Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.11, 2023
ISSN 2178-6925

AVALIAÇÃO DA ASSOCIAÇÃO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *LAVANDULA HYBRIDA GROSSO* COM ANTIMICROBIANOS SINTÉTICOS FRENTE A *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

EVALUATION OF THE ASSOCIATION OF *LAVANDULA HYBRIDA GROSSO* ESSENTIAL OIL WITH SYNTHETIC ANTIMICROBIALS AGAINST *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

Waldo Silva Mariz
Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) ; E-mail: waldosilvamariz@gmail.com

Millena de Souza Alves
Doutoranda em Ciência e Saúde Animal pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) ; E-mail: millenaasouzaa@gmail.com

José Lucas Medeiros Torres
Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) ; E-mail: jose.torres@estudante.ufcg.edu.br

Maria Alice Araújo de Medeiros
Doutoranda em Ciência e Saúde Animal pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) ; E-mail: medeirosallice22@gmail.com

Diego Costa Rodrigues
Graduando em Odontologia pela Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) ; E-mail: diegocostar4@gmail.com

Abrahão Alves de Oliveira Filho
Doutorado em Farmacologia pela Universidade Federal da Paraíba (UFPB) e professor Adjunto III da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) ; E-mail: abrahao.alves@professor.ufcg.edu.br

RESUMO

A *Klebsiella pneumoniae* se mostra como um patógeno de difícil manejo, suas cepas podem apresentar diversos níveis de resistências a antimicrobianos utilizados para o seu tratamento, como penicilinas, antimicrobianos, carbapenêmicos, entre outros. Logo, a capacidade terapêutica é limitada, sendo de suma importância estudar e elucidar os mecanismos patogênicos e de resistência associados a *K. pneumoniae,* para que haja uma melhor intervenção terapêutica. Dessa forma, a utilização de produtos naturais a base plantas se apresenta como uma opção de tratamento a ser considerada. O presente estudo tem como objetivo avaliar a associação do óleo essencial de *Lavandula hybrida grosso* com antimicrobianos sintéticos frente a *Klebsiella pneumoniae.* Foi realizado o teste de associação pela técnica de difusão utilizando as cepas de *Klebsiella pneumoniae (KP 101, KP 102, KP 103 E KP 104)*, proveniente do Laboratório de Microbiologia da Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande. Em seguida, realizou-se a associação do óleo essencial de *Lavandula Híbrida Grosso*, adquirido pela indústria

Quinare, com os antimicrobianos ampicilina e gentamicina (10 µg/mL). Para a maioria das cepas analisadas e os antimicrobianos utilizados, o óleo essencial apresentou efeito sinérgico. Dessa forma, observa-se que a associação do óleo essencial de *Lavandula* com antimicrobianos sintéticos pode ser uma opção a ser utilizada na farmacologia, sendo necessário mais estudos para confirmar essa hipótese.

Palavras chave: Fitoterapia, Microbiologia, Odontologia.

ABSTRACT

Klebsiella pneumoniae is a pathogen that is difficult to manage. Its strains can present various levels of resistance to the antimicrobials used to treat it, such as penicillins, antimicrobials, carbapenems, among others. Therefore, therapeutic capacity is limited, and it is of the utmost importance to study and elucidate the pathogenic and resistance mechanisms associated with K. pneumoniae, so that there can be better therapeutic intervention. In this way, the use of natural plant-based products is a treatment option to be considered. The aim of this study was to evaluate the association of Lavandula hybrida grosso essential oil with synthetic antimicrobials against Klebsiella pneumoniae. The association test was carried out using the diffusion technique using Klebsiella pneumoniae strains (KP 101, KP 102, KP 103 and KP 104) from the Microbiology Laboratory of the Biological Sciences Academic Unit of the Center for Health and Rural Technology at the Federal University of Campina Grande. Next, the essential oil of Lavandula Hybrida Grosso, purchased from Quinare, was combined with the antimicrobials ampicillin and gentamicin (10 µg/mL). For most of the strains analyzed and the antimicrobials used, the essential oil had a synergistic effect. Thus, the association of Lavandula essential oil with synthetic antimicrobials may be an option for use in pharmacology, but further studies are needed to confirm this hypothesis.

Key words: Phytotherapy, Microbiology, Dentistry.

INTRODUÇÃO

O corpo humano é habitat de trilhões de micróbios e a cavidade oral é um dos principais locais colonizados, por apresentar um ambiente propício a microbiota oral. Sabe-se que a boca possui uma microbiota complexa, distinta em cada pessoa, composta por bactérias, archaea, fungos, vírus e protozoários. A maioria se apresenta de forma inofensiva, atuando sob comensalismo e na coexistência entre microrganismo e hospedeiro, proporcionando assim uma homeostase. No entanto sem uma correta higiene, pode gerar um desequilíbrio dos níveis bacterianos, resultando em doenças dentárias. As medidas de prevenção nesses casos não podem ser as mesmas para todos os indivíduos (Bapat et al., 2021; Chen et al., 2020; Mosaddad et al., 2019; Thomas et al., 2017).

O desequilíbrio entre essas bactérias pode estar associado às variações da microbiota oral, relacionadas a fatores genéticos e periféricos, como alteração nas condições ambientais e/ou redução da imunidade do hospedeiro, favorecendo que uma relação parasitária domine o meio e ocorra o desenvolvimento de diversas doenças bucais, dentre elas, cárie dentária, doença periodontal, endocardite infecciosa, infecções purulentas, hemorragia cerebral, inflamação intestinal, doenças autoimunes e até mesmo o câncer bucal (Avila; Ojcius; Yilmaz, 2009; Chen et al., 2020; Mosaddad et al., 2019; Yumoto et al., 2019).

A *Klebsiella pneumoniae* é um dos principais patógenos relacionados a essas doenças infecciosas. Consiste em uma bactéria gram-negativa, que é a causa de inúmeras infecções oportunistas em pacientes hospitalizados. Nos últimos anos a *K. pneumoniae*, despontou com uma grande ameaça a saúde clínica e pública, pela elevada prevalência de infecções associadas a cepas multirresistentes, contudo, as informações sobre a ecologia, estrutura da população e patogenicidade é relativamente limitado, despertando preocupações clínicas que incentivam um interesse maior na pesquisa *da K. pneumoniae* (Choby et al., 2020; Porreca et al., 2018; Soares et al., 2012; Wang et al., 2020; Wyres et al., 2020).

Mesmo com a introdução de antimicrobianos de ação clínica que proporcionam um combate direto a esse microorganismo. A *Klebsiella pneumoniae* se mostra como um patógeno de difícil manejo, suas cepas podem apresentar diversos níveis de resistências a antimicrobianos utilizados para o seu tratamento, como penicilinas, antimicrobianos, carbapenêmicos, entre outros. Logo, a capacidade terapêutica é limitada, sendo de suma importância estudar e elucidar os mecanismos patogênicos e de resistência associados a *K. pneumoniae,* para que haja uma melhor intervenção terapêutica (Choby et al., 2020; Porreca et al., 2018; Soares et al., 2012; Wang et al., 2020; Wyres et al., 2020).

O uso de antimicrobianos de forma indiscriminada e exagerada tem como consequência o aparecimento de superbactérias, com maior disseminação e consequentemente uma maior resistência (Furlan et al., 2021). A incidência dessas bactérias com esse perfil vem se tornando cada vez mais preocupante, nesses casos o tratamento tende a sofrer influencia negativa, principalmente em relação à eficácia e evolução clínica. Isso acontece pois essas cepas possuem a capacidade de inativar os fármacos, antimicrobianos, ß-lactamases, carbapenêmicos (Abrantes; Nogueira, 2017; Afonso et al., 2022; Tumbarello et al., 2019).

Outra opção terapêutica relevante utilizada são os aminoglicosídeos. Segundo estudos (Afonso et al., 2022; Bassetti; Peghin, 2020; Daikos et al., 2014), as cepas de *K. pneumoniae,* têm mostrado uma alta suscetibilidade in vitro aos antibióticos dessa classe, porém a grande maioria das bactérias tem mostrado resistência na prática, sendo susceptível somente à gentamicina, além disso, outro fator a ser considerado é que o uso dos aminoglicosídeos possui um grande risco de nefrotoxicidade (Afonso et al., 2022; Bassetti; Peghin, 2020; Daikos et al., 2014). A associação entre fármacos vem ganhando força em busca de uma melhor ação terapêutica, ao analisar os antibióticos mais antigos, o regime de doses associadas a diferentes classes de fármacos, foram relacionados à melhores resultados (Afonso et al., 2022; Bassetti; Peghin, 2020; Gutiérrez-Gutiérrez, 2017; Tumbarello et al., 2019).

A associação entre fármacos, em especial oriundos de produtos naturais, com antimicrobianos vem ganhando força na busca de melhor ação terapêutica. Diante desse contexto, a utilização de produtos de origem vegetal na Odontologia vem ganhando destaque, funcionando como alternativa as terapias convencionais, seja de forma isolada ou combinada. Os produtos naturais atuam na prevenção e combate de diversas patologias que atingem os seres humanos, dentre eles, podemos citar a *Lavandula Hybrida*, espécie formada a partir da união da *Lavandula angustifolia Miller e Lavandula latifolia Linn*, a variável *Grosso* desta espécie, estimula inúmeras pesquisas da comunidade cientifica, pelo seu elevado potencial terapêutico e por ser a que mais apresentou atividade antimicrobiana. Dessa forma, a utilidade da fitoterapia fundamentada em compostos de plantas medicinais é favorável em relação ao tratamento de infecções bacterianas, contribuindo de forma positiva e em conformidade a terapias convencionais (Medeiros et al., 2019; Santana et al., 2021; Souza et al., 2021).

Este estudo tem como objetivo avaliar a associação do óleo essencial de *Lavandula hybrida grosso* com antimicrobianos sintéticos (Gentamicina e Ampicilina) frente a *Klebsiella pneumoniae.*

MATERIAL E MÉTODOS

Substâncias-teste

O óleo essencial de *Lavandula Híbrido Grosso* será adquirido da Indústria Quinari (Pinhais – PR). Para a realização dos ensaios farmacológicos, a substância será solubilizada em DMSO e diluída em água destilada. A concentração de DMSO (dimetilsulfóxido) utilizada foi inferior a 0,1% v/v.

Antimicrobianos sintético

Serão selecionados no presente estudo os antibióticos ampicilina e gentamicina. A concentração contida no disco de antibiótico é uma concentração padrão determinada pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, 2003).

Espécie Bacteriana e Meio de cultura

Foram utilizados cepas de *Klebsiella pneumoniae (KP 101, KP 102, KP 103 E KP 104)*, proveniente do Laboratório de Microbiologia da Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande.

A cepa será mantida em meio Ágar Muller Hinton (AMH) a uma temperatura de 4 °C, sendo utilizado para os ensaios repiques de 24 horas em AMH incubados a 35 °C. No estudo da atividade antimicrobiana será utilizado um inóculo bacteriano de aproximadamente 1,5 x 108 UFC/mL padronizado de acordo com a turbidez do tubo 0,5 da escala de McFarland (Cleeland; Squires, 1991; Hadacek; Greger, 2000).

Estudo da interferência do óleo essencial sobre o efeito de antimicrobianos sintético

O estudo da interferência do óleo essencial sobre a efetividade dos antimicrobianos será realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando disco de ampicilina. O disco contendo o antimicrobiano na sua respectiva concentração será embebido com 20µL da CIM do óleo essencial que foi determinado no estudo de Souza et al. (2021, p. 906-912), e em seguida colocado em placa de Petri estéril contendo ágar Muller-Hinton inoculado com 1mL da suspensão bacteriana. Após incubação das placas a 37°C por 48 horas, será observada a interferência da CIM óleo essencial sobre o efeito do antimicrobiano sobre a cepa bacteriana ensaiada. Será considerado como efeito sinérgico, quando o halo de inibição do crescimento microbiano formado pela associação teve um diâmetro ≥ que 2mm, quando comparado com o halo de inibição formado pela ação do antimicrobiano isoladamente. Quando a formação de halo de inibição decorrente da associação fosse de um diâmetro menor daquele desenvolvido pela ação isolada do antimicrobiano, era considerado efeito antagônico. Será considerado como efeito indiferente, quando o de halo de inibição consequente à associação tivesse um diâmetro igual àquele consequente da aplicação isolada do antimicrobiano (Cleeland; Squires, 1991). Todos os ensaios serão realizados em duplicata.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Na última década, *K. pneumoniae* emergiu como uma grande ameaça clínica e de saúde pública devido ao aumento da prevalência de infecções relacionadas à assistência à saúde causadas por cepas multirresistentes que produzem β-lactamases e/ou carbapenemases de espectro estendido. Essas preocupações clínicas distintas estimularam um interesse renovado na pesquisa *de K. pneumoniae* e, particularmente, na aplicação da genômica (Wang et al., 2020; Wyres et al., 2020).

Diante disso, a fitoterapia se apresenta cada vez mais como uma opção terapêutica viável, seja de forma combinada a antimicrobianos sintéticos, seja de forma isolada. Segundo Carvalho et al. (2007, p. 26-32), os produtos de origem vegetal, como por exemplo os óleos essenciais, são utilizados quase em 50% dos medicamentos hoje em dia (Carvalho et al., 2007). Mesmo não sendo bem visto pela indústria de perfumes devido a sua grande quantidade de 1-8 cineol e de cânfora, o óleo essencial de *Lavandula Híbrida Grosso* tornou-se atrativo para a indústria farmacêutica por apresentar capacidade de agir como um componente antimicrobiano visto em estudos sua ação contra microorganismos tais como bactérias gram positivo, a exemplo a S. aureus (Tardugno et al., 2019).

Segundo a tabela 1, a partir da associação do óleo essencial de *Lavandula Híbrido Grosso* com o antibiótico sintético Ampicilina, observou-se um efeito sinérgico para as cepas Kp 103 e Kp 104 e um efeito antagônico para as cepas Kp 101 e Kp 102.

Já no que diz respeito a associação do óleo essencial de *Lavandula Híbrido Grosso* com o antibiótico sintético Gentamicina, observou-se um efeito sinérgico para as cepas Kp 101, Kp102 e Kp 104 e um efeito antagônico para a cepa Kp 103, de acordo com a tabela 2.

Tabela 1. Interferência do óleo essencial de *Lavandula Híbrido Grosso* com o antibiótico sintético Ampicilina.

Antibiótico	**Microorganismo**			
Ampicilina	***Kp 101***	***Kp 102***	***Kp 103***	***Kp 104***
HIATB	6mm	6mm	6mm	6mm
HIATB + OE	0mm (↓)	0mm (↓)	10mm (↥)	12mm (↥)

Fonte: Próprio autor

Legenda: Kp: *Klebsiella pneumoniae*. HIATB: halo de inibição na presença do antibiótico. OE: óleo essencial. Efeito sinérgico (↥); efeito antagônico (↓); efeito indiferente (*).

Tabela 2. Interferência do óleo essencial de *Lavandula Híbrido Grosso* com o antibiótico sintético Gentamicina.

Antibiótico	**Microorganismo**			
Gentamicina	***Kp 101***	***Kp 102***	***Kp 103***	***Kp 104***
HIATB	18mm	18mm	18mm	18/20mm
HIATB + OE	20mm (↥)	26mm (↥)	12mm (↓)	24mm (↥)

Fonte: Próprio autor

Legenda: Kp: *Klebsiella pneumoniae*. HIATB: halo de inibição na presença do antibiótico. OE: óleo essencial. Efeito sinérgico (↥); efeito antagônico (↓); efeito indiferente (*).

Esses resultados, eles vão de acordo com o estudo de Santana et al. (2021, p. e47110212682-e47110212682), que já demonstrou efeito sinérgico do óleo essencial de Lavandula quando associado à cefalotina contra cepas patogênicas de *S. aureus. Logo*, pode-se concluir que a fitoterapia é promissora e tem boa aplicabilidade no tratamento de infecções bacterianas, contribuindo de forma positiva quando relacionada à terapias convencionais (Santana et al., 2021).

Segundo o estudo de Oliveira et al. (2006, p. 77-82), em uma pesquisa sobre associações de substâncias naturais com medicamentos convencionais, os resultados mostraram influência sobre a atividade de alguns medicamentos. A combinação dos antimicrobianos com os óleos essenciais ocasionou uma propagação nos halos de inibição. Nesse caso, pode-se concluir que a depender da bactéria e do antibiótico utilizado, o óleo essencial pode desempenhar diferentes tipos de comportamentos, seja sinérgicos, antagônicos e até mesmo indiferentes. Com base nisso, a associação dos produtos naturais com outros antimicrobianos sintéticos, pode apresentar diferentes tipos de efeito, que também corrobora com os dados da pesquisa em que o óleo essencial apresentou maior parte da sua associação efeito sinérgico *(Oliveira et al., 2006).*

CONCLUSÃO

Portanto, a partir dos resultados desta pesquisa, foi possível observar que a associação do óleo essencial de *Lavandula Híbrida Grosso* com os antimicrobianos sintéticos ampicilina e gentamicina demonstraram ser promissores para a indústria farmacêutica, no entanto, mais estudos devem ser realizados, como por exemplo, testes in vivo, para confirmar esses resultados.

REFERÊNCIAS

ABRANTES, J.A.; NOGUEIRA, J.M.R. The use of phenotypic tests for the research of carbapenamases in enterobacteria: a tool for clinical orientation. **Escola Nacional de Saúde Pública Sérgio Arouca–ENSP/Fiocruz**, 2017.

AFONSO, L.S.R.; MILER-DA-SILVA, L. L.; GARRIDO, R. G. Estratégias terapêuticas para infecções por klebsiella pneumoniae carbapeném resistente: uma revisão narrativa. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 7, p. e46211730296-e46211730296, 2022. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/30296. Acesso em: 01 jun. 2023.

AVILA, M.; OJCIUS, D.M.; YILMAZ, Ö. The oral microbiota: living with a permanent guest. **DNA and cell biology**, v. 28, n. 8, p. 405-411, 2009. Disponível em: https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/dna.2009.0874. Acesso em: 25 jun. 2023.

BAPAT, S.; NAGARAJAPPA, R.; RAMESH, G.; BAPAT, K. Effect of propolis mouth rinse on oral microorganisms—A randomized controlled trial. **Clinical Oral Investigations**, p. 1-8, 2021. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s00784-021-03913-9. Acesso em: 13 jul. 2023.

BASSETTI, M.; PEGHIN, M. How to manage KPC infections. **Therapeutic Advances in Infectious Disease**, v. 7, p. 2049936120912049, 2020. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2049936120912049. Acesso em: 01 jun. 2023.

BOHNEBERGER, G.; MACHADO, M. A.; DEBIASI, M. M.; DIRSCHNABEL, A. J.; RAMOS, G.O. Fitoterápicos na odontologia, quando podemos utilizá-los?. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 2, n. 4, p. 3504-3517, 2019. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/2448. Acesso em: 25 jun. 2023.

CARVALHO, A.C.B.; NUNES, D. S. G.; BARATELLI, T. G.; NSMSAQ, M. N. E.S. Aspectos da legislação no controle dos medicamentos fitoterápicos. **T&C Amazônia**, v. 5, n. 11, p. 26-32, 2007.

CHAN, M. World Health Organization. *Global Action Plan on Antimicrobial Resistance*. **WHO Library Cataloguing**, p. 1-28, 2015. Disponível em: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/193736/9789241509763_eng.pdf. Acesso em: 01 jun. 2023.

CHEN, X.; DALIRI, E. B. M.; KIM, N.; KIM, J. R.; YOO, D.; OH, D. H. Microbial etiology and prevention of dental caries: exploiting natural products to inhibit cariogenic biofilms. **Pathogens**, v. 9, n. 7, p. 569, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/2076-0817/9/7/569. Acesso em: 25 jun. 2023.

CHOBY, J.E.; HOWARD-ANDERSON, J.; WEISS, D. S. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae–clinical and molecular perspectives. **Journal of internal medicine**, v. 287, n. 3,

p. 283-300, 2020. Disponível em: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/joim.13007. Acesso em: 13 jul. 2023.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evaluation of new antimicrobials in vitro and experimental animal infection In: Lorian V. **Antibiotics in laboratory medicine. 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkiam**, 1991.

CM, M.S. Resistência aos antibióticos: o uso inadequado dos antibióticos na prática clínica. **OFIL**, p. 45, 2004. Disponível em: https://ilaphar.org/wp-content/uploads/2014/01/OFILn14.pdf#page=47. Acesso em: 01 jun. 2023.

DAIKOS, G.L.; TSAOUSI, S.; TZOUVELEKIS, L. S.; ANYFANTIS, I.; PSICHOGIOU, M.; ARGYROPOULOU, A.; SKOUTELIS, A. Carbapenemase-producing 466 Klebsiella pneumoniae bloodstream infections: lowering mortality by antibiotic combination schemes and the 467 role of carbapenems. **Antimicrob Agents Chemother**, v. 58, p. 2322-8, 2014. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/aac.02166-13. Acesso em: 25 jun. 2023.

DONADU, M.; USAI, D.; PINNA, A.; PORCU, T.; MAZZARELLO, V.; FIAMMA, M.; MOLICOTTI, P. In vitro activity of hybrid lavender essential oils against multidrug resistant strains of Pseudomonas aeruginosa. **The Journal of Infection in Developing Countries**, v. 12, n. 01, p. 009-014, 2018. Disponível em: https://jidc.org/index.php/journal/article/view/31628828. Acesso em: 13 jul. 2023.

EZ ZOUBI, Y. A Phytopharmacological review of a Mediterranean plant: Lavandula stoechas L. **Clinical Phytoscience**, v. 6, p. 1-9, 2020. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1186/s40816-019-0142-y. Acesso em: 01 jun. 2023.

FURLAN, A.P.F.; SALOMÃO, A. J. G.; NUNES, B. V. T.; SOUSA, D. R.; MARTINS, R. R.; DA SILVA, C. M.; DA SILVA, A. C. M. S. Prevalência e perfil de resistência bacteriana nas infecções do trato urinário em hospitais da região norte e nordeste do Brasil: uma revisão. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 4, n. 2, p. 9244-9256, 2021. Disponível em: https://www.brazilianjournals.com/index.php/BJHR/article/view/28748. Acesso em: 13 jul. 2023.

GIRAY, F.H. An analysis of world lavender oil markets and lessons for Turkey. **Journal of essential oil bearing plants**, v. 21, n. 6, p. 1612-1623, 2018. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/0972060X.2019.1574612. Acesso em: 25 jun. 2023.

GOMES, M.S.; DE MENDONÇA, A. K. P.; CORDEIRO, T. O.; BARBOSA, M. M. Uso de plantas medicinais na odontologia: uma revisão integrativa. **Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança**, v. 18, n. 2, p. 118-126, 2020. Disponível em: https://revista.facene.com.br/index.php/revistane/article/view/509. Acesso em: 01 jun. 2023.

GUTIÉRREZ-GUTIÉRREZ, B.; SALAMANCA, E.; DE CUETO, M.; HSUEH, P. R.; VIALE, P.; PAÑO-PARDO, J. R.; JOVÉ, E. Effect of appropriate combination therapy on mortality of patients with bloodstream infections due to carbapenemase-producing Enterobacteriaceae (INCREMENT): a retrospective cohort study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 7, p. 726-734, 2017. Disponível em: https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(17)30228-1/fulltext. Acesso em: 13 jul. 2023.

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparatibility of results and assay choice. **Phytochemical Analyses**, v.11, p. 137-147, 2000. Disponível em: https://analyticalsciencejournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/(SICI)1099-1565(200005/06)11:3%3C137::AID-PCA514%3E3.0.CO;2-I. Acesso em: 13 jul. 2023.

HÉRAL, B.; STIERLIN, É; FERNANDEZ, X.; MICHEL, T. Phytochemicals from the genus Lavandula: A review. **Phytochemistry Reviews**, v. 20, p. 751-771, 2021. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11101-020-09719-z. Acesso em: 25 jun. 2023.

LAM, M.; WICK, R. R.; WATTS, S. C.; CERDEIRA, L. T.; WYRES, K. L.; HOLT, K. E. A genomic surveillance framework and genotyping tool for Klebsiella pneumoniae and its related species complex. **Nature communications**, v. 12, n. 1, p. 4188, 2021. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41467-021-24448-3. Acesso em: 01 jun. 2023.

LIMA, F.O.; DOS SANTOS, T. A.; SANTANA, M. T. P.; MORAIS, S. R.; GOMES, L. L.; MAIA, L. S.; FILHO, A. A.O. Avaliação do potencial antiaderente do óleo de lavanda contra cepa de Escherichia coli. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 8, p. e22810817225-e22810817225, 2021. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/17225. Acesso em: 13 jul. 2023.

MECCATTI, V.M.; RIBEIRO, M. C. M.; DE OLIVEIRA, L. D. Os benefícios da fitoterapia na Odontologia. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 3, p. e46611327050-e46611327050, 2022. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/27050. Acesso em: 25 jun. 2023.

MEDEIROS, M.A.A.; ALVES, M.S.; SIMÃO, K. D. L. A.; PEREIRA, C. T.; SIMÃO, B. D. L. A.; PESSOA, H. L. F.; FILHO, A. A. O. Avaliação da atividade antibacteriana do óleo essencial de Lavandula hybrida Grosso contra cepas de Escherichia coli. **Revista Saúde & Ciência Online**, v. 8, n. 2, p. 58-65, 2019. Disponível em: https://www.rsctemp.sti.ufcg.edu.br/index.php/RSC-UFCG/article/view/829. Acesso em: 01 jun. 2023.

MOSADDAD, A.S.; TAHMASEBI, E.; YAZDANIAN, A.; REZVANI, M. B.; SEIFALIAN, A.; YAZDANIAN, M.; TEBYANIAN, H. Oral microbial biofilms: an update. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 38, p. 2005-2019, 2019.

Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s10096-019-03641-9. Acesso em: 13 jul. 2023.

OLIVEIRA, R.A.; LIMA, E. O.; VIEIRA, W. L.; FREIRE, K. R. L.; TRAJANO, V. N.; LIMA, I. O.; SILVA-FILHO, R. N. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 16, n. 1, p. 77-82, 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbfar/a/fhbcpCdW9VB8gxsrfXGHdZt/. Acesso em: 01 jun. 2023.

PACZOSA, M.K.; MECSAS, J. *Klebsiella pneumoniae* : indo para o ataque com uma defesa forte. ***Microbiol Mol Biol Ver***, p. 629–661, 2016.

PETROSILLO, N.; TAGLIETTI, F.; GRANATA, G. Treatment options for colistin resistant Klebsiella pneumoniae: present and future. **Journal of clinical medicine**, v. 8, n. 7, p. 934, 2019. Disponível em: https://www.mdpi.com/2077-0383/8/7/934. Acesso em: 25 jun. 2023.

PORRECA, A.M.; SULLIVAN, K. V.; GALLAGHER, J. C. The epidemiology, evolution, and treatment of KPC-producing organisms. **Current infectious disease reports**, v. 20, p. 1-12, 2018. Disponível em: https://link.springer.com/article/10.1007/s11908-018-0617-x. Acesso em: 13 jul. 2023.

RUSSO, T.A.; MARR, C.M. Hypervirulent klebsiella pneumoniae. **Clinical microbiology reviews**, v. 32, n. 3, p. e00001-19, 2019.

SALEHI, B.; MNAYER, D.; ÖZÇELIK, B.; ALTIN, G.; KASAPOĞLU, K. N.; DASKAYA-DIKMEN, C.; SHARIFI-RAD, J. Plants of the genus Lavandula: From farm to pharmacy. **Natural Product Communications**, v. 13, n. 10, p. 1934578X1801301037, 2018. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X1801301037. Acesso em: 25 jun. 2023.

SANTANA, M.T.P.; DOS SANTOS, T. A.; GOMES, L. L.; ALVES, M. A. S. G.; NOGUEIRA, P. L.; DANTAS, M. V. O.; FILHO, A. A. O. Atividade antibacteriana do óleo essencial de Lavandula hybrida Grosso associado á cefalotina contra cepas de Staphylococcus aureus. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 2, p. e47110212682-e47110212682, 2021. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/12682. Acesso em: 01 jun. 2023.

SHERRY, N.; HOWDEN, B. Emerging Gram negative resistance to last-line antimicrobial agents fosfomycin, colistin and ceftazidime-avibactam–epidemiology, laboratory detection and treatment implications. **Expert review of anti-infective therapy**, v. 16, n. 4, p. 289-306, 2018. Disponível em:

https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14787210.2018.1453807. Acesso em: 13 jul. 2023.

SHON, A.S.; BAJWA, R. P.; RUSSO, T. A. Hypervirulent (hypermucoviscous) Klebsiella pneumoniae: a new and dangerous breed. **Virulence**, v. 4, n. 2, p. 107-118, 2013. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/full/10.4161/viru.22718. Acesso em: 01 jun. 2023.

SILVA, J.M.D.; VERÇOSA, B. M. G.; NOBRE, F. C.; AZEVEDO, L.M., SILVA, M. L. T.; BELO, Z. S.; COTA, A. L. S. Utilização de fitoterápicos na Odontologia: revisão integrativa. **Research, Society and Development**, v. 9, n. 8, p. e209985370-e209985370, 2020. Disponível em: https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5370. Acesso em: 25 jun. 2023.

SOARES, V.M. Emergência de Klebsiella pneumoniae produtora de carbapenemase (KPC) em um hospital terciário. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 48, p. 251-253, 2012. Disponível em: https://www.scielo.br/j/jbpml/a/ZVCKGbxk5wkRZxSKBHn8NmN/?lang=pt. Acesso em: 13 jul. 2023.

SOUZA, E.R.L.; CRUZ, J. H.A.; FERREIRA, J. L. S.; DE OLIVEIRA, H. M. B. F.; FILHO, A.A.O. Potencial antimicrobiano e antiaderente do óleo essencial de Lavandula híbrida grosso contra cepas de Klebsiella pneumoniae. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, v. 10, n. 6, p. 906-912, 2021.

SUGDEN, R.; KELLY, R.; DAVIES, S. Combatting antimicrobial resistance globally. **Nature microbiology**, v. 1, n. 10, p. 1-2, 2016. Disponível em: https://www.nature.com/articles/nmicrobiol2016187. Acesso em: 01 jun. 2023.

TARDUGNO, R.; PELLATI, F.; ISEPPI, R.; BONDI, M.; BRUZZESI, G.; BENVENUTI, S. Phytochemical composition and in vitro screening of the antimicrobial activity of essential oils on oral pathogenic bacteria. **Natural product research**, v. 32, n. 5, p. 544-551, 2018. Disponível em: https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2017.1329730. Acesso em: 25 jun. 2023.

THOMAS, S.; IZARD, J.; WALSH, E.; BATICH, K.; CHONGSATHIDKIET, P.; CLARKE, G.; PRENDERGAST, G. C. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-MicrobiologistsHost Microbiome in Human Health. **Cancer research**, v. 77, n. 8, p. 1783-1812, 2017. Disponível em: https://aacrjournals.org/cancerres/article/77/8/1783/625126/The-Host-Microbiome-Regulates-and-Maintains-Human. Acesso em: 13 jul. 2023.

TUMBARELLO, M.; TRECARICHI, E. M.; CORONA, A.; DE ROSA, F. G.; BASSETTI, M.; MUSSINI, C.; VIALE, P. Efficacy of ceftazidime-avibactam salvage therapy in patients with infections caused by Klebsiella pneumoniae carbapenemase–producing K.

pneumoniae. **Clinical Infectious Diseases**, v. 68, n. 3, p. 355-364, 2019. Disponível em: https://academic.oup.com/cid/article/68/3/355/5035217?login=false. Acesso em: 01 jun. 2023.

WALKER, K.A.; MINER, T. A.; PALACIOS, M.; TRZILOVA, D.; FREDERICK, D. R.; BROBERG, C. A.; MILLER, V. L. A Klebsiella pneumoniae regulatory mutant has reduced capsule expression but retains hypermucoviscosity. **MBio**, v. 10, n. 2, p. e00089-19, 2019. Disponível em: https://journals.asm.org/doi/full/10.1128/mbio.00089-19. Acesso em: 25 jun. 2023.

WANG, G.; ZHAO, G.; CHAO, X.; XIE, L.; WANG, H. The characteristic of virulence, biofilm and antibiotic resistance of Klebsiella pneumoniae. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 17, n. 17, p. 6278, 2020. Disponível em: https://www.mdpi.com/1660-4601/17/17/6278. Acesso em: 13 jul. 2023.

WELLS, R.; TRUONG, F.; ADAL, A. M.; SARKER, L. S.; MAHMOUD, S. S. Lavandula essential oils: a current review of applications in medicinal, food, and cosmetic industries of lavender. **Natural Product Communications**, v. 13, n. 10, p. 1934578X1801301038, 2018. Disponível em: https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/1934578X1801301038. Acesso em: 01 jun. 2023.

WYRES, K.L.; LAM, M. M.; HOLT, K. E. Population genomics of Klebsiella pneumoniae. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 6, p. 344-359, 2020. Disponível em: https://www.nature.com/articles/s41579-019-0315-1. Acesso em: 25 jun. 2023.

YUMOTO, H.; HIROTA, K.; HIRAO, K.; NINOMIYA, M.; MURAKAMI, K.; FUJII, H.; MIYAKE, Y. The pathogenic factors from oral streptococci for systemic diseases. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 18, p. 4571, 2019. Disponível em: https://www.mdpi.com/1422-0067/20/18/4571. Acesso em: 13 jul. 2023.