencial de *Melaleuca* e desenvolvimento de uma formulação semi-sólida de uso tópico. **Revista Jovens Pesquisadores**, v. 5, n. 1, 3 jun. 2015.

SILVA, F.; SANTANA; SILVA, T. Tratamento de acne, óleo essencial de *Melaleuca*: revisão de literatura sobre tratamento de acne através do método de *Melaleuca*. **Recima21**, v. 4, n. 1, p. e414226–e414226, 5 out. 2023.