



UEPB

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA
CAMPUS I – CAMPINA GRANDE
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA
CURSO DE ODONTOLOGIA**

MARIA NOVÉLIA AMARAL CARDOSO

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO LIMONENO: ESTUDO
BIBLIOMÉTRICO**

CAMPINA GRANDE - PB

2021

MARIA NOVÉLIA AMARAL CARDOSO

**ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO LIMONENO: ESTUDO
BIBLIOMÉTRICO**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado ao Departamento do Curso
de Odontologia da Universidade Estadual
da Paraíba - UEPB, como requisito
parcial à obtenção do título de Bacharel
em Odontologia.

Orientador: Prof. Dra. Jozinete Vieira Pereira Marques

CAMPINA GRANDE - PB

2021

É expressamente proibido a comercialização deste documento, tanto na forma impressa como eletrônica. Sua reprodução total ou parcial é permitida exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, desde que na reprodução figure a identificação do autor, título, instituição e ano do trabalho.

C268a Cardoso, Maria Novelia Amaral.
Atividade antimicrobiana do limoneno [manuscrito] : Estudo bibliométrico / Maria Novelia Amaral Cardoso. - 2021.
29 p.

Digitado.

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação em Odontologia) - Universidade Estadual da Paraíba, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde , 2021.

"Orientação : Profa. Dra. Jozinete Vieira Pereira Marques ,
Coordenação do Curso de Odontologia - CCBS."

1. Limoneno. 2. Odontologia. 3. Atividade antimicrobiana.
4. Fitoterapia. I. Título

21. ed. CDD 615.321

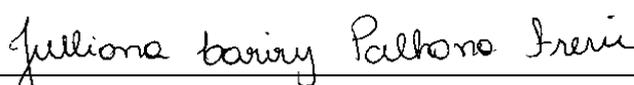
MARIA NOVÉLIA AMARAL CARDOSO

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DO LIMONENO: ESTUDO BIBLIOMÉTRICO

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a/ao Coordenação /Departamento do Curso de Odontologia da Universidade Estadual da Paraíba, como requisito parcial à obtenção do título de Bacharel em Odontologia.

Aprovada em: 12/05/21.

BANCA EXAMINADORA



Profa. Me. Julliana Cariry Palhano Freire
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Me. Adyelle Dantas Ribeiro
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)



Profa. Dra. Jozinete Vieira Pereira (Orientadora)
Universidade Estadual da Paraíba (UEPB)

Dedico este trabalho em honra e glória à Deus,
pelas infinitas graças que eu recebo, ao meu
pai José Paulo (*In memoriam*), à minha mãe
Santina, aos meus irmãos, familiares e amigos.

AGRADECIMENTOS

Antes de tudo ao Bom Deus, pela dádiva da vida e pelas infinitas graças e misericórdias que recebo todos os dias. Por me permitir começar, continuar e concluir os meus afazeres. Quando eu sinto que os meus sonhos parecem impossíveis, Ele mostra a sua Grandeza e me consola para que eu não desfaleço e poder seguir em frente. Portanto, a Ele toda honra e toda glória perpetuamente!

Aos meus amados pais, José Paulo (*In memoriam*) e Santina, por lutarem incansavelmente como verdadeiros heróis na minha vida. O amor imensurável, zelo, incentivo, apoio incondicional e a confiança depositada ao longo dos anos me fizeram mais fortes para prosseguir diante dos obstáculos da vida. Por tudo isso, dedico todo amor e gratidão eternamente.

Aos meus queridos irmãos, Moisés, Bárbara, Aúrio e Júlio, que mesmo tão distantes, estão sempre me apoiando, me dando forças, atenção, e despertam em mim a alegria para ir atrás dos meus sonhos. Gratidão pela vida de vocês.

Aos meus familiares em geral que sempre torcem por mim e me dão suporte com a oração mesmo de longe.

À minha professora e orientadora, Jozinete Vieira Pereira, que se mostrou com um coração tão grande por me receber para orientar nessa etapa tão importante. Minha sincera gratidão, pelos conhecimentos compartilhados, empenho, compreensão e paciência.

A minha coorientadora, Adyelle Dantas Ribeiro, que sempre está de prontidão para me ajudar, pela dedicação, compreensão e paciência. Meus sinceros agradecimentos!

Quero agradecer a professora Rilva Suely e a professora Rosa Mariz, que no início me acolheram com carinho, atenção e apoio. Foram momentos valiosos para mim.

Aos meus amigos que são como família, Josefina, Sangina, Juvêncio e Luís, pelo companheirismo, carinho, confiança e apoio. Principalmente, por se fazerem presentes nos momentos mais difíceis. Que Deus ilumine sempre a vida de cada um!

À minha amiga e dupla de clínicas e estudos, Cibele Prates, por tanta parceria, companheirismo, apoio, atenção e carinho. Por me ensinar a enxergar sempre o lado bom em todas as situações. Sinto-me abençoada pela sua amizade.

Aos amigos conterrâneos timorenses que estudam na UEPB, pelos momentos únicos que passamos juntos longe da família e pela experiência compartilhada.

Aos meus amigos e colegas da Universidade, especialmente Yuri, Yasmin, Wallas, Larissa Tiany, Edna, Ildemir, Vanessa, Antares, e aos demais colegas de turma, pela convivência, conhecimentos divididos e pelas ajudas que eu recebo de forma direta e indireta.

A todos os docentes do Departamento de Odontologia – Campus I da UEPB, por proporcionar conhecimentos científicos, morais e profissionais.

Aos funcionários e técnicos que trabalham incansavelmente, pela cooperação de cada um deles na limpeza e na organização dentro do departamento, principalmente nas clínicas escolares, tornando assim o ambiente mais agradável para a nossa aprendizagem.

Aos pacientes por mim atendidos nas clínicas, pela confiança em mim depositada e por se disporem a ser atendidos.

Ao Ministério do Ensino Superior, Ciência e Cultura (MESCC) de Timor Leste, por ter me dado essa oportunidade ímpar de realizar o estudo no Brasil, através do apoio financeiro oferecido pelo Fundo de Desenvolvimento do Capital Humano (FDCH).

À Universidade Estadual da Paraíba, juntos com o CoRI (Coordenação de Relações Internacionais), que desde o início sempre nos acolheram e facilitaram todos os processos dentro e/ou fora da universidade.

Por fim, gostaria de expressar mais uma vez meu sincero e profundo sentimento de gratidão a todas as pessoas que Deus pela sua infinita bondade colocou na minha vida. Vocês são essenciais para essa conquista.

“Consagre ao Senhor tudo o que você faz, e os seus planos serão bem-sucedidos.”

(Provérbios 16:3)

RESUMO

O Limoneno é um composto químico presente em mais de 300 espécies diferentes de plantas. Trata-se do principal componente dos óleos essenciais cítricos, podendo alcançar uma concentração de até 98%. Popularmente conhecido pelos seus potenciais efeitos terapêuticos para o organismo, destacando-se entre esses a sua ampla atividade antimicrobiana contra vários tipos de patógenos. Portanto, o objetivo desse estudo foi abordar as propriedades antimicrobianas do Limoneno e observar o seu mecanismo de ação frente aos microrganismos de interesse na odontologia, a partir de um estudo bibliométrico. Foram analisadas as bases de dados: PubMed, Google Scholar, SciELO e Science Direct, das quais foram selecionados oito artigos publicados entre 2010-2020. A maioria dos testes realizados nos estudos apresentaram resultados que indicam potencial atividade antimicrobiana do limoneno, onde apresentou valores baixos de concentração inibitória mínima e/ou concentração fungicida mínima para esses microrganismos, e o seu efeito provavelmente está relacionado à sua propriedade lipofílica que facilita a sua ação na membrana celular causando alterações e consequentemente a lise celular. Além disso, forneceram dados e perspectivas importantes quanto a indicação e utilização clínica, bem como modalidades terapêuticas inovadoras para doenças que acometem a cavidade oral, como a cárie, a doença periodontal e a candidose oral.

Palavras-chave: Limoneno. Óleos voláteis. Anti-infecciosos. Odontologia.

ABSTRACT

Limonene is a chemical compound present in more than 300 different species of plants. It is the main component of citrus essential oils, reaching a concentration of up to 98%. Popularly known for its potential therapeutic effects for the organism, standing out among them is its antimicrobial activity against various types of pathogens. Therefore, the objective of this study was to address the antimicrobial properties of Limonene and observe its mechanism of action against microorganisms of interest in dentistry, from a bibliometric study. The databases were analyzed: PubMed, Google Scholar, SciELO and Science Direct, from which 8 articles published between 2010-2020 were selected. Most of the tests carried out in the studies showed results that indicate potential satisfactory antimicrobial activity for limonene, where it presented low values of minimum inhibitory concentration and/or minimum fungicidal concentration for these microorganisms, and its effect is probably related to its lipophilic property that facilitates action on the cell membrane causing alterations and consequently cell lysis. In addition, they provided important data and perspectives regarding indication and clinical use, as well as innovative therapeutic modalities for diseases that affect the oral cavity, such as caries, periodontal disease and oral candidosis.

Keywords: Limonene. Volatile oils. Anti-infectives. Dentistry.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	10
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	12
2.1	Aplicação do limoneno em diversas áreas	12
2.2	Características gerais do limoneno.....	13
2.3	Atividade antimicrobiana e mecanismo de ação do limoneno	14
3	METODOLOGIA	16
4	RESULTADOS E DISCUSSÃO	18
5	CONSIDERAÇÕES FINAIS	23
6	CONCLUSÃO	24
	REFERÊNCIAS	25

1 INTRODUÇÃO

Produtos oriundos da natureza, especialmente dos vegetais, são utilizados desde tempos primórdios pelo homem para o tratamento e a recuperação da saúde (KINGSTON, 2011). O hábito de recorrer às plantas se dá em virtude dos efeitos benéficos dos metabólitos secundários que estão nelas presentes, principalmente pelas suas propriedades antimicrobianas. E o seu uso é baseado no conhecimento popular, e que foram passados de geração em geração (CUNHA *et al.*, 2016).

Nos tempos atuais, mesmo após o desenvolvimento tecnológico da indústria farmacêutica, os produtos naturais constituem fontes promissoras à descoberta de novos fármacos (KINGSTON, 2011; DA SILVA; AQUINO, 2018). Além disso, ultimamente, observou-se que houve a perda dos efeitos curativos de muitos princípios ativos sintéticos, devido ao surgimento de microrganismos cada vez mais resistentes (OMS, 2014; DIAS; MONTEIRO; MENEZES, 2010). Essa situação reacendeu o interesse dos investigadores a pesquisarem intensamente novas substâncias antimicrobianas de várias fontes, incluindo das plantas medicinais (DA SILVA; AQUINO, 2018).

Um dos produtos de origem natural mais pesquisados ultimamente são os óleos essenciais, também chamados de óleos voláteis, que são compostos odoríferos, lipofílicos e voláteis, fazem parte do metabolismo secundário das plantas. Possuem um largo espectro de atividades biológicas e exercem potencial atividade antimicrobiana contra as bactérias, fungos e as leveduras (LANG; BUCHBAUER, 2011). Na natureza, os metabólitos secundários atuam no mecanismo de defesa contra os predadores, e ao mesmo tempo atraem insetos polinizadores, garantindo assim a sua sobrevivência e a sua evolução (SILVA *et al.*, 2019; BORGES; AMORIM, 2020).

O Limoneno, pertencente da família de terpenos, é um monoterpene cíclico insaturado que pode ocorrer em duas formas ópticas, d-limoneno e l-limoneno (JONGEDIJK *et al.*, 2016). É um dos compostos de óleos essenciais mais estudados ultimamente, por possuir potencial atividade antimicrobiana (OMRAN *et al.*, 2011), e foi encontrado em mais de 300 espécies de diferentes plantas (JONGEDIJK *et al.*, 2016), com a concentração que pode variar de 30% a 97% (SIMAS *et al.*, 2015), e constitui como principal componente em óleos essenciais das frutas cítricas (ZAHİ; LIANG; YUAN, 2015).

Desde que se descobriram a importância do limoneno, graças aos avanços biotecnológicos, esse produto vem sendo pesquisado e aplicado nas mais diversas áreas da

indústria como na indústria alimentícia, química verde, farmacêutica, e também como pesticida mais seguro (CIRIMINNA *et al.*, 2014). Na indústria farmacêutica, o limoneno possui o papel importante na síntese de novos princípios ativos, uma vez que exibe baixa toxicidade para a saúde humana (PIRES; RIBEIRO; MACHADO, 2018).

Na medicina, o limoneno desempenha diferentes efeitos farmacológicos, como: efeitos terapêuticos contra o câncer (ZHANG *et al.*, 2014; MILLER *et al.*, 2011), infecções (ASTANI; SCHNITZER, 2014), diabetes (MURALI *et al.*, 2013), inflamação (HIROTA *et al.*, 2010), alergia e asma (HIROTA *et al.*, 2012). Suas atividades biológicas incluem propriedades antioxidantes (ROBERTO *et al.*, 2010), antiarrítmicas (NASCIMENTO *et al.*, 2019) e quimiopreventivas, especialmente contra o câncer de mama (MILLER *et al.*, 2011; SUN, 2007).

O seu efeito terapêutico é muito conhecido na literatura por possuir potencial atividade antimicrobiana contra vários microrganismos patogênicos, como *Streptococcus mutans* (LEMES *et al.*, 2018; BEZERRA *et al.*, 2013), *Streptococcus salivaris* (BEZERRA *et al.*, 2013), *Streptococcus oralis* (BEZERRA *et al.*, 2013), *Escherichia coli*, *Pseudomona* spp, *Salmonella* spp, *Staphylococcus aureus* (GALLEGOS-FLORES *et al.*, 2019), *Candida albicans* (D'ARRIGO *et al.*, 2019), *Streptococcus sobrinus* (LIU *et al.*, 2020). Uma vez que o limoneno apresenta amplo espectro de ação antimicrobiana, principalmente para esses microrganismos, que são de grande importância na clínica odontológica, houve grande expectativa da eficácia de sua aplicação como terapia odontológica.

Logo, considerando o que foi exposto e a importância do tema, este trabalho tem como objetivo abordar as propriedades antimicrobianas do Limoneno e observar o seu mecanismo de ação frente aos microrganismos de interesse na odontologia, a partir de um estudo bibliométrico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 APLICAÇÃO DO LIMONENO EM DIVERSAS ÁREAS

A aplicação do limoneno aumentou consideravelmente na última década (CIRIMINNA *et al.*, 2014). Ele apresenta um odor agradável cítrico, e devido a isto, possui amplo uso nas indústrias, como aditivo de aroma e fragrância em perfumes, sabonetes, alimentos, chicletes e bebidas (CIRIMINNA *et al.*, 2014). Além disso, o FDA (Food and Drug Administration) reconheceu o composto limoneno como Substâncias Geralmente Reconhecidas Como Seguras (GRAS – Generally Recognized As Safe), sendo, portanto, liberado o seu uso como agente aromatizante para indústria alimentícia e outras áreas (CIRIMINNA *et al.*, 2014).

A estrutura química do terpeno limoneno é relativamente estável, passiva às modificações químicas (WILBON; CHU; TANG, 2013), dando a ele várias possibilidades de aplicação (JONGEDIJK *et al.*, 2016). Nos últimos anos, o limoneno tem adquirido uma importância fundamental devido a sua demanda como solvente biodegradável, e como combustível sustentável. Além disso, também apresenta aplicações como componente aromático e é usado amplamente na síntese de novos compostos (SILVA *et al.* 2019).

No que se concerne à saúde em geral, o Limoneno vem mostrando seu potencial terapêutico em várias situações. Miller *et al.* (2011) após coleta de evidências científicas, concluíram que há possibilidade de tratamento de câncer, em especial contra o câncer de mama, visto que o limoneno quando distribuído extensivamente no tecido mamário humano, promoveu a redução da expressão de ciclina D1 em tumor de mama que pode levar à interrupção do ciclo celular e redução da proliferação celular, além de observar que após a ingestão oral, a maioria dos compostos são depositados nos tecidos adiposos, devido ao caráter lipofílico desse composto. Mukhtar *et al.* (2018) e Miller *et al.* (2013) encontraram em suas pesquisas, efeitos quimiopreventivos e quimioterápicos do Limoneno, relacionados principalmente à presença de seus derivados perfílicos (álcool perfílico e ácido perfílico).

Em um estudo demonstrou que o limoneno pode ser usado clinicamente para dissolver cálculos biliares contendo colesterol devido às suas propriedades solventes para o colesterol. Também tem sido usado para aliviar a azia, devido ao seu potencial de neutralização do ácido gástrico e ao seu suporte para peristaltismo saudável (RETAJCZYK; WRÓBLEWSKA, 2018).

Murali *et al.* (2012) no seu estudo realizado *in vivo*, tratou ratos com diabetes induzidos com limoneno e observou que o composto tem capacidade de potencializar a secreção de insulina. Já Nascimento *et al.* (2019), também realizou um estudo *in vivo* com

ratos, observaram que o Limoneno promove a bradicardia, ou seja, exibe potencial atividade antiarrítmica.

2.2 CARACTERÍSTICAS GERAIS DO LIMONENO

O Limoneno consiste num hidrocarboneto cíclico insaturado, denominado 4-isopropil-1-metil-ciclo-hexeno (ZAHÍ; LIANG; YUAN, 2015), com fórmula química $C_{10}H_{16}$, sendo considerado um dos terpenos mais comuns na natureza, encontrado em diversos tipos de óleos essenciais, e em mais de 300 espécies diferentes de plantas (JONGEDIJK *et al.*, 2016).

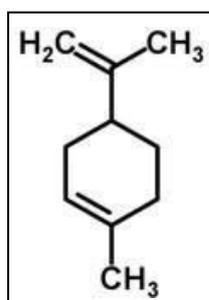


Figura 1: Estrutura Química do Limoneno
(GOULART *et al.*, 2018)

A sua forma óptica mais conhecido é o D-limoneno (Limoneno dextrógiro), aparece em maior quantidade em frutas cítricas, incluindo limão, laranja, lima, tangerina, numa percentagem que pode variar até 98% (SILVESTRES; PAULETTI, 2019), enquanto, o L-limoneno (Limoneno levógiro) é encontrado em uma variedade de plantas e ervas como *Mentha* spp. (JONGEDIJK *et al.*, 2016).

Este composto é obtido através da extração de óleos essenciais presentes na casca (pericarpo), principalmente de frutas cítricas, onde posteriormente passa pelo processo de purificação para finalmente obter o limoneno puro (SILVESTRES; PAULETTI, 2019). A sua quantidade apresentada varia entre as diferentes espécies e entre as variedades de uma mesma espécie, dependendo do ambiente e local onde foi cultivado (SIMAS *et al.*, 2015).

Existem vários métodos para obtenção dos óleos essenciais. Segundo Koch *et al.* (2014) e Azambuja *et al.* (2017), o método mais empregado para extrair OE das frutas cítricas é a prensagem a frio, sendo também bastante utilizado o processo de destilação por arraste à vapor (SIMAS *et al.*, 2015).

Pode ser obtido através do reaproveitamento dos óleos essenciais contidos nos resíduos de casca de laranja gerados pela indústria de suco e pelos serviços de alimentação, uma vez que os mesmos possuem alta concentração do limoneno (90-96%), e que tem grande valor no mercado (FERNANDES *et al.*, 2013). Dessa forma, além de proporcionar benefícios econômicos contribui na preservação do meio ambiente (FERNANDES *et al.*, 2013).

Trata-se de um líquido incolor, oleoso, com odor forte, característico dos citrinos. Em relação à sua solubilidade, o limoneno é apolar (insolúvel em água ou com baixíssima solubilidade em ambiente aquoso), em contrapartida, apresenta afinidade com gorduras, confirmando assim a sua propriedade lipofílica (CIRIMINNA, 2014).

No quesito de produção de óleos essenciais, o Brasil é um dos países que se destaca mundialmente na produção de óleos essenciais, correspondendo ao terceiro maior exportador de óleos essenciais do mundo, onde 91% das exportações são de óleos essenciais cítricos, principalmente o da laranja (80%) (SOUZA *et al.*, 2010).

2.3 ATIVIDADE ANTIMICROBIANA E MECANISMO DE AÇÃO DO LIMONENO

A crescente resistência microbiana aos fármacos, levou a uma maior atenção dos estudiosos pela pesquisa de novos agentes antimicrobianos, e com isso, o Limoneno tornou-se um alvo de interesse. Seu potencial antimicrobiano foi avaliado em muitos estudos contra um amplo espectro de microrganismos patogênicos (OMRAN *et al.*, 2011; PINTO *et al.*, 2013, 2017; D'ARRIGO *et al.*, 2019; GALLEGOS-FLORES *et al.*, 2019; LIU *et al.*, 2020).

Em estudo realizado por Souza *et al.* (2010), constatou-se que o limoneno apresentou atividade antibacteriana frente às bactérias Gram positiva e Gram negativa, como *Streptococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*, respectivamente. No entanto, *S. aureus* mostrou-se mais sensível ao Limoneno quando comparado ao microrganismo Gram negativo, sendo este fato justificado pela sua estrutura mais complexa da *P. aeruginosa* (NAZZARO *et al.*, 2013), que apresenta um sistema de efluxo com capacidade de remover compostos antimicrobianos do meio intracelular para o meio extracelular (ANVISA, 2007; RADULOVIC *et al.*, 2013).

O mecanismo de ação dos óleos essenciais na atividade antimicrobiana está associado à presença de determinados compostos que possuem a capacidade de alterar a permeabilidade da membrana celular dos microrganismos e/ou inibir enzimas importantes para o crescimento e sobrevivência dos mesmos (OLIVEIRA *et al.*, 2016; BAKKALI *et al.*, 2008). Vários estudos comprovam o potencial efeito do limoneno em inibir o crescimento dos microrganismos, porém o seu modo de atuação ainda não foi totalmente esclarecido

(BEZERRA *et al.*, 2013). Sugere-se que a atividade antimicrobiana do limoneno esteja associada ao seu comportamento lipofílico capaz de desnaturar proteínas e as camadas lipídicas, alterando as propriedades e função da parede celular, levando a perda de componentes intracelulares e eventual morte celular (HERNANDES *et al.*, 2014).

3 METODOLOGIA

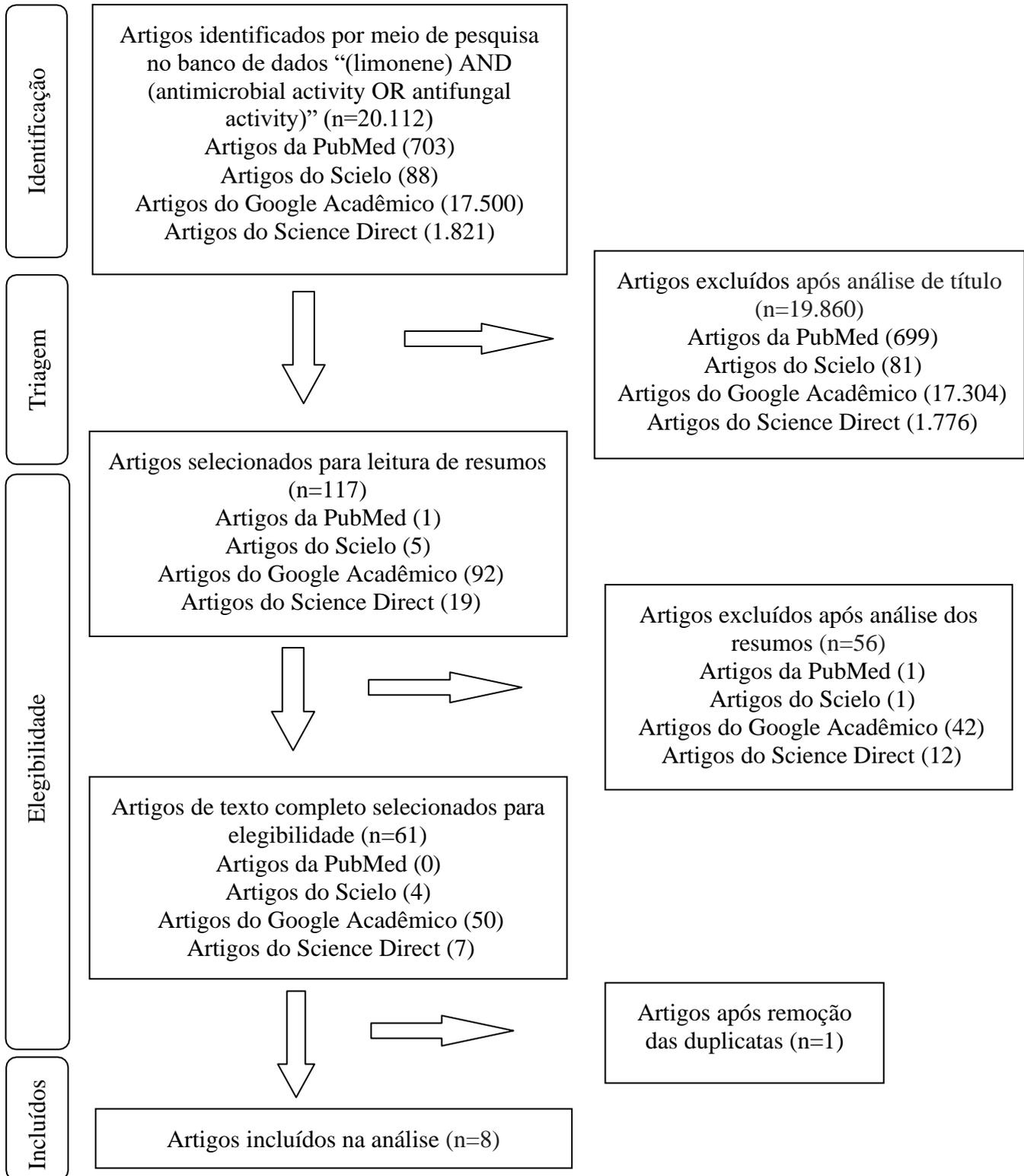
Trata-se de um estudo de revisão de literatura e um estudo bibliométrico de artigos de pesquisa que fala sobre a utilização do limoneno em ensaios de atividade antimicrobiana e/ou antifúngica.

Para a realização do estudo, bases de dados como a Biblioteca Nacional de Medicina dos Institutos Nacionais de Saúde (PubMed) e Science Direct, Scielo e Google Acadêmico foram pesquisadas usando os seguintes descritores “Limonene”, “antimicrobial activity”, e “antifungal activity”, além dos operadores booleanos “AND” e “OR” dispostos da seguinte forma: “Limonene” AND (antimicrobial activity OR antifungal activity”).

Foram selecionados artigos publicados entre 2010 e 2020, sem restrições de linguagem. As pesquisas nos bancos de dados PubMed, Science Direct, Scielo e Google Acadêmico recuperaram, respectivamente 703; 1.821; 88 e 17.500 artigos, sendo selecionados pelo título, respectivamente, 4; 45; 7 e 196 artigos, conforme exemplificado na Figura 02.

Após essa etapa, os resumos foram lidos para determinar se estavam relacionados ao tópico proposto, e assim realizar o refinamento dos estudos. Os critérios para seleção dos artigos foram: artigos que realizam os ensaios do limoneno frente aos microrganismos de interesse para odontologia, posteriormente foram lidos os textos em íntegro. Após a remoção das duplicatas, ao final foi contabilizado um total de 8 (oito) artigos selecionados para a análise bibliométrica e revisão de literatura.

Figura 2 – Fluxograma da Pesquisa.



Fonte: Autoria própria.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Diversas pesquisas utilizando o Limoneno, avaliando sua atividade antibacteriana e antifúngica, foram publicadas na literatura recente. Assim, com base nas considerações acima, os estudos incluídos nos critérios de inclusão estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Atividade Antimicrobiana do Limoneno contra Patógenos Orais.

Tipo do Limoneno	Microorganismos	Teste de Susceptibilidade Antimicrobiana	Resultados	Referências
D-limonene	<i>C. albicans</i> <i>C. glabrata</i> <i>C. parapsilosis</i>	Microdiluição (CIM)	125–250 62.50 31.25–62.50	D'Arrigo <i>et al.</i> , (2019)
Limoneno	<i>Escherichia coli</i> 1 <i>Staphylococcus aureus</i> 2 <i>Streptococcus spp</i> 3	Macrodiluição (Difusão em disco)	1) 0.75= 1.5 ± 0.7b / 0.45= 1.0 ± 0b/ 0.15= 2.0 ± 1.4b/ 0.075= 2.0 ± 1.4b/ 0.05= 1.5 ± 0.7b 2) 0.75= 2.0 ± 1.4bc / 0.45= 0 ± 0bc / 0.15= 3.0 ± 2.8bc/ 0.075= 0.5 ± 0bc /0.05= 4.0 ± 2.8bc 3) 0.75= 0 ± 0b / 0.45= 0 ± 0b/ 0.15= 0 ± 0b / 0.075= 0 ± 0b /0.05= 0 ± 0b	Gallegos-Flores <i>et al.</i> , (2019)
Limoneno	<i>Streptococcus sobrinus</i>	Macrodiluição (Difusão em disco)	21,00 mg/ mL	Liu <i>et al.</i> , (2020)
(R - (+) Dextrogiro e R - (-) Levógiro)	<i>Candida albicans</i> <i>Aspergillus niger</i> <i>Aspergillus sp.</i>	Macrodiluição Difusão em Ágar - sólido (tubo) 1 Difusão em poço 2 Difusão em disco de papel 3	1) (R) - (+) – Limoneno: 10µl = 1 ± 0/ 5 ± 1,41/ 5 ± 0; 20µl = 3 ± 1,41/ 5,5 ± 2,12/ 5 ± 1,41; 30µl = 4 ± 1,41/ 7,5 ± 3,54/ 9 ± 1,41; (S) - (-) – Limoneno: 10µl = 3,5 ± 2,12/ 13 ± 0/ 3,5 ± 0,71; 20µl = 7 ± 1,41/ 13 ± 0/ 4 ± 1,41; 30µl = 9,5 ± 3,54/ 15 ± 0/ 5,5 ± 0,71 2) (R) - (+) – Limoneno: 10µl = 3,5 ± 2,12b/ 0 ± 0/ 0 ± 0; 20µl = 3,5 ± 2,12/ 0 ± 0/ 0 ± 0; 30µl = 3,5 ± 2,12/ 1,5 ± 0,71/ 0,5 ± 0,71; (S) - (-) – Limoneno: 10µl = 7 ± 2,83/ 2 ± 0/ 2 ± 0; 20µl = 9,5 ± 3,54/ 3,5 ± 0,71/ 3,5 ± 0,71; 30µl = 13 ± 2,836,5 ± 0,71/ 5 ± 1,41 3) (R) - (+) – Limoneno: 10µl = 1 ± 2,12b/ 2 ± 0; 20µl = 1,5 ± 0,71; 0 ± 0; 4 ± 0; 30µl = 3,5 ± 0,71/ 0,5 ± 0,71/ 6 ± 0; (S) - (-) – Limoneno: 10µl = 3,5 ± 0,71/ 6 ± 0/ 5 ± 0; 20µl = 5 ±	Omran <i>et al.</i> , (2011)

			1,41/ 6 ± 0; 30µl = 7 ± 1,41/ 9,5 ± 2,12/ 7,5 ± 0,71	
Limonoeno	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231 <i>Candida albicans</i> D5 <i>Candida albicans</i> M1 <i>Candida dubliniensis</i> CD1 <i>Candida tropicalis</i> ATCC 13803 <i>Candida krusei</i> ATCC 6258 <i>Candida glabrata</i> D10R <i>Candida parapsilosis</i> ATCC 90018 <i>Aspergillus niger</i> ATCC 16404 <i>A. fumigatus</i> ATCC 46645 <i>A. flavus</i> F44	Macrodiluição (CIM/CFM)	0.64–1.25/1.25–2.5 0.64/ 0.64 0.64/ 0.64 0.64/ 0.64 2.5/ 2.5 0.64/ 0.64 2.5/ 2.5 1.25–2.5/ 1.25–2.5 5/ 20 5/ 5–10 5–10/ 10	Pinto <i>et al.</i> , (2013)
(R) - (+) - Limonoeno	<i>Candida albicans</i> ATCC 10231 <i>C. krusei</i> ATCC 6258 <i>C. tropicalis</i> ATCC 13803 <i>C. parapsilosis</i> ATCC 90018 <i>C. albicans</i> D5 <i>C. albicans</i> M1 <i>C. dubliniensis</i> CD1 <i>C. glabrata</i> D10R <i>Aspergillus flavus</i> F44 <i>A. fumigatus</i> ATCC 46645 <i>A. niger</i> ATCC 16404	Macrodiluição (CIM/CFM)	0.32/ 0.32 0.16/ 0.16 0.64/ 0.64 0.64/ 0.64 0.16/ 0.16 0.64/ 0.64 0.16/ 0.16 0.32/ 0.32–0.64 0.32–0.64/ 0.64 0.32/ 0.32 0.32/ 0.64	Pinto <i>et al.</i> , (2017)
Limonoeno	<i>Streptococcus pyogenes</i> <i>Streptococcus mutans</i> <i>Streptococcus mitis.</i>	Microdiluição (CIM)	Antibiofilme 400 mg mL 21(83%) – <i>S. pyogenes</i> SF370 400 mg mL 21(75% - 95%) – Todos os MO Antimicrobiano 600 e 800	Subramenium <i>et al.</i> , (2015)
(R) - (+) - Limonoeno	<i>Candida albicans</i> (37cepas)	Microdiluição (CIM)	10 mM (23 cepas) 5 mM (9 cepas) 20 mM (5 cepas) > 20mM (Fungicida)	Thakre <i>et al.</i> , (2018)

Os óleos essenciais (OEs) são uma mistura composta principalmente de terpenos (hidrocarbonetos ou compostos oxigenados) e fenilpropanóides, que recentemente ganharam interesse devido a seu potencial antimicrobiano contra patógenos humanos, entre outras propriedades biológicas, dentre elas a defesa contra microrganismos, favorecem na polinização, atividade antioxidantes, antifúngicas, anti-inflamatórias e antitumorais (SWAMI *et al.*, 2012; SHARIFI-RAD *et al.*, 2017). O Limoneno trata-se de um OE pertencente ao grupo dos terpenos, que são compostos antimicrobianos ativos contra um amplo espectro de microrganismos (GALLEGOS-FLORES *et al.*, 2019). Seu mecanismo de ação ainda não foi totalmente estabelecido, no entanto, autores como Di Pasqua *et al.* (2006) e Hernandez *et al.* (2014), relataram que o efeito desses compostos se dá devido ao seu caráter lipofílico, causando alterações ou danos à composição de ácidos graxos na membrana externa de bactérias e ao aumento da permeabilidade causando perdas de ácido trifosfato de adenosina, vazamento de íons e, portanto, lise celular.

Métodos terapêuticos tradicionais para doenças bucais usando bactericidas orais sintéticos, como a clorexidina, tornam-se cada vez menos populares, pois seu uso regular em produtos de higiene oral muitas vezes leva a vários efeitos colaterais, como alteração na coloração dos dentes e de papilas gustativas da língua, resistência bacteriana, entre outros (BERNARDI; TEIXEIRA, 2015; KAMPF, 2016; ZHANG *et al.*, 2019; AL-MAWERI *et al.*, 2020). Assim, em virtude do crescente índice de resistência aos agentes antimicrobianos convencionais, tem-se notado a necessidade do desenvolvimento de novas possibilidades de tratamento para doenças infecciosas, destacando a utilização de produtos naturais à base de plantas medicinais (BRUNING *et al.*, 2012; ILDEFONSO-JUNIOR; MONTEIRO, 2020).

A candidose oral é uma infecção frequente, tendo uma elevada incidência principalmente em indivíduos imunocomprometidos, como por exemplo portadores de diabetes, prematuridade, transplantados, HIV/Aids e pacientes com câncer oral sujeitos a radioterapia e/ou quimioterapia de cabeça e pescoço (ZHANG *et al.*, 2016). Observou-se na literatura que o Limoneno apresentou potencial antifúngico contra diferentes espécies deste patógeno: *Candida albicans* (OMRAN *et al.*, 2011; PINTO *et al.*, 2013, 2017; THAKRE *et al.*, 2018; D'ARRIGO *et al.*, 2019), *Candida glabrata*, *Candida parapsilosis* (PINTO *et al.*, 2013, 2017; D'ARRIGO *et al.*, 2019), além de *Candida dublinienses*, *Candida tropicalis* e *Candida krusei* (PINTO *et al.*, 2013, 2017), exibindo um efeito antagônico quando administrado junto ao Fluconazol, Voriconazol e à Caspofungina, sendo então importante levar em consideração a composição complexa dos óleos essenciais, o que torna bastante

difícil prever o modo de interação, especialmente porque os perfis farmacocinéticos não são elucidados (D'ARRIGO *et al.*, 2019).

No entanto, Pinto *et al.* (2017) em sua pesquisa onde reportam a atividade antifúngica do limoneno contra *Candida* spp., *Cryptococcus neoformans*, *Malassezia furfur*, *Aspergillus* spp. e vários dermatófitos, constatou a presença de sinergismo entre o limoneno e fluconazol, essa interação podem resultar em maior eficácia, melhores efeitos antifúngicos devido ao seu mecanismo de ação na membrana, contribuindo para a diminuição das doses eficazes, reduzindo, portanto, a probabilidade de efeitos adversos, corroborando com Thakre *et al.*, (2018).

Os resultados encontrados por Thakre *et al.*, (2018) sugerem que o Limoneno inibe o crescimento de *C. albicans* por superexpressão gênica causando danos à membrana celular induzidos por estresse oxidativo, que levam a danos ao DNA, resultando na modulação do ciclo celular e indução de apoptose através do estresse nucleolar e da via dependente da metacaspase. O limoneno demonstrou excelente potencial anti-*Candida* contra as formas planctônicas (levedura), morfogênese (hifal), inibição de adesão e crescimento do biofilme de forma significativa, demonstrando atividade fungicida contra *Candida albicans*.

Várias pesquisas apontam a presença de leveduras (BAUMGARTNER *et al.*, 2000; SIQUEIRA; RÔÇAS, 2004; BROOK, 2006; LU *et al.*, 2012) e fungos filamentosos (Gomes *et al.*, 2010) em infecções endodônticas e no seio maxilar nos casos de sinusite crônica. Gomes *et al.*, (2015) em seu estudo observam a presença de *Aspergillus niger*, *Aspergillus versicolor* e *Aspergillus fumigatus* também em canais radiculares com tratamento endodôntico e lesão periapical. Então, com base nos resultados encontrados por Pinto *et al.*, (2013, 2017), o Limoneno pode ser utilizado nos tratamentos endodônticos por sua ação contra *Aspergillus* spp.

Com relação à importância da microbiota presente na cavidade oral, infecções bacterianas envolvem doenças periodontais e lesões cariosas, onde bactérias como *S. mutans* e *S. sobrinus* estão envolvidas (ZHENG *et al.*, 2015). O Limoneno demonstrou efeitos inibitórios potentes contra alvos de virulência cariogênica, como acidogenicidade bacteriana, aciduricidade, e síntese de glucanos (ZHANG *et al.*, 2016; LIU *et al.*, 2020; SUN *et al.*, 2018), sendo observado no estudo de Liu *et al.*, (2020), que o Limoneno reduziu significativamente a virulência de *Streptococcus sobrinus* sem causar interferência significativa no equilíbrio da microbiota da saliva. Sendo constatado em outros estudos que, contra esses microrganismos, o Limoneno apresentou efeito antibacteriano semelhante ao antibiótico Cefalexina (GALLEGOS-FLORES *et al.*, 2019), e também mostrou efeito anti-

biofilme possivelmente pela inibição da adesão bacteriana às superfícies (SUBRAMENIUM *et al.*, 2015).

Em vista disso, potentes efeitos antibacterianos e antifúngicos do limoneno sobre esses microrganismos patogênicos reforçam o efeito medicinal deste óleo essencial, indicando possíveis aplicações no tratamento de afecções odontológicas, como cárie dentária, infecções endodônticas e candidíase oral. Tudo isso aliado ao seu amplo espectro de ação contra microrganismos e a crescente resistência microbiana que vêm surgindo, torna o Limoneno uma opção que pode ser bastante explorada em pesquisas voltadas para à Odontologia, considerando-se como uma alternativa promissora para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos com potencial antimicrobiano.

Pode-se observar que a maioria dos estudos coletados e utilizados nesta pesquisa estão relacionados a ensaios *in vitro*, apresentando resultados importantes sobre o potencial antimicrobiano do limoneno, com valores de CIM (Concentração Inibitória Mínima) e CFM (Concentração Fungicida Mínima) bastante expressivos. Sendo assim, faz-se necessário que mais estudos *in vivo* sejam realizados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

As principais atividades antimicrobianas do Limoneno, no que concerne à odontologia, dizem respeito à inibição de bactérias causadoras da cárie dentária e doença periodontal, além de alguns fungos relacionados à candidose oral, sendo estes efeitos atribuídos à capacidade de promover alterações na membrana celular. Diante dos resultados, percebe-se que esse óleo essencial representa uma alternativa promissora para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos com potencial antifúngico e antibacteriano para indicação odontológica, sendo necessário que mais pesquisas *in vivo* e *in vitro* sejam realizadas abordando esta temática, visto o grande potencial farmacológico desse composto associado a efeitos biológicos.

6 CONCLUSÃO

- O limoneno é capaz de inibir a atividade de bactérias causadoras de cárie dentária e doenças periodontais, assim como de determinadas espécies fúngicas responsáveis pela candidose oral.
- O mecanismo de ação do limoneno como agente antimicrobiano e antifúngico provavelmente está associado ao seu comportamento lipofílico, causando desnaturação de proteínas e camadas lipídicas, e conseqüentemente alterando as propriedades e função da parede celular, levando a perda de componentes intracelulares e eventual morte celular;
- Apesar de inúmeros relatos relacionados ao uso do limoneno na área medicinal, e o seu potencial efeito contra patógenos presentes na cavidade oral comprovados cientificamente, ainda são escassos os estudos voltados à área de odontologia.
- É necessário a realização de mais estudos *in vivo* e *in vitro*, para fornecer um embasamento sólido sobre a sua aplicação. Uma vez que representa uma alternativa promissora para o desenvolvimento de medicamentos fitoterápicos com potencial antifúngico e antibacteriano para indicação odontológica.

REFERÊNCIAS

- AL-MAWERI, S. A. et al. Efficacy of *Aloe vera* Mouthwash Versus Chlorhexidine on Plaque and Gingivitis: A Systematic Review. **International Journal of Dental Hygiene**, v. 18, n. 1, p. 44–51, 2020.
- ANVISA. AGENCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA. **Resistência Microbiana – Mecanismos e Impacto Clínico**. 2007. Disponível em: https://www.anvisa.gov.br/servicos/controle/rede_rm/cursos/rm_controle/opas_web/modulo3/mecanismos.htm. Acesso em: 23 fev. 2021.
- ASTANI, A.; SCHNITZLER, P. Antiviral Activity of Monoterpenes Beta-Pinene and Limonene Against Herpes Simplex Virus *In Vitro*. **Iranian Journal of Microbiology**, v. 6, n. 3, p. 149-155, jun. 2014.
- AZAMBUJA, W. Métodos de Extração de Óleos Essenciais. [S.L.]: Óleos Essenciais, 2017. Disponível em: <https://www.oleosessenciais.org/metodos-de-extracao-de-oleos-essenciais/>. Acesso em: 29 jan. 2021.
- BAKKALI, F. et al. Biological Effects of Essential Oil – A Review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, p. 446–475, 2008.
- BAUMGARTNER, J. C.; WATTS, C. M.; XIA, T. Occurrence of *Candida Albicans* in Infections of Endodontic Origin. **Journal of Endodontics**, v. 26, n. 12, p. 695–698, 2000.
- BERNARDI, A.; TEIXEIRA, C. S. The Properties of Chlorhexidine and Undesired Effects of Its Use in Endodontics. **Quintessence international (Berlin, Germany: 1985)**, v. 46, n. 7, p. 575–57582, 2015.
- BEZERRA, L. M. D. et al. Atividade Antibacteriana *in vitro* de Fitoconstituintes sobre Micorganismos do Biofilme Dentário. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 17, n. 1, p. 79-84, 2013.
- BORGES, L. P.; AMORIM, V. A. Metabólitos Secundários de Plantas. **Revista Agrotecnologia**, Ipameri, v. 11, n. 1, p. 54-67, 2020.
- BROOK, I. Sinusitis of Odontogenic Origin. **Otolaryngology - Head and Neck Surgery**, v. 135, n. 3, p. 349–355, 2006.
- BRUNING, M. C. R.; MOSEGUI, G. B. G.; VIANNA, C. M. de M. The Use of Phytotherapy and Medicinal Plants in Primary Healthcare Units in the Cities of Cascavel and Foz do Iguaçu - Paraná: The Viewpoint of Health Professionals. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 17, n. 10, p. 2675–2685, 2012.
- CIRIMINNA, R. et al. Limonene: A Versatile Chemical of The Bioeconomy. **Chemical Communications**, v. 50, p. 15288-15296, 2014.
- CUNHA, A. L. et al. Os Metabólitos Secundários e Sua Importância para o Organismo. **Diversitas Journal**, Santana do Ipanema, v. 1, n. 2, p. 175-181, mai./ago. 2016.

D'ARRIGO, M. *et al.* *In vitro* Evaluation of The Activity of an Essential Oil from *Pistacia vera* L. Variety Bronte Hull Against *Candida* sp. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 19, n. 6, p. 1-7, 2019.

DA SILVA, M. O.; AQUINO, S. Resistência aos Antimicrobianos: Uma Revisão dos Desafios na Busca por Novas Alternativas de Tratamento. **Revista de Epidemiologia e Controle de Infecção**, Santa Cruz do Sul, v. 8, n. 4, out. 2018

DIAS, M.; MONTEIRO, M. S.; MENEZES, M. F. Antibióticos e Resistência Bacteriana, Velhas Questões, Novos Desafios. **Cadernos otorrinolaringologia**, Lisboa, 2010.

DI PASQUA, R. *et al.* Changes in Membrane Fatty Acids Composition of Microbial Cells Induced by Addition of Thymol, Carvacrol, Limonene, Cinnamaldehyde, and Eugenol in the Growing Media. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 54, n. 7, p. 2745–2749, 2006.

FERNANDES, I. J. *et al.* Extração e caracterização de óleos essencial de laranja obtido do resíduo casca de laranja. **Associação Brasileira de Engenharia Sanitária e Ambiental**. p. 1-6, 2013.

GALLEGOS-FLORES, P. I. *et al.* Actividad Antibacteriana de Cinco Compuestos Terpenoides: Carvacrol, Limoneno, Linalool, A-Terpineno y Timol. **Tropical and Subtropical Agroecosystems**, v. 22, p. 241-248, 2019.

GOMES, C. C. *et al.* Aspergillus in Endodontic Infection Near the Maxillary Sinus. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, v. 81, n. 5, p. 527–532, 2015.

GOMES, C. *et al.* Isolation and Taxonomy of Filamentous Fungi in Endodontic Infections. **Journal of Endodontics**, v. 36, n. 4, p. 626–629, 2010.

GOULART, A. L R. M. *et al.* Atividade Antibacteriana do Óleo Essencial Extraído da Casca da Laranja Pêra Frente às Bactérias da Família *Enterobacteriaceae*. **Acta Biomedica Brasiliensia**, v. 9, n. 2, p. 117-123, ago. 2018.

HERNANDES, C. *et al.* Chemical Composition and Antifungal Activity of the Essential Oils of *Schinus weinmannifolius* Collected in the Spring and Winter. **Natural Product Communications**, v. 9, n. 9, p. 1383–1386, 2014.

HIROTA, R. *et al.* Limonene Inhalation Reduces Allergic Airway Inflammation in Dermatophagoides Farinae-Treated Mice. **Inhalation Toxicology**, USA, v. 24, n. 6, p. 373–381, 2012.

HIROTA, R. *et al.* Anti-inflammatory Effects of Limonene from Yuzu (*Citrus junos* Tanaka) Essential Oil on Eosinophils. **Journal of Food Science**, v. 75, n. 3, p. 87-92, 2010.

ILDEFONSO-JUNIOR, J.; MONTEIRO, Á. B. Plantas Medicinais e Fitoterápicos Úteis na Odontologia Clínica: Uma Revisão. **Revista Faculdade Odontologia Universidade Federal Bahia**, v. 50, p. 47–56, 2020.

JONGEDIJK, E. *et al.* Biotechnological Production of Limonene in Microorganisms. **Applied Microbiology Biotechnology**, v. 100, p. 2927–2938, feb. 2016.

KAMPF, G. Acquired Resistance to Chlorhexidine – Is It Time to Establish an ‘Antiseptic Stewardship’ Initiative? **Journal of Hospital Infection**, v. 94, n. 3, p. 213–227, 2016.

KINGSTON, D. G. I. Modern Natural Products Drug Discovery and its Relevance to Biodiversity Conservation. **Journal of Natural Products**, v. 74, n. 3, p. 496-511, dez. 2011.

KOCH, D.; LEITZKE, M.; MONZANI, R. M. Extração de Óleos Essenciais por Meio de Hidrodestilação para Controle de Fitopatógenos. Disponível em: <http://eventos.ifc.edu.br/micti/wp-content/uploads/sites/5/2014/09/CAA-13.pdf>. Acesso em: 17 fev. 2021.

LANG, G.; BUCHBAUER, G. A Review on Recent Research Results (2008-2010) on Essential Oils as Antimicrobial and Antifungal. **Flavour Fragrance Journal**, Vienna, v. 27, p. 13-39, aug. 2011.

LEMES, R. S. *et al.* Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils from *Citrus aurantifolia* Leaves and Fruit Peel Against Oral Pathogenic Bactéria. **Annals of the Brazilian Academy of Sciences**, v. 90, n. 2, p. 1285-1292, 2018.

LIU, Y. *et al.* Inhibitory Effects of *Citrus Lemon* Oil and Limonene on *Streptococcus sobrinus* - Induced Dental Caries in Rats. **Archives of Oral Biology**, v. 118, p. 1-6, 2020.

LU, Y. *et al.* Associations Between Maxillary Sinus Mucosal Thickening and Apical Periodontitis Using Cone-Beam Computed Tomography Scanning: A Retrospective Study. **Journal of Endodontics**, v. 38, n. 8, p. 1069–1074, 2012.

MILLER, J. A. *et al.* Human Breast Tissue Disposition and Bioactivity of Limonene in Women With Early-Stage Breast Cancer. **Cancer Prevention Research (Phila)**. v. 6, n. 6, p. 577–584, jun. 2013.

MILLER, J. A. *et al.* D-Limonene: A Bioactive Food Component from Citrus and Evidence for a Potential Role an Breast Cancer Prevention and Treatment. **Oncology Reviews.**, v. 5, p. 31-42, 2011.

MUKHTAR, Y. M. *et al.* Biochemical Significance of Limonene and its Metabolites: Future Prospects for Designing and Developing Highly Potent Anticancer Drugs. **Bioscience Reports**, v. 38, p. 1-12, 2018.

MURALI, R.; KARTHIKEYAN, A.; SARAVANAN, R. Protective Effects of D-Limonene on Lipid Peroxidation and Antioxidant Enzymes in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 112, p. 175–181, 2013.

NASCIMENTO, G. A. *et al.* Efeitos Bradicárdicos e Antiarrítmicos do D-Limoneno em Ratos. **Arquivos Brasileiro de Cardiologia**, v. 113, n. 5, p. 925-932, 2019.

OLIVEIRA, J.D. *et al.* Rendimento, Composição Química e Atividades Antimicrobiana e Antioxidante do Óleo Essencial de Folhas de *Campomanesia adamantium* Submetidas a

Diferentes Métodos de Secagem. **Revista Brasileira de Plantas Mediciniais**, Campinas, v.18, n. 2, p. 502-510, 2016.

OMRAN, S. M. *et al.* The Effects of Limonene and Orange Peel Extracts on Some Spoilage Fungi. **International Journal of Molecular and Clinical Microbiology**, v. 1, p. 82-86, 2011.

OMS. Antimicrobial Resistance. **Global Report on Surveillance**, v. 30, n. 4, p. 619–635, 2014.

PINTO, E. *et al.* Antifungal Activity of *Thapsia villosa* Essential Oil against *Candida*, *Cryptococcus*, *Malassezia*, *Aspergillus* and Dermatophyte Species. **Molecules**, v. 22, p. 1-11, 2017.

PINTO, E. *et al.* Antifungal Activity of *Ferulago Capillaris* Essential Oil Against *Candida*, *Cryptococcus*, *Aspergillus* and *Dermatophyte species*. **European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases**, v. 32, p. 1311–1320, 2013.

PIRES, T. C. M.; RIBEIRO, M. G. T. C.; MACHADO, A. A. S. C. Extração do R-(+)-Limoneno a partir das Cascas de Laranja: Avaliação e Otimização da Verdura dos Processos de Extração Tradicionais. **Quimica Nova**, v. 41, n. 3, p. 355-365, 2018.

RADULOVIC, N. S. *et al.*-Antimicrobial Plant Metabolites: Structural Diversity and Mechanism of Action. **Current Medicinal Chemistry**, v. 20, n. 7, p. 932-952, 2013.

RETAJCZYK, M.; WRÓBLEWSKA, A. Therapeutic Applications of Limonene. **Pomeranian Journal of Life Science**, v. 64, n. 2, p. 51-57, 2018.

ROBERTO, D. *et al.* Antioxidant Activity of Limonene on Normal Murine Lymphocytes: Relation to H₂O₂ Modulation and Cell Proliferation. **Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology**, v. 106, p. 38-44, 2010.

SHARIFI-RAD, J. *et al.* Plants of the Melaleuca Genus as Antimicrobial Agents: From Farm to Pharmacy. **Phytotherapy Research**, v. 31, n. 10, p. 1475–1494, 2017.

SILVA, A. J. *et al.* Avaliação da Atividade Antimicrobiana de Óleos Essenciais Obtidos de Diferentes Fabricantes. **Sinapse Múltipla**, v. 8, n. 1, p. 33-40, jul. 2019.

SILVESTRES, W. P.; PAULETTI, G. Óleo Essencial Cítrico: Produção, Composição e Fracionamento. In: EFROM, C. F. S.; SOUZA, Paulo V. D. (Org.). **Citricultura do Rio Grande do Sul: indicações técnicas**. 1. ed. Porto Alegre: Secretaria da Agricultura, Pecuária e Irrigação - SEAPI; DDP, 2018. p. 245-268

SIMAS, D. L. R. *et al.* Caracterização dos Óleos Essenciais de Frutas Cítricas. **Citrus Research & Technology**, Cordeirópolis, v. 36, n. 1, p. 15-26, 2015.

SIQUEIRA, J. F.; RÔÇAS, I. N. Nested PCR Detection of *Centipeda Periodontii* in Primary Endodontic Infections. **Journal of Endodontics**, v. 30, n. 3, p. 135–137, 2004.

SOUZA, S. A. M. *et al.* Óleos Essenciais: Aspectos Econômicos e Sustentáveis. **Enciclopédia Biosfera**, Goiânia, v. 6, n. 10, p. 1-11, 2010.

SUBRAMENIUM, G. A.; VIJAYAKUMAR, K.; PANDIAN, S. K. Limonene Inhibits Streptococcal Biofilm Formation by Targeting Surface-Associated Virulence Factors. **Journal of Medical Microbiology**, Great Britain, v. 64, p. 879–89, 2015.

SUN, J. D-Limonene: Safety and Clinical Applications. **Alternative Medicine Review**, v. 12, n. 3, p. 259-264, sep. 2007.

SUN, Y. *et al.* Effects of Sub-Minimum Inhibitory Concentrations of Lemon Essential Oil on the Acid Tolerance and Biofilm Formation of *Streptococcus Mutans*. **Archives of Oral Biology**, v. 87, p. 235–241, 2018.

SWAMI, S. B. *et al.* Jamun (<i>Syzygium cumini </i>(L.)): A Review of Its Food and Medicinal Uses. **Food and Nutrition Sciences**, v. 3, n. 8, p. 1100–1117, 2012.

THAKRE, A. *et al.* Limonene Inhibits *Candida Albicans* Growth by Inducing Apoptosis. **Medical Mycology**, v. 56, p. 565–578, 2018.

WILBON, P. A.; CHU, F.; TANG, C. Progress in Renewable Polymers from Natural Terpenes, Terpenoids, And Rosin. **Macromolecular Rapid Communications**, v. 34, n. 1, p. 8–37, 2013.

ZAH, M. R.; LIANG, H.; YUAN, Q. Improving the Antimicrobial Activity of D-Limonene Using a Novel Organogel-Based Nanoemulsion. **Food Control.**, v. 50, p. 554-559. oct. 2015.

ZHANG, L. W. *et al.* Efficacy and Safety of Miconazole for Oral Candidiasis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Oral Diseases**, v. 22, n. 3, p. 185–195, 2016.

ZHANG, X. Z. *et al.* Synergistic Inhibitory Effect of Berberine and d-Limonene on Human Gastric Carcinoma Cell Line MGC803. **Journal of medicinal food**, v. 17 n. 9, p. 955–962, 2014.

ZHANG, Y. *et al.* Chlorhexidine Exposure of Clinical *Klebsiella Pneumoniae* Strains Leads to Acquired Resistance to this Disinfectant and to Colistin. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 53, p. 864-867, 2019.

ZHENG, X. *et al.* Combinatorial Effects of Arginine and Fluoride on Oral Bacteria. **Journal of Dental Research**, v. 94, n. 2, p. 344–353, 2015.