

Revisão de literatura

## Óleos essenciais de *Origanum vulgare* e *Thymus vulgaris* como antimicrobianos

### Origanum vulgare and Thymus vulgaris essential oils as antimicrobials

Sonyaly de Lima Silva<sup>1</sup>, Heloisa Mara Batista Fernandes de Oliveira<sup>2</sup>, Camila Helena Machado da Costa Figueiredo<sup>3</sup>,  
Gymenna Maria Tenório Guênes<sup>4</sup>, Luanna Abílio Diniz Melquíades de Medeiros<sup>5</sup>, Abrahão Alves Oliveira Filho<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Graduada em Fisioterapia pela Universidade Estadual da Paraíba – UEPB. Mestra em Engenharia de Produção pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Doutoranda em Desenvolvimento e Inovação Tecnológica em Medicamentos pela UFPB. E-mail: sonalydelima@gmail.com;

<sup>2</sup> Graduada em Farmácia pela Universidade Federal da Paraíba -UFPB. Mestra e Doutora em Farmacologia pelo Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba- UFPB. Email: heloisambf@gmail.com;

<sup>3</sup> Graduada em Odontologia pela Universidade Federal da Paraíba- UFPB. Mestra em Odontologia pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Doutora em Odontologia pela Universidade Cruzeiro do Sul- UNICSUL. Email: camila\_helena\_@hotmail.com;

<sup>4</sup> Graduada Odontologia pela Universidade Estadual da Paraíba-UEPB. Mestra em Odontologia pela Universidade de Pernambuco-UPE. Doutora em Odontologia pela Universidade de Pernambuco-UPE. Email: gymennat@yahoo.com.br;

<sup>5</sup> Graduada em Odontologia pela Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Mestra em Odontologia pela Universidade Potiguar- UnP. Doutora em Ciência e Engenharia de Materiais pela Universidade Federal de Campina Grande-UFCG. Email: luannaabiliid@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-1630-3968>;

<sup>6</sup> Graduado em Farmácia pela Universidade Federal da Paraíba -UFPB. Mestre e Doutor em Farmacologia pelo Programa de Pós-Graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos da Universidade Federal da Paraíba-UFPB. Email: abrahao.alves@professor.ufcg.edu.br.

**Resumo-** Os produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos passados. Suas propriedades etnofarmacológicas foram e são utilizadas como fonte de medicamentos, por possuírem compostos bioativos que podem ser extraídos por diversos processos. Vários são os fármacos comercializados, no presente momento, que foram inspirados em produtos naturais. A utilização de tecnologias, o desenvolvimento de pesquisas, os estudos de química combinatória e a síntese, permitem a produção de muitos compostos. Acredita-se que, anteriormente ao desenvolvimento tecnológico, a busca por cura e analgesia introduziu a aplicação de ervas, folhas e plantas com finalidade terapêutica. E, nesse cenário, foi possível destacar as plantas aromáticas como excelentes fontes de produtos naturais, dado que existe uma grande variedade de plantas conhecidas e exploradas pelo seu conteúdo em óleo essencial com aplicações em microbiologia médica, clínica, botânica farmacêutica, produção de fragrâncias e aromatizadores. Em particular, buscando acerca dos óleos essenciais (OEs) de orégano e tomilho observou-se que eles apresentam como principais compostos os terpenos – monoterpenos e sesquiterpenos. Desses, sendo o carvacrol e o timol os compostos mais presentes. Observou-se uma correlação desses OEs com atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes, e atribui-se essas propriedades a presença de uma extremidade hidrofóbica em sua composição. Assim sendo, os óleos essenciais de orégano e tomilho são substâncias bioativas derivadas de plantas, com potencial para aplicações terapêuticas farmacológicas.

**Palavras-chaves:** Antimicrobianos; Produtos naturais; Óleos essenciais; Óleo de orégano; Óleo de tomilho.

**Abstract-** Natural products have been used by humanity since ancient times. Their ethnopharmacological properties were and are used as a source of medicines, because they have bioactive compounds that can be extracted by various processes. Several drugs are currently being marketed that were inspired by natural products. The use of technologies, the development of research, studies in combinatorial chemistry, and synthesis, allow the production of many compounds. It is believed that, prior to technological development, the search for cure and analgesia introduced the application of herbs, leaves, and plants for therapeutic purposes. And, in this scenario, it was possible to highlight aromatic plants as excellent sources of natural products, since there is a wide variety of plants known and exploited for their essential oil content with applications in medical microbiology, clinical, pharmaceutical botany, production of fragrances and flavorings. In particular, searching about the essential oils (EOs) of oregano and thyme it was observed that they present as main compounds the terpenes - monoterpenes and sesquiterpenes. Of these, being carvacrol and thymol the most present compounds. It was observed a correlation of these EOs with antimicrobial, anti-inflammatory, and antioxidant activities, and these properties are attributed to the presence of a hydrophobic end in their composition. Therefore, the essential oils of oregano and thyme are plant-derived bioactive substances with potential for pharmacological therapeutic applications.

**Keywords:** Antimicrobial Agents; Natural Products; Essential Oils; Oregano oil; Thyme oil.

## 1 INTRODUÇÃO

Historicamente, a maior parte dos fármacos foi originada a partir de produtos naturais, extraídos de tecidos de plantas terrestres, organismos marinhos ou microrganismos. Um extrato bruto de alguma dessas fontes normalmente contém novos compostos químicos com estruturas diversas, e essa enorme variabilidade química estrutural e funcional é resultado de uma flexibilidade metabólica de adaptação desses produtos a inúmeras situações de estresse ambiental (agentes químicos, físicos e biológicos), e consequentemente constitui uma fonte renovável de metabólitos especializados (NASCIMENTO, 2014; RODRIGUES, 2018).

Esses produtos naturais são utilizados pela humanidade desde tempos passados. E acredita-se que a busca por alívio de dor e cura de doenças pela ingestão de ervas e folhas talvez tenha sido uma das primeiras formas de utilização dos produtos naturais. Dessa maneira, as propriedades etnofarmacológicas desses produtos foram utilizadas como fonte primária de medicamentos para a descoberta de drogas. E a investigação das plantas resultou no isolamento de muitos produtos naturais que se tornaram produtos farmacêuticos bem conhecidos (AMARAL, 2019).

No presente momento, ainda se tem cerca de 50% dos fármacos disponíveis como derivados ou inspirados de produtos naturais. E com a utilização de tecnologias e abordagens integradas para química combinatória e síntese paralela, por exemplo, são produzidos muitos compostos e submetidos a avaliação para posterior desenvolvimento (TRIVELLA *et al.*, 2020).

Ademais, as fontes naturais ainda estão disponíveis em abundância e oferecem as melhores possibilidades de encontrar substâncias de interesse terapêutico. O Brasil possui a maior diversidade de espécies de plantas do mundo, entretanto, se observa uma quantidade reduzida de análises com relação as características biológicas, bem como de estudos fitoquímicos (FERREIRA *et al.*, 2011).

Verifica-se que os produtos naturais podem ser empregues de diversas formas: sem processamento industrial (por exemplo, infusões de plantas medicinais), em preparações galênicas simples (por exemplo, como tinturas e extratos fluidos), em medicamentos fitoterápicos (por exemplo, vegetais ou frações dos mesmos, quimicamente caracterizados e padronizados, inseridos em formas farmacêuticas), ou substâncias puras (como por exemplo a penicilina que tem origem microbiana). Estes produtos podem até mesmo serem usados como estrutura de base para obter moléculas farmacologicamente ativas, como recurso a processos de síntese parcial, com o objetivo de melhorar as propriedades farmacológicas, ou como modelos moleculares para a síntese total de novos compostos (LOTUFO, 2015; RODRIGUES, 2018).

Diante desse cenário, são identificados estudos empregando um componente de forma isolada, o produto como um todo, uma extração ou a incorporação desses produtos naturais em biomateriais, por exemplo, para fins medicinais. De modo que são analisadas seus componentes, estruturas, propriedades fotoquímicas, bem como suas atividades *in vitro* e *in vivo*, a exemplo de estudos com o óleo essencial de orégano como agente antimicrobiano (ZEGIN;

BAYSAL, 2014; FOURNOMITI *et al.*, 2015; ABURAYAN *et al.*, 2020; LOMBREA *et al.*, 2020).

Em referência ao uso de produtos naturais com atividade antibacteriana, estudos demonstram que os terpenos, principais compostos dos óleos essenciais, são uma categoria importante dentre os produtos derivados de plantas e podem interagir uns com os outros, bem como com as células bacterianas para aumentar ou diminuir os efeitos antimicrobianos uns dos outros. Por fim, observaram que o eugenol, terpineol, carveol, citronelol, geraniol apresentaram atividade antibacteriana e associaram esse efeito a presença de grupos hidroxila (ZEGIN; BAYSAL, 2014).

Nesse sentido, o objetivo desse levantamento é analisar, a partir de publicações em periódicos científicos, o potencial dos óleos essenciais de *Origanum vulgare* e *Thymus vulgaris*.

## 2 METODOLOGIA

O estudo trata-se de uma revisão narrativa de literatura, ampla e sem protocolo específico. Realizada com dados bibliográficos de 2012 a 2022 publicados nos bancos de dados on-line *National Library of Medicine (PubMed)*, *Brasil Scientific Electronic Library Online (SciELO-Brasil)*, Google Acadêmico, e Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), com acesso através da plataforma CAFE-UFPA e Firefox-UFPA.

Para a seleção dos trabalhos foram considerados artigos, revisões sistemáticas da literatura, dissertações, teses e anais de eventos científicos, bem como diretrizes e normas vinculadas ao tema. Foram excluídos da pesquisa: trabalhos publicados fora do intervalo de tempo estabelecido acima e estudos que não se encaixassem ao objetivo proposto.

Foram utilizados como descritores as combinações das seguintes palavras: “antimicrobianos”, “antibacterianos” combinadas com “óleos essenciais”, “*Origanum vulgare*”, “*Thymus vulgaris*”. A partir da leitura crítica do título e resumo, foram escolhidos os manuscritos potencialmente elegíveis. E os estudos que se adequavam a temática foram selecionados para uma leitura completa e, considerando os critérios propostos, foram coletadas algumas informações que posteriormente foram analisadas e categorizadas de forma descritiva/narrativa neste estudo.

## 3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

### 3.1 Óleos Essenciais

As plantas aromáticas são excelentes fontes de produtos naturais por possuírem compostos bioativos que podem ser extraídos por diversos processos. Existe grande variedade de plantas que são conhecidas e valorizadas por seu conteúdo de óleo essencial (OE), que por sua vez, consistem em misturas complexas de compostos voláteis presentes nessas plantas aromáticas (TEIXEIRA *et al.*, 2013).

Os óleos essenciais são vistos com amplas aplicações em microbiologia médica e clínica, botânica farmacêutica, indústrias de fragrâncias, bem como aromatizadores de alimentos e preservação. E são conhecidos por possuírem propriedades antimicrobianas contra bactérias e fungos multiresistentes, devido a um amplo espectro de atividade biocida (KOZICS *et al.*, 2019).

Ainda, tem-se que os OEs são constituídos principalmente por terpenóides, terpenos, compostos

alifáticos e aromáticos. Geralmente, sendo caracterizados por um alto nível de componentes fenólicos, como o carvacrol, e timol que tem importantes propriedades antibacterianas, antifúngicas, anti-inflamatórias e antioxidante (SEOW *et al.*, 2014).

Além disso, sabe-se que a característica dos OEs é sua hidrofobicidade, que os tornam capazes de interagir com os lipídios da membrana celular bacteriana, perturbando sua estrutura, de forma que causa expansão da membrana, aumenta a fluidez e a permeabilidade, degrada as proteínas incorporadas, inibe a respiração, e altera os processos de transporte de íons. Dessa maneira, quebrando a homeostase e tornando a bactéria susceptível a morte celular (ROSTRO-ALANIS *et al.*, 2019).

À vista disso, os óleos essenciais apresentam efeitos imediatos sobre a membrana de micro-organismos Gram-positivos entrando em contato diretamente com a bicamada fosfolipídica da membrana celular. Já, sobre os micro-organismos Gram-negativos que possuem uma membrana rica em lipopolissacarídeos tornando-a quase impermeável a compostos lipofílicos, os OEs atuam devido à presença de proteínas porinas em sua membrana externa, que cria canais suficientemente grandes para permitirem a passagem de compostos de pequena massa molecular (SEOW *et al.*, 2014).

Portanto, OEs apresentam características correlacionadas com a atividade antibacteriana. E, de forma mais específica, OEs de orégano (OR) e tomilho (TO) demonstraram atividade antibacteriana e também antifúngica, antisséptica, antioxidante e anti-inflamatória (SAKKAS; PAPADOPOULOU, 2017).

### 3.2 Óleo essencial de orégano

O orégano é uma erva pertencente à família Lamiaceae e sua principal espécie representativa é o *Origanum vulgare*. Etimologicamente, o nome *Origanum* vem do nome grego da planta (origanon), que deriva das palavras (oros = montanha) e (ganos = brilho, beleza), já que o orégano cresce em altitudes de 400-1.800 m e lugares ensolarados (SAKKAS; PAPADOPOULOU, 2017).

São em média 61 espécies e 17 gêneros pertencentes a seis famílias botânicas diferentes. Verbenaceae e Lamiaceae são as famílias mais conhecidas devido à sua importância econômica. Dentro da família Lamiaceae estão as plantas pertencentes aos gêneros *Origanum* e *Hedeoma*; enquanto os gêneros *Lippia* e *Lantana* pertencem à família Verbenaceae. As outras famílias são Rubiaceae, Apiaceae, Asteraceae, *Hedeoma patens*, *Lippia graveolens*, *Lippia palmeri*, *Lippia alba*, *Origanum dictamnus*, *Origanum hirtum*, *Origanum onites*, *Origanum vulgare* são alguns exemplos de espécies de orégano produtoras de OEs (LEYVA-LÓPEZ *et al.*, 2017).

O orégano tem sido usado como tempero alimentar desde tempos passados e apresenta concentrações de compostos variáveis de acordo com a espécie, época de colheita e fontes geográficas. Os principais compostos identificados nos diferentes OEs de orégano são os terpenos, geralmente monoterpenos e sesquiterpenos. E os principais terpenos identificados são o carvacrol e o timol, responsáveis pelo odor característico. E, também, apresenta compostos como o  $\gamma$ -terpineno, p-cimeno, terpinen-4-ol, linalol,  $\beta$ -mirceno, hidrato de trans-sabineno e  $\beta$ -cariofileno que

presentes definem o seu quimiotipo (RODRIGUEZ-GARCIA *et al.*, 2016).

Estudos mostraram que o óleo de orégano apresentou atividade anti-patogênica e antioxidante em produtos como carnes e frutas, as vezes utilizado em combinação com revestimentos comestíveis para embalagem desses produtos (JAYASENA, 2013; ADAME-GALLEGOS; ANDRADE-OCHOA; NEVAREZ-MOORILLON, 2016).

Uma outra atividade observada com relação ao uso do OE de orégano está associada a inflamação. Essa, por sua vez, considerada uma resposta biológica normal do corpo em reação a danos nos tecidos, infecção e agentes químicos ou físicos. Na inflamação é desencadeado o aumento da produção de mediadores inflamatórios como prostaglandinas, enzimas, óxido nítrico (ON) e espécies reativas de oxigênio (EROS). Estudos apontam que o OE de orégano tem capacidade de exercer atividade anti-inflamatória pois é responsável pela redução de ON e EROS produzidos por células macrófagos, fator de necrose tumoral (TNF- $\alpha$ ) e interleucina (KUMAR; ABBAS; ASTER, 2013; LEYVA-LÓPEZ *et al.*, 2016; HAN; PARKER, 2017).

Com relação a atividade antibacteriana e bacteriostática, o OE *Origanum vulgare* foi eficaz na inibição do crescimento de todas as seguintes cepas bacterianas: *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli*, *Listeria innocua*, *Listeria monocytogenes*, *Shewanella putrefaciens*, *Brochothrix thermosphacta* e *Pseudomonas putida*, com valores de CIM abaixo de 5 mg mL<sup>-1</sup>, revelando assim atividade antibacteriana (TEIXEIRA *et al.*, 2013).

De forma mais específica, estudos apontam que o óleo de orégano apresenta atividade sobre bactérias gram negativas como as *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, *C. koseri* (AL-MARIRI; SAFI, 2014; SAKKAS *et al.*, 2016; KOZICS *et al.*, 2019).

Ainda, são observados estudos combinando a aplicação do OE de orégano com sistemas de entrega de agentes antimicrobianos, como microemulsões, nanofibras e filmes de quitosana (LU *et al.*, 2021; SOBCZYK *et al.*, 2021; VLAIA *et al.*, 2021).

Nesse contexto, o óleo essencial de orégano tem forte potencial para ser usado como alternativa aos produtos químicos sintéticos antibacterianos.

### 3.3 Óleo essencial de tomilho

O tomilho pertence à família Lamiaceae e foram identificadas em média 928 espécies do gênero *Thymus* na Europa, Norte da África, Ásia, América do Sul e Austrália. É uma planta aromática e medicinal, com espécies representativas o *T. serpyllum* (tomilho selvagem) e o *T. vulgaris* (tomilho comum). Esse último, o *T. vulgaris*, pode conter até 30 monoterpenos, resultando em uma composição química diversificada dos óleos derivados de plantas da mesma espécie, levando a diferentes quimiotipos (SAKKAS; PAPADOPOULOU, 2017).

Assim como no orégano, os compostos fenólicos, timol e carvacrol, são os seus principais componentes. Apresentando mais de 44% de fenóis, que em grande parte consiste em 41% de Timol e 3,6% carvacrol. Acredita-se que a extremidade hidrofóbica destes componentes interage com a membrana celular das bactérias, alterando sua permeabilidade para cátions como hidrogênio (H<sup>+</sup>) e

potássio (K<sup>+</sup>). E esse descontrole no gradiente de íons leva as células bacterianas à morte (MOHSENIPOUR; HASSANSHAHIAN, 2015; SATYAL *et al.*, 2016).

O óleo de tomilho é um dos 10 tipos de óleos essenciais mais comercializados em todo o mundo, e tem sua aplicação como conservante natural de alimentos, sendo utilizado como um aditivo aromático para uma variedade de alimentos e bebidas, além de produtos de higiene pessoal. Ainda, apresenta atividade antioxidante, efeitos antibacterianos e antifúngicos (DEL RÉ; JORGE, 2012).

Estudos mostraram que bactérias Gram negativas do tipo *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *P. vulgaris*, e *C. koseri* são sensíveis ao óleo essencial de tomilho (OET), dessa forma, este apresenta efeito antibacteriano (KOZICS *et al.*, 2019). De mesmo modo, avaliando a atividade antibacteriana sobre cepas específicas, Oulkheir, S. *et al.* (2017) observou que o óleo essencial de tomilho apresentou atividade contra *E. coli.*, *Salmonella, spp.*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Streptococcus grupo D*, e *S. aureus*.

Ainda, foi avaliada a atividade sinérgica do OE tomilho com o OE hortelã-pimenta e do ciprofloxacina como potenciais agentes antibiofilme sobre a *K. pneumoniae* e sugeriram que o OE de tomilho em conjunto com o OE hortelã-pimenta e do ciprofloxacina apresentam potencial aplicação para prevenir e/ou diminuir o limiar de resistência da *K. pneumoniae* para formação de biofilme (MOHAMED *et al.*, 2018).

Enquanto Vázquez-Ucha *et al.* (2020), analisaram a atividade sinérgica de variados tipos de OE, entre eles o de tomilho e de cravo em combinação com colistina. Então, através de testes de difusão em disco e da concentração inibitória fracionada necessárias para inibir o crescimento de *A. baumannii* e *K. pneumoniae* obtiveram que os OEs de tomilho e de cravo apresentaram os maiores níveis de atividade antimicrobiana.

Nesse contexto de atividade sinérgica, também foi possível observar um estudo que investigou os possíveis efeitos sinérgicos entre diferentes OEs selecionados e comercialmente disponíveis em conjunto com a gentamicina contra isolados de *Klebsiella pneumoniae* produtores de  $\beta$ -lactamase de espectro estendido (ESBL) e metalo- $\beta$ -lactamase-1 de Nova Deli (NDM-1). E concluíram que o tomilho combinado a gentamicina apresenta efeito aditivo, dessa maneira podendo reduzir o uso de antimicrobianos de amplo espectro (KWATKOWSKI *et al.*, 2018).

E de forma isolada, considerando a inibição de biofilmes, outro estudo demonstrou que o tomilho (*Thymus vulgaris*) apresenta potencial para inibir a formação de biofilme bacteriano contra seis bactérias patogênicas: *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* e *Klebsiella pneumoniae* (MOHSENIPOUR; HASSANSHAHIAN, 2015).

Tendo em conta os estudos acima descritos, o óleo essencial de tomilho pode apresentar-se como produto natural antimicrobiano alternativo aos produtos químicos sintéticos antibacterianos.

#### 4 CONCLUSÃO

De forma geral, os resultados dessa pesquisa demonstraram que os óleos essenciais de orégano e tomilho são substâncias farmacológicas bioativas com atividades

terapêuticas importantes para o tratamento de inúmeras enfermidades causadas por diferentes microrganismos. Sendo assim, seu uso racional baseado no conhecimento científico, em conjunto com o saber popular, é uma alternativa viável e vantajosa para a sociedade.

#### REFERÊNCIAS

ABURAYAN, W. S.; BOOQ, R.Y.; BINSALEH, N.S.; ALFASSAM, H.A.; BAKR, A.A.; BUKHARY, H.A.; ALYAMANI, E.J.; TAWFIK, E.A. The Delivery of the Novel Drug 'Halicin' Using Electrospun Fibers for the Treatment of Pressure Ulcer against Pathogenic Bacteria. **Pharmaceutics**, v. 12, n. 12, p. 1189, 2020.

ADAME-GALLEGOS, JR; ANDRADE-OCHOA, S.; NEVAREZ-MOORILLON, GV. Uso potencial do óleo essencial de orégano mexicano contra parasitas, fungos e patógenos bacterianos. **J. Essent. Oil Bearings Plants**, v. 19, p. 553-567, 2016.

AL-MARIRI, A.; SAFI, M. In vitro antibacterial activity of several plant extracts and oils against some gram-negative bacteria. **Iran. J. Med. Sci.**, v.39, p. 36–43, 2014.

AMARAL, R.G. Contribuição dos produtos naturais para o desenvolvimento de tratamentos para o câncer. **Biociencia- cadernos de graduação**. Ciências Biológicas e de Saúde, Aracaju, v. 5, n. 2, p. 119-134, 2019.

DEL RÉ, P. V.; JORGE, N. Especiarias como antioxidantes naturais: aplicações em alimentos e implicação na saúde. **Revista brasileira de plantas medicinais**, v. 14, n. 2, p. 389-399, 2012.

FERREIRA, P. M. P.; FARIAS, D. F.; VIANA, M. P.; SOUZA, T. M.; VASCONCELOS, I.M.; SOARES, B. M.; PESSOA, C.; COSTA-LOTUFO, L. V.; MORAES, M.; CARVALHO, A. F. U. Study of the antiproliferative potential of seed extracts from Northeastern Brazilian plants. **Anais da Academia Brasileira de Ciências**, v. 83, n. 3, p. 1045-1058, 2011. doi: 10.1590/S0001-3765201100500001.

FOURNOMITI, M.; KIMBARIS, A.; MANTZOURANI, I.; PLESSAS, S.; THEODORIDOU, I.; PAPAEMMANOUIL, V.; KAPSIOTIS, I.; PANOPOULOU, M.; STAVROPOULOU, E.; BEZIRTZOGLU, E.E.; ALEXOPOULOS, A. Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (*Origanum vulgare*), sage (*Salvia officinalis*), and thyme (*Thymus vulgaris*) against clinical isolates of *Escherichia coli*, *Klebsiella oxytoca*, and *Klebsiella pneumoniae*. **Microbial ecology in health and disease**, v. 26, n. 1, p. 23289, 2015.

HAN, X.; PARKER, T.L. Anti-inflammatory, tissue remodeling, immunomodulatory, and anticancer activities of oregano (*Origanum vulgare*) essential oil in a human skin disease model. **Biochim. Open**, v.4, p. 73–77, 2017.

JAYASENA, DD; JO, C. Óleos essenciais como potenciais agentes antimicrobianos em carnes e produtos cárneos: Uma revisão. **Trends in Food Science & Technology**, v. 34, p. 96-108, 2013.

KOZICS, K.; BUCKOVA, M.; PUSKAROVA, A.; KALASZOVA, V.; CABICAROVA, T.; PANGALLO, D. The effect of ten essential oils on several cutaneous drug-

resistant microorganisms and their cyto/genotoxic and antioxidant properties. **Molecules**, v. 24, n. 24, p. 4570, 2019.

KUMAR, V.; ABBAS, A.K.; ASTER, J.C. **Robbins Basic Pathology**; Elsevier Health Sciences: New York, NY, USA, 2013.

KWIATKOWSKI, P.; PRUSS, A.; GRYGORCEWICZ, B.; WOJCIUK, B.; DOLEGOWSKA, B.; GIEDRYS-KALEMBA, S.; KOCHAN, E.; SIENKIEWICZ, M. Preliminary study on the antibacterial activity of essential oils alone and in combination with gentamicin against extended-spectrum  $\beta$ -lactamase-producing and New Delhi metallo- $\beta$ -lactamase-1-producing *Klebsiella pneumoniae* isolates. **Microbial Drug Resistance**, v. 24, n. 9, p. 1368-1375, 2018

LEYVA-LÓPEZ, N. et al. Essential Oils of Oregano: Biological Activity beyond Their Antimicrobial Properties. **Molecules**, v. 22, n. 6, p. 989, 2017.

LEYVA-LÓPEZ, N.; NAIR, V.; BANG, W.Y.; CISNEROS-ZEVALLOS, L.; HEREDIA, J.B. Protective role of terpenes and polyphenols from three species of oregano (*Lippia graveolens*, *Lippia palmeri* and *Hedeoma patens*) on the suppression of lipopolysaccharide-induced inflammation in raw 264.7 macrophage cells. **J. Ethnopharmacol.**, v.187, p. 302–312,2016.

LOMBREA, A.; ANTAL, D.; ARDELEAN, F.; AVRAM, S.; PAVEL, I. Z.; VLAIA, L.; MUT, A.; DIACONEASA, Z.; DEHELEAN, C. A.; SOICA, C.; DANCIU, D. A recent insight regarding the phytochemistry and bioactivity of *Origanum vulgare* L. essential oil. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9653, 2020.

LOTUFO, L. V. C. **Produtos naturais como protótipos de novos fármacos para o tratamento do câncer**. Universidade de São Paulo, São Paulo, 2015.

LU, HAO et al. Natural Antimicrobial Nano Composite Fibres Manufactured from a Combination of Alginate and Oregano Essential Oil. **Nanomaterials**, v. 11, n. 8, p. 2062, 2021.

MOHAMED, S. H.; MOHAMED, M.S.M.; KHALIL, M.S.; AZMY, M.; MABROUK, M.I. Combination of essential oil and ciprofloxacin to inhibit/eradicate biofilms in multidrug-resistant *Klebsiella pneumoniae*. **Journal of applied microbiology**, v. 125, n. 1, p. 84-95, 2018.

MOHSENIPOUR, Z.; HASSANSHAHIAN, M. The inhibitory effect of *Thymus vulgaris* extracts on the planktonic form and biofilm structures of six human pathogenic bacteria. **Avicenna journal of phytomedicine**, v. 5, n. 4, p. 309, 2015.

NASCIMENTO, T.G.A. Importância da química de produtos naturais e sintéticos no desenvolvimento de novos medicamentos. **I Congresso Nacional de Ciências da Saúde- Avanços, Interfaces e Práticas Integrativas**, Cajazeiras, 2014.

OULKHEIR, S.; AGHROUCH, M.; EL MOURABIT, F.; DALHA, F.; GRAICH, H.; AMOUCH, F.; OUZAID, K.; MOUKALE, A.; CHADLI, S. Antibacterial activity of

essential oils extracts from cinnamon, thyme, clove and geranium against a gram negative and gram-positive pathogenic bacterium. **Journal of diseases and medicinal plants**, v. 3, n. 2-1, p. 1-5, 2017.

RODRIGUES, A. R. M. **Produtos naturais na descoberta de fármacos**. 2018. (Tese de Doutorado). Faculdade de Ciências da Saúde Universidade Fernando Pessoa, no Programa de Ciências Farmacêuticas. Porto, 2018.

ROSTRO-ALANIS, M. DE J.; BÁEZ-GONZÁLEZ, J.; TORRES-ALVAREZ, C.; PARRA-SALDÍVAR, R.; RODRIGUEZ-RODRIGUEZ, J.; CASTILLO, S. Chemical composition and biological activities of oregano essential oil and its fractions obtained by vacuum distillation. **Molecules**, v. 24, n. 10, p. 1904, 2019.

SAKKAS, H.; GOUSIA, P.; ECONOMOU, V.; SAKKAS, V.; PETSIOS, S.; PAPADOPOULOU, C. In vitro antimicrobial activity of five essential oils on multidrug resistant Gram-negative clinical isolates. **Journal of intercultural ethnopharmacology**, v. 5, n. 3, p. 212, 2016.

SAKKAS, H.; PAPADOPOULOU, C. Antimicrobial activity of basil, oregano, and thyme essential oils. **Journal of microbiology and biotechnology**, v. 27, n. 3, p. 429-438, 2017.

SATYAL, P.; MURRAY, B. L.; MC FEETERS, R. L.; SETZER, W. N. Essential oil characterization of *Thymus vulgaris* from various geographical locations. **Foods**, v. 5, n. 4, p. 70, 2016.

SEOW, Y. X.; YEO, C. R., CHUNG, H. L.; YUK, H. G. Plant essential oils as active antimicrobial agents. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 54, n. 5, p. 625-644, 2014.

SOBCZYK, A. DE E.; LUCHESE, C. L.; FACCIN, D. J. L.; TESSARO, I. C. Influence of replacing oregano essential oil by ground oregano leaves on chitosan/alginate-based dressings properties. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 181, p. 51-59, 2021.

TEIXEIRA, B.; MARQUES, A.; RAMOS, C.; SERRANO, C.; MATOS, O.; R NENG, N.; NOGUEIRA, J.M.F.; SARAIVA, J.A.; NUNES, M. N. Chemical composition and bioactivity of different oregano (*Origanum vulgare*) extracts and essential oil. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 93, n. 11, p. 2707-2714, 2013.

TRIVELLA, D. B. B.; FELÍCIO, R.; CUNHA, M. G.; NASCIMENTO, A. F. Z.; ZERI, A. C. M.; PESSA, L. R.; MASCARELLO, A.; GUIMARÃES, C. R. W.; AZEVEDO, H.; PERFEITO, M. L. G.; PAGANI, E.; ROPKE, C. D. Descoberta de fármacos a partir de produtos naturais e a abordagem Molecular Power House (MPH). **Rev. Fitos**. Rio de Janeiro, v.2, p. 176-192. 2020.

VÁZQUEZ-UCHA, J. C.; MARTÍNEZ-GUTIÁN, M.; LASARTE-MONTEERRUBIO, M.; CONDE-PÉREZ, K.; ARCA-SUÁREZ, J.; ÁLVAREZ-FRAGA, L.; PÉREZ, A.; CRECENTE-CAMPO, J.; ALONSO, M. J.; BOU, G.; POZA, M.; BECEIRO, A. *Syzygium aromaticum* (clove) and *Thymus zygis* (thyme) essential oils increase susceptibility to colistin in the nosocomial pathogens *Acinetobacter baumannii* and *Klebsiella*

pneumoniae. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 130, 2020.

VLAIA, L.; OLARIU, I.; MUT, A.M.; CONEAC, G.; VLAIA, V.; ANGHEL, D.F.; MAXIM, M. E.; STANGA, G.; DOBRESCU, A.; SUCIU, M.; SZABADAI, Z.; LUPULEASA, D. New, Biocompatible, Chitosan-Gelled Microemulsions Based on Essential Oils and Sucrose Esters as Nanocarriers for Topical Delivery of Fluconazole. **Pharmaceutics**, v. 14, n. 1, p. 75, 2021.

ZENGIN, H.; BAYSAL, A. H. Antibacterial and antioxidant activity of essential oil terpenes against pathogenic and spoilage-forming bacteria and cell structure-activity relationships evaluated by SEM microscopy. **Molecules**, v. 19, n. 11, p. 17773-17798, 2014.