

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta tese
será disponibilizado somente a partir
de 18/07/2018.

“ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTI- ENTEROTOXINAS DE COMPOSTOS FENÓLICOS SOBRE BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO”

MARIANA ALBANO

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração: Biomoléculas - Estrutura e Função.

Prof. Dr. Ary Fernandes Júnior

**BOTUCATU – SP
2016**



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
Campus de Botucatu



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“Julio de Mesquita Filho”
INSTITUTO DE BIOCIÊNCIAS DE BOTUCATU

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA E ANTI-
ENTEROTOXINAS DE COMPOSTOS FENÓLICOS SOBRE
BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO

MARIANA ALBANO

PROF. DR. ARY FERNANDES JÚNIOR

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Câmpus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração: Biomoléculas - Estrutura e Função.

Prof. Dr. Ary Fernandes Júnior

**BOTUCATU – SP
2016**

Instituto de Biociências - Seção Técnica de Pós-Graduação
Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil
Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU – UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Albano, Mariana.

Atividade antibacteriana e anti-enterotoxinas de compostos fenólicos
sobre bactérias de interesse clínico / Mariana Albano. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: Ary Fernandes Júnior Capes:
20100000

1. Fenóis. 2. Bactérias patogênicas. 3. Essências e óleos essenciais -
Uso terapêutico. 4. Enterotoxinas.
5. Sinergismo farmacológico. 6. Produtos de ação
antimicrobiana.

Palavras-chave: Ação antimicrobiana; Bactérias patogênicas;
Enterotoxinas; Óleos essenciais; Sinergismo.

“Tenho a impressão de ter sido uma criança à beira-mar, divertindo-me em descobrir uma pedrinha mais lisa ou uma concha mais bonita que as outras, enquanto o imenso oceano da verdade continua misterioso diante de meus olhos”.

Isaac Newton

Dedico este trabalho aos meus pais Marisa e Valdomiro e meu noivo Bruno. Nada disso seria possível sem a ajuda, compreensão, apoio e o amor de vocês.

Agradecimentos

Gostaria de expressar meu profundo agradecimento a todos que contribuíram de diversas formas e em diferentes níveis ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

Primeiramente à Deus por mais essa conquista em minha vida. Obrigada, Pai, por sempre me amparar e abençoar.

Aos meus amados pais Marisa e Valdomiro Albano, pelo suporte constante e incansável. Se tive a oportunidade de chegar até aqui, foi pela luta diária de vocês. Obrigada por TUDO que já fizeram e ainda fazem por mim! Vocês são meu pilar de sustentação!

À toda minha família, em especial meu tios Rosa e Valdir que sempre fizeram parte de toda minha trajetória e estão presentes nos momentos mais importantes.

Ao meu noivo Bruno Crulhas pelo companheirismo, amor, incentivo e apoio incondicional, mesmo enquanto estivemos tão distantes.

Às minhas queridas companheiras de laboratório, Fernanda C. B. Alves, Bruna Andrade, e Lidiane N. Barbosa, cuja amizade ultrapassou a barreira profissional e se tornou parte da minha história. Sou muito grata pela ajuda, conselhos e companhia que cada uma de vcs (quando não, todas juntas) me dedicou!

À amiga de longa data Kassandra Sussi Mustafé Oliveira por tudo o que vivemos em Assis e agora em Botucatu! Obrigada por vir contribuindo na minha formação desde a Iniciação Científica, passando pelo Mestrado e, agora, o Doutorado. Me inspiro muito em você!

Aos queridos amigos que conquistei em Botucatu: Héllen Pontes, Marcio Antunes, Luz Angela, Alejandra Viviescas e Carolina Nascimento, pessoas presentes no meu dia-a-dia e sempre dispostas a ouvir e aconselhar. Héllen e Marcio, obrigada por cuidarem da minha saúde física e emocional!

À prof^a. Dr^a. Vera Lúcia Mores Rall pela importante e vital colaboração para o desenvolvimento deste trabalho, sendo responsável por fornecer algumas das linhagens testadas. Agradeço também pelas discussões sempre frutíferas, apontamentos e disponibilidade em me atender todas as vezes que precisei!

À prof^a. Dr^a. Maria de Lourdes Ribeiro De Souza da Cunha também pela contribuição em fornecer cepas para nosso trabalho.

Meu reconhecimento aos professores, colegas e funcionários do Departamento de Microbiologia e Imunologia, em especial Luiz Severino dos Santos (nosso querido Lula) e Ana Claudia Acerra, por toda ajuda e convivência durante esses anos.

Ao professor Dr. Luciano Barbosa do departamento de Bioestatística, pelas contribuições realizadas no trabalho através das análises estatísticas dos dados.

Aos professores presentes tanto na banca de qualificação quanto na defesa da tese, por aceitarem o convite e disponibilizarem seu tempo na avaliação do trabalho, além das enriquecedoras considerações.

À Fundação de Amparo à Pesquisa (FAPESP; processos 2012/17368-8 e 2013/02446-6) pela bolsa de estudos e auxílio à pesquisa concedidos.

E, finalmente, agradeço imensamente ao meu orientador Prof. Dr. Ary Fernandes Júnior pela impecável orientação. Obrigada pela oportunidade, paciência, incentivo, carinho e todo conhecimento transmitido! Sou muito grata por ter sido sua aluna nesta fase da minha vida. Com o senhor aprendi a conduzir o trabalho de forma leve e divertida, mas nunca perdendo nossos objetivos de vista!

Sumário

Lista de Figuras	viii
Lista de Tabelas	ix
Lista de Quadros	ix
Lista de Abreviaturas.....	x
Lista de Símbolos	xi
RESUMO	12
ABSTRACT	13
1. INTRODUÇÃO.....	14
1.1. Estruturas bacterianas importantes	17
1.1.1. Membrana citoplasmática.....	18
1.1.2. Parede celular.....	19
1.2. Bactérias Patogênicas ao homem	22
1.2.1. <i>Staphylococcus aureus</i>	22
1.2.1.1. Enterotoxinas estafilocócicas	23
1.2.2. <i>Salmonella</i> Enteritidis.....	25
1.2.3. <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	27
1.2.4. <i>Escherichia coli</i>	28
1.3. Potencial antimicrobiano de produtos naturais.....	28
1.3.1. Aspectos gerais	28
1.3.2. Compostos majoritários de óleos essenciais.....	30
1.3.3. Atividade antibacteriana de óleos essenciais e compostos majoritários.....	34
1.3.4. Mecanismos de ação dos óleos essenciais e seus compostos	36
1.4. Ação sinérgica entre produtos naturais e drogas antimicrobianas.....	38
2. OBJETIVOS.....	40
2.1. Objetivos específicos	40
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	41

3.1.	Compostos antimicrobianos majoritários de óleos essenciais.....	41
3.2.	Linhagens bacterianas.....	41
3.3.	Determinação de concentração inibitória mínima (CIM).....	43
3.4.	Avaliação do sinergismo entre compostos e drogas antimicrobianas pelo método do disco.....	44
3.5.	Ensaio para verificação de sinergismo pelo método da curva de sobrevivência	44
3.6.	Teste de sensibilidade para <i>S. aureus</i> produtores de enterotoxina A	45
3.7.	Influência dos compostos na produção de enterotoxinas A, B, C e D de <i>S. aureus</i>	45
3.8.	Alterações morfológicas causadas pelos compostos observadas por microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	46
3.9.	Influência dos compostos na divisão bacteriana por meio de microscopia de fluorescência.....	47
3.10.	Análises estatísticas	47
4.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	48
4.1.	Concentração Inibitória Mínima (CIM)	48
4.2.	Sinergismo entre compostos e drogas antimicrobianas.....	49
4.3.	Sinergismo pelo método da curva de sobrevivência	51
4.4.	Teste de sensibilidade com <i>S. aureus</i> produtores de enterotoxina A	53
4.5.	Ensaio com concentrações subinibitórias dos compostos sobre <i>S. aureus</i> produtores de enterotoxina A, B, C e D.	54
4.6.	Alterações morfológicas causadas pelos compostos observadas por microscopia eletrônica de transmissão (MET).....	59
4.7.	Influência dos compostos na divisão bacteriana por meio de microscopia de fluorescência.....	62
5.	COMENTÁRIOS FINAIS	66
6.	REFERÊNCIAS	66
7.	ANEXO	80

Lista de Figuras

Figura 1. Crescimento e declínio de novas drogas antimicrobianas aprovadas para uso contra doenças infecciosas pelo FDA	14
Figura 2. Estrutura da membrana plasmática	18
Figura 3. Paredes celulares de bactérias Gram-positiva e Gram-negativa.	21
Figura 4. O processo de divisão celular bacteriana e as proteínas envolvidas	22
Figura 5. Número de surtos e casos de doenças transmitidas por alimentos no Brasil entre 2000 e 2015.	24
Figura 6. Agentes etiológicos responsáveis pelos surtos de doenças transmitidas por alimentos no Brasil de 2000 a 2015.....	26
Figura 7. Variação estrutural entre grupos funcionais de compostos de plantas que alteram sua propriedade antimicrobiana.....	31
Figura 8. Mecanismos e sítios de ação dos óleos essenciais nas células bacterianas.....	37
Figura 9. Metabólitos secundários de plantas com capacidade de influenciar os mecanismos de resistência bacteriana aos antimicrobianos.	40
Figura 10. Curvas de sobrevivência para verificação das interações entre eugenol, gentamicina, linezolida.....	52
Figura 11. Curvas de sobrevivência para verificação das interações entre citrônolol, gentamicina, vancomicina, levofloxacina e linezolida.....	52
Figura 12. Curvas de sobrevivência para verificação das interações entre terpineol, gentamicina, vancomicina, linezolida	53
Figura 13. Alterações morfológicas causadas por cinamaldeído e eugenol em MRSA ATCC 33591 observadas por microscopia eletrônica de transmissão.	60
Figura 14. Alterações morfológicas causadas por cinamaldeído e eugenol em <i>E. coli</i> ATCC 45895 observadas por microscopia eletrônica de transmissão.	61
Figura 15. Atividade antibacteriana dos compostos contra <i>X. citri</i> . Porcentagem de morte celular.....	63
Figura 16. Efeito dos compostos cinamaldeído, eugenol e carvacrol sobre o septo divisional de <i>X. citri</i> subsp. <i>citri</i>	65

Lista de Tabelas

Tabela 1. CIM _{90%} de eugenol, terpineol, cinamaldeído, citrônol e geraniol para 90% das cepas testadas (µg/mL) para linhagens de MSSA, MRSA, <i>S. aureus</i> produtor de SEA, <i>S. Enteritidis</i> , <i>P. aeruginosa</i> e <i>E. coli</i>	48
Tabela 2. Efeito sinérgico entre compostos e drogas antimicrobianas.....	50
Tabela 3. Perfil de sensibilidade de linhagens isoladas de <i>S. aureus</i> enterotoxigênicos.	53
Tabela 4. Produção de enterotoxina A por <i>S. aureus</i> ATCC 13565 cultivado em concentrações equivalentes a 60% e 80% da CIM dos compostos fenólicos testados...	55
Tabela 5. Produção de enterotoxina B por <i>S. aureus</i> ATCC 14558 cultivado em concentrações equivalentes a 60% e 80% da CIM dos compostos fenólicos testados...	55
Tabela 6. Produção de enterotoxina C por <i>S. aureus</i> ATCC 19095 cultivado em concentrações equivalentes a 60% e 80% da CIM dos compostos fenólicos testados...	55
Tabela 7. Produção de enterotoxina D por <i>S. aureus</i> ATCC 23235 cultivado em concentrações equivalentes a 60% e 80% da CIM dos compostos fenólicos testados...	56
Tabela 8. Valores de UFC/mL para as cepas padrões ATCC de <i>S. aureus</i> enterotoxigênicos no momento da adição dos compostos às culturas (tempo 0) e após 24h (tempo 24) em UFC/mL.	56
Tabela 9. Produção de enterotoxina A por linhagens de <i>S. aureus</i> isoladas de leite de animais com mastite e cultivadas em concentrações subinibitórias equivalentes a 60% da CIM de compostos antimicrobianos testados.	57
Tabela 10. Produção de enterotoxina B por linhagens de <i>S. aureus</i> isoladas de leite de animais com mastite e cultivadas em concentrações subinibitórias equivalentes a 60% da CIM de compostos majoritários de óleos essenciais.	57

Lista de Quadros

Quadro 1. Valores de densidade, grau de pureza e porcentagem aproximada encontrada nos óleos essenciais dos compostos estudados.....	41
Quadro 2. Espécies e linhagens utilizadas em cada ensaio realizado neste estudo.	42

Lista de Abreviaturas

ATCC	American Type Culture Collection
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
REMA	Resazurin microtitre assay
CIM	Concentração inibitória mínima
FDA	Food and Drug Administration
NME	New molecular entities
VRE	<i>Enterococcus</i> resistente à vancomicina
DNA	Ácido desoxirribonucleico
PBP2b	Proteína de ligação à penicilina 2b
RNA	Ácido ribonucleico
AMPs	Peptídeos antimicrobianos
FtsZ	Filamento termossensível
pH	Potencial hidrogeniônico
NaCl	Cloreto de sódio
DTA	Doenças transmitidas por alimentos
CDC	Centro de controle e prevenção de doenças
h	Horas
-OH	Grupo hidroxila
ATP	Adenosina trifosfato
EGCg	Epigallocatequina
MET	Microscopia eletrônica de transmissão
BHI	Brain heart infusion
MHC	Muller Hinton

TSB	Tryptic Soy Broth
UFC	Unidade formadora de colônia
GFP	Proteína fluorescente verde
SEA	Enterotoxina tipo A
SEB	Enterotoxina tipo B
SEC	Enterotoxina tipo C
SED	Enterotoxina tipo D
<i>agr</i>	Accessory gene regulator
CF	Contraste de fase

Lista de Símbolos

%	Porcentagem
°C	Graus Celsius
kDA	Quilodalton
g	Grama
mg	Miligrama
mL	Mililitro
µg	Micrograma
µL	Microlitro
U	Unidade
M	Molar
kV	Quilovolt
rpm	Rotações por minuto

RESUMO

As doenças infecciosas, incluindo aquelas transmitidas por alimentos, causadas por micro-organismos ainda representam uma grande preocupação, especialmente devido ao surgimento de bactérias resistentes aos antimicrobianos atualmente em uso. Várias substâncias provenientes de plantas exibem atividades inibitórias sobre micro-organismos, sendo uma estratégia empregada para buscas de novos fármacos que interfiram nos mecanismos de resistência. O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito inibitório de cinco compostos voláteis majoritários encontrados em óleos essenciais de algumas plantas (eugenol, cinamaldeído, terpineol, geraniol e citrionelol) sobre bactérias Gram-positivas e Gram-negativas (padrões ATCC e isolados clínicos) para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) pela metodologia da microdiluição (Resazurin Microtiter Assays-REMA). Além disto, foram testadas combinações entre os compostos e drogas antimicrobianas de uso convencional para verificação de sinergismo e a influência de concentrações subinibitórias dos compostos na produção de enterotoxinas estafilocócicas dos tipo A, B, C e D. A fim de ilustrar o efeito dessas substâncias nas células bacterianas de *E. coli* e MRSA e na formação do septo divisional em *X. citri*, foram feitas imagens por microscopia eletrônica de transmissão (MET) e microscopia de fluorescência, respectivamente. O composto que apresentou melhor atividade antimicrobiana sobre as linhagens bacterianas testadas foi o cinamaldeído com valores ao redor de 100 – 400 µg/mL. As combinações que apresentaram melhores efeitos sinérgicos foram aquelas contendo gentamicina. Terpineol e geraniol inibiram a produção de enterotoxina B e todos os compostos testados inibiram a produção de enterotoxina C, enquanto que a produção das enterotoxinas A e D não foram influenciadas. As imagens obtidas através da microscopia eletrônica demonstraram danos na parede celular das bactérias causados pela ação dos compostos cinamaldeído e eugenol. Nas imagens obtidas por meio da microscopia de fluorescência, nas bactérias cultivadas com cinamaldeído e carvacrol não há sinais de septação após 1 hora de tratamento. De acordo com os resultados obtidos, os compostos testados apresentam ação antimicrobiana, o que os habilita para potenciais agentes na elaboração de fármacos com finalidade de uso na terapêutica de doenças infecciosas.

Palavras-chave: óleos essenciais, bactérias patogênicas, ação antimicrobiana, enterotoxinas, sinergismo.

ABSTRACT

Infectious diseases caused by microorganisms, including those transmitted by food, still represent a major concern especially due to the emergence of bacteria resistant to antibiotics currently in use. Several plant extracts have exhibited activity against microorganisms, and this is a strategy used to search for new drugs to combat the mechanisms of resistance. The aim of this study was to evaluate the inhibitory effect of five majority phenolic compounds found in essential oils (eugenol, cinnamaldehyde, terpineol, geraniol and citronellol) on Gram-positive and Gram-negative bacteria (ATCC standards and clinical isolates) to determine the Minimum inhibitory Concentration (MIC) by Resazurin Microtiter Assays (REMA). Furthermore, combinations between the compounds and antimicrobial agents were tested by disc diffusion method (Kirby & Bauer) and time kill assays, and the influence of subinhibitory concentrations of the compounds in the production of staphylococcal enterotoxins types A, B, C and D. In order to illustrate the effect of these substances on bacterial cells of *E. coli* and MRSA and the formation of divisional septal *X. citri*, images were obtained by transmission electron microscopy (TEM) and fluorescence microscopy, respectively. The compound that showed better antimicrobial activity against the tested bacterial strains was cinnamaldehyde, with values around 100-400 ug/mL. The combinations that showed better synergistic effects were those containing gentamicin. Terpineol and geraniol inhibited the production of enterotoxin B and all compounds tested inhibited the production of enterotoxin C, while the production of enterotoxins A and D were not influenced. The images obtained by electron microscopy showed damage in the cell wall of bacteria caused by the action of cinnamaldehyde and eugenol. *X. citri* grown with carvacrol and cinnamaldehyde showed no signs of septation after 1 hour of treatment. According to the results, the tested compounds have antimicrobial activity, which enables them to potential agents in the preparation of drugs with the purpose of use in therapy of infectious diseases.

Keywords: essential oils, phenolic compounds, pathogenic bacteria, antimicrobial action, synergism, enterotoxina.

1. INTRODUÇÃO

Embora a saúde pública tenha se beneficiado de forma decisiva com as experiências positivas do uso e desenvolvimento de medicamentos para tratar doenças infecciosas, KINCH et al. (2014) salientaram que atualmente o número de fármacos antimicrobianos que ainda exercem função está em processo de redução, sendo que a resistência foi responsável pela perda de 1/3 dos fármacos descobertos desde os anos 1960. (Figura 1). Até o final de 2013, a agência americana Food and Drug Administration (FDA) contabilizava 292 substâncias capazes de combater doenças infecciosas (Figura 1a). Em 1939 foi aprovado o primeiro composto anti-infeccioso, a sulfapiridina, e até os anos 1990 o número de fármacos descobertos anualmente cresceu de forma constante (Figura 1b). Desde então, o número de novos fármacos tem caído vertiginosamente.

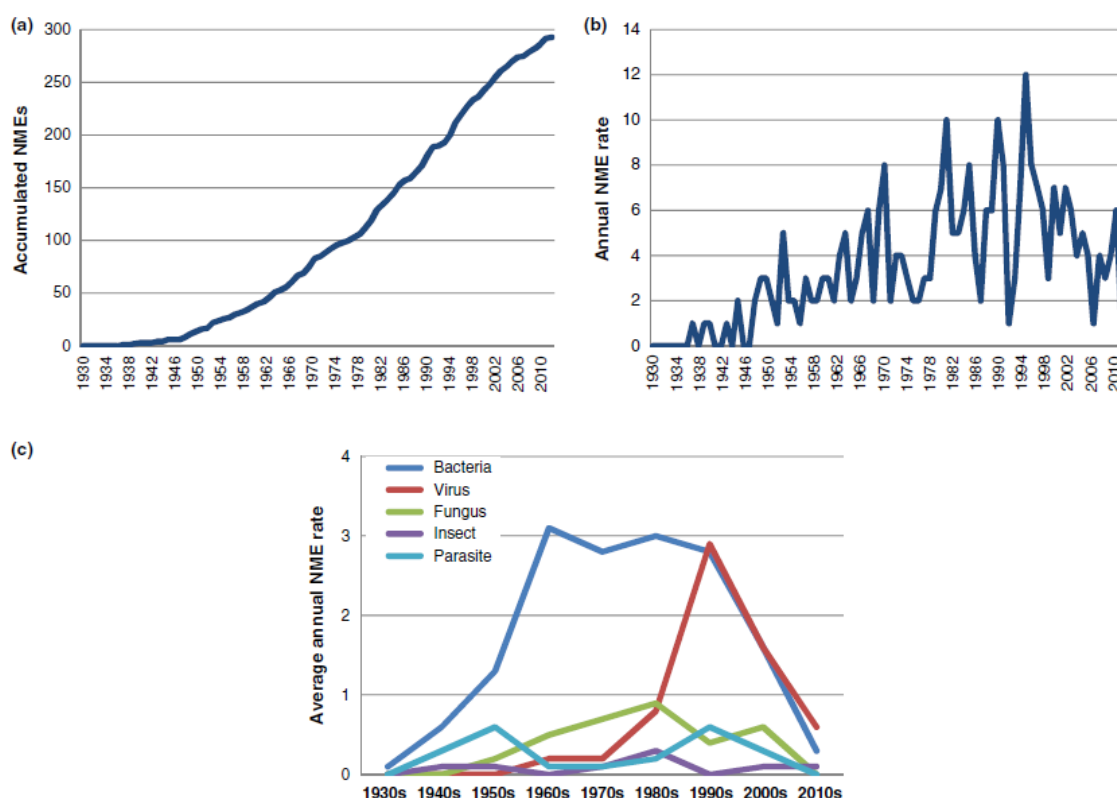


Figura 1. Crescimento e declínio de novas drogas antimicrobianas aprovadas para uso contra doenças infecciosas pelo FDA (adaptado de Kinch et al., 2014). NME: new molecular entities.

As doenças infecciosas são causadas por um amplo espectro de diferentes agentes patogênicos (Figura 1c), e os antibacterianos constituem a maior porcentagem de substâncias contra doenças infecciosas (55,3%), seguido dos antivirais (22,3%), antifúngicos (11,7%), antiparasitários (7,8%) e inseticidas (2,8%)

Além disto, o uso abusivo e indiscriminado desta classe de medicamentos causou o surgimento dos chamados micro-organismos multirresistentes (HEMAISWARYA et al., 2008). As doenças causadas por tais agentes patogênicos ainda são uma ameaça para a saúde pública, apesar dos enormes progressos na medicina humana, onde seu impacto é particularmente acentuado nos países em desenvolvimento devido à indisponibilidade relativa dos medicamentos e à emergência de resistência às drogas (OKEKE et al., 2005, SOBLOSKY et al., 2015). Inúmeros são os exemplos de bactérias resistentes, sendo de grande importância o *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) (RODVOLD e MCCONEGHY, 2014). Além disso, como exemplo, o MRSA também se mostra resistente às sulfonamidas, uma das mais antigas drogas utilizadas atualmente para o tratamento de várias doenças causadas tanto por bactérias, como protozoários e fungos (IBRAHIM et al., 2014).

De acordo com Fortuna et al. (2014), há necessidade urgente de novos antimicrobianos, especialmente para fazer frente ao aumento na prevalência das doenças causadas por bactérias Gram-positivas multirresistentes como o MRSA, *Enterococcus* resistentes à vancomicina (VRE) e *Streptococcus pneumoniae* resistentes à penicilina, e que ocorrem tanto em hospitais quanto na comunidade. As drogas antimicrobianas são substâncias capazes de controlar infecções bacterianas, interferindo em processos fisiológicos do metabolismo microbiano, tais como a replicação do DNA e a síntese da parede celular. Embora vários destes compostos sejam utilizados, casos de resistência para a maioria das classes de antibióticos em uso nos hospitais têm sido relatados (MORAR e WRIGHT, 2010). Os autores salientam ainda que os antimicrobianos podem deter o crescimento celular (efeito bacteriostático) ou matar as células bacterianas (efeito bactericida), dependendo do seu modo de ação e características bioquímicas e genéticas das espécies dos agentes patogênicos.

O desenvolvimento de resistência às drogas antimicrobianas pode ser natural (intrínseco) ou adquirido (HEMAISWARYA et al., 2008). As bactérias podem manifestar resistência a drogas antibacterianas através de uma variedade de mecanismos. Algumas espécies são naturalmente resistentes a uma ou mais classes de agentes antimicrobianos e, nesse caso, todos os indivíduos dessa espécie são igualmente

resistentes a tais fármacos. Como exemplo, bactérias do gênero *Mycoplasma* são desprovidas de parede celular, sendo, portanto, resistentes à β -lactâmicos. Os autores mencionaram que vários mecanismos podem contribuir para que uma bactéria se torne resistente conforme a seguir:

1) A bactéria pode apresentar enzimas que destroem ou modificam o agente antibacteriano antes que ele possa fazer efeito. Por exemplo, β -lactamases de *Staphylococcus* clivam o anel β -lactâmico da maioria das penicilinas, inativando-as.

2) O organismo pode modificar o alvo do agente antimicrobiano. Por exemplo, mudanças na proteína de ligação à penicilina 2b (PBP2b) em pneumococos resultam em resistência à penicilina.

3) As bactérias podem ser capazes de bombear o agente antibacteriano por meio de proteínas de membrana chamadas bombas de efluxo, as quais expulsam o antibiótico de seu interior antes que ele possa chegar ao sítio de ação e exercer efeito.

4) Limitando o acesso de agentes antimicrobianos para dentro da célula bacteriana por meio da diminuição da quantidade de porinas. Por exemplo, alterando uma porina encontrada na membrana externa (chamada OmpF) de *E. coli*.

5) O organismo pode desenvolver uma via bioquímica resistente. Por exemplo, muitos patógenos desenvolvem resistência às sulfas, as quais inibem a produção de ácido fólico (precursores de DNA e RNA) em *Bacteria*.

A resistência pode ser codificada geneticamente pelo micro-organismo a partir de genes localizados tanto pelo DNA bacteriano quanto por um plasmídeo, denominado plasmídeo R. Genes no plasmídeo R podem codificar enzimas que modificam e inativam o antimicrobiano, ou bombas de efluxo que o bombeiam ativamente para fora da célula bacteriana. Populações sensíveis de bactérias podem tornar-se resistentes a agentes antimicrobianos através de mutação e seleção (denominada evolução vertical), ou através da aquisição de informações genéticas de outras bactérias que codificam resistência (evolução horizontal), podendo ocorrer entre linhagens da mesma espécie ou entre diferentes espécies ou, até mesmo, gêneros (MADIGAN et al., 2010).

A resistência adquirida pode acontecer por meio de vários mecanismos genéticos, incluindo transformação, conjugação ou transdução. Para cada um desses processos, transposons podem facilitar a transferência e incorporação dos genes de resistência no genoma ou plasmídeo do novo hospedeiro. Durante a conjugação, uma bactéria transfere o plasmídeo contendo genes de resistência para uma outra bactéria, geralmente através de uma estrutura chamada pilus, a qual liga uma célula bacteriana à outra.

Durante a transdução, genes de resistência são transferidos de uma bactéria a outra via bacteriófagos. E, finalmente, a transformação consiste do processo no qual uma bactéria incorpora fragmentos de DNA liberados por outra bactéria que sofreu lise celular. Mutações e seleção, juntamente com os mecanismos de troca genética, permitem que muitas espécies bacterianas se adaptem rapidamente a um novo agente antibacteriano. Como resultado de trocas genéticas, muitas bactérias tornaram-se resistentes a múltiplas classes de agentes antibacterianos, e estas bactérias com resistência a múltiplos fármacos (definida como resistência a três ou mais classes de medicamentos antibacterianos) tornaram-se causa de preocupação, especialmente em hospitais onde elas tendem a ocorrer com maior frequência (MADIGAN et al., 2010).

Em todos estes casos, cepas de bactérias portadoras de mutações que conferem resistência são selecionadas por uso de antimicrobianos, os quais eliminam as linhagens sensíveis, mas permitem que as resistentes sobrevivam e continuem a se reproduzir.

A resistência bacteriana consiste em um problema complexo e medidas vêm sendo tomadas objetivando estratégias que incluam tanto a descoberta de novos compostos antimicrobianos quanto proporcionar a extensão do tempo de vida daqueles já em uso. Dentre algumas destas estratégias destacam-se a redução de drogas que são prescritas erroneamente para doenças com etiologias virais além de incentivar orientação nas comunidades para que os pacientes façam uso correto destes fármacos e de acordo com a prescrição feita pelos profissionais (MARIA-NETO et al., 2015).

Diante deste contexto, os óleos essenciais de plantas aromáticas e medicinais mostram um potencial em operar em sinergismo com as drogas antimicrobianas de uso convencional, sensibilizando o micro-organismo patogênico e permitindo maior penetração do antimicrobiano (HEMAISWARYA et al., 2008), sendo esta uma possível alternativa para tratamentos futuros de doenças infecciosas causadas por bactérias multirresistentes.

5. CONCLUSÃO

De acordo com os resultados obtidos, os compostos testados apresentam ação antimicrobiana *in vitro*, o que os habilita para potencial agente na elaboração de fármacos com finalidade de uso na terapêutica de doenças infecciosas causadas por bactérias patogênicas. Também foi verificado possível uso como agentes coadjuvantes em combinação com antimicrobianos convencionais. Outro aspecto importante que merece destaque em estudos sobre ação antimicrobiana de produtos de origem natural é a capacidade inibitória da produção de algumas enterotoxinas de *S. aureus*, o que resulta na atenuação de sua virulência. Os dados também mostraram a habilidade de alguns compostos em inibir a divisão bacteriana, o que é potencialmente importante para a indústria farmacêutica diante do atual contexto de busca por novos compostos antimicrobianos, além de ser uma excitante e promissora área, pois muitos outros mecanismos de ação podem ser investigados utilizando diversas novas metodologias.

6. REFERÊNCIAS

- AGGARWAL, K. K. et al. Antimicrobial activity spectra of *Pelargonium graveolens* L. and *Cymbopogon winterianus* Jowitt oil constituents and acyl derivatives. **Journal of Medicinal and Aromatic Plant Sciences**, v. 22, n. 1B, p. 544-548, 2000.
- AHMAD, A.; VILJOEN, A. The in vitro antimicrobial activity of *Cymbopogon* essential oil (lemon grass) and its interaction with silver ions. **Phytomedicine**, v. 22, n. 6, p. 657-665, 2015.
- AIYEGORO, O. A.; OKOH, A. I. Use of bioactive plant products in combination with standard antibiotics: implications in antimicrobial chemotherapy. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 3, p. 1147-1152, 2009.
- AKHTAR, F. et al. Prevalence and antibiogram studies of *Salmonella* Enteritidis isolated from human and poultry sources. **Pakistan Veterinary Journal**, v. 30, p. 25-28, 2010.

ALVES, F. C. et al. Inhibitory activities of the lantibiotic nisin combined with phenolic compounds against *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* in cow milk. **Journal of Dairy Science**, v. 99, n. 3, p. 1831-1836, 2016.

ALVIANO, W. S. et al. Antimicrobial activity of *Croton cajucara* Benth linalool-rich essential oil on artificial biofilms and planktonic microorganisms. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 20, n. 2, p. 101-105, 2005.

ANDRADE, B. F. M. T. et al. Antimicrobial activity of essential oils. **Journal of Essential Oil Research**, v. 26, n.1, p. 34-40, 2014a.

ANDRADE, B. F. M. T. et al. *Cymbopogon martinii* essential oil and geraniol at noncytotoxic concentrations exerted immunomodulatory/anti-inflammatory effects in human monocytes. **Journal of Pharmacy and Pharmacology**, v. 66, n.10, p.1491-1496, 2014b.

ANDRADE, B. F. M. T. et al. The antibacterial effects of *Melaleuca alternifolia*, *Pelargonium graveolens* and *Cymbopogon martinii* essential oils and major compounds on liquid and vapor phase. **Journal of Essential Oil Research**, v. 28, n. 3, p. 227-233, 2015.

ANGIONI, A. et al. Chemical composition, seasonal variability, and antifungal activity of *Lavandula stoechas* L. ssp. *stoechas* essential oils from stem/leaves and flowers. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 12, p. 4364-4370, 2006.

ARVIDSON, S.; TEGMARK, K. Regulation of virulence determinants in *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 291, n. 2, p. 159-170, 2001.

AWASTHI, D.; KUMAR, K.; OJIMA, I. Therapeutic potential of FtsZ inhibition: a patent perspective. **Expert Opinion on Therapeutic Patents**, v. 21, n. 5, p. 657-679, 2011.

AYCICEK, H.; CAKIROGLU, S.; STEVENSON, T. H. Incidence of *Staphylococcus aureus* in ready-to-eat meals from military cafeterias in Ankara, Turkey. **Food Control**, v. 16, n. 6, p. 531-534, 2005.

BAGAMBOULA, C. F.; UYTENDAELE, M.; DEBEVERE, J. Inhibitory effect of thyme and basil essential oils, carvacrol, thymol, estragol, linalool and p-cymene towards *Shigella sonnei* and *S. flexneri*. **Food Microbiology**, v. 21, n. 1, p. 33-42, 2004.

BAKKALI, F. et al. Cytotoxicity and gene induction by some essential oils in the yeast *Saccharomyces cerevisiae*. **Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis**, v. 585, n. 1, p. 1-13, 2005.

BAKKALI, F. et al. Biological effects of essential oils – a review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446-475, 2008.

BARBOSA, L. N. et al. In vitro antibacterial and chemical properties of essential oils including native plants from Brazil against pathogenic and resistant bacteria. **Journal of Oleo Science**, v. 64, n. 3, p. 289-298, 2015.

BAYDAR, H.; BAYDAR, N. G. The effects of harvest date, fermentation duration and Tween 20 treatment on essential oil content and composition of industrial oil rose (*Rosa damascena* Mill.), **Industrial Crops and Products**, v. 21, n. 2, p. 251-255, 2005.

BECERRIL, R.; NERÍN, C.; GÓMEZ-LUS, R. Evaluation of bacterial resistance to essential oils and antibiotics after exposure to oregano and cinnamon essential oils. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 9, n. 8, p. 699-705, 2012.

- BERNARDO, K. et al. Subinhibitory concentrations of linezolid reduce *Staphylococcus aureus* virulence factor expression. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 48, n. 2, p. 546-555, 2004.
- BEURIA, T. K. et al. Promoting assembly and bundling of FtsZ as a strategy to inhibit bacterial cell division: a new approach for developing novel antibacterial drugs. **Biochemical Journal**, v. 423, n. 1, p. 61-69, 2009.
- BEVERIDGE, T. J. Structures of gram-negative cell walls and their derived membrane vesicles. **Journal of Bacteriology**, v. 181, n. 16, p. 4725-4733, 1999.
- BISHOP, C. D. Antiviral activity of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (Maiden amp; Betche) Cheel (tea tree) against Tobacco Mosaic Virus. **Journal of Essential Oil Research**, v. 7, n. 6, p. 641-644, 1995.
- BOOTH, I. R. Regulation of cytoplasmic pH in bacteria. **Microbiological Reviews**, v. 49, n. 4, p. 359, 1985.
- BRAND, C. et al. The water-soluble components of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil) suppress the production of superoxide by human monocytes, but not neutrophils, activated in vitro. **Inflammation Research**, v. 50, n. 4, p. 213-219, 2001.
- BRAGA, L. C. et al. Pomegranate extract inhibits *Staphylococcus aureus* growth and subsequent enterotoxin production. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 96, n. 1, p. 335-339, 2005.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria da Vigilância em Saúde. **Vigilância Epidemiológica das Doenças Transmitidas por Alimentos** [internet]. Brasília, 2015. [Acesso 2016 abril. 11]. Disponível em: www.saude.gov.br/svs
- BROWN, P. D.; MORRA, M. J. Glucosinolate-containing plant tissues as bioherbicides. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 43, n. 12, p. 3070-3074, 1995.
- BRUNI, R. et al. Chemical composition and biological activities of Ishpingo essential oil, a traditional Ecuadorian spice from *Ocotea quixos* (Lam.) Kosterm. (Lauraceae) flower calices. **Food Chemistry**, v. 85, n. 3, p. 415-421, 2004.
- BUDRI, P. E., et al. Effect of essential oils of *Syzygium aromaticum* and *Cinnamomum zeylanicum* and their major components on biofilm production in *Staphylococcus aureus* strains isolated from milk of cows with mastitis. **Journal of Dairy Science**, v. 98, n. 9, 5899-5904. 2015.
- BURKE, Y. D. et al. Inhibition of pancreatic cancer growth by the dietary isoprenoids farnesol and geraniol. **Lipids**, v. 32, n. 2, p. 151-156, 1997.
- BURT, S. A.; REINDERS, R. D. Antibacterial activity of selected plant essential oils against *Escherichia coli* O157: H7. **Letters in Applied Microbiology**, v. 36, n. 3, p. 162-167, 2003.
- BURT, S. Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods—a review. **International Journal of Food Microbiology**, v. 94, n. 3, p. 223-253, 2004.
- BURT, S. A. et al. Carvacrol induces heat shock protein 60 and inhibits synthesis of flagellin in *Escherichia coli* O157: H7. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 73, n. 14, p. 4484-4490, 2007.
- CAI, L.; WU, C. D. Compounds from *Syzygium aromaticum* possessing growth inhibitory activity against oral pathogens. **Journal of Natural Products**, v. 59, n. 10, p. 987-990, 1996.

- CAIN, R. et al. Applications of structure-based design to antibacterial drug discovery. **Bioorganic chemistry**, v. 55, p. 69-76, 2014.
- CAMPANILE, F. et al. Epidemiology of *Staphylococcus aureus* in Italy: First nationwide survey, 2012. **Journal of Global Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 4, p. 247-254, 2015.
- CAMPOS, G. B. et al. Isolation, molecular characteristics and disinfection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* from ICU units in Brazil. **New Microbiologica**, v. 35, n. 2, p. 183-190, 2012.
- CARSON, C. F.; HAMMER, K. A.; RILEY, T. V. *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil: a review of antimicrobial and other medicinal properties. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 19, n. 1, p. 50-62, 2006.
- CARVALHO, A. C. B. et al. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **T&C Amazônia**, v. 5, n. 11, p. 26-32, 2007.
- CASTANHEIRA, M. et al. Activity of ceftaroline-avibactam tested against Gram-negative organism populations, including strains expressing one or more β -lactamases and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* carrying various SCCmec types. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 56, n. 9, p. 4779-4785, 2012.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Update: *Salmonella* Enteritidis infections and grade A shell eggs--United States, 1989. **Morbidity and Mortality Weekly Report**, v. 38, p. 877-880, 1990.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL (CDC). Investigation update: multistate outbreak of human *Salmonella* Enteritidis infections associated with shell eggs. 2010.
- CETIN-KARACA, H.; NEWMAN, M. C. Antimicrobial efficacy of plant phenolic compounds against *Salmonella* and *Escherichia coli*. **Food Bioscience**, v. 11, p. 8-16, 2015.
- CHA, J. D. et al. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from *Artemisia feddei*. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 17, n. 12, p. 2061-2065, 2007.
- CHAMBERS, H. F. The changing epidemiology of *Staphylococcus aureus*? **Emerging Infectious Diseases**, v. 7, n. 2, p. 178, 2001.
- CHAN, P. F.; FOSTER, S. J. Role of SarA in virulence determinant production and environmental signal transduction in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**, v. 180, n. 23, p. 6232-6241, 1998.
- CHAN, C. L.; GAN, R. Y.; CORKE, H. The phenolic composition and antioxidant capacity of soluble and bound extracts in selected dietary spices and medicinal herbs. **International Journal of Food Science & Technology**, v. 51, n. 3, p. 565-573, 2016.
- CHANG, W. L. et al. *Cinnamomum cassia* essential oil and its major constituent cinnamaldehyde induced cell cycle arrest and apoptosis in human oral squamous cell carcinoma HSC-3 cells. **Environmental Toxicology**, 2016. doi: 10.1002/tox.22250.
- CHENG, S. S. et al. Antifungal activity of cinnamaldehyde and eugenol congeners against wood-rot fungi. **Bioresource Technology**, v. 99, n. 11, p. 5145-5149, 2008.
- CHONG, B. S.; PITT FORD, T. R.; KARIYAWASAM, S. P. Short-term tissue response to potential root-end filling materials in infected root canals. **International Endodontic Journal**, v. 30, n. 4, p. 240-249, 1997.

Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI). **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing: 2st informational supplement (M100–S25)**. CLSI, Wayne, PA, 2015.

COSTERTON, J. W.; STEWART, P. S.; GREENBERG, E. P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections. **Science**, v. 284, n. 5418, p. 1318-1322, 1999.

COX, S. D. et al. The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). **Journal of Applied Microbiology**, v. 88, n. 1, p. 170–175, 2000.

COX, S. D. et al. Determining the antimicrobial actions of tea tree oil. **Molecules**, v. 6, n. 2, p. 87-91, 2001.

CUEVA, C. et al. Antimicrobial activity of phenolic acids against commensal, probiotic and pathogenic bacteria. **Research in Microbiology**, v. 161, n. 5, p. 372-382, 2010.

DA SILVA, AC Rasera et al. Comparison of the genomes of two *Xanthomonas* pathogens with differing host specificities. **Nature**, v. 417, n. 6887, p. 459-463, 2002.

DELAMARE, A. P. L. et al. Antibacterial activity of the essential oils of *Salvia officinalis* L. and *Salvia triloba* L. cultivated in South Brazil. **Food Chemistry**, v. 100, n. 2, p. 603-608, 2007.

DELESPAUL, Q. et al. The antifungal activity of essential oils as determined by different screening methods. **Journal of Essential Oil Research**, v. 12, n. 2, p. 256-266, 2000.

DEN BLAAUWEN, T.; ANDREU, J. M.; MONASTERIO, O. Bacterial cell division proteins as antibiotic targets. **Bioorganic Chemistry**, v. 55, p. 27-38, 2014.

DOMADIA, P. et al. Inhibition of bacterial cell division protein FtsZ by cinnamaldehyde. **Biochemical Pharmacology**, v. 74, n. 6, p. 831-840, 2007.

DORMAN, H. J. D.; DEANS, S. G. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. **Journal of Applied Microbiology**, v. 88, n. 2, p. 308-316, 2000.

DRASAR, B. S.; HILL, M. J. **Human intestinal flora**. Academic Press, London, 1974.

DUBEY, V. S.; LUTHRA, R. Biotransformation of geranyl acetate to geraniol during palmarosa (*Cymbopogon martinii*, Roxb. wats. var. motia) inflorescence development. **Phytochemistry**, v. 57 n. 5, p. 675-680, 2001.

DUDAREVA, N. et al. Plant volatiles: recent advances and future perspectives. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 25, n. 5, p. 417-440, 2006.

EL HAG, E. A.; EL NADI, A. H.; ZAITOON, A. A. Toxic and growth retarding effects of three plant extracts on *Culex pipiens* larvae (Diptera: Culicidae). **Phytotherapy Research**, v. 13, n. 5, 388-392, 1999.

ERICKSON, H. P.; STOFFLER, D. Protofilaments and rings, two conformations of the tubulin family conserved from bacterial FtsZ to α 3 and β 3 tubulin. **The Journal of Cell Biology**, v. 135, n. 1, p. 5-8, 1996.

ERRINGTON, J.; DANIEL, R. A.; SCHEFFERS, D. J. Cytokinesis in bacteria. **Microbiology and Molecular Biology Reviews**, v. 67, n. 1, p. 52-65, 2003.

FEDERSPIEL, P.; SCHIITZLE, W.; TIESLER, E. Pharmacokinetics and ototoxicity of gentamicin, tobramycin, and amikacin. **Journal of Infectious Diseases**, v. 134, (Supplement 1), p. S200-S205, 1976.

- FERREIRA, R. S.; SIMM, E. M. Análise microbiológica da carne moída de um açougue da região central do município de Pará de Minas/MG. **SynThesis Revista Digital FAPAM, Pará de Minas**, v. 3, p. 37-61, 2012.
- FERNANDES JÚNIOR, A. et al. Propolis: anti-*Staphylococcus aureus* activity and synergism with antimicrobial drugs. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 100, n. 5, p. 563-566, 2005.
- FILGUEIRAS, C. T.; VANETTI, M. C. D. Effect of eugenol on growth and listeriolysin O production by *Listeria monocytogenes*. **Brazilian Archives of Biology and Technology**, v. 49, n. 3, p. 405-409, 2006.
- FORTUNA, C. G. et al. New potent antibacterials against Gram-positive multiresistant pathogens: effects of side chain modification and chirality in Linezolid-like 1, 2, 4-oxadiazoles. **Bioorganic & Medicinal Chemistry**, n. 22, v. 24, p. 6814-6825, 2014.
- GALLUCCI, N. et al. Interaction between terpenes and penicillin on bacterial strains resistant to beta-lactam antibiotics. **Molecular Medicinal Chemistry**, v. 10, n. 1, p. 30-2, 2006.
- GAO, Y.; VAN BELKUM, M. J.; STILES, M. E. The outer membrane of Gram-negative bacteria inhibits antibacterial activity of brochocin-C. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 65, n. 10, p. 4329-4333, 1999.
- GEMMELL, C. G. Antibiotics and the expression of staphylococcal virulence. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 36, n. 2, p. 283-291, 1995.
- GILL, A. O.; HOLLEY, R. A. Mechanisms of bactericidal action of cinnamaldehyde against *Listeria monocytogenes* and of eugenol against *L. monocytogenes* and *Lactobacillus sakei*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 70, n. 10, p. 5750-5755, 2004.
- GILL, A. O.; HOLLEY, R. A. Disruption of *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes* and *Lactobacillus sakei* cellular membranes by plant oil aromatics. **International Journal of Food Microbiology**, v. 108, n. 1, p. 1-9, 2006.
- GOEHRING, N. W.; BECKWITH, J. Diverse paths to midcell: assembly of the bacterial cell division machinery. **Current Biology**, v. 15, n. 13, p. R514-R526, 2005.
- GOPANRAJ, G., et al. Chemical composition and antibacterial activity of the rhizome oil of *Hedychium larsenii*. **Acta Pharmaceutica**, v. 55, p. 315-20, 2005.
- GROTHER, C. et al. Incidence of bloodstream infection among patients on hemodialysis by central venous catheter. **Revista Latino-americana de Enfermagem**, v. 18, v. 1, p. 73-80, 2010.
- GUIBOURDENCHE, M. et al. Supplement 2003–2007 (No. 47) to the white-Kauffmann-Le minor scheme. **Research in Microbiology**, v. 161, n. 1, p. 26-29, 2010.
- GÜNDÖĞAN, N. et al. A note on the incidence and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from meat and chicken samples. **Meat Science**, v. 69, n. 4, p. 807-810, 2005.
- GÜNDÖĞAN, N.; CITAK, S.; TURAN, E. Slime production, DNase activity and antibiotic resistance of *Staphylococcus aureus* isolated from raw milk, pasteurised milk and ice cream samples. **Food Control**, v. 17, n. 5, p. 389-392, 2006.
- GYAWALI, R.; IBRAHIM, S. A. Natural products as antimicrobial agents. **Food Control**, v. 46, p. 412-429, 2014.

GYAWALI, R.; HAYEK, R. S.; IBRAHIM, S. A. Plant extracts as antimicrobials in food products: Types. In: **Handbook of Natural Antimicrobials for Food Safety and Quality**, p. 31–47, 2015.

HAMMER, K. A.; CARSON, C. F.; RILEY, T. V. In-vitro activity of essential oils, in particular *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil and tea tree oil products, against *Candida* spp. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 42, n. 5, p. 591-595, 1998.

HARRIS, R. Synergism in the essential oil world. **International Journal of Aromatherapy**, v. 12, n. 4, p. 179-186, 2002.

HAYES, A. J. et al. In vitro cytotoxicity of Australian tea tree oil using human cell lines. **Journal of Essential Oil Research**, v. 9, n. 5, p. 575-582, 1997.

HEATH, H. B. **Source Book of Flavors: (AVI Sourcebook and Handbook Series)**. Springer Science & Business Media, 1981.

HENNEKINNE, J. A. et al. Innovative application of mass spectrometry for the characterization of staphylococcal enterotoxins involved in food poisoning outbreaks. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 75, n. 3, p. 882-884, 2009.

HEMAISWARYA, S.; KRUTHIVENTI, A. K.; DOBLE, M. Synergism between natural products and antibiotics against infectious diseases. **Phytomedicine**, v. 15, n. 8, p. 639-652, 2008.

HU, Z. Q. et al. Epigallocatechin gallate synergistically enhances the activity of carbapenems against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 46, n. 2, p. 558-560, 2002.

IBRAHIM, H. S. et al. Improvement of antibacterial activity of some sulfa drugs through linkage to certain phthalazin-1 (2H)-one scaffolds. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 85, p. 480-486, 2014.

IKIGAI, H. et al. Relationship between the anti-haemolysin activity and the structure of catechins and theaflavins. *Nippon Saikingaku Zasshi*. **Japanese Journal of Bacteriology**, v. 45, n. 6, p. 913–919, 1990.

JAY, J. M.; LOESSNER, M. J.; GOLDEN, D. A. Staphylococcal gastroenteritis. **Modern Food Microbiology**, p. 545-566, 2005.

JAYAPRAKASHA, G. K.; RAO, L. J. M.; SAKARIAH, K. K. Volatile constituents from *Cinnamomum zeylanicum* fruit stalks and their antioxidant activities. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 51, n. 15, p. 4344-4348, 2003.

JEDLICKOVA, Z.; MOTT, O.; SERÝ, V. Antibacterial properties of the Vietnamese cajeput oil and ocimum oil in combination with antibacterial agents. **Journal of Hygiene, Epidemiology, Microbiology and Immunology**, v. 36, n. 3, p. 303-309, 1991.

JUVEN, B. J. et al. Factors that interact with the antibacterial action of thyme essential oil and its active constituents. **Journal of Applied Bacteriology**, v. 76, n. 6, p. 626-631, 1994.

KAMATOU, G. P. et al. Chemical composition, leaf trichome types and biological activities of the essential oils of four related *Salvia* species indigenous to southern Africa. **The Journal of Essential Oil Research**, v. 18, p. 72-79, 2006.

KAPLAN, A. E., et al. Antimicrobial effect of six endodontic sealers: an in vitro evaluation. **Dental Traumatology**, v. 15, n. 1, p. 42-45, 1999.

KASKATEPE, B., et al. Antibacterial effects of cinnamon oil against carbapenem resistant nosocomial *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* isolates. **Industrial Crops and Products**, v. 81, p. 191-194, 2016.

KÉROUANTON, A. et al. Characterization of *Staphylococcus aureus* strains associated with food poisoning outbreaks in France. **International Journal of Food Microbiology**, v. 115, n. 3, p. 369-375, 2007.

KINCH, M. S. et al. An analysis of FDA-approved drugs for infectious disease: antibacterial agents. **Drug Discovery Today**, v. 19, n. 9, p. 1283-1287, 2014.

KORDALI, S., et al. Determination of the chemical composition and antioxidant activity of the essential oil of *Artemisia dracunculus* and of the antifungal and antibacterial activities of Turkish *Artemisia absinthium*, *A. dracunculus*, *Artemisia santonicum* and *Artemisia spiciqera* essential oils. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 53, n. 24, p. 9452-9458, 2005.

KRÓL, E., & SCHEFFERS, D. J. FtsZ polymerization assays: simple protocols and considerations. **Journal of Visualized Experiments: JoVE**, v. 81, p. e50844-e50844, 2012.

LAMBERT, R. J. W. et al. (2001). A study of the minimum inhibitory concentration and mode of action of oregano essential oil, thymol and carvacrol. **Journal of Applied Microbiology**, v. 91, n. 3, p. 453-462.

LAWLESS, J. **The Illustrated Encyclopedia of Essential Oils: The Complete Guide to the Use of Oils in Aromatherapy and Herbalism**. Element Books Limited, Great Britain, 1995.

LE LOIR, Y.; BARON, F.; GAUTIER, M. *Staphylococcus aureus* and food poisoning. **Genetics and Molecular Research**, v. 2, n. 1, p. 63-76, 2003.

LI, Y. Q.; KONG, D. X.; WU, H. Analysis and evaluation of essential oil components of cinnamon barks using GC-MS and FTIR spectroscopy. **Industrial Crops and Products**, v. 41, p. 269-278, 2013.

LI, W. et al. Influence of surfactant and oil composition on the stability and antibacterial activity of eugenol nanoemulsions. **LWT-Food Science and Technology**, v. 62, n. 1, p. 39-47, 2015.

LOCK, R. L.; HARRY, E. J. Cell-division inhibitors: new insights for future antibiotics. **Nature Reviews Drug Discovery**, v. 7, n. 4, p. 324-338, 2008.

LÖWE, J.; AMOS, L. A. Crystal structure of the bacterial cell-division protein FtsZ. **Nature**, v. 391, n. 6663, p. 203-206, 1998.

LOWY, F. D. *Staphylococcus aureus* infections. **New England Journal of Medicine**, v. 339, n. 8, p. 520-532, 1998.

MADIGAN, M. et al. **Microbiologia De Brock**. 12^a ed., editora Artmed. Porto Alegre, 2010.

MAHON, C. R.; MANUSELIS JR., G. **Textbook of Diagnostic Microbiology**. WB Saunders Co, Philadelphia, 1995.

MANTOVANI, R. P. et al. Anti-coagulase-negative *Staphylococcus* activity of ethanolic extracts of propolis from two Brazilian regions and synergism with antimicrobial drugs by the E-test method. **Journal of Venomous Animals and Toxins Including Tropical Diseases**, v. 14, n. 2, p. 357-365, 2008.

- MARIA-NETO, S. et al. Understanding bacterial resistance to antimicrobial peptides: From the surface to deep inside. **Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes**, v. 1848, n. 11, p. 3078-3088, 2015.
- MARTIN, A. et al. Resazurin microtiter assay plate testing of *Mycobacterium tuberculosis* susceptibilities to second-line drugs: rapid, simple, and inexpensive method. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, n. 47, n. 11, p. 3616-3619, 2003.
- MARTINS, P. M. et al. Subcellular localization of proteins labeled with GFP in *Xanthomonas citri* ssp. *citri*: targeting the division septum. **FEMS Microbiology Letters**, v. 310, n. 1, p. 76-83, 2010.
- MATSUOKA, D. M. et al. A nosocomial outbreak of *Salmonella* Enteritidis associated with lyophilized enteral nutrition. **Journal of Hospital Infection**, v. 58, n. 2, p. 122-127, 2004.
- MEAD, P. S. et al. Food-related illness and death in the United States. **Emerging infectious diseases**, v. 5, n. 5, p. 607, 1999.
- MESAROS, N. et al. *Pseudomonas aeruginosa*: resistance and therapeutic options at the turn of the new millennium. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 13, n. 6, p. 560-578, 2007.
- MIGOCKI, M. D. et al. The Min system is not required for precise placement of the midcell Z ring in *Bacillus subtilis*. **EMBO reports**, v. 3, n. 12, p. 1163-1167, 2002.
- MOELLERING, R. C. MRSA: the first half century. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 67, n. 1, p. 4-11, 2011.
- MORAR, M.; WRIGHT, G. D. The genomic enzymology of antibiotic resistance. **Annual Review of Genetics**, v. 44, p. 25-51, 2010.
- MOON, S. E.; KIM, H. Y.; CHA, J. D. Synergistic effect between clove oil and its major compounds and antibiotics against oral bacteria. **Archives of Oral Biology**, v. 56, n. 9, p. 907-916, 2011.
- MOOSAVY, M. H. et al. Effect of *Zataria multiflora* Boiss. essential oil and nisin on *Salmonella* Typhimurium and *Staphylococcus aureus* in a food model system and on the bacterial cell membranes. **Food Research International**, v. 41, n. 10, p. 1050-1057, 2008.
- MOREIRA, M. R. et al. Inhibitory parameters of essential oils to reduce a foodborne pathogen. **LWT-Food Science and Technology**, v. 38, n. 5, p. 565-570, 2005.
- MORITZ, C. M. F. et al. Assessment of antimicrobial activity of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum*) essential oil combined with EDTA and polyethylene glycol in yogurt. **Acta Scientiarum-Technology**, p. 99-104, 2015.
- MROZIK, A.; PIOTROWSKA-SEGET, Z; ŁABUŹEK, S. Changes in whole cell-derived fatty acids induced by naphthalene in bacteria from genus *Pseudomonas*. **Microbiological Research**, v. 159, n. 1, p. 87-95, 2004.
- NASCIMENTO, G. G. et al. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 31, n. 4, p. 247-256, 2000.
- NASCIMENTO, P. F. et al. Atividade antimicrobiana dos óleos essenciais: uma abordagem multifatorial dos métodos. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 108-113, 2007.
- NATARO, J. P.; KAPER, J. B. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 11, n. 1, p. 142-201, 1998.

- NAZZARO, F. et al. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. **Pharmaceuticals**, v. 6, n. 12, p. 1451-1474, 2013.
- NEWELL, D. G. et al. Food-borne diseases—the challenges of 20 years ago still persist while new ones continue to emerge. **International Journal of Food Microbiology**, v. 139, p. S3-S15, 2010.
- NGUYEN, L. T.; HANEY, E. F.; VOGEL, H. J. The expanding scope of antimicrobial peptide structures and their modes of action. **Trends in Biotechnology**, v. 29, n. 9, p. 464-472, 2011.
- NOSTRO, A. et al. *Helichrysum italicum* extract interferes with the production of enterotoxins by *Staphylococcus aureus*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 35, n. 3, p. 181–184, 2002.
- NOVICK, R. P. Autoinduction and signal transduction in the regulation of staphylococcal virulence. **Molecular Microbiology**, v. 48, n. 6, p. 1429–1449, 2003.
- NUESCH-INDERBINEN, M., et al. *Salmonella* Enterica serovar Szentes, a rare serotype causing a 9-month outbreak in 2013 and 2014 in Switzerland. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 12, n. 11, p. 887-890, 2015.
- OHLSEN, K. et al. Effects of subinhibitory concentrations of antibiotics on α -toxin (*hla*) gene expression of methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 42, n. 11, p. 2817-2823, 1998.
- OKEKE, I. N. et al. Antimicrobial resistance in developing countries. Part I: recent trends and current status. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 8, p. 481-493, 2005.
- OOI, L. S. et al. Antimicrobial activities of cinnamon oil and cinnamaldehyde from the Chinese medicinal herb *Cinnamomum cassia* Blume. **The American Journal of Chinese Medicine**, v. 34, n. 3, p. 511-522, 2006.
- OUATTARA, B. et al. Antibacterial activity of selected fatty acids and essential oils against six meat spoilage organisms. **International Journal of Food Microbiology**, v. 37, n. 2, p. 155-162, 1997.
- OUSSALAH, M. et al. Inhibitory effects of selected plant essential oils on the growth of four pathogenic bacteria: *E. coli* O157: H7, *Salmonella* Typhimurium, *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes*. **Food Control**, v. 18, n. 5, p. 414-420, 2007.
- PALANIAPPAN, K.; HOLLEY, R. A. Use of natural antimicrobials to increase antibiotic susceptibility of drug resistant bacteria. **International Journal of Food Microbiology**, v. 140, n. 2, p. 164-168, 2010.
- PARIJA, S. C. **Textbook of microbiology & immunology**. Elsevier Health Sciences, 2014.
- PARK, M. J. et al. Effect of citral, eugenol, nerolidol and α -terpineol on the ultrastructural changes of *Trichophyton mentagrophytes*. **Fitoterapia**, v. 80, n. 5, p. 290-296, 2009.
- PENG, H. L. et al. Cloning, characterization, and sequencing of an accessory gene regulator (*agr*) in *Staphylococcus aureus*. **Journal of Bacteriology**, v. 170, n. 9, p. 4365–4372, 1988.
- PEREIRA, V. et al. Characterization for enterotoxin production, virulence factors, and antibiotic susceptibility of *Staphylococcus aureus* isolates from various foods in Portugal. **Food Microbiology**, v. 26, n. 3, p. 278-282, 2009.

PEREIRA, V. C.; RIBOLI, D. F. M.; CUNHA, M. L. R. S. Characterization of the clonal profile of MRSA isolated in neonatal and pediatric intensive care units of a University Hospital. **Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials**, v. 13, n. 1, p. 1, 2014.

PESAVENTO, G. et al. Antimicrobial resistance profile of *Staphylococcus aureus* isolated from raw meat: A research for methicillin resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA). **Food Control**, v. 18, n. 3, p. 196-200, 2007.

POOLMAN, B.; DRIESSEN, A. J.; KONINGS, W. N. Regulation of solute transport in streptococci by external and internal pH values. **Microbiological Reviews**, v. 51, n. 4, p. 498, 1987.

PRASHAR, A. et al. Antimicrobial action of palmarosa oil (*Cymbopogon martinii*) on *Saccharomyces cerevisiae*. **Phytochemistry**, v. 63, n. 5, p. 569-575.

PROJAN, S. J. et al. Antibiotic resistance in the staphylococci. In: V. A. Fischetti, R. P. Novick, J. J. Ferretti, D. A. Portnoy, J. I. Rood. **Gram-positive pathogens**, 2^a ed., p. 587-597, ASM Press, 2006.

QIAN, M. et al. Synergy between baicalein and penicillins against penicillinase-producing *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Medical Microbiology**, v. 305, n. 6, p. 501-504, 2015.

QIU, J. et al. Subinhibitory concentrations of licochalcone A decrease alpha-toxin production in both methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates. **Letters in Applied Microbiology**, v. 50, n. 2, p. 223-229, 2010.

RAI, D. et al. Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity. **Biochemical Journal**, v. 410, n. 1, p. 147-155, 2008.

RAINA, V. K. et al. Essential oil composition of *Syzygium aromaticum* leaf from Little Andaman, India. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 16, n. 5, p. 334-336, 2001.

RAJESWARA RAO, B. R. et al. Yellowing and crinkling disease and its impact on the yield and composition of the essential oil of citronella (*Cymbopogon winterianus* Jowitt.). **Flavour and Fragrance Journal**, v. 19, n. 4, p. 344-350, 2004.

RASTOGI, S. C. et al. Fragrance chemicals in domestic and occupational products. **Contact Dermatitis**, v. 45, n. 4, p. 221-225, 2001.

REGEV, S.; CONE, W. W. Analyses of pharate female twospotted spider mites for nerolidol and geraniol: evaluation for sex attraction of males. **Environmental Entomology**, v. 5, n. 1, p. 133-138, 1976.

ROCHON-EDOUARD, S. et al. In vitro synergistic effects of double and triple combinations of β -lactams, vancomycin, and netilmicin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 44, n. 11, p. 3055-3060, 2000.

RODVOLD, K. A.; MCCONEGHY, K. W. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 1, p. S20-S27, 2014.

SACCHETTI, G. et al. Comparative evaluation of 11 essential oils of different origin as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. **Food Chemistry**, v. 91, n. 4, p. 621-632, 2005.

SANGWAN, N. S. et al. Regulation of essential oil production in plants. **Plant Growth Regulation**, v. 34, n. 1, p. 3-21, 2001.

- SATO, K.; KRIST, S.; BUCHBAUER, G. Antimicrobial effect of vapours of geraniol, (R)-(-)-linalool, terpineol, γ -terpinene and 1, 8-cineole on airborne microbes using an airwasher. **Flavour and Fragrance Journal**, v. 22, n. 5, p. 435-437, 2007.
- SCALLAN, E. et al. Foodborne illness acquired in the United States—major pathogens. **Emerging Infectious Disease**, v. 17, n. 1, p. 16-22, 2011.
- SHAH, S.; STAPLETON, P. D.; TAYLOR, P. W. The polyphenol (-)-epicatechin gallate disrupts the secretion of virulence-related proteins by *Staphylococcus aureus*. **Letters in Applied Microbiology**, v. 46, n. 2, p. 181-185, 2008.
- SHAPIRO, S.; MEIER, A.; GUGGENHEIM, B. The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria. **Oral Microbiology and Immunology**, v. 9, n. 4, p. 202-208, 1994.
- SHEMESH, A.; MAYO, W. L. Australian tea tree oil: a natural antiseptic and fungicidal agent. **Australian Journal of Pharmacy**, v. 72, p. 802-803, 1991.
- SHEN, S. et al. Effects of cinnamaldehyde on *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* membrane. **Food Control**, v. 47, p. 196-202, 2015.
- SHI, C. et al. Effect of tea tree oil on *Staphylococcus aureus* growth and enterotoxin production. **Food Control**, v. 62, p. 257-263, 2016.
- SHIOTA, S. et al. Restoration of effectiveness of β -lactams on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* by tellimagrandin I from rose red. **FEMS Microbiology Letters**, v. 185, n. 2, p. 135-138, 2000.
- SIKKEMA, J.; DE BONT, J. A.; POOLMAN, B. Mechanisms of membrane toxicity of hydrocarbons. **Microbiological Reviews**, v. 59, n. 2, p. 201-222, 1995.
- SILVA, N. C. C. et al. Antimicrobial activity and phytochemical analysis of crude extracts and essential oils from medicinal plants. **Natural Product Research**, v. 26, n. 16, p. 1510-1514, 2012.
- SILVA, N. C. C. et al. Synergism of crude extracts and essential oils from medicinal plants with antimicrobial drugs. **Journal of Antimicrobials**, v. 128, p. 189-197, 2013a.
- SILVA, I. C. et al. Antibacterial activity of alkyl gallates against *Xanthomonas citri* subsp. *citri*. **Journal of bacteriology**, v. 195, n. 1, p. 85-94, 2013b.
- SIMIC, A. et al. Essential oil composition of *Cymbopogon winterianus* and *Carum carvi* and their antimicrobial activities. **Pharmaceutical Biology**, v. 46, n. 6, p. 437-441, 2008.
- SINGH, J. K. et al. A membrane protein, EzrA, regulates assembly dynamics of FtsZ by interacting with the C-terminal tail of FtsZ. **Biochemistry**, v. 46, n. 38, p. 11013-11022, 2007.
- SINGH, J. K., et al. SepF increases the assembly and bundling of FtsZ polymers and stabilizes FtsZ protofilaments by binding along its length. **Journal of Biological Chemistry**, v. 283, n. 45, p. 31116-31124, 2008.
- SOBLOSKY, L.; RAMAMOORTHY, A.; CHEN, Z. Membrane interaction of antimicrobial peptides using *E. coli* lipid extract as model bacterial cell membranes and SFG spectroscopy. **Chemistry and Physics of Lipids**, v. 187, p. 20-33, 2015.

SOEJIMA, T. et al. Risk evaluation for staphylococcal food poisoning in processed milk produced with skim milk powder. **International Journal of Food Microbiology**, v. 115, n. 1, p. 29-34, 2007.

SOUZA, E. L. et al. Influence of *Origanum vulgare* L. essential oil on enterotoxin production, membrane permeability and surface characteristics of *Staphylococcus aureus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137, n. 2, p. 308-311, 2010.

STOVER, C. K. et al. Complete genome sequence of *Pseudomonas aeruginosa* PAO1, an opportunistic pathogen. **Nature**, v. 406, n. 6799, p. 959-964, 2000.

SUZANNE, G. Y.; HILDEBRANDT, L. A.; ELSON, C. E. Geraniol, an inhibitor of mevalonate biosynthesis, suppresses the growth of hepatomas and melanomas transplanted to rats and mice. **The Journal of Nutrition**, v. 125, n. 11, p. 2763, 1995.

TOMADONI, B. et al. Efficacy of vanillin and geraniol in reducing *Escherichia coli* O157: H7 on strawberry juice. **LWT-Food Science and Technology**, v. 64, n. 2, 554-557, 2015.

TENOVER, F. C.; GORWITZ, R. J. The epidemiology of *Staphylococcus* infections. In: V. A. Fischetti, R. P. Novick, J. J. Ferretti, D. A. Portnoy, and J. I. Rood. **Gram-positive pathogens**, 2^a ed., p. 526-534, ASM Press, Washington, DC. 2006.

THOMAS, J.; KURUVILLA, K. M. **Cinnamon. Handbook of herbs and spices**. In Volume in woodhead publishing series in food science, technology and nutrition, 2^a ed., v. 1, p. 182-196, 2012.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**, 10^a ed., editora Artmed. Porto Alegre, 2012.

TRUMPOWER, B. L.; GENNIS, R. B. Energy transduction by cytochrome complexes in mitochondrial and bacterial respiration: the enzymology of coupling electron transfer reactions to transmembrane proton translocation. **Annual Review of Biochemistry**, v. 63, n. 1, p. 675-716, 1994.

TSAO, R.; YU, Q. Nematicidal activity of monoterpenoid compounds against economically important nematodes in agriculture. **Journal of Essential Oil Research**, v. 12, n. 3, p. 350-354, 2000.

TURINA, A. D. V. et al. Natural terpenes: self-assembly and membrane partitioning. **Biophysical Chemistry**, v. 122, n. 2, p. 101-113, 2006.

ULTEE, A.; KETS, E. P. W.; SMID, E. J. Mechanisms of action of carvacrol on the food-borne pathogen *Bacillus cereus*. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 65, n. 10, p. 4606-4610, 1999.

ULTEE, A. et al. Adaptation of the food-borne pathogen *Bacillus cereus* to carvacrol. **Archives of Microbiology**, v. 174, n. 4, p. 233-238, 2000.

ULTEE, A.; SMID, E. J. Influence of carvacrol on growth and toxin production by *Bacillus cereus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 64, n. 3, p. 373-378, 2001.

VICENTE, M. et al. Septum enlightenment: assembly of bacterial division proteins. **Journal of Bacteriology**, v. 188, n. 1, p. 19-27, 2006.

VOLLMER, W. The prokaryotic cytoskeleton: a putative target for inhibitors and antibiotics? **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 73, n. 1, p. 37-47, 2006.

WAGNER, H.; ULRICH-MERZENICH, G. Synergy research: approaching a new generation of phytopharmaceuticals. **Phytomedicine**, v. 16, n. 2, p. 97-110, 2009.

WALDERHAUG, M. Food borne pathogenic microorganisms and natural toxins. **Food and Drug Administration, Center for Food Safety and Applied Nutrition**, v. 28, p. 48-65, 2007.

WALKER, J. T.; MELIN, J. B. *Mentha piperita*, *Mentha spicata* and effects of their essential oils on *Meloidogyne* in soil. **Journal of Nematology**, v. 28, n. 4S, p. 629, 1996.

WALSH, S. E. et al. Activity and mechanisms of action of selected biocidal agents on Gram-positive and-negative bacteria. **Journal of Applied Microbiology**, v. 94, n. 2, p. 240-247, 2003.

WANG, R.; WANG, R.; YANG, B. Extraction of essential oils from five cinnamon leaves and identification of their volatile compound compositions. **Innovative Food Science & Emerging Technologies**, v.10, n. 2, p. 289-292, 2009.

WEIDEL, W.; PELZER, H. Bagshaped macromolecules- a new outlook on bacterial cell walls. **Advances in Enzymology and Related Areas of Molecular Biology**, v. 26, p. 193-232, 1964.

WILSON, B. A. et al. **Bacterial pathogenesis: a molecular approach**, 3^a ed., ASM Press, Washington DC, 2011.

WINK, M. Evolutionary advantage and molecular modes of action of multi-component mixtures used in phytomedicine. **Current Drug Metabolism**, v. 9, n. 10, p. 996-1009, 2008.

YUKAWA, T. A. et al. Prophylactic treatment of cytomegalovirus infection with traditional herbs. **Antiviral Research**, v. 32, n. 2, p. 63-70, 1996.

ZAGO, J. A. et al. Synergism between essential oils and antimicrobial drugs against *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* strains from human infections. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 19, n. 4, p. 828-833, 2009.

ZHAO, W. H. et al. Mechanism of synergy between epigallocatechin gallate and β -lactams against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 45, n. 6, p. 1737-1742, 2001.

ZHU, H. et al. Bactericidal effects of *Cinnamon cassia* oil against bovine mastitis bacterial pathogens. **Food Control**, v. 66, p. 291-299, 2016.