Revista Multidisciplinar do Nordeste Mineiro, v.04,2024

ISSN 2178-6925

# AVALIAÇÃO DO EFEITO ANTIBACTERIANO DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Juniperus communis* ASSOCIADO À CEFALOTINA E À AMPICILINA CONTRA CEPAS DE *Klebsiella pneumoniae*

# EVALUATION OF THE ANTI-BACTERIAL EFFECT OF Juniperus communis ESSENTIAL OIL COMBINED WITH CEPHALOTIN AND AMPICILIN AGAINST Klebsiella pneumoniae STRAINS

**Piettra de Sá Calixto da Cruz**

Graduanda em Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: piettraoficial@gmail.com

**Abrahão Alves de Oliveira Filho**

Professor Doutor do curso de Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: abrahao.alves@professor.ufcg.edu.br

**Aryelly de Mendonça Soares**

Graduanda em Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: aryelly.soares@gmail.com

**Sonaly Barros de Oliveira**

Graduanda em Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: sonalybo@gmail.com

**Juliana Bispo Beserra Araújo**

Graduanda em Odontologia, Universidade Federal de Campina Grande, Brasil

E-mail: julianabispoba@gmail.com

ISSN 2178-6925

## Resumo

A *Klebsiella pneumoniae* é uma enterobactéria que acomete trato respiratório, trato urinário e feridas, sendo a boca sua principal porta de entrada e a pneumonia sua principal forma de infecção. Indivíduos em unidades de terapia intensiva e os imunologicamente enfraquecidos são os mais suscpetíveis a contaminação por esse microorganismo altamente resistente aos antimicrobianos. Devido aos genes que codificam mecanismos de resistência à Ampicilina e outros antibióticos, tornou-se necessário estudar formas de potencializar a ação desses medicamentos, entre elas, a associação com produtos fitoterápicos. O presente estudo teve por objetivo avaliar o efeito da associação do óleo essencial de *Juniperus communis* com a Ampicilina e com a Cefalotina contra cepas de *Klebsiella pneumoniae*. Para a realização do estudo, foi utilizada a técnica de difusão utilizando discos de papel de filtro em que os discos de Ampicilina e Cefalotina foram colocados em meio Ágar Muller-Hinton inoculado com suspensão bacteriana e, em seguida, embebidos na CIM óleo essencial. Concomitantemente, para cada cepa (KP101, KP 103, KP 104 e KP 105) foi feito um estudo controle para posterior comparação da formação dos halos de inibição. Por fim, observou-se que para a maioria das cepas, as associações apresentaram efeitos antagônico e indiferente, com exceção da associação com a Cefalotina que exibiu efeito sinérgico contra a KP 104. Esse estudo apresentou resultado parcialmente eficaz, indicando o potencial antibacteriano do produto natural avaliado e revelando a ineficiência da Ampicilina na inibição do crescimento da *Klebsiella pneumoniae*.

**Palavras-chave:** Antibacteriano; *Klebsiella pneumonia*; Fitoterapia; Microbiologia; Odontologia.

## Abstract

*Klebsiella pneumoniae* is an enterobacteria that affects the respiratory tract, urinary tract and wounds, the mouth being its main portal of entry and pneumonia being its main form of infection. Individuals in intensive care units, and individual who are immunologically injured are the most susceptible to contamination by this highly antimicrobial-resistant microorganism. Due to the genes that encode many resistance mechanisms to Ampcillin and other antibiotics, it became necessary to study ways to enhance the action of these medications, including the association with phytotherapic products. The present study aims to evaluate the effect of the association of *Juniperus communis* essential oil with Ampcillin and Cephalotin against strains of *Klebsiella pneumoniae*. To fulfill the study, it was used the diffusion technique using filter paper discs in which the Ampcillin and Cephalothin discs were placed in Agar Muller-Hinton environment inoculated with bacterial suspension and then soaked in the diluted and solubilized essential oil. Simultaneously, for each strain (KP101, KP 103, KP 104 and KP 105) it was also made a control study for subsequent comparison of the formation of inhibition halos. Finally, the associations presented antagonistic and indifferent effects for most strains, with the exception of the association with Cephalothin, which exhibited a synergistic effect against KP 104. This study presented a partially effective result, indicating the antibacterial potential of the natural product evaluated and revealing the inefficiency of Ampicillin in inhibiting the growth *of Klebsiella*

*pneumoniae.*

**Keywords:** Anti-Bacterial Agents; *Klebsiella pneumonia*; Phytotherapy; Microbiology; Dentistry.

## 1. Introdução

A cavidade oral é a principal porta de entrada para patógenos causadores de doenças sistêmicas, especialmente em indivíduos que se encontram imunologicamente vulneráveis e/ou incapazes de manterem uma higiene bucal adequada, como é o caso de pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI). A carência de atendimento odontológico associada a um sistema imunológico deficiente contribui para a disbiose da microbiota oral, favorecendo a proliferação de bactérias e fungos pré-existentes na região, bem como a contaminação e a colonização por microorganismos incomuns à orofaringe (Assis, 2012; Gomes; Esteves, 2012).

Nesses ambientes hospitalares é onde surge um dos problemas de saúde pública mais relevantes atualmente: a resistência bacteriana. Diversos estudos apontam o atraso na produção de novos antimicrobianos e de novas terapêuticas para combater infecções, quando comparado com a evolução desses microorganismos em desenvolverem novos mecanismos de defesa. Essa situação preocupa os agentes de saúde e a OMS – Organização Mundial da Saúde –, uma vez que dificulta o controle de propagação de doenças infecciosas, aumenta as taxas de morbimortalidade e eleva os custos para os cuidados com a saúde (Rodrigues *et al.,* 2018).

Dentre as bactéricas de importância médica e odontológica destaca-se a *Klebsiella pneumoniae,* uma enterobactéria gram-negativa encontrada no trato respiratório, mas que, por possuir uma cápsula espessa de polissacarídeos, consegue sobreviver em uma vasta gama de nichos e ambientes associados ao hospedeiro, como: pias, cânulas, secreções e até mesmo na água e nos alimentos. Esse microorganismo pode ser um comensal – como revela estudos feitos no Japão, em que 13,6% dos pacientes analisados, que não possuíam problemas de saúde, apresentaram a *K. pneumoniae* na microbiota bucal – ou pode ser um

ISSN 2178-6925

patógeno oportunista, como acontece na maioria dos casos de infecção por essa bactéria (Wyres; Lam; Holt, 2020; Žilinskas *et al*., 2014).

As manifestações mais comuns da contaminação pela *Klebsiella pneumoniae* são a infecção do trato respiratório, do trato urinário e de feridas, sendo a pneumonia o principal acometimento (Wyres; Lam; Holt, 2020). Isso acontece porque essa bactéria tem a capacidade de formar biofilme, que se acumula na superfície interna de cateteres e dispositivos internos, levando à evolução de infecções invasivas com potencial de bacteremia – migração dos microorganismos para outros sítios do corpo (Wang *et al*., 2020). Os ambientes mais propícios à contaminação pela *K. pneumoniae* são os hospitais; especialmente para pacientes em terapia intensiva, neonatais, idosos e imunossuprimidos, que se tornam ainda mais suscetíveis a desenvolver endocardite bacteriana, uma infecção severa que se origina na cavidade bucal e migra pela corrente sanguínea até a estrutura interna do coração (Wyres; Lam; Holt, 2020).

Uma grande preocupação a respeito da contaminação pela *Klebsiella pneumoniae* é sua resistência à ampicilina – antimicrobiano de escolha para combater bactérias gram-negativas –, graças a sua capacidade de produzir enzima β-lactamase (Wyres; Lam; Holt, 2020). Por isso o desenvolvimento de pesquisas que busquem novas formas terapêuticas para combater esse microorganismo é tão importante. O estudo de Oliveira *et al.* (2006) mostrou que muitos óleos essenciais apresentam propriedade antibacteriana e podem ter ação interferente sobre a atividade de alguns antibióticos, podendo exercer efeito sinérgico.

Entre as espécies ricas em óleos essenciais, destaca-se a *Juniperus communis*. Pertencente a família Cupressaceae, é uma árvore conífera bastante comum na América do Norte, Ásia e Europa e seus cones possuem escamas fundidas que podem chegar a coloração vermelho-arroxeado quando maduros, os dando uma aparência de amora. O óleo essencial dessa planta pode ser extraído de sua madeira, de suas folhas em forma de agulha ou de seus cones, e possui constituintes como flavonoides, óleos voláteis e cumarina. Essas substâncias são o

que fornece ao Junípero um diverso leque de propriedades – tais como: atividades analgésica, anti-inflamatória, hepatoprotetora, antidiabética e antibacteriana –, a tornando um objeto importante para estudos (Bais *et al.,* 2014; Cabral *et al.*, 2012).

## 2. Revisão da Literatura

As infecções oportunistas são doenças que atingem indivíduos com a imunidade enfraquecida e são causadas por microorganismos exógenos ou da própria flora do hospedeiro – esses que podem originar da cavidade oral, trato intestinal, pele, vias aéreas ou seios nasais (Sedghizadeh; Mahabady; Allen, 2017). Essas infecções estão altamente relacionadas com mortalidade e morbidade e, segundo a Organização Mundial de Saúde, são responsáveis por cerca de 40 mil mortes por ano (Lemiech-Mirowska *et al.*, 2021).

Estudos ao longo dos anos apontam problemas bucais, especialmente doenças periodontais, como um importante foco de disseminação de patogenias com efeito sistêmico, uma vez que que a microbiota oral representa a parte majoritária da microbiota humana. Agentes internos e externos – por exemplo: tabagismo, idade, alcoolismo, higiene bucal deficiente, ambientes hospitalares e baixa imunidade –, são capazes de gerar um desequilíbrio no meio bucal e assim contribuir para a colonização de microorganismos patógenos que, protegidos pelo biofilme, favorecem o desenvolvimento de doenças e dificultam a ação de antimicrobianos (Morais *et al.*, 2006; Spezzia, 2019; Batista *et al.,* 2012).

Pacientes internados em Unidades de Terapia Intensiva (UTI) estão mais propensos ao desenvolvimento dessas infecções, uma vez que estão sujeitos à carência de higiene bucal, à xerostomia (redução do fluxo salivar) e ao espessamento do muco salivar, fatores que contribuem diretamente para o aumento do biofilme presente na cavidade oral e para o aumento da complexidade desse biofilme, que o torna mais patógeno (Gomes; Esteves, 2012). Dentre as infecções, relacionadas com a microbiota bucal, que acometem pacientes hospitalares, a pneumonia é considerada uma das mais importantes, devido a alta taxa de mortalidade; estudos revelam que a quantidade de biofilme do paciente

ISSN 2178-6925

aumenta paralelamente ao aumento da quantidade de patógenos respiratórios presentes nesse biofilme (Assis, 2012).

A pneumonia nosocomical se estabelece logo nas primeiras 24 a 48h de internação na UTI, a medida em que bactérias gram-negativas, tal qual a *Klebsiella pneumoniae*, invadem o trato respiratório através da aspiração de secreção presente na orofaringe, principalmente nos casos de indivíduos que necessitam da ventilação mecânica, ou de inalação de aerossóis contaminados (Morais *et al.*, 2006).

No estudo publicado por Saad Alghamdi (2022) realizou-se o isolamento e análise das bactérias presentes na saliva de 120 indivíduos, os resultados revelaram que as entereobactérias foram prevalentes entre as famílias gram-negativas, sendo a *Klebsiella pneumoniae* a segunda espécie mais predominante dentro desse grupo. Essa enterobactéria é um bacilo gram-negativo, encapsulado e anaeróbio facultativo, que dentre as espécies do gênero *Klebsiella* é o principal responsável pelas infecções humanas, habitualmente colonizando superfícies mucosas (Ashurst; Dawson, 2018; Russo; Marr, 2019). Seu alto nível de virulência está relacionado a sua capacidade de produzir enzima β-lactamase, de capturar plasmídeos de outros microorganismos e de transmitir esses plasmídeos para outras bactérias gram-negativas de importância clínica (Wyres; Holt, 2018).

Há outros dois pontos críticos a respeito dessa espécie. Em primeiro lugar, a alta resistência aos antimicrobianos, em razão de alguns mecanismos cromossômicos adquiridos ao longo de sua evolução: genes de resistência aos aminoglicosídeos presentes nos antiobióticos; gene de resistência às quinolonas; genes produtores de β-lactamase; genes de resistência à polimixina, responsável por causar desintegração da membrana das bactérias; genes de resistência à tigeciclina (Wang *et al.*, 2020). Em segundo lugar, a capacidade de viver em diferentes ambientes por um longo período de tempo e sob condições limitadas de sobrevivência, que foi salientada no estudo feito por Baker *et al.* (2019): quando colocadas sob circunstância de inanição, a comunidade de *Klebsiella pneumoniae* cresceu drasticamente, enquanto a população de outras espécies analisadas sofreu redução.

ISSN 2178-6925

Considerando o cenário onde os antimicrobianos conhecidos já não possuem tanta eficiência contra a bactéria do estudo, cria-se a necessidade de buscar desenvolver medicamentos mais eficazes e aprofundar as pesquisas em outras terapêuticas, como por exemplo a fitoterapia e os óleos essenciais (Oliveira *et al*. 2006).

A *Juniperus communis* – também conhecida popularmente como Zimbro, Cedro ou simplesmente Junípero – é uma árvore conífera, pertencente à família Cupressaceae. Ela é a única espécie de seu gênero encontrada nos dois hemisférios, isso se deve a seu potencial de se adaptar à baixa disponibilidade de nutrientes no solo, o que a torna capaz de crescer em diferentes lugares ao redor do planeta. Na composição química dessa planta encontra-se açúcares, alcaloides, ácidos terpênicos, flavonoides e leucoantocianinas; enquanto seu óleo essencial é rico em hidrocarbonetos de diterpenos, sesquiterpenos e monoterpenos (α-pineno, β-pineno, sabineno e mirceno). São essas substâncias as responsáveis pelas propriedades que tornam o Zimbro uma planta tão requerida na medicina popular, sendo usada por seus efeitos anti-inflamatório, antifúngico, antioxidante, anticarcinogênico, antibacteriano, entre outros (Gonçalves *et al.*, 2022; Hajdari *et al.,* 2015).

Reforçando os estudos já existentes a respeito do potencial farmacêutico da *Juniperus communis,* a pesquisa de Perič *et al.* (2020) demonstrou eficácia sinérgica do óleo essencial de Junípero em tratamentos para limitar a formação de biofilme das bactérias *Mycobacterium avium* e *Mycobacterium intracellulare* em meios aquosos e a determinadas temperaturas. A pesquisa de Glišić *et al.* (2007) comparou a atividade antimicrobiana de diferentes frações do óleo essencial de *Juniperus communis* com a ação de alguns antibióticos comerciais e demonstrou resultados positivos: frações com altas concentrações de α-pineno e sabineno inibiram de forma eficaz o crescimento de microorganismos; enquanto frações contendo apenas α-pineno apresentaram espectro de inibição maior que as dos antimicrobianos usados no experimento. Tais estudos corroboram para mostrar a importância de investigar ainda mais a fundo o potencial do óleo essencial de Zimbro, e sua efetividade contra outras bactérias, a exemplo a *K. pneumoniae.*

ISSN 2178-6925

## 3. Metodologia

### 3.1 Substâncias-testes

O óleo essencial de *Juniperus communis* foi adquirido da Indústria Quinarí® (Ponta Grossa – PR). Para a realização dos ensaios farmacológicos, a substância foi solubilizada em DMSO e diluída em água destilada. A concentração de DMSO (dimetilsulfóxido) utilizada foi inferior a 0,1% v/v.

### 3.2 Antimicrobianos sintéticos

Foram selecionados no presente estudo dois antibióticos, sendo eles: ampicilina (10 µg/mL) e cefalotina (10 µg/mL). As concentrações contidas nos discos de antibióticos eram concentrações padrões determinadas pelo CLSI (Clinical and Laboratory Standard Institute, 2003). Esses foram selecionados para inclusão no estudo tomando como base sua disponibilidade no Laboratório de Microbiologia e a sua utilização na rede básica de saúde. O estudo de observação de sensibilidade das cepas bacterianas frente aos antibióticos foi realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando-se discos de papel de filtro (Newprov®) (Vandepitte *et al.,* 1994).

#### 3.2.1 Espécies bactrianas e meio de cultura

Os microorganismos utilizados foram as cepas clínicas humanas de *Klebsiella pneumonia* (KP101, KP103, KP104 e KP105), provenientes do Laboratório de Microbiologia da Unidade Acadêmica de Ciências Biológicas do Centro de Saúde e Tecnologia Rural da Universidade Federal de Campina Grande.

Todas as cepas foram mantidas em meio Ágar Muller Hinton (AMH) a uma temperatura de 4 °C, sendo utilizadas para os ensaios repiques de 24 horas em AMH incubados a 35 °C. No estudo da atividade antimicrobiana foi utilizado um inóculo bacteriano de aproximadamente 1,5 x $10^8$ UFC/mL padronizado de acordo

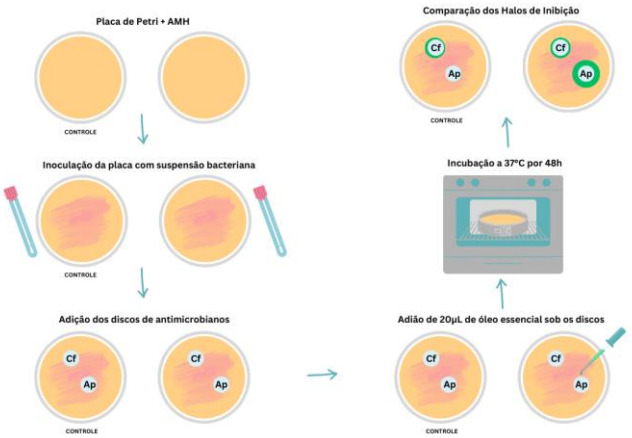
ISSN 2178-6925

com a turbidez do tubo 0,5 da escala de McFarland (Cleeland; Squires, 1991; Hadadeck; Greger, 2000).

### 3.3 Estudo da interferência do óleo essencial sobre o efeito de antimicrobianos sintéticos

O estudo da interferência do óleo essencial sobre a efetividade dos antimicrobianos foi realizado através da técnica de difusão em meio sólido utilizando discos de papel de filtro. Os discos contendo os antimicrobianos nas suas respectivas concentrações foram embebidos com 20µL do óleo essencial em sua concentração inibitória minima (CIM) pré-determinada por Mederios (2022), e em seguida colocados em placas de Petri estéreis contendo Ágar Muller-Hinton inoculado com 1mL das suspensões bacterianas. Após incubação das placas a 37°C por 48 horas, foi observada a interferência da CIM óleo essencial sobre o efeito dos antimicrobianos sobre as cepas bacterianas ensaiadas. Foi considerado como efeito sinérgico, quando o halo de inibição do crescimento microbiano formado pela aplicação 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 foi de menor diâmetro daquele desenvolvido pela ação isolada do antimicrobiano, era considerado efeito antagônico. Foi considerado como efeito indiferente, quando o de halo de inibição consequente à associação teve um diâmetro igual àquele consequente da aplicação isolada do antimicrobiano (Cleeland; Squires, 1991; Oliveira *et al.,* 2006). Todos os ensaios foram realizados em duplicata.

**Figura 01 –** Esquema do estudo de interferência do óleo essencial sofre o efeito de microbianos sintéticos:




Fonte: próprio autor.

## 4. Resultados e Discussão

Como pode ser observado na Tabela 01, a associação do óleo essencial de *Juniperus communis* com a Ampicilina obteve resultados indiferentes e antagônicos, o que significa que o óleo não altera a ação do antimicrobiano contra as cepas 101 e 103 da *Klebsiella pneumoniae*, enquanto causa diminuição do efeito contra as cepas 104 e 105.

**Tabela 01 –** Avaliação da associação do óleo essencial de *Juniperus communis* com a Ampicilina:

| | **Controle** | **Ampicilina + OE** | **Efeito** |
|---|---|---|---|
| **KP 101** | 0mm | 0mm | Indiferente |
| **KP 103** | 0mm | 0mm | Indiferente |
| **KP 104** | 10mm | 0mm | Antagônico |
| **KP 105** | 12mm | 10mm | Antagônico |

Fonte: dados da pesquisa.

Embora a associação do óleo com a Cefalotina tenha apresentado majoritariamente efeitos antagônicos, como pode ser observado na Tabela 02, ela

ISSN 2178-6925

apresentou também resultado sinérgico para uma das cepas, ou seja, a ação do antimicrobiano sintético contra a KP 104 foi potencializada pelo óleo essencial.

**Tabela 02 –** Avaliação da associação do óleo essencial de *Juniperus communis* com a Cefalotina:

| | **Controle** | **Cefalotina + OE** | **Efeito** |
|---|---|---|---|
| **KP 101** | 26mm | 22mm | Antagônico |
| **KP 103** | 28mm | 18mm | Antagônico |
| **KP 104** | 12mm | 18mm | Sinérgico |
| **KP 105** | 24mm | 20mm | Antagônico |

Fonte: dados da pesquisa.

A disseminação de cepas que carreiam genes resistentes à ação dos β-lactâmicos – antimicrobianos usados para combater a *K. pneumoniae* – tem preocupado a Organização Mundial da Saúde. Essa "superbactéria" foi nomeada *Klebsiella pneumoniae* Carbapenemas (KPC) e seus mecanismos de resistência a tornam capaz de sobreviver ao efeito bactericida de antibióticos da classe das penicilinas (ex: Ampicilina) e das celafosporinas (ex: Cefalotina). Em razão disso, a OMS tem priorizado pesquisas que visem solucionar esse problema (Arato *et al.*, 2021).

O óleo essencial de junípero, assim como a grande maioria dos óleos essenciais, é composto principalmente de terpenos, entre os quais o α-pineno se apresenta como constintuinte principal. A atividade antibacteriana desse monoterpeno ainda é motivo de dúvidas para pesquisadores, contudo diferentes estudos constatam que ele é um eficiente modulador dos antimicrobianos comerciais, reduzindo a CIM das subtstâncias quando associadas, mantendo a atividade antibacteriana e diminuindo a toxicidade (Allenspach; Steuer, 2021; Höferl *et al.*, 2014; Rivas *et al.,* 2012).

Embora o *J. communis* não tenha mostrado bons resultado no presente estudo, com excessão da associação com a cefalotina contra a cepa K104, outros

ISSN 2178-6925

obtiveram resultados e perpespectivas positivas para a utilização desse óleo e para o uso da metodologia de associação de óleos essenciais com antimicrobianos sintéticos.

A pesquisa de Pepeljnjak *et al.* (2005) revelou a atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Juniperus communis* contra seis espécies de bactérias gram-negativas, entre oito analisadas, dentre elas a *Klebsiella oxytoca* e a *Serratia* spp. – patógenos oportunistas que comumente afectam os trato urinário e respiratório, assim como a KPC. Enquanto Meng *et al.* (2016) estudaram a atividade antibacterial do óleo essencial de *Juniperus rigida* contra dez tipos de bactéria, usando antibióticos de espectro pequeno (penicilina e tetraciclina) e largo (cloranfenicol e estreptomicina) como controle para comparação. Os resultados reveleram que o óleo apresentou função antimicrobiana ampla e entre os microorganismos analisados, a *K. pneumoniae* apresentou o halo de inibição com maior diâmetro, seguido pela *Salmonella typhimurium*.

Reforçando a importância de investigar mais a fundo a associação da fitoterapia com a medicina convencional, Van Vuuren, Suliman e Viljoen (2009) elaboraram um experimento em que quarto óleos essenciais comercialmente usados eram usados em associação com antimicrobianos convencionais. Os dados obtidos indicaram que ao combinar o óleo essencial de *R. officinalis* e de *M. piperita* com ciprofloxacina nas concentrações certas apresenta um efeito sinérgico contra *K. pneumoniae*.

## 5. Conclusão

Observa-se que para a maioria das cepas analisadas, as associações apresentaram efeitos antagônicos e indiferentes. Todavia, para a cepa KP 104 observou-se efeito sinérgico. Esse estudo apresentou resultado parcialmente eficaz, evidenciando indicativo do potencial antibacteriano do óleo essencial de *Juniperus communis*, bem como um indicativo da baixa eficiência da Ampicilina na inibição do crescimento da *Klebsiella pneumoniae.*

## Referências

ALGHAMDI, Saad. Isolation and identification of the oral bacteria and their characterization for bacteriocin production in the oral cavity. **Saudi Journal of Biological Sciences**, v. 29, n. 1, p. 318-323, jan. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35002424/. Acesso em: 30 jul. 2023.

ALLENSPACH, Martina; STEUER Christian. α-Pinene: A never-ending story. **Phytochemistry**, v. 190, out. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34365295/. Acesso em: 15 jan. 2024.

ARATO, Vanessa et al. Prophylaxis and Treatment against Klebsiella pneumoniae: Current Insights on This Emerging Anti-Microbial Resistant Global Threat. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 22, n. 8, 14 apr. 2021. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8070759/. Acesso em: 17 jan. 2024.

ASHURST, John V.; DAWSON, Adam. **Klebsiella Pneumonia**. Treasure Island: StatPearls Publishin, 2018. E-book. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30085546/. Acesso em: 22 jul. 2023.

ASSIS, Cíntia de. O atendimento odontológico nas UTIs. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 69, n. 1, p. 72, 25 set. 2012. Disponível em: http://revista.aborj.org.br/index.php/rbo/article/view/375. Acesso em: 1 jul. 2023.

BAIS, Souravh et al. A Phytopharmacological Review on a Medicinal Plant: Juniperus communis. **International Scholarly Research Notices**, 11 nov. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27419205/. Acesso em: 1 ago. 2023.

BATISTA, Ana Luiza A. et al. Inter-relação entre doença periodontal e doenças cardiovasculares - abordagem etiopatogenética. **Revista Brasileira de Medicina**, v. 69, n. 3, mar. 2012. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-621011. Acesso em: 22 ago. 2023.

CABRAL, C. et al. Essential Oil of Juniperus communis subsp. alpina (Suter) Čelak Needles: Chemical Composition, Antifungal Activity and Cytotoxicity. **Phytotherapy Research**, v. 26, n. 9, set. 2012. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22294341/. Acesso em: 22 jul. 2023.

CLEELAND, R.; SQUIRES, E. Evalution of new antimicrobials in vitro and in experimental animal infections. In: Lorian, V. M. D. **Antibiotics in Laboratory Medicine**. New York: Willians & Wilkins, p. 739-788, 1991.

CLINICAL AND LABORATORY STANDARD INSTITUTE (CLSI) - Approved standard M2-A7: Performance standards for antimicrobial disk susceptibility tests. Seventh edition. Wayne-PA, 2003.

GLIŠIĆ, Sandra B. et al. Antimicrobial activity of the essential oil and different fractions of Juniperus communis L. and a comparison with some commercial antibiotics. **Journal of the Serbian Chemical Society**, v. 72, n. 4, p. 311-320, abr. 2007. Disponível em:

https://www.researchgate.net/publication/26459445_Antimicrobial_activity_of_the_essential_oil_and_different_fractions_of_Juniperus_communis_L_and_a_comparison_with_some_commercial_antibiotics. Acesso em: 2 ago. 2023.

GOMES, S. F.; ESTEVES, M. C. L. Atuação do cirurgião-dentista na UTI: um novo paradigma. **Revista Brasileira de Odontologia**, v. 69, n. 1, p. 67-70, jan./jun. 2012. Disponível em: http://revodonto.bvsalud.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72722012000100015. Acesso em: 1 jul. 2023.

GONÇALVES, Ana C. et al. Zimbro (Juniperus communis L.) as a Promising Source of Bioactive Compounds and Biomedical Activities: A Review on Recent Trends. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 23, n. 6, 16 mar. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35328621/. Acesso em: 2 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.

HAJDARI, Avni et al. Chemical Composition of Juniperus communis L. Cone Essential Oil and Its Variability among Wild Populations in Kosovo. **Chemistry & Biodiversity**, v. 12, n. 11, p. 1706-1717, nov. 2015. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26567948/. Acesso em: 2 ago. 2023.

HÕFERL, Martina et al. Chemical Composition and Antioxidant Properties of Juniper Berry (Juniperus communis L.) Essential Oil. Action of the Essential Oil on the Antioxidant Protection of Saccharomyces cerevisiae Model Organism. **Antioxidants**, v. 3, n. 1, p. 81-98, mar. 2014. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4665443/. Acesso em: 15 jun. 2024.

LEMIECH-MIROWSKA, Ewelina et al. Nosocomial infections as one of the most important problems of healthcare system. **Annals of Agricultural and Environmental Medicine**, v. 28, n. 3, p. 361-366, 16 set. 2021. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34558254/. Acesso em 2 ago. 2023.

MEDEIROS, Jessika Paiva. **Análise da Atividade Antibacteriana e Antiaderente do Óleo Essencial das Folhas e Bagas de Juniperus communis Contra Cepas de Klebsiella pneumoniae.** 2022. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado em Odontologia) – Universidade Federal de Campina Grande, Patos, 2022.

MORAIS, T. M. N. et al. A Importância da Atuação Odontológica em Pacientes Internados em Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 18, n. 4, p. 413-417, out./dez. 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbti/a/sn8wZ9YkfDNbRh3SvQpvPRw/?format=pdf&lang=pt. Acesso em: 1 jul. 2023.

OLIVEIRA, R. A. G. et al. 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, mar. 2006. Disponível em: https://www.scielo.br/j/rbfar/a/fhbcpCdW9VB8gxsrfXGHdZt/abstract/?lang=pt. Acesso em: 22 jul. 2023.

PERUČ, Dolores et al. Juniperus communis essential oil limit the biofilm formation of Mycobacterium avium and Mycobacterium intracellulare on polystyrene in a temperature-dependent manner. **Int. J; Environ. Health Res.**, v. 32, n. 1, p. 141-145, jan. 2022. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32196364/. Acesso em: 2 ago. 2023.

RIVAS, A. C. S. et al. Biological Activities of α-Pinene and β-Pinene Enantiomers. **Molecules**, v. 17, n. 6, p. 6305–6316, 25 mai. 2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6268778/. Acesso em 15 jan. 2024.

RODRIGUES, Tatyanne Silva et al. Resistência Bacteriana á Antibióticos na Unidade de Terapia Intensiva: Revisão Integrativa. **Revista Prevenção de Infecção e Saúde**, v. 4, 2018. Disponível em: http://revistas.ufpi.br/index.php/nupcis/article/view/7350. Acesso em: 22 jul. 2023.

RUSSO, Thomas A.; MARR, Candace M. Hypervirulent Klebsiella pneumoniae. **Clinial Microbioly Reviews**, v. 32, n. 3, 15 maio 2019. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31677303/. Acesso em: 22 jul. 2023.

SEDGHIZADEH, Parish P.; MAHABADY, Susan; ALLEN, Carl M. Opportunistic Oral Infections. **Dental Clinics of North America**, v. 26, n. 9, set. 2012. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6463891/. Acesso em: 30 jul. 2023.

SPEZZIA, Sérgio. Pneumonia nosocomial, biofilme dentário e doenças periodontais. **Brazilian Journal of Periodontology**, v. 29, n. 2, p. 65-72, 2019. Disponível em: https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-1008166. Acesso em: 22 ago. 2023.

VANDEPITTE, J. et al. **Procedimentos laboratoriais em bacteriologia clínica**. OMS. São Paulo: Editora Santos, 1994, p. 87.

WANG, Guoying et al. The Characteristic of Virulence, Biofilm and Antibiotic Resistance of Klebsiella pneumoniae. **Int. J. Environ. Res. Public Health**, v. 17, n. 17, p. 932-937, 28 ago. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32872324/. Acesso em: 2 jul. 2023.

WYRES, Kelly L.; HOLT, Kathryn E. Klebsiella pneumoniae as a key trafficker of drug resistance genes from environmental to clinically important bacteria. **Current Opinion in Microbiology**, v. 45, p. 131-139, out. 2018. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29723841/. Acesso em: 1 jul. 2023.

WYRES, Kelly L.; LAM, Margaret M. C.; HOLT, Kathryn E. Population genomics of Klebsiella pneumoniae. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 6, p. 344-359, jun. 2020. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32055025/. Acesso em: 1 jul. 2023.

ISSN 2178-6925

ŽILINSKAS, Juozas et al. Viability changes: Microbiological analysis of dental casts. **Medical Sciene Monitor**, v. 20, p. 932-937, 6 jun. 2014. Disponível em: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24902637/. Acesso em: 1 jul. 2023.