

UNILEÃO  
CENTRO UNIVERSITÁRIO LEÃO SAMPAIO  
CURSO DE GRADUAÇÃO EM BIOMEDICINA

JOSE RICARDO FERREIRA GUEDES

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DO  
ÓLEO ESSENCIAL DOS BULBILHOS DE *Allium sativum* L. EM COMPARAÇÃO  
COM ALICINA**

Juazeiro do Norte – CE  
2024

JOSÉ RICARDO FERREIRA GUEDES

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DO  
ÓLEO ESSENCIAL DOS BULBILHOS DE *Allium sativum* L. EM COMPARAÇÃO  
COM ALICINA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Projeto de pesquisa, 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. Me.º José Walber Gonçalves Castro

Juazeiro do Norte – CE  
2024

JOSÉ RICARDO FERREIRA GUEDES

**PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DO  
ÓLEO ESSENCIAL DOS BULBILHOS DE *Allium sativum* L. EM COMPARAÇÃO  
COM ALICINA**

Trabalho de Conclusão de Curso – Projeto de pesquisa, 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. Me. José Walber Gonçalves Castro

**Data de aprovação:** \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

**Prof(a):** \_\_\_\_\_  
**Me. José Walber Gonçalves Castro**  
**Orientador**

\_\_\_\_\_  
**Prof(a):** \_\_\_\_\_  
**Dra. Priscilla Ramos Freitas Alexandre**  
**Examinador 1**

\_\_\_\_\_  
**Prof(a):** \_\_\_\_\_  
**Esp. Lariza Leisla Leandro Nascimento**  
**Examinar 2**

# PERFIL QUÍMICO E ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E MODIFICADORA DO ÓLEO ESSENCIAL DOS BULBILHOS DE *Allium sativum* L. EM COMPARAÇÃO COM ALICINA

José Ricardo Ferreira Guedes<sup>1</sup>, José Walber Gonçalves Castro<sup>2</sup>

## RESUMO

O presente estudo tem a finalidade de analisar o perfil químico e atividade antibacteriana e modificadora do óleo essencial dos bulbilhos de *Allium sativum* L. em comparação com alicina. Para tanto, o vegetal foi colhido nas proximidades da cidade de Caririaçu-CE e levados para o município de Juazeiro do Norte-CE para a realização dos experimentos. A alicina foi adquirida através da empresa da *Sigma-Aldrich*®. Os bulbilhos foram triturados e submetidos a hidrodestilação em aparelho tipo *Clevenger* modificado para obtenção do óleo essencial. A atividade antibacteriana do óleo e do composto isolado foi avaliada pelo método de microdiluição frente as bactérias gram positivas e negativas. E por fim a atividade modificadora foi determinada em associação aos antibióticos da classe aminoglicosídeos e beta-lactâmicos. Os resultados em relação aos beta-lactâmicos, como Benzil penicilina contra *Staphylococcus aureus* a CIM foi reduzida de >1024 µg/ml para <1024 µg/ml. No entanto, não houve atividade em várias combinações, como Cefalotina e Benzil penicilina contra *Escherichia coli*. Para *Pseudomonas aeruginosa*, foi observada em várias combinações, incluindo Amicacina redução da CIM de 512 µg/ml para 256 µg/ml e Gentamicina de 1024 µg/ml para 64 µg/ml. A combinação do óleo essencial com antibióticos como benzilpenicilina e amicacina pode aumentar a eficácia antibacteriana, alterando a permeabilidade da membrana bacteriana, a alicina apresentou mecanismos sinérgicos consideráveis em conjunto com os aminoglicosídeos. Dessa forma é importante a realização de mais experimentos com diferentes cepas para a introdução em novas terapias utilizando o alho.

**Palavras-chave:** *Allium sativum* L. Antibacteriano. Alicina. Perfil químico. Modificadora.

## CHEMICAL PROFILE, ANTIBACTERIAL ACTIVITY, AND MODULATORY POTENTIAL OF THE ESSENTIAL OIL FROM THE BULBS OF *Allium sativum* L. IN COMPARISON TO ALLICIN

### ABSTRACT

The present study aims to analyze the chemical profile and antibacterial and modulating activity of the essential oil from the bulbs of *Allium sativum* L. in comparison with alliin. For this purpose, the plant was collected near the city of Caririaçu-CE and transported to Juazeiro do Norte-CE for experiments. Alliin was obtained from Sigma-Aldrich®. The bulbs were crushed and subjected to hydrodistillation using a modified Clevenger apparatus to obtain the essential oil. The antibacterial activity of the oil and the isolated compound was evaluated using the microdilution method against Gram-positive and Gram-negative bacteria. Finally, the modulating activity was determined in combination with antibiotics from the aminoglycoside and beta-lactam classes. The results regarding beta-lactams, such as benzylpenicillin against *Staphylococcus aureus*, showed that the MIC (minimum inhibitory concentration) was reduced from >1024 µg/ml to <1024 µg/ml. However, no activity was observed in several combinations, such as cephalothin and benzylpenicillin against *Escherichia coli*. For *Pseudomonas aeruginosa*, activity was observed in various combinations, including amikacin, where the MIC was reduced from 512 µg/ml to 256 µg/ml, and gentamicin, where it decreased from 1024 µg/ml

<sup>1</sup>Discente do curso de Biomedicina, Riicardo\_guedes@hotmail.com, Centro Universitário Leão Sampaio

<sup>2</sup>Docente do curso de Biomedicina, josewalber@leaosampaio.edu.br, Centro Universitário Leão Sampaio

to 64 µg/ml. The combination of essential oil with antibiotics like benzylpenicillin and amikacin may enhance antibacterial efficacy by altering bacterial membrane permeability. Allicin exhibited significant synergistic mechanisms when combined with aminoglycosides. Therefore, further experiments with different strains are essential for developing new therapies using garlic.

**Keywords:** *Allium sativum* L., Antibacterial, Allicin, Chemical profile, Modulatory.

## 1 INTRODUÇÃO

Através dos tempos, as plantas medicinais tiveram um papel fundamental como fonte de remédios naturais e na descoberta de novos tratamentos. A utilização de fitoterápicos como parte integrante da prática médica está se tornando cada vez mais comum em diversos países, incluindo o Brasil. A utilização de plantas medicinais é facilitada pela ampla diversidade de espécies vegetais e pelo custo acessível associado à terapia, o que desperta interesse tanto nos programas de saúde quanto nos profissionais da área (Shinkai *et al.*, 2023; Ahmad *et al.*, 2023).

Dentro desse contexto, uma ampla variedade de compostos fitoquímicos ativos, que são derivados dessas plantas, tem sido utilizada tanto na prevenção quanto no tratamento de doenças graves. Essa riqueza natural serve como base para os medicamentos fitoterápicos, evidenciando sua complexidade e distinção em relação às drogas sintéticas (Gadelha *et al.*, 2013; Guo *et al.*, 2023).

Além disso, propriedades que combatem microrganismos encontradas nos extratos e óleos essenciais de plantas, resultado de seu processo metabólico secundário, foram empiricamente reconhecidas ao longo de muitos séculos e recentemente confirmadas pela ciência. Estudos sobre tais características em plantas nativas foram realizados em vários países, incluindo Brasil, que possui uma riqueza de flora e uma tradição duradoura no uso de plantas medicinais como agentes antibacterianos ou antifúngicos (Kurnia *et al.*, 2021; Duarte, 2006).

Portanto os inúmeros estudos têm se dedicado a investigar as propriedades biológicas dos óleos essenciais derivados das espécies de *Allium*, evidenciando suas notáveis atividades antioxidantes e antimicrobianas. Todos os óleos exibiram capacidade antioxidante, destacando-se a chalota e o alho-poró nesse aspecto. Além disso, apresentaram potente atividade antibacteriana, com especial ênfase para o alho, a cebola e a cebolinha chinesa. Os compostos organosulfurados presentes nessas plantas têm revelado um promissor potencial terapêutico no combate a diversas doenças, incluindo câncer e condições cardiovasculares (Bastaki *et al.*, 2021).

Diante disso a planta *Allium sativum* L., conhecida como alho, é amplamente reconhecida por suas notáveis propriedades biológicas e medicinais, graças à sua composição

rica em diversos compostos bioativos. Esses compostos incluem fenólicos, óleos essenciais, compostos sulfurados, flavonoides, substâncias voláteis, minerais e vitaminas. Tal diversidade de compostos confere ao alho uma ampla gama de benefícios para a saúde, como propriedades antioxidantes, antimicrobianas, anti-inflamatórias e cardiovasculares (Mondal *et al.*, 2022; Sasi *et al.*, 2021).

Ademais as espécies do gênero *Allium* possuem uma composição química complexa, caracterizada pela presença abundante de organos sulfurados e polifenóis. Além disso, são fontes importantes de carboidratos, aminoácidos essenciais e vitaminas, destacando-se especialmente pela concentração significativa de flavonoides, conhecidos por sua atividade antioxidante. Estudos também têm evidenciado a eficácia antimicrobiana dessas plantas contra uma variedade de microrganismos. Essas propriedades contribuem não apenas para o valor nutricional das espécies de *Allium*, mas também para seu potencial terapêutico (Fredotović; Puizina, 2019).

A alicina é o principal constituinte responsável pelas propriedades farmacológicas do alho, é um composto sulfurado, exibe atividade antioxidante devido à sua estrutura semelhante ao dimetilsulfeto, conhecido por sua eficácia na neutralização de radicais livres. Isso resulta em efeitos benéficos na coagulação sanguínea, prevenção da aterosclerose, regulação dos níveis de colesterol e redução do estresse oxidativo. Além de suas propriedades antioxidantes, a alicina também demonstra atividade antibacteriana, antifúngica e antiparasitária (Dwivedi *et al.*, 2019; Rouf *et al.*, 2020; Torres, 2021; Santos, 2013).

Com a crescente preocupação global da resistência aos antibióticos e a necessidade de encontrar alternativas terapêuticas eficazes. O alho (*Allium sativum* L.) tem sido tradicionalmente reconhecido por suas propriedades antimicrobianas, sendo considerado uma fonte natural e acessível de compostos bioativos, o que pode levar ao desenvolvimento de terapias mais seguras e sustentáveis. Ao compararmos essas características ao composto isolado (alicina) podemos fomentar novas abordagens terapêuticas no combate a infecções bacterianas. Diante disso o presente estudo tem como objetivo, analisar o perfil químico e a atividade antibacteriana do óleo essencial dos bulbilhos de *Allium sativum* L. em comparação com alicina.

## **2 DESENVOLVIMENTO**

### **2.1 METODOLOGIA**

#### **2.1.1 Tipo e local de estudo**

Esta pesquisa tratou-se de um estudo experimental, que incluiu uma pré-tese para testar uma hipótese. Os resultados encontrados contribuíram para o aperfeiçoamento de técnicas científicas já estabelecidas, aplicadas para aprofundar o conhecimento sobre aspectos previamente estudados. As variáveis contidas neste estudo foram manipuladas a fim de permitir a análise de causas e efeitos de um determinado evento (Dodt *et al.*, 2015). Os experimentos foram realizados nos laboratórios de Microbiologia e Bromatologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio-UNILEÃO, Campus Saúde na cidade de Juazeiro do Norte – CE.

#### **2.1.2 Seleção, coleta e identificação do material vegetal**

Os bulbilhos do (*Allium Sativum* L.) foram coletados no município de Caririaçu-CE em um plantio orgânico e levados para a cidade de Juazeiro do Norte – CE, para o laboratório Microbiologia e Bromatologia do Centro Universitário Doutor Leão Sampaio-UNILEÃO, para a realização do presente estudo. Em seguida foram pré-selecionados de acordo com o estado de crescimento e condições do vegetal, após essa seleção uma exsiccata do material botânico foi depositada no herbário Dárdaro de Andrade Lima da Universidade Regional do Cariri (URCA), para a obtenção do registro do tombamento.

#### **2.1.3 Obtenção dos produtos**

A alicina, composta de pureza superior a 98%, foi adquirida por meio da empresa Sigma-Aldrich® (Sigma, St. Louis, EUA). Esse composto, um dos principais derivados do alho (*Allium sativum*), é amplamente reconhecido por suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes. A escolha da alicina com alta pureza assegura a confiabilidade dos resultados experimentais, garantindo que os efeitos observados sejam atribuídos à substância ativa em estudo, sem interferências significativas de impurezas. Quando não houver especificação, todos

os reagentes e compostos utilizados seguiram o padrão de qualidade fornecido pela Sigma-Aldrich®, renomada por seus produtos de alta precisão para pesquisa científica.

O material vegetal (bulbilhos) ainda frescos foi triturado e submetido a hidrodestilação em aparelho tipo *Clevenger* modificado, por 2 horas. O rendimento foi obtido com base no peso do óleo em relação ao peso do material antes do procedimento de extração. O óleo essencial foi tratado com sulfato de sódio anidro ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) e armazenado em frasco âmbar exposto à refrigeração até o momento das análises (Simões *et al.*, 2010).

#### **2.1.4 Avaliação antibacteriana e concentração inibitória mínima (CIM)**

A atividade antibacteriana foi avaliada através do método de microdiluição com base no CLSI (2012). Foram utilizadas bactérias padrão, sendo duas Gram (+): *Staphylococcus aureus* ATCC 12624 e *Enterococcus faecalis* ATCC 4083 e duas Gram (-): *Escherichia coli* ATCC 25922 e *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 15442. Também foram utilizadas cepas multirresistentes: *Staphylococcus aureus* 10, *Enterococcus faecalis* isolado clínico, *Escherichia coli* 06 e *Pseudomonas aeruginosa* isolado clínico. Todas as linhagens foram concedidas pelo Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais-LPPN da Universidade Regional do Cariri-URCA mediante a solicitação, disponibilidade e aprovação da coordenação do laboratório.

As linhagens bacterianas foram ativadas em meio *Brain Heart Infusion Broth* (BHI 3,8%) e mantidas na estufa por 24 horas. Após o primeiro cultivo o inóculo foi padronizado a partir da concentração de aproximadamente de  $1 \times 10^8$  UFC/mL (turbidez da escala de *McFarland*). Em seguida, esta suspensão foi diluída em caldo BHI a 10 % e volumes de 100  $\mu\text{L}$  foram adicionados e homogeneizados nos poços de uma placa de microdiluição acrescido da concentração de 1024  $\mu\text{g}/\text{mL}$  do produto vegetal. As placas foram incubadas a 37°C por 24 horas. Os experimentos foram realizados em triplicata.

A atividade antibacteriana foi detectada através do método colorimétrico utilizando 25  $\mu\text{L}$  de resazurina sódica (0,01%) após o período de incubação. A concentração inibitória mínima (CIM) foi determinada como a menor concentração do produto capaz de inibir o crescimento bacteriano (Salvat, 2001).

#### **2.1.5 Avaliação da atividade modificadora**

O teste de modulação foi realizado na presença e na ausência do composto natural através de microdiluição em triplicata. Para avaliar a atividade moduladora foi utilizada a CIM,

do extrato etanólico e óleo essencial frente aos antibióticos da classe aminoglicosídeos (Gentamicina e amicacina) e beta-lactâmicos (Benzil penicilina e cefalotina) em conjunto com as cepas bacterianas *Staphylococcus aureus* 10 (Multirresistente), *Enterococcus faecalis* isolado clínico (Multirresistente), *Pseudomonas aeruginosa* isolado clínico (Multirresistente), *Escherichia coli* 06 (Multirresistente).

A quantidade de óleo essencial ou extrato etanólico foi calculada pela concentração sub inibitória (MIC/8). Os inóculos bacterianos em BHI a 10 % foram distribuídos na microplaca seguido da microdiluição de 100 µL das soluções de antibióticos (1024 µg/ mL). Houve a realização de seguidas diluições obtendo as concentrações do antibiótico que variam de 512 a 0,5 µg/ mL.

O teste foi monitorado com um controle positivo contendo apenas os antibióticos e os microrganismos. As placas microdiluídas foram incubadas a 37 °C por 24 horas e a leitura foi procedida com auxílio resazurina sódica como descrito anteriormente (Coutinho *et al.*, 2008).

### **2.1.6 Análises estatísticas**

Os resultados dos ensaios foram avaliados através do modelo de regressão linear, sendo analisados pelo ANOVA bidirecional seguida pelo teste de *Bonferroni* utilizando *software GraphPad Prism 7.0*. Os resultados em  $p < 0.05$  foram considerados estatisticamente significativos.

## **2.2 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

### **2.2.1 Levantamento do perfil químico**

Em estudo realizado por Mester; Sturgeon (2003) a análise da composição química do óleo essencial do alho, observou-se a existência de cinco componentes majoritários, correspondendo aos maiores picos no cromatograma, que são dissulfeto de alila (30,24%), alicina (27,82%), metil-dissulfeto de alila (8,51%), aliina (5,78%) e sulfona de alila (4,19%).

A composição química do bulbo de algumas espécies de alho identificou uma composição química mais complexa. O principal composto encontrado foi a alicina (50,9%), seguido por outros compostos sulfurados, como dissulfeto de dialila (27,9%), trissulfeto de etila

dialil (3,1%), 2,2-bis(etiltio)-propano (2,0%), sulfeto de propila (Z)-alil (1,4%) e metil alicina (1,3%), descrito por Nazzaro *et al.* (2022).

As espécies de *Allium* possuem uma composição química rica em compostos organossulfurados, polifenóis, carboidratos, aminoácidos essenciais e vitaminas. Além disso, são fontes significativas de flavonoides, com destaque para sua ação antioxidante, e demonstraram eficácia antimicrobiana contra diversos microrganismos como afirma Fredotović & Puizina (2019). Porém diversos estudos como Shang *et al.* (2019), confirmam que a principal atividade antimicrobiana do alho está depositada na alicina, entretanto o método de extração pode influenciar diretamente nos compostos bioativos presentes.

Diversos compostos presentes no alho possuem características únicas como o Dissulfeto de Dialila, um organofosforado com capacidades antioxidantes e anticancerígenas, atua perturbando processos celulares envolvidos na progressão tumoral, como a transição epitélio-mesenquimal como descreve Mitra *et al.* (2022).

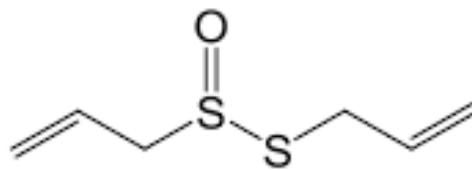
O estudo realizado por Satyal *et al.* (2017) identificou os principais componentes do aolho sendo eles trissulfeto de dialila, dissulfeto de dialila e trissulfeto de alil metila. A hidrodestilação produziu composições similares, com altos teores de trissulfeto de dialila. Em contraste, a destilação a vapor resultou em maiores concentrações de sulfeto de dialila e dissulfeto de dialila, mas reduziu os rendimentos de trissulfeto de dialila. Este fenômeno destaca a importância do método de extração na eficácia dos compostos bioativos, influenciando diretamente sua utilização em tratamentos terapêuticos.

Foi relatado em estudo realizado por Reiter *et al.* (2019) que a alicina causou um aumento global no grau de oxidação do proteoma de *Pseudomonas fluorescens* após um tratamento de 15 minutos. Demonstramos também que a alicina inibiu a atividade da DNA girase *in vitro*. Destacando a importância da alicina como um agente oxidante e sugerem mecanismos potenciais de tolerância em cepas bacterianas. Esses estudos ressaltam o valor terapêutico da alicina e a complexidade de seus mecanismos de ação no controle de infecções bacterianas.

Através de testes de zonas de inibição invertida realizados por Schier *et al.* (2023), demonstrou-se que a alicina é capaz de inibir o crescimento de fungos pela fase gasosa da solução. Os resultados revelaram uma zona média de inibição de 1965mm<sup>2</sup> para *Rhizopus stolonifer* e 2405mm<sup>2</sup> para *Mucor racemosus*. Além disso, em testes de difusão em ágar, soluções de alicina apresentaram uma zona de inibição superior a 800mm<sup>2</sup>, confirmando sua capacidade antifúngica.

De acordo com Nadeem *et al.* (2021) a alicina, derivada do alho, é conhecida por suas propriedades antioxidantes e antimicrobianas. Ela pode reduzir o estresse oxidativo, modulando enzimas como NOX, SOD, e CAT. Além disso, tem mostrado potencial terapêutico em neuroinflamação e doenças neurodegenerativas como Alzheimer e Parkinson, além de ajudar em condições psiconeurológicas como TEA e TDAH. Tendo sua estrutura química representada pela figura 1.

**Figura 1.** Estrutura química da alicina.



**Fonte:** (Lanzotti; Scala; Bonanomi, 2014)

Essas propriedades fazem da alicina uma molécula multifuncional com impacto significativo em aplicações nos mais diversos âmbitos, confirmando sua relevância como alvo de estudos. A presença de compostos sulfurados, como a alicina, dissulfeto de dialila e trissulfeto de dialila, destaca seu potencial terapêutico em áreas como a microbiologia, oncologia, e doenças inflamatórias e neurodegenerativas.

### 2.2.2 Atividade antibacteriana

Os resultados obtidos a partir do óleo essencial do bulbilho do *alium savitum* (OEBAS) e da alicina indicaram um CIM de 1024 µg/mL, indicando uma baixa atividade antibacteriana tanto para as cepas bacterianas ATCC quanto para as cepas multirresistentes. O OEBAS possui diversos compostos com atividade antibacteriana.

A alicina reage com grupos tiol (-SH) em proteínas e enzimas na membrana bacteriana. Isso provoca a oxidação desses grupos, comprometendo a integridade da membrana celular bacteriana e aumentando a permeabilidade da célula. Com isso, há um desequilíbrio na homeostase e perda de função, o que pode levar à morte celular, como é sugerido por Nishino *et al.* (2021) e Borlinghaus *et al.* (2014), entretanto a concentração de alicina pode ter influenciado nos resultados encontrados.

De acordo com Cristina *et al.* (2014) em testes realizados foi identificado uma CIM de 15,62 mg/ml para a cepa de *Pseudomonas aeruginosa* corroborando para os resultados encontrados, alguns compostos como Diallyl dissulfide, Methyl allyl trisulfide e Diallyl trisulde foram os compostos identificados em abundância no óleo essencial.

Em estudo realizado por Packer; Luz (2007) indicou a ausência de atividade bacteriostática do Óleo essencial do alho contra as cepas de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538), *Escherichia coli* (ATCC 8739) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 9027), demonstrando a ineficácia em retrain o crescimento bacteriano, corroborando para os resultados encontrados.

Reiter *et al.* (2017) identificou alta resistência de cepa de *P. aeruginosa* ao vapor da alicina, havendo ausência de CIM, demonstrando os diversos mecanismos de resistência da cepa utilizada mesmo em contato com compostos com alta atividade antibacteriana. De maneira semelhante Cai *et al.* (2007) afirma que a alicina isolada não apresenta uma boa atividade antibacteriana, identificando uma CIM >512 µg/mL contra cepas de *Staphylococcus spp* e *P. aeruginosa*, demonstrando que a ação da alicina contra cepas que possuem mecanismos de resistência pode levar a sua baixa eficácia em eliminar os patógenos, justificando os resultados obtidos.

De acordo com Snowden *et al.* (2014) CIM encontrada para cepas de *Staphylococcus aureus* utilizando o extrato de alho foi de 400 µg/mL, e em estudo utilizando diferentes metodologias de extração dos componentes do alho identificou que há diferenças nas atividades biológicas como atividade antibacteriana, diminuindo a eficácia em decorrência das diferenças de concentração dos componentes, como afirma Pavlović *et al.* (2017) e Jang *et al.* (2017), logo a CIM elevada pode estar relacionado ao método de extração do óleo essencial e da alicina.

Os mecanismos de resistência bacteriano como as bombas de efluxo podem estar diretamente relacionados a baixa atividade antibacteriana detectado, já após as concentrações intracelulares de compostos tóxicos atingem níveis elevado ocorre a expressão das bombas, expulsando o material para o meio extracelular como descreve De Gaetano *et al.* (2023).

Em estudos realizados por Fujisawa *et al.* (2009) foi identificado um aumento da atividade da alicina pura menor em comparação ao extrato de alho, sendo até duas vezes maior que a alicina isolada, identificando que a composição química presente no extrato e sua interação com a alicina fornece atividade antibacteriana mais acentuada. A existência de compostos sinérgicos e antagônicos pode ter influenciado nos resultados obtidos.

Segundo Borlinghaus *et al.* (2014), a existência de um possível mecanismo que afete a síntese proteica, através de resíduos de cisteína que reagem com a alicina havendo a troca de

disulfeto, podendo agir em cadeias de aminoácidos, podendo influenciar na ação antibacteriana e induzir a defeitos proteicos.

De acordo com Reza; Sutton; Rahman (2019) e Elfadadny *et al.* (2024), a *Pseudomonas aeruginosa* possui diversos mecanismos de resistência podendo alterar dinamicamente seu perfil de resistência em resposta a pressões ambientais, como exposição a antibióticos ou respostas imunes do hospedeiro além de uma membrana externa naturalmente impenetrável a muitos antibióticos, o que impede sua entrada nas células. Essa gama de mecanismos está diretamente relacionada aos resultados encontrados.

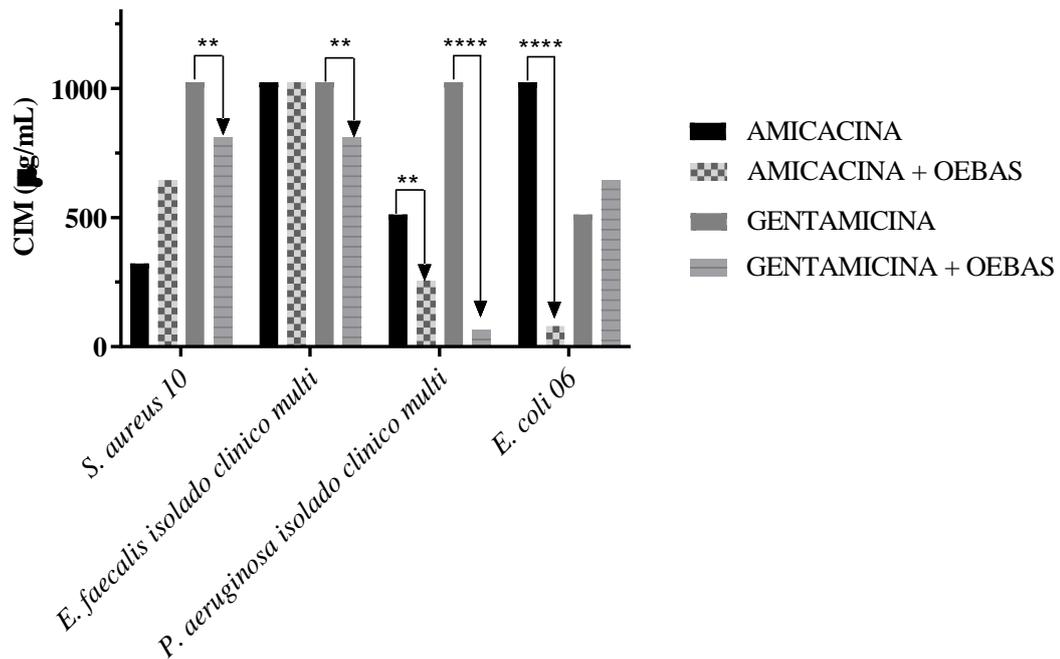
A CIM encontrada pode ser reflexo da alta instabilidade da alicina, como descreve Bhatwalkar *et al.* (2021) sua estrutura química rica em tiol torna-a altamente suscetível a degradação térmica e oxidativa, o que leva à rápida conversão em outros compostos, como dialil dissulfeto e ajoeno, podendo reduzir seus efeitos contra bactérias que possuem mecanismos de resistência.

A interação entre os diferentes componentes do óleo pode resultar em efeitos antagonistas ou sinérgicos que afetam a potência final. Nessa matriz complexa, uma concentração mais alta pode ser necessária para atingir a CIM eficaz contra as bactérias testadas.

### **2.2.3 Atividade modificadora**

Os resultados obtidos a partir dos testes realizados com microdiluição estão dispostos nos gráficos, o óleo essencial dos bulbilhos de *Allium sativum* (OEBAS) em conjunto com os aminoglicosídeos corresponde aos gráficos 1 e 2, já o OEBAS em ação com os beta lactâmicos correspondem aos gráficos 3 e 4.

**Gráfico 1:** Resultado do potencial modificador do OEBAS na atividade antibiótica dos aminoglicosídeos frente as cepas de *Staphylococcus aureus* 10 (Multirresistente), *Enterococcus faecalis* isolado clínico (Multirresistente), *Pseudomonas aeruginosa* isolado clínico (Multirresistente), *Escherichia coli* 06 (Multirresistente). ANOVA bidirecional seguida pelo pós-teste de *Bonferroni*, usando o software *GraphPad Prism 7.0*. \*\*\*\*p < 0,0001.



**Fonte:** própria do autor.

Os resultados obtidos, a CIM foi de 512 µg/ml (Amicacina) para > 256 µg/ml (Amicacina + OEBAS) para *Staphylococcus aureus*. Já para a Gentamicina, a CIM foi de 1024 µg/ml para < 1024 µg/ml em combinação com OEBAS. Para *Enterococcus faecalis*, a CIM foi de 1024 µg/ml tanto para Amicacina quanto para Amicacina + OEBAS, sem atividade modificadora. A Gentamicina apresentou uma CIM de 1024 µg/ml indo para < 1024 µg/ml com OEBAS.

Para *Escherichia coli*, a CIM foi de <1024 µg/ml (Amicacina) para 64 µg/ml (Amicacina + OEBAS), para a Gentamicina, CIM de 512 µg/ml para CIM de >512 µg/ml em combinação com OEBAS. Para *Pseudomonas aeruginosa*, a CIM foi de 512 µg/ml (Amicacina) para 256 µg/ml (Amicacina + OEBAS). Já para a Gentamicina, a CIM de 1024 µg/ml foi para 64 µg/ml.

Os aminoglicosídeos, como a amicacina e a gentamicina, atuam ligando-se à subunidade 30S do ribossomo bacteriano, bloqueando a tradução do mRNA e gerando proteínas defeituosas, resultando na morte bacteriana. Além disso, podem inibir a iniciação da tradução

e gerar espécies reativas de oxigênio como descreve os estudos de Garneau-Tsodikova; Labby (2016) e Serio *et al.* (2017). Essas propriedades explicam sua eficácia bactericida, mas também sua vulnerabilidade à resistência, por modificações enzimáticas ou alterações nos alvos ribossômicos e na permeabilidade celulares.

Os patógenos Gram-positivos e Gram-negativos apresentam diversos mecanismos de resistência, como a presença de bombas de efluxo, expressão de genes que alteram proteínas de ligação de antibióticos e presença de enzimas beta lactamases que inibem os efeitos de antibióticos como afirma Kakoullis *et al.* (2021), justificando a ausência de atividade inibidora dos antibióticos para as cepas multirresistentes.

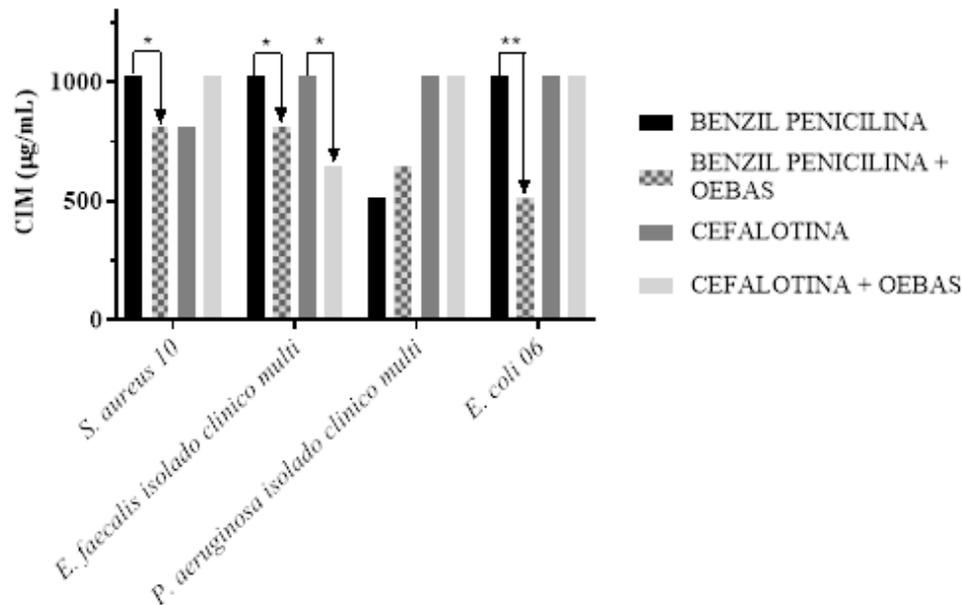
Alguns mecanismos presentes na *Escherichia coli* como enzimas modificadoras de antibióticos, remodelação de porinas da membrana externa, ação aprimorada da bomba de efluxo e alteração dos locais-alvo dos antibióticos justificam a alta CIM encontra, levando em conta a sua capacidade de reduzir o efeito antibacteriano de substâncias, como descreve Gauba; Rahman (2023).

A avaliação da atividade modificadora realizada por Magryś; Olender; Tchórzewska (2021) a partir do extrato de alho fresco identificou uma atividade sinérgica da gentamicina frente a *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterococcus faecalis*, indicando que alguns compostos presentes no extrato podem alterar o comportamento de cepas resistentes a certos antibióticos, sendo alguns destes compostos também presentes no óleo.

Segundo Abouelfetouh; Moussa (2012) o alho foi capaz de inibir o crescimento bacteriano de cepas de *Pseudomonas aeruginosa* em contato com macrolídeos e aminoglicosídeos, havendo inibição em concentrações abaixo de 128ug/ml. Os resultados obtidos condizem com o que descreve a literatura.

O estudo de (Abubakar, 2009) observou que a alicina reduz significativamente a concentração inibitória mínima (CIM) de antibióticos contra *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Redução da CIM em até 50% para algumas combinações, mas antagonismo com  $\beta$ -lactâmicos em condições específicas.

**Gráfico 2:** Resultado do potencial modificador do OEBAS na atividade antibiótica da beta lactâmicos frente as cepas de *Staphylococcus aureus* 10 (Multirresistente), *Enterococcus faecalis* isolado clínico (Multirresistente), *Pseudomonas aeruginosa* isolado clínico (Multirresistente), *Escherichia coli* 06 (Multirresistente). ANOVA bidirecional seguida pelo pós-teste de *Bonferroni*, usando o software *GraphPad Prism 7.0*. \*\*\*\*p <0,0001.



**Fonte:** própria do autor.

Os resultados obtidos para o beta lactâmicos foram, CIM de 1024 µg/ml para *Escherichia coli* (Cefalotina / Cefalotina + OEBAS) e CIM de 1024 µg/ml para *Pseudomonas aeruginosa* (Cefalotina / Cefalotina + OEBAS). Ocorrendo atividade modificadora para a *Staphylococcus aureus* com uma CIM de >1024 µg/ml (Benzil penicilina) para <1024 µg/ml (Benzil penicilina + OEBAS).

Foram encontrados CIM de <1024 µg/ml (Cefalotina) para >1024 µg/ml (Cefalotina + OEBAS) para *Staphylococcus aureus*, CIM de >1024 µg/ml (Benzil penicilina) para 512 µg/ml (Benzil penicilina + OEBAS) para *Escherichia coli*, CIM de 512 µg/ml (Benzil penicilina) para > 512 µg/ml (Benzil penicilina + OEBAS) para *Pseudomonas aeruginosa* e CIM de >1024 µg/ml para <1024 µg/ml para *Enterococcus faecalis* para os beta lactâmicos testados.

A *Staphylococcus aureus* é resistente devido a sua capacidade de reduzir a permeabilidade da membrana celular, tornando mais difícil a entrada de antibióticos, além de produzir enzimas como β-lactamase, que degradam antibióticos β-lactâmicos. Outra estratégia é a modificação das proteínas de ligação à penicilina (PBPs), como ocorre na MRSA, que a

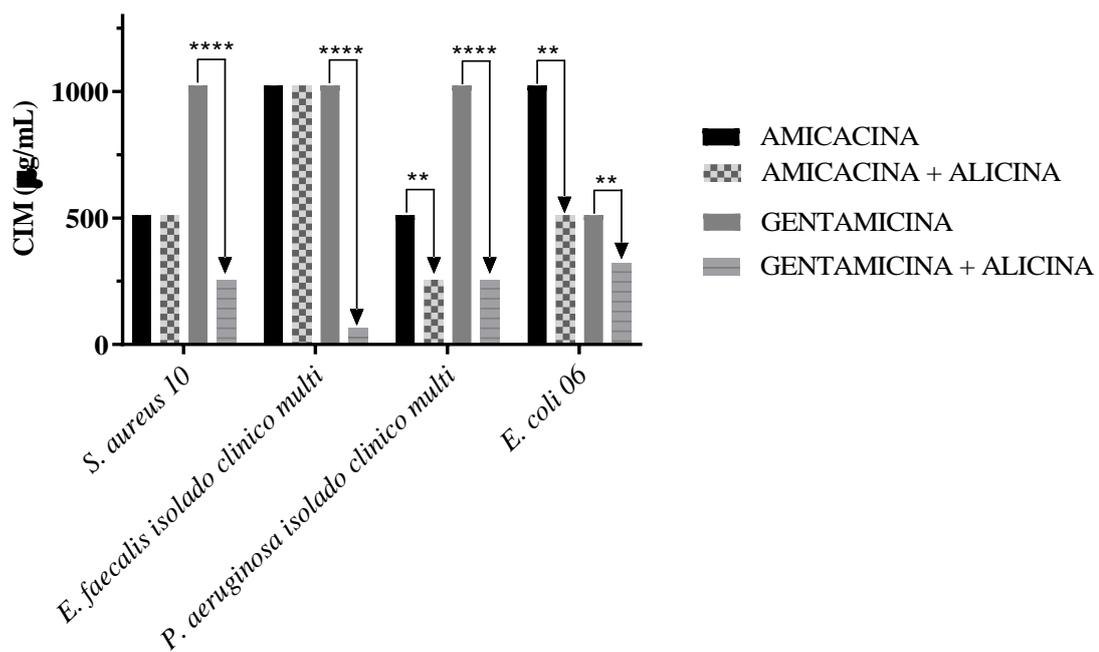
torna resistente à meticilina como descreve Guo *et al.* (2020), justificando os resultados encontrados.

Em testes realizados por Cai *et al.* (2007) utilizando beta lactâmicos em conjunto com a alicina demonstraram alta capacidade sinérgica em cepas de *Staphylococcus aureus*. Estando condizente com os resultados encontrados.

A *Pseudomonas aeruginosa* conhecida por suas bombas de efluxo (como MexAB-OprM) que expulsam antimicrobianos da célula, esta bactéria também possui enzimas que degradam antibióticos, como  $\beta$ -lactamases. Além disso, modificações nas porinas de sua membrana limitam a entrada de fármacos, como os  $\beta$ -lactâmicos e aminoglicosídeos como descreve Elfadadny *et al.* (2024) e Webber (2002), justificando os achados encontrados.

A ausência de atividade encontrada para a *Escherichia coli* frente a cefalotina, pode estar relacionado aos seus mecanismos de resistência e a ausência de atividade modificadora frente a esses mecanismos, algumas produtoras de beta lactamases podem destruir o antibiótico antes que ele possa atingir seu alvo como descreve Bajaj; Singh; Viridi (2016).

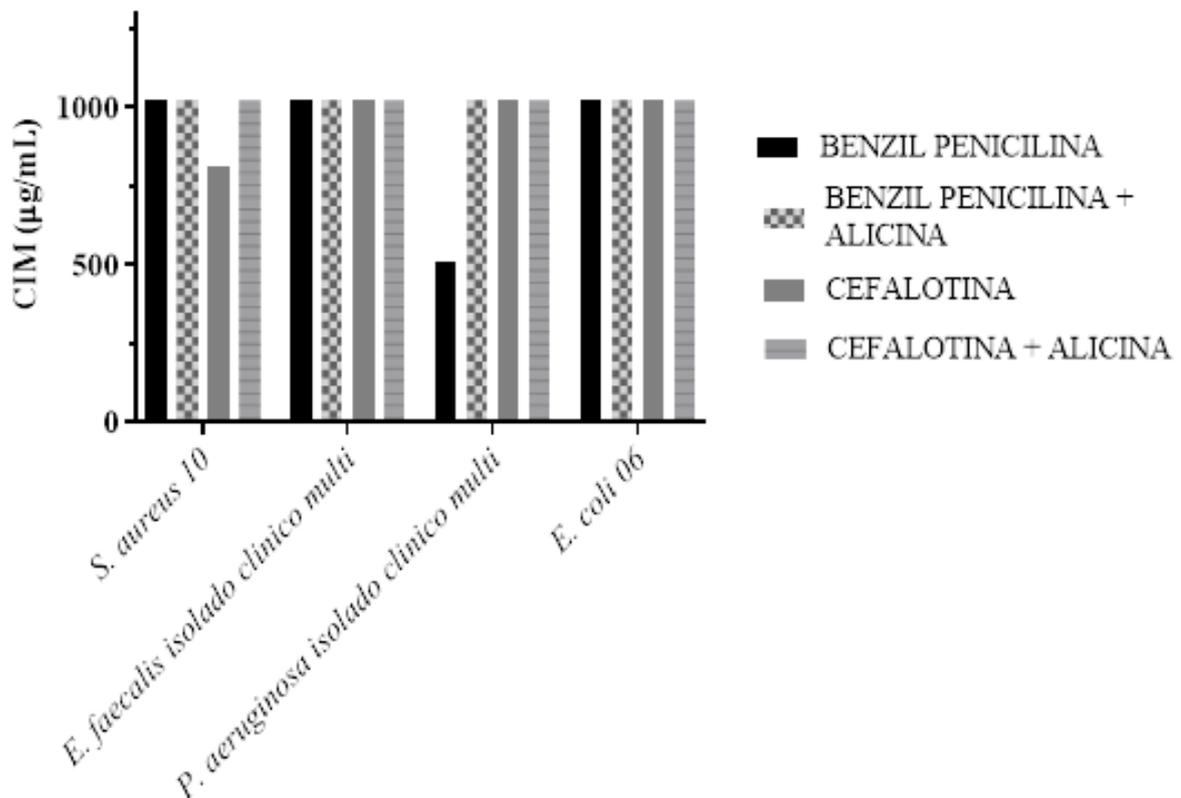
**Gráfico 3:** Resultado do potencial modificadora da Alicina na atividade antibiótica da cefalotina frente as cepas de *Staphylococcus aureus* 10 (Multirresistente), *Enterococcus faecalis* isolado clínico (Multirresistente), *Pseudomonas aeruginosa* isolado clínico (Multirresistente), *Escherichia coli* 06 (Multirresistente). ANOVA bidirecional seguida pelo pós-teste de Bonferroni, usando o software GraphPad Prism 7.0. \*\*\*\*p <0,0001.



Fonte: própria do autor.

Os resultados obtidos foram CIM de 1024 µg/ml (Gentamicina) para 256 µg/ml (Alicina + gentamicina) e CIM de 512 µg/ml (Amicacina / Amicacina + Alicina) para *S. aureus*, CIM de > 512 µg/ml (Amicacina) para 512 µg/ml (Alicina + gentamicina) e CIM de 512 µg/ml (Gentamicina) para < 512 µg/ml (Alicina + gentamicina) para *Escherichia coli*, CIM de 512 µg/ml (Amicacina) para 256 µg/ml e CIM de 1024 µg/ml (Gentamicina) para 256 µg/ml (Alicina + gentamicina) para *Pseudomonas aeruginosa*, CIM de 1024 µg/ml (Amicacina) para CIM de 64 µg/ml (Alicina + gentamicina) e CIM de 1024 µg/ml (Gentamicina / Alicina + gentamicina).

**Gráfico 4:** Resultado do potencial modificador do OEBAS na atividade antibiótica da benzil penicilina frente as cepas de *Staphylococcus aureus* 10 (Multirresistente), *Enterococcus faecalis* isolado clínico (Multirresistente), *Pseudomonas aeruginosa* isolado clínico (Multirresistente), *Escherichia coli* 06 (Multirresistente). ANOVA bidirecional seguida pelo pós-teste de Bonferroni, usando o software *GraphPad Prism 7.0*. \*\*\*\*p <0,0001.



**Fonte:** própria do autor.

Os resultados obtidos foram CIM de < 1024 µg/ml (Cefalotina) para <512 µg/ml (Cefalotina + Alicina) para *Staphylococcus aureus* e CIM de 512 µg/ml (Benzil penicilina) para

>1024 µg/ml (Benzil penicilina + Alicina) para *Pseudomonas aeruginosa*, havendo atividade antagônica de ambos os testes.

Em alguns casos houve ausência de atividade, *Staphylococcus aureus* (Benzil penicilina), *Escherichia coli* (Cefalotina e benzil penicilina), *Pseudomonas aeruginosa* (Cefalotina) e *Enterococcus faecalis* (Cefalotina e benzil penicilina).

Segundo resultados obtidos por Magryś; Olender; Tchórzewska (2021), o extrato de alho fresco foi capaz de exibir atividade modificadora para a *Pseudomonas aeruginosa* frente a gentamicina mostrando atividade melhorada, tornando as bactérias resistentes a medicamentos tratáveis com a dose clinicamente recomendada. Podendo justificar os resultados obtidos para os aminoglicosídeos.

Segundo Loi *et al.* (2019) a alicina é capaz de alterar a homeostase devido a sua composição química, causando uma forte resposta ao estresse oxidativo. Em alguns casos essa alteração da homeostase pode afetar na entrada de antibióticos assim como induzir redução do seu efeito devido a não internalização dele. Justificando os resultados obtidos para a ausência de atividade sinérgica e o antagonismo obtidos.

As estudos realizados por Bhatwalkar *et al.* (2021) mostraram que a alicina reduz a concentração inibitória mínima (CIM) de antibióticos como gentamicina e amicacina contra bactérias resistentes. Em alguns casos, no entanto, pode ocorrer antagonismo dependendo do composto usado, justificando os resultados encontrados.

As bactérias gram negativas possuem diversos mecanismos que barram os antibióticos, essa resistência intrínseca pode levar ausência de atividade mesmo com a utilização de substâncias para mediar as reações químicas como descreve Tehrani; Martin (2017).

Segundo estudos realizados por Salehi *et al.* (2019) e Leontiev *et al.* (2018) a alicina é um composto capaz de alterar a estabilidade da membrana, devido a sua natureza lipofílica. Essa alteração pode influenciar diretamente na entrada de antibióticos, influenciando diretamente na sua eficácia.

A alicina foi incapaz de interagir sinergicamente com os betas lactâmicos, possivelmente devido à ausência de outros compostos para mediar as reações, como também a possível ausência sinergismos entre os mecanismos de ação dos betas lactâmicos e da alicina, segundo Hyldgaard; Mygind; Meyer (2012) que explica o antagonismo. A concentração utilizada para a preparação do produto também pode ter influenciado em resistência para algumas cepas.

### 3 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A conclusão sobre os efeitos entre óleos essenciais de alho e antibióticos, como Benzil penicilina e amicacina, destaca um efeito potencial de ampliação da eficácia antibacteriana. Essa interação deve-se, provavelmente, à capacidade dos compostos sulfurados e suas interações com a alicina presente no óleo de alho em romper a membrana celular bacteriana, aumentando a permeabilidade e facilitando a entrada de antibióticos nas células. Essa permeabilidade aprimorada pode reduzir a concentração necessária de antibióticos para alcançar o efeito desejado, aumentando a eficácia contra bactérias com mecanismos de resistência robustos, porém resultados demonstram que a alicina é um composto considerável em alguns casos, demonstrando alta atividade sinérgica com antibióticos específicos.

Contudo, os resultados contraditórios em relação à literatura podem ser explicados por variáveis experimentais ou pela natureza da resistência específica das cepas estudadas. Por exemplo, certos fatores, como concentração inadequada dos compostos do óleo essencial ou variações na composição química do óleo (que pode variar conforme a origem e o processo de extração), podem impactar a eficácia da combinação.

Além disso, a presença de mecanismos adaptativos nas cepas bacterianas, como mudanças nas bombas de efluxo ou na fluidez da membrana, pode reduzir a eficácia da combinação. Esses mecanismos explicam a diferença entre os resultados experimentais e a literatura, que, muitas vezes, considera condições ideais ou cepas bacterianas menos resistentes. Além disso, é importante a realização de mais experimentos com diferentes cepas resistentes pois cada uma possui mecanismos de resistência únicos que podem interagir de formas variadas com os compostos do óleo essencial, assim como diferentes concentrações para a obtenção de resultados fidedignos.

### REFERÊNCIAS

- ABOUELFETOUH, A. Y.; MOUSSA, N. K. Enhancement of Antimicrobial Activity of Four Classes of Antibiotics Combined with Garlic. **Asian Journal of Plant Sciences**, v. 11, n. 3, p. 148–152, 26 jun. 2012.
- ABUBAKAR, E. M. Efficacy of crude extracts of Garlic (*Allium sativum* Linn.) against nosocomial *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 3, n. 4, p. 179–185, 30 abr. 2009.

- AHMAD, F. M. *et al.* *Quercus floribunda* Lindl. Ex A. Camus; a tremendous remedy against inflammation and associated symptoms. **Fitoterapia**, v. 170, p. 105628–105628, 1 out. 2023.
- BASTAKI, S. M. A. *et al.* Chemical constituents and medicinal properties of *Allium* species. **Molecular and Cellular Biochemistry**, v. 476, n. 12, p. 4301–4321, 21 ago. 2021.
- BHATWALKAR, S. B. *et al.* Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic (*Allium sativum*). **Frontiers in Microbiology**, v. 12, n. 613077, 27 jul. 2021.
- BORLINGHAUS, J. *et al.* Allicin: Chemistry and Biological Properties. **Molecules**, v. 19, n. 8, p. 12591–12618, 19 ago. 2014.
- CAI, Y. *et al.* Antibacterial Activity of Allicin Alone and in Combination with  $\beta$ -Lactams against *Staphylococcus spp.* and *Pseudomonas aeruginosa*. **The Journal of Antibiotics**, v. 60, n. 5, p. 335–338, maio 2007.
- CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard-. Ninth Edition. CLSI document Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.
- COUTINHO, H. D. M. *et al.* Enhancement of the antibiotic activity against a multiresistant *Escherichia coli* by *Mentha arvensis* L. and chlorpromazine. *Chemotherapy*, v. 54, n. 4, p. 1250-1318, 2008.
- CRISTINA, A. *et al.* Chemical characterization of the *Allium sativum* and *Origanum vulgare* essential oils and their inhibition effect on the growth of some food pathogens. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 16, n. 4, p. 804–811, 1 dez. 2014.
- DE GAETANO, G. V. *et al.* Antimicrobial Resistance: Two-Component Regulatory Systems and Multidrug Efflux Pumps. **Antibiotics**, v. 12, n. 6, p. 965, 1 jun. 2023.
- DODT, R. C. M. *et al.* Estudo experimental de uma intervenção educativa para promover a autoeficácia materna na amamentação. *Revista latino-americana de enfermagem*, v. 23, n. 4, p.725-732, 2015.
- DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. **Revista MultiCiência**, v. 7, n. 1, 2006.
- DWIVEDI, V. P. *et al.* Allicin enhances antimicrobial activity of macrophages during *Mycobacterium tuberculosis* infection. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 243, p. 111634, out. 2019.
- ELFADADNY, A. *et al.* Antimicrobial resistance of *Pseudomonas aeruginosa*: navigating clinical impacts, current resistance trends, and innovations in breaking therapies. **Frontiers in microbiology**, v. 15, 5 abr. 2024a.
- FUJISAWA, H. *et al.* Antibacterial Potential of Garlic-Derived Allicin and Its Cancellation by Sulfhydryl Compounds. **Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry**, v. 73, n. 9, p. 1948–1955, 23 set. 2009.
- GADELHA, C. S. *et al.* Estudo bibliográfico sobre o uso das plantas medicinais e fitoterápicos no Brasil. **Revista Verde de Agroecologia e Desenvolvimento Sustentável**, v. 8, n. 5, 2013.

- GARNEAU-TSODIKOVA, S.; LABBY, K. J. Mechanisms of Resistance to Aminoglycoside antibiotics: Overview and Perspectives. **MedChemComm**, v. 7, n. 1, p. 11–27, 2016.
- GAUBA, A.; RAHMAN, K. M. Evaluation of Antibiotic Resistance Mechanisms in Gram-Negative Bacteria. **Antibiotics (Basel, Switzerland)**, v. 12, n. 11, p. 1590, 3 nov. 2023.
- GUO, Y. *et al.* Prevalence and Therapies of Antibiotic-Resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, n. 107, 17 mar. 2020.
- JANG, H.-J. *et al.* Antioxidant and antimicrobial activities of fresh garlic and aged garlic by-products extracted with different solvents. **Food Science and Biotechnology**, v. 27, n. 1, p. 219–225, 12 dez. 2017.
- KAKOULLIS, L. *et al.* Mechanisms of Antibiotic Resistance in Important Gram-Positive and Gram-Negative Pathogens and Novel Antibiotic Solutions. **Antibiotics**, v. 10, n. 4, p. 415, 10 abr. 2021.
- KURNIA, D. *et al.* Antioxidant Properties and Structure-Antioxidant Activity Relationship of Allium Species Leaves. **Molecules**, v. 26, n. 23, p. 7175, 26 nov. 2021.
- LANZOTTI, V.; SCALA, F.; BONANOMI, G. Compounds from Allium species with cytotoxic and antimicrobial activity. **Phytochemistry Reviews**, v. 13, n. 4, p. 769–791, 11 jun. 2014.
- LOI, V. V. *et al.* *Staphylococcus aureus* responds to allicin by global S-thioallylation – Role of the Brx/BSH/YpdA pathway and the disulfide reductase MerA to overcome allicin stress. **Free Radical Biology and Medicine**, v. 139, p. 55–69, ago. 2019.
- MAGRYŚ, A.; OLENDER, A.; TCHÓRZEWSKA, D. Antibacterial properties of *Allium sativum* L. against the most emerging multidrug-resistant bacteria and its synergy with antibiotics. **Archives of Microbiology**, v. 203, n. 2257–2268, 27 fev. 2021.
- MATOS, F. J. A. Introdução a fitoquímica experimental, 3ª. ed. Fortaleza: UFC, 2009.
- MESTER, Z.; STURGEON, R. E. **Sample Preparation for Trace Element Analysis**. [s.l.] Elsevier, 2003.
- MITRA, S. *et al.* Diallyl Disulfide: A Bioactive Garlic Compound with Anticancer Potential. **Frontiers in Pharmacology**, v. 13, 22 ago. 2022.
- MONDAL, A. *et al.* Garlic constituents for cancer prevention and therapy: From phytochemistry to novel formulations. **Pharmacological Research**, v. 175, p. 105837, jan. 2022.
- NADEEM, M. S. *et al.* Allicin, an Antioxidant and Neuroprotective Agent, Ameliorates Cognitive Impairment. **Antioxidants**, v. 11, n. 1, p. 87, 30 dez. 2021.
- NAZZARO, F. *et al.* Chemical Composition of Essential Oils of Bulbs and Aerial Parts of Two Cultivars of *Allium sativum* and Their Antibiofilm Activity against Food and Nosocomial Pathogens. **Antibiotics**, v. 11, n. 6, p. 724–724, 27 maio 2022.
- NISHINO, K. *et al.* Function and Inhibitory Mechanisms of Multidrug Efflux Pumps. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, 3 dez. 2021.

- PACKER, J. F.; LUZ, M. M. S. DA. Método para avaliação e pesquisa da atividade antimicrobiana de produtos de origem natural. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 102–107, mar. 2007.
- PAVLOVIĆ, D. R. *et al.* Influence of different wild-garlic (*Allium ursinum*) extracts on the gastrointestinal system: spasmolytic, antimicrobial and antioxidant properties. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 69, n. 9, p. 1208–1218, 23 maio 2017.
- REITER, J. *et al.* Allicin, a natural antimicrobial defence substance from garlic, inhibits DNA gyrase activity in bacteria. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 310, n. 1, p. 151359, set. 2019.
- REITER, J. *et al.* Diallylthiosulfinate (Allicin), a Volatile Antimicrobial from Garlic (*Allium sativum*), Kills Human Lung Pathogenic Bacteria, Including MDR Strains, as a Vapor. **Molecules**, v. 22, n. 10, p. 1711, 12 out. 2017.
- ROUF, R. *et al.* Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. **Trends in Food Science & Technology**, v. 104, p. 219–234, 1 out. 2020.
- SALEHI, B. *et al.* Allicin and health: A comprehensive review. **Trends in Food Science & Technology**, v. 86, p. 502–516, abr. 2019.
- SALVAT A.A. *et al.* Screening of some plants from northern Argentina for their antimicrobial activity. *Letters in Applied Microbiology*, v. 32 p. 293-297, 2001.
- SANTOS, F. P. **Efeitos antioxidantes da alicina**: Uma breve revisão. Monografia (Graduação em Farmácia) - Faculdade de Educação e Meio Ambiente, Ariquemes – RO, 2013.
- SASI, M. *et al.* Garlic (*Allium sativum* L.) Bioactives and Its Role in Alleviating Oral Pathologies. **Antioxidants**, v. 10, n. 11, p. 1847, 1 nov. 2021.
- SATYAL, P. *et al.* The Chemical Compositions of the Volatile Oils of Garlic (*Allium sativum*) and Wild Garlic (*Allium vineale*). **Foods**, v. 6, n. 8, p. 63, 5 ago. 2017.
- SCHIER, C. *et al.* Combating Black Fungus: Using Allicin as a Potent Antifungal Agent against Mucorales. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 24, p. 17519–17519, 15 dez. 2023.
- SERIO, A. W. *et al.* Aminoglycosides: Mechanisms of Action and Resistance. In: **Antimicrobial Drug Resistance**. [s.l.] Springer, Cham, 2017. p. 213–229.
- SHANG, A. *et al.* Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.). **Foods**, v. 8, n. 7, p. 246, 5 jul. 2019.
- SHINKAI, R. S. *et al.* Phytotherapy: knowledge, experience and prescription in oral healthcare. A cross-sectional survey of dental practitioners. **Acta odontológica latinoamericana**, v. 36, n. 3, p. 140–149, 29 dez. 2023.
- SIMÕES, C. M. O. *et al.* Farmacognosia da planta ao medicamento, 6ª ed. Florianópolis. Editora da UFSC, 2010.

SNOWDEN, R. *et al.* A Comparison of the Anti-*Staphylococcus aureus* Activity of Extracts from Commonly Used Medicinal Plants. **The Journal of Alternative and Complementary Medicine**, v. 20, n. 5, p. 375–382, maio 2014.

TEHRANI, K. H. M. E.; MARTIN, N. I. Thiol-Containing Metallo- $\beta$ -Lactamase Inhibitors Resensitize Resistant Gram-Negative Bacteria to Meropenem. **ACS Infectious Diseases**, v. 3, n. 10, p. 711–717, 28 ago. 2017.

TORRES, F. S. *Allium sativum*: Evidência Científica. *Allium sativum*: Evidência Científica, 2021. Dissertação (Mestrado integrado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Coimbra, Portugal, 2021.

WEBBER, M. A. The importance of efflux pumps in bacterial antibiotic resistance. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 51, n. 1, p. 9–11, 12 dez. 2002.