

AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA EM ESPÉCIES DO GÊNERO CROTON: UMA REVISÃO INTEGRATIVA

EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY IN SPECIES OF THE GENUS CROTON: AN INTEGRATIVE REVIEW

Suelen Cristina Lourenço de Barros¹ Marcela Albuquerque de Oliveira² Marília Gabriela Muniz Arruda³ Rômulo Carlos Dantas da Cruz⁴ Avaniel Marinho da Silva⁵ Ivone Antonia de Souza⁶

RESUMO: As bactérias resistentes a antimicrobianos acometem cerca de 700 mil pessoas por ano mundialmente, segundo dados da Organização Mundial de Saúde em 2021. As infecções bacterianas acontecem em decorrência do desequilíbrio da microbiota, ineficiência do sistema imunológico e toxicidade dos fatores de virulência de cada espécie. Os Antibióticos atuam através de mecanismos de ação que inibem a síntese da parede celular, de proteínas e do material genético (DNA e RNA), além de causar alterações da permeabilidade da membrana celular bacteriana. O uso indiscriminado e os erros de indicação terapêutica contribuem para o crescente número de espécies resistentes que ocorrem a partir de mutações genéticas que inativam a ação farmacológica desses fármacos. A busca por alternativas terapêuticas de origem natural torna menos dispendiosa e mais rápida a seleção de biomoléculas ativas em relação às outras classes medicamentosas devido ao surgimento de novas cepas resistentes. O uso empírico de plantas medicinais para diversas doenças é uma prática milenar e que ao longo dos anos vem sendo objeto de estudos científicos que contribuem para a segurança e efetividade do seu consumo. A partir de buscas bibliográficas em bancos de dados virtuais de trabalhos científicos, se obteve os seguintes resultados: Science Direct foram selecionados 11 artigos de 345 resultados; Periódicos Capes foram selecionados 1 artigo de 6; e Google Acadêmico foram selecionados 8 artigos de 400, nos demais bancos de dados não foram selecionados artigos que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. O presente estudo compilou artigos que investigaram a ação antimicrobiana em espécies do gênero *Croton* frente a espécies bacterianas. Onde em 6 bases de dados virtuais foram selecionados 20 artigos, categorizados em testes com cepas bacterianas padrão, cepas resistentes produtoras de biofilme e cepas resistentes frente a associação da planta medicinal e Antibióticos comercializados.

Palavras-chave: Plantas medicinais, Antimicrobiano, *Croton*.

Área Temática: Farmácia e afins.

¹ Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco.

² Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco.

³ Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco.

⁴ Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco.

⁵ Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco.

⁶ Universidade Federal de Pernambuco Recife, Pernambuco.

ABSTRACT: Antimicrobial-resistant bacteria affect around 700,000 people a year worldwide, according to data from the World Health Organization in 2021. Bacterial infections occur as a result of microbiota imbalance, inefficiency of the immune system and toxicity of the virulence factors of each species. Antibiotics act through mechanisms of action that inhibit the synthesis of the cell wall, proteins and genetic material (DNA and RNA), in addition to causing alterations in the permeability of the bacterial cell membrane. The indiscriminate use and therapeutic indication errors contribute to the growing number of resistant species that occur from genetic mutations that inactivate the pharmacological action of these drugs. The search for therapeutic alternatives of natural origin makes the selection of active biomolecules less expensive and faster in relation to other drug classes due to the emergence of new resistant strains. The empirical use of medicinal plants for various diseases is an ancient practice that over the years has been the subject of scientific studies that contribute to the safety and effectiveness of their consumption. From bibliographic searches in virtual databases of scientific works, the following results were obtained: Science Direct, 11 articles were selected from 345 results; Capes journals selected 1 article out of 6; and Google Scholar, 8 articles out of 400 were selected, in the other databases, articles that met the inclusion and exclusion criteria were not selected. The present study compiled articles that investigated the antimicrobial action in species of the genus *Croton* against bacterial species. Where in 6 virtual databases 20 articles were selected, categorized in tests with standard bacterial strains, resistant strains producing biofilm and resistant strains against the association of the medicinal plant and commercialized antibiotics.

Keywords: Medicinal plants, Antimicrobial, *Croton*.

INTRODUÇÃO

Sabe-se que infecções por agentes bacterianos é uma das causas que mais leva pacientes internados em UTIs a óbito mundialmente, segundo dados da Organização Mundial de Saúde, levando cerca de 11 milhões de pacientes a óbito em decorrência da sepse, e no Brasil, os casos chegam a 240 mil por ano (OMS, 2021). As bactérias são classificadas de acordo com a composição da sua parede celular, em gram-positivas e gram-negativas, atuando de forma benéfica ou patogênica a depender do meio em que estão inseridas. Em geral, esses microrganismos são considerados essenciais à vida, participando ativamente da composição da microbiota, por exemplo, na produção de vitaminas do complexo B, degradação de substâncias nocivas e inibindo a proliferação e instalação de infecções provenientes de outros agentes patogênicos (MACHADO, 2019). Geralmente o quadro clínico de infecções bacterianas está associado a um desequilíbrio da microbiota ou as condições que o hospedeiro apresenta serem susceptíveis ao desenvolvimento de patologias, principalmente quando estão

cl clinicamente imunodeprimidos. Produtoras de toxinas, como endotoxinas e exotoxinas, as bactérias podem provocar uma resposta imunológica, resultando na produção de citocinas inflamatórias e conseqüentemente em diferentes reações no tecido infectado (DUPORT, 2019).

Normalmente para o tratamento dos quadros de infecções bacterianas, são utilizados os medicamentos Antimicrobianos, provenientes de origem natural ou sintética, com ações bactericidas, que atuam causando a morte imediata do microrganismo ou os bacteriostáticos, inibindo etapas da síntese proteica, podendo ser reversível caso ocorra a interrupção precoce do tratamento, por exemplo, o Cloranfenicol, Tetraciclina e Azitromicina (VIEIRA e VIEIRA, 2017). De maneira geral, os antimicrobianos atuam farmacologicamente de acordo com a composição química e espectro de ação, inibindo a biossíntese da parede celular bacteriana e dos ácidos nucleicos (RNA e DNA), acarretando no comprometimento da síntese proteica, na alteração do metabolismo do Ácido fólico, além de modificar a permeabilidade da membrana citoplasmática (BAPTISTA, 2013). Desde a descoberta da Penicilina em 1928, são registrados casos de cepas bacterianas resistentes, que por meio de mutações genéticas, alteram os mecanismos bioquímicos, responsáveis por bloquear a ação dos fármacos (BROWN e WRIGHT, 2016).

Considerando o exposto acima, a busca por alternativas de novos agentes antimicrobianos de origem natural, têm sido uma das soluções para reduzir um dos maiores problemas de saúde pública atualmente, além disso, a conscientização sobre o uso racional e direcionamento do tratamento de acordo com os resultados do antibiograma de cada paciente, são fundamentais para o sucesso do tratamento (FREITAS, 2020).

O uso de plantas com propriedades terapêuticas é uma prática milenar, relatada cientificamente em diversos estudos, incluindo principalmente os etnobotânicos, reunindo um quantitativo percentual de cerca de 80% da população de países em desenvolvimento, que fazem uso de algum composto natural, segundo a Organização Mundial de Saúde - OMS (KHAN e AHMAD, 2019). Este consumo está associado principalmente ao baixo custo, maior acessibilidade, menor risco de efeitos adversos e diversidade de metabólitos secundários que auxiliam no tratamento de vários tipos de doenças, baseados principalmente no conhecimento empírico dessas espécies

(SÜNTAR, 2019). Entre as espécies com potencial terapêutico relatadas, a família Euphorbiaceae engloba aproximadamente 8.000 espécies nativas em regiões tropicais e subtropicais, fazendo parte de diversos ecossistemas brasileiros, como, Mata Atlântica, Cerrado e Caatinga. Em decorrência da resistência a fatores bióticos e abióticos que são expostos, como, salinidade, oscilações de temperatura e estresse hídrico, as plantas deste gênero geralmente apresentam uma diversidade de metabólitos secundários relevantes, para novos alvos com ação terapêutica (LOMBARDINI, 2019). O gênero *Croton* é considerado o segundo maior da família Euphorbiaceae, com cerca de 1.300 espécies conhecidas popularmente por velames e marmeleiros, apresentando geralmente em sua composição química: alcaloides, flavonoides, terpenóides e diversos compostos fenólicos que são atrelados a diversas ações farmacológicas como, antifúngicos, antibacterianos, gastroprotetores, antitumorais, vasoprotetores, anti-inflamatórios e cicatrizantes (DÍAZ, 2019).

Diante do exposto, o presente estudo busca compilar estudos científicos que utilizaram espécies do gênero *Croton* frente a cepas bacterianas padrões e multirresistentes para avaliar a atividade antimicrobiana e contribuir com a incorporação de novas classes medicamentosas para o combate de infecções bacterianas e casos de resistência aos antimicrobianos.

METODOLOGIA

A busca bibliográfica decorreu por meio de uma revisão integrativa, a partir da elaboração da pergunta norteadora das buscas “As plantas medicinais do gênero *Croton* podem ser uma alternativa para o tratamento de Infecções Bacterianas?”. A Construção das palavras-chave se deu pela correlação de plantas da espécie do gênero *Croton* e seu uso para tratamento de Infecções Microbianas. Como estratégia de busca foram empregados descritores em 3 idiomas (português, inglês e espanhol) em associação com os operadores booleanos “AND e OR”, buscando artigos delimitados ao período de 2013-2022, pesquisados em bibliotecas e banco de dados virtuais de revistas científicas que incluíram, Science Direct, SciELO (Scientific Electronic Library onLine), Lilacs (Literatura Latino-Americano e do Caribe em Ciências da Saúde), Periódicos Capes, Google acadêmico e, Pubmed (U. S. National Library of

Medicine e National Institutes of Health). Sendo organizados de acordo com o Método SYSTEMATIC SEARCH FLOW.

A análise dos estudos se deu em etapas de construção de duas palavras-chaves e escolha de bibliotecas e banco de dados virtuais de revistas científicas, onde foram selecionados artigos de acordo o título, ou seja, a relação entre atividade antimicrobiana e espécies do gênero *Croton*, logo após, foi realizada a leitura do abstract para verificação da metodologia empregada, e a última etapa foi à leitura dos artigos na íntegra, para incluir no presente estudo apenas a ação antimicrobiana comprovada cientificamente, onde foram discutidos apenas os resultados referentes a atividade em infecções por bactérias.

Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão para a presente revisão foram: artigos de pesquisas científicas completos em português, inglês e espanhol publicados no intervalo dos últimos 10 anos. Sendo os de exclusão, publicações que ultrapassaram o período de 2013-2022 e artigos de revisão.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca bibliográfica, seguindo os critérios adotados, selecionou 20 artigos. A partir do Método SYSTEMATIC SEARCH FLOW, a estratégia de busca utilizou bibliotecas e banco de dados virtuais de revistas científicas, seguidas pela padronização da seleção dos artigos e composição do portfólio de documentos, onde o protocolo de pesquisa se deu pela identificação dos títulos dos artigos, verificando o tema, autores e revista científica, e após, foi realizada a leitura do Resumo, analisando a metodologia e resultados prévios, selecionando apenas dados relacionados às atividades Antibacterianas para serem discutidos no presente estudo. No Science Direct foram selecionados 11 artigos de 345 resultados; Periódicos Capes foram selecionados 1 artigo de 6 resultados; Google Acadêmico foram selecionados 8 artigos de 400 resultados, nos demais bancos de dados não foram selecionados artigos.

A partir da leitura na íntegra destes trabalhos, foi possível separá-los em categorias de acordo com as cepas utilizadas. Onde 11 deles utilizaram cepas bacterianas padrão, 3 cepas resistentes produtoras de biofilmes e 6 cepas resistentes em

associação com o material botânico e medicamentos antibióticos já comercializados. Normalmente os principais testes usados para avaliar a atividade antibacteriana, são: Determinações da Concentração Mínima Inibitória (MIC), Concentração Mínima Bactericida (MBC), Método de disco, difusão e Cristal Violeta (CV), e Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/ml).

Segundo Teixeira (2021), a descoberta e produção de novos medicamentos para o tratamento de infecções bacterianas é longo e dispendioso em relação à progressão em que surgem novos microrganismos resistentes às drogas, por meio de mecanismos fisiológicos adquiridos geneticamente entre as espécies. O aparato bioquímico destas cepas incluem a produção enzimática que degrada os fármacos antes de alcançar o sítio de ação, modificação da forma do receptor do medicamento, alteração da permeabilidade da droga pela membrana celular e mecanismos de bombeamento de expulsão do fármaco ativo do seu local de ação (BROWN e WRIGHT, 2016). Esse fato tem contribuído com o aumento de pesquisas com produtos naturais, levando em consideração que o uso de plantas medicinais é uma prática milenar e bastante frequente entre as comunidades (SHIN, 2018).

As espécies do gênero *Croton*, por exemplo, estão entre essa diversidade e representam o segundo maior gênero da família *Euphorbiaceae*, destacam-se por se adaptarem a regiões com condições climáticas extremas e sua diversidade de metabólitos secundários tais como os compostos fenólicos, alcalóides, monoterpênicos, sesquiterpênicos e flavonóides, que têm sido fortemente estudados a fim de descobrir novos potenciais farmacológicos (DÍAZ, 2019).

A partir das buscas bibliográficas, os artigos que utilizaram cepas bacterianas padrão ATCC (Licensed Derivative® Program) que possuem maior pureza gênica estão listados na tabela 1 (KLACNIK, 2010).

Tabela 1.: Artigos que utilizaram cepas bacterianas padrão.

Título	Nome científico/ popular	Testes e Espécies de Bactérias	Referência
Chemical composition and antibacterial activity of essential oil of a <i>Croton rhamnifolioides</i> leaves Pax & Hoffm	<i>Croton rhamnifolioides</i> / Quebra-faca	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Disco Difusão do óleo essencial) sobre as cepas das bactérias: <i>Aeromonas hydrophila</i> (INCQS 7966), <i>Escherichia coli</i> (ATCC25923), <i>Listeria monocytogenes</i> (ATCC 7644), <i>Staphylococcus aureus</i>	COSTA, et al., 2013

		(ATCC 6538) e <i>Salmonella Enteritidis</i> (ATCC 1760).	
Atividade antimicrobiana dos extratos metanólicos da raiz, caule e folhas de <i>Croton pulegioides</i> Baill. (Zabelê)	<i>Croton pulegioides</i> / Zabelê	Atividade antimicrobiana do extrato foi determinada pela de Técnica de Poços – Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL). Sobre as cepas das bactérias: <i>Staphylococcus aureus</i> AM 103 (ATCC 6538), <i>Staphylococcus epidermidis</i> AM 235, <i>Staphylococcus saprophyticus</i> AM 245, <i>Enterococcus faecalis</i> AM 1056, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> AM 206, <i>Escherichia coli</i> AM 1050, <i>Klebsiella pneumoniae</i> AM 410 e <i>Bacillus subtilis</i> AM 04.	ARRAIS, et al., 2014
Radical scavenging and antimicrobial activities of <i>Croton zehntneri</i> , <i>Pterodon emarginatus</i> and <i>Schinopsis brasiliensis</i> essential oils and their major constituents: estragole, trans-anethole, β -caryophyllene and myrcene	<i>Croton zehntneri</i> / Canela de cunhã	Atividade antimicrobiana pelo método de Disco Difusão com o óleo essencial frente às cepas bacterianas: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922.	DONATI, et al., 2014
Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil of <i>Croton heliotropiifolius</i> Kunth from Amargosa, Bahia, Brazil	<i>Croton heliotropiifolius</i> / Velame	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) do óleo essencial) sobre as cepas das bactérias: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6833, <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175, <i>Micrococcus luteus</i> ATCC 10240, <i>Escherichia coli</i> ATCC 94863, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 14028.	ARAÚJO, et al., 2017
Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of <i>Croton heliotropiifolius</i> in different seasons of the year	<i>Croton heliotropiifolius</i> / Velame	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) do óleo essencial) sobre as cepas das bactérias: <i>Bacillus cereus</i> (ATCC 11778), <i>Enterococcus faecalis</i> (ATCC 19433), <i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922), <i>Klebsiella pneumoniae</i> (ATCC 13883), <i>Salmonella enterica</i> (ATCC 10708), <i>Serratia marcescens</i> (ATCC 13880), <i>Shigella flexneri</i> (ATCC 12022) e <i>Staphylococcus aureus</i> (ATCC 25923).	FILHO, et al., 2017
<i>Croton argyrophyllus</i> Kunth and <i>Croton heliotropiifolius</i> Kunth: Phytochemical characterization and bioactive properties	<i>Croton heliotropiifolius</i> e <i>Croton argyrophyllus</i> / Velame e Velame-branco	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) dos óleos essenciais e extratos). Sobre as cepas das bactérias: <i>Bacillus cereus</i> ATCC 7064, <i>Bacillus subtilis</i> 48886, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, <i>Escherichia coli</i> CECT 423, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145.	BRITO, et al., 2018
Antimicrobial activity of leaf extracts and isolated	<i>Croton linearis</i> / Alecrim	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) do extrato) frente as cepas bacterianas: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, <i>Escherichia coli</i>	DÍAZ, et al., 2019

constituents of <i>Croton linearis</i>		ATCC8739, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (cepa H37Ra)	
Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of a <i>Croton tetradenius</i> Baill. germplasm	<i>Croton tetradenius</i> / Velandinho	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC), Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL) e Concentração Mínima Bactericida (MBC) do óleo essencial) sobre as cepas das bactérias: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 8095, <i>Bacillus cereus</i> ATCC 4504; <i>Escherichia coli</i> ATCC 23.226; <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 7644; e <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14.028.	ALMEIDA-PEREIRA, et al., 2019
Extracts and fractions of <i>Croton</i> L. (Euphorbiaceae) species with antimicrobial activity and antioxidant potential	<i>Croton betaceus</i> e <i>Croton lundianus</i> / Vassoura-de-urubu e Velame amarelo	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) do extrato). Frente às bactérias: <i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175 (em aerobiose e anaerobiose), <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212, <i>Lactobacillus acidophilus</i> ATCC 4356, <i>Eikenella corrodens</i> ATCC 23834, <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853.	ROCHA, et al., 2020
Antibacterial activity of the <i>Croton draco</i> hidroalcoholic extract on bacteria of sanitary importance	<i>Croton draco</i> / Sangue-de-drago	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Concentração Mínima Bactericida (MBC) para o extrato) sobre as cepas das bactérias: <i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538, <i>Escherichia coli</i> ATCC 35218, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027, <i>Salmonella typhi</i> ATCC 14028, <i>Salmonella choleraesuis</i> ATCC 10708, <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 19113 e <i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633.	MORALES - UBALDO, et al., 2020
Ação antimicrobiana dos compostos voláteis do óleo essencial das folhas secas de <i>Croton blanchetianus</i> Baill	<i>Croton blanchetianus</i> / Marmeleiro	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) do vapor do óleo essencial) sobre as cepas das bactérias ácido-lácticas (BAL): <i>Weissella viridescens</i> ATCC 12706 e <i>Leuconostoc mesenteroides</i> ATCC 8293.	VASCON CELOS, et al., 2022

O recente estudo desenvolvido por Vasconcelos e colaboradores, 2022, determinou a ação antimicrobiana utilizando o vapor do óleo essencial do *Croton blanchetianus* a partir do teste de Concentração Mínima Inibitória (MIC) sobre cepas de bactérias ácido-lácticas (BAL), *Weissella viridescens* e *Leuconostoc mesenteroides*, principais espécies relacionadas com deterioração de carnes. Os componentes majoritariamente encontrados no óleo essencial foram os terpenos Eucaliptol e D- α -Pinenol. A MIC para os dois microrganismos testados foram de 0,32g/mL. Quanto ao efeito bactericida, o vapor do óleo apresentou eficácia nas concentrações de 0,32 g/mL para *W. viridescens* e 0,57 g/mL para *L. mesenteroides*, já a inibição bacteriostática só foi constatada apenas para *L. mesenteroides* na mesma concentração de 0,57 g/mL. Os

autores concluem que a fase de vapor do óleo essencial se mostrou eficaz contra microrganismos alimentares em concentrações baixas quando comparadas a outros estudos que utilizaram a fase líquida, mantendo as características organolépticas do alimento.

É importante salientar que a escolha dos microrganismos utilizados nos ensaios antimicrobianos incluem espécies gram-positivas e gram-negativas, buscando compreender melhor o mecanismo de ação das substâncias testadas. A análise de separação por categorias selecionou três estudos, os quais foi possível identificar uma maior sensibilidade do material botânico apenas em bactérias gram-positivas, indicando provável dificuldade em romper a membrana externa que recobre a parede celular das bactérias gram-negativas. No trabalho realizado por Araújo et al, 2017, foi utilizado o óleo essencial das folhas do *Croton heliotropiifolius*, obtendo-se como componente químico majoritário os sesquiterpenos, (E)-cariofileno, γ -muurolene e viridifloreno. O teste de Concentração Mínima Inibitória (MIC) apresentou ações inibitórias em duas cepas bacterianas, de 7 testadas, sendo os valores de MIC para *Bacillus subtilis* ($62,5 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$) e *Staphylococcus aureus* ($500,0 \mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$). Já o estudo de Morales-Ubaldo e colaboradores, 2020, investigou o potencial do extrato hidroalcoólico das partes aéreas do *Croton draco* em ensaios para determinação da Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Concentração Mínima Bactericida (MBC). Os resultados da prospecção fitoquímica revelaram a presença majoritária do Timol e do Carvacrol. Os valores de MIC para *Listeria monocytogenes* foi de 50 mg/ml e para *S. aureus* e *B. subtilis* 25 mg/ml. Já o CBM da *L. monocytogenes* foi de 100 mg/ml e para *S. aureus* e *B. subtilis* foi de 50 mg/ml. O terceiro artigo analisado por essa temática foi utilizado o extrato metanólico da raiz, caule e folhas do *Croton pulegioides* nas concentrações de 25, 50 e 100 mg/mL, realizado por Arrais et al, 2014, onde a ação antimicrobiana foi testada pelo Método de disco difusão, que indica a sensibilidade do microrganismo através da formação de halos, sendo considerado ativo os valores maiores que 9 mm, segundo Alves (2000). Os extratos que mostraram melhor eficácia foram o extrato da raiz na maior dose testada (100 mg/mL) ,frente as cepas de *Staphylococcus aureus* com halo de inibição de 14 mm e extrato do caule com halos de 15 mm para a concentração de 100 mg/mL em *S.aureus* e *Staphylococcus epidermidis*.

Em contraste com um dos estudos acima, Brito e colaboradores, 2018, avaliaram os óleos essenciais e os extratos de *Croton argyrophyllus* e *Croton heliotropiifolius*, tendo como constituintes principais o biciclogermacreno, β -pineno e espatulenol para o *C. argyrophyllus* e limoneno, α -pineno e cariofileno, para o *heliotropiifolius*. Os resultados apresentados por Araújo et al, 2017, citado anteriormente apresentaram sensibilidade as cepas gram-positivas frente ao *C. heliotropiifolius*, enquanto que no presente estudo, a referida espécie não apresentou atividade inibitória nas cepas testadas, apenas o óleo essencial do *C. argyrophyllus* se mostrou eficaz frente as bactérias gram-positivas e gram-negativas, testadas, com o menor valor de Concentração Mínima Inibitória (MIC) contra *B. cereus* ($10 \mu\text{L}/\text{mL}^{-1}$) e de ($25 \mu\text{L}/\text{mL}^{-1}$) nas demais espécies. Enquanto as análises realizadas com o extrato, obtiveram baixa atividade.

Em 2017, Filho e colaboradores, também investigaram o óleo essencial do *Croton heliotropiifolius*, provenientes de coletas realizadas em diferentes estações do ano para determinação da Concentração Mínima Inibitória (MIC). Em todas as amostras o componente majoritário foi o cariofileno, e em menor quantidade o biciclogermacreno, germacreno-D, limoneno e 1,8-cineol. A atividade antibacteriana foi eficaz contra cepas gram-positivas e gram-negativas com valores de MIC para os *Bacillus cereus*, *Escherichia coli*, *Salmonella enterica*, *Serratia marcescens*, e *Shigella flexneri* de $500 \mu\text{g}/\text{mL}$ e de $62,5 \mu\text{g}/\text{mL}$ para *Enterococcus faecalis*, podendo essa diferença está relacionada com a variação atribuída a fatores da sazonalidade.

Além dos estudos que utilizaram o material botânico total, algumas pesquisas investigaram as frações da mesma espécie. Díaz e colaboradores, 2019 testaram o extrato bruto e frações da espécie *Croton linearis*, onde isolaram 7 compostos (alcalóides laudanidina, laudanosina, reticulina, coridina, glaucina e culina e o glicosídeo flavonóide isorhamnetina-3-O-(6"-O-p-trans-cumaroil)- β -glucopiranosídeo). A partir do Método de microdiluição em placas avaliaram a atividade antimicrobiana por meio da Concentração Inibitória Média (IC 50) dos microrganismos sensíveis. Os resultados mostraram que apenas o extrato total e a fração Cl-F do *C. linearis* foi ativo contra *S. aureus* com IC₅₀ de 62,67 e 103,6 $\mu\text{g}/\text{mL}$, respectivamente. Neste mesmo ano, Almeida-Pereira et al, caracterizaram 37 plantas da espécie *Croton tetradenius*, e após avaliação dos principais componentes, foram categorizados em cluster 1 e 2. Por meio

das determinações de Concentração Mínima Inibitória (MIC), Concentração Mínima Bactericida (MBC) e Método de disco difusão. Os resultados revelaram a presença de monoterpenos como, α -pineno, α -terpineno, p-cimeno, 1,8-cineol, trans-pinocarveol, cânfora, pinocarvona, cis-ascaridol e trans-ascaridol. As cepas bacterianas que apresentaram maior zona de inibição foram *E. coli* e *B. cereus* variando de 13 a 22 mm e de 11 a 9 mm, respectivamente, para os dois clusters estudados, onde o microrganismo mais sensível foi o *B. cereus*. A espécie mais sensível foi a *E. coli* com valores de MIC ($7,81\mu\text{L}/\text{mL}$) e MBC ($31,25\mu\text{L}/\text{mL}$) para o cluster 1.

Um estudo realizado por Rocha e colaboradores em 2020, utilizando frações do extrato bruto do *Croton betaceus* e *Croton lundianus*, os resultados obtidos a partir da análise dos compostos em ambos os extratos, diferentes proporções os metabólitos secundários, entre eles os Flavonóides, esteróides, taninos, saponinas e triterpenos. Os valores de Concentração Mínima Inibitória (MIC) mostraram que o microrganismo que apresentou maior sensibilidade foi o *Enterococcus faecalis* (entre 2,5 a $10\mu\text{L mL}^{-1}$) frente às baixas concentrações do extrato, em cerca de 80% das frações do *C.lundiano* e em todas do *C. betaceus* e zonas de inibição de 9,3 a 14 mm. Já os microrganismos *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* não apresentaram zonas de inibição viáveis para comprovação da atividade bacteriana.

Um dos trabalhos que utilizaram cepas bacterianas padrão e que tiveram maior porcentagem de sensibilidade foi realizado por Costa et al., (2013), utilizando o óleo essencial do *Croton rhamnifolioides*, apresentou o 1,8-cineol como componente majoritário e no ensaio de disco difusão, evidenciou halos de inibição ativos nas cinco espécies de bactérias testadas, demonstrando ser eficaz em bactérias gram-positivas e gram-negativas. A maior área de inibição foi frente ao microrganismo *L. monocytogenes* (21 mm), seguida de *E. coli* e *Salmonella Enteritidis* (13 mm). Os valores de Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Concentração Mínima Bactericida (MBC) mostraram variações entre 2,5 - $20\mu\text{L}/\text{mL}$ e 5 - $40\mu\text{L}/\text{mL}$, respectivamente, onde o menor MIC e MBC foram da *Listeria monocytogenes* com $2,5\mu\text{L}/\text{mL}^{-1}$ e $5\mu\text{L}/\text{mL}^{-1}$, demonstrando que a sensibilidade maior foi em bactérias gram-positivas e em certo grau pode afetar a viabilidade celular destas espécies bacterianas.

Diferente dos resultados citados anteriormente, o estudo realizado por Donati et al, 2014, utilizando o óleo essencial do *Croton zehntneri*, conhecido popularmente

como canela de cunhã, tendo como componentes metabólicos principais o estragol e o trans-anetol, apresentando baixa atividade antibacteriana nas cepas testadas no ensaio de disco difusão, a presença do halo de inibição foi de 8 mm para *Staphylococcus aureus* e nas bactérias gram-negativas houve formação de halo.

Na Tabela 2, estão relacionados os artigos que reuniram ensaios com cepas bacterianas resistentes produtoras de biofilme em diferentes contextos de infecções. Utilizando como principais testes as determinações de Concentração Mínima de Inibição em Biofilme (MBIC) e Concentração Mínima de Erradicação em Biofilme (MBEC) por meio dos testes de Cristal Violeta e Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/ml).

Tabela 2.: Artigos que utilizaram cepas bacterianas resistentes produtoras de Biofilme

Título	Nome científico/popular	Testes e Espécies de Bactérias	Referência
Atividade antibiofilme de diterpeno isolado de <i>Croton antisiphiliticus</i> frente <i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Croton antisiphiliticus</i> / Pé-de-perdiz	Atividade antimicrobiana do extrato sobre o biofilme de <i>Staphylococcus aureus</i> foi avaliada por meio de dois métodos: o Cristal Violeta (CV) e a Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL). Utilizaram-se quatro estirpes de <i>S. aureus</i> , isoladas de leite de animais com mastite e uma cepa padrão ATCC 25923.	NADER, et al., 2014
Atividade antibiofilme de substâncias de <i>Croton urucurana</i> em <i>Staphylococcus aureus</i> isolado de mastite bovina	<i>Croton urucurana</i> / Sangue de dragão	Atividade antimicrobiana do extrato sobre o biofilme de <i>Staphylococcus aureus</i> foi avaliada por meio de dois métodos: o Cristal Violeta (CV) e a Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL). Utilizaram-se quatro estirpes de <i>S. aureus</i> , isoladas de leite de animais com mastite e uma cepa padrão ATCC 25923.	NADER, et al., 2018
Diterpenes isolated from <i>Croton blanchetianus</i> Baill: Potential compounds in prevention and control of the oral <i>Streptococci</i> biofilms	<i>Croton blanchetianus</i> / Marmeleiro	Atividade antimicrobiana do extrato sobre o biofilme foi avaliada por meio de dois métodos: o Cristal Violeta (CV) e a Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL). Utilizou-se as cepas <i>Streptococcus mutans</i> ATCC700610 (UA 159) e <i>S. parasanguinis</i> ATCC903.	FIRMINO, et al., 2019

Nader e colaboradores, 2014, avaliaram a eficácia de um diterpeno isolado do *Croton antisiphiliticus* frente ao biofilme formado pelo microrganismo *Staphylococcus aureus* provenientes do leite de animais acometidos com mastite. O ácido ent-kaur-16-en-18-óico foi o composto isolado do extrato clorofórmico da raiz do *C. antisiphiliticus*

e apresentou atividade antibiofilme, avaliada pelos métodos de Cristal Violeta, que mensura a quantidade de biomassa formada, e após o tratamento foi realizada a Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/ml) para quantificar as células remanescentes viáveis. Os resultados obtidos mostraram que o composto reduziu a quantidade de biomassa em 56% na concentração de 250 $\mu\text{g}/\text{mL}$, apresentando atividade antibiofilme contra as estirpes de *S. aureus* superior ao controle positivo, o Sulfato de Gentamicina.

Outro estudo realizado por Nader et al., 2018, avaliaram a Concentração Mínima de Inibição em Biofilme (MBIC) e Concentração Mínima de Erradicação em Biofilme (MBEC), do extrato bruto e frações do *Croton urucurana*. Os resultados evidenciaram que o MBIC do extrato bruto na concentração de 5 $\text{mg}\cdot\text{mL}^{-1}$ inibiu cerca de 88,94% da formação da matriz bacteriana de *S. aureus*, enquanto o MBEC demonstrou na mesma concentração 50,03% da matriz das estirpes de *S. aureus*. Entre as frações testadas, o α -Costol na concentração de 125 $\mu\text{g}\cdot\text{mL}^{-1}$ demonstrou melhor desempenho quando comparado aos antibióticos padrão Gentamicina e Vancomicina.

Um dos problemas de resistência à Antibioticoterapia estão presentes problemas orais, como o aparecimento de cáries. Um estudo realizado por Firmino e colaboradores, 2019, apresentou atividade antibiofilme relacionada à cárie dentária utilizando dois compostos isolados do *Croton blanchetianus* frente *Streptococcus mutans* e *Streptococcus parasanguinis* orais. A determinação da ação antimicrobiana se deu pelos métodos de Cristal Violeta e Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/ml) dos diterpenos metil 12-hidroxi-3,4-seco-cleis-tanta-8,11,13,15,4(18)-pentaen-3-oato (ICB₄) e ácido ent-3,4-seco-atisan-4 (18),16-dien-3-óico (ICB₈) frente às cepas formadoras de biofilme dental. A redução da biomassa microbiana foi superior a 90% nas maiores concentrações (125 $\mu\text{g}/\text{mL}$) e houve redução de células viáveis em 2 Log UFC/ml.

Na Tabela 3, estão apresentados estudos com cepas bacterianas que mostraram resistência quando foram testados o material botânico em estudo com Antibióticos existentes no mercado. O estudo realizado por Lavor e colaboradores em 2014, avaliaram a atividade antibacteriana do extrato etanólico e frações de metanol (MFEECC) e acetato de etila (AFEECC) do *Croton campestris* utilizando o método Concentração Mínima Inibitória (MIC). Os resultados demonstraram que as frações

foram eficazes na MIC ≥ 1024 g/mL. Já nos testes de modulação da resistência bacteriana o MFEECC apresentaram sinergismos com os antibióticos testados, enquanto o AFEECC potencializou a ação terapêutica do medicamento Amicacina frente aos microrganismos *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa*. Entretanto, essa fração isolada se mostrou antagônica em outras associações, como, por exemplo: AFEECC + Gentamicina contra *S. aureus*, *E. coli* e *P. aeruginosa*, e AFEECC + Neomicina contra *P. aeruginosa*. Foi evidenciado que a associação foi capaz de reduzir a concentração do antibiótico testado na presença do produto natural, sendo uma alternativa de tratamento em casos de resistência bacteriana aos aminoglicosídeos.

Um estudo semelhante a este, foi realizado em 2017 por Bernardino et al, e teve como material de investigação o diterpeno labdano isolado do *Croton jacobinensis*, frente a duas cepas resistentes de *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa* para demonstrar a atividade antibacteriana e moduladora de antibióticos da classe dos aminoglicosídeos. O composto 15,16-epoxi-4-hidroxi-labdano-13(16),14-dien-3,12-diona não apresentou ação antibiótica e se mostrou eficaz como modulador de fármacos, demonstrando efeito sinérgico do isolado (MIC de 128 $\mu\text{g/ml}$) com a Gentamicina contra *Escherichia coli*. Já os efeitos antagônicos foram observados entre o produto natural e os antibióticos Benzilpenicilina e Cefalotina contra o mesmo microrganismo.

Tabela 3.: Artigos que utilizaram cepas bacterianas resistentes em associação com Antibióticos

Título	Nome científico/ popular	Testes e Espécies de Bactérias	Referência
Association between drugs and herbal products: In vitro enhancement of the antibiotic activity by fractions from leaves of <i>Croton campestris</i> A. (Euphorbiaceae)	<i>Croton campestris</i> / Velame-do-campo	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) das frações do extrato) sobre as cepas das bactérias: <i>Staphylococcus aureus</i> (SA-ATCC25923 e SA358), <i>Escherichia coli</i> (EC-ATCC 10536 e EC 27) e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA-ATCC15442 e PA03). Os antibióticos utilizados foram: Amicacina, Gentamicina e Neomicina.	LAVOR, et al., 2014
Chemical composition and modulation of bacterial drug resistance of the essential oil from	<i>Croton grewoides</i> / Alecrim-de-cabocla	(Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) do óleo essencial) e como atua como modulador de resistência a antibióticos sobre as cepas das bactérias: <i>Staphylococcus aureus</i> SA-1199B e IS-58.	MEDEIRO S, et al., 2017

leaves of <i>Croton grewioides</i>		Os antibióticos norfloxacin e tetraciclina.	
Spectroscopic and microbiological characterization of labdane diterpene 15,16-epoxy-4-hydroxy-labda-13(16),14-dien-3,12-dione isolated from the stems of <i>Croton jacobinensis</i>	<i>Croton jacobinensis</i> / Marmeleiro-branco	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Avaliação da atividade moduladora de antibióticos do extrato). Frente a bactérias com perfil de resistência <i>Escherichia coli</i> 06 e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 03. Os antibióticos gentamicina, cefalotina e benzilpenicilina.	BERNARDINO, et al., 2017
Essential Oil of <i>Croton ceanothifolius</i> Baill. Potentiates the Effect of Antibiotics against Multiresistant Bacteria	<i>Croton ceanothifolius</i> / Velame-do-campo	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Avaliação da atividade moduladora de antibióticos do óleo essencial). Frente às cepas multirresistentes de <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Escherichia coli</i> . Os antibióticos penicilina, norfloxacin e gentamicina.	ARAÚJO, et al., 2020
Evaluation of antibacterial and enhancement of antibiotic action by the flavonoid kaempferol 7-O-β-D-(6"-O-cumaroyl)-glucopyranoside isolated from <i>Croton piauhiensis</i> müll	<i>Croton piauhiensis</i> / Velame	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC) e Avaliação da atividade moduladora de antibióticos do extrato). Frente a bactérias com perfil de resistência <i>Staphylococcus aureus</i> 10, <i>Escherichia coli</i> 06, e <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 03. Os antibióticos amicacina e gentamicina.	CRUZ, et al., 2020
Comparative study of the chemical composition, antibacterial activity and synergic effects of the essential oils of <i>Croton tetradenius</i> baill. And <i>C. pulegiodoris</i> baill. Against <i>Staphylococcus aureus</i> isolates	<i>Croton tetradenius</i> e <i>Croton pulegiodoris</i> / Velandinho e Velame	Atividade antimicrobiana (Concentração Mínima Inibitória (MIC), Contagem de Unidades Formadoras de Colônia (UFC/mL), Curva de crescimento microbiano e Atividade sinérgica com antibióticos frente ao óleo essencial). Sobre as cepas da bactéria: <i>Staphylococcus aureus</i> linhagens padrão (ATCC 6538 e ATCC 700698) e isolados clínicos (0A, 4B, 8B, 9B). Os antibióticos oxacilina, ampicilina, e benzilpenicilina.	ROCHA, et al., 2021

O trabalho realizado por Medeiros et al em 2017, avaliou o óleo essencial do *Croton growioides* e a fração de seu composto majoritário, o α -pineno. De forma isolada eles não demonstraram ter atividade antimicrobiana, mas quando associados a antibióticos, se mostraram eficazes como moduladores de resistência bacteriana, reduzindo os valores da Concentração Mínima Inibitória (MIC) dos fármacos e até

mesmo revertendo o mecanismo de resistência, inibindo a superexpressão das bombas de efluxo. Os resultados mostraram que em associação com o óleo essencial a MIC dos antibióticos norfloxacin (16 µg/ml) e tetraciclina (0,5 µg/ml), evidenciando a redução da MIC em 4 e 64 vezes, respectivamente. Já o α-pineno foi importante como modulador da resistência à tetraciclina, reduzindo em 32 vezes a atividade da proteína de efluxo NorA com a MIC de 1 µg/ml.

Araújo e colaboradores, em 2020, obtiveram resultados semelhantes ao realizado acima por Medeiros et al, 2017, onde utilizaram o óleo essencial do *Croton ceanothifolius* frente a cepas bacterianas resistentes, a prospecção fitoquímica identificou três compostos principais: biciclogermacreno, germacreno D e E-cariofileno. Os resultados mostraram que o óleo essencial não teve ação antibacteriana, com valores da Concentração Mínima Inibitória (MIC) superiores a 1024 µg/mL contra todas as cepas. A atividade moduladora do *C. ceanothifolius* foi eficaz na dose de 188 µL com o fármaco Gentamicina, reduzindo a MIC deste antibiótico de 128 para 50 µg/mL frente a *S. aureus* e de 32 a 16 µg/mL contra cepas resistentes de *E. coli*. Por não apresentar a atividade antimicrobiana e, por outro lado potencializar a ação dos antibióticos testados, os autores sugerem que o possível mecanismo de ação, se dá pela alteração da permeabilidade da membrana bacteriana, reduzindo a dose terapêutica e sendo eficaz nos tratamentos de resistência.

O estudo desenvolvido por Cruz e colaboradores, em 2020, teve como objeto de estudo um composto isolado do extrato do *Croton piauhiensis*, o flavonoide kaempferol 7-O-β-D-(6"-O-cumaroil)-glicopiranosídeo. Nos resultados apresentados, este metabólito não demonstrou atividade antimicrobiana, entretanto, nos ensaios de modulação com os antibióticos selecionados, mostrou ação sinérgica, comprovada pela redução significativa da Concentração Mínima Inibitória (MIC) dos antimicrobianos. A concentração de 128 µg/mL do flavonoide em associação com a Gentamicina reduziu o MIC de 16 µg/mL em *S. aureus* e *E. coli*, para 4 µg/mL e 8 µg/mL, respectivamente. Para o fármaco Amicacina também houve redução da MIC de 128 µg/mL para 32 µg/mL frente aos mesmos microrganismos testados. O estudo que divergiu dos resultados apresentados nos artigos desta categoria foi produzido por Rocha et al, 2021, e utilizou o óleo essencial de duas espécies, o *Croton tetradenius* (CTEO) e o *Croton pulegioidorus* (CPEO). Os compostos majoritários do CTEO foram p-cimeno, cânfora

e α -felandreno, o CPEO teve os metabólitos principais, acetato de trans-crisantenila, α -terpineno e p- cimeno e o CTEO se mostrou eficaz contra cepas de *S. aureus*, onde o método de disco difusão exibiu os maiores halos de inibição (10–16 mm), a Concentração Mínima Inibitória (MIC) foi de 4000 $\mu\text{g/mL}$ para todas as cepas testadas. Para a avaliação dos sinergismos, ambos os óleos evidenciaram o efeito de sinergismo com oxacilina e ampicilina, e efeito aditivo com benzilpenicilina.

CONCLUSÃO

Diante do exposto, é possível concluir que os trabalhos selecionados e discutidos no presente estudo evidenciou a semelhança dos constituintes químicos das diferentes espécies do gênero *Croton*, com maior frequência os compostos derivados de monoterpenos e sesquiterpenos presentes em extratos vegetais, óleos essenciais e em frações e isolados. A partir dos resultados apresentados para comprovação da atividade antimicrobiana, as bactérias gram-positivas se mostraram mais sensíveis ao material vegetal em teste, majoritariamente as cepas de *Staphylococcus aureus* e *Bacillus subtilis*. Quanto à sua capacidade de atuar como modulador de tratamento de bactérias resistentes, as espécies de *Croton* se mostraram eficazes a partir do sinergismo com fármacos pertencentes à classe dos aminoglicosídeos. Os dados presentes neste artigo buscou evidenciar a importância das plantas medicinais como fontes de tratamentos alternativos para um problema de saúde pública atual.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ARAÚJO, F. M. et al. Antibacterial activity and chemical composition of the essential oil of *Croton heliotropiifolius* Kunth from Amargosa, Bahia, Brazil. **Industrial Crops & Products**, v. 105, p. 203–206. 2017.

BAPTISTA, M. G. F. M. Mecanismos de Resistência aos Antibióticos, Universidade Lusófona de Humanidades e Tecnologia, Faculdade de Ciências e Tecnologia da Saúde. p. 01-28. 2013.

BERNARDINO, A. C. S. S., et al. Spectroscopic and microbiological characterization of labdane diterpene 15,16-epoxy-4-hydroxy-labda-13(16),14-dien-3,12-dione isolated from the stems of *Croton jacobinensis*. **Journal of Molecular Structure**, v. 1147, p. 335–344. 2017.

BRITO, S. S. S., et al. *Croton argyrophyllus* Kunth and *Croton heliotropiifolius* Kunth: Phytochemical characterization and bioactive properties. **Industrial Crops & Products**, v. 113, p. 308–315. 2018.

BROWN, E. D. & WRIGHT, G. D. Antibacterial drug discovery in the resistance era. **Nature**, v.529, n.7586, p. 336-343. 2016.

CRUZ, B. G., et al. Evaluation of antibacterial and enhancement of antibiotic action by the flavonoid kaempferol 7-O- β -D-(6''-O-cumaroyl)-glucopyranoside isolated from *Croton piauhiensis* müll. **Microbial Pathogenesis**, v. 143, p. 104144. 2020.

DÍAZ, J. G. et al. Antimicrobial activity of leaf extracts and isolated constituents of *Croton linearis*. **Journal of ethnopharmacology**, v. 236, p. 250-257, 2019.

DUPORT, C. et al Advanced Proteomics as a Powerful Tool for Studying Toxins of Human Bacterial Pathogens. **Toxins**, v. 11, n. 10, p. 576-594. 2019.

FILHO, J. M. T. A., et al. Chemical composition and antibacterial activity of essential oil from leaves of *Croton heliotropiifolius* in different seasons of the year. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 27, p. 440-444. 2017.

FREITAS, P. R. et al. GC-MS-FID and potentiation of the antibiotic activity of the essential oil of *Baccharis reticulata* (ruiz & pav.) pers. and α -pinene. **Industrial Crops and Products**, v. 145, p. 1-5. 2020.

KHAN, M. S. A. & AHMAD, I. Herbal Medicine: Current Trends and Future Prospects. In: *New Look to Phytomedicine*. **Academic Press**. p. 3-13, 2019.

MACHADO, O. V. O. et al. Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. Fortaleza: Unichristus. 455 p. 2019.

MEDEIROS, V. M. et al. Chemical composition and modulation of bacterial drug resistance of the essential oil from leaves of *Croton grewoides*. **Microbial Pathogenesis**, v. 111, p. 468-471. 2017.

NADER, T. T., et al. Atividade antibiofilme de diterpeno isolado de *Croton antisiphiliticus* frente *Staphylococcus aureus*. **ARS Veterinaria**, v. 30, n.1, p. 032-037, 2014.

ROCHA, A. R. F. S., et al. Extracts and fractions of *Croton* L. (Euphorbiaceae) species with antimicrobial activity and antioxidant potential. **LWT - Food Science and Technology**. 2020.

TEIXEIRA, T. C. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos metanólicos de diferentes órgãos de *Croton antisiphiliticus* Mart. Monografia. UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA. p. 46. 2021.

VASCONCELOS, E. C., et al. Ação antimicrobiana dos compostos voláteis do óleo essencial das folhas secas de *Croton blanchetianus* Baill. **Research, Society and Development**, v. 11, n. 1. 2022.

VIEIRA, P. N. & VIEIRA, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. *Arquivo de ciências da saúde UNIPAR, Umuarama*, v.21, n.3, p 209-211. 2017.