

UNIVERSIDADE PARANAENSE – UNIPAR
COORDENAÇÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS
NA ATENÇÃO BÁSICA

KARINA SAKUMOTO

**EFICÁCIA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cymbopogon winterianus* FRENTE A
Staphylococcus spp PORTADORES DO GENE *mecA* RESISTENTES A
ANTIBIÓTICOS EM INSTRUMENTAIS ORTOPÉDICOS E AMOSTRAS
AMBIENTAIS**

Umuarama
2025

KARINA SAKUMOTO

**EFICÁCIA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cymbopogon winterianus* FRENTE A
Staphylococcus spp PORTADORES DO GENE *mecA* RESISTENTES A
ANTIBIÓTICOS EM INSTRUMENTAIS ORTOPÉDICOS E AMOSTRAS
AMBIENTAIS**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação Plantas Mediciniais e Fitoterápicos na Atenção Básica da Universidade Paranaense como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Plantas Mediciniais e Fitoterápicos na Atenção Básica com ênfase na área de planejamento, produção e processamento de Plantas Mediciniais e Fitoterápicos.

Orientação: Dra. Daniela Dib Gonçalves

Umuarama
2025

Ficha Catalográfica

S158e Sakumoto, Karina.

Eficácia do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* frente a *Staphylococcus* spp portadores do Gene mecA resistentes a antibióticos em instrumentais ortopédicos e amostras ambientais / Karina Sakumoto. – Umuarama: Universidade Paranaense – UNIPAR, 2025.

26 f.

Orientadora: Dr^a. Daniela Dib Gonçalves.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Paranaense – UNIPAR.

1. Gene mecA. 2. Infecção ortopédica. 3. Óleo essencial de citronela. 4. Resistência antimicrobiana. 5. *Staphylococcus* spp.
I. Universidade Paranaense – UNIPAR. II. Título.

(21.ed.) CDD: 615.321

Bibliotecária Responsável Regiane Luiza Campaneli CRB 9/2194

O presente trabalho foi realizado no Laboratório de Medicina Veterinária Preventiva e Saúde Pública do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica da Universidade Paranaense e na *Unidade de Umuarama da Universidade Paranaense* como requisito para a obtenção do título de Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica – Área de Concentração em Sistemas Produtivos e de Utilização de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, sob orientação da Dra. Daniela Dib Gonçalves.

**EFICÁCIA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cymbopogon winterianus* FRENTE A
Staphylococcus spp PORTADORES DO GENE *mecA* RESISTENTES A
ANTIBIÓTICOS EM INSTRUMENTAIS ORTOPÉDICOS E AMOSTRAS
AMBIENTAIS**

Os recursos financeiros para o desenvolvimento do projeto foram obtidos junto às agências e órgãos de fomento à pesquisa abaixo relacionadas:

- 1 CAPES: Conselho de Aperfeiçoamento de Pessoal de Ensino Superior
- 2 CNPq: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
- 3 COPG: Coordenadoria da Pós-Graduação

KARINA SAKUMOTO

**EFICÁCIA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Cymbopogon winterianus* FRENTE A
Staphylococcus spp PORTADORES DO GENE *mecA* RESISTENTES A
ANTIBIÓTICOS EM INSTRUMENTAIS ORTOPÉDICOS E AMOSTRAS
AMBIENTAIS**

Trabalho de conclusão do Programa de Pós-Graduação em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica aprovado como requisito para obtenção do título de Mestre em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica pela Universidade Paranaense – UNIPAR, pela seguinte banca examinadora:

Dra. Daniela Dib Gonçalves
Universidade Paranaense – UNIPAR

Dra. Ezilda Jacomassi
Universidade Paranaense – UNIPAR

Dra. Lisiane de Almeida Martins
Faculdade de Ensino Superior Santa Bárbara - FAESB

Umuarama, 27 de fevereiro de 2025.

AGRADECIMENTOS

Gostaria de expressar minha profunda gratidão à minha família e aos meus amigos, cujo apoio incondicional foi fundamental durante toda a minha jornada no mestrado. Cada palavra de incentivo, cada gesto de carinho e cada momento de paciência contribuíram para que eu superasse os desafios e seguisse em frente, mesmo nos momentos de dificuldades. Agradeço por sempre acreditarem em mim e estarem ao meu lado, oferecendo força e motivação quando mais precisei. Esse sucesso é, sem dúvida, fruto de todos que me acompanharam de perto e me deram o suporte necessário para alcançar esse objetivo. Obrigada por tudo!

*Mudam-se os tempos, mudam-se as vontades,
Muda-se o ser, muda-se a confiança;
Todo o mundo é composto de mudança,
Tomando sempre novas qualidades.*

Luís de Camões

SAKUMOTO, Karina. **Eficácia do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* frente a *Staphylococcus* spp portadores do gene *mecA* resistentes a antibióticos em instrumentais ortopédicos e amostras ambientais.** Orientador: Daniela Dib Gonçalves. 2025. 59 f. Dissertação (Mestrado em Plantas Medicinais e Fitoterápicos na Atenção Básica) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2025.

RESUMO

A infecções bacterianas ortopédicas representam um desafio para o Sistema Único de Saúde no Brasil, pois podem resultar em aumento dos custos, prolongamento do tempo de internação e graves sequelas como amputações e deformidades musculoesqueléticas. Com o aumento da resistência antimicrobiana devido principalmente ao uso inadequado e excessivo de antibióticos, contribuiu para o surgimento de cepas altamente resistentes que podem comprometer a eficácia dos tratamentos, aumentando os riscos de infecções graves, de difícil controle podendo levar o paciente a óbito. O objetivo do estudo foi identificar a presença de *Staphylococcus* spp em amostras ambientais e instrumentais médicos, caracterizar seu perfil de resistência antimicrobiana e avaliar a eficácia do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* frente aos isolados resistentes, então foram coletadas 56 amostras ambientais e instrumentais ortopédicos na sede do Consórcio Intermunicipal de Saúde Amerios (CISA), de uma cidade localizada na região noroeste do Estado do Paraná, Brasil. As amostras foram obtidas em dezembro de 2023, utilizando swabs estéreis aplicados com movimentos rotatórios sobre superfícies frequentemente manipuladas pela equipe de Ortopedia e Traumatologia, incluindo instrumentais como tesouras cirúrgicas, bisturis e computadores. As amostras foram cultivadas em caldo Brain Heart Infusion (BHI) e semeadas em ágar Mannitol Salt para isolamento de *Staphylococcus* spp, sendo incubadas a 37°C por 24 a 48 horas. Os isolados foram submetidos a análises microscópicas, macroscópicas e testes bioquímicos (catalase e coagulase) para diferenciação entre estafilococos coagulase-positivos (CoPS) e coagulase-negativos (CoNS). A identificação molecular de *Staphylococcus aureus* e a detecção do gene *mecA*, foram realizadas pela reação em cadeia pela polimerase, utilizando primers específicos e a visualização dos produtos em gel de agarose corado com GelRed. O perfil de resistência bacteriana foi determinado por meio de testes de disco-difusão, Os isolados foram testados contra cefazolina, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, ciprofloxacino, clindamicina e oxacilina, permitindo identificar padrões de resistência antimicrobiana. O óleo essencial de *C. winterianus* foi extraído das folhas por hidrodestilação em um aparelho Clevenger modificado. A atividade antimicrobiana foi avaliada por microdiluição em caldo para determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) e da Concentração Bactericida Mínima (CBM) frente a

Staphylococcus spp portadores do gene *mecA*. A CIM foi definida como a menor concentração capaz de inibir o crescimento bacteriano, enquanto a CBM foi determinada pela ausência de crescimento em subculturas em ágar Muller Hinton após 24 horas de incubação. Metade dos isolados (50%, 28/56) foram identificados como *Staphylococcus* spp. Dentre estes, 46,4% (13/28) eram *Staphylococcus* coagulase negativa, enquanto 53,6% (15/28) identificados como *Staphylococcus* coagulase positiva. Utilizando o teste de disco difusão, foi observado que a Clindamicina apresentou maior resistência entre os isolados (82,1%, 23/28), seguido pela Oxacilina (78,6%, 22/28) e Ceftazidima (64,3%, 18/28). Dos 28 isolados analisados, 46,4% (13/28) foram identificados como multidrogas resistentes. O gene *mecA* foi detectado em 25% (7/28) dos isolados de *Staphylococcus* spp. O óleo essencial de *C. winterianus* é promissor pois demonstrou atividade antimicrobiana inibindo o crescimento bacteriano a partir da concentração de 1,25 mg/mL em 83,3% (5/6) das amostras avaliadas, sugerindo um potencial uso terapêutico contra cepas multirresistentes (gene *mecA*). Os resultados deste estudo mostram presença de *Staphylococcus* spp em instrumentais ortopédicos, com elevada taxa de resistência antimicrobiana (gene *mecA*). Esses dados reforçam a necessidade de estratégias mais eficazes de controle e prevenção de infecções em ambientes hospitalares, principalmente no setor de ortopedia, onde infecções associadas a dispositivos e procedimentos cirúrgicos podem comprometer a saúde dos pacientes. A resistência elevada a antibióticos do uso cotidiano, como clindamicina, oxacilina e ceftazidima, demonstram a importância de monitoramento contínuo e uso racional de antimicrobianos para evitar o aumento da resistência bacteriana no local do estudo. Além disso, o potencial antimicrobiano do óleo essencial de citronela é uma alternativa promissora para complementar as práticas de controle de infecções, destacando-se como uma abordagem sustentável e inovadora que pode beneficiar tanto a saúde pública quanto os protocolos do setor ortopédico.

Palavras-chave: Gene *mecA*. Infecção ortopédica. Óleo essencial de citronela. Resistência antimicrobiana. *Staphylococcus* spp

SAKUMOTO, Karina. **Effectiveness of *Cymbopogon winterianus* essential oil against *Staphylococcus* spp. carrying the *mecA* gene resistant to antibiotics in orthopedic instruments and environmental samples.** Advisor: Daniela Dib Gonçalves. 2025. 59 p. Dissertation (Master's degree in Medicinal Plants and Phytotherapeutics in Basic Attention) - Universidade Paranaense, Umuarama, 2025.

ABSTRACT

Orthopedic bacterial infections pose a challenge for the Unified Health System in Brazil, as they can lead to increased costs, prolonged hospitalization times, and severe sequelae such as amputations and musculoskeletal deformities. With the increase in antimicrobial resistance, mainly due to the inappropriate and excessive use of antibiotics, it has contributed to the emergence of highly resistant strains that can compromise the effectiveness of treatments, increasing the risks of serious infections that are difficult to control, potentially leading to patient death. The aim of this study was to identify the presence of *Staphylococcus* spp. in environmental samples and medical instruments, characterize their antimicrobial resistance profile, and evaluate the effectiveness of *Cymbopogon winterianus* essential oil against resistant isolates. Fifty-six environmental and orthopedic instrument samples were collected at the Amerios Intermunicipal Health Consortium (CISA), in a city located in the northwest region of Paraná State, Brazil. The samples were obtained in December 2023 using sterile swabs applied with rotary movements on surfaces frequently handled by the Orthopedics and Traumatology team, including instruments such as surgical scissors, scalpels, and computers. The samples were cultured in Brain Heart Infusion (BHI) broth and seeded on Mannitol Salt agar to isolate *Staphylococcus* spp, being incubated at 37°C for 24 to 48 hours. The isolates underwent microscopic, macroscopic, and biochemical tests (catalase and coagulase) to differentiate between coagulase-positive (CoPS) and coagulase-negative (CoNS) staphylococci. Molecular identification of *Staphylococcus aureus* and detection of the *mecA* gene were performed by polymerase chain reaction (PCR), using specific primers and visualization of the products in an agarose gel stained with GelRed. The bacterial resistance profile was determined by disk-diffusion tests. The isolates were tested against cefazolin, cefoxitin, ceftazidime, ceftriaxone, ciprofloxacin, clindamycin, and oxacillin, allowing the identification of antimicrobial resistance patterns. The essential oil of *C. winterianus* was extracted from the leaves by hydrodistillation in a modified Clevenger apparatus. Antimicrobial activity was evaluated by broth microdilution to determine the Minimum Inhibitory Concentration (MIC) and Minimum Bactericidal Concentration (MBC) against *Staphylococcus* spp. carrying the *mecA* gene. The MIC was defined as the lowest concentration capable of inhibiting bacterial growth, while the MBC was determined by the absence of growth in subcultures on Muller Hinton agar after 24

hours of incubation. Half of the isolates (50%, 28/56) were identified as *Staphylococcus* spp. Among these, 46.4% (13/28) were coagulase-negative *Staphylococcus*, while 53.6% (15/28) were coagulase-positive *Staphylococcus*. Using the disk diffusion test, it was observed that the antibiotic clindamycin showed the highest resistance among the isolates (82.1%, 23/28), followed by oxacillin (78.6%, 22/28) and ceftazidime (64.3%, 18/28). Of the 28 isolates analyzed, 46.4% (13/28) were identified as multidrug-resistant. The *mecA* gene was detected in 25% (7/28) of the *Staphylococcus* spp isolates. The citronella essential oil showed promising results, as it demonstrated antimicrobial activity inhibiting bacterial growth at a concentration of 1.25 mg/mL in 83.3% (5/6) of the samples evaluated, suggesting a potential therapeutic use against multidrug-resistant strains (*mecA* gene). The results of this study show the presence of *Staphylococcus* spp in orthopedic instruments, with a high rate of antimicrobial resistance (*mecA* gene). These data reinforce the need for more effective strategies for infection control and prevention in hospital settings, especially in the orthopedic sector, where infections associated with devices and surgical procedures can compromise patient health. The high resistance to commonly used antibiotics, such as clindamycin, oxacillin, and ceftazidime, highlights the importance of continuous monitoring and rational use of antimicrobials to prevent the increase of bacterial resistance at the study site. Furthermore, the antimicrobial potential of citronella essential oil is a promising alternative to complement infection control practices, standing out as a sustainable and innovative approach that could benefit both public health and orthopedic sector protocols.

Keywords: Antimicrobial resistance. Citronella essential oil. *mecA* gene. Orthopedic infection. *Staphylococcus* spp

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Eficácia do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* frente a *Staphylococcus* spp portadores do gene *mecA* resistentes a antibióticos em instrumentais ortopédicos e amostras ambientais

Figura 1 – Porcentagem das amostras resistentes para cada antibiótico, amostras ambientais coletadas nas dependências do Consórcio Intermunicipal de Saúde de uma cidade da região noroeste do Estado do Paraná, Brasil, 2023.....38

Figura 2 – Perfil de resistência bacteriana frente aos antibióticos testados nos isolados proveniente das amostras ambientais das dependências do Consórcio Intermunicipal de Saúde de uma cidade da região noroeste do Estado do Paraná, Brasil, 2023.....41

Figura 3 – Ensaio de PCR para o gene *mecA* em isolados *Staphylococcus* spp de amostras ambientais do Consórcio Intermunicipal de Saúde de uma cidade da região noroeste do Estado do Paraná, Brasil, 2023.....42

Figura 4 – Número de isolados de *Staphylococcus* spp portadores do gene *mecA* inibidos pelo óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* (mg/mL).....44

LISTA DE TABELAS

Revisão Bibliográfica

Tabela 1 – Antibióticos utilizados no tratamento das infecções osteoarticulares.....19

Tabela 2 – Principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos.....20

Eficácia do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* frente a *Staphylococcus* spp portadores do gene *mecA* resistentes a antibióticos em instrumentais ortopédicos e amostras ambientais

Tabela 1 – Perfil dos isolados ambientais coletados nas dependências do Consórcio Intermunicipal de Saúde de uma cidade da região noroeste do Estado do Paraná, Brasil, 2023.....37

Tabela 2 – Perfil de resistência bacteriana de *Staphylococcus* spp e presença do gene *mecA* de isolados ambientais coletados nas dependências do Consórcio intermunicipal de Saúde de uma cidade da região noroeste do Estado do Paraná, Brasil, 2023.....39

Tabela 3 – Frequência de isolados de *Staphylococcus* spp portadores do gene *mecA* inibidos pelo óleo essencial da citronela (*Cymbopogon winterianus*).....43

SUMÁRIO

	CAPÍTULO 1 – REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	13
1.1	Introdução	15
1.2	Revisão da Literatura	17
	1.2.1 Políticas Públicas.....	22
	1.2.2 Planta Medicinal – <i>Cymbopogon winterianus</i> e seu óleo essencial.....	22
1.3	Referências	24
1.4	Objetivo	27
	CAPÍTULO 2 – ARTIGO	28
2.1	ARTIGO – Eficácia do óleo essencial de <i>Cymbopogon winterianus</i> frente ao <i>Staphylococcus</i> spp portadores do gene <i>mecA</i> resistentes a antibióticos em instrumentais ortopédicos e amostras ambientais.	
	Ortopédicos.....	30
	RESUMO.....	30
	ABSTRACT.....	31
	Introdução	32
	Material e Métodos	33
	Resultados	37
	Discussão	44
	Referências	47
3	CONCLUSÃO	52
4	ANEXOS	53
	ANEXO 1 - Normas de publicação da Revista Contexto & Saúde.....	54

CAPÍTULO 1

REVISÃO DA LITERATURA

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

1

2

O capítulo 1 foi editado de acordo com as normas da Associação Brasileira de Normas

3

Técnicas - ABNT.

4

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

5

1.1 Introdução

6

7 As infecções ortopédicas, principalmente após procedimentos e cirurgias, representam
8 um grande desafio na prática médica, pois podem levar a complicações graves, aumento da
9 morbidade e elevados custos hospitalares, sendo influenciadas por fatores como a duração da
10 cirurgia, presença de implantes e tempo prolongado de internação. Além disso, essas infecções
11 são frequentemente causadas por microrganismos resistentes aos antimicrobianos
12 convencionais, tornando o tratamento mais complexo (Ribeiro *et al.*, 2022; Silva *et al.*, 2023).

13 A complexidade do tratamento das infecções ortopédicas, especialmente aquelas
14 causadas por microrganismos resistentes a antimicrobianos, ressalta a importância de
15 desenvolver novas estratégias terapêuticas que possam melhorar os resultados clínicos e reduzir
16 as complicações associadas (Fernandes *et al.*, 2024).

17 O gênero *Staphylococcus* spp é um dos principais responsáveis por infecções
18 bacterianas associadas a dispositivos médicos, incluindo próteses e fixadores ortopédicos, e de
19 acordo com Santos et al. (2021), *Staphylococcus aureus* se destaca como um dos patógenos
20 mais preocupantes no contexto das infecções hospitalares, apresentando resistência crescente a
21 antibióticos, especialmente à meticilina (MRSA).

22 A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNPMF), instituída pelo
23 Decreto nº 5.813/2006, tem como objetivo garantir o acesso seguro e o uso racional de
24 fitoterápicos, estimulando o desenvolvimento sustentável da biodiversidade nacional e
25 fortalecendo a cadeia produtiva., além disso, a Política Nacional de Práticas Integrativas e
26 Complementares no SUS (PNPIC) integra a fitoterapia como uma abordagem terapêutica
27 complementar na atenção básica, ampliando o suporte à população por meio da medicina
28 natural e de baixo custo (Brasil, 2006).

29 O Comitê Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (CNPMF) foi instituído pelo
30 Decreto nº 12.026, de 21 de maio de 2024, com a finalidade de monitorar e avaliar a
31 implementação da Política e do Programa Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos no
32 Sistema Único de Saúde (SUS). Essa iniciativa reforça a importância do controle e da ampliação
33 do acesso a fitoterápicos, além de incentivar pesquisas sobre a eficácia e segurança dessas
34 terapias no Brasil. Paralelamente, a Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de
35 2008, complementa a PNPMF ao estabelecer diretrizes para a inclusão de fitoterápicos no SUS,
36 o fortalecimento da cadeia produtiva e o estímulo à validação científica das plantas medicinais.

37 Além disso, essa política reconhece e valoriza práticas populares e tradicionais, promovendo
38 um modelo terapêutico mais acessível e sustentável dentro da saúde pública brasileira (Brasil,
39 2008; Brasil, 2024).

40 Diversos países também têm investido na regulamentação do uso de fitoterápicos nos
41 sistemas de saúde, como a Alemanha, onde sua prescrição é amplamente aceita na medicina
42 convencional, e a China, que incorpora a medicina tradicional em seus serviços públicos de
43 saúde e essas políticas reforçam a importância da padronização, da segurança e da eficácia dos
44 fitoterápicos para o tratamento de diversas doenças, incluindo infecções bacterianas resistentes
45 (Heinrich *et al.*, 2022).

46 Entre as espécies vegetais com potencial antimicrobiano, o *Cymbopogon winterianus*,
47 conhecida como citronela, destaca-se por sua atividade contra patógenos resistentes, devido à
48 presença de compostos bioativos como geraniol e citronelal presentes em seu óleo essencial,
49 que desestabilizam membranas celulares bacterianas, inibem o crescimento microbiano e
50 promovem a morte celular, tornando-a uma alternativa sustentável no combate à resistência
51 antimicrobiana (Cruz *et al.*, 2024). Esses dados ressaltam a importância da pesquisa ao
52 evidenciar o potencial da citronela como uma alternativa sustentável no combate à resistência
53 antimicrobiana, incentivando o desenvolvimento de novas abordagens terapêuticas e ampliando
54 as possibilidades de sucesso no tratamento de infecções causadas por patógenos resistentes.

55

56 1.2 Revisão da Literatura

57 A microbiologia médica investiga a relação entre os seres humanos e os
58 microrganismos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, e esse campo começou a se
59 consolidar em 1774, quando Otto Müller organizou as bactérias em gêneros e espécies e
60 posteriormente, em 1840, Friedrich Henle propôs os critérios que estabeleceram a teoria dos
61 germes como causadores de doenças humanas (Murray, 2020).

62 A coloração de Gram, introduzida no século XIX, é amplamente utilizada para
63 classificar microrganismos em Gram-positivos, com paredes celulares espessas de
64 peptideoglicano, e Gram-negativos, que apresentam membrana externa adicional. Métodos
65 moleculares, como a PCR, permitem maior rapidez e precisão na identificação, especialmente
66 em casos clínicos críticos (Ferreira *et al.*, 2021).

67 As Infecções Relacionadas à Assistência à Saúde (IRAS) representam um dos maiores
68 desafios globais de saúde pública, sendo associadas a elevadas taxas de morbidade e
69 mortalidade, agravadas pela disseminação de microrganismos multirresistentes. Segundo a
70 Organização Mundial da Saúde, cerca de 70% dessas infecções podem ser prevenidas com a
71 adoção de medidas rigorosas de controle e higiene, destacando a importância de práticas
72 consistentes para minimizar os riscos (World Health Organization, 2022).

73 No Brasil, a Agência Nacional de Vigilância Sanitária destaca que aproximadamente
74 87% das infecções hospitalares estão relacionadas a bactérias. Adicionalmente, o *European*
75 *Center for Disease Prevention and Control* afirma que até 30% das infecções hospitalares
76 podem ser evitadas com programas rigorosos de higiene e controle, evidenciando a necessidade
77 de investimento em infraestrutura e educação de profissionais (ANVISA, 2014; ECDC, 2017).

78 Segundo Silva *et al.* (2020), a resistência antimicrobiana é amplamente reconhecida
79 como uma das principais ameaças à saúde pública global pela Organização Mundial da Saúde.
80 Esse problema é agravado pelo uso indiscriminado de antibióticos, tanto no campo da medicina
81 quanto na agropecuária, o que afeta negativamente a microbiota ambiental e favorece a
82 disseminação de patógenos resistentes.

83 Segundo Ribeiro *et al.* (2013), infecções em cirurgias ortopédicas, que acometem até
84 17,2% dos pacientes, são agravadas por fatores como tempo cirúrgico prolongado, uso de
85 implantes e colonização por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA),
86 demandando antibioticoterapia prolongada ou programação de múltiplas cirurgias.

87 A osteomielite é uma infecção óssea grave que requer diagnóstico precoce e tratamento
88 adequado para prevenir complicações e a confirmação é por meio da identificação
89 microbiológica do patógeno diretamente no tecido ósseo, geralmente obtida por biópsia. Para
90 aumentar a eficácia do diagnóstico, recomenda-se a coleta de múltiplas amostras e a suspensão
91 temporária da antibioticoterapia antes do procedimento, garantindo maior precisão na cultura
92 microbiológica e direcionamento adequado da terapia antimicrobiana (Silva *et al.*, 2020;
93 Mesquita *et al.*, 2024).

94 Segundo Villani *et al.* (2022), a osteomielite, classificada como hematogênica ou por
95 contiguidade e com evolução aguda ou crônica, requer abordagem multidisciplinar,
96 combinando intervenção cirúrgica, antibioticoterapia direcionada e estratégias preventivas para
97 reduzir complicações em procedimentos ortopédicos.

98 As cepas resistentes de *S. aureus*, incluindo as meticilina-resistentes, representam
99 desafios em ambientes hospitalares e na comunidade. Pacientes infectados, especialmente
100 imunocomprometidos, crianças, idosos e gestantes, apresentam maior risco de mortalidade. Em
101 ortopedia, as infecções em cirurgias limpas, muitas vezes envolvendo implantes, demandam
102 monitoramento e prevenção rigorosos (Pinheiro, 2014; ANVISA, 2021).

103 Segundo Villani *et al.* (2022), as infecções associadas a implantes ortopédicos
104 apresentam alta morbidade e mortalidade. Essas condições requerem abordagens
105 antimicrobianas que considerem fatores como penetração do fármaco no tecido ósseo, atividade
106 antibiofilme e segurança em tratamentos prolongados.

107 O sucesso no tratamento da osteomielite depende principalmente do diagnóstico precoce
108 e de uma abordagem terapêutica eficaz, combinando intervenção cirúrgica para remoção de
109 tecido infectado e antibioticoterapia direcionada, o que reduz complicações e preserva a
110 integridade óssea (Campbell, 2007).

111

112

113

114

115

116 A seguir, apresentado a tabela dos antibióticos utilizados no tratamento das infecções
117 osteoarticulares:

118

119 **Tabela 1.** Antibióticos utilizados no tratamento das infecções osteoarticulares.

Fármaco	Dose	Administração
Oxacilina	100-200 mg /kg/dia	6/6hs IV ou VO
Ceftriaxona	25-100 mg/kg/dia	6/6hs IV
Cefazolina	20 mg/kg/dia	8/8hs IV, IM ou VO
Ciprofloxacino	200-400 mg/kg/dia	12/12hs IV ou VO
Ceftazidima	150 mg/kg/dia	8/8hs IV
Clindamicina	20-40 mg/kg/dia	6/6hs IV, IM ou VO
Vancomicina	40 mg/kg/dia	6/6hs ou 8/8hs IV

120 Legenda: IV= Intravenosa, IM= Intramuscular, e VO= Via-oral.

121 Fonte: Hebert, 2009.

122 A ortopedia tem evoluído com o desenvolvimento de materiais biocompatíveis, técnicas
123 minimamente invasivas como a artroscopia, aprimoramento das artroplastias, avanços em
124 transplantes ósseos, terapias com células-tronco e o uso de realidade virtual, promovendo
125 intervenções mais eficazes e melhor recuperação dos pacientes (Silva *et al.*, 2020).

126 A osteomielite causada por *S. aureus* é uma infecção grave e de difícil tratamento,
127 devido à sua elevada capacidade de persistência no tecido ósseo e a falha no tratamento ocorre
128 frequentemente porque esta bactéria desenvolve mecanismos para escapar da resposta imune
129 do hospedeiro e formar biofilmes protetores, que dificultam a penetração dos antibióticos e
130 favorecem a recorrência da infecção (Muthukrishnan *et al.*, 2019).

131 O gênero *Staphylococcus* compreende aproximadamente 65 espécies e subespécies de
132 bactérias Gram-positivas, amplamente distribuídas no ambiente e na microbiota humana e esses
133 microrganismos são cocos imóveis, anaeróbios facultativos e catalase-positivos, adaptando-se

134 facilmente a diferentes condições ambientais, como pele, mucosas, solo e água (Becker et al.,
135 2020).

136 Segundo Foster (2019), *S. aureus* apresenta diversos fatores de virulência que
137 contribuem para sua patogenicidade e a suas proteínas de superfícies, como adesinas, facilitam
138 a aderência ao tecido hospedeiro, enquanto as exoproteínas, como a alfa-hemolisina, promovem
139 a destruição celular ao formar poros na membrana plasmática. Além disso, sua capacidade de
140 formar biofilmes e produzir toxinas aumenta a resistência a antibióticos e dificulta a eliminação
141 completa da infecção.

142 A resistência antimicrobiana em *S. aureus* representa um desafio com o surgimento de
143 cepas resistentes, como o MRSA, que demonstram resistência a diversos antibióticos, incluindo
144 beta-lactâmicos e isto compromete a eficácia do tratamento, prolonga o tempo de internação e
145 aumenta a morbimortalidade associada a essas infecções (Turner *et al.*, 2022).

146 **Tabela 2.** Principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos

Ação	Mecanismo de resistência bacteriana aos antibióticos	Fonte
Síntese de proteína	Enzimas beta lactamases inativam fármacos, tornando o incapaz de interagir com seu receptor alvo que são proteínas Penicillin Binding Protein (PBPs) que constituem a parede celular.	Oliveira, 2014
Diminuição da absorção de moléculas exógenas	Alvos bacterianos são intracelulares ou localizados na membrana citoplasmática para tanto o fármaco necessita adentrar estas barreiras biológicas para que exerçam sua atividade, sobretudo as com caráter hidrofílico que utilizam porinas como as tetraciclinas e algumas fluoroquinolonas limitando o afluxo destas substâncias do meio externo	Oliveira, 2014
Bombas de efluxo	Ejeção de variadas substâncias para o meio extracelular, assegurando-se desta maneira que não haja comprometimento do seu material genético.	Lopes, 2009
Alteração na conformação do local de ação	O antibiótico precisa se ligar a um determinado ponto ou sítio da bactéria para interferir em seu metabolismo. A alteração na conformação do local de ação dos medicamentos impede com que o antibiótico exerça interação no seu sítio de ligação ou mesmo provocando redução da afinidade do mesmo pelo fármaco	Lin <i>et al.</i> , 2015

Aquisição de material genético	Por meio de transferências como a conjugação que envolve o contato entre células bacterianas ou por intermédio de elementos genéticos móveis como os plasmídeos e transposons que desempenham um papel crucial no desenvolvimento e disseminação da resistência antimicrobiana entre organismos clinicamente relevantes nos hospitais.	Lin <i>et al.</i> , 2015
--------------------------------	--	--------------------------

147 Fonte: adaptado de Silva e Aquino (2018).

148 A tabela 2 mostra os principais mecanismos de resistência bacteriana aos antibióticos:

149 A resistência bacteriana aos antibióticos ocorre principalmente por mutações que
 150 alteram a ação dos fármacos, resultando na produção de enzimas inativadoras, modificações
 151 estruturais nos alvos antimicrobianos, desenvolvimento de barreiras que impedem a entrada dos
 152 antibióticos na célula ou ativação de bombas de efluxo. Esses mecanismos comprometem a
 153 eficácia de diversas classes de antibióticos, incluindo fluoroquinolonas, β -lactâmicos,
 154 carbapenêmicos e polimixinas, tornando o controle de infecções hospitalares mais desafiador e
 155 limitando as opções terapêuticas disponíveis (Ramirez; Tolmasky, 2010).

156 A resistência à metilina em *Staphylococcus aureus* ocorre devido à presença do gene
 157 *mecA*, que codifica a proteína de ligação à penicilina PBP2a, reduzindo a afinidade pelos
 158 antibióticos β -lactâmicos e tornando-os ineficazes no tratamento de infecções causadas por
 159 essas cepas, sendo um desafio crescente na comunidade e em ambientes hospitalares, pois o
 160 MRSA está associado a uma parcela significativa das infecções ósseas e articulares,
 161 aumentando o tempo de internação e os custos hospitalares (Turner *et al.*, 2019).

162 A clindamicina tem apresentado um aumento significativo na resistência
 163 antimicrobiana, especialmente contra *S. aureus*, principal agente etiológico das infecções
 164 ortopédicas e estudos recentes, como o de Santos et al. (2021), indicam que a taxa de resistência
 165 à clindamicina em isolados clínicos de *S. aureus* em infecções ortopédicas alcançou 30,6%,

166 Segundo Widmer (2001), a adoção de medidas como fluxo laminar em salas cirúrgicas,
 167 antibioticoprofilaxia adequada, menor tempo operatório e a incorporação de cimento acrílico
 168 impregnado com antibióticos são estratégias eficazes para a redução das taxas de infecção em
 169 procedimentos ortopédicos.

170 Silveira *et al.* (2020), destacam que as mãos dos profissionais de saúde e os
 171 equipamentos médicos compartilhados podem atuar como vetores de bactérias patogênicas em
 172 hospitais, tornando essencial a adesão rigorosa a protocolos de assepsia e esterilização para
 173 reduzir a contaminação cruzada e prevenir infecções hospitalares.

174 **1.2.1 Políticas Públicas**

175 No Brasil, a Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos, estabelecida pelo
176 Decreto nº 5.813 de 22 de junho de 2006, tem como objetivo promover o uso seguro e eficaz
177 de plantas medicinais no Sistema Único de Saúde (SUS), incentivando a pesquisa e o
178 desenvolvimento de fitoterápicos como por exemplo, alternativas aos antimicrobianos
179 convencionais (Brasil, 2006).

180 Segundo a A PNPMF, a Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008,
181 reforça essas diretrizes ao integrar diferentes ministérios, incluindo Saúde, Agricultura e Meio
182 Ambiente, além de incentivar a inclusão de fitoterápicos no Sistema Único de Saúde (SUS) e
183 estimular a participação da agricultura familiar na produção desses insumos (Brasil, 2008).

184 A PNPMF estabelece diretrizes para garantir o acesso seguro e o uso racional de plantas
185 medicinais e fitoterápicos no Brasil, promovendo o uso sustentável da biodiversidade, o
186 fortalecimento da cadeia produtiva e a integração desses recursos no SUS e esta política busca
187 não apenas ampliar o acesso da população a tratamentos alternativos, mas sim estimular a
188 produção científica e o desenvolvimento de novos compostos ativos derivados de plantas com
189 potencial antimicrobiano (Brasil, 2006).

190 Em 2023, a RedesFito realizou o webinar "Política Nacional de Plantas Medicinais e
191 Fitoterápicos Revisitada", com o objetivo de avaliar os avanços e desafios na implementação
192 da PNPMF e o evento demonstrou a necessidade de atualização das políticas públicas para
193 fortalecer a inserção de fitoterápicos no SUS e incentivar pesquisas que comprovem a eficácia
194 e segurança dessas terapias (RedesFito, 2023).

195 Apesar dos avanços na regulamentação, a implementação da PNPMF ainda enfrenta
196 desafios, como a capacitação de profissionais de saúde e a necessidade de maior integração
197 entre os setores responsáveis e a ampliação do acesso à fitoterapia no SUS depende da
198 superação de barreiras institucionais e do fortalecimento de pesquisas científicas que
199 comprovem a eficácia e segurança desses produtos (Silva *et al.*, 2022).

200 **1.2.3 Planta Medicinal – *Cymbopogon winterianos* e seu óleo essencial**

201 *Cymbopogon winterianus*, é uma planta perene originária do sudeste asiático,
202 amplamente cultivada em regiões tropicais; atinge alturas entre 0,80 e 1,20 metros, com colmos
203 eretos e folhas lineares, e a produção de seu óleo essencial varia conforme a sazonalidade,
204 influenciando a concentração de seus componentes ativos (Infoteca Embrapa, 2014)

205 O óleo essencial de *C. winterianus*, conhecido como citronela de Java, tem sido
206 amplamente estudado por suas propriedades antimicrobianas e os demonstram que seus
207 principais componentes, como citronelal, geraniol e citronelol, exibem atividade contra
208 patógenos resistentes, incluindo *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Ak-Sakalli *et al.*,
209 2024).

210 Além de suas propriedades antibacterianas, o óleo essencial de *C. winterianus* apresenta
211 atividade antifúngica e as pesquisas indicam eficácia também contra cepas de *Candida*
212 *albicans*, com concentrações inibitórias mínimas que variam entre 78 e 625 µg/mL, sugerindo
213 seu potencial no tratamento de infecções fúngicas (Lima *et al.*, 2013).

214 A composição química do óleo essencial de *C. winterianus* é rica em compostos
215 bioativos, como citronelal (23,59%), geraniol (18,81%) e citronelol (11,74%), que são
216 responsáveis por suas atividades antimicrobianas e antioxidantes (Lima *et al.*, 2013).

217 O óleo essencial de *C. winterianus* é tido como uma alternativa natural no combate à
218 resistência antimicrobiana e a sua eficácia contra bactérias multirresistentes e fungos
219 patogênicos, aliada à sua origem natural, posiciona este óleo como uma opção promissora para
220 o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos e aplicações na indústria farmacêutica (Lima
221 *et al.*, 2013; Ak-Sakalli *et al.*, 2024).

222 Dessa forma, o *C. winterianus* apresenta-se como uma alternativa viável no combate a
223 infecções resistentes, devido às suas propriedades antimicrobianas e à baixa toxicidade. O seu
224 potencial terapêutico evidencia a importância de novas pesquisas que ampliem sua
225 aplicabilidade clínica e fortaleçam estratégias sustentáveis para o controle de infecções.

226

227 **1.3 Referências**

- 228 AK-SAKALLI, E.; KAYMAK, C.; KAYMAK, H. Eficácia antibacteriana aprimorada do óleo
229 essencial de *Cymbopogon winterianus* Jowitt combinado com carvacrol. **Eastern**
230 **Mediterranean Journal of Pharmaceutical Sciences**, v. 7, n. 2, p. 60-67, 2024.
- 231 BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). **Segurança do Paciente e**
232 **Qualidade em Serviços de Saúde: Documento orientador para a prevenção de IRAS.**
233 Brasília: ANVISA, 2014. Disponível em: <https://www.gov.br/anvisa/pt-br>. Acesso em: 27 jan.
234 2025.
- 235 BRASIL. **Decreto nº 12.026, de 21 de maio de 2024. Institui o Comitê Nacional de Plantas**
236 **Medicinais e Fitoterápicos.** Disponível em: [https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/decreto/d12026.htm)
237 [2026/2024/decreto/d12026.htm](https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/_ato2023-2026/2024/decreto/d12026.htm). Acesso em: 2 fev. 2025.
- 238 BRASIL. Ministério da Saúde. **Decreto nº 5.813, de 22 de junho de 2006. Institui a Política**
239 **Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos e dá outras providências.** Diário Oficial da
240 União, Brasília, DF, 2006. Disponível em:
241 https://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/gm/2006/prt5813_22_06_2006.html. Acesso em:
242 27 jan. 2025.
- 243 BRASIL. Ministério da Saúde. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.**
244 **Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos**, 2006. Disponível em:
245 http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/politica_nacional_fitoterapicos.pdf. Acesso em: 27
246 jan. 2025.
- 247 BRASIL. Portaria Interministerial nº 2.960, de 9 de dezembro de 2008. **Aprova o Programa**
248 **Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos.** Disponível em:
249 [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapi-](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf)
250 [cos.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/programa_nacional_plantas_medicinais_fitoterapicos.pdf). Acesso em: 2 fev. 2025.
- 251 CAMPBELL, J. K. **Cirurgia Ortopédica**. 10. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2007. v.
252 2.
- 253 CRUZ, J. N. *et al.* Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus*
254 (citronela): uma revisão da literatura. **Revista Fitos**, v. 14, n. 1, p. 1-10, 2024.
- 255 ECDC - European Center for Disease Prevention and Control. **Annual epidemiological report**
256 **for 2017: Healthcare-associated infections. Stockholm**, 2017. Disponível em:
257 <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data>. Acesso em: 27 jan. 2025.
- 258 FERNANDES, D. M. *et al.* Desafios no Diagnóstico e Tratamento de Doenças Ortopédicas:
259 Uma Revisão Atualizada. **Brazilian Journal of Integrated Health Sciences**, v. 4, n. 2, p. 123-
260 130, 2024.
- 261 FERREIRA, L. M. *et al.* Molecular approaches for microbial identification in critical care: the
262 role of PCR in improving diagnostics. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 59, n. 3, p. e12345,
263 2021.

- 264 GELATTI, L. C. *et al.* Sepsis por *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina adquirida na
265 comunidade no sul do Brasil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, v. 42,
266 n. 4, p. 458-460, 2009.
- 267 GIGLIO, P. N.; NOGUEIRA, A. P. Avanços no tratamento das fraturas expostas. **Revista**
268 **Brasileira de Ortopedia**, v. 50, p. 125-130, 2015.
- 269 HEBERT, S. *et al.* **Ortopedia e Traumatologia: Princípios e Prática**. 4. ed. Porto Alegre:
270 Artmed, 2009.
- 271 HEINRICH, M.; MODI, P.; ZHANG, Q. Traditional medicines and global health: The
272 integration of herbal medicine in modern healthcare systems. **Journal of Ethnopharmacology**,
273 v. 298, p. 115658, 2022.
- 274 LIMA, I. O. *et al.* Atividade antifúngica do óleo essencial de *Cymbopogon winterianus* Jowitt
275 ex Bor contra *Candida albicans*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 23, n. 5, p. 820-
276 824, 2013.
- 277 MESQUITA, L. E. S. *et al.* Osteomielite: uma revisão abrangente sobre fisiopatologia,
278 diagnóstico, abordagem cirúrgica e farmacológica. **Brazilian Journal of Health Review**, v. 7,
279 n. 2, p. 1-13, 2024.
- 280 MURRAY, P. R.; ROSENTHAL, K. S.; PFALLER, M. A. **Microbiologia Médica**. 7. ed.
281 Elsevier, 2020.
- 282 PINHEIRO, L. *et al.* Reduced susceptibility to vancomycin and biofilm formation in
283 methicillin-resistant *Staphylococcus epidermidis* isolated from blood cultures. **Memórias do**
284 **Instituto Oswaldo Cruz**, v. 109, p. 871-878, 2014.
- 285 RAMIREZ, M. S.; TOLMASKY, M. E. Aminoglycoside modifying enzymes. **Drug**
286 **Resistance Updates**, v. 13, n. 6, p. 151-171, 2010.
- 287 REDEFITO. **Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos Revisitada**. 2023.
288 Disponível em: [https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2023/08/20230629-PNPMF-](https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2023/08/20230629-PNPMF-Revisitada-RedesFito.pdf)
289 [Revisitada-RedesFito.pdf](https://www.far.fiocruz.br/wp-content/uploads/2023/08/20230629-PNPMF-Revisitada-RedesFito.pdf). Acesso em: 30 jan. 2025.
- 290 RIBEIRO, J. C. *et al.* Ocorrência e fatores de risco para infecção de sítio cirúrgico em cirurgias
291 ortopédicas. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, p. 1-9, 2021.
- 292 RIBEIRO, T. F. *et al.* Detecção de microrganismos em dispositivos ortopédicos: comparação
293 entre cultura e qPCR de 16S rDNA em fluidos sonicados. **Revista Brasileira de Ortopedia**, v.
294 57, n. 4, p. 690-696, 2022.
- 295 SANTOS, J. F. *et al.* Perfil de suscetibilidade antimicrobiana em infecções do sítio cirúrgico
296 em um hospital público de traumatologia-ortopedia no nordeste do Brasil. **Revista Brasileira de**
297 **Análises Clínicas**, v. 53, n. 3, p. 299-306, 2021.
- 298 SILVA, J. P.; OLIVEIRA, M. R.; SOUZA, L. F. Inovações no âmbito das cirurgias ortopédicas:
299 uma revisão de literatura. **Revista Científica do ITPAC**, v. 13, n. 1, p. 1-10, 2020.

- 300 SILVA, M. S.; OLIVEIRA, R. A.; SOUZA, L. F. Plantas medicinais e políticas públicas de
301 saúde: novos olhares sobre antigas práticas. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 32, n. 3,
302 e320306, 2022.
- 303 SILVA, M. O.; AQUINO, S. Resistência aos antimicrobianos: uma revisão dos desafios na
304 busca por novas alternativas de tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**,
305 v. 8, n. 4, p. 472-482, 2018.
- 306 SILVA, R. A. *et al.* Resistência a Antimicrobianos: a formulação da resposta no âmbito da
307 saúde global. **Saúde em Debate**, v. 44, n. 126, p. 607-623, 2020.
- 308 SILVA, R. T. *et al.* *Cymbopogon winterianus* essential oil: Antimicrobial properties and its role
309 in combating multidrug-resistant pathogens. **Journal of Natural Products Research**, v. 39, n.
310 3, p. 456-465, 2023.
- 311 SINGH, P. *et al.* Essential Oil Composition Analysis of *Cymbopogon* Species from Eastern
312 Uttar Pradesh and Antimicrobial Activity of *Cymbopogon winterianus*. **Molecules**, v. 27, n. 1,
313 p. 1-16, 2022.
- 314 TURNER, N. A. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and
315 clinical research. **Nature Reviews Microbiology**, v. 17, n. 4, p. 203-218, 2019.
- 316 VILLANI, C. *et al.* Orthopaedic implant-associated staphylococcal infections: a critical review.
317 **Antibiotics**, v. 11, n. 4, p. 467, 2022.
- 318 WIDMER, A. F. New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic
319 implants. **Clinical Infectious Diseases**, v. 33, Suppl 2, p. S94-S106, 2001.
- 320 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global report on infection prevention and control**.
321 Genebra: OMS, 2022. Disponível em:
322 <https://www.who.int/publications/i/item/9789240062268>. Acesso em: 27 jan. 2025.
- 323 SANTOS, J. F. *et al.* Perfil de suscetibilidade antimicrobiana em infecções do sítio cirúrgico
324 em um hospital público de traumatologia-ortopedia no Nordeste do Brasil. *Revista Brasileira de*
325 *Análises Clínicas*, v. 53, n. 3, p. 299-306, 2021. DOI: 10.21877/2448-3877.202101978
- 326 EMPRESA BRASILEIRA DE PESQUISA AGROPECUÁRIA. Plantas aromáticas e
327 condimentares. Brasília, DF: Embrapa, 2014. Disponível em: . Acesso em: 11 fev. 2025
- 328