

UNIVERSIDADE ESTADUAL DO MARANHÃO
CENTRO DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Rivaldo Costa Almeida

ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Ageratum conyzoides* L.
SOBRE CEPAS ISOLADAS DE *Listeria monocytogenes* *in vitro*

SÃO LUÍS – MA

2024

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Ageratum conyzoides* L.
SOBRE CEPAS ISOLADAS DE *Listeria monocytogenes in vitro***

Rivaldo Costa Almeida

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Universidade Estadual do Maranhão, como parte das exigências para obtenção do título de Mestre em Ciência Animal.

Orientador: Prof. Dr. Ferdinan Almeida Melo

SÃO LUÍS – MA

2024

Almeida, Rivaldo Costa

Atividade antibacteriana do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. sobre cepas isoladas de *Listeria monocytogenes* in vitro. / Rivaldo Costa Almeida. – São Luis, MA, 2024.

85 f

Dissertação (Mestrado em Ciência Animal) – Universidade Estadual do Maranhão, 2024.

Orientador: Prof. Dr. Ferdinan Almeida Melo


1.*Ageratum conyzoides*. 2.Atividade antimicrobiana. 3.Óleo essencial.
I.Título.

CDU: 665.3:543


**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Ageratum conyzoides* L.
SOBRE CEPAS ISOLADAS DE *Listeria monocytogenes* in vitro**

Aprovado em: 27 de março de 2024


BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **FERDINAN ALMEIDA MELO**
Data: 30/05/2024 18:04:05-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Ferdinan Almeida Melo
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Orientador

Documento assinado digitalmente
 **JOSE GOMES PEREIRA**
Data: 30/05/2024 18:35:59-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. José Gomes Pereira
Universidade Estadual do Maranhão (UEMA)
Membro interno ao Programa de Pós-Graduação

Documento assinado digitalmente
 **FLAVIA DE OLIVEIRA CARDOSO**
Data: 03/06/2024 11:21:31-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Profa. Dra. Flávia de Oliveira Cardoso
Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ)
Membro externo ao Programa de Pós-Graduação

SÃO LUÍS – MA

2024

AGRADECIMENTOS

Gostaria de aqui expressar os meus sinceros agradecimentos ao Prof. Dr. Ferdinan Almeida Melo, meu estimado orientador, por sua supervisão, apoio e incentivo, inestimáveis ao longo desta jornada de pesquisa, fundamentais para o sucesso deste trabalho e ao meu desenvolvimento acadêmico. Reconheço e agradeço pela confiança depositada em mim, ao conceder-me a oportunidade de conduzir minha pesquisa, junto ao Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal, no campo da Epidemiologia, Patogênese e Controle de Doença de Animais.

Estendo meus agradecimentos ao Dr. Cristian Alex Aquino Lima por seu auxílio e assistência à realização desta pesquisa, imprescindíveis à mesma.

Agradeço ainda a Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão (FAPEMA) pela concessão de bolsa de mestrado (BM-07931/22).

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	23
2.	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	25
2.1.	Listeriose	25
2.1.1.	Etiologia.....	25
2.1.2.	Epidemiologia.....	27
2.1.3.	Patogenia.....	28
2.1.4.	Sinais clínicos	29
2.1.5.	Diagnóstico	31
2.1.6.	Tratamento, Prevenção e Controle.....	33
2.2.	<i>Ageratum conyzoides</i> L	33
2.2.1.	Taxonomia	33
2.2.2.	Descrição	34
2.2.3.	Características botânicas.....	34
2.2.4.	Habitat e Distribuição	36
2.2.5.	Constituintes fitoquímicos.....	36
2.2.6.	Atividades farmacológicas.....	37
2.2.7.	Atividade toxicológica.....	42
3.	OBJETIVOS	45
3.1.	Geral	45
3.2.	Específicos	45
4.	MATERIAL E MÉTODOS	47
4.1.	Cepas bacterianas e condições de crescimento	47
4.2.	Extração de óleo essencial	47
4.3.	Caracterização do óleo essencial por GC-MS	47
4.4.	Atividade antimicrobiana	48
4.5.	Avaliação <i>in vitro</i> da citotoxicidade	49
4.6.	Análise estatística	50
5.	RESULTADOS E DISCUSSÃO	51
5.1.	Caracterização química do óleo essencial de <i>A. conyzoides</i> L	51
5.2.	Atividade antimicrobiana do óleo essencial de <i>A. conyzoides</i> L	53
5.3.	Ensaio de citotoxicidade do óleo essencial de <i>A. conyzoides</i> L	57
6.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	61
	REFERÊNCIAS	63

**ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DO ÓLEO ESSENCIAL DE *Ageratum conyzoides* L.
SOBRE CEPAS ISOLADAS DE *Listeria monocytogenes in vitro***

RESUMO - A listeriose, uma doença grave causada pela bactéria *Listeria monocytogenes*, é caracterizada por infecções severas em humanos e ruminantes, sendo adquirida principalmente por ingestão de alimentos contaminados. Diante do desafio crescente do desenvolvimento de resistência antimicrobiana (AMR), há um interesse significativo da comunidade científica em explorar novas moléculas antimicrobianas naturais. Nesse contexto, os óleos essenciais de plantas, conhecidos por suas propriedades terapêuticas, emergem como potenciais agentes antimicrobianos, despertando interesse para seu uso alternativo ou complementar aos antibióticos tradicionais. Portanto, este estudo teve como objetivo avaliar a atividade antimicrobiana, composição química e citotoxicidade do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* Linnaeus (Asteraceae). As partes aéreas da planta *A. conyzoides* (folhas e flores) foram submetidas à hidrodestilação em aparelho clevenger acoplado a um banho ultratermostático Quimis, extraíndo-se o óleo essencial (OE), isolado com rendimento de 0,7%. O óleo essencial de *A. conyzoides* (OEAc) foi posteriormente analisado, e sua composição química determinada por Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa (GC-MS). A atividade antimicrobiana, avaliada contra quatro cepas de *L. monocytogenes* (*L. monocytogenes* ATCC 7644 e três cepas de origem alimentar), foi determinada pelo método de microdiluição, e o efeito citotóxico do OE foi analisado frente a macrófagos murinos RAW 264.7, utilizando o ensaio colorimétrico de brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT). A análise por GC-MS permitiu a identificação de seis componentes químicos presentes no óleo essencial de *A. conyzoides* (100% da composição química total). Do total de constituintes voláteis identificados, dois constituintes, Precocene I (79,85%) e β -Cariofileno (13,55%), foram identificados como compostos majoritários. Os demais componentes foram Acetato de bornila (1,55%), γ -Elemeno (2,88%), β -Sesquifelandreno (1,37%) e β -Nerolidol (0,80%). A análise da atividade antibacteriana revelou que o OEAc investigado exibe propriedade antimicrobiana moderada a forte, com valores de Concentração Inibitória Mínima (CIM) variando de 31,25 a 250 $\mu\text{g/mL}$. Apresentou também significativa citotoxicidade contra as células RAW 264.7 (CC_{50} : 35 $\mu\text{g/mL}$). Assim, dado as suas propriedades antibacterianas, o óleo essencial de *A. conyzoides* mostra-se como uma promissora nova fonte de antimicrobianos naturais, que auxiliarão no desenvolvimento de novas alternativas para o tratamento da listeriose e estratégias inovadoras de enfrentamento à resistências antimicrobiana.

Palavras-chave: *Ageratum conyzoides*, atividade antimicrobiana, óleo essencial

**ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF ESSENTIAL OIL FROM *Ageratum conyzoides* L.
ON ISOLATED STRAINS OF *Listeria monocytogenes* in vitro**

ABSTRACT - Listeriosis, a serious disease caused by the bacterium *Listeria monocytogenes*, is characterized by severe infections in humans and ruminants, and is mainly acquired through ingestion of contaminated food. Faced with the growing challenge of the development of antimicrobial resistance (AMR), there is significant interest from the scientific community in exploring new natural antimicrobial molecules. In this context, plant essential oils, known for their therapeutic properties, emerge as potential antimicrobial agents, arousing interest in their alternative or complementary use to traditional antibiotics. Therefore, this study aimed to evaluate the antimicrobial activity, chemical composition and cytotoxicity of the essential oil of *Ageratum conyzoides* Linnaeus (Asteraceae). The aerial parts of the *A. conyzoides* plant (leaves and flowers) were subjected to hydrodistillation in a Clevenger apparatus coupled to a Quimis ultrathermostatic bath, extracting the essential oil (EO), isolated with a yield of 0.7%. The essential oil of *A. conyzoides* (EOAc) was subsequently analyzed, and its chemical composition determined by Gas Chromatography-Mass Spectrometry (GC-MS). The antimicrobial activity, evaluated against four strains of *L. monocytogenes* (*L. monocytogenes* ATCC 7644 and three strains of food origin), was determined by the microdilution method, and the cytotoxic effect of EO was analyzed against RAW 264.7 murine macrophages, using the 3-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)-2,5-diphenyl-2H-tetrazolium bromide (MTT) colorimetric assay. GC-MS analysis allowed the identification of six chemical components present in the essential oil of *A. conyzoides* (100% of the total chemical composition). Of the total volatile constituents identified, two constituents, Precocene I (79.85%) and β -Caryophyllene (13.55%), were identified as the majority compounds. The other components were Bornyl acetate (1.55%), γ -Elemene (2.88%), β -Sesquiphellandrene (1.37%) and β -Nerolidol (0.80%). Analysis of antibacterial activity revealed that the investigated OEAc exhibits moderate to strong antimicrobial property, with Minimum Inhibitory Concentration (MIC) values ranging from 31.25 to 250 $\mu\text{g/mL}$. It also showed significant cytotoxicity against RAW 264.7 cells (CC₅₀: 35 $\mu\text{g/mL}$). Thus, given its antibacterial properties, *A. conyzoides* essential oil appears to be a promising new source of natural antimicrobials, which will help in the development of new alternatives for the treatment of Listeriosis and innovative strategies to combat antimicrobial resistance.

Keywords: *Ageratum conyzoides*, antimicrobial activity, essential oil

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

4T1	Modelo celular altamente metástase da glândula mamária de camundongo
A-549	Linhagem celular de carcinoma pulmonar humano de células não pequenas
ActA	Proteína de superfície indutora da montagem de actina
ADA	Adenosina Desaminase
AMR	Resistência Antimicrobiana
APAP	Acetaminofeno
ATCC	<i>American Type Culture Collection</i>
ATP	Adenosina Trifosfato
Aw	Atividade de água
BK II	Bradicinina II
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CC ₅₀	Concentração Citotóxica média
CCs	Complexos Clonais
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CE	Extrato Bruto
CFAC	Fração clorofórmica de <i>Ageratum conyzoides</i>
CH ₂ Cl ₂	Extrato Diclorometano
CHCl ₃	Fração Clorofórmica
CI ₅₀	Concentração Inibitória Média
CID	PubChem <i>compound identifier</i>
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CLSI	<i>Clinical and Laboratory Standards Institute</i>
DCM	Extrato Diclorometano
DL ₅₀	Dose letal média
DMC-F	Subfração de Diclorometano
DMSO	Dimetilsufóxido
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
DO	Densidade óptica
DP	Desvio padrão
DPPH	1,1-difenil-2-picrilhidrazil

Dr.	Doutor
Dra.	Doutora
DU-145	Carcinoma de Próstata humano
EFSA	<i>European Food Safety Authority</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EtOAc	Fração Acetato de etila
EtOAc-F	Subfração de Acetato de etila
EtOH-F	Fração de Etanólica
FAPEMA	Fundação de Amparo à Pesquisa e ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico do Maranhão
G6PD	Glicose-6-fosfato desidrogenase
GC-MS	Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa
GSH	Glutathione
GSH-Px	Glutathione Peroxidase
GST	Glutathione-S-transferase
HEACL	Extrato hidroalcoólico das folhas de <i>A. conyzoides</i>
HeLa	Linhagem celular epitelial de adenocarcinoma do colo do útero humano
HEX-F	Fração hexânica
HT-29	Adenocarcinoma de cólon humano
IFN- γ	Interferon gama
IL-10	Interleucina 10
IL-17A	Interleucina 17A
IL-1 β	Interleucina-1 β
IL-6	Interleucina 6
iNOS	Óxido nítrico sintase induzível
IZ	Zona de inibição
LC	Concentração Larvicida
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
LLO	Listeriolisina O
LNCaP	<i>Lymph Node Carcinoma of the prostate</i>
M/C	Extrato Metano/Clorofórmio de <i>Ageratum conyzoides</i>
m/z	Relação massa/carga

MA	Maranhão
MCF7	Linhagem de células epiteliais de Adenocarcinoma mamário Humano
MDA	Malondialdeído
MDA-MB-231	Linhagem de células epiteliais de Adenocarcinoma mamário Humano
MDR	Resistência a Múltiplas Drogas
MeOH	Fração de Metanol
MeONOB	5'-Metoxi nobiletina
MMP-9	Metaloproteinase de matriz-9
MPO	Mieloperoxidase
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
MSG	Glutamato Monossódico
MSSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Sensível à Meticilina
MTCC	<i>Microbial Type Culture Collection</i>
MTT	Brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio
NO	Óxido Nítrico
NOS	Óxido Nítrico Sintase
NOx	Metabólitos de Óxido Nítrico
OEAc	Óleo Essencial de <i>Ageratum conyzoides</i>
OEs	Óleos essenciais
P-388	Linhagem celular de leucemia de camundongo
PC-3	Linhagem celular de câncer de próstata humano
PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PGE2	Prostaglandina E2
pH	Potencial Hidrogeniônico
PlcA	Fosfolipases A
PlcB	Fosfolipases B
Prof.	Professor
Profa.	Professora
PVP	Polivinilpirrolidona
RPMI	Meio Roswell Park Memorial Institute
RTE	<i>ready-to-eat</i>
SF-763	Linhagem celular de glioblastoma humano

SF-767	Linhagem celular de glioblastoma humano
SGC-7901	Linhagem celular de carcinoma gástrico humano
SLs	Sublinhagens
SNC	Sistema Nervoso Central
SOD	Superóxido Dismutase
T47D	Linhagem de células epiteliais de Carcinoma mamário Humano
TNF	Fator de Necrose Tumoral
UFC	Unidade Formadora de Colônias
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UI	Unidades Internacionais
USA	<i>United States of América</i>
v/p	Relação volume/peso

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Compostos presentes no óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.....51

TABELA 2 - Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.....53

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1** -*Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) (ALA, 2023).34
- FIGURA 2** - *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). (A) Planta em seu habitat; (B) Raiz (ro); (C) Folhas únicas (le), face abaxial (ab) e adaxial (ad); (D) Inflorescências (flo); (E) Caule (ste) e folhas (le). Barras: B, C e D = 2 cm; E = 5 cm (SANTOS *et al.*, 2016). 35
- FIGURA 3** - Estrutura química em 3D dos componentes isolados no óleo essencial de *Ageratum conyzoides*. Acetato de bornila (PubChemCID: 6448); β -Cariofileno (PubChem CID: 5281515); Precoceno I (PubChem CID: 28619); γ -Elemeno (PubChem CID: 6432312); β -Sesquifelandreno (PubChem CID: 12315492) e β -Nerolidol (PubChem CID: 8888). Esferas representam os elementos químicos: Hidrogênio (brancas), Carbono (cinza) e Oxigênio (vermelhas) (KIM *et al.*, 2023).52
- FIGURA 4** - Efeito do óleo essencial de *A. conyzoides* na sobrevivência celular em macrófagos murinos RAW 264.7 com base em ensaios MTT. As células foram expostas a concentrações crescentes de OEAC (6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 $\mu\text{g/mL}$) durante 48 h e a citotoxicidade celular foi medida utilizando o ensaio MTT. Os dados do ensaio de viabilidade celular MTT são expressos como porcentagem de ‘Viabilidade celular (%)’ e foram calculados dividindo o valor da densidade óptica (DO) dos sobrenadantes para cada poço de tratamento pela DO média de todos os sobrenadantes correspondentes dos poços de controle ($\times 100$). Os dados são representados como média \pm desvio padrão (DP) dos experimentos em triplicatas. Para análise estatística, utilizou-se a *One-way* ANOVA seguida do teste *post hoc* de Dunnett. * Diferença estatística em relação ao controle negativo, $p < 0,05$. CN: controle negativo. CP: controle positivo (gentamicina [64 $\mu\text{g/mL}$]).57

1. INTRODUÇÃO

É inegável o fato de a medicina moderna estar alicerçada no uso de antibióticos. Pois permitiram o desenvolvimento e execução de procedimentos médicos complexos, como, por exemplo, cirurgias invasivas e o tratamento de pacientes com câncer, modificando o paradigma terapêutico (KAMARUZZAMAN; KENDALL; GOOD, 2017).

Entretanto, devido ao uso indiscriminado de agentes antimicrobianos, a resistência antimicrobiana (AMR) passou a representar um grande problema para a medicina veterinária e humana ao tornar estes compostos menos eficazes ou mesmo ineficazes (PALMA; TILOCCA; RONCADA, 2020). A resistência bacteriana configura-se quando o agente antimicrobiano, em sua dosagem farmacologicamente indicada, não atinge concentração que consiga inibir efetivamente o crescimento da bactéria ou matá-la (SCHWARZ; LOEFFLER; KADLEC, 2017). Os antibióticos exercem pressão seletiva sobre as bactérias, selecionando aquelas que apresentem genes que codifiquem meios de resistir ao efeito bactericida dos antibióticos. Tornando-as as precursoras das próximas gerações de bactérias resistentes (MUNITA; ARIAS, 2016; SCHWARZ; LOEFFLER; KADLEC, 2017). Assim que os genes para a resistência a antibiótico são selecionados, os mesmos podem ser transmitidos para outras bactérias, por divisão do microrganismo ou transferência horizontal de genes (ÁLVAREZ-MARTÍNEZ; BARRAJÓN-CATALÁN; MICOL, 2020).

A listeriose, doença causada pela bactéria Gram-positiva *Listeria monocytogenes*, patógeno intracelular facultativo, caracteriza-se por grave infecção em humanos e outras espécies animais (p. ex. bovinos, ovinos e caprinos) (NIGHTINGALE *et al.*, 2004). É adquirida através da ingestão de alimentos contaminados e afeta principalmente animais imunocomprometidos, com gestantes, idosos e recém-nascidos como grupos de risco para a infecção. Manifesta-se clinicamente como gastroenterite, meningite, encefalite, infecções uterinas e septicemia (KOTZAMANIDIS *et al.*, 2019; NOORDHOUT *et al.*, 2014).

Diante desse cenário, há um significativo interesse da comunidade científica na busca por novas moléculas antimicrobianas, seja para uso terapêutico alternativo ou complementar aos antibióticos tradicionais (CHANDRA *et al.*, 2017). Sob esta perspectiva, os produtos antimicrobianos de origem natural, especialmente aqueles obtidos de plantas, suscitam grande interesse científico devido à sua grande variedade química e propriedades terapêuticas intrínsecas, como a baixa toxicidade, elevada eficácia farmacológica, além de viabilidade econômica (CHOUHAN; SHARMA; GULERIA, 2017; SHIN; PRABHAKARAN; KIM, 2018). Os óleos essenciais (OEs), mistura complexa de metabólitos secundários das plantas e

encontrado em várias partes das mesmas (sementes, flores, folhas, caules, cascas e raízes), apresentam propriedades antifúngicas, anticancerígenas, antiviral, anti-inflamatória e antimicrobiana, são potenciais fontes de descoberta de novos compostos bioativos e desenvolvimento de agentes antimicrobianos (MITTAL; RANA; JAITAK, 2018).

Ageratum conyzoides Linnaeus (1753) (Asteraceae), planta medicinal, nativa da América tropical, com propriedades analgésicas, antioxidantes, anticancerígenas, antidiabéticas, antibacterianas, antifúngicas, esquistossomicidas, antiprotozoárias, anti-inflamatórias e cicatrizantes (JAYASUNDERA *et al.*, 2021; RAFE, 2017), é considerada uma excelente candidata para investigações dos efeitos antimicrobianos de compostos naturais no controle de infecções bacterianas de *L. monocytogenes* e do processo de desenvolvimento de resistência à antibióticos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1. Listeriose

2.1.1. Etiologia

Listeria monocytogenes é uma dentre as 26 espécies que constituem o gênero *Listeria* (contando ainda com espécies como *L. innocua*, *L. welshimeri*, *L. seeligeri*, *L. ivanovii*, *L. marthii* e *L. rocourtiae*). *L. ivanovii* e *L. monocytogenes* são as de maior importância para a saúde animal. *L. ivanovii* está relacionada predominantemente a infecções em ruminantes, e *L. monocytogenes* é associada ao desenvolvimento de doenças em animais não humanos (predominantemente ruminantes) e humanos (MAFUNA *et al.*, 2022; ORSI; BAKKER; WIEDMANN, 2011).

É uma bactéria Gram-positiva, não formadora de esporos, em forma de bastonete, com cerca de 0,5 µm de largura e 1 – 1,5 µm de comprimento, saprotrofica, patogênica facultativa, ubíqua, que pode ser isolada do solo e da água, que, ao entrar em contato com o hospedeiro animal, pode gerar grave doença (SAUER; HERSKOVITS; O'RIORDAN, 2019). Tem fácil disseminação por ser um patógeno altamente resistente e adaptável a condições ambientais adversas, como alta concentração de sal (até 10% de NaCl), ampla faixa de temperatura (0-45 °C), pH de 4,3 a 9,6, baixa atividade de água (A_w de 0,90) e condições de anaerobiose (RADOSHEVICH; COSSART, 2017; WIKTORCZYK-KAPISCHKE *et al.*, 2021).

As espécies de *Listeria* possuem proteínas de superfície específicas, como antígenos somáticos (O) (separados em 15 subtipos [I – XV]) e flagelares (H) (quatro subtipos [A – D]), os quais possibilitam a identificação imunológica e sorotipagem (GORSKI, 2008; LIU, 2006). Mediante determinação das combinações específicas dos antígenos O e H, as cepas de *L. monocytogenes* são divididas em 13 sorotipos (1/2a, 1/2b, 1/2c, 3a, 3b, 3c, 4a, 4ab, 4b, 4c, 4d, 4e, e 7) (WIKTORCZYK-KAPISCHKE; SKOWRON; WAŁECKA-ZACHARSKA, 2023), agrupadas em quatro linhagens filogenéticas (I-IV) (MAURY *et al.*, 2017), seis genoserogrupos, mais de 170 complexos clonais (CCs) e 300 sublinhagens (SLs) (DISSON; MOURA; LECUIT, 2021).

Destas, as linhagens evolutivas I (1/2b, 3b, 4b, 4d, 4e, e 7) e linhagem II (1/2a, 1/2c, 3a e 3c) (KWONG *et al.*, 2016), ambas de diversas fontes, respondem pela maioria dos isolados — principalmente isolados humanos (linhagem I) e alimentares, instalações de processamento de alimentos e de ambientes naturais (linhagem II) (HURLEY *et al.*, 2019; ORSI; BAKKER; WIEDMANN, 2011). Normalmente os isolados filogeneticamente

classificados nas linhagens III e IV, são obtidos de ruminantes, como consequência de possíveis adaptações a estes hospedeiros (ORSI; BAKKER; WIEDMANN, 2011).

Cepas bacterianas pertencentes a linhagens I e II, como supracitado, também podem ser isoladas de animais (CZUPRYNSKI; KATHARIOU; POULSEN, 2010), como demonstrado por García *et al.* (2016), ao isolarem duas cepas de *L. monocytogenes* a partir de amostras clínicas de bovinos com listeriose entérica: uma do sorotipo 1/2b (linhagem I) e outra do sorotipo 1/2c (linhagem II). Resultados consistentes com os achados de Rocha *et al.* (2017), que evidenciaram a capacidade de invasão e multiplicação intracelular em trofoblastos bovinos por *L. monocytogenes* ATCC (*American Type Culture Collection*) 7644 (cepa do sorogrupo 1/2c, isolada originalmente de humano (DUCEPPE; CARRILLO; HUANG, 2017)).

Em estudo para determinar a prevalência de *Listeria spp.* em ruminantes leiteiros e no ambiente agrícola de fazendas espanholas (10 fazendas de criação de bovinos, cinco de ovinos e quatro de caprinos), durante os anos de 2018 a 2020 (3.251 amostras), Palacios-Gorba *et al.* (2021) obtiveram 425 isolados de *Listeria spp.*, com *L. innocua* (64,7%) como a espécie mais prevalente, seguida por *L. monocytogenes* (30,6%). Onde as cepas de *L. monocytogenes* pertenciam às linhagens I (70%) e II (30%). Cenário semelhante ao apresentado por Cardenas-Alvarez *et al.* (2022), que a partir de dados do sequenciamento do genoma completo de 73 isolados de *L. monocytogenes* de casos de listeriose em ruminantes (bovinos [64,4%], ovinos [23,3%] e caprinos [12,3%]), os caracterizam como pertencentes à três linhagens distintas: linhagem I (31,5%); linhagem II (53,4%); e linhagem III (15,1%). Ao comparar as linhagens com as manifestações clínicas, notaram ainda que a frequência da infecção em sua forma neurológicas de apresentação foi significativamente maior nas linhagens I e III, e que a linhagem II estava significativamente associada a infecções fetais.

De um total de 520 amostras de alimentos analisadas por Bouymajane *et al.* (2021), 2,9% foram positivas para *L. monocytogenes*, independente do tipo de alimento avaliado. Dos isolados, 60% pertenciam ao sorogrupo 1/2a, 1/2c, 3a e 3c; 13,3% pertenciam ao sorogrupo 1/2b, 3b, 4b e 4d; e 26,6% não pertenciam a nenhum dos sorogrupos estudados. Os isolados de *L. monocytogenes* apresentaram alta resistência à amoxicilina/ácido clavulânico (67,0%), eritromicina (60,0%), sulfametoxazol (40,0%), ampicilina e sulfametoxazol/trimetoprim (33,0%), tetraciclina (20,0%), cloranfenicol, gentamicina, ciprofloxacina, amicacina, estreptomicina e vancomicina (7,0%). Destas, 66,7% das cepas isoladas de *L. monocytogenes* eram resistentes a três ou mais classes de antibióticos (multirresistentes [MDR]). E sensíveis à penicilina e ao imipenem (100%) (BOUYMAJANE *et al.*, 2021). Em uma pesquisa anterior,

Gómez *et al.* (2014), mediante análise de 206 isolados de *L. monocytogenes*, advindos de produtos alimentícios e de ambientes de processamento de carne, identificaram que as cepas de *L. monocytogenes* apresentaram fenótipo de resistência à oxacilina (100%) e à clindamicina (35%). E foram altamente sensíveis à cloranfenicol (100%), ciprofloxacina (99,5%), tetraciclina (99,5%) e penicilina G (96,1). A resistência a um ou dois antimicrobianos foi detectada em 34,5% dos isolados e a multirresistência em 2,9% dos isolados de *L. monocytogenes*.

2.1.2. Epidemiologia

L. monocytogenes foi isolado pela primeira vez por E.G.D. Murray, R.A. Webb e M.B.R. Swann em 1924. E a partir do início da década de 1980, ao analisar uma série de surtos em humanos na América do Norte e Europa, a Listeriose foi reconhecida formalmente como uma importante infecção transmitida por alimentos (LI *et al.*, 2018; MURRAY; WEBB; SWANN, 1926).

Avaliando o ciclo epidemiológico da Listeriose humana, entende-se que este microrganismo é um contaminante comum de uma variedade de produtos alimentícios crus e processados, incluindo leite e produtos lácteos, produtos à base de carne, ovos, frutos-do-mar, frutas frescas, vegetais e outros alimentos prontos para o consumo (RTE, do inglês *ready-to-eat*) e que a ingestão de pequenos números de *L. monocytogenes* ocorre com frequência em populações humanas (FERREIRA *et al.*, 2014; SCHLECH, 2019; ZHU; GOONERATNE; HUSSAIN, 2017).

O ciclo epidemiológico da Listeriose em ruminantes tem a contaminação de alimentos ou rações de origem vegetal, água e pasto como a principal via de transmissão. A silagem pouco acidificada (possibilitando abundante replicação bacteriana) representa a principal fonte de contaminação. Os ruminantes (saudáveis ou não), ao eliminarem *L. monocytogenes* em suas fezes, permitem a contaminação e persistência bacteriana no ambiente (NIGHTINGALE *et al.*, 2005).

Dentre os surtos de origem alimentar causados por *L. monocytogenes* em humanos, 30% podem ser atribuídos ao consumo de carne RTE, por contaminação do produto em diferentes etapas da cadeia produtiva, particularmente carne bovina e suína (DEMAÎTRE *et al.*, 2020). Ressalta-se que a maioria dos surtos de Listeriose está associada ao consumo de alimentos RTE, por três fatores, a saber: i) suportam o crescimento de *L. monocytogenes*; ii) são consumidos sem receber nenhum tratamento antibacteriano; e iii) tem longa vida útil refrigerada (QUEREDA *et al.*, 2021).

Estima-se que esse patógeno cause aproximadamente 1.460 hospitalizações a cada ano nos Estados Unidos, resultando em 260 mortes. Diversos surtos de Listeriose humana foram relatados em vários países, incluindo os Estados Unidos, Canadá, Chile, Alemanha, Reino Unido, Japão, Austrália (FERREIRA *et al.*, 2014), Colômbia (que até 2018 somou 42 surtos, com 1.255 pessoas contaminadas) (MUÑOZ; RODRÍGUEZ, 2021) e África do Sul (com o surto de maior proporção já relatado, no ano de 2018, com 937 casos e 216 mortes) (QUEREDA *et al.*, 2021).

A *European Food Safety Authority* (EFSA) informou que em 2013, 1.763 casos humanos confirmados de Listeriose foram relatados em 27 estados-membros da União Europeia (EU) — 0,44 casos por 100.000 habitantes; em 99,1% dos casos os pacientes foram hospitalizados; e taxa de mortalidade foi de 15,6% (BUCHANAN *et al.*, 2017).

De 2010 a 2021 os Estados Unidos da América sofreram uma série de 95 surtos de Listeriose de origem alimentar (1.007 pessoas doentes; 889 hospitalizações; e 165 mortes) (CDC, 2024b). No ano de 2022 o *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) relatou quatro surtos de *Listeria* ligados a cogumelos, carnes, queijos, sorvete (com 55 pessoas doentes; 50 hospitalizações; e 2 óbitos). Já em 2023 os gêneros alimentícios implicados em surtos foram saladas embaladas (19 doentes; 18 hospitalizações; 0 mortes; distribuídos em 16 estados diferentes do país); pêssegos, nectarinas e ameixas (11 doentes; 10 hospitalizações; 1 morte; em 7 estados); e sorvete (2 doentes; 2 hospitalizações; 0 morte; em 2 estados) (CDC, 2024a).

No Brasil, mesmo com dados limitados sobre a contaminação por *L. monocytogenes*, pois a Listeriose não é uma doença de notificação compulsória, a ocorrência deste patógeno em carcaças de bovinos, no ambiente de processamento e em seus cortes finais, além de vários outros alimentos, foi relatada em diferentes regiões do Brasil. Com trabalhos demonstrando a presença de *L. monocytogenes* em equipamentos e instalações de frigoríficos e produtos cárneos no Sul e Sudeste do Brasil (CAMARGO *et al.*, 2017; IGLESIAS *et al.*, 2017; SANTOS, Jucilene Sena; BIDUSKI; SANTOS, 2021).

2.1.3. Patogenia

L. monocytogenes ao ser ingerida pelos animais, e colonizar o trato gastrointestinal, pode invadir o tecido intestinal e transpor a barreira gastrointestinal, replicando-se nos linfonodos mesentéricos, baço e fígado mediante translocação bacteriana viabilizada por macrófagos, causando listeriose invasiva (em suas formas septicêmica, feto-materna e/ou neurológica); ou, no lúmen intestinal, competir com a microbiota e ser eliminado no ambiente

através das fezes, sem causar sintomatologia aparente em portadores subclínicos ou causar enterite autolimitada (LECUIT, 2020; WHITMAN *et al.*, 2020).

Determinados grupos de animais, em especial aqueles imunocomprometidos, estressados, gestantes, jovens e/ou idosos, são grupos de risco para à infecção por *L. monocytogenes* (KUHN; SCORTTI; VÁZQUEZ-BOLAND, 2008).

L. monocytogenes invade e prolifera-se no interior de macrófagos e células epiteliais não fagocíticas. Sobrevivem ao vacúolo fagossômico através da secreção de uma toxina formadora de poros (listeriolisina O [LLO]) e duas fosfolipases (PlcA, PlcB) que rompem a membrana vacuolar, promovendo a translocação de *L. monocytogenes* para o citoplasma da célula hospedeira (MATLE; MBATHA; MADORоба, 2020). No citosol a bactéria se replica rapidamente e ainda adota estratégias para evitar respostas imunes inatas citoplasmáticas, dentre elas, a polimerização da actina através de sua proteína de superfície indutora da montagem de actina (ActA), permitindo a propagação da infecção de *L. monocytogenes* para as células vizinhas por possibilitar a motilidade intracelular desta bactéria (LECUIT, 2020; PIZARRO-CERDÁ; COSSART, 2018).

Outro fator determinante da virulência bacteriana é o fato de ser formadora de biofilmes. Considerando que os biofilmes são agregados de células bacterianas envolvidos em uma matriz polimérica extracelular, tal arranjo resulta em vantagens para as bactérias: i) proteção contra compostos presentes no ambiente externo; ii) maior disponibilidade de nutrientes e cooperação metabólica entre os microrganismos; e iii) obtenção, por transferência horizontal de genes, de características genéticas evolutivamente favoráveis (por exemplo, genes de resistência a antibióticos) (FERREIRA *et al.*, 2014). Associando o primeiro elemento benéfico do biofilme e a capacidade de osmoadação, a *L. monocytogenes* resiste à agente sanitizantes, possibilitando sua fácil multiplicação em diferentes superfícies, aumentando a chance de surtos de listeriose por meio de alimentos contaminados (LOPES-LUZ *et al.*, 2021).

2.1.4. Sinais clínicos

A Listeriose pode se manifestar clinicamente em quatro formas principais: 1) entérica, 2) septicemia, 3) infecções do sistema nervoso central (SNC) e 4) infecções feto-maternas. Mesmo infrequente, a disseminação sistêmica bacteriana pode ainda afetar outros sítios, resultando em endocardite, infecções osteoarticulares, mastite e infecções cutâneas (CHARLIER *et al.*, 2014; CZUPRYNSKI; KATHARIOU; POULSEN, 2010).

Em ruminantes, infecção entérica por *L. monocytogenes*, geralmente resulta em quadro assintomático, com eliminação dos microrganismos junto as fezes por logo período de tempo (CHLEBICZ; ŚLIŻEWSKA, 2018; ZUNDEL; BERNARD, 2006). Quando clinicamente evidente, os animais afetados podem apresentar letargia, depressão, decúbito com incapacidade de se levantar, hipertermia, atonia ruminal, anorexia e diarreia mucofibrinosa (GARCÍA *et al.*, 2016).

Assim como em ruminantes, em humanos, a infecção gastrointestinal pode ser assintomática. Em caso de apresentação clínica, os sinais mais observados são leve gastroenterite autolimitada, febre e diarreia. A bacteremia, em raros casos de complicação, pode ocorrer com pacientes imunossuprimidos. Entretanto, comumente a recuperação é completa (HUANG; LU; YANG, 2023; LEPE, 2020).

Caso supere a barreira gastrointestinal, a *L. monocytogenes* inicia a fase de bacteremia, atingindo fígado e baço pela corrente sanguínea. Com possível disseminação sistêmica e colonização bacteriana de outros órgãos, principalmente placenta e sistema nervoso central (SNC) (BUYCK *et al.*, 2018; DHAMA *et al.*, 2015).

A septicemia em ruminantes tem os animais jovens como um grupo de risco, com hipertermia, anorexia e diarreia como sinais clínicos. Em humanos a listeriose septicêmica, mais comumente associada a infecções nesta espécie, pode resultar em complicações fatais (coagulação intravascular disseminada e falência de múltiplos órgãos) (BAGATELLA; TAVARES-GOMES; OEVERMANN, 2022).

A *L. monocytogenes* manifesta um tropismo característico pela unidade feto-placentária (KUHN; SCORTTI; VÁZQUEZ-BOLAND, 2008). Há um aumento do risco de que mulheres grávidas sejam infectadas por *L. monocytogenes*, e a imunossupressão durante a gravidez parece oferecer uma explicação para o aumento da suscetibilidade ao patógeno. A infecção materna na espécie humana é geralmente assintomática, com aumento das taxas de aborto, parto prematuro, natimortos e morte fetal (CRAIG *et al.*, 2019; POULSEN; CZUPRYNSKI, 2013).

Em ruminante a infecção materna promove abortos, morte fetal, retenção placentária (terceiro trimestre de gestação) e potenciais graves complicações para as gestantes (distocia, metrite e septicemia) (BAGATELLA; TAVARES-GOMES; OEVERMANN, 2022).

Há ainda riscos à saúde dos bebês recém-nascidos, com a listeriose neonatal podendo ser subdividida em duas formas distintas: 1) de início precoce (1-6 dias) e 2) de início tardio (7-28 dias). No primeiro cenário, acredita-se que os bebês sejam infectados no útero, durante a fase de bacteremia nas gestantes, por via hematogênica, inalação e ingestão de líquido

amniótico infectado. Logo após o nascimento, o quadro clínico do neonato configura-se por desconforto respiratório, pneumonia, septicemia e, em circunstâncias excepcionais, meningite e/ou miocardite. A listeriose neonatal de início tardio (transmissão durante o parto ou nosocomial) é menos habitual e manifesta-se inespecificamente (aproximadamente 14 dias após o nascimento) mediante febre, irritabilidade, anorexia, diarreia e letargia (MADJUNKOV; CHAUDHRY; ITO, 2017; POSFAY-BARBE; WALD, 2009).

A infecção do SNC é relatada em muitas espécies, representando um problema significativo para humanos e ruminantes domésticos. Em ruminantes apresenta elevada morbidade e mortalidade entre os animais infectados (KOTZAMANIDIS *et al.*, 2019).

Entre as espécies afetadas há semelhanças quanto as características patológicas das lesões, porém as manifestações neuropatológicas são distintas, indicativo de que a resposta do sistema imunológico das espécies hospedeiras ao parasita estrutura-se de maneira diversa entre as espécies (OEVERMANN *et al.*, 2010).

Neurolisteriose em humanos tem uma maior propensão a se manifestar como meningite (inflamação das meninges) e meningoencefalite (inflamação das meninges e do tecido cerebral), ao contrário de apresentações clínicas com infecção do tronco cerebral (rombencefalite) e formação de abscessos cerebrais. Em contraste, em ruminantes a rombencefalite é o fenótipo principal, meningite/meningoencefalite são formas clínicas raras (HENKE *et al.*, 2015). Os sinais clínicos, resultado das lesões do SNC, manifestam-se tipicamente como déficits unilaterais ou bilaterais (em menor número de casos) do tronco cerebral e dos nervos cranianos (DISSON; LECUIT, 2012). Desenvolvendo assim, déficits proprioceptivos, caminhada propulsiva, movimentação circular, queda ipsilateral da orelha, pálpebra, e lábio, mandíbula caída, tônus mandibular deficiente, hipersalivação, inclinação da cabeça, nistagmo, anorexia, desidratação, etc. As manifestações clínicas variam de acordo com a localização das lesões no tronco cerebral e nos nervos cranianos (V-XII) (BOILEAU; GILLIAM, 2017; OEVERMANN *et al.*, 2010).

2.1.5. Diagnóstico

O diagnóstico da infecção por *L. monocytogenes* tem por base a anamnese (para a determinação de fatores epidemiológicos significativos; por exemplo, sinais neurológicos ou abortivos, onde animais tem alimentação a base de silagem, é sugestivos de Listeriose), sintomatologia clínica, exames laboratoriais auxiliares (citologia, cultura, exame histopatológico, testes sorológicos) e diagnósticos diferenciais (MIDDLETON, 2017).

O diagnóstico laboratorial, com o isolamento do microrganismo, baseia-se no cultivo de amostra de líquido cefalorraquidiano (LCR), sangue, tecido cerebral, baço, fígado, fluido abomasal, a depender dos sinais clínicos, das lesões e dos tecidos disponíveis. As amostras relacionadas a aborto e septicemia podem ser semeadas em ágar sangue, ágar sangue seletivo e ágar MacConkey (aerobiamente, 37 °C por 24 a 48 horas). Isolamento a partir do tecido cerebral necessita de cultivo enriquecimento a frio (4 °C) e subcultivado semanalmente por até três meses (QUINN *et al.*, 2011). A detecção de *L. monocytogenes* por cultura do LCR tem aplicabilidade limitada, por apresentar capacidade de recuperação deficiente do organismo em bovinos e ovinos e a demora da cultura bacteriana *antemortem* em relação a duração da doença neurológica (NAGY, 2017).

A análise citológica do LCR, caracterizada por aumento da concentração total de proteínas (geralmente > 40 mg/dL) e contagem de células nucleadas (geralmente > 12 células/mL), com predominância de células mononucleares, é a técnica diagnóstica *antemortem* que melhor fundamenta o diagnóstico presuntivo de listeriose neurológica (BOILEAU; GILLIAM, 2017).

Animais com listeriose neurológica normalmente apresentam parâmetros hematológicos e bioquímicos séricos dentro dos limites normais. Determinadas condições resultam em anormalidades desses parâmetros, a saber, estresse (neutrofilia madura e linfopenia), desidratação (elevadas concentrações séricas de nitrogênio ureico, creatinina, fósforo ou proteínas totais ou hematócrito) ou anorexia (distúrbios eletrolíticos, hiperbilirrubinemia). A acidose metabólica é frequentemente observada em ruminantes com listeriose, apesar disso, não é sinal patognomônico, uma vez que não se limita a sialorreia desta condição clínica (MORIN, 2004).

Há várias técnicas sorológicas aplicáveis ao diagnóstico da listeriose, tais como, teste de soroaglutinação, teste de fixação do complemento e ELISA (Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay). Em exames *post mortem*, ensaios de PCR (Polymerase Chain Reaction) com o gene *hly*, codificador da listeriolisina O, foram eficientes no diagnóstico da listeriose ao amplificarem adequadamente o DNA genômico bacteriano derivado de amostras extraídas do tronco cerebral de caprinos e ovinos (HEADLEY *et al.*, 2013a) e do telencéfalo, tálamo, medula oblonga e cerebelo de bovinos (HEADLEY *et al.*, 2013b). Entretanto, de modo geral, em caso de listeriose encefálica em ruminantes, a sorologia não tem aplicação na rotina clínica-diagnóstica (BOILEAU; GILLIAM, 2017). A metodologia do uso de PCR conciliada a imunoensaio com IgG anti-LLO (ELISA) possibilita a detecção mais rápida e eficaz da *L. monocytogenes* ainda na fase inicial da infecção, antes da soroconversão, quanto em uma fase

posterior (BRUGÈRE-PICOUX, 2008). Contudo, normalmente, o imunodiagnóstico tem sua utilidade reduzida, motivado pela ocorrência de títulos positivos em animais saudáveis e pela reatividade cruzada com *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* e *Trueperella pyogenes* (NARAYANAN, 2022).

2.1.6. Tratamento, Prevenção e Controle

As opções terapêuticas atuais da Listeriose incluem antimicrobianos e cuidados de suporte inespecíficos e corticoterapia. A Listeriose septicêmica, em fase inicial da infecção, responde à terapia sistêmica com ampicilina ou amoxicilina. Já na infecção nervosa o uso de antimicrobianos tem ação reduzida (WALLAND *et al.*, 2015).

As espécies de *Listeria* apresentam suscetibilidade a uma ampla gama de agentes antimicrobianos. Resistentes intrinsecamente ou natural a um número limitado de compostos antimicrobianos, e suscetíveis ou intermediariamente resistentes a aminoglicosídeos, carbapenêmicos, cefotiam, cefoperazona, cefalosporinas de primeira e segunda geração (cefaclor, cefazolina), cloranfenicol, dalfopristina/quinupristina, glicopeptídeos, lincosamidas, macrolídeos, penicilinas (exceto oxacilina) e tetraciclinas. Desenvolvimento de resistência adquirida a compostos antimicrobianos é um evento raro. No entanto, a pressão seletiva imposta pelo uso excessivo de agentes antimicrobianos resultou em membros deste gênero adquirindo mutações no gene alvo e genes codificadores de resistência (LUQUE-SASTRE *et al.*, 2018).

Medidas de controle devem compreender a redução ou suspensão do fornecimento de silagem de pouca qualidade. É imperativo ainda a minimização dos fatores estressores atuantes na propriedade. E animais infectados devem ser isolados, e o descarte do material infectante deve ser realizado de maneira adequada (NARAYANAN, 2022).

2.2. *Ageratum conyzoides* L.

2.2.1. Taxonomia

Classificação taxonômica do *A. conyzoides* (CHAHAL *et al.*, 2021; CHO; CHHANG; KIM, 2016; SIMPSON, 2019):

Domínio: Eukarya

Reino: Plantae

Filo: Spermatophyta

Subfilo: Angiospermae

Classe: Dicotyledonae

Subclasse: Asteridae

Ordem: Asterales

Família: Asteraceae

Gênero: *Ageratum*

Epíteto específico: *conyzoides*

Nome da espécie: *Ageratum conyzoides*

2.2.2. Descrição

O gênero *Ageratum*, do qual *Ageratum conyzoides* faz parte, tem seu nome originado a partir dos termos gregos, “a” (prefixo gramatical que indica negação) e “geras” (significando "velhice" ou "envelhecimento"), referindo-se desse modo à longevidade das flores das plantas deste gênero. Por ter semelhanças com a planta *Inula helenium*, que tem “kónyz” como nome grego, a denominação “*conyzoides*” foi estabelecida (JOHNSON, 1971; OKUNADE, 2002). *A. conyzoides* é tipicamente conhecida como *Billy goat weed* ou *Goat weed* na Austrália; *Manrubio* na Colômbia; *Bokkruid* ou *Indringer-ageratum* na África do Sul; *Adwolo* nos países da África Oriental; *Gundhaubon* ou *Mahakaua* na Índia; *Barba de chivo* na Espanha; Agerato, Camará japê, Catinga de barão, Catinga de bode, Erva de São João, Maria preta e Mentrasto no Brasil (VÉLEZ-GAVILÁN, 2022).

2.2.3. Características botânicas

A. conyzoides (Fig. 1 e Fig. 2A) é uma pequena planta herbácea tropical, anual, ereta, pubescente, delgada, ramificações moderadas, que cresce até aproximadamente 1 m de altura. Raízes fracamente fixadas ao solo, com coloração variando de amarela a marrom (Fig. 2B). O caule (Fig. 2E) é aéreo, cilíndrico, recoberto por tricomas (a coloração do caule é verde ou marrom, dependendo da idade das plantas, se jovens ou adultas, respectivamente) (SANTOS *et al.*, 2016).



FIGURA 1 - *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) (ALA, 2023).

Folhas simples, opostas, pecioladas, verdes, ovais ou romboide-oval, ponta aguda, 1–10 cm de comprimento e 0,5–7 cm de largura, cobertas por tricomas esbranquiçados (pelos finos e brancos), com margem crenada, nervuras proeminentes, ápice agudo e base oblonga ou atenuada, glandulares dorsalmente (Fig. 2C). A inflorescência (Fig. 2D) contém 30 a 70 flores de cor branca, roxa ou azul claro, dispostas em corimbo terminal de inflorescência e são autoincompatíveis. O fruto é aquênio, linear-oblongo, 0,15-0,2 cm de comprimento, preto de ângulos agudos (5 ângulos), glabro com papo escamoso, facilmente disperso pelo vento e por animais (CHAHAL *et al.*, 2021; LIM, 2014). As sementes são fotoblásticas positivas, germinando, preferivelmente, em solos úmidos e bem drenados, sob temperatura ótima entre 20-25 °C (KONG, 2006).

A. conyzoides, por evolutivamente apresentar fatores que lhes conferem resistência a doenças — elevadas taxas de crescimento, ciclos de vida curtos, tolerância a fatores climáticos adversos e alelopatia —, é uma espécie de planta altamente adaptável a diversas condições ecológicas e ambientais (KOHLI *et al.*, 2006; PAUL *et al.*, 2022).

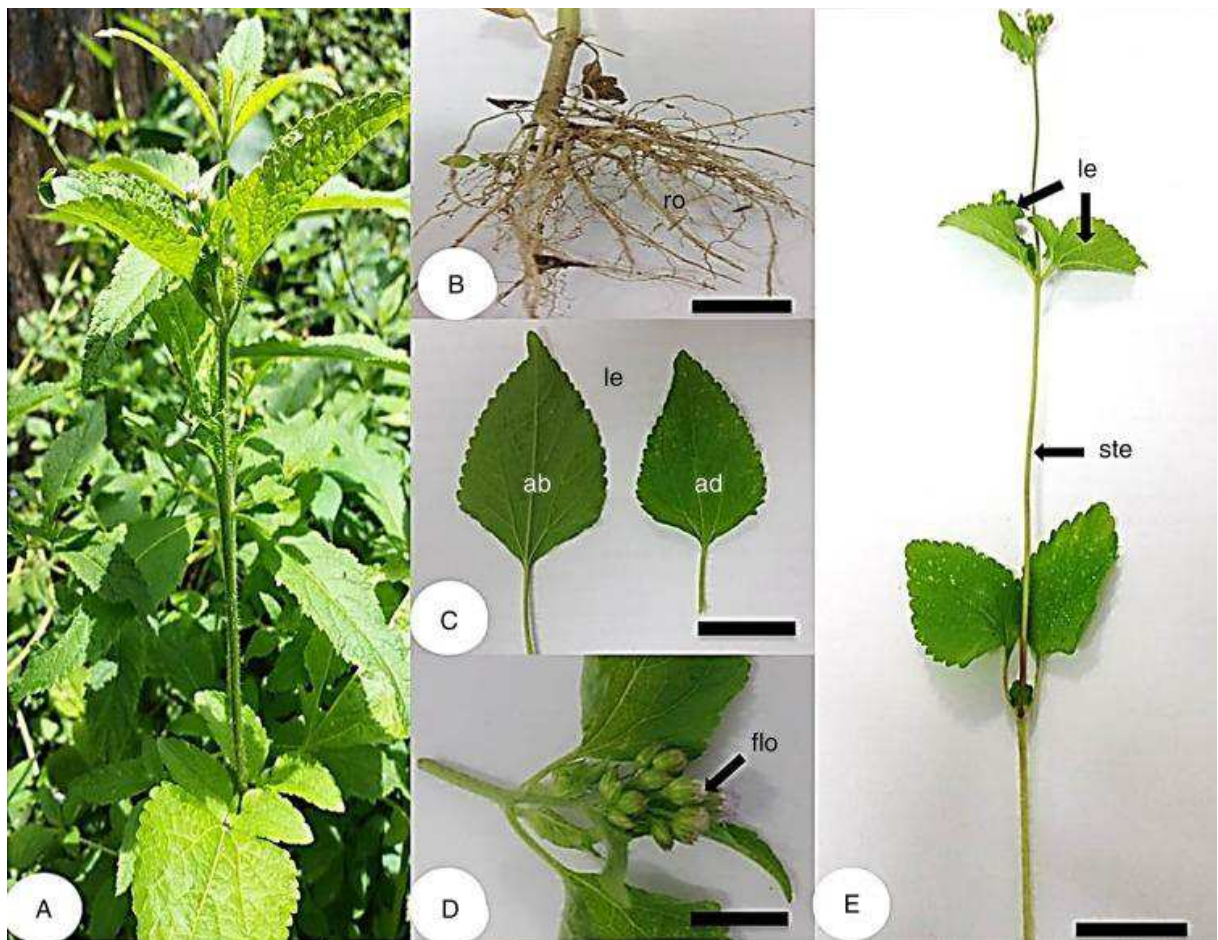


FIGURA 2 - *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). (A) Planta em seu habitat; (B) Raiz (ro); (C) Folhas únicas (le), face abaxial (ab) e adaxial (ad); (D) Inflorescências (flo); (E) Caule (ste) e folhas (le). Barras: B, C e D = 2 cm; E = 5 cm (SANTOS *et al.*, 2016).

2.2.4. Habitat e Distribuição

Planta nativa da América Central e do Sul, distribuindo-se pelas regiões tropicais e subtropicais do mundo. Erva daninha com elevada capacidade de invadir e adapta-se a diferentes ecossistemas. Característica que permitiu a esta planta disseminar-se por vários países da Ásia, África, América e Austrália (KAUR *et al.*, 2023).

2.2.5. Constituintes fitoquímicos

A. conyzoides possui uma ampla gama de metabólitos secundários, distribuídos entre algumas classes químicas, incluindo Terpenos (Mono e Sesquiterpenos), Cromenos, Cumarinas, Flavonóides, Esteróis, Ácidos Fenólicos e Alcalóides (FAQUETI; SANDJO; BIAVATTI, 2017; KAMBOJ; SALUJA, 2008; TAMBUNAN; BAHTIAR; TJANDRAWINATA, 2017).

Foram previamente identificados diversos compostos da classe dos Monoterpenos, incluindo α/β -pineno, canfeno, Sabineno, α -Terpineno, Limoneno, 1,8-Cineol, Linalol, Acetato de Bornila e Timol. No que diz respeito aos Sesquiterpenos, destacam-se β/δ -Elemeno, α -Humulene, Germacreno D, Bicyclogermacreno, β -Sesquifelandreno, (E)- β -farneseno, β -Cariofileno, Óxido de cariofileno, (E)-Nerolidol e α/β -Copaeno (KOUAME *et al.*, 2018; NENAAH; IBRAHIM; AL-ASSIUTY, 2015).

Os Cromenos, que constituem a classe preponderante de compostos no óleo essencial de *A. conyzoides* (OEAc), são caracterizados por dois representantes principais: o Precoceno I, identificado como o componente predominante no óleo essencial dessa espécie, e o Precoceno II (ABDELKADER; LOCKWOOD, 2011). Lima *et al.*, (2005), detectaram alta concentração de Precoceno I (95,4%) no OE das folhas de *A. conyzoides* da região nordeste do Brasil. Resultados condizentes com os achados de Padalia, Verma e Sundaresan (2010), em que o OEAc da região de Kumaun Himalaya, Índia, caracterizou-se pela elevada concentração de Cromenos (59,2%) — Precoceno II (42,5%) e Precoceno I (16,7%).

Bayala *et al.* (2014), caracterizando a composição química dos OEs de plantas aromáticas, relataram a presença de 13 componentes (98,79%) no OEAc. Destaca-se o fato que a fração cromênica do OEAc continha Precoceno II, correspondendo a 82,10% da composição total. Além disso, em análises por GC-MS, um total de 43 compostos foram identificados no OE de *A. conyzoides*, destes, Precoceno I (26,70%), Germacreno D (16,60%), β -Cariofileno (15,20%) e Precoceno II (10,70%), foram identificados como compostos majoritários (ABDELKADER; LOCKWOOD, 2011).

2.2.6. Atividades farmacológicas

2.2.6.1. Atividade analgésica

Extrato de *A. conyzoides* (planta inteira) em ensaio com bradicinina (BK II), neuropeptídeo endógeno implicado na mediação da dor no sistema nervoso central de mamíferos, demonstrou potencial analgésico ao inibir a ligação do radioligando ao receptor de BK II ($83 \pm 6\%$). Porém, após a adição de polivinilpirrolidona (PVP) devido à possível adsorção de compostos polifenólicos por PVP, o extrato perdeu atividade, sugerindo que o efeito inicial fosse resultado de ligação não específica dos taninos. Entretanto, é possível que compostos bioativos também tenham sido descartados (SAMPSON *et al.*, 2000).

Extrato etanólico de *A. conyzoides* (500 mg/kg de peso corporal) apresentou atividade antinociceptiva significativa ($p < 0,001$), inibindo 45,18% das contorções induzidas por ácido acético em camundongos avaliados (HOSSAIN *et al.*, 2013). Dewan *et al.* (2013) também confirmaram o potencial analgésico do extrato etanólico das folhas de *A. conyzoides*, em modelo de contorções induzidas por ácido acético em camundongos ($p < 0,05$).

A administração intragástrica do extrato de polimetoxiflavonas de *A. conyzoides* (100 mg/kg de peso corporal) reduziu significativamente ($p < 0,001$) as respostas nociceptivas (das fases neurogênica e inflamatória) induzidas por formalina, prostaglandina E2 (PGE2) e citocina pró-inflamatória (interleucina-1 β (IL-1 β)) em comparação com o grupo controle em modelo experimental com camundongos (FAQUETI *et al.*, 2016).

2.2.6.2. Atividade anti-inflamatória

O extrato hidroalcoólico (HAE) das folhas de *A. conyzoides* (250 mg/kg de peso corporal) apresentou efeito antiinflamatório em modelos com ratos com inflamação subaguda (granuloma induzido por pellets de algodão), inibindo em 38,8% ($p < 0,05$) o crescimento do tecido granulomatoso; e crônica (artrite induzida por formaldeído), com redução significativa ($p < 0,05$) no volume do edema induzido (MOURA *et al.*, 2005).

Mello *et al.* (2016), utilizando modelo experimental com ratos, reportaram propriedades antiinflamatórias do extrato bruto (CE) de *A. conyzoides*, frações obtidas do CE (fração de etanol (EtOH-F), fração hexânica (HEX-F), subfração de acetato de etila (EtOAc-F) e subfração de diclorometano (DMC-F)) e seus compostos isolados (5'-Metoxi nobiletina (MeONOB), 1,2-benzopirona e eupalestina), frente a mediadores pró-inflamatórios (IL-17A, IL-6, TNF, IFN- γ e NOx) e enzimas pró-inflamatórias (MPO e ADA). CE, HEX-F, EtOAc-F, DCM-F, EtOH-F, MeONOB, 1,2-benzopirona e eupalestina reduziram significativamente MPO ($p < 0,05$), ADA ($p < 0,01$) e NOx ($p < 0,05$). CE, EtOH-F, MeONOB, 1,2-benzopirona

e eupalestina, inibiram significativamente os níveis de IL-17A, IL-6, TNF e IFN- γ ($p < 0,05$). CE, EtOH-F e 1,2-benzopirona, aumentaram os níveis de IL-10 ($p < 0,05$).

A atividade anti-inflamatório, mediante inibição da NOS, pela fração acetato de etila (CI_{50} : 4,78 $\mu\text{g/mL}$) e extrato etanólico (CI_{50} : 92,05 $\mu\text{g/mL}$) de *A. conyzoides* já foi relatada (LEVITA *et al.*, 2021). Os autores atribuíram a atividade inibitória contra iNOS aos flavonóides identificados no extrato etanólico e fração acetato de etila.

Em estudo experimental com ratos com osteoartrite induzida, Bahtiar *et al.* (2017), demonstraram que o extrato etanólico de folhas de *A. conyzoides* é eficiente em prevenir a inflamação e a degradação tecidual. A ação anti-inflamatório é devido a inibição da citocina pró-inflamatória Fator de necrose tumoral- α (TNF- α) por ação da Quercetina, membro dos flavonóides, presente dentre os metabólitos secundários do extrato. E mediante a diminuição da expressão de Metaloproteinase de matriz-9 (MMP-9), também observada no estudo, há redução do potencial de destruição do tecido cartilaginoso.

2.2.6.3. Atividade antioxidante

Extrato etanólico de *A. conyzoides* apresentou atividade antioxidante significativa. Como atividade eliminadora de radicais livres 1,1-difenil-2-picrilhidrazil (DPPH) do extrato de *A. conyzoides*, exibiu 91,72% de inibição dos radicais a 100 $\mu\text{g/mL}$ (CI_{50} : 18,91 $\mu\text{g/mL}$); atividade sequestrante de óxido nítrico (NO) máxima foi 77,55% a 100 $\mu\text{g/mL}$ (CI_{50} : 41,81 $\mu\text{g/mL}$); capacidade redutora, com absorvância máxima foi de 2,011 na concentração de 100 $\mu\text{g/mL}$; e capacidade quelante de íons Fe^{++} a 100 $\mu\text{g/mL}$ de 66,039% (CI_{50} : 74,8 $\mu\text{g/mL}$) (HOSSAIN *et al.*, 2013). Jonville *et al.* (2011), por sua vez, reportaram uma significativa inibição de NO (CI_{50} : 40 $\mu\text{g/mL}$) pelo extrato diclorometano (DCM) da parte aérea de *A. conyzoides*.

2.2.6.4. Atividade hepatoprotetora

A pré-exposição aos extratos de acetona e *n*-hexano de *A. conyzoides* (planta inteira), avaliados quanto às propriedades protetoras contra hepatotoxicidade induzida por acetaminofeno (APAP) em ratos Wistar, reduziu significativamente ($p < 0,05$) os níveis de Glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), Glutationa-S-transferase (GST) e Malondialdeído (MDA) e aumentou significativamente Superóxido dismutase (SOD), Glutationa (GSH) e Tióis totais no tecido hepático. Indicando assim, propriedades hepatoprotetora dos extratos (VERMA *et al.*, 2013).

Fração clorofórmica do extrato metanólico de *A. conyzoides* (CFAC) (100 e 200 mg/kg) demonstrou efeito protetor frente ao distúrbio patológico hepático (necrose com degeneração citoplasmática) induzido por glutamato monossódico (MSG). Reduzindo significativamente o nível de MDA elevado pelo tratamento com MSG e aumento significativo das atividades de SOD e glutathiona peroxidase (GSH-Px) no soro quando comparado com o grupo de ratos Wistar tratado com MSG (OLOWOFOLAHAN; OLORUNSOGO, 2021). inibição do crescimento de células cancerígenas

2.2.6.5. Atividade anticancerígena

O OE de *A. conyzoides* mostrou atividade antiproliferativa frente as linhagem celulares de câncer de próstata humano, LNCaP (Lymph Node Carcinoma of the prostate) (CI₅₀: 0,35 ± 0,03 mg/mL), responsiva a andrógenos e com baixo potencial metastático, e PC-3 (CI₅₀: 0,49 ± 0,08 mg/mL), insensível a andrógenos e com alto potencial metastático; e em ambas as linhagem de células de glioblastoma humano com díspar sensibilidade à radiação, SF-767 (CI₅₀: 0,43 ± 0,09 mg/mL) e SF-763 (CI₅₀: 0,38 ± 0,06 mg/mL) (BAYALA *et al.*, 2014).

Em investigação, avaliando a atividade *in vitro* dos extratos de éter de petróleo, acetato de etila, *n*-butanol, etanol e aquosos de *A. conyzoides*, foi relatado que o extrato de éter de petróleo inibiu significativamente o crescimento das linhagens celulares de carcinoma gástrico humano (SGC-7901) (0,77 mg/mL), adenocarcinoma de cólon humano (HT-29) (0,60 mg/mL) e leucemia de camundongo (P-388) (0,031 mg/mL); acetato de etila inibiu significativamente o crescimento das linhagens celulares de carcinoma pulmonar humano de células não pequenas (A-549) (0,25 mg/mL), SGC-7901 (0,57 mg/mL), HT-29 (0,29 mg/mL), P-388 (0,04 mg/mL), carcinoma de mama humano (MDA-MB-231) (0,25 mg/mL) e carcinoma de próstata humano (DU-145) (0,07 mg/mL); e extrato de etanol demonstrou significativa capacidade de suprimir a proliferação das linhagens celulares de câncer HT-29 (0,37 mg/mL) e P-388 (0,17 mg/mL) (ADEBAYO *et al.*, 2010).

Lin *et al.* (2020) demonstraram que flavonóides, presentes em *A. conyzoides*, inibiram significativamente ($p < 0,001$) a proliferação, invasão, migração e clonalidade de células HeLa de adenocarcinoma cervical humano *in vitro* (CI₅₀: 334,171 µg/mL). Em ensaio *in vivo*, flavonóides (400 mg/kg) também suprimiram significativamente ($p < 0,001$) o crescimento das células HeLa do tumor xenoenxertado em camundongos.

A partição *n*-hexano, subextração do extrato bruto de *A. conyzoides*, foi avaliada em ensaio *in vitro* de citotoxicidade contra quatro tipos de linhagens celulares de câncer, a saber, MDA- MB-231 (modelo celular humano de câncer de mama em último estágio), 4T1 (modelo

celular altamente metastático da glândula mamária de camundongo), T47D e MCF7 (linhagens celulares de câncer de mama dependentes de hormônios). Apresentando alta citotoxicidade contra MDA-MB-231 (CI₅₀: 2,05 µg/mL) e MCF7 (CI₅₀: 2,11 µg/mL). Em contraste, esta partição mostrou baixo efeito citotóxico contra 4T1 (CI₅₀: 265 µg/mL) e T47D (CI₅₀: 109,70 µg/mL) (HARIONO *et al.*, 2021).

2.2.6.6. Atividade antiprotozoária

Em estudo conduzido por Nour *et al.*, (2010), os extratos (n-Hexano, Diclorometano [CH₂Cl₂], Acetato de etila [EtOAc], Metanol [MeOH] e MeOH insolúvel em CH₂Cl₂) de *A. conyzoides* foram avaliados *in vitro*. O extrato CH₂Cl₂ demonstrou significativa atividade antiprotozoária contra *Plasmodium falciparum* (cepa K1 resistente à Cloroquina e Pirimetamina) (CI₅₀: 7,9 µg/mL), *Trypanosoma brucei rhodesiense* (formas de corrente sanguínea) (CI₅₀: 0,78 µg/mL), *Trypanosoma cruzi* (amastigotas intracelulares) (CI₅₀: 29 µg/mL), *Leishmania donovani* (amastigotas axênicas) (CI₅₀: 3,4 µg/mL). Com cinco flavonóides metoxilados como constituintes potencialmente ativos — 5,6,7,8,5-pentametoxi-3,4-metilenodioxiflavona (eupalestina); 5,6,7,5-tetrametoxi-3,4-metilenodioxiflavona; 5,6,7,8,3,4,5-heptametoxi-flavona (5-metoxinabiletina); 5,6,7,3,4,5-hexametoxi-flavona; e 4-hidroxi-5,6,7,3,5-pentametoxiflavona (age-conyflavona C).

Extratos etanólicos e aquosos de *A. conyzoides* (folhas e caules) exibiram atividades antimaláricas (CI₅₀ < 100 µg/mL) contra a cepa de *P. falciparum* (K1) resistente à Cloroquina. Com leve atividade do extrato etanólico do caule (CI₅₀: 99,7 ± 0,6 µg/mL) e do extrato aquosos das folhas (CI₅₀: 78,4 ± 11,5 µg/mL); já o extrato etanólico das folhas de *A. conyzoides* foi moderadamente ativo (CI₅₀: 31,4 ± 0,1 µg/mL) (CHANIAD *et al.*, 2022).

A coadministração do extrato aquoso de folhas de *A. conyzoides* (doses de 25, 50 e 100 mg/kg) e Cloroquina (5 mg/kg) apresentou capacidade significativa (p < 0,05) de potencializar a taxa de supressão e cura em camundongos infectados com *Plasmodium berghei* em níveis superiores aos da Cloroquina sem adjuvantes. Quatro dias após a inoculação de *P. berghei*, os animais tratados com a associação apresentaram taxa de redução na ordem de 87,20%, 91,60% e 98,80%, respectivamente as doses do extrato. No 14º dia de avaliação, *A. conyzoides* (100 mg/kg)/Cloroquina (10 mg/kg), reduziu a parasitemia para 0 células de *P. berghei*/mL (UKWE *et al.*, 2010).

2.2.6.7. Atividade antimicrobiana

Em análise da atividade antibacteriana dos OEs de *A. conyzoides* das flores e dos caules das plantas, avaliada pelo método de difusão em disco e determinação de zonas de inibição (IZ), evidenciou-se moderada atividade dos OEs contra cepas de bactérias gram-positivas *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (flor IZ = $12,7 \pm 0,0$ mm; caule IZ = $12 \pm 0,7$ mm), *S. aureus* USSURMI (isolado clínico do Instituto Pasteur da Costa do Marfim) 524C/13 (flor IZ = $9,7 \pm 0,0$ mm; caule IZ = $9 \pm 0,0$ mm) e *Enterococcus faecalis* USSURMI 469C/13 (flor IZ = $8,3 \pm 1,4$ mm; caule IZ = $8 \pm 1,4$ mm); e baixa ou insignificante atividade antibacteriana contra as bactérias gram-negativas *Klebsiella pneumoniae* USSURMI 444C/13 (flor IZ = $7 \pm 0,0$ mm; caule IZ = $6,7 \pm 0,0$ mm), *Shigella sp.* USSURMI 434C/13 (flor IZ = $7,7 \pm 0,7$ mm; caule IZ = $7,7 \pm 0,0$ mm), *Escherichia coli* ATCC 25922 (flor IZ = $7,7 \pm 0,7$ mm; caule IZ = $7,3 \pm 0,7$ mm), *Citrobacter koseri* USSURMI 745C/13 (flor IZ = $7,3 \pm 0,7$ mm; caule IZ = $7,3 \pm 0,0$ mm) e *Enterobacter aerogenes* USSURMI 746C/13 (flor IZ = $6,7 \pm 0,0$ mm; caule IZ = $7,3 \pm 0,7$ mm) (KOUAME *et al.*, 2018).

O óleo essencial, extratos brutos e frações de *A. conyzoides* (partes aéreas) demonstraram atividades antimicrobianas em ensaios que incluíram *Staphylococcus aureus* sensível à meticilina (MSSA) (ATCC 25923), *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) (ATCC 33591), *E. faecalis* (ATCC 29212), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Klebsiella pneumoniae* (ATCC 35657) e *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853). OEAc apresentou potencial antimicrobiano apenas contra MSSA (Concentração Inibitória Mínima (CIM)/Concentração Bactericida Mínima (CBM): 3,75/7,50 µl/mL). O extrato etanólico bruto de *A. conyzoides* foi efetivo frente MSSA (CIM/CBM: 2,5/2,5 mg/mL), MRSA (CIM/CBM: 10/20 mg/mL), *K. pneumoniae* (CIM/CBM: 5/5 mg/mL) e *E. coli* (CIM/CBM: 25/25 mg/mL). Atividade inibitória da fração de acetato de etila de *A. conyzoides* (EtOAc) contra o crescimento de MSSA (CIM/CBM: 2,5/5 mg/mL), MRSA (CIM/CBM: 5/10 mg/mL), *K. pneumoniae* (CIM/CBM: 2,5/2,5 mg/mL) e *E. coli* (CIM/CBM: 10/10 mg/mL) foi demonstrada. Fração clorofórmica (CHCl₃) foi ativa contra MSSA (CIM/CBM: 20/40 mg/mL) e MRSA (CIM/CBM: 20/40 mg/mL). Por sua vez a fração etanólica (EtOH) foi efetiva contra MSSA (CIM/CBM: 20/20 mg/mL) e *K. pneumoniae* (CIM/CBM: 10/20 mg/mL) (TRINH *et al.*, 2020).

O extrato metanólico de *A. conyzoides* (planta inteira) foi testado em 36 cepas bacterianas (maioria das quais eram fenótipos multirresistentes (MDR)), incluindo 7 cepas bacterianas Gram-positivas (*S. aureus*) e 29 Gram-negativas (*E. coli*, *P. aeruginosa*,

Enterobacter aerogenes, *Providencia stuartii*, *K. pneumoniae* e *Enterobacter cloacae*), inibindo o crescimento de 69,44% (25/36) das cepas testadas. Os valores de CIM variaram de 256 a 1024 µg/mL, com a efetividade das atividades antibacterianas classificadas entre moderadas e baixas (VOUKENG; BENG; KUETE, 2016). O crescimento de *S. aureus* (ATCC 6538) e *E. coli* (ATCC 15224) também foi inibido pelo extrato de Metano/Clorofórmio (M/C) de *A. conyzoides*, com zonas de inibição médias de $19,5 \pm 2,4$ mm e $8,1 \pm 0,5$ mm, respectivamente (AKHTAR; IHSAN-UL-HAQ; MIRZA, 2018).

2.2.6.8. Outras atividades farmacológicas

O óleo essencial de *A. conyzoides* exibiu efeito inibitório percentual variável (20 a 58%) sobre o crescimento fúngico de *Aspergillus flavus*, dependendo da concentração aplicada (0,01 a 30 µg/mL), e inibiu completamente a produção de Aflatoxina B1 em concentrações iguais ou superiores a 0,1 µg/mL (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

A atividade inseticida do extrato hexânico de *A. conyzoides* foi relatada contra adultos de *Rhyzopertha dominica*, com mortalidade média de $76,0 \pm 2,35\%$ e $88,7 \pm 1,67\%$, após 4 e 24h de exposição ao extrato, respectivamente (MOREIRA *et al.*, 2007).

O extrato hidroalcoólico das folhas de *A. conyzoides* (HEACL) apresentou atividade pediculicida, em avaliação de sua efetividade no controle de piolhos hematófagos *Pediculus humanus capitis*. HEACL apresentou atividade correlacionada com as diferentes concentrações de HEACL testadas (5%, 10%, 15% e 20%), entre as quais, as maiores mortalidades médias (86,7% e 96,7%), para o período de tratamento mais eficaz (45 e 60 minutos), foram observada na concentração de 20% (SHAILAJAN *et al.*, 2013).

Propriedades acaricidas do extrato etanólico das partes aéreas (folhas e caules) de *A. conyzoides* foram confirmadas. Promovendo entre 76,7–90% de mortalidade contra carrapatos *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* adultos, resistentes a compostos acaricidas. Implicando ainda em redução da capacidade de oviposição (7,04–31,3%) (KUMAR *et al.*, 2016).

2.2.7. Atividade toxicológica

Diallo *et al.* (2014), em estudo de toxicidade com ratos Wistar (animais de ambos os sexos, divididos em três grupos de 8 animais cada), demonstraram que o extrato hidroalcoólico de *A. conyzoides* (500 e 1000 mg/kg), em administração oral subcrônica (90 dias), pode induzir a efeitos tóxicos para o fígado, rins e células sanguíneas. Os autores vinculam tais distúrbios aos alcaloides totais de *A. conyzoides*, especificamente aos alcaloides pirrolizidínicos.

Palmer *et al.* (2019), explorando a atividade toxicológica do extrato etanólico de *A. conyzoides*, livres de alcaloides pirrolizidínicos, reportaram a ausência de efeitos mutagênico ou genotóxico no teste de mutação reversa bacteriana, aberração cromossômica *in vitro* em mamíferos teste, ou teste de micronúcleo de camundongo *in vivo*. Verificaram ainda que o extrato de *A. conyzoides* desprovido de alcaloides, administrado oralmente a ratos Hsd.Han Wistar (500, 1.000 e 2.000 mg/kg, por 90 dias consecutivos), no exame histopatológico, não ocasionou degeneração, inflamação e/ou necrose no fígado, pâncreas, sistema cardiovascular, trato digestivo, sistema hematopoiético, sistema nervoso central, etc. Sugerindo que a presença de alcaloides pirrolizidínicos é um fator determinante para a toxicidade dos extratos de *A. conyzoides*.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

- Avaliar o efeito antimicrobiano do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. frente a cepas de *Listeria monocytogenes in vitro*.

3.2. Específicos

- Analisar a composição química do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.
- Determinar a eficiência do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. frente às cepas de *Listeria monocytogenes in vitro*.
- Correlacionar os componentes majoritários de *Ageratum conyzoides* L. com a atividade antimicrobiana proposta.
- Avaliar a citotoxicidade do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L. frente à macrófagos murinos RAW 264.7.

4. MATERIAL E MÉTODOS

4.1. Cepas bacterianas e condições de crescimento

As cepas de *Listeria monocytogenes* utilizadas neste estudo (*L. monocytogenes* ATCC 7644 e outras três cepas de *L. monocytogenes* isoladas de amostras de sorvete) foram cedidas pelo Laboratório de Microbiologia de Controle de Qualidade de Alimentos e Água da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) (São Luís, Maranhão, Brasil). O acesso foi registado sob o número A3FAD1C no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado. O caldo Mueller-Hinton foi utilizado para cultura de *L. monocytogenes* de acordo com os padrões do “*Clinical and Laboratory Standards Institute*” (CLSI) M07-A10 (CLSI, 2015).

4.2. Extração de óleo essencial

Amostras de *Ageratum conizoides* L., 1.000 g de partes aéreas frescas (folhas e flores), foram coletadas em março de 2022 no município de Santa Rita, estado do Maranhão (MA), região Nordeste do Brasil (latitude 3°08'37.0"S e longitude 44°19'33.0"W), o acesso ao espécime foi cadastrado sob o nº AA834D0 no Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional Associado, com exsicata confeccionada e depositada no Herbário Mar da Universidade Federal do Maranhão (UFMA) sob o nº de registro 9099.

O óleo essencial de *A. conyzoides* foi extraído por hidrodestilação em aparelho Clevenger acoplado a um banho ultratermostático Quimis com temperatura inferior a 12 °C. As partes aéreas da planta foram trituradas e colocadas em frasco cônico adicionado de água destilada ultrapura (3 L). Após 3 horas de destilação, o óleo foi retirado da superfície da água, centrifugado e cuidadosamente separado da água adicionando sulfato de sódio anidro (JT Baker Chemical Co.), armazenado em frasco de vidro sob refrigeração (4 °C) e protegido da luz para análise posterior.

4.3. Caracterização do óleo essencial por GC-MS

Os principais componentes do óleo essencial foram analisados por Cromatografia Gasosa-Espectrometria de Massa (GC-MS) com a injeção de 1 µL (Auto Injector AOC-20i) em um GCMS-QP 2010 Ultra (Shimadzu) equipado com uma coluna capilar Rtx-5MS de sílica (Restek, EUA) 30 m de comprimento × 0,25 mm de diâmetro interno revestida com 5%-difetil/95%-dimetil-polissiloxano (espessura do filme de 0,25 µm).

As definições de operação da temperatura do forno do GC foram de 60 a 240 °C a 3 °C/min, injetor (1:20 split). As temperaturas da linha de transferência e da câmara de ionização foram de 250 °C e 200 °C, respectivamente. O hélio serviu como gás de arraste a um fluxo constante de 1 µL/min.

Os espectros de massa foram processados por impacto eletrônico a 70 eV com varreduras automáticas na faixa de massa entre 35 e 400 m/z a 0,30 varreduras/s. Os componentes do óleo foram identificados com base no tempo e índice de retenção linear dos compostos (série de C8–C28 n-alcenos), associado à interpretação e comparação dos espectros de massa apresentados nas bibliotecas de dados da literatura (ADAMS, 2017; NIST, 2011).

4.4. Atividade antimicrobiana

A avaliação da atividade antimicrobiana do óleo essencial de *A. conyzoides* frente a *L. monocytogenes* foi realizada pelo método de microdiluição conforme metodologia adaptada das normas do CLSI (CLSI, 2015).

Inicialmente, o óleo essencial extraído foi diluído em dimetilsulfóxido (DMSO) a 0,1% e água destilada, obtendo-se uma solução estoque (com concentração de 10.000 µg/mL). Para avaliação da CIM foram feitas as seguintes diluições seriadas da solução estoque do OEAc: 1000; 500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,6 e 7,8 µg/mL.

Posteriormente, para a avaliação das propriedades antibacterianas do OEAc e determinação da concentração inibitória mínima (CIM), os inóculos de *L. monocytogenes* (previamente preparados em caldo Mueller-Hinton e padronizados na concentração de $1,5 \times 10^5$ UFC/mL) foram inoculados nos poços das placas de microdiluição de 96 poços. Em seguida, alíquotas de cada uma das concentrações do OE foram adicionados aos poços. Como padrão antimicrobiano foi empregado a gentamicina (128 a 1 µg/mL) e solução de DMSO a 0,1% utilizada como controle do diluente. No experimento, foram estabelecidos parâmetros de controle para análise comparativa: um grupo experimental com inóculo bacteriano e gentamicina (positivo) e outro com apenas o inóculo (negativo).

Após os tratamentos, as placas foram incubadas em estufa bacteriológica a $37 \text{ °C} \pm 1 \text{ °C}$ durante 24 horas. Transcorrido o tempo de incubação, 20 µL de solução aquosa de resazurina 3% foi adicionada a cada um dos poços da microplaca, e incubadas por 1 hora em temperatura ambiente, para indicação da viabilidade dos microrganismos, considerando que as células viáveis e metabolicamente ativas, reduzem a resazurina a resorufina. A conversão da resazurina (composto permeável às células, na cor azul) para a resorufina (forma reduzida,

na cor vermelha/rosa), correlacionada ao crescimento bacteriano, permite a avaliação bioquímica colorimétrica da atividade do metabolismo celular (PEREIRA *et al.*, 2020; PRÄBST *et al.*, 2017). A alteração da cor da solução nos poços das placas para a coloração vermelha/rosada, indica crescimento microbiano, demonstrando, no presente experimento, a inatividade do OE empregado; já a coloração azul, representa a ação bactericida/bacteriostática, pois houve inibição do crescimento bacteriano pelo OEAc. A CIM do OEAc foi então determinada qualitativamente com base na observação da mudança de cor da resazurina. Onde a CIM foi definida como a concentração mais baixa da amostra que inibiu o crescimento visível de *L. monocytogenes*. Todos os testes foram realizados em triplicatas.

4.5. Avaliação *in vitro* da citotoxicidade

A toxicidade do OE de *A. conyzoides* foi avaliada em macrófagos murinos RAW 264.7 (ATCC® TIB-71™) usando ensaio colorimétrico de brometo de 3-(4,5-dimetil-2-tiazolil)-2,5-difenil-2H-tetrazólio (MTT). Este ensaio tem por princípio a capacidade da enzima desidrogenase mitocondrial em células vivas, com metabolismo ativo, de reduzir o sal de tetrazólio amarelo (MTT) a cristais de formazan insolúvel em água e colorido (cor roxo escuro/púrpura). Deste modo, a quantidade de formazan produzida é diretamente proporcional ao número de células viáveis, sendo medida por alterações na absorvância das amostras (RISS *et al.*, 2013; VEGA-AVILA; PUGSLEY, 2011). Para tal avaliação, células RAW 264.7 foram semeadas em placas de cultura de 96 poços a uma densidade inicial de 2×10^5 células/poço e cultivadas em 100 µL de meio RPMI-1640, suplementado com 10% de soro bovino fetal (Gibco, Gaithersburg, MD, USA), penicilina (U/mL) e estreptomicina (100 µg/mL) (Sigma-Aldrich, St Louis, MO, USA), incubadas em estufa a 37 °C, 5% de CO₂ por 4 horas para adesão das células. Após incubação o sobrenadante foi descartado e foram adicionadas as amostras de OEAc diluídas em meio RPMI suplementado e introduzidas nos poços em diferentes concentrações do OE (6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 µg/mL) até o volume final de 100 µL por poço, e incubadas por mais 48 horas (37 °C a 5% de CO₂).

Para controle de crescimento foi utilizado meio de cultura com suspensão celular e, para controle positivo, foi utilizado a gentamicina (64 µg/mL). Após as 48 horas de exposição ao OEAc o sobrenadante foi descartado e a viabilidade celular foi medida pelo ensaio MTT. Solução de MTT a 10% (5 mg/mL), diluída em 100 µL de meio RPMI, foi adicionada aos poços (100 µL) e, mais uma vez, as placas foram incubadas por 37 °C a 5% de CO₂ por 4 horas.

Em seguida, o sobrenadante foi removido e 100 μ L de dimetilsulfóxido (DMSO) foram adicionados aos poços para a dissolução dos cristais de formazan resultantes. A viabilidade celular foi avaliada medindo a absorvâncias (densidade óptica [DO]) dos poços em um comprimento de onda de 550 nm com espectrofotômetro de microplacas Elx800 (BioTek), onde os valores de densidades ópticas obtidos foram convertidos em porcentagem de viabilidade celular dos macrófagos, calculada em relação ao grupo controle (segundo a seguinte fórmula: porcentagem de viabilidade celular (%) = (absorvância da amostra/absorvância do controle) \times 100). O experimento foi conduzido em triplicata e a concentração citotóxica de 50% (CC₅₀) foi calculada por regressão não linear utilizando a versão 7.0 do software Graphpad Prism para Windows (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

4.6. Análise estatística

Todos os experimentos foram realizados em triplicatas. E os resultados são expressos como média \pm desvio padrão (DP). A análise de variância (ANOVA) foi realizada para comparar a atividade citotóxica do óleo essencial de *A. conyzoides*. A comparação dos grupos de tratamento foi baseada no teste de Dunnett, onde consideraram-se estatisticamente significativas as diferenças com valores de $p < 0,05$. Todos os testes estatísticos foram realizados utilizando o software estatístico GraphPad Prism 7.0 (GraphPad Software, La Jolla, California, USA).

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1. Caracterização química do óleo essencial de *A. conyzoides* L.

O óleo essencial das partes aéreas de *A. conyzoides* foi obtido com rendimento de 0,7% (v/p). A composição química do óleo essencial de *A. conyzoides* foi determinada por GC-MS e os resultados são apresentados na Tabela 1.

TABELA 1 - Compostos presentes no óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.

Compostos	Classe	TR ^a	IR cal. ^b	IR lit. ^c	Área %
Acetato de bornila	Monoterpenos	14.680	1290	1287	1,55
β-Cariofileno	Sesquiterpenos	16.653	1422	1417	13,55
Precoceno I	Cromenos	17.256	1467	1461	79,85
γ-Elemeno	Sesquiterpenos	17.634	1341	1335	2,88
β-Sesquifelandreno	Sesquiterpenos	17.908	1528	1521	1,37
β-Nerolidol	Sesquiterpenos	18.320	1573	1564	0,80
Total identificado					100

^a Tempo de retenção; ^b Índice de retenção calculado; ^c Índice de retenção de acordo com a literatura (ADAMS, 2017; NIST, 2011).

A análise GC-MS permitiu identificar a presença de seis componentes químicos, compreendendo 100% da composição química total do óleo essencial de *A. conyzoides* (concentrações apresentadas como porcentagens relativas da área de cada pico sobre a área total). Os compostos majoritários do óleos essencial são Precoceno I (7-methoxy-2,2-dimethyl-2H-chromene) (PubChem *compound identifier* [CID]: 28619), com uma porcentagem de 79,85%, seguido por β-Cariofileno ((1R,4E,9S)-4,11,11-trimethyl-8-methylidenebicyclo[7.2.0]undec-4-ene) (PubChem CID: 5281515) com 13,55%. Os demais compostos estiveram presentes em baixas concentrações: Acetato de bornila ((1,7,7-trimethyl-2-bicyclo[2.2.1]heptanyl) acetate) (PubChem CID: 6448) com taxa de 1,55%, γ-Elemeno (2-Isopropenyl-1-methyl-4-(1-methylethylidene)-1-vinylcyclohexane) (PubChem CID: 6432312) com 2,88%, β-Sesquifelandreno ((3R)-3-[(2S)-6-methylhept-5-en-2-yl]-6-methylidene-cyclohexene) (PubChem CID: 12315492) com 1,37% e β-Nerolidol (1,6,10-dodecatrien-3-ol, 3,7,11-trimethyl-, (E)-) (PubChem CID: 8888) com 0,80% (Tabela 1). As estruturas químicas dos constituintes isolados são mostradas na Figura 3.

Analisando os compostos presentes no OEAc (Tabela 1) é possível notar que esses componentes se distribuem entre duas classes, com Cromenos como a classe dominante (representando 79,85% do OE: Precoceno I) e Terpenos (Monoterpenos e Sesquiterpenos, somando 20,15%: β-Cariofileno, Acetato de bornila, γ-Elemeno, β-Sesquifelandreno e β-Nerolidol).

Visivelmente, Precoceno I foi o composto principal do OEAc, observação consistente com os resultados do estudo de Melo *et al.* (2011), onde examinaram os componentes do OEAc, determinando que os componentes principais eram Precoceno I (74,30%) e β -Cariofileno (14,23%). Da mesma maneira, Rosário *et al.* (2019) reportaram que os componentes majoritários do OEAc eram Precoceno I (92,75%) e β -Cariofileno (5,1%).

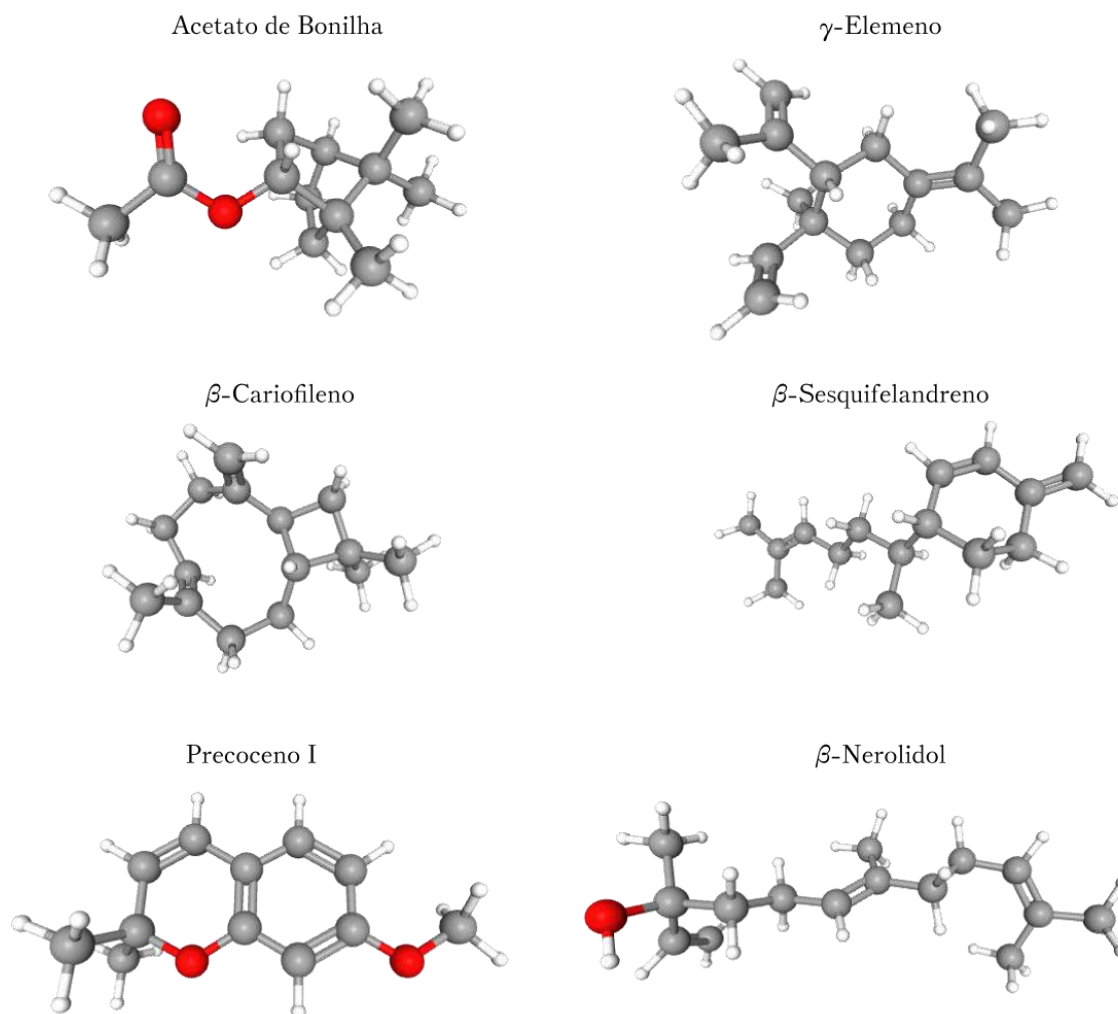


FIGURA 3 - Estrutura química em 3D dos componentes isolados no óleo essencial de *Ageratum conyzoides*. Acetato de bornila (PubChem CID: 6448); β -Cariofileno (PubChem CID: 5281515); Precoceno I (PubChem CID: 28619); γ -Elemeno (PubChem CID: 6432312); β -Sesquifelandreno (PubChem CID: 12315492) e β -Nerolidol (PubChem CID: 8888). Esferas representam os elementos químicos: Hidrogênio (brancas), Carbono (cinza) e Oxigênio (vermelhas) (KIM *et al.*, 2023).

Estudos anteriores relataram a composição química do OEAc de diferentes localizações geográficas. Patil *et al.* (2010) (Maharashtra, Índia) e Bayala *et al.* (2014) (Ouagadougou, Burkina Faso, África Ocidental) relataram que o OEAc destas duas localidades continham Precoceno I (52,18% e 82,09%, respectivamente) como componente principal. Kumar *et al.* (2016) (Uttar Pradesh, Índia), por sua vez, relataram proporções quase equivalente entre Precoceno I (22,14%) e Precoceno II (26,66%). Estudo com OE das partes

aéreas de *A. conyzoides*, coletadas na cidade de Ibiuna, São Paulo, Brasil, mostrou Precoceno I (42,78%) e Precoceno II (46,35%) como os maiores constituintes (NOGUEIRA *et al.*, 2010).

Pintong *et al.* (2020) (Chiang Rai, Tailândia) observaram quatorze componentes químicos, com semelhanças nos seis tipos de óleos essenciais de *A. conyzoides* usados na investigação (divididos considerando a partes das plantas usadas: folha ou flor; e cor das flores: branca, roxa, branca-roxa), mas com diferenças em suas porcentagens. Os principais componentes incluíram Precoceno I (13,99% - 61,32%), β -Cariofileno (20,09% - 24,67%) e Precoceno II (0,87% - 47,49%). Além disso, componentes secundários, incluíram α -Cariofileno (1,39%-6,62%), Germacreno D (1,48% - 5,64%), Copaeno (0,08% - 0,52%), Óxido de cariofileno (0,43% - 0,99%) e 6-vinil-7-metoxi-2,2-dimetilcromeno (0,17% - 0,39%).

Esta quimiovariabilidade da composição química e concentração dos composto, majoritário ou minoritário, do OEAc estar associada com a variedade cultivada (fatores genéticos), estágio vegetativo da planta, parte da planta coletada, clima (umidade, variação de temperatura e incidência de luz solar), áreas produtoras (composição química do solo), métodos de extração e armazenamento, podendo resultar em diferenças na atividade antimicrobiana do OE (BENDIFALLAH; MERAH, 2023).

5.2. Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *A. conyzoides* L.

Os resultados da atividade antimicrobiana do OEAc contra quatro cepas bacterianas de *L. monocytogenes* (Gram-positivas) são mostrados na Tabela 2.

TABELA 2 - Atividade antimicrobiana do óleo essencial de *Ageratum conyzoides* L.

Nº	Cepas bacterianas	Fonte	Sorotipo	CIM ($\mu\text{g/mL}$)	
				OEAc	CP
1	<i>L. monocytogenes</i> ATCC 7644	Isolado humano	1/2c	31,25	1,0
2	<i>L. monocytogenes</i>	Isolado alimentar	ns	250	1,0
3	<i>L. monocytogenes</i>	Isolado alimentar	ns	250	1,0
4	<i>L. monocytogenes</i>	Isolado alimentar	ns	62,5	1,0

^{ns} cepa não sorotipada. OEAc: óleo essencial de *Ageratum conyzoides*. CP: controle positivo (gentamicina).

OEAc inibiu significativamente o crescimento das cepas de *L. monocytogenes*, com valor de CIM de 31,25 $\mu\text{g/mL}$ para *L. monocytogenes* ATCC 7644. Inibiu ainda o crescimento dos isolados alimentares (CIM: 250, 250 e 62,5 $\mu\text{g/mL}$) (Tabela 2). De acordo com Holetz *et al.* (2002), a ação antimicrobiana pode ser classificada em i) forte (CIM inferiores a 100 $\mu\text{g/mL}$); ii) moderada (CIM entre 100 mg/mL e 500 $\mu\text{g/mL}$); iii) fraca (CIM entre 500 e 1.000 $\mu\text{g/mL}$).

$\mu\text{g/mL}$); ou iv) inativa (CIM superiores a 1.000 $\mu\text{g/mL}$). Considerando esta classificação, o OEAc apresentou atividade antibacteriana moderada a forte contra *L. monocytogenes*.

Precoceno I é, indiscutivelmente, o composto majoritariamente mais comumente identificado no OEAc (SHARMA; SHARMA, 2001), tem como propriedades biológicas mais bem estabelecidas suas atividades hormonais inseticidas e antijuvenis (AMSALEM *et al.*, 2014; HADIDY *et al.*, 2022), além de esquistossomicida (MELO *et al.*, 2011) e antifúngicas (RAMADAN *et al.*, 2022). Todavia, pesquisas que avaliem a atividade antibacteriana particularizada do Precoceno I permanecem escassas.

β -Cariofileno, um hidrocarboneto sesquiterpênico (um dos principais grupamentos dos constituintes dos OEs vegetais), é frequentemente identificado em OEs (SHAH *et al.*, 2020). Diversas atividades biológicas de β -Cariofileno já foram reportadas, como, por exemplo, propriedades anticancerígenas, analgésicas (AMIÉL *et al.*, 2012; FIDYT *et al.*, 2016), antioxidantes, antifúngicas e antibacterianas (DAHAM *et al.*, 2015; NETA *et al.*, 2016). Segundo Dahham *et al.* (2015), β -Cariofileno tem efeito antibacteriano evidenciado contra cepas bacterianas de *Bacillus cereus* (MTCC 1307), *B. subtilis* (MTCC 6910), *E. coli* (MTCC 732), *K. pneumonia* (MTCC 7028), *S. aureus* (MTCC 7405) e *P. aeruginosa* (MTCC 4302) (CIM variando de 3 a 14 μM). Assim como, segundo Perigo *et al.* (2016), a presença de β -Cariofileno foi associada à atividade inibitória contra *E. coli* (ATCC 8739), *S. aureus* (ATCC 6538), *Staphylococcus epidermidis* (ATCC 12228) e *Corynebacterium xerosis* (ATCC 373). Com atividade antibacteriana mais pronunciada contra bactérias Gram-positivas do que bactérias Gram-negativas, em ambos os casos. Jadhav *et al.* (2013) demonstraram a eficiência do OE de *Achillea millefolium* contra células sésseis e planctônicas de *L. monocytogenes* (isolados bacterianos obtidos de ambientes de processamento de alimentos), que conta com componente majoritário o Cariofileno (15,9%) e 1,8-Cineol (12%). Similarmente, Silva *et al.* (2022), mostraram que o OE de *Tetragastris catuaba* foi eficiente no controle do crescimento planctônico e formação de biofilme de *E. faecalis* (ATCC 29212) e *L. monocytogenes* (ATCC 7644), porém, seu componente principal, β -Cariofileno (25,6%), não apresentou atividade inibitória significativa contra *L. monocytogenes*.

Acetato de Bornila já demonstrou ter efeitos sedativos (KUNIHIRO *et al.*, 2017), anti-inflamatórios e imunomoduladores (YANG *et al.*, 2014; YANG *et al.*, 2018). Runyoro *et al.* (2010), avaliando a atividade antimicrobiana do Acetato de Bornila como componente principal do OE de *Ocimum lamiifolium* (30,3%), reportaram a efetividade deste composto frente *S. aureus* (ATCC 25923) (CIM 1,95 mg/mL), *S. epidermidis* (ATCC 12228) (CIM 1,75 mg/mL), *E. coli* (ATCC 25922) (CIM 4,88 mg/mL), *E. cloacae* (ATCC 13047) (CIM 3,75

mg/mL), *K. pneumoniae* (ATCC 13883) (CIM 3,25 mg/mL) e *P. aeruginosa* (ATCC 227853) (CIM 2,30 mg/mL). Não demonstrando eficácia contra espécies fúngicas de *Candida* — *C. albicans* (ATCC 10231), *C. tropicalis* (ATCC 13801) e *C. glabrata* (ATCC 28838). γ -Elemeno, em estudos anteriores, indicou apresentar forte atividade antileishmania (CI₅₀: 9,82 ± 0.15 µg/mL) (NUNES *et al.*, 2021) e larvicida (LC₅₀: 10,53 µg/mL a 12.18 µg/mL) (GOVINDARAJAN *et al.*, 2018). Segundo Tyagi *et al.* (2015), β -Sesquifelandreno demonstrou potencial anticâncer. E as atividades antimalárica (SAITO *et al.*, 2016), antiesquistossômica (SILVA, Marcos P.N. *et al.*, 2014) e antileishmania (ARRUDA *et al.*, 2005; CEOLE; CARDOSO; SOARES, 2017) do terpeno Nerolidol foram previamente evidenciadas.

Autores divergem quanto ao que se deve a efetividade biológica dos OEs, se preponderantemente determinada pelos seus compostos majoritários (BAKKALI *et al.*, 2008) ou ao efeito sinérgico entre seus compostos majoritários e minoritários (NETA *et al.*, 2016; NOUR *et al.*, 2010). Contudo, é possível definir que a atividade antimicrobiana dos OEs depende de seus constituintes químicos, grupos funcionais presentes nos componentes ativos e pelas suas interações sinérgicas (TAMOKOU; MBAVENG; KUETE, 2017). Como resultante desta relação, a depender do OE analisado e sobre qual microrganismos é aplicado, o centro de força é deslocado para um dos polos (constituintes químicos majoritários /interações sinérgicas), ou mesmo mantido equidistante entre ambos, estabelecendo assim um equilíbrio de forças.

Devido à intrínseca complexidade dos OEs, é difícil atribuir a ação antibacteriana observada neste estudo a apenas um composto específico. Componentes em concentrações mais baixas podem ser importantes na definição da atividade biológica do OE, além de potencialmente atuarem em sinergia com os demais componentes da mistura. Não obstante, a propriedade antibacteriana do OEAc, observada neste estudo, pode ser sugestivamente atribuída aos componentes Precoceno I e β -Cariofileno, uma vez que o potencial antimicrobiano destes compostos é documentado, como supracitado, e as suas altas concentrações observadas (79,85 e 13,55%, respectivamente).

Dada a natureza dos OEs, há dificuldade em atribuir a atividade antimicrobiana exclusivamente a compostos majoritários ou ao sinergismo entre eles (como anteriormente mencionado) (MASYITA *et al.*, 2022), com estudos sugerido que a ação antimicrobiana dos OEs, quanto mistura complexa, são mais eficientes do que formulações com apenas os compostos majoritários, em concentração semelhante à encontrada no OE de origem, ou os compostos individualizados (MELO *et al.*, 2011; NOUR *et al.*, 2010), o que torna ainda mais

difícil a tarefa de completamente caracterizar o(s) mecanismo(s) de ação antimicrobiano. A composição química complexa dos OEs possibilita que múltiplos mecanismos de ação sejam mobilizados para a efetividade das propriedades antimicrobianas dos OEs (SCHNEIDER *et al.*, 2023).

O principal mecanismo de ação antimicrobiana identificado em OEs estar relacionado a penetração da bicamada fosfolipídica da membrana celular pelos componentes dos OEs, disfunção estrutural da membrana celular e prejuízo ao metabolismo celular (ÁLVAREZ-MARTÍNEZ *et al.*, 2021; YOUSEFI; KHORSHIDIAN; HOSSEINI, 2020). A hidrofobicidade dos OEs tem papel fundamental nesta cascata de eventos, ao permitindo-lhes penetrar através da membrana celular bacteriana (ERSANLI *et al.*, 2023). As alterações da permeabilidade da membrana, como resultado de mudanças nos canais iônicos (Na^+ , K^+ , Ca^{+2} ou Cl^-), ocasiona a perda da homeostase microbiana, levando a extravasamento de constituintes intracelulares vitais, como proteínas, eletrólitos, Adenosina Trifosfato (ATP) e Ácido Desoxirribonucleico (DNA), impossibilitando o normal funcionamento do metabolismo energético celular, progredindo, em última instância, para a morte da célula bacteriana (CHOUHAN; SHARMA; GULERIA, 2017; GUIMARÃES *et al.*, 2019; SILVA, Bruno Dutra *et al.*, 2021).

A resistência antimicrobiana, graças a excepcional plasticidade genética bacteriana, que permite-lhes responder a uma ampla gama de ameaças ambientais (incluindo antibióticos), exemplifica a enorme capacidade de evolução e adaptação natural das bactérias (MUNITA; ARIAS, 2016; PALMA; TILOCCA; RONCADA, 2020). Sob esta perspectiva, o uso de OEs é promissor, devido a sua propriedade intrínseca de atuação sobre múltiplos alvos, desencadeando variados modos de ação antibacterianos, pela presença de metabólitos secundários estrutural e funcionalmente diversos. Dificultando o desenvolvimento de resistência antimicrobiana (ÁLVAREZ-MARTÍNEZ; BARRAJÓN-CATALÁN; MICOL, 2020; LANGEVELD; VELDHUIZEN; BURT, 2014; SEUKEP *et al.*, 2020). Vários estudos demonstraram ainda que OEs usados em associação com antibióticos ampliaram fortemente a atividade antimicrobiana, evidenciando um efeito sinérgico entre os componentes e atribuindo aos OEs um papel crítico no estabelecimento de novas estratégias de enfrentamento da resistência antimicrobiana (APINUNDECHA *et al.*, 2023; MAJEED *et al.*, 2023; NAFIS *et al.*, 2021).

Observações evidenciaram que os Terpenos (mono e sesquiterpenos) e Cromenos manifestam propriedades antibacterianas por meio da interrupção da permeabilização da membrana bacteriana (GUIMARÃES *et al.*, 2019; HUSSAIN *et al.*, 2020; TAMOKOU;

MBAVENG; KUETE, 2017; TROMBETTA *et al.*, 2005). Mecanismo de ação demonstrado em estudo anterior, onde a interação entre o β -Cariofileno (sesquiterpeno) e *B. cereus* (ATCC 14579) levou a alteração da permeabilidade da membrana por modificação da carga superficial das células bacterianas; e indução do vazamento do conteúdo intracelular (ácidos nucleicos e proteínas), como resultado da formação de poros não seletivos (MOO *et al.*, 2020). Isso posto, especulamos que o mecanismo antibacteriano do OEAc se fundamenta sobre o extravasamento do conteúdo intracelular.

5.3. Ensaio de citotoxicidade do óleo essencial de *A. conyzoides* L.

A viabilidade celular foi avaliada através das alterações colorimétricas no ensaio MTT de citotoxicidade, investigando o efeito tóxico do OEAc nas células RAW 264.7. Neste estudo, macrófagos RAW 264.7 foram incubados com diferentes concentrações de OEAc (6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 $\mu\text{g/mL}$) ou gentamicina (64 $\mu\text{g/mL}$) como controle positivo, para o esclarecimento do papel que a concentração do OEAc desempenha na citotoxicidade/viabilidade celular. A Figura 4 resume os achados quanto a porcentagem de viabilidade celular após 48 horas de exposição ao OEAc. Como mostrado na Figura 4, a viabilidade celular foi afetada significativamente ($p < 0,05$) pelo OEAc em concentrações $\geq 100 \mu\text{g/mL}$.

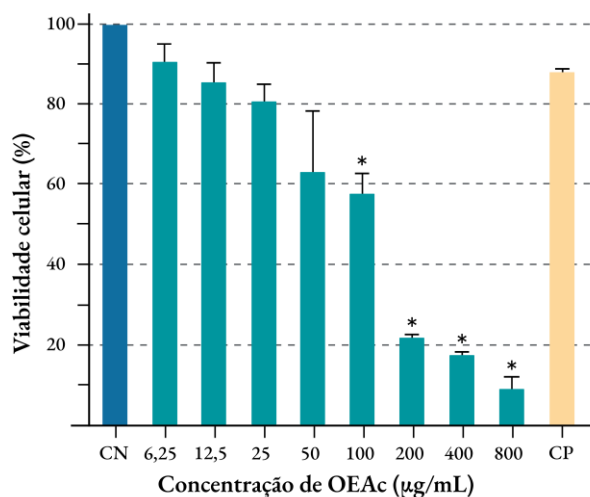


FIGURA 4 - Efeito do óleo essencial de *A. conyzoides* na sobrevivência celular em macrófagos murinos RAW 264.7 com base em ensaios MTT. As células foram expostas a concentrações crescentes de OEAC (6,25; 12,5; 25; 50; 100; 200; 400; 800 $\mu\text{g/mL}$) durante 48 h e a citotoxicidade celular foi medida utilizando o ensaio MTT. Os dados do ensaio de viabilidade celular MTT são expressos como porcentagem de 'Viabilidade celular (%)' e foram calculados dividindo o valor da densidade óptica (DO) dos sobrenadantes para cada poço de tratamento pela DO média de todos os sobrenadantes correspondentes dos poços de controle ($\times 100$). Os dados são representados como média \pm desvio padrão (DP) dos experimentos em triplicatas. Para análise estatística, utilizou-se a *One-way* ANOVA seguida do teste *post hoc* de Dunnett. * Diferença estatística em relação ao controle negativo, $p < 0,05$. CN: controle negativo. CP: controle positivo (gentamicina [64 $\mu\text{g/mL}$]).

A. conyzoides tem sido tradicionalmente aplicado com objetivos medicinais para o tratamento de uma vasta diversidade de distúrbios clínicos, dado as múltiplas atividades farmacológicas observadas em seus óleos essenciais, extratos e frações (antibacterianas, antifúngicas, analgésicas, anti-inflamatórias, antioxidante e antitumoral) (YADAV *et al.*, 2019). Os óleos essenciais, por apresentarem componentes bioativos, demonstram importantes propriedades farmacológicas, viabilizando assim a sua utilização como agentes terapêuticos, entretanto, o nível de citotoxicidade também deve ser cuidadosamente considerado para aplicação terapêutica segura destes compostos (ANDRADE *et al.*, 2014; CHOUHAN; SHARMA; GULERIA, 2017; MAN *et al.*, 2019).

No presente estudo, o óleo essencial apresentou citotoxicidade variável quando tratados em diferentes concentrações (Figura 4). Na dose de 6,25 µg/mL há a maior taxa de viabilidade celular (> 90%) após 48 horas, mas diminuiu gradual, e significativamente ($p < 0,05$), para $\cong 10\%$ na concentração de 800 µg/mL, manifestando a citotoxicidade dose-dependente do OEAc.

O OEAc exibiu atividade citotóxica *in vitro* com valor de CC_{50} igual a 35 µg/mL. Ao correlacionar esses dados com a classificação de toxicidade de substâncias *in vitro* e *in vivo* proposta por Halle e Göres (1987) — estruturada ao comparar a CI_{50} de determinados compostos com os valores de DL_{50} (dose letal média) correspondentes, ampliando a previsibilidade da toxicidade sistêmica *in vivo* —, o OEAc tem sua toxicidade classificada como pouco tóxica (valores de CC_{50} de 20 a 200 µg/mL).

A citotoxicidade dos óleos essenciais, determinada pelos seus constituintes químicos, exerce sua ação por meio de mecanismos físico-químicos semelhantes aos que possibilitam sua atividade antibacteriana. A atividade citotóxica dos OEs perante células eucarióticas é definida pela atuação sobre a membrana da célula, causando permeabilização e despolarização das membranas, desbalanceamento iônico, resultando em ruptura do gradiente eletroquímico necessário para a produção energética (ATP) (KHRUENGSAI *et al.*, 2021; REICHLING *et al.*, 2009).

A atividade citotóxica (como demonstrada frente a macrófagos J774.A1 e peritoneais murinos), assim como outras propriedades farmacológicas, varia a depender das estações do ano em que o material vegetal foi coletado para a extração do óleo essencial, ao implicar em variação dos componentes presentes (CARDOSO *et al.*, 2015). Deste modo, fatores que impliquem em quimiovariabilidade da composição química do OE (fatores genéticos, estágio vegetativo da planta, parte da planta coletada, clima, etc.) devem ser uniformizados para uma maior previsibilidade da citotoxicidade.

O óleo essencial de *A. conyzoides*, aqui avaliado, apresentou significativa atividade antibacteriana *in vitro* contra *L. monocytogenes*, entretanto, para a aplicação do OE ou o desenvolvimento de novos compostos antibióticos, é fundamental o controle preciso da concentração para obtenção do potencial antimicrobiano e terapêutico desejado, enquanto se reduz ao mínimo possível a citotoxicidade.

Conforme os dados observados nesta pesquisa, demonstra-se o potencial do OEAc como fonte de novos e eficientes medicamentos para o tratamento de infecções causadas por *L. monocytogenes*. Com essa finalidade, investigações adicionais em pesquisas subsequentes, para elucidação farmacológica do mecanismo molecular subjacente à atividade antibacteriana do OEAc contra *L. monocytogenes*; caracterização conclusiva do(s) composto(s) biologicamente ativo(s) do material de origem vegetal analisado; avaliação de citotoxicidade dos seus componentes majoritários e estudos *in vivo* para avaliação da farmacocinética e farmacodinâmica, são imprescindíveis.

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A atividade antimicrobiana do OEAc, revelada pelo presente estudo, foi fortemente eficiente no controle de *L. monocytogenes*, o que pode estar relacionado às propriedades antimicrobianas dos fitoquímicos presentes no OE, como Precoceno I e β -Cariofileno. Estes resultados dão suporte à conclusão de que, mediante a potencial adoção do OEAc (controlando a concentração para minimizar a citotoxicidade), é possível o desenvolvimento de estratégias antimicrobianas inovadoras e alternativas no enfrentamento de infecções bacterianas com *L. monocytogenes* como agente etiológico. Estudos adicionais são necessários para determinar o mecanismo de ação molecular, fundamental à propriedade biológica evidenciada, desempenhado pelos componentes biologicamente ativos, para a teórica aplicação do OEAc.

REFERÊNCIAS

- ABDELKADER, Mohamed Salaheldin A.; LOCKWOOD, George B. Volatile oils from the plant and hairy root cultures of *Ageratum conyzoides* L. **Natural Product Research**, v. 25, n. 9, p. 909–917, maio 2011. DOI 10.1080/14786419.2010.531724. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2010.531724>. Acesso em: 4 dez. 2023.
- ADAMS, Robert P. **Identification of Essential Oil Components By Gas Chromatography/Mass Spectrometry**. 4.1. [S. l.]: Allured publishing, 2017.
- ADEBAYO, A. H.; TAN, N. H.; AKINDAHUNSI, A. A.; ZENG, G. Z.; ZHANG, Y. M. Anticancer and antiradical scavenging activity of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Pharmacognosy Magazine**, v. 6, n. 21, p. 62–66, 1 jan. 2010. DOI 10.4103/0973-1296.59968. Available at: <https://phcog.com/article/view/2010/6/21/62-66>. Acesso em: 13 nov. 2023.
- AKHTAR, Nosheen; IHSAN-UL-HAQ; MIRZA, Bushra. Phytochemical analysis and comprehensive evaluation of antimicrobial and antioxidant properties of 61 medicinal plant species. **Arabian Journal of Chemistry**, v. 11, n. 8, p. 1223–1235, 1 dez. 2018. DOI 10.1016/j.arabjc.2015.01.013. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878535215000325>. Acesso em: 13 nov. 2023.
- ALA. *Ageratum conyzoides*. 2023. **Atlas of Living Australia**. Available at: <https://images.ala.org.au/image/6f7d64c1-1159-4f1d-92c8-e071291a0fba>. Acesso em: 4 nov. 2023.
- ÁLVAREZ-MARTÍNEZ, F.J.; BARRAJÓN-CATALÁN, E.; HERRANZ-LÓPEZ, M.; MICOL, V. Antibacterial plant compounds, extracts and essential oils: An updated review on their effects and putative mechanisms of action. **Phytomedicine**, v. 90, p. 153626, 1 set. 2021. DOI 10.1016/j.phymed.2021.153626. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711321001690>. Acesso em: 12 jun. 2022.
- ÁLVAREZ-MARTÍNEZ, Francisco Javier; BARRAJÓN-CATALÁN, Enrique; MICOL, Vicente. Tackling Antibiotic Resistance with Compounds of Natural Origin: A Comprehensive Review. **Biomedicines**, v. 8, n. 10, p. 405, 11 out. 2020. DOI 10.3390/biomedicines8100405. Available at: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/10/405>. Acesso em: 17 jun. 2022.
- AMIEL, Eitan; OFIR, Rivka; DUDAI, Nativ; SOLOWAY, Elaine; RABINSKY, Tatiana; RACHMILEVITCH, Shimon. β -Caryophyllene, a compound isolated from the biblical balm of gilead (*Commiphora gileadensis*), is a selective apoptosis inducer for tumor cell lines. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2012, 2012. <https://doi.org/10.1155/2012/872394>.
- AMSALEM, Etya; TEAL, Peter; GROZINGER, Christina M.; HEFETZ, Abraham. Precocene-I inhibits juvenile hormone biosynthesis, ovarian activation, aggression and alters sterility signal production in bumble bee (*Bombus terrestris*) workers. **Journal of Experimental Biology**, v. 217, n. 17, p. 3178–3185, 1 jan. 2014. DOI 10.1242/jeb.107250. Available at: <https://journals.biologists.com/jeb/article/doi/10.1242/jeb.107250/257846/Precocene-I-inhibits-juvenile-hormone-biosynthesis>. Acesso em: 20 out. 2023.

ANDRADE, Bruna Fernanda Murbach Teles; NUNES BARBOSA, Lidiane; PROBST, Isabella Da Silva; JÚNIOR, Ary Fernandes. Antimicrobial activity of essential oils. **Journal of Essential Oil Research**, v. 26, n. 1, p. 34–40, 2 jan. 2014. DOI 10.1080/10412905.2013.860409. Available at:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/10412905.2013.860409>. Acesso em: 4 mar. 2024.

APINUNDECHA, Chittadech; TEETHAISONG, Yothin; SUKNASANG, Siriporn; AYAMUANG, Intu Orn; EUMKEB, Griangsak. Synergistic Interaction between *Boesenbergia rotunda* (L.) Mansf. Essential Oil and Cloxacillin on Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Inhibition. **Evidence-based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2023, 2023. <https://doi.org/10.1155/2023/3453273>.

ARRUDA, Denise C.; D’ALEXANDRI, Fabio Luiz; KATZIN, Alejandro M.; ULIANA, Silvia R. B. Antileishmanial Activity of the Terpene Nerolidol. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 5, p. 1679–1687, maio 2005. DOI 10.1128/AAC.49.5.1679-1687.2005. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.49.5.1679-1687.2005>. Acesso em: 1 ago. 2023.

BAGATELLA, Stefano; TAVARES-GOMES, Leticia; OEVERMANN, Anna. *Listeria monocytogenes* at the interface between ruminants and humans: A comparative pathology and pathogenesis review. **Veterinary Pathology**, v. 59, n. 2, p. 186–210, 2 mar. 2022. DOI 10.1177/03009858211052659. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/03009858211052659>. Acesso em: 22 nov. 2023.

BAHTIAR, Anton; NURAZIZAH, Mutiara; ROSELINA, Tirza; TAMBUNAN, Anita Paulina; ARSIANTI, Ade. Ethanolic extracts of babandotan leaves (*Ageratum conyzoides* L.) prevents inflammation and proteoglycan degradation by inhibiting TNF- α and MMP-9 on osteoarthritis rats induced by monosodium iodoacetate. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 3, p. 270–277, 1 mar. 2017. DOI 10.1016/j.apjtm.2017.03.006. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1995764516304436>. Acesso em: 12 nov. 2023.

BAKKALI, F.; AVERBECK, S.; AVERBECK, D.; IDAOMAR, M. Biological effects of essential oils – A review. **Food and Chemical Toxicology**, v. 46, n. 2, p. 446–475, 1 fev. 2008. DOI 10.1016/j.fct.2007.09.106. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0278691507004541>. Acesso em: 25 out. 2023.

BAYALA, Bagora; BASSOLE, Imaël Henri Nestor; GNOULA, Charlemagne; NEBIE, Roger; YONLI, Albert; MOREL, Laurent; FIGUEREDO, Gilles; NIKIEMA, Jean Baptiste; LOBACCARO, Jean Marc A.; SIMPORE, Jacques. Chemical Composition, Antioxidant, Anti-Inflammatory and Anti-Proliferative Activities of Essential Oils of Plants from Burkina Faso. **PLOS ONE**, v. 9, n. 3, p. e92122, 24 mar. 2014. DOI 10.1371/JOURNAL.PONE.0092122. Available at: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092122>. Acesso em: 15 out. 2023.

BENDIFALLAH, Leila; MERAH, Othmane. Phytochemical and biocidal properties of *Artemisia campestris* subsp. *campestris* L. (Asteraceae) essential oil at the southern region of Algeria. **Journal of Natural Pesticide Research**, v. 4, p. 100035, 1 jun. 2023. DOI 10.1016/j.napere.2023.100035. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S277307862300016X>. Acesso em: 16 ago. 2023.

- BOILEAU, Mélanie J.; GILLIAM, John. Brainstem and Cranial Nerve Disorders of Ruminants. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 33, n. 1, p. 67–99, 1 mar. 2017. DOI 10.1016/j.cvfa.2016.09.007. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S074907201630072X>. Acesso em: 25 nov. 2023.
- BOUYMAJANE, Aziz; RHAZI FILALI, Fouzia; OULGHAZI, Said; LAFKIH, Nada; ED-DRA, Abdelaziz; ABOULKACEM, Amal; EL ALLAOU, Abdallah; OUHMIDOU, Bouchra; MOUMNI, Mohieddine. Occurrence, antimicrobial resistance, serotyping and virulence genes of *Listeria monocytogenes* isolated from foods. **Heliyon**, v. 7, n. 2, p. e06169, 1 fev. 2021. DOI 10.1016/j.heliyon.2021.e06169. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844021002747>. Acesso em: 20 dez. 2023.
- BRUGÈRE-PICOUX, J. Ovine listeriosis. **Small Ruminant Research**, v. 76, n. 1–2, p. 12–20, 1 abr. 2008. DOI 10.1016/j.smallrumres.2007.12.022. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0921448807002842>. Acesso em: 26 nov. 2023.
- BUCHANAN, Robert L.; GORRIS, Leon G.M.; HAYMAN, Melinda M.; JACKSON, Timothy C.; WHITING, Richard C. A review of *Listeria monocytogenes*: An update on outbreaks, virulence, dose-response, ecology, and risk assessments. **Food Control**, v. 75, p. 1–13, 1 maio 2017. DOI 10.1016/j.foodcont.2016.12.016. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956713516306892>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- BUYCK, Griet; DEVRIENDT, Veronique; VAN DEN ABEELE, Anne-Marie; BACHMANN, Christian. *Listeria monocytogenes* sepsis in the nursing home community: a case report and short review of the literature. **Acta Clinica Belgica**, v. 73, n. 6, p. 418–422, 2 nov. 2018. DOI 10.1080/17843286.2017.1421846. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17843286.2017.1421846>. Acesso em: 18 dez. 2023.
- CAMARGO, Anderson Carlos; WOODWARD, Joshua John; CALL, Douglas Ruben; NERO, Luís Augusto. *Listeria monocytogenes* in Food-Processing Facilities, Food Contamination, and Human Listeriosis: The Brazilian Scenario. **Foodborne Pathogens and Disease**, v. 14, n. 11, p. 623–636, 1 nov. 2017. DOI 10.1089/FPD.2016.2274. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/fpd.2016.2274>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- CARDENAS-ALVAREZ, Maria X.; ZENG, Hui; WEBB, Brett T.; MANI, Rinosh; MUÑOZ, Marina; BERGHOLZ, Teresa M. Comparative Genomics of *Listeria monocytogenes* Isolates from Ruminant Listeriosis Cases in the Midwest United States. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 6, 21 dez. 2022. DOI 10.1128/spectrum.01579-22. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01579-22>. Acesso em: 20 dez. 2023.
- CARDOSO, Bruna Muller; MELLO, Tatiane França Perles de; LOPES, Sara Negrão; DEMARCHI, Izabel Galhardo; LERA, Daniele Stefani Lopes; PEDROSO, Raíssa Bocchi; CORTEZ, Diogenes Aparício; GAZIM, Zilda Cristiani; ARISTIDES, Sandra Mara Alessi; SILVEIRA, Thais Gomes Verzignassi; LONARDONI, Maria Valdrinez Campana. Antileishmanial activity of the essential oil from *Tetradenia riparia* obtained in different seasons. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 110, n. 8, p. 1024–1034, 24 nov. 2015. DOI 10.1590/0074-02760150290. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0074-02762015000801024&lng=en&tlng=en.
- CDC. *Listeria* Outbreaks. 7 fev. 2024a. **Centers for Disease Control and Prevention**.

Available at: <https://www.cdc.gov/listeria/outbreaks/index.html>. Acesso em: 7 fev. 2024.

CDC. Listeria Outbreaks — National Outbreak Reporting System (NORS). 7 fev. 2024b. **National Outbreak Reporting System (NORS)**. Available at: <https://wwwn.cdc.gov/norsdashboard>. Acesso em: 7 fev. 2024.

CEOLE, Ligia Fernanda; CARDOSO, Maria Das Graças; SOARES, Maurilio José. Nerolidol, the main constituent of Piper aduncum essential oil, has anti-Leishmania braziliensis activity. **Parasitology**, v. 144, n. 9, p. 1–12, 9 maio 2017. DOI 10.1017/S0031182017000452. Available at: <https://www.cambridge.org/core/journals/parasitology/article/abs/nerolidol-the-main-constituent-of-piper-aduncum-essential-oil-has-antileishmania-braziliensis-activity/87ED96EB94286894C404F47574550578>. Acesso em: 1 ago. 2023.

CHAHAL, Rubal; NANDA, Arun; AKKOL, Esra Küpeli; SOBARZO-SÁNCHEZ, Eduardo; ARYA, Ashwani; KAUSHIK, Deepak; DUTT, Rohit; BHARDWAJ, Rashmi; RAHMAN, Md Habibur; MITTAL, Vineet. Ageratum conyzoides L. and Its Secondary Metabolites in the Management of Different Fungal Pathogens. **Molecules**, v. 26, n. 10, p. 2933, 14 maio 2021. DOI 10.3390/MOLECULES26102933. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/10/2933>. Acesso em: 27 out. 2022.

CHANDRA, Harish; BISHNOI, Parul; YADAV, Archana; PATNI, Babita; MISHRA, Abhay Prakash; NAUTIYAL, Anant Ram. Antimicrobial Resistance and the Alternative Resources with Special Emphasis on Plant-Based Antimicrobials — A Review. **Plants**, v. 6, n. 2, p. 16, 10 abr. 2017. DOI 10.3390/PLANTS6020016. Available at: <https://www.mdpi.com/2223-7747/6/2/16/htm>. Acesso em: 12 jun. 2022.

CHANIAD, Prapaporn; PHUWAJAROANPONG, Arisara; TECHARANG, Tachpon; VIRIYAVEJAKUL, Parnpen; CHUKAEW, Arnon; PUNSAWAD, Chuchard. Antiplasmodial activity and cytotoxicity of plant extracts from the Asteraceae and Rubiaceae families. **Heliyon**, v. 8, n. 1, p. e08848, 1 jan. 2022. DOI 10.1016/j.heliyon.2022.e08848. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2405844022001360>. Acesso em: 9 dez. 2023.

CHARLIER, Caroline; FEVRE, Cindy; TRAVIER, Laetitia; CAZENAVE, Benoît; BRACQ-DIEYE, Hélène; PODEVIN, Juliette; ASSOMANY, Daher; GUILBERT, Lydie; BOSSARD, Céline; CARPENTIER, Françoise; CALES, Valérie; LECLERCQ, Alexandre; LECUIT, Marc. Listeria monocytogenes-Associated Biliary Tract Infections. **Medicine**, v. 93, n. 18, p. e105, 10 out. 2014. DOI 10.1097/MD.000000000000105. Available at: <https://journals.lww.com/00005792-201410040-00001>. Acesso em: 18 dez. 2023.

CHLEBICZ, Agnieszka; ŚLIŻEWSKA, Katarzyna. Campylobacteriosis, Salmonellosis, Yersiniosis, and Listeriosis as Zoonotic Foodborne Diseases: A Review. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 15, n. 5, p. 863, 26 abr. 2018. DOI 10.3390/ijerph15050863. Available at: <http://www.mdpi.com/1660-4601/15/5/863>. Acesso em: 19 dez. 2023.

CHO, Seong-Hyun; CHHANG, Phourin; KIM, Young-Dong. **A checklist for the seed plants of Cambodia**. Incheon, Korea: National Institute of Biological Resources (NIBR), 2016.

CHOUHAN, Sonam; SHARMA, Kanika; GULERIA, Sanjay. Antimicrobial Activity of Some Essential Oils—Present Status and Future Perspectives. **Medicines**, v. 4, n. 3, p. 58, 8 ago. 2017. DOI 10.3390/medicines4030058. Available at: <https://www.mdpi.com/2305-6320/4/3/58>. Acesso em: 12 jun. 2022.

CLSI. **Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically**. 10. ed. Wayne, Pennsylvania, USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2015. v. 35, .

CRAIG, Amanda M.; DOTTERS-KATZ, Sarah; KULLER, Jeffrey A.; THOMPSON, Jennifer L. Listeriosis in Pregnancy: A Review. **Obstetrical & Gynecological Survey**, v. 74, n. 6, p. 362–368, 1 jun. 2019. DOI 10.1097/OGX.0000000000000683. Available at: <https://journals.lww.com/00006254-201906000-00019>. Acesso em: 17 dez. 2023.

CZUPRYNSKI, C. J.; KATHARIOU, S.; POULSEN, K. Listeria. In: GYLES, Carlton L.; PRESCOTT, John F.; SONGER, J. Glenn; THOEN, Charles O. (orgs.). **Pathogenesis of Bacterial Infections in Animals: Fourth Edition**. 4th ed. Ames, Iowa, USA: Blackwell Publishing, 2010. p. 167–187. DOI 10.1002/9780470958209.ch10. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9780470958209.ch10>. Acesso em: 17 dez. 2023.

DAHAM, Saad; TABANA, Yasser; IQBAL, Muhammad; AHAMED, Mohamed; EZZAT, Mohammed; MAJID, Aman; MAJID, Amin. The Anticancer, Antioxidant and Antimicrobial Properties of the Sesquiterpene β -Caryophyllene from the Essential Oil of *Aquilaria crassna*. **Molecules**, v. 20, n. 7, p. 11808–11829, 26 jun. 2015. DOI 10.3390/molecules200711808. Available at: <http://www.mdpi.com/1420-3049/20/7/11808>. Acesso em: 7 ago. 2023.

DEMAÎTRE, N.; VAN DAMME, I.; DE ZUTTER, L.; GEERAERD, A. H.; RASSCHAERT, G.; DE REU, K. Occurrence, distribution and diversity of *Listeria monocytogenes* contamination on beef and pig carcasses after slaughter. **Meat Science**, v. 169, p. 108177, 1 nov. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.MEATSCI.2020.108177>.

DEWAN, Syed Masudur Rahman; AMIN, Mohammad Nurul; ADNAN, Tarek; UDDIN, S.M. Naim; SHAHID-UD-DAULA, A.F.M.; SARWAR, Golam; HOSSAIN, Md. Shohel. Investigation of analgesic potential and in vitro antioxidant activity of two plants of Asteraceae family growing in Bangladesh. **Journal of Pharmacy Research**, v. 6, n. 6, p. 599–603, 1 jun. 2013. DOI 10.1016/j.jopr.2013.05.016. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0974694313002387>. Acesso em: 12 nov. 2023.

DHAMA, Kuldeep; KARTHIK, Kumaragurubaran; TIWARI, Ruchi; SHABBIR, Muhammad Zubair; BARBUDDHE, Sukhadeo; MALIK, Satya Veer Singh; SINGH, Raj Kumar. Listeriosis in animals, its public health significance (food-borne zoonosis) and advances in diagnosis and control: a comprehensive review. **Veterinary Quarterly**, v. 35, n. 4, p. 211–235, 2 out. 2015. DOI 10.1080/01652176.2015.1063023. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/01652176.2015.1063023>. Acesso em: 19 dez. 2023.

DIALLO, Aboudoulatif; EKLUGA-DEGBEKEU, Kwashie; AMEGBOR, Koffi; AGBONON, Amegnona; AKLIKOKOU, Kodjo; CREPPY, Edmond; GBEASSOR, Messanvi. In vivo and in vitro toxicological evaluation of the hydroalcoholic leaf extract of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Journal of Ethnopharmacology**, v. 155, n. 2, p. 1214–1218, 11 set. 2014. DOI 10.1016/j.jep.2014.07.005. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874114005091>. Acesso em: 24 jul. 2023.

DISSON, Olivier; LECUIT, Marc. Targeting of the central nervous system by *Listeria monocytogenes*. **Virulence**, v. 3, n. 2, p. 213–221, 27 mar. 2012. DOI 10.4161/viru.19586. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.4161/viru.19586>. Acesso em: 19 dez. 2023.

DISSON, Olivier; MOURA, Alexandra; LECUIT, Marc. Making Sense of the Biodiversity and Virulence of *Listeria monocytogenes*. **Trends in Microbiology**, v. 29, n. 9, p. 811–822, 1 set. 2021. DOI 10.1016/J.TIM.2021.01.008. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0966842X2100010X>. Acesso em: 26 jul. 2022.

DUCEPPE, Marc-Olivier; CARRILLO, Catherine; HUANG, Hongsheng. Draft Genome Sequence of *Listeria monocytogenes* Strain ATCC 7644. **Genome Announcements**, v. 5, n. 38, 21 set. 2017. DOI 10.1128/genomeA.00970-17. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/genomeA.00970-17>. Acesso em: 15 dez. 2023.

ERSANLI, Caglar; TZORA, Athina; SKOUFOS, Ioannis; FOTOU, Konstantina; MALOUPA, Eleni; GRIGORIADOU, Katerina; VOIDAROU, Chrysoula (Chrysa); ZEUGOLIS, Dimitrios I. The Assessment of Antimicrobial and Anti-Biofilm Activity of Essential Oils against *Staphylococcus aureus* Strains. **Antibiotics**, v. 12, n. 2, p. 384, 13 fev. 2023. DOI 10.3390/antibiotics12020384. Available at: <https://www.mdpi.com/2079-6382/12/2/384>. Acesso em: 1 ago. 2023.

FAQUETI, Larissa G.; BRIEUDES, Vincent; HALABALAKI, Maria; SKALTSOUNIS, Alexios L.; NASCIMENTO, Leandro F.; BARROS, Wellington M.; SANTOS, Adair R.S.; BIAVATTI, Maique W. Antinociceptive and anti-inflammatory activities of standardized extract of polymethoxyflavones from *Ageratum conyzoides*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 369–377, 24 dez. 2016. DOI 10.1016/j.jep.2016.09.025. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874116307838>. Acesso em: 12 nov. 2023.

FAQUETI, Larissa G.; SANDJO, Louis P.; BIAVATTI, Maique W. Simultaneous identification and quantification of polymethoxyflavones, coumarin and phenolic acids in *Ageratum conyzoides* by UPLC-ESI-QToF-MS and UPLC-PDA. **Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis**, v. 145, p. 621–628, 25 out. 2017. DOI 10.1016/j.jpba.2017.07.034. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0731708517313390>. Acesso em: 1 dez. 2023.

FERREIRA, V.; WIEDMANN, M.; TEIXEIRA, P.; STASIEWICZ, M. J. *Listeria monocytogenes* Persistence in Food-Associated Environments: Epidemiology, Strain Characteristics, and Implications for Public Health. **Journal of Food Protection**, v. 77, n. 1, p. 150–170, 1 jan. 2014. DOI 10.4315/0362-028X.JFP-13-150. Available at: <https://meridian.allenpress.com/jfp/article/77/1/150/173757/Listeria-monocytogenes-Persistence-in-Food>. Acesso em: 26 jul. 2022.

FIDYT, Klaudyna; FIEDOROWICZ, Anna; STRZĄDAŁA, Leon; SZUMNY, Antoni. β -caryophyllene and β -caryophyllene oxide-natural compounds of anticancer and analgesic properties. **Cancer Medicine**, v. 5, n. 10, p. 3007–3017, 1 out. 2016. DOI 10.1002/cam4.816. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cam4.816>. Acesso em: 7 ago. 2023.

GARCÍA, Juan A.; MICHELOUD, Juan F.; CAMPERO, Carlos M.; MORRELL, Eleonora L.; ODRIOZOLA, Ernesto R.; MOREIRA, Ana R. Enteric listeriosis in grazing steers supplemented with spoiled silage. **Journal of Veterinary Diagnostic Investigation**, v. 28, n. 1, p. 65–69, 23 jan. 2016. DOI 10.1177/1040638715616658. Available at: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1040638715616658>. Acesso em: 17 dez. 2023.

GÓMEZ, Diego; AZÓN, Ester; MARCO, Noelia; CARRAMIÑANA, Juan J.; ROTA,

Carmina; ARIÑO, Agustín; YANGÜELA, Javier. Antimicrobial resistance of *Listeria monocytogenes* and *Listeria innocua* from meat products and meat-processing environment. **Food Microbiology**, v. 42, p. 61–65, 1 set. 2014. DOI 10.1016/j.fm.2014.02.017. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0740002014000422>. Acesso em: 14 mar. 2024.

GORSKI, Lisa. Phenotypic Identification. In: LIU, Dongyou (org.). **Handbook of *Listeria monocytogenes***. 1st ed. Raton, FL, USA: CRC Press, 2008. p. 139–168.

GOVINDARAJAN, Marimuthu; RAJESWARY, Mohan; SENTHILMURUGAN, Sengamalai; VIJAYAN, Periasamy; ALHARBI, Naiyf S.; KADAIKUNNAN, Shine; KHALED, Jamal M.; BENELLI, Giovanni. Curzerene, trans- β -elemenone, and γ -elemene as effective larvicides against *Anopheles subpictus*, *Aedes albopictus*, and *Culex tritaeniorhynchus*: toxicity on non-target aquatic predators. **Environmental Science and Pollution Research**, v. 25, n. 11, p. 10272–10282, 28 abr. 2018. DOI 10.1007/s11356-017-8822-y. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11356-017-8822-y>. Acesso em: 25 out. 2023.

GUIMARÃES, Aline Cristina; MEIRELES, Leandra Martins; LEMOS, Mayara Fumiere; GUIMARÃES, Marco Cesar Cunegundes; ENDRINGER, Denise Coutinho; FRONZA, Marcio; SCHERER, Rodrigo. Antibacterial Activity of Terpenes and Terpenoids Present in Essential Oils. **Molecules**, v. 24, n. 13, p. 2471, 5 jul. 2019. DOI 10.3390/molecules24132471. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/13/2471>. Acesso em: 1 ago. 2023.

HADIDY, Doaa El; EL SAYED, Abeer M.; TANTAWY, Mona El; ALFY, Taha El; FARAG, Shaimaa M.; HALEEM, Doaa R. Abdel. Larvicidal and repellent potential of *Ageratum houstonianum* against *Culex pipiens*. **Scientific Reports 2022 12:1**, v. 12, n. 1, p. 1–13, 10 dez. 2022. DOI 10.1038/s41598-022-25939-z. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-022-25939-z>. Acesso em: 20 out. 2023.

HALLE, W; GÖRES, E. Prediction of LD50 values by cell culture. **Die Pharmazie**, v. 42, n. 4, p. 245–8, abr. 1987. Available at: https://leopard.tu-braunschweig.de/receive/dbbs_mods_00066086. Acesso em: 4 mar. 2024.

HARIONO, Maywan; ROLLANDO, Rollando; YOGA, I.; HARJONO, Abraham; SURYODANINDRO, Alfonsus; YANUAR, Michael; GONZAGA, Thomas; PARABANG, Zet; HARIYONO, Pandu; FEBRIANSAH, Rifki; HERMAWANSYAH, Adi; SETYANI, Wahyuning; WAHAB, Habibah. Bioguided Fractionation of Local Plants against Matrix Metalloproteinase9 and Its Cytotoxicity against Breast Cancer Cell Models: In Silico and In Vitro Study (Part II). **Molecules**, v. 26, n. 5, p. 1464, 8 mar. 2021. DOI 10.3390/MOLECULES26051464. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/5/1464/htm>. Acesso em: 13 nov. 2023.

HEADLEY, Selwyn Arlington; BODNAR, Lívia; FRITZEN, Juliana T.T.; BRONKHORST, Dalton Evert; ALFIERI, Alice Fernandes; OKANO, Werner; ALFIERI, Amauri Alcindo. Histopathological and molecular characterization of encephalitic listeriosis in small ruminants from northern Paraná, Brazil. **Brazilian Journal of Microbiology**, v. 44, n. 3, p. 889–896, set. 2013. DOI 10.1590/S1517-83822013000300036. Available at: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-83822013000300036&lng=en&nrm=iso&tlng=en. Acesso em: 25 nov. 2023.

HEADLEY, Selwyn Arlington; FRITZEN, Juliana T. T.; QUEIROZ, Gustavo R.; OLIVEIRA, Rodrigo A. M.; ALFIERI, Alice F.; DI SANTIS, Giovana W.; LISBÔA, Júlio A. N.; ALFIERI, Amauri A. Molecular characterization of encephalitic bovine listeriosis from southern Brazil. **Tropical Animal Health and Production**, v. 46, n. 1, p. 19–25, 7 jan. 2013. DOI 10.1007/s11250-013-0441-0. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s11250-013-0441-0>. Acesso em: 25 nov. 2023.

HENKE, Diana; RUPP, Sebastian; GASCHEN, Véronique; STOFFEL, Michael H.; FREY, Joachim; VANDEVELDE, Marc; OEVERMANN, Anna. Listeria monocytogenes Spreads within the Brain by Actin-Based Intra-Axonal Migration. **Infection and Immunity**, v. 83, n. 6, p. 2409–2419, jun. 2015. DOI 10.1128/IAI.00316-15. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00316-15>. Acesso em: 19 dez. 2023.

HOLETZ, Fabíola Barbiéri; PESSINI, Greisiele Lorena; SANCHES, Neviton Rogério; CORTEZ, Diógenes Aparício Garcia; NAKAMURA, Celso Vataru; DIAS FILHO, Benedito Prado. Screening of some plants used in the Brazilian folk medicine for the treatment of infectious diseases. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 97, n. 7, p. 1027–1031, 2002. DOI 10.1590/S0074-02762002000700017. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12471432/>. Acesso em: 1 nov. 2023.

HOSSAIN, Hemayet; KARMAKAR, Utpal Kumar; BISWAS, Subrata Kumar; SHAHID-UD-DAULA, A. F.M.; JAHAN, Ismet Ara; ADNAN, Tarek; CHOWDHURY, Anusua. Antinociceptive and antioxidant potential of the crude ethanol extract of the leaves of *Ageratum conyzoides* grown in Bangladesh. **Pharmaceutical Biology**, v. 51, n. 7, p. 893–898, jul. 2013. DOI 10.3109/13880209.2013.770535. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/13880209.2013.770535>. Acesso em: 12 nov. 2023.

HUANG, Chienhsiu; LU, Tsung-Lung; YANG, Yalun. Mortality risk factors related to listeriosis — A meta-analysis. **Journal of Infection and Public Health**, v. 16, n. 5, p. 771–783, 1 maio 2023. DOI 10.1016/j.jiph.2023.03.013. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876034123000941>. Acesso em: 18 dez. 2023.

HURLEY, Daniel; LUQUE-SASTRE, Laura; PARKER, Craig T.; HUYNH, Steven; ESHWAR, Athmanya K.; NGUYEN, Scott V.; ANDREWS, Nicholas; MOURA, Alexandra; FOX, Edward M.; JORDAN, Kieran; LEHNER, Angelika; STEPHAN, Roger; FANNING, Séamus. Whole-Genome Sequencing-Based Characterization of 100 *Listeria monocytogenes* Isolates Collected from Food Processing Environments over a Four-Year Period. **mSphere**, v. 4, n. 4, 28 ago. 2019. DOI 10.1128/mSphere.00252-19. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/mSphere.00252-19>. Acesso em: 20 dez. 2023.

HUSSAIN, Mohd Kamil; KHAN, Mohammad Faheem; KHATOON, Shahnaaz; AL-SEHEMI, Abdullah G.; SAQUIB, Mohammad. Chromenes: Phytomolecules with Immense Therapeutic Potential. In: SWAMY, Mallappa Kumara (org.). **Plant-derived Bioactives**. Gateway East, Singapore: Springer Nature Singapore, 2020. p. 185–204. DOI 10.1007/978-981-15-2361-8_8. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-981-15-2361-8_8. Acesso em: 11 ago. 2023.

IGLESIAS, Mariana Almeida; KRONING, Isabela Schneid; DECOL, Luana Tombini; DE MELO FRANCO, Bernadette Dora Gombossy; SILVA, Wladimir Padilha da. Occurrence and phenotypic and molecular characterization of *Listeria monocytogenes* and *Salmonella* spp. in slaughterhouses in southern Brazil. **Food Research International**, v. 100, p. 96–101,

1 out. 2017. DOI 10.1016/j.foodres.2017.06.023. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0963996917302752>. Acesso em: 16 dez. 2023.

JADHAV, Snehal; SHAH, Rohan; BHAVE, Mrinal; PALOMBO, Enzo A. Inhibitory activity of yarrow essential oil on *Listeria* planktonic cells and biofilms. **Food Control**, v. 29, n. 1, p. 125–130, 1 jan. 2013. DOI 10.1016/j.foodcont.2012.05.071. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0956713512003064>. Acesso em: 19 out. 2023.

JAYASUNDERA, Mithila; FLORENTINE, Singarayer; TENNAKOON, Kushan U.; CHAUHAN, Bhagirath Singh. Medicinal Value of Three Agricultural Weed Species of the Asteraceae Family: A Review. **Pharmacognosy Journal**, v. 13, n. 1, p. 264–277, 1 jan. 2021. <https://doi.org/10.5530/pj.2021.13.36>.

JOHNSON, Miles F. A Monograph of the Genus *Ageratum* L. (Compositae-Eupatorieae). **Annals of the Missouri Botanical Garden**, v. 58, n. 1, p. 6, 1971. DOI 10.2307/2394925. Available at: <https://www.jstor.org/stable/2394925?origin=crossref>.

JONVILLE, M.C.; KODJA, H.; STRASBERG, D.; PICHETTE, A.; OLLIVIER, E.; FRÉDÉRICH, M.; ANGENOT, L.; LEGAULT, J. Antiplasmodial, anti-inflammatory and cytotoxic activities of various plant extracts from the Mascarene Archipelago. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 136, n. 3, p. 525–531, 14 jul. 2011. DOI 10.1016/j.jep.2010.06.013. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874110004101>. Acesso em: 13 nov. 2023.

KAMARUZZAMAN, Nor Fadhilah; KENDALL, Sharon; GOOD, Liam. Targeting the hard to reach: challenges and novel strategies in the treatment of intracellular bacterial infections. **British Journal of Pharmacology**, v. 174, n. 14, p. 2225, 2017. DOI 10.1111/BPH.13664. Available at: <https://bpspubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/bph.13664>. Acesso em: 1 jun. 2022.

KAMBOJ, Anjoo; SALUJA, Ajay Kumar. *Ageratum conyzoides* L.: A review on its phytochemical and pharmacological profile. **International Journal of Green Pharmacy**, v. 2, n. 2, p. 59–68, 2008. Available at: <file:///C:/Users/Usuário/Downloads/29-48-1-SM.pdf>. Acesso em: 19 dez. 2022.

KAUR, Amarpreet; KAUR, Shalinder; SINGH, Harminder Pal; DATTA, Avishek; CHAUHAN, Bhagirath Singh; ULLAH, Hayat; KOHLI, Ravinder Kumar; BATISH, Daizy Rani. Ecology, Biology, Environmental Impacts, and Management of an Agro-Environmental Weed *Ageratum conyzoides*. **Plants**, v. 12, n. 12, p. 2329, 15 jun. 2023. DOI 10.3390/PLANTS12122329. Available at: <https://www.mdpi.com/2223-7747/12/12/2329/htm>. Acesso em: 6 nov. 2023.

KHRUENGSAI, Sarunpron; SRIPAHCO, Teerapong; RUJANAPUN, Narawadee; CHAROENSUP, Rawiwan; PRIPDEEVECH, Patcharee. Chemical composition and biological activity of *Peucedanum dhana* A. Ham essential oil. **Scientific Reports 2021 11:1**, v. 11, n. 1, p. 1–11, 27 set. 2021. DOI 10.1038/s41598-021-98717-y. Available at: <https://www.nature.com/articles/s41598-021-98717-y>. Acesso em: 4 mar. 2024.

KIM, Sunghwan; CHEN, Jie; CHENG, Tiejun; GINDULYTE, Asta; HE, Jia; HE, Siqian; LI, Qingliang; SHOEMAKER, Benjamin A; THIESSEN, Paul A; YU, Bo; ZASLAVSKY, Leonid; ZHANG, Jian; BOLTON, Evan E. PubChem 2023 update. **Nucleic Acids Research**, v. 51, n. D1, p. D1373–D1380, 6 jan. 2023. DOI 10.1093/nar/gkac956. Available at: <https://academic.oup.com/nar/article/51/D1/D1373/6777787>. Acesso em: 15 ago. 2023.

KOHLI, Ravinder K.; BATISH, Daizy R.; SINGH, H. P.; DOGRA, Kuldip S. Status, invasiveness and environmental threats of three tropical American invasive weeds (*Parthenium hysterophorus* L., *Ageratum conyzoides* L., *Lantana camara* L.) in India. **Biological Invasions**, v. 8, n. 7, p. 1501–1510, out. 2006. DOI 10.1007/s10530-005-5842-1. Available at: <http://link.springer.com/10.1007/s10530-005-5842-1>. Acesso em: 6 dez. 2023.

KONG, Chuihua. ALLELOCHEMICALS FROM *Ageratum conyzoides* L. AND *Oryza sativa* L. AND THEIR EFFECTS ON RELATED PATHOGENS. *In*: INDERJIT; MUKERJI, K.G. (orgs.). **Allelochemicals: Biological Control of Plant Pathogens and Diseases**. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2006. v. 2, p. 193–206. DOI 10.1007/1-4020-4447-X_11. Available at: http://link.springer.com/10.1007/1-4020-4447-X_11.

KOTZAMANIDIS, C.; PAPADOPOULOS, T.; VAFEAS, G.; TSAKOS, P.; GIANTZI, V.; ZDRAGAS, A. Characterization of *Listeria monocytogenes* from encephalitis cases of small ruminants from different geographical regions, in Greece. **Journal of Applied Microbiology**, v. 126, n. 5, p. 1373–1382, 25 maio 2019. DOI 10.1111/jam.14244. Available at: <https://academic.oup.com/jambio/article/126/5/1373/6715042>. Acesso em: 26 jul. 2022.

KOUAME, Bi Koffi François P.; TOURE, Daouda; KABLAN, Landry; BEDI, Gustave; TEA, Illa; ROBINS, Richard; CHALCHAT, Jean Claude; TONZIBO, Felix. Chemical Constituents and Antibacterial Activity of Essential Oils from Flowers and Stems of *Ageratum conyzoides* from Ivory Coast. **Records of Natural Products**, v. 12, n. 2, p. 160–168, 1 jan. 2018. DOI 10.25135/rnp.22.17.06.040. Available at: http://www.acgpubs.org/RNP/2018/Volume12/Issue 1/22-RNP_EO-1706-040.pdf.

KUHN, Michael; SCORTTI, Mariela; VÁZQUEZ-BOLAND, José A. Pathogenesis. *In*: LIU, Dongyou (org.). **Handbook of Listeria monocytogenes**. 1st ed. Raton, FL, USA: CRC Press, 2008. p. 97–136.

KUMAR, K.G. Ajith; TAYADE, Amol B.; KUMAR, Rajesh; GUPTA, Suman; SHARMA, Anil Kumar; NAGAR, Gaurav; TEWARI, Shashi Shankar; KUMAR, Bhanu; RAWAT, A.K.S.; SRIVASTAVA, Sharad; KUMAR, Sachin; GHOSH, Srikant. Chemo-profiling and bioassay of phytoextracts from *Ageratum conyzoides* for acaricidal properties against *Rhipicephalus (Boophilus) microplus* (Acari: Ixodidae) infesting cattle and buffaloes in India. **Ticks and Tick-borne Diseases**, v. 7, n. 2, p. 342–349, 1 mar. 2016. DOI 10.1016/j.ttbdis.2015.12.005. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1877959X15300479>. Acesso em: 15 out. 2023.

KUNIHURO, Kento; MYODA, Takao; TAJIMA, Noriaki; GOTOH, Kotaro; KANESHIMA, Tai; SOMEYA, Takao; TOEDA, Kazuki; FUJIMORI, Takane; NISHIZAWA, Makoto. Volatile Components of the Essential Oil of *Artemisia montana* and Their Sedative Effects. **Journal of Oleo Science**, v. 66, n. 8, p. 843–849, 2017. DOI 10.5650/JOS.ESS16006. Available at: <http://www.jstage.jst.go.jp/browse/jos/http://mc.manuscriptcentral.com/jjocs>. Acesso em: 27 out. 2023.

KWONG, Jason C.; MERCOULIA, Karolina; TOMITA, Takehiro; EASTON, Marion; LI, Hua Y.; BULACH, Dieter M.; STINEAR, Timothy P.; SEEMANN, Torsten; HOWDEN, Benjamin P. Prospective whole-genome sequencing enhances national surveillance of *Listeria monocytogenes*. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 54, n. 2, p. 333–342, 1 fev. 2016. DOI 10.1128/JCM.02344-15. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/jcm.02344-15>. Acesso em: 20 dez. 2023.

- LANGEVELD, Wendy T.; VELDHUIZEN, Edwin J. A.; BURT, Sara A. Synergy between essential oil components and antibiotics: a review. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 40, n. 1, p. 76–94, 28 fev. 2014. DOI 10.3109/1040841X.2013.763219. Available at: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/1040841X.2013.763219>. Acesso em: 25 out. 2023.
- LECUIT, Marc. *Listeria monocytogenes*, a model in infection biology. **Cellular Microbiology**, v. 22, n. 4, p. e13186, 1 abr. 2020. DOI 10.1111/CMI.13186. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/cmi.13186>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- LEPE, José Antonio. Current aspects of listeriosis. **Medicina Clínica (English Edition)**, v. 154, n. 11, p. 453–458, 12 jun. 2020. DOI 10.1016/j.medcle.2020.02.002. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2387020620301613>. Acesso em: 17 dez. 2023.
- LEVITA, Jutti; ALFIANA, Aulia; BERNADETTE, Melissa; FAJRI NUWA, Rina; SUMIWI, Sri Adi; SAPTARINI, Nyi Mekar; AMIEN, Suseno. Potential of *Ageratum conyzoides* in Inhibiting Nitric Oxide Synthase. **Pakistan Journal of Biological Sciences**, v. 24, n. 8, p. 840–846, 15 jul. 2021. DOI 10.3923/pjbs.2021.840.846. Available at: <https://www.scialert.net/abstract/?doi=pjbs.2021.840.846>. Acesso em: 12 nov. 2023.
- LI, Weiwei; BAI, Li; FU, Ping; HAN, Haihong; LIU, Jikai; GUO, Yunchang. The Epidemiology of *Listeria monocytogenes* in China. **Foodborne pathogens and disease**, v. 15, n. 8, p. 459–466, 1 ago. 2018. DOI 10.1089/FPD.2017.2409. Available at: <https://www.liebertpub.com/doi/10.1089/fpd.2017.2409>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- LIM, T. K. *Ageratum conyzoides*. **Edible Medicinal And Non-Medicinal Plants**. Dordrecht: Springer Netherlands, 2014. p. 175–200. DOI 10.1007/978-94-007-7395-0_12. Available at: https://link.springer.com/10.1007/978-94-007-7395-0_12. Acesso em: 30 out. 2023.
- LIMA, Mary Anne Sousa; BARROS, Maria Claudia Pinheiro; PINHEIRO, Sávio Moita; DO NASCIMENTO, Ronaldo Ferreira; DE ABREU MATOS, Francisco José; SILVEIRA, Edilberto Rocha. Volatile compositions of two Asteraceae from the north-east of Brazil: *Ageratum conyzoides* and *Acritopappus confertus* (Eupatorieae). **Flavour and Fragrance Journal**, v. 20, n. 6, p. 559–561, 1 nov. 2005. DOI 10.1002/ffj.1483. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ffj.1483>. Acesso em: 4 dez. 2023.
- LIN, Zeyan; LIN, Yanyan; SHEN, Jinxing; JIANG, Meijiao; HOU, Youming. Flavonoids in *Ageratum conyzoides* L. Exert Potent Antitumor Effects on Human Cervical Adenocarcinoma HeLa Cells In Vitro and In Vivo. **BioMed Research International**, v. 2020, p. 1–10, 4 maio 2020. DOI 10.1155/2020/2696350. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2020/2696350/>.
- LINNAEUS, Carl. **Species Plantarum**. Holmiae: Laurentii Salvii, 1753. v. 1–2, . Available at: <https://www.biodiversitylibrary.org/item/84235#page/5/mode/1up>. Acesso em: 1 maio 2022.
- LIU, Dongyou. Identification, subtyping and virulence determination of *Listeria monocytogenes*, an important foodborne pathogen. **Journal of Medical Microbiology**, v. 55, n. 6, p. 645–659, 1 jun. 2006. DOI 10.1099/jmm.0.46495-0. Available at: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46495-0>. Acesso em: 16 dez. 2023.
- LOPES-LUZ, Leonardo; MENDONÇA, Marcelo; BERNARDES FOGAÇA, Matheus;

KIPNIS, André; BHUNIA, Arun K.; BÜHRER-SÉKULA, Samira. *Listeria monocytogenes*: review of pathogenesis and virulence determinants-targeted immunological assays. **Critical Reviews in Microbiology**, v. 47, n. 5, p. 647–666, 2021. DOI 10.1080/1040841X.2021.1911930. Available at:

<https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/1040841X.2021.1911930>. Acesso em: 26 jul. 2022.

LUQUE-SASTRE, Laura; ARROYO, Cristina; FOX, Edward M.; MCMAHON, Barry J.; BAI, Li; LI, Fengqin; FANNING, Séamus. Antimicrobial Resistance in *Listeria* Species. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 4, 27 jul. 2018. DOI 10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.ARBA-0031-2017>. Acesso em: 26 jul. 2022.

MADJUNKOV, Mitko; CHAUDHRY, Shahnaz; ITO, Shinya. Listeriosis during pregnancy. **Archives of Gynecology and Obstetrics**, v. 296, n. 2, p. 143–152, 1 ago. 2017. DOI 10.1007/S00404-017-4401-1. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00404-017-4401-1>. Acesso em: 22 dez. 2023.

MAFUNA, T.; MATLE, I.; MAGWEDERE, K.; PIERNEEF, R. E.; REVA, O. N. Comparative Genomics of *Listeria* Species Recovered from Meat and Food Processing Facilities. **Microbiology Spectrum**, v. 10, n. 5, 26 out. 2022. DOI 10.1128/spectrum.01189-22. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/spectrum.01189-22>. Acesso em: 15 dez. 2023.

MAJEED, Aasiya; GULERIA, Sanjay; SHARMA, Neha; SALARIA, Khalid Hussain; AIMAN, Faiqa; SINGH, Bikarma; GUPTA, Vijai Kumar. Antioxidant capacity and combinatorial antimicrobial effects of *Nardostachys jatamansi* essential oil with conventional antibiotics against some drug resistant bacteria. **Current Research in Biotechnology**, v. 5, p. 100118, 1 jan. 2023. <https://doi.org/10.1016/J.CRBIOT.2022.100118>.

MAN, Adrian; SANTACROCE, Luigi; IACOB, Romeo; MARE, Anca; MAN, Lidia. Antimicrobial Activity of Six Essential Oils Against a Group of Human Pathogens: A Comparative Study. **Pathogens**, v. 8, n. 1, p. 15, 28 jan. 2019. DOI 10.3390/pathogens8010015. Available at: <https://www.mdpi.com/2076-0817/8/1/15>. Acesso em: 4 mar. 2024.

MASYITA, Ayu; MUSTIKA SARI, Reka; DWI ASTUTI, Ayun; YASIR, Budiman; RAHMA RUMATA, Nur; EMRAN, Talha Bin; NAINU, Firzan; SIMAL-GANDARA, Jesus. Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health and potential application as natural food preservatives. **Food Chemistry: X**, v. 13, p. 100217, 30 mar. 2022. <https://doi.org/10.1016/J.FOCHX.2022.100217>.

MATLE, Itumeleng; MBATHA, Khanyisile R.; MADOROBA, Evelyn. A review of *Listeria monocytogenes* from meat and meat products: Epidemiology, virulence factors, antimicrobial resistance and diagnosis. **Onderstepoort Journal of Veterinary Research**, v. 87, n. 1, p. 1–20, 9 out. 2020. DOI 10.4102/ojvr.v87i1.1869. Available at: <http://www.ojvr.org/index.php/OJVR/article/view/1869>. Acesso em: 26 jul. 2022.

MAURY, Mylène M.; CHENAL-FRANCISQUE, Viviane; BRACQ-DIEYE, Hélène; HAN, Lei; LECLERCQ, Alexandre; VALES, Guillaume; MOURA, Alexandra; GOUIN, Edith; SCORTTI, Mariela; DISSON, Olivier; VÁZQUEZ-BOLAND, José A.; LECUIT, Marc. Spontaneous Loss of Virulence in Natural Populations of *Listeria monocytogenes*. **Infection**

and Immunity, v. 85, n. 11, nov. 2017. DOI 10.1128/IAI.00541-17. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/IAI.00541-17>. Acesso em: 20 dez. 2023.

MELLO, Silvana Virgínia Gagliotti Vigil; ROSA, Julia Salvan; FACCHIN, Bruno Matheus; LUZ, Ana Beatriz Gobbo; VICENTE, Geison; FAQUETI, Larissa Gabriela; ROSA, Daniela Weingartner; BIAVATTI, Maique Weber; FRÖDE, Tânia Silvia. Beneficial effect of *Ageratum conyzoides* Linn (Asteraceae) upon inflammatory response induced by carrageenan into the mice pleural cavity. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 194, p. 337–347, 24 dez. 2016. DOI 10.1016/j.jep.2016.09.003. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874116306535>. Acesso em: 12 nov. 2023.

MELO, Nathalya I.; MAGALHAES, Lizandra G.; CARVALHO, Carlos E.; WAKABAYASHI, Kamila A. L.; P. AGUIAR, Gabriela; RAMOS, Rafael C.; MANTOVANI, Andre L. L.; TURATTI, Izabel C. C.; RODRIGUES, Vanderlei; GROppo, Milton; CUNHA, Wilson R.; VENEZIANI, Rodrigo C. S.; CROTTI, Antônio E. M. Schistosomicidal Activity of the Essential Oil of *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae) against Adult *Schistosoma mansoni* Worms. **Molecules**, v. 16, n. 1, p. 762–773, 18 jan. 2011. DOI 10.3390/molecules16010762. Available at: <http://www.mdpi.com/1420-3049/16/1/762>. Acesso em: 19 jul. 2023.

MIDDLETON, John R. Cerebral Disorders of the Adult Ruminant. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 33, n. 1, p. 43–57, 1 mar. 2017. DOI 10.1016/j.cvfa.2016.09.005. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749072016300706>. Acesso em: 25 nov. 2023.

MITTAL, Rajinder Pal; RANA, Abhilash; JAITAK, Vikas. Essential Oils: An Impending Substitute of Synthetic Antimicrobial Agents to Overcome Antimicrobial Resistance. **Current Drug Targets**, v. 20, n. 6, p. 605–624, 31 out. 2018. <https://doi.org/10.2174/1389450119666181031122917>.

MOO, Chew-Li; YANG, Shun-Kai; OSMAN, Mohd-Azuraidi; YUSWAN, Mohd Hafis; LOH, Jiun-Yan; LIM, Wei-Meng; LIM, Swee-Hua-Erin; LAI, Kok-Song. Antibacterial Activity and Mode of Action of β -caryophyllene on *Bacillus cereus*. **Polish Journal of Microbiology**, v. 69, n. 1, p. 49–54, 1 set. 2020. DOI 10.33073/pjm-2020-007. Available at: <https://www.sciendo.com/article/10.33073/pjm-2020-007>. Acesso em: 12 dez. 2023.

MOREIRA, Márcio D; PICANÇO, Marcelo C; BARBOSA, Luiz Cláudio A; GUEDES, Raul Narciso C; BARROS, Emerson C; CAMPOS, Mateus R. Compounds from *Ageratum conyzoides*: isolation, structural elucidation and insecticidal activity. **Pest Management Science**, v. 63, n. 6, p. 615–621, 27 jun. 2007. DOI 10.1002/ps.1376. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ps.1376>. Acesso em: 9 dez. 2023.

MORIN, Dawn E. Brainstem and cranial nerve abnormalities: listeriosis, otitis media/interna, and pituitary abscess syndrome. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 20, n. 2, p. 243–273, 1 jul. 2004. DOI 10.1016/j.cvfa.2004.02.007. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749072004000258>. Acesso em: 25 nov. 2023.

MOURA, A.C.A.; SILVA, E.L.F.; FRAGA, M.C.A.; WANDERLEY, A.G.; AFIATPOUR, P.; MAIA, M.B.S. Antiinflammatory and chronic toxicity study of the leaves of *Ageratum conyzoides* L. in rats. **Phytomedicine**, v. 12, n. 1–2, p. 138–142, 10 jan. 2005. DOI 10.1016/j.phymed.2003.12.003. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0944711304000856>. Acesso em: 12 nov. 2023.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of Antibiotic Resistance. **Microbiology Spectrum**, v. 4, n. 2, p. 464–472, 25 mar. 2016. DOI 10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.VMBF-0016-2015>. Acesso em: 30 jun. 2022.

MUÑOZ, Ana Isabel; RODRÍGUEZ, Edna Catering. Distribución y caracterización fenotípica y genotípica de *Listeria monocytogenes* en aislamientos de alimentos, Colombia, 2010-2018. **Biomédica**, v. 41, n. Sp. 2, p. 165–179, 15 out. 2021. DOI 10.7705/biomedica.6152. Available at: <https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/6152>. Acesso em: 26 jul. 2022.

MURRAY, E. G. D.; WEBB, R. A.; SWANN, M. B. R. A disease of rabbits characterised by a large mononuclear leucocytosis, caused by a hitherto undescribed bacillus *Bacterium monocytogenes* (n.sp.). **The Journal of Pathology and Bacteriology**, v. 29, n. 4, p. 407–439, 15 jan. 1926. DOI 10.1002/path.1700290409. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/path.1700290409>. Acesso em: 26 jul. 2022.

NAFIS, Ahmed; HASSANI, Lahcen; MARRAIKI, Najat; AL-RASHED, Sarah; ELGORBAN, Abdallah M.; SYED, Asad; IRITI, Marcello. Antimicrobial and synergistic effect of Moroccan native *Argania spinosa* essential oil for modulating of antibiotics resistance. **Natural Product Research**, v. 35, n. 24, p. 6078–6082, 17 dez. 2021. DOI 10.1080/14786419.2020.1821018. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14786419.2020.1821018>. Acesso em: 28 out. 2023.

NAGY, Dusty W. Diagnostics and Ancillary Tests of Neurologic Dysfunction in the Ruminant. **Veterinary Clinics of North America: Food Animal Practice**, v. 33, n. 1, p. 9–18, 1 mar. 2017. DOI 10.1016/j.cvfa.2016.09.002. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0749072016300627>. Acesso em: 25 nov. 2023.

NARAYANAN, Sanjeev. *Listeria*. In: MCVEY, D. Scott; KENNEDY, Melissa; CHENGAPPA, M.M.; WILKES, Rebecca (orgs.). **Veterinary Microbiology**. 4th ed. Hoboken, USA: John Wiley & Sons, 2022. p. 280–285.

NENAAH, Gomah E.; IBRAHIM, Sahar I.A.; AL-ASSIUTY, Basma A. Chemical composition, insecticidal activity and persistence of three Asteraceae essential oils and their nanoemulsions against *Callosobruchus maculatus* (F.). **Journal of Stored Products Research**, v. 61, p. 9–16, 1 mar. 2015. DOI 10.1016/j.jspr.2014.12.007. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022474X15000077>. Acesso em: 3 dez. 2023.

NETA, Maria Cipriano Selestino; VITTORAZZI, Catia; GUIMARÃES, Aline Cristina; MARTINS, João Damasceno Lopes; FRONZA, Marcio; ENDRINGER, Denise Coutinho; SCHERER, Rodrigo. Effects of β -caryophyllene and *Murraya paniculata* essential oil in the murine hepatoma cells and in the bacteria and fungi 24-h time–kill curve studies. **Pharmaceutical Biology**, v. 55, n. 1, p. 190–197, 1 jan. 2016. DOI 10.1080/13880209.2016.1254251. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13880209.2016.1254251>. Acesso em: 20 out. 2023.

NIGHTINGALE, K. K.; SCHUKKEN, Y. H.; NIGHTINGALE, C. R.; FORTES, E. D.; HO, A. J.; HER, Z.; GROHN, Y. T.; MCDONOUGH, P. L.; WIEDMANN, M. Ecology and Transmission of *Listeria monocytogenes* Infecting Ruminants and in the Farm Environment.

Applied and Environmental Microbiology, v. 70, n. 8, p. 4458–4467, ago. 2004. DOI 10.1128/AEM.70.8.4458-4467.2004. Available at:
<https://journals.asm.org/doi/10.1128/AEM.70.8.4458-4467.2004>. Acesso em: 19 nov. 2023.

NIGHTINGALE, Kendra K.; FORTES, Esther D.; HO, Alphina J.; SCHUKKEN, Ynte H.; GROHN, Yrjo T.; WIEDMANN, Martin. Evaluation of farm management practices as risk factors for clinical listeriosis and fecal shedding of *Listeria monocytogenes* in ruminants. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 227, n. 11, p. 1808–1814, 1 dez. 2005. DOI 10.2460/javma.2005.227.1808. Available at:
<https://avmajournals.avma.org/view/journals/javma/227/11/javma.2005.227.1808.xml>. Acesso em: 25 nov. 2023.

NIST. Method/Retention Index Library. 2011. .

NOGUEIRA, Juliana H.C.; GONÇALEZ, Edlayne; GALLETI, Silvia R.; FACANALI, Roseane; MARQUES, Márcia O.M.; FELÍCIO, Joana D. Ageratum conyzoides essential oil as aflatoxin suppressor of *Aspergillus flavus*. **International Journal of Food Microbiology**, v. 137, n. 1, p. 55–60, 31 jan. 2010. DOI 10.1016/j.ijfoodmicro.2009.10.017. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S016816050900539X>. Acesso em: 26 jul. 2022.

NOORDHOUT, Charline Maertens; DEVLEESSCHAUWER, Brecht; ANGULO, Frederick J; VERBEKE, Geert; HAAGSMA, Juanita; KIRK, Martyn; HAVELAAR, Arie; SPEYBROECK, Niko. The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 14, n. 11, p. 1073–1082, 1 nov. 2014. DOI 10.1016/S1473-3099(14)70870-9. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309914708709>. Acesso em: 19 nov. 2023.

NOUR, Amal M.M.; KHALID, Sami A.; KAISER, Marcel; BRUN, Reto; ABDALLA, Wai'1 E.; SCHMIDT, Thomas J. The antiprotozoal activity of methylated flavonoids from *Ageratum conyzoides* L. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 129, n. 1, p. 127–130, 4 maio 2010. DOI 10.1016/j.jep.2010.02.015. Available at:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874110001303>. Acesso em: 9 dez. 2023.

NUNES, Thaís Amanda de Lima; COSTA, Lellis Henrique; DE SOUSA, Julyanne Maria Saraiva; DE SOUZA, Vanessa Maria Rodrigues; RODRIGUES, Raiza Raianne Luz; VAL, Maria da Conceição Albuquerque; PEREIRA, Anna Carolina Toledo da Cunha; FERREIRA, Gustavo Portela; DA SILVA, Marcos Vinícius; DA COSTA, João Marcos Antônio Rodrigues; VÉRAS, Leiz Maria Costa; DINIZ, Roseane Costa; RODRIGUES, Klinger Antonio da Franca. *Eugenia piauhiensis* Vellaff. essential oil and γ -elemene its major constituent exhibit antileishmanial activity, promoting cell membrane damage and in vitro immunomodulation. **Chemico-Biological Interactions**, v. 339, p. 109429, 25 abr. 2021. <https://doi.org/10.1016/J.CBI.2021.109429>.

OEVERMANN, Anna; DI PALMA, Stefano; DOHERR, Marcus G.; ABRIL, Carlos; ZURBRIGGEN, Andreas; VANDEVELDE, Marc. Neuropathogenesis of Naturally Occurring Encephalitis Caused by *Listeria monocytogenes* in Ruminants. **Brain Pathology**, v. 20, n. 2, p. 378–390, 2 mar. 2010. DOI 10.1111/j.1750-3639.2009.00292.x. Available at:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1750-3639.2009.00292.x>. Acesso em: 25 nov. 2023.

OKUNADE, Adewole L. *Ageratum conyzoides* L. (Asteraceae). **Fitoterapia**, v. 73, n. 1, p. 1–16, 1 fev. 2002. DOI 10.1016/S0367-326X(01)00364-1. Available at:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0367326X01003641>. Acesso em: 20 nov. 2022.

OLOWOFOLAHAN, Adeola Oluwakemi; OLORUNSOGO, Olufunso Olabode. Fractions of *Ageratum conyzoides* L. (Compositae) induce mitochondrial-mediated apoptosis in rats: Possible option in monosodium glutamate-induced hepatic and uterine pathological disorder.

Journal of Ethnopharmacology, v. 277, p. 114192, 15 set. 2021. DOI

10.1016/j.jep.2021.114192. Available at:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378874121004190>. Acesso em: 18 nov. 2023.

ORSI, Renato H.; BAKKER, Henk C. den; WIEDMANN, Martin. *Listeria monocytogenes* lineages: Genomics, evolution, ecology, and phenotypic characteristics. **International**

Journal of Medical Microbiology, v. 301, n. 2, p. 79–96, 1 fev. 2011. DOI

10.1016/j.ijmm.2010.05.002. Available at:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438422110000615>. Acesso em: 26 jul. 2022.

PADALIA, Rajendra C.; VERMA, Ram S.; SUNDARESAN, Vellu. Volatile Constituents of Three Invasive Weeds of Himalayan Region. **Records of Natural Products**, v. 4, n. 2, p. 109–114, 2010. .

PALACIOS-GORBA, Carla; MOURA, Alexandra; GOMIS, Jesús; LECLERCQ, Alexandre; GÓMEZ-MARTÍN, Ángel; BRACQ-DIEYE, Hélène; MOCÉ, María L.; TESSAUD-RITA, Nathalie; JIMÉNEZ-TRIGOS, Estrella; VALES, Guillaume; GARCÍA-MUÑOZ, Ángel; THOUVENOT, Pierre; GARCÍA-ROSELLÓ, Empar; LECUIT, Marc; QUEREDA, Juan J.

Ruminant-associated *Listeria monocytogenes* isolates belong preferentially to

dairy-associated hypervirulent clones: a longitudinal study in 19 farms. **Environmental Microbiology**, v. 23, n. 12, p. 7617–7631, 13 dez. 2021. DOI 10.1111/1462-2920.15860.

Available at: <https://sfamjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/1462-2920.15860>.

Acesso em: 20 dez. 2023.

PALMA, Ernesto; TILOCCA, Bruno; RONCADA, Paola. Antimicrobial Resistance in Veterinary Medicine: An Overview. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 6, p. 1914, 11 mar. 2020. DOI 10.3390/ijms21061914. Available at:

<https://www.mdpi.com/1422-0067/21/6/1914>. Acesso em: 1 jun. 2022.

PALMER, Philip A.; BRYSON, Jessica A.; CLEWELL, Amy E.; ENDRES, John R.; HIRKA, Gábor; VÉRTESI, Adél; BÉRES, Erzsébet; GLÁVITS, Róbert; SZAKONYINÉ, Ilona Pasics. A comprehensive toxicological safety assessment of an extract of *Ageratum conyzoides*. **Regulatory Toxicology and Pharmacology**, v. 103, p. 140–149, 1 abr. 2019. DOI 10.1016/j.yrtph.2019.01.027. Available at:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273230019300352>. Acesso em: 24 jul. 2023.

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0273230019300352>. Acesso em: 24 jul. 2023.

PATIL, Rajaram P; NIMBALKAR, Mansingraj S; JADHAV, Umesh U; DAWKAR, Vishal V; GOVINDWAR, Sanjay P. Antiaflatoxic and antioxidant activity of an essential oil from *Ageratum conyzoides* L. **Journal of the Science of Food and Agriculture**, v. 90, n. 4, p. 608–614, 15 mar. 2010. DOI 10.1002/jsfa.3857. Available at:

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/jsfa.3857>. Acesso em: 13 nov. 2022.

PAUL, Suman; DATTA, Badal K.; RATNAPARKHE, Milind B.; DHOLAKIA, Bhushan B. Turning Waste into Beneficial Resource: Implication of *Ageratum conyzoides* L. in Sustainable Agriculture, Environment and Biopharma Sectors. **Molecular Biotechnology**, v. 64, n. 3, p. 221–244, 10 mar. 2022. DOI 10.1007/s12033-021-00409-5. Available at:

<https://link.springer.com/10.1007/s12033-021-00409-5>. Acesso em: 6 dez. 2023.

- PEREIRA, Maria Isabela A; MONTEIRO, Camila Aparecida P; DE OLIVEIRA, Wesley Felix; SANTOS, Beate S; FONTES, Adriana; CABRAL FILHO, Paulo E. Resazurin-Based Assay to Evaluate Cell Viability After Quantum Dot Interaction. *In*: FONTES, Adriana; SANTOS, Beate S. (orgs.). **Quantum Dots: Applications in Biology, Methods in molecular biology**. Third edit. New York, NY, USA: Humana Press Inc., 2020. v. 2135, p. 213–221. DOI 10.1007/978-1-0716-0463-2_12. Available at: https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-0716-0463-2_12. Acesso em: 7 mar. 2024.
- PERIGO, Crislene Vaz; TORRES, Roseli B.; BERNACCI, Luís C.; GUIMARÃES, Elsie F.; HABER, Lenita L.; FACANALI, Roselaine; VIEIRA, Maria A.R.; QUECINI, Vera; MARQUES, Márcia. Ortiz M. The chemical composition and antibacterial activity of eleven Piper species from distinct rainforest areas in Southeastern Brazil. **Industrial Crops and Products**, v. 94, p. 528–539, 30 dez. 2016. DOI 10.1016/j.indcrop.2016.09.028. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0926669016306082>. Acesso em: 26 out. 2023.
- PINTONG, Ai Rada; AMPAWONG, Sumate; KOMALAMISRA, Narumon; SRIWICHAI, Patchara; POPRUK, Supaluk; RUANGSITTICHAI, Jiraporn. Insecticidal and Histopathological Effects of Ageratum conyzoides Weed Extracts against Dengue Vector, Aedes aegypti. **Insects**, v. 11, n. 4, p. 224, 3 abr. 2020. DOI 10.3390/INSECTS11040224. Available at: <https://www.mdpi.com/2075-4450/11/4/224/htm>. Acesso em: 17 out. 2023.
- PIZARRO-CERDÁ, Javier; COSSART, Pascale. Listeria monocytogenes: cell biology of invasion and intracellular growth. **Microbiology Spectrum**, v. 6, n. 6, 7 dez. 2018. DOI 10.1128/MICROBIOLSPEC.GPP3-0013-2018. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0013-2018>. Acesso em: 26 jul. 2022.
- POSFAY-BARBE, Klara M.; WALD, Ellen R. Listeriosis. **Seminars in Fetal and Neonatal Medicine**, v. 14, n. 4, p. 228–233, 1 ago. 2009. DOI 10.1016/j.siny.2009.01.006. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1744165X09000067>. Acesso em: 17 dez. 2023.
- POULSEN, Keith P.; CZUPRYNSKI, Charles J. Pathogenesis of listeriosis during pregnancy. **Animal Health Research Reviews**, v. 14, n. 1, p. 30–39, 25 jun. 2013. DOI 10.1017/S1466252312000242. Available at: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S1466252312000242/type/journal_article. Acesso em: 19 dez. 2023.
- PRÄBST, Konstantin; ENGELHARDT, Hannes; RINGGELER, Stefan; HÜBNER, Holger. Basic Colorimetric Proliferation Assays: MTT, WST, and Resazurin. *In*: GILBERT, Daniel F.; FRIEDRICH, Oliver (orgs.). **Cell Viability Assays: Methods and Protocols**. New York, NY: Humana Press Inc., 2017. v. 1601, p. 1–17. DOI 10.1007/978-1-4939-6960-9_1. Available at: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-6960-9_1. Acesso em: 11 dez. 2023.
- QUEREDA, Juan J.; MORÓN-GARCÍA, Alvaro; PALACIOS-GORBA, Carla; DESSAUX, Charlotte; GARCÍA-DEL PORTILLO, Francisco; PUCCIARELLI, M. Graciela; ORTEGA, Alvaro D. Pathogenicity and virulence of Listeria monocytogenes: A trip from environmental to medical microbiology. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 2509–2545, 2021. DOI 10.1080/21505594.2021.1975526. Available at: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/21505594.2021.1975526>. Acesso em: 26 jul. 2022.

QUINN, J.P.; MARKEY, B. K.; LEONARD, F. C.; FITZPATRICK, E.S.; FANNING, S.; HARTIGAN, P.J. *Listeria* species. **Veterinary microbiology and microbial disease**. 2nd ed. Oxford, UK: Wiley-Blackwell, 2011. p. 217–221.

RADOSHEVICH, Lilliana; COSSART, Pascale. *Listeria monocytogenes*: towards a complete picture of its physiology and pathogenesis. **Nature Reviews Microbiology** **2017** **16:1**, v. 16, n. 1, p. 32–46, 27 nov. 2017. DOI 10.1038/nrmicro.2017.126. Available at: <https://www.nature.com/articles/nrmicro.2017.126>. Acesso em: 26 jul. 2022.

RAFE, Md Rajdoula. A review of five traditionally used anti-diabetic plants of Bangladesh and their pharmacological activities. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 10, n. 10, p. 933–939, 1 out. 2017. <https://doi.org/10.1016/J.APJTM.2017.09.002>.

RAMADAN, Khaled M.A.; EL-BELTAGI, Hossam S.; IQBAL, Zafar; BENDARY, Eslam S.A. The Synthesis, Fungicidal Activity, and in Silico Study of Alkoxy Analogues of Natural Precocenes I, II, and III. **Molecules**, v. 27, n. 21, p. 7177, 1 nov. 2022. DOI 10.3390/MOLECULES27217177/S1. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/21/7177/htm>. Acesso em: 29 out. 2023.

REICHLING, Jürgen; SCHNITZLER, Paul; SUSCHKE, Ulrike; SALLER, Reinhard. Essential Oils of Aromatic Plants with Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Cytotoxic Properties – an Overview. **Complementary Medicine Research**, v. 16, n. 2, p. 79–90, 2009. DOI 10.1159/000207196. Available at: <https://www.karger.com/Article/FullText/207196>.

RISS, Terry L; MORAVEC, Richard A; NILES, Andrew L; DUELLMAN, Sarah; BENINK, Hélène A; WORZELLA, Tracy J; MINOR, Lisa. Cell Viability Assays. **Assay Guidance Manual**. [S. l.]: Eli Lilly & Company and the National Center for Advancing Translational Sciences, 2013. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK144065/>. Acesso em: 22 fev. 2024.

ROCHA, Cláudia E.; MOL, Juliana P. S.; GARCIA, Luize N. N.; COSTA, Luciana F.; SANTOS, Renato L.; PAIXÃO, Tatiane A. Comparative experimental infection of *Listeria monocytogenes* and *Listeria ivanovii* in bovine trophoblasts. **PLOS ONE**, v. 12, n. 5, p. e0176911, 3 maio 2017. DOI 10.1371/journal.pone.0176911. Available at: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0176911>. Acesso em: 15 dez. 2023.

ROSÁRIO, Carla Janaina Rebouças Marques; ROCHA, Cláudia Quintino; DE AGUIAR, Daniel Moura; LIMA, Cristian Alex Aquino; SILVEIRA, Daniella Patrícia Brandão; LEITE, José Ant  nio Costa; COUTINHO, Denise Fernandes; MELO, Ferdinan Almeida. Anti-Ehrlichia properties of the essential oil of *Ageratum conyzoides* L. and its interaction with doxycycline. **AMB Express**, v. 9, n. 1, p. 58, 29 dez. 2019. DOI 10.1186/s13568-019-0780-y. Available at: <https://amb-express.springeropen.com/articles/10.1186/s13568-019-0780-y>. Acesso em: 26 jul. 2022.

RUNYORO, D.; NGASSAPA, O.; VAGIONAS, K.; ALIGIANNIS, N.; GRAIKOU, K.; CHINOU, I. Chemical composition and antimicrobial activity of the essential oils of four *Ocimum* species growing in Tanzania. **Food Chemistry**, v. 119, n. 1, p. 311–316, 1 mar. 2010. DOI 10.1016/j.foodchem.2009.06.028. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0308814609008401>. Acesso em: 25 out. 2023.

SAITO, Alexandre Y.; MARIN RODRIGUEZ, Adriana A.; MENCHACA VEGA, Danielle S.; SUSSMANN, Rodrigo A.C.; KIMURA, Em  lia A.; KATZIN, Alejandro M. Antimalarial activity of the terpene nerolidol. **International Journal of Antimicrobial Agents**, v. 48, n. 6,

p. 641–646, 1 dez. 2016. DOI 10.1016/j.ijantimicag.2016.08.017. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857916302710>. Acesso em: 1 ago. 2023.

SAMPSON, J. H.; PHILLIPSON, J. D.; BOWERY, N. G.; O'NEILL, M. J.; HOUSTON, J. G.; LEWIS, J. A. Ethnomedicinally selected plants as sources of potential analgesic compounds: indication of in vitro biological activity in receptor binding assays. **Phytotherapy Research**, v. 14, n. 1, p. 24–29, fev. 2000. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(200002\)14:1<24::AID-PTR537>3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(200002)14:1<24::AID-PTR537>3.0.CO;2-9).

SANTOS, Jucilene Sena; BIDUSKI, Bárbara; SANTOS, Luciana Ruschel. *Listeria monocytogenes*: health risk and a challenge for food processing establishments. **Archives of Microbiology** 2021 **203:10**, v. 203, n. 10, p. 5907–5919, 13 out. 2021. DOI 10.1007/S00203-021-02590-2. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00203-021-02590-2>. Acesso em: 26 jul. 2022.

SANTOS, Rafaela F.; NUNES, Bárbara M.; SÁ, Rafaela D.; SOARES, Luiz A.L.; RANDAU, Karina P. Morpho-anatomical study of *Ageratum conyzoides*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, n. 6, p. 679–687, 1 nov. 2016. DOI 10.1016/j.bjp.2016.07.002. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0102695X16302356>. Acesso em: 8 nov. 2023.

SAUER, John-Demian; HERSKOVITS, Anat A.; O'RIORDAN, Mary X.D. Metabolism of the Gram-Positive Bacterial Pathogen *Listeria monocytogenes*. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 4, 19 jul. 2019. DOI 10.1128/MICROBIOLSPEC.GPP3-0066-2019. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0066-2019>. Acesso em: 26 jul. 2022.

SCHLECH, Walter F. Epidemiology and Clinical Manifestations of *Listeria monocytogenes* Infection. **Microbiology Spectrum**, v. 7, n. 3, 31 maio 2019. DOI 10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/microbiolspec.GPP3-0014-2018>. Acesso em: 26 jul. 2022.

SCHNEIDER, György; STEINBACH, Anita; PUTICS, Ákos; SOLTÍ-HODOVÁN, Ágnes; PALKOVICS, Tamás. Potential of Essential Oils in the Control of *Listeria monocytogenes*. **Microorganisms**, v. 11, n. 6, 1 jun. 2023. DOI 10.3390/MICROORGANISMS11061364. Available at: <https://pmc/articles/PMC10301788/>. Acesso em: 19 out. 2023.

SCHWARZ, Stefan; LOEFFLER, Anette; KADLEC, Kristina. Bacterial resistance to antimicrobial agents and its impact on veterinary and human medicine. **Veterinary Dermatology**, v. 28, n. 1, p. 82–e19, 1 fev. 2017. <https://doi.org/10.1111/vde.12362>.

SEUKEP, Armel Jackson; KUETE, Victor; NAHAR, Lutfun; SARKER, Satyajit D.; GUO, Mingquan. Plant-derived secondary metabolites as the main source of efflux pump inhibitors and methods for identification. **Journal of Pharmaceutical Analysis**, v. 10, n. 4, p. 277–290, 1 ago. 2020. DOI 10.1016/J.JPHA.2019.11.002. Available at: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S209517791930646X?via%3Dihub>. Acesso em: 12 ago. 2022.

SHAH, Sonal; DHANANI, Tushar; SHARMA, Sonu; SINGH, Raghuraj; KUMAR, Satyanshu; KUMAR, Bhanu; SRIVASTAVA, Sharad; GHOSH, Srikant; KUMAR, Rajesh; JULIET, Sanis. Development and Validation of a Reversed Phase High Performance Liquid Chromatography-Photodiode Array Detection Method for Simultaneous Identification and

Quantification of Coumarin, Precocene-I, β -Caryophyllene Oxide, α -Humulene, and β -Caryophyllene in *Ageratum Conyzoides* Extracts and Essential Oils from Plants. **Journal of AOAC INTERNATIONAL**, v. 103, n. 3, p. 857–864, 1 jun. 2020. DOI 10.1093/jaoacint/qs038. Available at:

<https://academic.oup.com/jaoac/article/103/3/857/5804144>. Acesso em: 27 out. 2022.

SHAILAJAN, Sunita; WADKE, Priyanka; JOSHI, Harshvardhan; TIWARI, Bhavesh. Evaluation of quality and efficacy of an ethnomedicinal plant *Ageratum conyzoides* L. in the management of pediculosis. **Journal of Young Pharmacists**, v. 5, n. 4, p. 139–143, 1 dez. 2013. DOI 10.1016/j.jyp.2013.10.005. Available at: <http://www.jyoungpharm.org/article/668>. Acesso em: 9 dez. 2023.

SHARMA, Kiran; SHARMA, Om P. Analysis of precocenes in the essential oil of *Ageratum* spp. by reverse-phase high-performance liquid chromatography. **Phytochemical Analysis**, v. 12, n. 4, p. 263–265, 1 jul. 2001. DOI 10.1002/PCA.587. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pca.587>. Acesso em: 30 out. 2023.

SHIN, Jonghoon; PRABHAKARAN, Vasantha Srinivasan; KIM, Kwang sun. The multi-faceted potential of plant-derived metabolites as antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens. **Microbial Pathogenesis**, v. 116, p. 209–214, 1 mar. 2018. <https://doi.org/10.1016/J.MICPATH.2018.01.043>.

SILVA, Bruno Dutra; BERNARDES, Patrícia Campos; PINHEIRO, Patrícia Fontes; FANTUZZI, Elisabete; ROBERTO, Consuelo Domenici. Chemical composition, extraction sources and action mechanisms of essential oils: Natural preservative and limitations of use in meat products. **Meat Science**, v. 176, p. 108463, 1 jun. 2021. DOI 10.1016/j.meatsci.2021.108463. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0309174021000395>. Acesso em: 1 ago. 2023.

SILVA, Rayane Cristine Santos da; DE SOUZA ARRUDA, Isabel Renata; MALAFAIA, Carolina Barbosa; DE MORAES, Marcilio Martins; BECK, Thaissa Silva; GOMES DA CAMARA, Claudio Augusto; HENRIQUE DA SILVA, Nicácio; VANUSA DA SILVA, Márcia; DOS SANTOS CORREIA, Maria Tereza; FRIZZO, Clarissa Piccinin; MACHADO, Giovanna. Synthesis, characterization and antibiofilm/antimicrobial activity of nanoemulsions containing *Tetragastris catuaba* (Bursaceae) essential oil against disease-causing pathogens. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 67, p. 102795, 1 jan. 2022. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2021.102795>.

SILVA, Marcos P.N.; OLIVEIRA, George L.S.; DE CARVALHO, Rusbene B.F.; DE SOUSA, Damião P.; FREITAS, Rivelilson M.; PINTO, Pedro L.S.; DE MORAES, Josué. Antischistosomal Activity of the Terpene Nerolidol. **Molecules**, v. 19, n. 3, p. 3793–3803, 24 mar. 2014. DOI 10.3390/MOLECULES19033793. Available at: <https://www.mdpi.com/1420-3049/19/3/3793/htm>. Acesso em: 1 ago. 2023.

SIMPSON, Michael G. Diversity and Classification of Flowering Plants: Eudicots. **Plant Systematics**. Third Edit. Kidlington, Oxford, UK: Elsevier, 2019. p. 285–466. DOI 10.1016/B978-0-12-812628-8.50008-0. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128126288500080>. Acesso em: 6 fev. 2024.

TAMBUNAN, Anita Paulina; BAHTIAR, Anton; TJANDRAWINATA, Raymond Rubianto. Influence of Extraction Parameters on the Yield, Phytochemical, TLC-Densitometric Quantification of Quercetin, and LC-MS Profile, and how to Standardize Different Batches

for Long Term from *Ageratum conyzoides* L. Leaves. **Pharmacognosy Journal**, v. 9, n. 6, p. 767–774, 10 out. 2017. DOI 10.5530/pj.2017.6.121. Available at: <http://phcogj.com/article/405>. Acesso em: 1 dez. 2023.

TAMOKOU, J.D.D.; MBAVENG, A.T.; KUETE, V. Antimicrobial Activities of African Medicinal Spices and Vegetables. In: KUETE, Victor (org.). **Medicinal Spices and Vegetables from Africa**. [S. l.]: Academic Press, Elsevier, 2017. p. 207–237. DOI 10.1016/B978-0-12-809286-6.00008-X. Available at: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978012809286600008X>. Acesso em: 21 out. 2023.

TRINH, Phan-Canh; THAO, Le-Thi-Thanh; HA, Hoang-Tran-Viet; NGUYEN, TuAnh. DPPH-Scavenging and Antimicrobial Activities of Asteraceae Medicinal Plants on Uropathogenic Bacteria. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2020, p. 1–9, 15 maio 2020. DOI 10.1155/2020/7807026. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/ecam/2020/7807026/>. Acesso em: 16 nov. 2023.

TROMBETTA, Domenico; CASTELLI, Francesco; SARPIETRO, Maria Grazia; VENUTI, Vincenza; CRISTANI, Mariateresa; DANIELE, Claudia; SAIJA, Antonella; MAZZANTI, Gabriela; BISIGNANO, Giuseppe. Mechanisms of Antibacterial Action of Three Monoterpenes. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, v. 49, n. 6, p. 2474–2478, jun. 2005. DOI 10.1128/AAC.49.6.2474-2478.2005. Available at: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/AAC.49.6.2474-2478.2005>. Acesso em: 12 dez. 2023.

TYAGI, Amit Kumar; PRASAD, Sahdeo; YUAN, Wei; LI, Shiyu; AGGARWAL, Bharat B. Identification of a novel compound (β -sesquiphellandrene) from turmeric (*Curcuma longa*) with anticancer potential: Comparison with curcumin. **Investigational New Drugs**, v. 33, n. 6, p. 1175–1186, 1 dez. 2015. DOI 10.1007/S10637-015-0296-5. Available at: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10637-015-0296-5>. Acesso em: 26 out. 2023.

UKWE, Chinwe V; EKWUNIFE, Obinna I; EPUEKE, Ebele A; UBAKA, Chukwuemeka M. Antimalarial activity of *Ageratum conyzoides* in combination with chloroquine and artesunate. **Asian Pacific Journal of Tropical Medicine**, v. 3, n. 12, p. 943–947, 1 dez. 2010. DOI 10.1016/S1995-7645(11)60005-9. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1995764511600059>. Acesso em: 9 dez. 2023.

VEGA-AVILA, Elisa; PUGSLEY, Michael K. An overview of colorimetric assay methods used to assess survival or proliferation of mammalian cells. **Proceedings of the Western Pharmacology Society**, v. 54, p. 10–14, 1 jan. 2011. Available at: <https://europepmc.org/article/med/22423572>. Acesso em: 7 mar. 2024.

VÉLEZ-GAVILÁN, J. *Ageratum conyzoides* (billy goat weed). **CABI Compendium**, jan. 2022. DOI 10.1079/cabicompendium.3572. Available at: <https://doi.org/10.1079/cabicompendium.3572>. Acesso em: 8 nov. 2023.

VERMA, Pawan Kumar; RAINA, Rajinder; SULTANA, Mudasir; PRAWAZ, Shahid; JAMWAL, Neha. Hepatoprotective mechanisms of *Ageratum conyzoides* L. on oxidative damage induced by acetaminophen in Wistar rats. **Free Radicals and Antioxidants**, v. 3, n. 2, p. 73–76, 1 out. 2013. DOI 10.1016/j.fra.2013.05.009. Available at: <https://www.antiox.org/index.php/fra/article/view/189>. Acesso em: 18 nov. 2023.

VOUKENG, Igor K.; BENG, Veronique P.; KUETE, Victor. Antibacterial activity of six medicinal Cameroonian plants against Gram-positive and Gram-negative multidrug resistant

phenotypes. **BMC Complementary and Alternative Medicine**, v. 16, n. 1, p. 388, 10 dez. 2016. DOI 10.1186/s12906-016-1371-y. Available at: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1371-y>. Acesso em: 19 jul. 2023.

WALLAND, J.; LAUPER, J.; FREY, J.; IMHOF, R.; STEPHAN, R.; SEUBERLICH, T.; OEVERMANN, Anna. Listeria monocytogenes infection in ruminants: Is there a link to the environment, food and human health? A review. **Schweizer Archiv für Tierheilkunde**, v. 157, n. 6, p. 319–328, 2015. DOI 10.17236/SAT00022. Available at: <https://www.zora.uzh.ch/id/eprint/122097/>. Acesso em: 26 jul. 2022.

WHITMAN, Katherine J.; BONO, James L.; CLAWSON, Michael L.; LOY, John D.; BOSILEVAC, Joseph M.; ARTHUR, Terrance M.; ONDRAK, Jeff D. Genomic-based identification of environmental and clinical Listeria monocytogenes strains associated with an abortion outbreak in beef heifers. **BMC Veterinary Research**, v. 16, n. 1, p. 70, 22 dez. 2020. DOI 10.1186/s12917-020-2276-z. Available at: <https://bmcvetres.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12917-020-2276-z>. Acesso em: 26 jul. 2022.

WIKTORCZYK-KAPISCHKE, Natalia; SKOWRON, Krzysztof; GRUDLEWSKA-BUDA, Katarzyna; WAŁECKA-ZACHARSKA, Ewa; KORKUS, Jakub; GOSPODAREK-KOMKOWSKA, Eugenia. Adaptive Response of Listeria monocytogenes to the Stress Factors in the Food Processing Environment. **Frontiers in Microbiology**, v. 12, p. 710085, 19 ago. 2021. DOI 10.3389/fmicb.2021.710085. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmicb.2021.710085/full>. Acesso em: 15 dez. 2023.

WIKTORCZYK-KAPISCHKE, Natalia; SKOWRON, Krzysztof; WAŁECKA-ZACHARSKA, Ewa. Genomic and pathogenicity islands of Listeria monocytogenes—overview of selected aspects. **Frontiers in Molecular Biosciences**, v. 10, p. 1161486, 14 jun. 2023. DOI 10.3389/fmolb.2023.1161486. Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmolb.2023.1161486/full>. Acesso em: 15 dez. 2023.

YADAV, Neelam; GANIE, Showkat Ahmad; SINGH, Bijender; CHHILLAR, Anil K.; YADAV, Surender Singh. Phytochemical constituents and ethnopharmacological properties of Ageratum conyzoides L. **Phytotherapy Research**, v. 33, n. 9, p. 2163–2178, 1 set. 2019. DOI 10.1002/PTR.6405. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ptr.6405>. Acesso em: 27 out. 2022.

YANG, He; ZHAO, Rugang; CHEN, Hao; JIA, Pu; BAO, Li; TANG, Hai. Bornyl acetate has an anti-inflammatory effect in human chondrocytes via induction of IL-11. **IUBMB Life**, v. 66, n. 12, p. 854–859, 1 dez. 2014. DOI 10.1002/IUB.1338. Available at: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/iub.1338>. Acesso em: 27 out. 2023.

YANG, Lin; LIU, Jianlin; LI, Yanzi; QI, Guangyu. Bornyl acetate suppresses ox-LDL-induced attachment of THP-1 monocytes to endothelial cells. **Biomedicine & Pharmacotherapy**, v. 103, p. 234–239, 1 jul. 2018. <https://doi.org/10.1016/J.BIOPHA.2018.03.152>.

YOUSEFI, Mojtaba; KHORSHIDIAN, Nasim; HOSSEINI, Hedayat. Potential Application of Essential Oils for Mitigation of Listeria monocytogenes in Meat and Poultry Products.

Frontiers in Nutrition, v. 7, p. 577287, 24 nov. 2020. DOI 10.3389/fnut.2020.577287.

Available at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnut.2020.577287/full>. Acesso em: 19 out. 2023.

ZHU, Qi; GOONERATNE, Ravi; HUSSAIN, Malik. Listeria monocytogenes in Fresh Produce: Outbreaks, Prevalence and Contamination Levels. **Foods**, v. 6, n. 3, p. 21, 9 mar. 2017. DOI 10.3390/foods6030021. Available at: <http://www.mdpi.com/2304-8158/6/3/21>. Acesso em: 7 fev. 2024.

ZUNDEL, Etienne; BERNARD, Serge. Listeria monocytogenes translocates throughout the digestive tract in asymptomatic sheep. **Journal of Medical Microbiology**, v. 55, n. 12, p. 1717–1723, 1 dez. 2006. DOI 10.1099/jmm.0.46709-0. Available at: <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jmm/10.1099/jmm.0.46709-0>. Acesso em: 19 dez. 2023.