ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Origanum vulgare* FRENTE A CEPAS DE *Staphylococcus aureus* E *Escherichia coli*

NOME DO ALUNO: LAÍZA ANDRADE SOARES DINIZ
ORIENTADOR: PROF. ME. JONAS FERREIRA DE ALMEIDA

PATOS – PB
2026.1

LAÍZA ANDRADE SOARES DINIZ

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Origanum vulgare* FRENTE A CEPAS DE *Staphylococcus aureus* E *Escherichia coli*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário de Patos UNIFIP, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela referida instituição.

Orientador: Prof. Me. Jonas Ferreira de Almeida

PATOS - PB
2026

LAÍZA ANDRADE SOARES DINIZ

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Origanum vulgare* FRENTE A CEPAS DE *Staphylococcus aureus* E *Escherichia coli*

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Centro Universitário de Patos UNIFIP, como parte dos requisitos para a obtenção do grau de Bacharel em Biomedicina pela referida instituição.

Aprovado em: 25/05/2026

Jonas Ferreira de Almeida

PROF. ME. JONAS FERREIRA DE ALMEIDA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(ORIENTADOR)

André Lopes de Lima

PROF. DR. ANDRÉ LOPES DE LIMA
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(1° MEMBRO)

Lucas Lincoln Araújo

PROF. ESP. LUCAS LINCOLN ARAÚJO
CENTRO UNIVERSITÁRIO DE PATOS UNIFIP
(2° MEMBRO)

FICHA CATALOGRÁFICA
Dados de Acordo com AACR2, CDU e CUTTER
Biblioteca Central - UNIFIP

Diniz, Laíza Andrade Soares .
D486a ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE _*Origanum vulgare*_ FRENTE A CEPAS DE _*Staphylococcus aureus*_ E _*Escherichia coli*_ ./ Laíza Andrade Soares Diniz.– Patos – PB: UNIFIP, 2026.
44 fls.

Orientador(a): Prof. Me. Jonas Ferreira de Almeida
Monografia - Graduação, Bacharelado em Biomedicina
Centro Universitário de Patos UNIFIP

1. Staphylococcus aureus. 2. Escherichia coli. 3. Resistência antimicrobiana. 4. Óleos essenciais. 5. Origanum vulgare. I. Título. II. UNIFIP

UNIFIP/BC CDU: 616.15
Francisco C. Leite – Bibliotecário. CRB 15/0076

Por cada silêncio que me fortaleceu e cada presença que me reconstruiu.

AGRADECIMENTOS

Escrever estes agradecimentos é recordar tudo o que precisei enfrentar para tornar este momento possível, chegar até este momento desperta sentimentos difíceis de explicar. Agradeço a Deus, por me sustentar nos momentos mais difíceis, me dando força, coragem e sabedoria para continuar. Quando olho para toda essa trajetória, percebo que cada etapa exigiu muito mais do que dedicação aos estudos. Foram noites mal dormidas, dias cansativos, distância, saudade da família, além de muitos momentos em que precisei abdicar do descanso e da convivência com quem era importante para mim para continuar seguindo em frente. Nem sempre foi fácil manter a força diante do cansaço, das dúvidas e da pressão que fizeram parte dessa caminhada, mas cada obstáculo enfrentado contribuiu para o meu crescimento pessoal e profissional.

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família, especialmente à minha mãe, Valdereide Serafim de Andrade, e ao meu pai, Francisco Robério Soares Diniz. Ao longo dessa caminhada, mesmo diante da distância, da saudade e das dificuldades que acompanharam essa fase da minha vida, nunca me faltou amor. Sei que, muitas vezes, não foi fácil lidar com minha ausência, com as viagens constantes e com a falta de contato em muitos momentos, mas, ainda assim, sempre encontrei acolhimento quando voltava para casa. Em cada cuidado, em cada gesto e em cada demonstração do seu jeito único de amar, encontrei forças para continuar.

Ao meu irmão, Lucas Andrade Soares Diniz, agradeço pelo apoio e pela forma silenciosa, mas verdadeira, com que sempre demonstrou se importar comigo. Aos meus tios, Bernadino e Liduina, deixo minha eterna gratidão por terem sido tão presentes em minha caminhada. Obrigada por todo apoio, cuidado e por nunca medirem esforços para me ajudar em tudo o que precisei. Sem vocês, sem todo suporte e acolhimento que me deram ao longo dessa trajetória, nada disso teria sido possível. Também agradeço às minhas tias, Fátima e Dudu, pelo carinho e apoio. Cada gesto de incentivo e cuidado fez toda diferença.

À minha avó, Ciramy, deixo minha gratidão por todo cuidado e carinho ao longo dessa caminhada. Durante tantos dias, mesmo tarde da noite, eu sempre encontrava a senhora me esperando quando chegava em casa, e isso, mesmo nas rotinas mais cansativas, trazia conforto e fazia tudo parecer mais leve.

A todos os meus colegas de faculdade, Cauane, Charles, Elen, Enzo, Kailany, Leticia, Mariana, Josy e Emanuele. E, em especial, ao meu quarteto, Thalita, Pâmela e Iago, minha gratidão por terem sido meu ponto de apoio durante esses anos. Vocês acompanharam de perto minhas crises, meus medos, meu cansaço e cada pequena conquista ao longo do caminho.

Obrigada por permanecerem, por segurarem minha mão nos momentos difíceis e por fazerem com que eu nunca me sentisse sozinha nessa trajetória. Mais do que colegas de faculdade, vocês se tornaram pessoas que levarei comigo para a vida.

Aos meus amigos Ana Beatriz, Vinicius Azevedo, Junior, Victor Hugo, Ana Flávia, Moab, Ana Luiza, Andrya, Francisca e Rafaela, minha gratidão por todo acolhimento. Em especial, aos que também compartilharam comigo a rotina de trabalho, obrigada por tornarem os dias mais leves, pelos risos, conversas e por fazerem do ambiente de trabalho um lugar muito mais tranquilo e especial.

Misma e Fernanda, mais do que colegas de apartamento, se tornaram grandes amigas. Vocês foram abrigo nos dias difíceis, riso nos dias leves e força nos momentos em que tudo parecia incerto. Dividir essa fase da vida com vocês tornou toda essa caminhada mais suportável, mais leve e muito mais especial. Obrigada por cada conversa, cada madrugada compartilhada, pelos desabafos, pelas crises divididas e por todo acolhimento que encontrei em vocês. Em meio a tudo isso, alguns laços acabam encontrando um lugar ainda mais profundo dentro da gente, e levo comigo, com muito carinho, cada momento vivido ao lado de vocês. Tenho a certeza de que foram uma das partes mais bonitas dessa trajetória.

Maria Eduarda e Isabely, em muitos momentos, quando eu achei que estava me perdendo de mim mesma, vocês estiveram ali. Com cuidado, presença, amizade e amor, vocês me ajudaram mais do que talvez imaginem. Obrigada por cada palavra, por cada gesto e por terem segurado minha mão nos momentos em que eu mais precisei, e vocês sempre sabiam quando eu estava precisando... Vocês fizeram uma diferença imensa na minha vida e, de alguma forma, ajudaram a salvar partes minhas que estavam cansadas e machucadas. Levarei vocês comigo para sempre, com um carinho e uma gratidão que palavras nunca serão suficientes para explicar.

Lázaro, minha gratidão, mesmo sem que eu precisasse pedir, você sempre estava ali, disposto a ajudar, ouvir, aconselhar e fazer de tudo para estar presente. Cada conversa, cada troca de ideia e cada gesto seu fizeram diferença em momentos que, muitas vezes, eu achei que não conseguiria suportar sozinha. Obrigada por ter sido abrigo, apoio e por nunca medir esforços quando eu mais precisei.

À minha banca, Jonas Almeida, André Lopes e Lucas Lincoln, minha gratidão por fazerem parte desse momento tão importante. Sinceramente, que banca de peso. Cada um de vocês, do seu jeito, me marcou muito ao longo dessa caminhada. E não só pelos ensinamentos dentro da faculdade, mas principalmente pelas conversas, pelos conselhos e pelas vezes em que vocês me ajudaram em momentos de dúvida sobre a vida, sobre escolhas e sobre caminhos que

iam muito além da graduação. Vocês conseguiram transformar a relação de professor e aluno em algo muito mais leve, humano e verdadeiro. Hoje, além da admiração profissional, levo comigo o carinho e a amizade de vocês.

Ao meu orientador, Jonas Ferreira de Almeida, faltam palavras que consigam expressar com sinceridade o tamanho da minha gratidão. Durante toda essa caminhada, o senhor foi muito mais do que alguém responsável por orientar este trabalho. Em cada momento difícil, em cada dúvida, em cada insegurança, nunca me faltou apoio, incentivo e confiança. O senhor sempre fez muito mais do que era esperado, nunca mediu esforços para ajudar e, muitas vezes, acreditou em mim até quando eu mesma duvidei da minha capacidade. Ao longo dessa trajetória, me senti acolhida, ouvida e compreendida de uma forma que fez toda diferença em momentos difíceis. Saber que eu podia contar com alguém tão presente, paciente e disposto a ajudar tornou o peso dessa caminhada muito menor. Este trabalho carrega muito da sua dedicação e do seu apoio constante. Tenho uma admiração imensa pela pessoa e profissional que o senhor é, e levarei comigo tudo o que aprendi ao longo dessa trajetória. Minha eterna gratidão por tudo o que fez por mim.

Agradeço ao professor Cássio Ilan pela disponibilidade, atenção e por se fazer presente para ajudar em um momento crucial desse trabalho. Sou muito grata pelo cuidado, paciência e pelo tempo que dedicou para nos auxiliar.

Agradeço também a todos os professores que fizeram parte da minha trajetória acadêmica, em especial André Lopes, Alanna Michely, Edcarlos Araújo, Palloma Morato, Hirisleide Bezerra, Aucélia Cristina e Talicia Benicio. Cada um de vocês contribuiu de forma única para minha formação, levarei comigo muito do que aprendi dentro e fora da sala de aula. Gratidão Mayana, que se fez extremamente presente e importante ao longo dessa caminhada. Aos meus preceptores, Lucas Lincoln, Aline Cibelle, Heveline Medeiros, Elisângela Gomes, Layana Quirino, Hithallo Figueiredo, Cecília Kelly, Roussiene Borges e Drica Guimarães, minha gratidão por todos os ensinamentos, pela paciência e pela forma como fizeram do estágio um ambiente tão leve, acolhedor e cheio de aprendizado. Também agradeço à equipe do Biolab, Marly, Edflavia, Demetrius, Letícia, Manoel e Guilherme, por todo acolhimento e carinho durante minha estadia de experiência como estagiária.

À Prof.ª Dra. Carolina de Sousa Américo Batista Santos, ao Me. José Diniz de Souto Sobrinho e à Ana Beatriz Monteiro de Medeiros, agradeço pela contribuição e apoio na realização desta pesquisa, especialmente pela disponibilização dos isolados utilizadas no estudo. Ana Beatriz, minha gratidão especial por toda intermediação, disponibilidade, incentivo e apoio. Você foi essencial.

“Depois do medo, vem o mundo”

Clarice Lispector

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: Validação de ancoragem por meio de reancoragem. a) Melhor sobreposição o ligante redocado (Verde) em comparação com a estrutura do cocristal do Protein Data Bank (PDB, Amarelo). B) Mapa bidimensional das interações intermoleculares entre o ligante e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da ATPase GyrB (PDB ID: 3U2D). 28

FIGURA 2: Validação de ancoragem por meio de reancoragem. a) Melhor sobreposição o ligante redocado (Verde) em comparação com a estrutura do cocristal do Protein Data Bank (PDB, Amarelo). B) Mapa bidimensional das interações intermoleculares entre o ligante e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo DNA gyrase B (PDB ID: 4DUH). 29

FIGURA 3: Interações intermoleculares entre o carvacrol e o sítio ativo da ATPase GyrB (PDB ID: 3U2D). **(a)** Representação bidimensional (2D) das interações entre o carvacrol e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da proteína. **(b)** Representação tridimensional (3D) do complexo proteína-ligante, evidenciando as distâncias das interações do carvacrol no sítio ativo da ATPase GyrB. **(c)** Representação de superfície destacando as interações de hidrogênio no complexo proteína-ligante. **(d)** Representação de superfície evidenciando as regiões hidrofóbicas envolvidas na interação entre o carvacrol e a proteína. 31

FIGURA 4: Interações intermoleculares entre o carvacrol e o sítio ativo da DNA girase B (PDB ID: 4DUH). (a) Representação bidimensional (2D) das interações entre o carvacrol e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da proteína. (b) Representação tridimensional (3D) do complexo proteína-ligante, evidenciando as distâncias das interações do carvacrol no sítio ativo da DNA girase B. (c) Representação de superfície destacando as interações de hidrogênio no complexo proteína-ligante. (d) Representação de superfície evidenciando as regiões hidrofóbicas envolvidas na interação entre o carvacrol e a proteína. 32

LISTA DE TABELAS

TABELA 1: Efeito bactericida do *Origanum vulgare* contra isolados de *S. aureus.* 21

TABELA 2: Efeito bactericida do Origanum vulgare contra isolados de *E. coli.* 22

TABELA 3: Perfil genotípico e fenotípico de resistência das cepas bacterianas utilizadas no estudo 24

TABELA 4: Parâmetros farmacocinéticos *in sílico* do carvacrol obtidos pelo pkCSM 26

TABELA 5: Energia de ligação do sítio de ligação de ATPase GyrB e DNA gyrase B com carvacrol. 30

LISTA DE ABREVIATURAS

AINs – Anti-inflamatórios não esteroidais

ARB – Resistência bacteriana aos antibióticos

ATCC – American Type Culture Collection

ATP – Adenosina trifosfato

BHI – Caldo Infusão Cérebro-Coração

blaTEM – Gene codificador de β-lactamase TEM

blaZ – Gene codificador de β-lactamase *em* Staphylococcus aureus

CBM – Concentração Bactericida Mínima

CIM – Concentração Inibitória Mínima

CLSI – Clinical and Laboratory Standards Institute

CP-Ec – Carbapenemase-producing Escherichia coli

CTX-M-1 – Gene codificador de β-lactamase do tipo CTX-M

CVR – Carvacrol

DNA – Ácido desoxirribonucleico

DMSO – Dimetilsulfóxido

ESBL – β-lactamase de espectro estendido (Extended-Spectrum Beta-Lactamase)

GC-MS – Cromatografia gasosa acoplada à espectrometria de massas

MALDI-TOF – Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight

mecA – Gene associado à resistência à meticilina

MDR – Multirresistente (Multidrug-resistant)

MIC – Concentração Inibitória Mínima (Minimum Inhibitory Concentration*)*

MRSA – Methicillin-resistant Staphylococcus aureus

NaCl – Cloreto de sódio

OE – Óleo essencial

PBP2a – Proteína ligadora de penicilina 2a

PCR – Reação em Cadeia da Polimerase

RAM – Resistência antimicrobiana

LGA – Algoritmo genético Lamarckiano

RMSD - Root Mean Square Deviation

tet (tetM, tetL) – Genes associados à resistência às tetraciclinas

UFC/mL – Unidades formadoras de colônias por mililitro

UFCG – Universidade Federal de Campina Grande

UNIFIP – Centro Universitário de Patos

vanA – Gene associado à resistência à vancomicina

vanB – Gene associado à resistência à vancomicina

XDR – Extensivamente resistente (*Extensively drug-resistant*)

ARTIGO A SER SUBMETIDO À REVISTA DE GESTÃO E SECRETARIADO

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Origanum vulgare* FRENTE A CEPAS DE *Staphylococcus aureus* E *Escherichia coli*

Revista Gestão e Secretariado (ISSN:2178-9010)

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Origanum vulgare* FRENTE A CEPAS DE *Staphylococcus aureus* E *Escherichia coli*

ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF Origanum vulgare ESSENTIAL OIL AGAINST Staphylococcus aureus AND Escherichia coli STRAINS

Laíza Andrade Soares Diniz[1]
Jonas Ferreira de Almeida[2]

RESUMO: A resistência antimicrobiana representa um dos principais desafios da saúde pública mundial, estimulando a busca por novos compostos com potencial antibacteriano. Nesse contexto, o óleo essencial de *Origanum vulgare* destaca-se pela presença de compostos bioativos, especialmente o carvacrol. O presente estudo teve como objetivo avaliar a atividade antibacteriana do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, incluindo isolados resistentes, por meio de abordagens *in vitro* e *in silico*. A atividade antibacteriana foi avaliada pela determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e Concentração Bactericida Mínima (CBM). Paralelamente, foram realizadas análises farmacocinéticas preditivas ADMET e docking molecular utilizando o carvacrol como composto majoritário do óleo essencial. Os resultados demonstraram atividade bactericida frente a todas as cepas avaliadas, com valores de CIM entre 128 e 256 μg/mL e razão CBM/CIM ≤ 4. As análises genotípicas evidenciaram a presença de genes relacionados à resistência antimicrobiana, como *blaTEM*, *CTX-M-1*, *blaZ*, *mecA*, *vanA*, *vanB* e genes do grupo *tet*. As análises *in silico* demonstraram boa absorção intestinal, ausência de potencial mutagênico, o docking molecular revelou interações estáveis entre o carvacrol e as proteínas ATPase GyrB de *S. aureus* e DNA gyrase B de *E. coli*, sugerindo afinidade moderada com alvos bacterianos envolvidos na replicação do DNA. Diante disso, existe potencial antibacteriano do óleo essencial frente a bactérias multirresistentes. Entretanto, fatores como diferenças estruturais bacterianas, variabilidade genética das cepas e composição química do óleo pode influenciar sua atividade. Assim, estudos futuros *in vivo* e toxicológicos são necessários para ampliar a compreensão de sua aplicabilidade terapêutica.

Palavras-chaves: *Staphylococcus aureus. Escherichia coli*. Resistência antimicrobiana. Óleos essenciais. *Origanum vulgare*.

ABSTRACT: Antimicrobial resistance represents one of the major global public health challenges, driving the search for new compounds with antibacterial potential. In this context, the essential oil of *Origanum vulgare* stands out due to the presence of bioactive compounds, especially carvacrol. The present study aimed to evaluate the antibacterial activity of *Origanum vulgare* essential oil against strains of *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli*, including resistant isolates, through *in vitro* and *in silico* approaches. Antibacterial activity was assessed by determining the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC). In parallel, predictive ADMET pharmacokinetic analyses and molecular docking studies were performed using carvacrol as the major compound of the essential oil. The results demonstrated bactericidal activity against all evaluated strains, with MIC values ranging from 128 to 256 μg/mL and an MBC/MIC ratio ≤ 4. Genotypic analyses revealed the presence of antimicrobial resistance-related genes, such as *blaTEM*, *CTX-M-1*, *blaZ*, *mecA*,

[1] Acadêmica do Curso de Biomedicina do Centro Universitário de Patos. Email: laizaecit@gmail.com
[2] Mestre Docente do Curso de Bacharelado em Biomedicina UNIFIP. Email: jonasbiomed810@gmail.com

vanA, *vanB*, and genes from the *tet* group. *In silico* analyses demonstrated good intestinal absorption and absence of mutagenic potential. Molecular docking revealed stable interactions between carvacrol and the ATPase GyrB proteins of *S. aureus* and DNA gyrase B of *E. coli*, suggesting moderate affinity for bacterial targets involved in DNA replication. Therefore, the essential oil demonstrated antibacterial potential against multidrug-resistant bacteria. However, factors such as bacterial structural differences, genetic variability among strains, and the chemical composition of the oil may influence its activity. Thus, future *in vivo* and toxicological studies are necessary to expand the understanding of its therapeutic applicability.

Keywords: *Staphylococcus aureus. Escherichia coli*. Resistência antimicrobiana. Óleos essenciais. *Origanum vulgare*.

INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, os antibióticos desempenharam um papel essencial no controle de infecções e no tratamento de diversas doenças. No entanto, o uso inadequado e excessivo desses medicamentos tem acelerado a disseminação da resistência bacteriana (ARB), resultando no surgimento de microrganismos multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes (XDR) (Murray *et al*., 2022). A resistência antimicrobiana (RAM) é uma das maiores ameaças à saúde global, tendo causado 1,27 milhão de mortes diretas em 2019 e contribuído para 4,95 milhões de mortes no total. O impacto econômico também é alarmante, com o Banco Mundial estimando que os custos adicionais com saúde relacionados à RAM podem alcançar US$ 1 trilhão até 2050, além de perdas no PIB entre US$ 1 trilhão e US$ 3,4 trilhões até 2030 (WHO, 2023).

Notavelmente, as bactérias Gram-positivas representam uma parcela significativa das cepas bacterianas clinicamente resistentes analisadas. Entre elas, *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) se destaca como microrganismo que impõem desafios significativos à saúde pública (Jubeh; Breijyeh; Karaman, 2020). Outra bactéria que vem se tornando um problema crescente é a *Escherichia coli* (*E. coli*), especialmente com o aumento global de cepas multirresistentes. Dentre essas, destacam-se os isolados produtores de β-lactamase de espectro estendido (ESBL) e carbapenemase (CP-Ec), que têm gerado preocupações significativas para o controle dessas infecções, complicando ainda mais o tratamento clínico (Niazadeh *et al*., 2022).

Staphylococcus aureus (*S. aureus*) é uma bactéria Gram-positiva frequentemente envolvido em diversas infecções clínicas, incluindo infecções ósseas e articulares, infecções de pele e tecidos moles, infecções do trato urinário, além de casos de bacteremia, endocardite infecciosa e pneumonia grave (Guo *et al*., 2020; Brown *et al.,* 2021). Já a *E. coli* é um bacilo Gram-negativo que, embora seja parte da flora intestinal normal, pode causar uma variedade de

infecções, como no trato urinário, bexiga, intestinos e até infecções sistêmicas em humanos e animais. Essas bactérias resistentes representam um desafio significativo para o manejo clínico, dificultando o tratamento e aumentando a necessidade de novas abordagens terapêuticas (Denamur *et al.,* 2021).

Nas últimas décadas, os óleos essenciais (OE) extraídos de plantas aromáticas têm sido amplamente investigados devido às suas propriedades antimicrobianas. Esses compostos são formados por uma complexa mistura de metabólitos secundários, capazes de atuar sobre diferentes alvos nos microrganismos, incluindo a desestabilização da membrana celular, alteração da permeabilidade, inibição de bombas de efluxo e interferência na formação de biofilmes, o que reforça seu potencial no tratamento de infecções. (Baptista-Silva *et al.,* 2020; Vasconcelos; Croda; Simionatto, 2018).

O orégano (*Origanum vulgare* L.), pertencente à família Lamiaceae, é uma planta aromática amplamente reconhecida pelo seu potencial terapêutico, especialmente devido à elevada concentração de óleos essenciais. Esses óleos são compostos por metabólitos secundários, com destaque para o carvacrol e o timol, substâncias associadas a importantes atividades biológicas (Lombrea *et al.,* 2020; Polito *et al.,* 2022). O OE de *O. vulgare* tem sido amplamente estudado por suas propriedades antimicrobianas, sendo utilizado tanto de forma isolada quanto em associação com antibióticos no tratamento de infecções. Além disso, apresenta aplicações em terapias naturais, atuando em processos inflamatórios, respiratórios e no fortalecimento do sistema imunológico (Ghazal *et al.,* 2022).

Estudos demonstram que o OE de *O. vulgare* possui atividade significativa contra microrganismos, incluindo cepas multirresistentes de *S. aureus* e *E. coli*. Seu mecanismo de ação envolve alvos celulares, como a desestabilização da membrana citoplasmática, inibição de enzimas, bloqueio de bombas de efluxo, redução dos níveis de ATP e interferência na formação de biofilmes (Kakhki, Sedaghat, Mohsenzadeh, 2020). Essa ação multifatorial contribui para sua eficácia frente a diversos patógenos bacterianos e fúngicos, evidenciando seu potencial como alternativa promissora no combate à resistência antimicrobiana (Sadgrove, Padilla-González, Phumthum, 2022).

Os efeitos antimicrobianos de *O. vulgare* podem ser avaliados por abordagens *in silico* e *in vitro*, sendo os métodos computacionais importantes na triagem de compostos com potencial terapêutico. Entre eles, o docking molecular permite prever a interação entre ligantes e alvos biológicos, como os compostos bioativos do OE, simulando o encaixe em sítios ativos e identificando as conformações mais estáveis por meio de funções de pontuação (Piccirillo, Amaral, 2018). Essa técnica possibilita a análise da afinidade de ligação, do reconhecimento

molecular e das principais interações intermoleculares, como ligações de hidrogênio e interações hidrofóbicas, contribuindo para a compreensão do mecanismo de ação e para a predição de propriedades farmacocinéticas e toxicológicas. (Barros, 2015).

Diante desse cenário, torna-se essencial a investigação de substâncias com potencial antimicrobiano frente a microrganismos clinicamente relevantes, especialmente aqueles com perfis de resistência aos antibióticos convencionais. Compostos de origem natural têm se destacado como alternativas promissoras devido às suas propriedades terapêuticas. Nesse contexto, o presente estudo objetivou-se a avaliar a atividade antibacteriana de *O. vulgare* frente a *S. aureus* e *E. coli* resistentes, por meio de abordagens *in vitro* e *in silico*, visando elucidar seu potencial como agente antimicrobiano e contribuir para o desenvolvimento de novas estratégias no combate à resistência bacteriana.

MATERIAIS E MÉTODOS

A pesquisa foi do tipo experimental, com abordagem *in vitro* e *in silico*, conduzida com o objetivo de avaliar a atividade antimicrobiana das amostras testadas frente a diferentes isolados bacterianos. As análises in *vitro* foram realizadas no Laboratório de Ciências Básicas, localizado no Centro Universitário de Patos (UNIFIP), no município de Patos – PB, ambiente devidamente equipado para a execução de procedimentos microbiológicos, garantindo condições adequadas de biossegurança, controle de qualidade e reprodutibilidade dos ensaios. Todo o processo experimental seguiu protocolos padronizados, assegurando a confiabilidade e reprodutibilidade dos resultados obtidos.

Preparação e obtenção da substância teste

Na avaliação da atividade antibacteriana, foi utilizado como produto-teste o Óleo essencial de *Origanum vulgare*, adquirido comercialmente da Quinarí®, (Ponta Grossa, PR), Brasil. A solução de trabalho foi preparada no momento de execução dos testes, sendo devidamente solubilizada em dimetil-sulfóxido (DMSO) numa proporção de 5% e tween 80 a 2%. Em seguida, completado com água destilada esterilizada (q.s.p. 2mL) para obtenção de uma emulsão na concentração inicial de 2048µg/mL (CLSI., 2020; Mastrella *et al.,* 2025; Hulankova, 2024).

Linhagens Bacterianas

Os ensaios antimicrobianos foram realizados utilizando isolados clínicos de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*, além das linhagens padrão *S. aureus* ATCC 25925, *S. aureus* ATCC 29213 e *E. coli* ATCC 25922. Os isolados clínicos foram identificados por espectrometria de massas MALDI-TOF, enquanto as linhagens ATCC foram utilizadas como cepas de referência. Os isolados bacterianos utilizados neste estudo foram obtidos em parceria com o Laboratório de Microbiologia do Hospital Veterinário Dr. Ivon Macedo Tabosa, da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campus Patos, e cedidos pela Prof.ª Dra. Carolina de Sousa Américo Batista Santos.

Inóculo

A preparação do inóculo foi realizada a partir de culturas recentes de cada um dos 10 isolados selecionadas de *S. aureus* e *E. coli*, previamente cultivadas em Ágar Nutriente (AN) e incubados a 37°C por 24 horas para atingirem crescimento satisfatório. No preparo das suspensões das linhagens bacterianas, as colônias recentes foram diluídas em 5mL de solução salina estéril (NaCl 0,9%). Em seguida, essas suspensões foram agitadas por 15 segundos com auxílio do aparelho Vortex (FANEM®), comparando-se e ajustando-se, posteriormente, sua turbidez com uma suspensão de sulfato de bário do tubo nº 0.5 da escala McFarland, o qual corresponde à um inóculo de aproximadamente $1,5 \times 10^8$ unidades formadoras de colônias por mililitros (UFC/mL), posteriormente, o inóculo foi diluído para se obter uma concentração bacteriana aproximada de $1,5 \times 10^6$ UFC/mL (Hadacek, Greger 2000, CLSI 2012).

Determinação da Concentração Inibitoria Minima (CIM)

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do *O. vulgare* frente aos isolados de *S. aureus* e *E. coli* foi realizada por meio da técnica de microdiluição em placas de 96 poços com fundo em "U", utilizadas para cultura de células. Inicialmente, adicionaram-se 100 µL de caldo Infusão Cérebro-Coração (BHI) duplamente concentrado em cada orifício da placa. Em seguida, 100 µL do *O. vulgare*, também duplamente concentrad, foram adicionados às cavidades da primeira linha da placa. A partir dessa linha, realizaram-se diluições seriadas em razão de dois, obtendo-se concentrações variando de 1024 µg/mL a 4 µg/mL.

Posteriormente, foram adicionados 10 µL das suspensões bacterianas padronizadas (1,5 × 10^6 UFC/mL) de *S. aureus* e *E. coli* em cada cavidade, sendo que cada coluna da placa correspondia especificamente a uma cepa bacteriana. O controle de crescimento foi realizado pela adição de 100 µL de BHI duplamente concentrado e 10 µL do inóculo de cada linhagem bacteriana. Adicionalmente, foi incluído o controle de esterilidade do meio de cultura, no qual foram adicionados 200 µL de BHI em uma cavidade da placa, sem a presença da suspensão bacteriana. Também foi realizado o controle com cloranfenicol. (CLSI, 2020; Akhondi, 2025; Wei *et al.,* 2017).

Determinação da Concetração Bactericida Minima (CBM)

Após a leitura da CIM, alíquotas de 10µL do sobrenadante dos poços onde ocorreu inibição completa do crescimento bacteriano (CIM, CIM × 2 e CIM × 4) foram subcultivadas em 100µL de BHI em novas placas de 96 poços. As placas foram assepticamente fechadas e incubadas a 37ºC por 24 horas. A CBM foi definida como a menor concentração no qual não houve evidência de crescimento bacteriano. (CLSI, 2020; Chikezie, 2017).

Os experimentos foram realizados em triplicata, e os resultados foram expressos como média aritmética das CIMs. A atividade antibacteriana do *O. vulgare* foi interpretada de acordo com os seguintes critérios: (<100 µg/mL) boa atividade; (100–500 µg/mL) atividade moderada; (500–1000 µg/mL) atividade fraca; (>1000 µg/mL) produto inativo (Sartoratto *et al.,* 2004).

Análise *in sílico*

A análise *in silico* foi realizada utilizando o carvacrol, composto majoritário do OE de *O. vulgare* e amplamente relacionado à atividade antimicrobiana desse óleo essencial (Nazzaro *et al.,* 2022; Sharifi-Rad *et al*., 2020). A escolha do carvacrol para as análises computacionais se justifica por sua predominância química e relevância biológica, permitindo investigar de forma mais direcionada o potencial farmacocinético, toxicológico e a interação molecular do principal constituinte bioativo presente no OE. Dessa forma, foram avaliados os parâmetros farmacocinéticos e toxicológicos preditivos (ADMET – absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade) por meio da plataforma pkCSM, incluindo parâmetros relacionados à absorção intestinal, permeabilidade, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade preditiva. Além disso, também foram investigados possíveis efeitos teóricos relacionados à mutagenicidade, hepatotoxicidade, permeabilidade à barreira hematoencefálica, interação com

enzimas do citocromo P450 e toxicidade aguda oral (Chand et al., 2011; Pires *et al.,* 2015; Abreu, 2008).

Docking molecular

As estruturas cristalográficas da subunidade B ATPase GyrB (PDB ID: 3U2D) de *S. aureus* e da DNA girase (GyrB) (PDB ID: 4DUH), foram obtidas do Protein Data Bank (PDB), determinadas por difração de raios X com resolução de 1,85 Å e 1,50 Å respectivamente. Os ligantes co-cristalizados presentes em cada estrutura foram utilizados como referência para definição dos respectivos sítios ativos.

A preparação da proteína foi realizada no PyMOL (v.2.5.3), com remoção de moléculas de água e heteroátomos não essenciais. Em seguida, a estrutura foi processada no AutoDockTools, com adição de hidrogênios polares, atribuição de cargas de Kollman e fusão de hidrogênios não polares (Morris *et al.,* 2009).

O ligante Carvacrol (CVR) avaliado no MarvinSketch, otimizado no Avogadro (v.1.2.0) e submetido à minimização semiempírica (PM6) no MOPAC. As cargas parciais foram atribuídas pelo método AM1-BCC no UCSF Chimera (v.1.16), com posterior conversão para o formato .mol2 (Halgren, 2002; Hanwell *et al.,* 2012).

As simulações de docking foram conduzidas no AutoDock 4.2, utilizando o algoritmo genético Lamarckiano (LGA). Os sítios de ligação foram definidos com base na posição do ligante cristalográfico (08B), empregando uma grade tridimensional centrada em (16.161; -17.393; 6.683 Å), com dimensões de (50 × 50 × 50) pontos e espaçamento de 0,375 Å. E para o ligante criatalográfico (RLI) foi empregado uma grade tridimensional centrada em (30.654; 4.821; 4.880 Å), com dimensões de (40 × 40 × 40) pontos e espaçamento de 0,375 Å. Foram realizadas 100 execuções independentes, mantendo-se os parâmetros padrão do software (Morris *et al.,* 2009).

Para validação do protocolo, foram realizados redocking dos ligante cristalográficos de ambas as estruturas, e a conformação predita foi comparada à experimental por meio do desvio quadrático médio (RMSD) entre átomos pesados. Valores de RMSD ≤ 2,0 Å foram considerados indicativos de adequada reprodutibilidade do método (Meng *et al*., 2011; Pagadala *et al.,* 2017).

As conformações obtidas foram classificadas com base na energia livre de ligação estimada (ΔG), sendo também reportados os valores de constante inibitória estimada (K_i)

fornecidos pelo software. As poses com menores valores de ΔG e K_i foram consideradas as mais favoráveis.

As análises das interações proteína-ligante foram realizadas nos softwares PyMOL e Discovery Studio (v.2021), permitindo a identificação dos resíduos envolvidos e dos tipos de interações intermoleculares (Bell, Zhang, 2019).

Uso de ferramentas de inteligência artificial

Em conformidade com a Portaria nº 2.664/2026 do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), a ferramenta de inteligência artificial generativa, ChatGPT (OpenAI®), foi utilizada como apoio auxiliar na organização textual e revisão linguística deste trabalho. Ressalta-se que toda a análise dos dados, interpretação dos resultados e responsabilidade científica do conteúdo apresentado permaneceram sob autoria dos pesquisadores (BRASIL, 2026).

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Para os isolados de *S. aureus*, os valores de CIM variaram entre 128 e 256 µg/mL, enquanto os valores de CBM oscilaram entre 128 e 1024 µg/mL. A razão CBM/CIM variou de 1 a 4, indicando efeito bactericida para todas as cepas testadas. Destaca-se que as cepas ATCC 29213 e 51138 apresentaram CBM/CIM igual a 1, evidenciando maior suscetibilidade ao óleo essencial, conforme apresentado na tabela 1.

Tabela 1. Efeito bactericida do *Origanum vulgare* contra isolados de *S. aureus.*

Isolados	***Origanum vulgare***			
	CIM	**CBM**	**CBM/CIM**	**Efeito**
***S. aureus* I**	128	256	2	Bactericida
***S. aureus* II**	256	512	2	Bactericida
***S. aureus* III**	256	1024	4	Bactericida
***S. aureus* IV**	256	256	1	Bactericida
***S. aureus* ATCC 25925**	256	512	2	Bactericida
***S. aureus* ATCC 29213**	128	128	1	Bactericida

CIM e CBM: µg/mL

Fonte: Autoria própria, (2026).

Em relação às cepas de *E. coli*, os valores de CIM variaram entre 128 e 256 µg/mL, enquanto os valores de CBM foram de 128 a 512 µg/mL. A razão CBM/CIM foi igual a 1 ou 2

para todas as amostras bacteriana, caracterizando também efeito bactericida. A cepa ATCC 25922 apresentou maior sensibilidade, com valores de CIM e CBM iguais a 128 µg/mL, cujos resultados estão apresentados na tabela 2.

Tabela 2. Efeito bactericida do *Origanum vulgare* contra isolados de *E. coli.*

Isolados	***Origanum vulgare***			
	CIM	**CBM**	**CBM/CIM**	**Efeito**
***E. coli* I**	256	512	2	Bactericida
***E. coli* II**	256	512	2	Bactericida
***E. coli* III**	256	256	1	Bactericida
***E. coli* ATCC 25922**	128	128	1	Bactericida

CIM e CBM: µg/mL

Fonte: Autoria própria, (2026)

Os resultados obtidos demonstram que o óleo essencial de *O. vulgare* apresenta atividade antibacteriana significativa contra cepas de *S. aureus* e *E. coli*, incluindo aquelas de relevância clínica. A ação bactericida observada para todas as cepas, evidenciada pela razão CBM/CIM ≤ 4, reforça o potencial desse composto como agente antimicrobiano (Siddiqui *et al.,* 2013).

Os dados encontrados estão de acordo com estudos recentes que descrevem ação antimicrobiana significativa do OE de *O. vulgare* contra bactérias de importância clínica, com valores de CIM variando em faixas semelhantes às observadas neste trabalho (Martínez et al., 2021; Hao et al., 2021). Apesar disso, diferenças nos valores de atividade antimicrobiana entre estudos são frequentemente relatadas na literatura, podendo estar relacionadas à composição química do óleo essencial, ao quimiotipo predominante, às particularidades das cepas bacterianas avaliadas e à ausência de metodologias padronizadas específicas para avaliação de compostos naturais. Em muitos casos, os ensaios são realizados com adaptações de protocolos estabelecidos pelo CLSI, originalmente desenvolvidos para antimicrobianos convencionais (Hulankova, 2024; Vanegas *et al.,* 2021).

Observou-se que os isolados de *E. coli* apresentaram, de maneira geral, menor suscetibilidade ao OE quando comparadas aos isolados de *S. aureus*. Esse comportamento também tem sido descrito em estudos recentes e pode ser explicado pelas diferenças estruturais entre bactérias Gram-negativas e Gram-positivas. As bactérias Gram-negativas possuem uma membrana externa rica em lipopolissacarídeos, que atua como uma barreira adicional contra substâncias hidrofóbicas, dificultando a penetração de compostos presentes nos óleos essenciais (Andrade-Ochoa *et al*., 2021). Dessa forma, a estrutura celular mais complexa dessas bactérias

reduz a interação dos compostos bioativos com a membrana citoplasmática, contribuindo para maior resistência aos efeitos antimicrobianos.

Além disso, cepas bacterianas associadas à resistência antimicrobiana podem apresentar menor sensibilidade aos OE quando comparadas a cepas não resistentes. Esse comportamento pode estar relacionado a alterações estruturais e fisiológicas desenvolvidas pelas bactérias resistentes, incluindo modificações em proteínas de membrana, sistemas de efluxo e mecanismos envolvidos na manutenção da integridade celular. Em *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA), por exemplo, alterações nas proteínas ligadoras de penicilina estão associadas à redução da eficácia de antibióticos β-lactâmicos e podem também influenciar a interação com compostos antimicrobianos naturais (Cui *et al.,* 2019).

A maior suscetibilidade observada nos isolados de *S. aureus*, especialmente aquelas com CBM/CIM igual a 1, pode estar relacionada à estrutura da parede celular das bactérias Gram-positivas, que facilita a penetração dos compostos hidrofóbicos presentes no OE. Por outro lado, apesar da presença da membrana externa nas bactérias Gram-negativas, como *E. coli*, o OE também demonstrou eficácia significativa, indicando sua capacidade de atravessar barreiras celulares e exercer efeito bactericida.

Esses achados podem ser atribuídos à presença de compostos bioativos, principalmente carvacrol e timol, amplamente reconhecidos pela sua atividade antimicrobiana frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Tais compostos atuam diretamente sobre a membrana citoplasmática e a parede celular bacteriana, promovendo desorganização estrutural, aumento da permeabilidade e extravasamento de íons e metabólitos essenciais, comprometendo a homeostase celular e o potencial de membrana (Sakkas *et al.,* 2018). Além disso, Choroho *et al*., (2024); Peter *et al.,* (2024) demonstram que esses compostos também interferem em vias metabólicas fundamentais e na formação de biofilmes, favorecendo danos funcionais irreversíveis que culminam em lise e morte celular bacteriana.

O carvacrol, considerado o principal composto bioativo do OE de *O. vulgare*, pode ser associado ao mecanismo bactericida observado nesse óleo. Segundo Hao *et al.* (2021), esse monoterpeno fenólico promove alterações significativas na permeabilidade da membrana citoplasmática, resultando em danos estruturais à célula microbiana. A desestabilização da membrana favorece o extravasamento de componentes intracelulares, como íons H+, K+, ATP e ácidos nucleicos, levando ao colapso metabólico bacteriano. De forma complementar, Martínez *et al.* (2021) demonstraram que a exposição bacteriana ao carvacrol promove perda da integridade da membrana e aumento da permeabilidade celular, reforçando a ação bactericida do óleo essencial de *O. vulgare* observada neste estudo.

Resultados semelhantes têm sido relatados na literatura, nos quais o OE de *O. vulgare* demonstra atividade antimicrobiana contra microrganismos multirresistentes, incluindo *S. aureus* e *E. coli*. Estudos conduzidos por Kakhki, Sedaghat e Mohsenzadeh (2020) e Sadgrove, Padilla-González e Phumthum (2022) evidenciam que tanto infusões quanto o OE dessa espécie apresentam atividade antimicrobiana relevante frente a bactérias e fungos de importância clínica, como *Candida albicans* e *Pseudomonas aeruginosa*. Além disso, foi descrita atividade biocida contra uma ampla variedade de microrganismos, incluindo *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis* e *Saccharomyces cerevisiae*, reforçando o amplo espectro de ação desse composto.

Entretanto, a atividade antimicrobiana dos OE não está associada a um único mecanismo de ação. A eficácia desses compostos depende diretamente de sua composição química, especialmente da concentração e interação entre os compostos majoritários e minoritários presentes no óleo. Dessa forma, fatores como origem botânica, condições ambientais e método de extração podem influenciar significativamente a atividade biológica do óleo essencial (Pontes-Quero *et al.,* 2021). Essas variações ajudam a explicar os diferentes níveis de sensibilidade observados entre as cepas bacterianas analisadas neste estudo.

A variação nos valores de CIM e CBM pode estar associada a diferenças genéticas e aos mecanismos de resistência específicos de cada isolado. As análises moleculares realizadas nas cepas de *E. coli* e *S. aureus* evidenciaram a presença de diversos genes relacionados à resistência antimicrobiana, conforme apresentado na Tabela 3.

Tabela 3. Perfil genotípico e fenotípico de resistência das cepas bacterianas utilizadas no estudo

Gênero/Espécie	Isolado	Perfil de resistência	Método de identificação
Staphylococcus aureus	I	blaZ, mecA, vanA, vanB, tetM, teste D positivo	MALDI-TOF
Staphylococcu saureus	II	Isolado sensível	MALDI-TOF
Staphylococcus aureus	III	blaZ, vanA, tetL, teste D positivo	MALDI-TOF
Staphylococcus aureus	IV	blaZ, vanA, tetM	MALDI-TOF
Escherichia coli	I	CTX-M-1 positivo	MALDI-TOF
Escherichia coli	II	blaTEM positivo	MALDI-TOF
Escherichia coli	III	ESBL positivo (teste fenotípico)	TESTE FENOTÍPICO

Fonte: De Souto Sobrinho, (2026).

A análise do perfil genotípico e fenotípico das cepas utilizadas revelou a presença de importantes genes associados à resistência antimicrobiana, como *blaTEM*, *CTX-M-1*, *blaZ*, *mecA*, *vanA*, *vanB* e genes do grupo *tet*, além da identificação de fenótipos como ESBL e teste D positivo. Esses determinantes genéticos estão diretamente relacionados à resistência a

diferentes classes de antibióticos, incluindo β-lactâmicos, glicopeptídeos e tetraciclinas, evidenciando o caráter multirresistente de parte dos isolados analisados. No contexto das enterobactérias, os genes *blaTEM* e *CTX-M-1* codificam β-lactamases de espectro estendido, consideradas o principal mecanismo de resistência a β-lactâmicos em bactérias Gram-negativas, além de apresentarem elevada capacidade de disseminação por meio de plasmídeos e outros elementos genéticos móveis, contribuindo significativamente para a emergência de cepas multirresistentes (Zhuang *et al.,* 2023; Yu *et al.,* 2024).

Em relação aos isolados de S. *aureus*, a presença do gene *blaZ* está associada à produção de β-lactamases responsáveis pela inativação de penicilinas, enquanto o gene *mecA* codifica proteínas ligadoras de penicilina modificadas (PBP2a), que apresentam baixa afinidade por antibióticos β-lactâmicos, permitindo a continuidade da síntese da parede celular mesmo na presença desses fármacos. Esse mecanismo é um dos principais determinantes da resistência em patógenos clinicamente relevantes e está frequentemente associado a fenótipos multirresistentes (Sethuvel *et al.,* 2023).

Adicionalmente, os genes *vanA* e *vanB* estão relacionados à resistência aos glicopeptídeos, promovendo modificações estruturais no alvo da vancomicina e reduzindo significativamente sua afinidade. Paralelamente, os genes do grupo *tet* conferem resistência às tetraciclinas por meio de mecanismos como bombas de efluxo e proteção ribossomal, sendo amplamente distribuídos entre bactérias clínicas e frequentemente associados à persistência infecciosa. Esses diferentes mecanismos refletem a diversidade funcional dos determinantes de resistência e sua contribuição para o sucesso adaptativo bacteriano (Agarwal, Tiwari, Varadwaj, 2023).

A identificação do fenótipo ESBL em cepas de *E. coli*, bem como a positividade no teste D em cepas de *S. aureus*, reforça a presença de mecanismos adicionais de resistência, incluindo a produção de enzimas com amplo espectro de ação e resistência induzível a antimicrobianos. Estudos recentes demonstram que as enzimas do tipo CTX-M representam atualmente mais de 90% das ESBLs identificadas globalmente, destacando sua relevância epidemiológica e impacto clínico (Aldeia *et al.,* 2025).

Nesse contexto, a presença combinada desses determinantes genéticos amplia significativamente a capacidade adaptativa das cepas bacterianas, permitindo sua sobrevivência em ambientes com elevada pressão seletiva por antimicrobianos. Essa complexidade genética pode influenciar diretamente a suscetibilidade das cepas frente ao OE de *O. vulgare*, justificando, em parte, a variabilidade observada nos valores de CIM e CBM. Narendrakumar *et al.* (2023) ressaltam que a diversidade de mecanismos de resistência incluindo degradação

enzimática, alteração de alvos e efluxo está diretamente associada à heterogeneidade nas respostas a agentes antimicrobianos

Por outro lado, a inclusão de cepas padrão sensíveis, como *E. coli* ATCC 25922 e *S. aureus* 50522, permite estabelecer um parâmetro comparativo importante, evidenciando que a resposta ao tratamento pode variar significativamente conforme o perfil genético e fenotípico de cada isolado. Dessa forma, a análise integrada dos dados genotípicos e fenotípicos apresentados na Tabela 3 contribui para uma compreensão mais robusta da relação entre resistência bacteriana e atividade antimicrobiana, fortalecendo a interpretação dos resultados obtidos.

A Tabela 4 a seguir apresenta os parâmetros farmacocinéticos *in silico* do carvacrol obtidos pela plataforma pkCSM, permitindo avaliar propriedades relacionadas à absorção, distribuição, metabolismo, excreção e toxicidade (ADMET).

Tabela 4. Parâmetros farmacocinéticos *in silico* do carvacrol obtidos pelo pkCSM.

Propriedade	Nome do modelo	Valor Previsto	Unidade
Absorção	Solubilidade em água	-2.258	Numeric (log mol/L)
	Permeabilidade ao Caco2	1.569	Numerico (log Papp in 10^{-6} cm/s)
	Absorção intestinal (humana)	92.488	Numérica (% absorvida)
	Permeabilidade da pele	-1.467	Numérica (log Kp)
	Substrato P-glicoproteico	Não	Categórico (Sim/Não)
	Inibidor da P-glicoproteína I	Não	Categórico (Sim/Não)
	Inibidor da P-glicoproteína II	Não	Categórico (Sim/Não)
Distribuição	VDss (humano)	0.445	Numérico (log L/kg)
	Fração não ligada (humano)	0.337	Numérico (Fu)
	Permeabilidade BBB	0.42	Numérica (log BB)
	Permeabilidade do SNC	-1.605	Numérica (log PS)
Metabolismo	Substrato CYP2D6	Não	Categórico (Sim/Não)
	Substrato CYP3A4	Não	Categórico (Sim/Não)
	Inibidor CYP1A2	Sim	Categórico (Sim/Não)
	CYP2C19 inibidor	Não	Categorial (Sim/Não)
	Inibidor CYP2C9	Não	Categórico (Sim/Não)
	CYP2D6 inibidor	Não	Categórico (Sim/Não)
	Inibidor do CYP3A4	Não	Categórico (Sim/Não)
Excreção	Clearance total	0.214	Numérico (log ml/min/kg)
	Substrato Renal OCT2	Não	Categórico (Sim/Não)
Toxicidade	Toxicidade AMES	Não	Categórico (Sim/Não)
	Hepatotoxicidade	Sim	Sem Categórico (Sim/Não)
	Toxicidade aguda de rato oral	2.117	Numérica (mol/kg)

Fonte: Autoria própria, (2026).

Em relação à absorção, o carvacrol apresentou solubilidade em água de −2,258 log mol/L, indicando moderada solubilidade aquosa, característica comum em compostos terpênicos de natureza lipofílica. Segundo Niaz *et al.* (2021), essa propriedade pode limitar a biodisponibilidade do composto em sistemas biológicos, especialmente em formulações convencionais. A permeabilidade em células Caco-2 foi de 1,569 log Papp em 10^{-6} cm/s,

demonstrando elevada capacidade de permeação intestinal. Llana-Ruiz-Cabello *et al.* (2015) demonstraram intensa interação do carvacrol com membranas celulares intestinais, associando essa característica à natureza hidrofóbica do composto.

Além disso, a absorção intestinal humana foi predita em 92,488%, sugerindo excelente biodisponibilidade oral. A permeabilidade cutânea apresentou valor de −1,467 log Kp, indicando capacidade moderada de atravessar a pele. O composto também não demonstrou ser substrato nem inibidor da glicoproteína-P, o que pode favorecer sua absorção e reduzir mecanismos de efluxo celular associados à resistência farmacológica. Daina, Michielin, Zoete (2017) destacam que compostos que não atuam como substratos da P-gp tendem a apresentar melhor perfil de permeabilidade e biodisponibilidade oral.

Na etapa de distribuição, o valor de VDss humano de 0,445 log L/kg sugere distribuição moderada nos tecidos. A fração não ligada de 0,337 indica que parte significativa do composto permanece livre no plasma, podendo exercer atividade biológica. A permeabilidade Barreira Hematoencefálica (BHE) de 0,42 log BB demonstra capacidade de atravessar a BHE, enquanto a permeabilidade ao sistema nervoso central (−1,605 log PS) sugere moderada penetração no SNC. Pardridge (2016) destaca que moléculas com elevada permeabilidade BBE apresentam maior potencial de ação no sistema nervoso central, embora exijam avaliação rigorosa quanto à segurança neurológica.

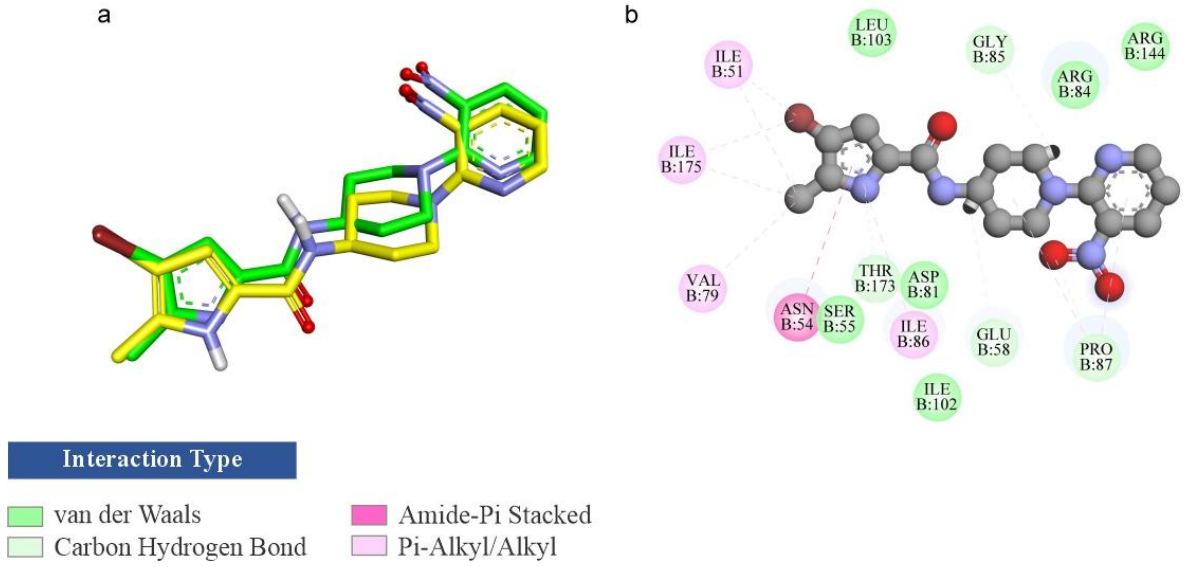
Quanto ao metabolismo, o carvacrol não foi identificado como substrato das isoformas CYP2D6 e CYP3A4, sugerindo menor suscetibilidade ao metabolismo oxidativo por essas enzimas hepáticas. Entretanto, observou-se potencial inibição da CYP1A2, o que pode interferir na metabolização de fármacos administrados concomitantemente e favorecer interações medicamentosas. As demais enzimas avaliadas, como CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 e CYP3A4, não apresentaram perfil inibitório relevante. Segundo Suntres, Coccimiglio, Alipour (2015), compostos fenólicos monoterpênicos podem modular enzimas do citocromo P450 de forma dependente da concentração.

Nos parâmetros de excreção, o clearance total foi de 0,214 log ml/min/kg, indicando eliminação moderada do organismo. Além disso, o carvacrol não foi identificado como substrato do transportador renal OCT2, sugerindo baixa dependência desse mecanismo para excreção renal. A ausência dessa interação sugere menor dependência de mecanismos específicos de secreção tubular renal. Giacomini *et al.,* (2010) destacam que transportadores de membrana exercem papel fundamental na eliminação de xenobióticos e na variabilidade farmacocinética de compostos bioativos.

Em relação à toxicidade, o composto não apresentou potencial mutagênico no teste AMES, indicando baixa probabilidade de genotoxicidade. Llana-Ruiz-Cabello *et al.,* (2014) observaram ausência de mutagenicidade significativa em baixas concentrações do composto. Entretanto, foi predita hepatotoxicidade, aspecto que merece atenção em estudos posteriores *in vitro* e *in vivo*. A toxicidade aguda oral em ratos foi estimada em 2,117 mol/kg, sugerindo baixa toxicidade aguda. A hepatotoxicidade predita pode estar relacionada ao seu potencial de indução de estresse oxidativo em concentrações elevadas. Suntres, Coccimiglio, Alipour (2015) relatam que os efeitos toxicológicos do carvacrol são dependentes da dose e do tempo de exposição.

As potenciais interações de ligação do carvacrol com enzimas bacterianas foram investigadas por meio de ancoragem molecular, utilizando as proteínas ATPase GyrB de *S.aureus* e DNA gyrase B de *E. coli*. A validação do protocolo foi realizada a partir da reancoragem dos ligantes cocristalizados em seus respectivos sítios de ligação. Os resultados obtidos evidenciaram valores de RMSD inferiores a 2,0 Å, além de uma adequada sobreposição entre as poses preditas e as conformações cristalográficas de referência (Figuras 1 e 2), confirmando a confiabilidade da metodologia empregada.

Figura 1. Validação de ancoragem por meio de reancoragem. a) Melhor sobreposição o ligante redocado (Verde) em comparação com a estrutura do cocristal do Protein Data Bank (PDB, Amarelo). B) Mapa bidimensional das interações intermoleculares entre o ligante e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da ATPase GyrB (PDB ID: 3U2D).

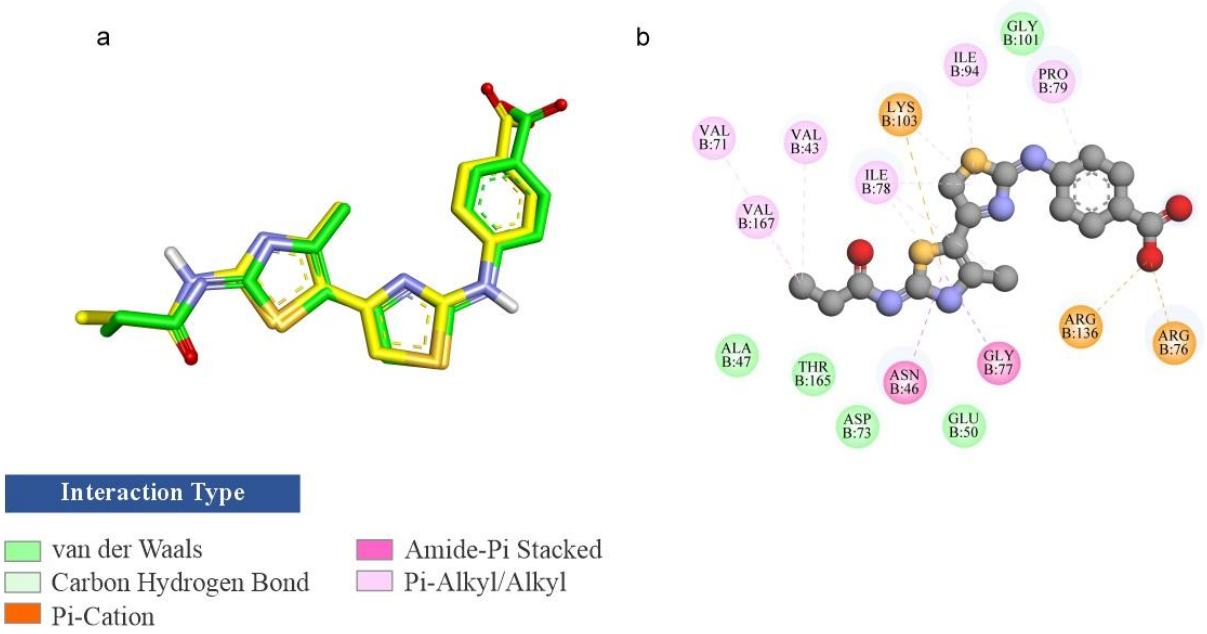


Fonte: Autoria própria, (2026).

Valores de RMSD inferiores a 2,0 Å indicam elevada acurácia do protocolo de docking na reprodução das poses de ligação observadas experimentalmente, sendo amplamente

utilizados como critério de validação metodológica (Trott; Olson, 2010; Pagadala; Syed; Tuszynski, 2017). O RMSD corresponde ao desvio médio entre as posições atômicas da pose predita e da conformação cristalográfica, permitindo quantificar a fidelidade do reposicionamento do ligante no sítio ativo, valores <2,0 Å refletem manutenção adequada da orientação espacial e das interações moleculares relevantes. Complementarmente, Pinzi e Rastelli (2019) destacam que a validação por reancoragem constitui etapa essencial para assegurar a robustez das simulações e a confiabilidade das interações proteína-ligante preditas.

Figura 2. Validação de ancoragem por meio de reancoragem. a) Melhor sobreposição o ligante redocado (Verde) em comparação com a estrutura do cocristal do Protein Data Bank (PDB, Amarelo). B) Mapa bidimensional das interações intermoleculares entre o ligante e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo DNA gyrase B (PDB ID: 4DUH).



Fonte: Autoria própria, (2026).

Simulações de acoplamento molecular indicaram que o carvacrol apresenta afinidade de ligação às proteínas GyrB de *S. aureus* e *E. coli*, evidenciada pelos valores de energia livre de ligação obtidos (Tabela 5). Esse comportamento pode ser associado ao potencial de compostos fenólicos em interagir com alvos bacterianos essenciais, incluindo enzimas envolvidas na replicação do DNA, como a DNA girase, cuja subunidade GyrB constitui um sítio clássico de inibição por pequenas moléculas bioativas (Hooper; Jacoby, 2016).

Conforme apresentado na Tabela 5, os resultados de redocking para os ligantes co-cristalizados demonstraram valores de RMSD inferiores a 2 Å. Para a ATPase GyrB, o ligante 08B apresentou RMSD de 0.3914 Å, energia livre de ligação (ΔG) de −7.78 kcal/mol e

constante inibitória estimada (Ki) de 2.00 μM. Já para a DNA gyrase B, o ligante RLI apresentou RMSD de 0.1923 Å, ΔG de −9.72 kcal/mol e Ki de 75.02 μM. Em relação ao carvacrol (CRV), foram observados valores de ΔG de −5.35 kcal/mol e Ki de 116.61 μM para a ATPase GyrB, enquanto para a DNA gyrase B os valores obtidos foram ΔG de −5.4 kcal/mol e Ki de 110.66 μM.

Tabela 5. Energia de ligação do sítio de ligação de ATPase GyrB e DNA gyrase B com carvacrol.

Enzima	Ligante	ΔG (kcal/mol)	RMSD (Å)	Ki
ATPase GyrB	CRV	− 5.35	—	116.61μM
	08B (co-cristalizado)	− 7.78	0.3914	2.00μM
DNA gyrase B	CRV	− 5.4	—	110.66 μM
	RLI (co-cristalizada)	− 9.72	0.1923	75.02 μM

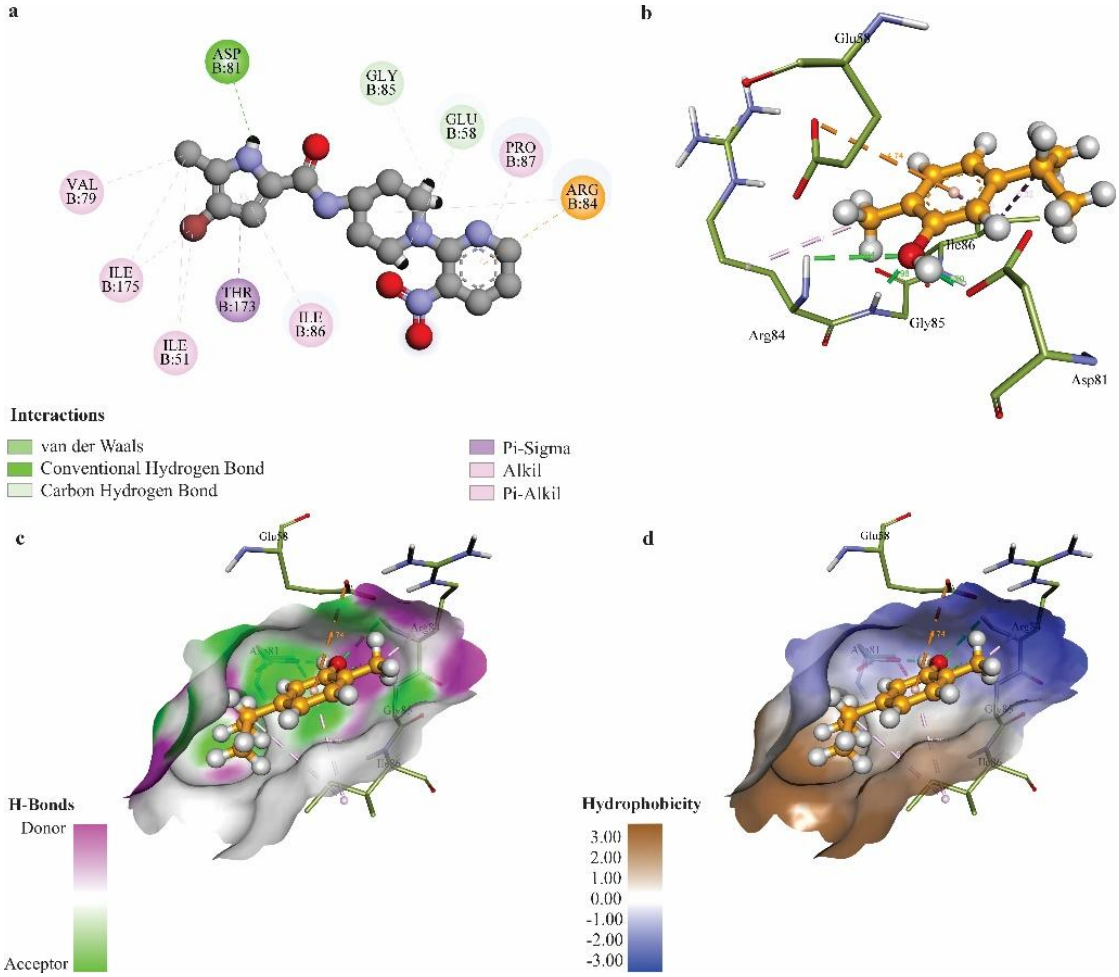
Fonte: Autoria própria, (2026)

A variação observada nas energias de ligação entre os alvos pode ser explicada pelas características estruturais do carvacrol, como tamanho molecular reduzido, caráter hidrofóbico e capacidade de formação de interações não covalentes, fatores que influenciam diretamente a estabilidade do complexo ligante–proteína. A afinidade de ligação do docking molecular é determinada pela complementaridade estérica e eletrostática entre ligante e sítio ativo, além de propriedades físico-químicas como polaridade e distribuição de cargas, as quais modulam a contribuição de interações hidrofóbicas e de ligação de hidrogênio (Meng *et al.,* 2011; Pagadala; Syed; Tuszynski, 2017).

O perfil de interação observado entre o carvacrol e a enzima ATPase GyrB (PDB ID: 3U2D) sugere que o composto apresenta capacidade de acomodação no interior da cavidade catalítica da proteína, estabelecendo predominantemente interações hidrofóbicas e contatos do tipo van der Waals com resíduos localizados no sítio ativo (Figura 3). Esse comportamento é compatível com as características estruturais do carvacrol, um monoterpeno fenólico relativamente pequeno e apolar, cuja atividade biológica está fortemente associada à presença do anel aromático hidrofóbico e do grupo hidroxila fenólico. Nostro; Papalia, (2012); Suntres; Coccimiglio; Alipour, (2015) destacam que compostos fenólicos naturais apresentam elevada propensão para interagir com regiões hidrofóbicas de proteínas bacterianas, favorecendo a estabilização de complexos proteína–ligante por interações não covalentes.

Figura 3. Interações intermoleculares entre o carvacrol e o sítio ativo da ATPase GyrB (PDB ID: 3U2D). **(a)** Representação bidimensional (2D) das interações entre o carvacrol e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da proteína. **(b)** Representação tridimensional (3D) do complexo proteína-ligante, evidenciando as

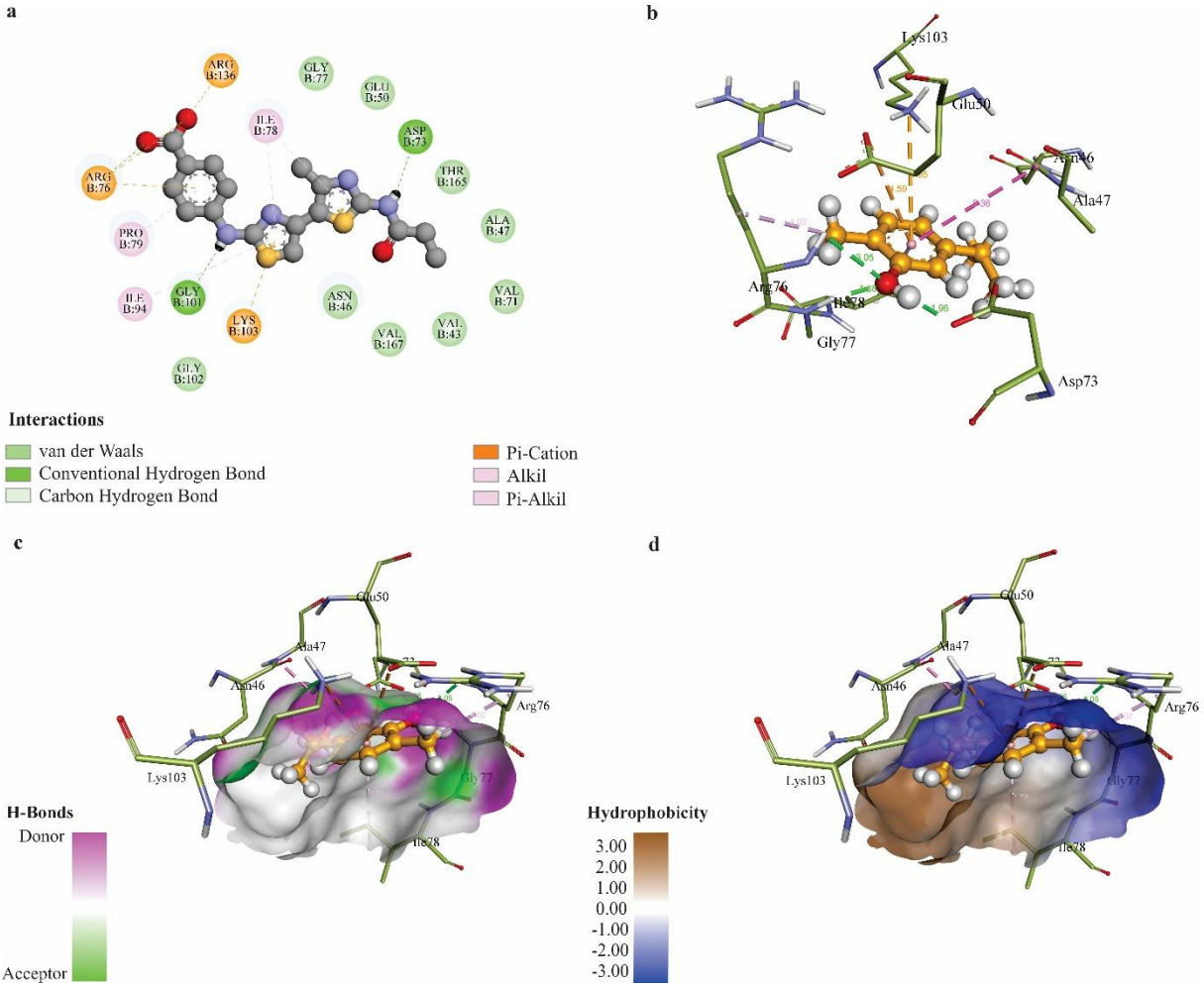
distâncias das interações do carvacrol no sítio ativo da ATPase GyrB. **(c)** Representação de superfície destacando as interações de hidrogênio no complexo proteína-ligante. **(d)** Representação de superfície evidenciando as regiões hidrofóbicas envolvidas na interação entre o carvacrol e a proteína.



Fonte: Autoria própria, (2026).

De maneira semelhante, o docking molecular realizado com a proteína DNA gyrase B de *Escherichia coli* (PDB ID: 4DUH) indicou que o carvacrol apresenta capacidade de interação com resíduos localizados no sítio ativo da enzima (Figura 4). As representações bidimensionais e tridimensionais sugerem estabilização do ligante no domínio catalítico principalmente por interações hidrofóbicas e contatos do tipo van der Waals, enquanto o grupo hidroxila fenólico pode contribuir para a formação de ligações de hidrogênio com resíduos polares adjacentes. Esse padrão é compatível com o comportamento descrito para monoterpenos fenólicos em estudos de docking envolvendo proteínas bacterianas, nos quais a complementaridade hidrofóbica desempenha papel determinante na estabilidade do complexo proteína–ligante (Mączka *et al.,* 2023; Kumar *et al.,* 2023).

Figura 4. Interações intermoleculares entre o carvacrol e o sítio ativo da DNA girase B (PDB ID: 4DUH). **(a)** Representação bidimensional (2D) das interações entre o carvacrol e os resíduos de aminoácidos presentes no sítio ativo da proteína. **(b)** Representação tridimensional (3D) do complexo proteína-ligante, evidenciando as distâncias das interações do carvacrol no sítio ativo da DNA girase B. **(c)** Representação de superfície destacando as interações de hidrogênio no complexo proteína-ligante. **(d)** Representação de superfície evidenciando as regiões hidrofóbicas envolvidas na interação entre o carvacrol e a proteína.



Fonte: Autoria própria, (2026).

Apesar de o carvacrol apresentar valores de ΔG e Ki menos favoráveis em comparação ao ligante co-cristalizado, o composto demonstrou capacidade de interação com o sítio ativo da ATPase GyrB, sugerindo afinidade moderada e potencial atividade inibitória frente à enzima. A ocupação da cavidade catalítica por pequenas moléculas bioativas pode promover alterações conformacionais capazes de interferir na hidrólise de ATP e, consequentemente, comprometer o processo de superenrolamento do DNA bacteriano. Kumar *et al.*, (2023); Khan *et al.,* (2023) indicam que compostos fenólicos naturais apresentam potencial para atuar sobre enzimas

relacionadas à replicação bacteriana, especialmente DNA gyrase, sendo considerados candidatos promissores para o desenvolvimento de agentes antimicrobianos multitarget.

A estabilização do carvacrol por interações predominantemente hidrofóbicas sugere que o composto atua ocupando regiões apolares da cavidade enzimática, o que pode restringir a mobilidade conformacional necessária para a correta aproximação e hidrólise do ATP. Esse mecanismo é relevante porque a dinâmica estrutural do domínio GyrB depende de rearranjos conformacionais contínuos para fornecer energia ao processo de superenrolamento do DNA bacteriano (Kumar *et al.,* 2023).

Mesmo interações de moderada afinidade podem resultar em perturbações funcionais capazes de comprometer parcialmente a replicação bacteriana. Estudos estruturais recentes demonstram que pequenas moléculas fenólicas hidrofóbicas apresentam potencial para modular a atividade da DNA gyrase por interferência conformacional no domínio ATPase, especialmente quando estabilizadas em regiões próximas aos resíduos catalíticos da cavidade ativa (Firdous *et al.,* 2023).

Além disso, o perfil de interação observado sugere que o carvacrol pode exercer um efeito de estabilização conformacional inadequada da enzima, dificultando transições estruturais necessárias para o ciclo catalítico da GyrB. Diferentemente de inibidores clássicos que atuam por bloqueio altamente específico, compostos terpênicos fenólicos frequentemente promovem desorganização funcional por interação hidrofóbica persistente com regiões flexíveis da proteína. A presença do grupo hidroxila fenólico também pode favorecer contatos transitórios por ligação de hidrogênio, aumentando o tempo de permanência do ligante na cavidade catalítica e potencializando o efeito modulador sobre a enzima (Mączka *et al.,* 2023).

Esse comportamento tem sido associado a compostos naturais com atividade multitarget, capazes de interferir simultaneamente na integridade da membrana bacteriana e em proteínas intracelulares essenciais. Dessa forma, os resultados sugerem que o carvacrol apresenta potencial para atuar como modulador molecular da DNA gyrase bacteriana, representando uma estrutura promissora para estratégias de otimização química voltadas ao desenvolvimento de novos inibidores da subunidade GyrB (Buchmann *et al.,* 2023).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os ensaios microbiológicos evidenciaram efeito bactericida para todos os isolados testados, com valores de CIM e CBM compatíveis com atividade antimicrobiana moderada e razão CBM/CIM ≤ 4. Além disso, observou-se que cepas Gram-negativas apresentaram, de

maneira geral, menor suscetibilidade quando comparadas às Gram-positivas, comportamento provavelmente relacionado às diferenças estruturais da parede celular bacteriana e à presença de mecanismos adicionais de resistência.

As análises genotípicas confirmaram a presença de importantes genes associados à resistência antimicrobiana, como *blaTEM*, *CTX-M-1*, *blaZ*, *mecA*, *vanA*, *vanB* e genes do grupo *tet*, evidenciando o caráter multirresistente dos isolados avaliados. Esses mecanismos podem ter influenciado diretamente a variabilidade observada nos valores de suscetibilidade entre as cepas, interferindo na resposta ao óleo essencial.

As abordagens *in silico* complementaram os resultados experimentais ao demonstrarem que o carvacrol, principal composto bioativo do óleo essencial, apresentou propriedades farmacocinéticas favoráveis, ausência de potencial mutagênico predito e capacidade de interação com alvos bacterianos importantes, como ATPase GyrB e DNA gyrase B. As simulações de docking molecular sugerem que essas interações podem contribuir para a atividade antibacteriana observada, especialmente por meio da estabilização do composto em regiões catalíticas associadas à replicação do DNA bacteriano.

Entretanto, alguns fatores podem ter influenciado os resultados obtidos, como diferenças na composição química do óleo essencial, características genéticas específicas das cepas bacterianas, além da ausência de protocolos padronizados específicos para avaliação de compostos naturais. Além disso, embora os resultados tenham demonstrado potencial promissor, as análises realizadas representam modelos preditivos e experimentais limitados às condições deste estudo.

Diante disso, pesquisas futuras podem ser desenvolvidas visando o aprofundamento e a investigação dos mecanismos moleculares envolvidos, avaliar a toxicidade em modelos biológicos mais complexos, analisar a eficácia *in vivo* e investigar possíveis aplicações terapêuticas do OE de *O. vulgare*, isoladamente ou em associação com antimicrobianos convencionais, frente a microrganismos resistentes de relevância clínica.

REFERÊNCIAS

ABREU, P.A. **Receptor de NMDA: modelagem molecular por homologia e análise SAR de antagonistas de um potencial alvo terapêutico em doenças neurodegenerativas**. Dissertação do curso de Pós-graduação em Neuroimunologia, Instituto de Biologia, Universidade Federal Fluminense, 2008.

AGARWAL, Vidhu; TIWARI, Akhilesh; VARADWAJ, Pritish. An Extensive Review on β-lactamase Enzymes and their Inhibitors. **Current Medicinal Chemistry**, v. 30, n. 7, p. 783-808, 2023. doi.org/10.2174/0929867329666220620165429

AKHONDI, Maryam et al. Anticancer and antibacterial activity of the cellulose nanocrystals modified by cyclodextrin and loaded by propolis. **Scientific Reports**, v. 15, n. 1, p. 24799, 2025. doi.org/10.1038/s41598-025-08622-x

ALDEIA, Claudia et al. Rapid commercial CTX-M diagnostics: performance, limitations and clinical impact. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, p. 1-19, 2025. doi.org/10.1007/s10096-025-05333-z

ANDRADE-OCHOA, Sergio et al. Differential antimicrobial effect of essential oils and their main components: Insights based on the cell membrane and external structure. **Membranes**, v. 11, n. 6, p. 405, 2021. doi.org/10.3390/membranes11060405

BAPTISTA-SILVA, S.; BORGES, S.; RAMOS, O. L.; PINTADO, M.; SARMENTO, B. The progress of essential oils as potential therapeutic agents: A review. **Journal of Essential Oil Research**, v. 32, n. 4, p. 279–295, 2020. doi.org/10.1080/10412905.2020.1746698

BARROS, Karina Anunciada. **Estudo In Silico De Moléculas Inibidoras Da Melanogênese**. 2015. 121 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Química, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2015.

BELL, E. W.; Zhang, Y. DockRMSD: an open-source tool for atom mapping and RMSD calculation of symmetric molecules through graph isomorphism. **Journal of Cheminformatics**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2019. doi.org/10.1186/s13321-019-0362-7

BRASIL. Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico. **Portaria CNPq nº 2.664, de 6 de março de 2026**. Institui a Política de Integridade na Atividade Científica do CNPq. *Diário Oficial da União*: seção 1, Brasília, DF, 11 mar. 2026. Disponível em: Imprensa Nacional. Acesso em: 22 maio 2026.

BROWN, N. M.; GOODMAN, A. L.; HORNER, C.; JENKINS, A.; BROWN, E. M. Treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): Updated guidelines from the UK. **JAC-Antimicrobial Resistance**, v. 3, n. 1, p. dlaa114, 2021. doi:10.1093/jacamr/dlaa114

BUCHMANN, David et al. Natural phenolic compounds as biofilm inhibitors of multidrug-resistant Escherichia coli–the role of similar biological processes despite structural diversity. **Frontiers in microbiology**, v. 14, p. 1232039, 2023. doi.org/10.3389/fmicb.2023.1232039

CHAND, B. Structure-Bioactivity-Relationships and Crystallographic Analysis of Secondary Interactions in Pregnane-Based Steroids. **Journal of Chemical Crystallography**. v. 41, n. 12, p. 1901-1926, 2011. doi.org/10.1007/s10870-011-0200-x

CHIKEZIE, Ihebuzoaju Owuama. Determination of minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) using a novel dilution tube method. **African**

journal of microbiology research, v. 11, n. 23, p. 977-980, 2017. doi:10.5897/ajmr2017.8545

CHROHO, Mounia et al. Carvacrol and thymol content affects the antioxidant and antibacterial activity of Origanum compactum and Thymus zygis essential oils. **Antibiotics**, v. 13, n. 2, p. 139, 2024. doi.org/10.3390/antibiotics13020139

CLSI - CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE**. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard**. 9. ed. Wayne: CLSI, 2012.

CLSI - CLINICAL AND LABORATORY STANDARDS INSTITUTE. **Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing**. 30th ed. CLSI supplement M100. Wayne, PA: CLSI, 2020.

CUI, Haiying et al. Antibacterial mechanism of oregano essential oil. **Industrial Crops and Products**, v. 139, p. 111498, 2019. doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.111498

DAINA, Antoine; MICHIELIN, Olivier; ZOETE, Vincent. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. **Scientific reports**, v. 7, n. 1, p. 42717, 2017. doi.org/10.1038/srep42717

DENAMUR, E.; CLERMONT, O.; BONACORSI, S.; GORDON, D. The population genetics of pathogenic *Escherichia coli*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 19, n. 1, p. 37–54, 2021. doi.org/10.1038/s41579-020-0416-x

FIRDOUS, Sameera et al. Antibacterial potential of Thymus linearis essential oil collected from Wasturwan mountain: A combination of experimental and theoretical studies involving in silico molecular docking simulation of the major compounds against Novobiocin-resistant mutant of DNA Gyrase-B. **Microbial Pathogenesis**, v. 183, p. 106280, 2023. doi.org/10.1016/j.micpath.2023.106280

FOURNOMITI, Maria et al. Antimicrobial activity of essential oils of cultivated oregano (Origanum vulgare), sage (Salvia officinalis), and thyme (Thymus vulgaris) against clinical isolates of Escherichia coli, Klebsiella oxytoca, and Klebsiella pneumoniae. **Microbial ecology in health and disease**, v. 26, n. 1, p. 23289, 2015. doi.org/10.3402/mehd.v26.23289

GHAZAL, T. S. A.; AL-KHAFAJI, N. S.; AL-JEBORI, M. A. Antimicrobial, multidrug resistance reversal and biofilm formation inhibitory effect of *Origanum majorana*. **Plants**, v. 11, n. 11, p. 1432, 2022. doi.org/10.3390/plants11111432

GIACOMINI, K. The international transporter consortium. Membrane transporters in drug development. **Nature Rev. Drug Discov.**, v. 9, p. 215-236, 2010. doi.org:10.1038/nrd3028

GUO, Y.; SONG, G.; SUN, M.; WANG, J.; WANG, Y. Prevalence and therapies of antibiotic resistance in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in Cellular and Infection Microbiology**, v. 10, p. 107, 2020. doi.org/10.3389/fcimb.2020.00107

HADACEK, F.; GREGER, H. Testing of antifungal natural products: methodologies, comparability of results and assay choice. **Phytochemical Analysis**, v. 11, n. 3, p. 137-147, 2000. doi.org/10.1029/2020EA001619

HALGREN, T. A. MMFF VII. Characterization of MMFF94, MMFF94s, and other widely available force fields for conformational energies and for intermolecular-interaction energies and geometries. **Journal of Computational Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 730-748, 1999. doi.org/10.1029/2020EA001619

HALGREN, Thomas A. Merck Campo de força molecular. I. Base, forma, escopo, parametrização e desempenho do MMFF94. **Journal of Computational Chemistry**, v. 17, n. 5-6, p. 490-519, 1996. doi.org/10.1002/1096-987X

HANWELL, M. D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of Cheminformatics**, v. 4, p. 17, 2012. doi.org/10.1186/1758-2946-4-17

HANWELL, Marcus D. et al. Avogadro: an advanced semantic chemical editor, visualization, and analysis platform. **Journal of cheminformatics**, v. 4, n. 1, p. 17, 2012. doi.org/10.1186/1758-2946-4-17

HAO, Yuanpeng; LI, Jingyi; SHI, Lei. A carvacrol-rich essential oil extracted from oregano (Origanum vulgare “Hot & Spicy”) exerts potent antibacterial effects against Staphylococcus aureus. **Frontiers in microbiology**, v. 12, p. 741861, 2021. doi.org/10.3389/fmicb.2021.741861

HOOPER, David C.; JACOBY, George A. Topoisomerase inhibitors: fluoroquinolone mechanisms of action and resistance. **Cold Spring Harbor perspectives in medicine**, v. 6, n. 9, p. a025320, 2016. doi.org/10.1101/cshperspect.a025320

HULANKOVA, Radka. Methods for determination of antimicrobial activity of essential oils in vitro—a review. **Plants**, v. 13, n. 19, p. 2784, 2024. doi.org/10.3390/plants13192784

HULANKOVA, Radka. Métodos para determinação da atividade antimicrobiana de óleos essenciais in vitro—uma revisão. **Plants**, v. 13, n. 19, p. 2784, 2024. doi.org/10.3390/plants13192784

JUBEH, B.; BREIJYEH, Z.; KARAMAN, R. Resistance of gram-positive bacteria to current antibacterial agents and overcoming approaches. **Molecules**, v. 25, n. 12, p. 2888, 2020. doi.org/10.3390/molecules25122888

KAKHKI, Maryam Torabian; SEDAGHAT, Naser; MOHSENZADEH, Mohammad. Chemical composition, antioxidative, antibacterial, and time-kill activities of some selected plant essential oils against foodborne pathogenic and spoilage organisms. In: **Veterinary research forum**, p. 339 2020. doi: 10.30466/vrf.2018.91902.2223

KUMAR, Avinash et al. Identification of potential DNA gyrase inhibitors: virtual screening, extra-precision docking and molecular dynamics simulation study. **Chemical Papers**, v. 77, n. 11, p. 6717-6727, 2023. doi.org/10.1007/s11696-023-02971-5

LLANA-RUIZ-CABELLO, Maria et al. Evaluation of the mutagenicity and genotoxic potential of carvacrol and thymol using the Ames Salmonella test and alkaline, Endo III-and FPG-modified comet assays with the human cell line Caco-2. **Food and chemical toxicology**, v. 72, p. 122-128, 2014. doi.org/10.1016/j.fct.2014.07.013

LOMBREA, A.; ANTAL, D. S.; ARDELEAN, F.; VLAIA, L. Phytochemistry and bioactivity of *Origanum vulgare* L. essential oil. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 24, p. 9653, 2020. doi.org/10.3390/ijms21249653

MĄCZKA, Wanda et al. Carvacrol-A natural phenolic compound with antimicrobial properties. **Antibiotics**, v. 12, n. 5, p. 824, 2023. doi.org/10.3390/antibiotics12050824

MARTÍNEZ, Andrés et al. Effect of essential oils on growth inhibition, biofilm formation and membrane integrity of Escherichia coli and Staphylococcus aureus. **Antibiotics**, v. 10, n. 12, p. 1474, 2021. doi.org/10.3390/antibiotics10121474

MASTRELLA, Carolina et al. In Vitro Study to Evaluate the Best Conditions Highlighting the Antimicrobial Activity of Carum carvi Essential Oil on Human Pathogen Isolates in Formulations Against the Spread of Antibiotic Resistance. **Pharmaceuticals**, [S.L.], v. 18, n. 3, p. 321, 25 fev. 2025. MDPI AG. http://dx.doi.org/10.3390/ph18030321.

MENG, Xuan-Yu et al. Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. **Current computer-aided drug design**, v. 7, n. 2, p. 146-157, 2011. doi.org/10.2174/157340911795677602

MORRIS, Garrett M. et al. AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. **Journal of computational chemistry**, v. 30, n. 16, p. 2785-2791, 2009. doi.org/10.1002/jcc.21256Identificador Digital de Objeto (DOI)

MURRAY, C. J. L. et al. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019. **The Lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629–655, 2022. doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0

NARENDRAKUMAR, Lekshmi et al. β-Lactam potentiators to re-sensitize resistant pathogens: Discovery, development, clinical use and the way forward. **Frontiers in Microbiology**, v. 13, p. 1092556, 2023. doi.org/10.3389/fmicb.2022.1092556

NAZZARO, Filomena et al. Effect of essential oils on pathogenic bacteria. **Pharmaceuticals**, v. 6, n. 12, p. 1451-1474, 2013. doi.org/10.3390/ph6121451

NIAZ, Taskeen; IMRAN, Muhammad; MACKIE, Alan. Improving carvacrol bioaccessibility using core–shell carrier-systems under simulated gastrointestinal digestion. **Food Chemistry**, v. 353, p. 129505, 2021. doi.org/10.1016/j.foodchem.2021.129505

NIAZADEH, M.; GOLI, H. R.; SHOKOOHIZADEH, L. Mechanisms of colistin resistance in *Klebsiella pneumoniae*. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 14, n. 1, p. 31–37, 2022.

NOSTRO, Antonia; PAPALIA, Teresa. Antimicrobial activity of carvacrol: current progress and future prospectives. **Recent patents on anti-infective drug discovery**, v. 7, n. 1, p. 28-35, 2012. doi.org/10.2174/157489112799829684

OLEG TROTT, A. J. O. Software News and Updates Gabedit — A Graphical User Interface

for Computational Chemistry Softwares. **Journal of computational chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455–461, 2010.

PAGADALA, Nataraj S.; SYED, Khajamohiddin; TUSZYNSKI, Jack. Software for molecular docking: a review. **Biophysical reviews**, v. 9, n. 2, p. 91-102, 2017. doi.org/10.1007/s12551-016-0247-1

PARDRIDGE, William M. CSF, blood-brain barrier, and brain drug delivery. **Expert opinion on drug delivery**, v. 13, n. 7, p. 963-975, 2016. doi.org/10.1517/17425247.2016.1171315

PETER, Sijongesonke; SOTONDOSHE, Namhla; ADERIBIGBE, Blessing A. Carvacrol and thymol hybrids: potential anticancer and antibacterial therapeutics. **Molecules**, v. 29, n. 10, p. 2277, 2024. doi.org/10.3390/molecules29102277

PICCIRILLO, E.; AMARAL, A. T. Virtual screening of bioactive compounds: Concepts and applications. **Química Nova**, v. 41, n. 6, p. 662–677, 2018. doi.org/10.21577/0100-4042.20170210

PINZI, Luca; RASTELLI, Giulio. Molecular docking: shifting paradigms in drug discovery. **International journal of molecular sciences**, v. 20, n. 18, p. 4331, 2019. doi.org/10.3390/ijms20184331

POLITO, G. et al. Essential oil from *Origanum vulgare* and antibacterial activity. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, p. 1424, 2022. doi.org/10.3390/microorganisms10071424

PONTES-QUERO, Gloria María et al. Oregano essential oil micro-and nanoencapsulation with bioactive properties for biotechnological and biomedical applications. **Frontiers in Bioengineering and Biotechnology**, v. 9, p. 703684, 2021. doi.org/10.3389/fbioe.2021.703684

SADGROVE, Nicholas J.; PADILLA-GONZÁLEZ, Guillermo F.; PHUMTHUM, Methee. Fundamental chemistry of essential oils and volatile organic compounds, methods of analysis and authentication. **Plants**, v. 11, n. 6, p. 789, 2022. doi.org/10.3390/plants11060789

SAKKAS, Hercules et al. Antibacterial efficacy of commercially available essential oils tested against drug-resistant gram-positive pathogens. **Applied Sciences**, v. 8, n. 11, p. 2201, 2018. doi.org/10.3390/app8112201

SARTORATTO, Adilson et al. Composition and antimicrobial activity of essential oils from aromatic plants used in Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 35, p. 275-280, 2004. doi.org/10.1590/S1517-83822004000300001

SETHUVEL, Dhiviya Prabaa Muthuirulandi et al. β-Lactam resistance in ESKAPE pathogens mediated through modifications in penicillin-binding proteins: an overview. **Infectious Diseases and Therapy**, v. 12, n. 3, p. 829-841, 2023. doi.org/10.1007/s40121-023-00771-8

SIDDIQUI, Zeba N. et al. Synthesis, characterization and antimicrobial evaluation of novel halopyrazole derivatives. **Journal of Saudi Chemical Society**, v. 17, n. 2, p. 237-243, 2013. doi.org/10.1016/j.jscs.2011.03.016

SUNTRES, Zacharias E.; COCCIMIGLIO, John; ALIPOUR, Misagh. The bioactivity and toxicological actions of carvacrol. **Critical reviews in food science and nutrition**, v. 55, n. 3, p. 304-318, 2015. doi.org/ 10.1080/10408398.2011.653458

THOMSEN, René; CHRISTENSEN, Mikael H. MolDock: a new technique for high-accuracy molecular docking. **Journal of medicinal chemistry**, v. 49, n. 11, p. 3315-3321, 2006. doi.org/10.1021/jm051197e

TROTT, Oleg; OLSON, Arthur J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **Journal of computational chemistry**, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010. doi: 10.1002/jcc.21334

VANEGAS, David et al. Validation of a method of broth microdilution for the determination of antibacterial activity of essential oils. **BMC Research Notes**, v. 14, n. 1, p. 439, 2021. doi.org/10.1186/s13104-021-05838-8

VASCONCELOS, N. G.; CRODA, J.; SIMIONATTO, S. Antibacterial mechanisms of natural compounds. **Microbial Pathogenesis**, v. 120, p. 198–203, 2018. 10.1016/j.micpath.2018.04.036

WEI, Dafu et al. Antimicrobial paper obtained by dip-coating with modified guanidine-based particle aqueous dispersion. **Cellulose**, v. 24, n. 9, p. 3901-3910, 2017. doi.org/10.1007/s10570-017-1386-7

WESTERMAIER, Yvonne; BARRIL, Xavier; SCAPOZZA, Leonardo. Virtual screening: an in silico tool for interlacing the chemical universe with the proteome. **Methods**, v. 71, p. 44-57, 2015. doi.org/10.1016/j.ymeth.2014.08.001

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antimicrobial resistance**. Geneva: WHO, 2023. Disponível em: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antimicrobial-resistance. Acesso em: 28 abr. 2026.

YU, Keyi et al. Global spread characteristics of CTX-M-type extended-spectrum β-lactamases: A genomic epidemiology analysis. **Drug Resistance Updates**, v. 73, p. 101036, 2024. doi.org/10.1016/j.drup.2023.101036

ZHUANG, Qian et al. Advances in the detection of β-lactamase: A review. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 251, p. 126159, 2023. 10.1016/j.ijbiomac.2023.126159

ANEXO A – Termo de Autorização Institucional

TERMO DE AUTORIZAÇÃO DA INSTITUIÇÃO

Eu, Alexandre José Morais dos Santos, coordenador dos Laboratórios do Centro Universitário de Patos – UNIFIP, por meio deste documento, autorizo o desenvolvimento, nesta instituição, da pesquisa intitulada: **"Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Origanum vulgare* frente a cepas de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*"**, de responsabilidade da aluna Laiza Andrade Soares Diniz, sob orientação do professor Me. Jonas Ferreira de Almeida, como requisito para a conclusão do curso de Bacharelado em Biomedicina. Declaro, ainda, que não recebi e não receberei qualquer tipo de pagamento por esta autorização, bem como os participantes da pesquisa também não receberão qualquer tipo de remuneração.

Patos-PB, 03 de fevereiro de 2026.

Alexandre José Morais dos Santos
Coordenador dos laboratórios do Centro Universitário de Patos – UNIFIP

ANEXO B: Instruções para Autores da Revista GESTÃO E SECRETARIADO

Diretrizes para Autores

Isenção de responsabilidade: Esta diretriz estabelece a isenção de responsabilidade da **GeSec** em relação ao conteúdo e pesquisas enviadas em artigos de autores individuais.

Isenção de responsabilidade de revisão de conteúdo: A **GeSec** não assume nenhuma responsabilidade pela exatidão, integridade ou veracidade do conteúdo apresentado nos artigos submetidos.

Isenção de responsabilidade sobre alterações de conteúdo: A **GeSec** não se responsabiliza por quaisquer alterações, edições ou modificações feitas no conteúdo do artigo, seja para adequação ao estilo editorial da revista ou para resolver questões gramaticais e de formatação. Eventuais ajustes serão baseados em critérios editoriais, visando melhorar a clareza e a coesão do texto, mantendo a integridade das ideias do autor.

Isenção de responsabilidade de implicações legais: **GeSec** não assume nenhuma responsabilidade por consequências legais resultantes do conteúdo do artigo, incluindo, mas não se limitando a violação de direitos autorais, difamação, plágio ou atos ilegais relacionados ao material enviado pelos autores. A responsabilidade legal pelo conteúdo apresentado é de inteira responsabilidade do autor.

Isenção de responsabilidade sobre avaliação e indexação: A **GeSec** não se responsabiliza por alterações em seus resultados de avaliação ou classificações, nem por possíveis alterações nas regras do banco de dados que levem à descontinuidade de determinados indexadores.

Isenção de responsabilidade de garantia de publicação: O envio de artigos não garante publicação na **GeSec**. A decisão final sobre a publicação será baseada na avaliação dos revisores e na aprovação do comitê editorial da Revista, conforme critérios de qualidade estabelecidos.

Políticas de reembolso de taxas de publicação: A **GeSec** não possui políticas de reembolso de taxas de publicação, portanto, uma vez paga a taxa de publicação, nenhum reembolso será possível em qualquer caso.

- Para baixar o Template para os autores

Ao submeter um artigo, o autor reconhece e concorda com os termos deste termo de responsabilidade. Em caso de dúvidas ou maiores informações, a equipe editorial da **GeSec** está à disposição para ajudar.

1. O artigo submetido a **GeSec** será avaliado, primordialmente, quanto a seu mérito científico.
2. Para redação e apresentação do texto é requerida a sua adequação às normas ABNT.

Outras informações importantes:

- Fonte do texto: Times New Roman, tamanho 12, em espaçamento 1,5 entre linhas e recuo de parágrafo 1,25;
- Itálico é utilizado para palavras em língua estrangeira e também nos títulos das tabelas e figuras.

3. O artigo deve possuir, no máximo, 20 páginas, incluindo: Título, Resumo, Palavras-chave nas três línguas: Português, Inglês e espanhol. Os demais itens do artigo: Introdução, Referencial teórico, Metodologia, Análise e discussão dos resultados, Considerações Finais e Referências, devem ser escritos na língua original de envio.

3.1 Título e sub-título: Devem figurar na página de abertura do artigo e se houver sub-título este deve aparecer separado por dois pontos (:).

- Caixa baixa, tamanho 14, negrito e centralizado. Primeiro em Português, depois de um espaço simples, em Inglês e o mesmo para em espanhol.

3.2 Resumo e Abstract: Não devem ultrapassar 250 palavras. Não é aceito Abstract feito em tradução de máquina (tipo Google). Tamanho da fonte: 12, formato da letra: Times New Roman e espaçamento 1,5.

3.3 Palavras-chave e Keywords: De 3 a 5 e devem vir separadas por ponto.

3.4 Notas de rodapé e nota de fim: O artigo não deve conter nota de rodapé e nota de fim.

3.5 Seções: Formatar parágrafo: Espaçamento – antes: 24 pt e depois: 18 pt. Não colocar ponto entre o número e o texto. Dividido em níveis, conforme a seguir:

• Nível 1 - Introdução, Referencial Teórico, Metodologia, Análise e Discussão dos Resultados, Considerações Finais e as Referências. **Caixa baixa, negrito, centralizado.**

• Nível 2 - Numerado, caixa baixa, negrito, justificado;

• Nível 3 - Numerado, caixa baixa, sem negrito e justificado;

• Nível 4 – Caixa baixa, com negrito, itálico e justificado;

4. Citações curtas: As citações curtas, com menos de 40 palavras, devem ser incorporadas ao parágrafo entre aspas duplas. Se, no texto citado, houver erro de ortografia, pontuação ou gramática, você pode inserir a expressão sic entre colchetes e em itálico imediatamente após o erro;

5. Citações longas: As citações longas, com mais de 40 palavras, devem ser digitadas num bloco independente, sem aspas. Fonte Times New Roman 12; recuo 1,25 cm, espaçamento simples, com 6 pontos antes e 12 pontos depois. Exemplo:

- Exemplo os teóricos críticos, às vezes, têm programa de trabalho político claro, focado

> nos interesses de grupos específicos identificáveis, tais como mulheres, trabalhadores, negros, mas normalmente endereçam assuntos gerais como de objetivos, valores, de formas de consciência e distorções comunicativas dentro das corporações (Alvesson & Deetz, 1998, p. 237).

6. Autor(es): Deverá conter no máximo **6 autores.** O nome do(s) autor(es) deve vir em arquivo separado, acompanhado de um breve currículo que o qualifique na área de conhecimento do artigo e o endereço eletrônico;

7. Autor(es): Os artigos submetidos devem ser assinados por Doutores, Mestres, Doutorandos, Mestrandos, Pós-graduados (Especialização/MBA), Pós-graduandos (Especialização/MBA), Graduados ou Graduandos e, nos quatro últimos casos, é imprescindível que, pelo menos um dos autores, tenha o título de Doutor.

8. O artigo deve ser inédito no Brasil ou em outro país, não sendo considerada quebra de ineditismo a inclusão de parte ou de versão preliminar do mesmo em anais de eventos científicos de qualquer natureza;

9. O Gestor Editorial pode sugerir alterações do artigo ao autor (ou autores) tanto no que se refere ao conteúdo da matéria como com relação à adequação do texto às normas de redação e apresentação;

10. O artigo deve ser apresentado sob forma correta em termos gramaticais. Os avaliadores não farão correções, entendendo que um artigo com problemas desta natureza não pode ser aprovado para publicação. Artigos submetidos fora dos padrões gramaticais corretos serão rejeitados automaticamente. É de responsabilidade dos autores garantir que a submissão esteja nos padrões da norma culta.

11. Para diferenciar um autor do outro e fornecer maior visibilidade à produção científica publicada na GeSec, o autor (os autores) deve(m) inserir nos metadados do artigo seu (s) identificador (es) digital (is) ORCID, bem como o link para o Currículo Lattes. Para mais informações sobre ORCID, acesse (m) o site: https://orcid.org/

12. O artigo deve ser enviado através do site da revista: www.revistagesec.org.br, após o cadastramento do autor;

13. Referências: Alinhamento justificado, na segunda linha da referência em diante, faz-se o recuo de 0,75. Espaçamento depois de 12 pontos e espaçamento entre linhas simples.