



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

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

SUELEN CRISTINA LOURENÇO DE BARROS

RECIFE
2022

SUELEN CRISTINA LOURENÇO DE BARROS

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

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Disciplina de TCC2 como parte dos requisitos
para conclusão do Curso de Graduação em
Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco.
Orientadora: Prof.^a Dra. Ivone Antonia de Souza
Co-orientadora: Ma. Marcela Albuquerque de Oliveira

RECIFE
2022

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Barros, Suelen Cristina Lourenço de .

Avaliação da atividade Antibacteriana em espécies do gênero Croton: uma
revisão integrativa / Suelen Cristina Lourenço de Barros. - Recife, 2022.
29 p. : il., tab.

Orientador(a): Ivone Antonia de Souza

Coorientador(a): Marcela Albuquerque de Oliveira

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de
Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2022.

I. Plantas medicinais. 2. antimicrobiano. 3. gênero Croton. I. Souza, Ivone
Antonia de . (Orientação). II. Oliveira, Marcela Albuquerque de . (Coorientação).
III. Título.

610 CDD (22.ed.)

SUELEN CRISTINA LOURENÇO DE BARROS

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

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado
à Disciplina de TCC2 como parte dos requisitos
para conclusão do Curso de Graduação em
Farmácia do Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco.
Orientadora: Prof.^a Dra. Ivone Antonia de Souza
Co-orientadora: Ma. Marcela Albuquerque de Oliveira

Aprovada em: 27/10/2022

BANCA EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 MARCELA ALBUQUERQUE DE OLIVEIRA
Data: 28/10/2022 20:58:18-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Ma. Marcela Albuquerque de Oliveira
(Coorientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 RICARDO BRANDAO
Data: 27/10/2022 15:02:05-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Prof. Dr. Ricardo Brandão
(Presidente e Examinador)
Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 MARILIA GABRIELA MUNIZ ARRUDA
Data: 29/10/2022 13:10:19-0300
Verifique em <https://verificador.iti.br>

Ma. Marília Gabriela Muniz Arruda
(Examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Agradecimentos

Agradeço primeiramente a Deus, pelo dom da vida e por me conceder resiliência para concluir essa etapa tão importante da minha vida, permitindo que um sonho pudesse se tornar realidade. Agradeço imensamente aos professores que contribuíram para a minha formação acadêmica, plantando a semente do conhecimento acadêmico, profissional e social. Sou grata pelas amizades que compartilharam momentos de alegria e desespero com as disciplinas acadêmicas, rotina dos estágios e troca de confidências e desabafos nos ônibus, vocês são muito importantes pra mim, Liliane Maria, Laura Beatriz e Simone Santana. Agradeço de coração a minha orientadora Prof^a Ivone de Souza pela confiança e a oportunidade de desenvolver projetos científicos no Laboratório de Farmacologia e Cancerologia Experimental – LAFAC/UFPE durante minha iniciação científica. À minha co-orientadora Marcela Albuquerque, expresso minha gratidão e carinho pela troca de conhecimentos acadêmicos e vivências cotidianas, sua contribuição em minha vida é imensurável. Agradeço aos demais alunos que fazem parte deste laboratório, em especial Marília Gabriela pelos momentos leves e divertidos. Sou grata, sobretudo a minha família, Sandra, Suany e ao meu sobrinho e afilhado Heitor pelas demonstrações de carinho. Agradeço a companhia e amor de Du, meu gatinho.

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 são utilizados com o objetivo de eliminar o microrganismo (bactericida) ou inviabilizar etapas de crescimento e reprodução (bacteriostático), atuando 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 teve o objetivo de compilar 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 produtora de biofilme e cepas resistentes frente a associação da planta medicinal e Antibióticos comercializados.

Palavras-chaves: Plantas medicinais, antimicrobiano, gênero *Croton*

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 are used with the aim of eliminating the microorganism (bactericidal) or preventing stages of growth and reproduction (bacteriostatic), acting 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 aimed to compile 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, genus *Croton*

Lista de Figuras

Figura 1 - Esquema representativo da classificação das bactérias em gram-negativas e gram-positivas -----	3
Figura 2 - Mecanismo de ação dos Antimicrobianos e locais de ação -----	5
Figura 3 - Transferência gênica horizontal da resistência adquirida -----	7
Figura 4 - Principais mecanismos de Resistência Antimicrobiana aos Antibióticos -----	8
Figura 5 - Fatores que influenciam no teor e qualidade dos metabólitos secundários -----	9
Figura 6 - Fluxograma Método de buscas e seleção dos artigos científicos. -----	13

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Artigos que utilizaram cepas bacterianas padrão -----	14
Tabela 2 - Artigos que utilizaram cepas bacterianas resistentes produtoras de Biofilme ----	19
Tabela 3 - Artigos que utilizaram cepas bacterianas resistentes em associação com Antibióticos -----	22

Lista de abreviações

ATCC - Licensed Derivative® Program

B. cereus - *Bacillus cereus*

B. subtilis - *Bacillus subtilis*

CLSI - Clinical and Laboratory Standards Institute

CV - Cristal Violeta

DNA - Ácido Desoxirribonucleico

E. coli - *Escherichia coli*

Fig - Figura

IC 50 - Concentração Inibitória Média

L. mesenteroides - *Leuconostoc mesenteroides*

L. monocytogenes - *Listeria monocytogenes*

MBC - Concentração Mínima Bactericida

MBEC - Concentração Mínima de Erradicação em Biofilme

MBIC - Concentração Mínima de Inibição em Biofilme

MIC - Concentração Mínima Inibitória

OMS - Organização Mundial de Saúde

PABA - Ácido Paraaminobenzóico

PBP - Proteínas Ligadoras de Penicilina

RNA - Ácido Ribonucleico

S. aureus - *Staphylococcus aureus*

UFC - Unidades Formadoras de Colônia

W. viridescens - *Weissella viridescens*

Sumário

1. Introdução -----	1
2. Referencial Teórico -----	3
2.1 Bactérias patogênicas -----	3
2.2 Fármacos Antibacterianos -----	4
2.3 Resistência Antimicrobiana (RAM) -----	6
2.4 Importância das Plantas medicinais no tratamento Antimicrobiano -----	8
2.5 Família <i>Euphorbiaceae</i> e gênero <i>Croton</i> -----	10
3. Objetivos -----	11
4. Metodologia -----	12
5. Resultados e Discussão -----	13
6. Conclusão -----	25
7. Referências -----	26

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 clinicamente imunodeprimidos. Produtoras de toxinas, como endotoxinas e exotoxinas, as bactérias podem provocar uma resposta imunológica, resultando na produção de citocinas inflamatórias e consequentemente 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 nucléicos (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: alcalóides, 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.

Referencial Teórico

1. Bactérias patogênicas

As bactérias fazem parte do grupo de microrganismos unicelulares procariotos, com organização celular composta por parede celular, membrana plasmática e material genético. A parede celular confere forma e rigidez à célula, devido ao arranjo de uma macromolécula chamada peptidoglicana, que funciona como barreira de proteção para manutenção da pressão osmótica e suporte de antígenos bacterianos. A classificação das bactérias se dá pela proporção dos constituintes de sua parede celular, podendo ser divididas em Gram-positivas e Gram-negativas (Fig. 1). As gram-positivas são formadas por aproximadamente 90% de peptidoglicano, já as gram-negativas apresentam uma camada mais fina e uma membrana externa, que confere maior complexidade em seus mecanismos de proteção e fatores de virulência (TORTORA, 2012).

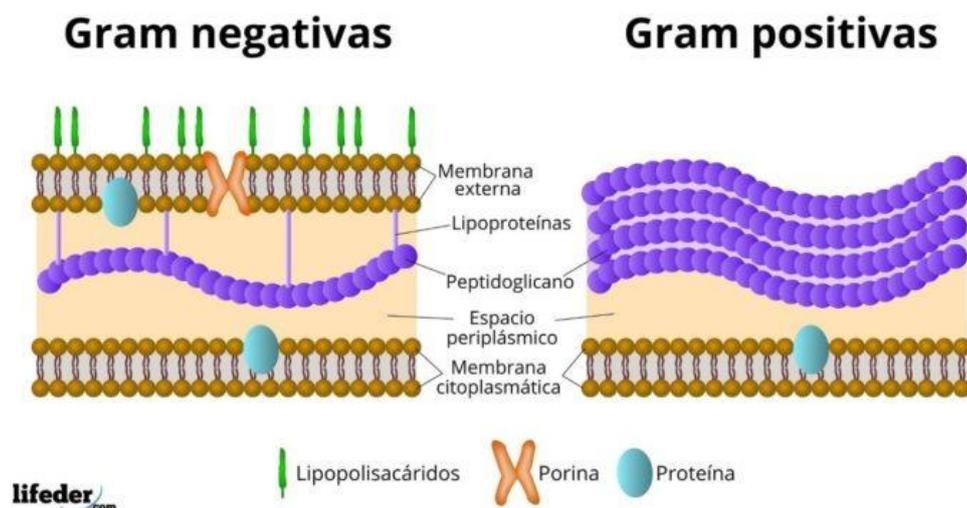


Figura 1.: Esquema representativo da classificação das bactérias em gram- negativas e gram-positivas.

(Fonte: <https://www.lifeder.com/bacterias-gram-negativas/> Acesso em 04 de Outubro de 2022).

As bactérias compõem a microbiota de diversos organismos em estados de equilíbrio, contribuindo para degradação de substâncias tóxicas e proteção contra patógenos. Quando ocorrem alterações nesta relação de simbiose, existe um maior número de microrganismos patogênicos do que comensais favorecendo o surgimento de diferentes quadros clínicos de infecções bacterianas (MACHADO, 2019). As principais espécies de bactérias patogênicas são responsáveis por desencadear quadros de pneumonia, meningite, endocardite, infecção urinária e intoxicação alimentar (GODINHO, 2010).

Como citado anteriormente, as bactérias são classificadas em gram-positivas e gram-negativas. Partindo dessa classificação, a *Escherichia coli* é um bacilo gram-negativo presente na microbiota intestinal, que em situações de desequilíbrio são responsáveis por causar desde diarreias, limitando-se a desconfortos gastrointestinais, até septicemia, infecções no trato urinário e meningite (GAZAL, 2014). A *Staphylococcus aureus*, possui grande habilidade de aderir a superfícies e instrumentos, a partir de interações intermoleculares e sua capacidade de formação de biofilmes, é classificada como gram-positiva e está associada a infecções de pele e ferimentos como, furúnculos e carbúnculos, podendo ainda ser disseminada para outros órgãos, ocasionando endocardite e pneumonia (LIU, 2017). Outra espécie importante, e bastante relatada em estudos, é a *Enterococcus faecalis*, bactéria gram-positiva presente na microbiota intestinal, oral e vaginal. A sua forma patogênica é responsável por causar infecções urinárias e periodontite crônica apical em dentes com canais obturados (FIORE, 2019). Já o microrganismo responsável por milhares de mortes nos últimos anos em crianças com faixa etária menor que 5 anos e idosos por pneumonia bacteriana, é a *Streptococcus pneumoniae*, que coloniza o sistema respiratório e é classificada como gram-positiva (KADIOGLU, 2008).

2. Fármacos Antibacterianos

As classes de fármacos Antimicrobianos podem ter sua origem sintética, a partir da seleção e estudo de arranjos moleculares, ou natural, provenientes da fermentação de fungos ou produtos do metabolismo secundário de plantas medicinais com ações bactericidas ou bacteriostáticas (VIEIRA e VIEIRA, 2017). Desde a descoberta da Penicilina, surgiram diversas opções de tratamentos de infecções bacterianas, os medicamentos podem ser classificados de acordo com seu sítio de ação, espectro antimicrobiano, teor de toxicidade, efeitos adversos e vias de administração. Existem 5 mecanismos de ação majoritários, responsáveis por provocar a morte imediata do microrganismo ou mantê-lo em fase estacionária ilustrados no esquema da figura 2 (GUIMARÃES, 2010).

Local de Ação ANTIBIÓTICOS

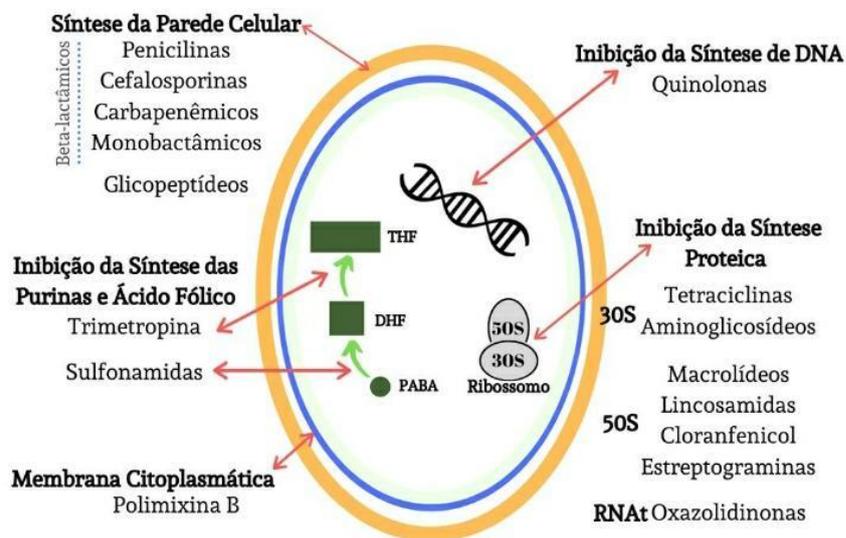


Figura 2.: Mecanismo de ação dos Antimicrobianos e locais de ação.

(Fonte: <https://www.sanarmed.com/farmacologia-dos-antibacterianos-columistas-> Acesso em 07 de Outubro de 2022).

Os fármacos que **inibem a síntese da parede celular** atuam impedindo a formação de peptidoglicano, através da ligação do anel beta-lactâmico, estrutura responsável por sua ação farmacológica, com as proteínas ligadoras de penicilina (PBPs) e a partir desta inibição enzimática, a biossíntese da parede celular é interrompida, ocasionando a morte bacteriana. Esta classe é a mais prescrita em todo o mundo, devido sua baixa toxicidade e diferentes espectros de ação, de acordo com o grupamento químico adicionado à cadeia lateral do anel beta-lactâmico e engloba as penicilinas, cefalosporinas, carbapenems e monobactâmicos (FRANCO, 2015). Os **inibidores de síntese proteica** agem por meio do bloqueio ou alteração da ação de uma das subunidades do ribossomo bacteriano, 30s ou 50s, e em doses elevadas podem inibir a RNA-polimerase, impedindo a biossíntese de enzimas essenciais ao funcionamento metabólico das bactérias (COSTA e JUNIOR, 2017).

O mecanismo de ação dos **inibidores da síntese de ácidos nucleicos (DNA e RNA)**, envolve o bloqueio da enzima DNA girase e topoisomerase IV, interrompendo o crescimento bacteriano. Os **inibidores da síntese de Ácido fólico** atuam em analogia ao ácido paraaminobenzóico (PABA) agindo como antagonistas do folato na síntese de ácido fólico

pelas bactérias, sendo esta molécula essencial no crescimento bacteriano, pois é utilizada para a síntese de DNA e RNA (BAPTISTA, 2013). Os fármacos responsáveis por promover a **alteração da membrana citoplasmática**, agem por meio da interação de moléculas anfipáticas tensoativas destes antibióticos com os polissacarídeos da membrana bacteriana, promovendo a desorganização da permeabilidade celular e perda de componentes intracelulares (COSTA e JUNIOR, 2017).

3. Resistência Antimicrobiana (RAM)

Os Microrganismos são considerados resistentes quando concentrações terapêuticas de antimicrobianos não conseguem parar ou reduzir o crescimento e multiplicação bacteriana. Isso ocorre devido a alterações genéticas, responsáveis por codificar importantes reações bioquímicas da fase de reprodução das bactérias e transferência de genes de uma mesma espécie ou entre espécies diferentes. Existem formas distintas de ocorrência de resistência aos antibióticos, por exemplo, a presença de características intrínsecas ou adquiridas, onde a aquisição de genes resistentes exógenos ocorrem por meio de transferência horizontal de material gênico pelos mecanismos de transformação, transdução e conjugação entre espécies. A resistência induzida por fármacos antimicrobianos podem ocorrer a partir de alterações da permeabilidade da membrana celular, modificação do sítio de ação, presença de bombas de efluxo, inibição enzimática e formação de biofilme (COSTA e JUNIOR, 2017).

3.1 Resistência intrínseca e adquirida

A resistência intrínseca constitui na inativação do fármaco pela ausência de componentes bacterianos que auxiliam na permeabilidade e reconhecimento de sítios de ligação para os antibióticos (OLIVEIRA, 2015). Em contrapartida, a resistência adquirida ocorre a partir da exposição de um microrganismo anteriormente sensível aos antimicrobianos, a um material genético exógeno ou mutações da replicação celular e são repassados para as próximas gerações por meio da transferência gênica horizontal, resultando em alterações cromossômicas ou por plasmídeos nos microrganismos (TAFUR, 2008).

A figura 3 ilustra as principais formas de transferências gênicas horizontais da resistência adquirida. A transformação bacteriana se dá pela aquisição de fragmentos de DNA dispersos no meio citoplasmático, devido à lise da célula doadora, para a célula receptora (JOHNSTON, 2014). Na transferência por conjugação a troca de material genético ocorre por

meio de plasmídeos, que são um recorte de DNA extracromossômico, de forma circular que se reproduzem de forma independente ao DNA cromossômico (BAPTISTA, 2013). Já na transdução, a célula bacteriana irá hospedar um vírus bacteriófago, que transporta um fragmento de DNA da antiga célula hospedeira que foi destruída por ele, e dessa forma, transmitir genes resistentes durante seu ciclo reprodutivo (MACEDO, 2018).

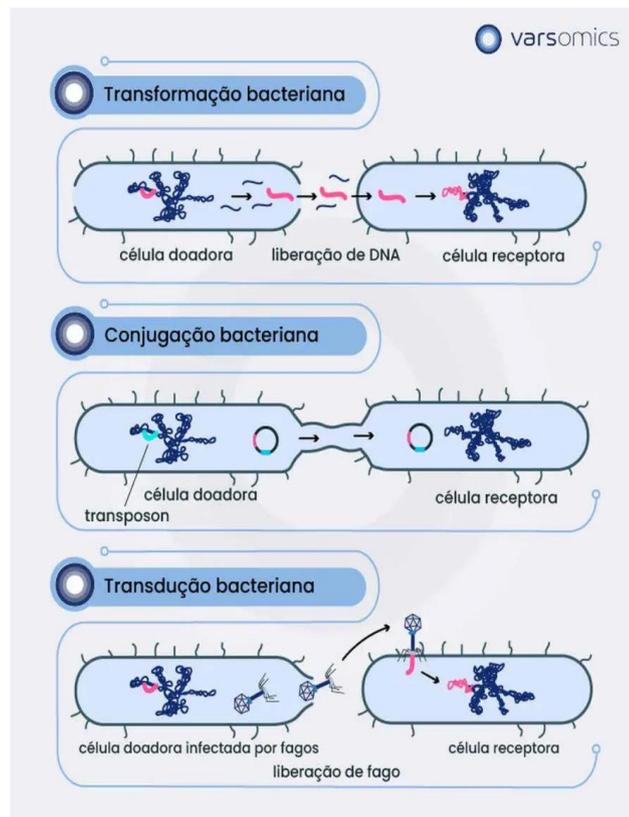


Figura 3.: Transferência gênica horizontal da resistência adquirida.

(Fonte: <https://blog.varsomics.com/os-3-tipos-de-transferencia-horizontal-de-genes-os-motores-da-variabilidade-bacteriana/> - Acesso em 21 de Outubro de 2022)

3.2 Resistência induzida por Fármacos

As porinas são proteínas membranares que auxiliam no transporte de substâncias do meio extra para o intracelular nas células bacterianas, facilitando a difusão dos antibióticos até o sítio de ação. Alterações na permeabilidade da membrana celular, como a mudança estrutural e redução da quantidade de porinas, ocasiona uma das resistências bacterianas induzidas por fármacos. Os biofilmes são considerados os mecanismos mais recentes de resistência e ocorrem a partir da adesão celular bacteriana a uma superfície seguida de

formação de colônias, estabelecendo multicamadas envolvidas por uma matriz proteica (COSTA e JUNIOR, 2017). Outras proteínas que também atuam na membrana são as bombas de efluxo, elas transferem os fármacos do meio intra para o extracelular, reduzindo sua concentração celular (BAPTISTA, 2013). As mudanças estruturais no local de ação dos fármacos, devido a alterações da síntese de DNA e proteínas, reduz a ação ou inativa os antibacterianos. A inativação enzimática é responsável por modificar e até lisar estruturas responsáveis pela ação terapêutica dos antibióticos, sendo capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico, por exemplo, (TAFUR, 2008). Os principais mecanismos estão esquematizados na figura 4.

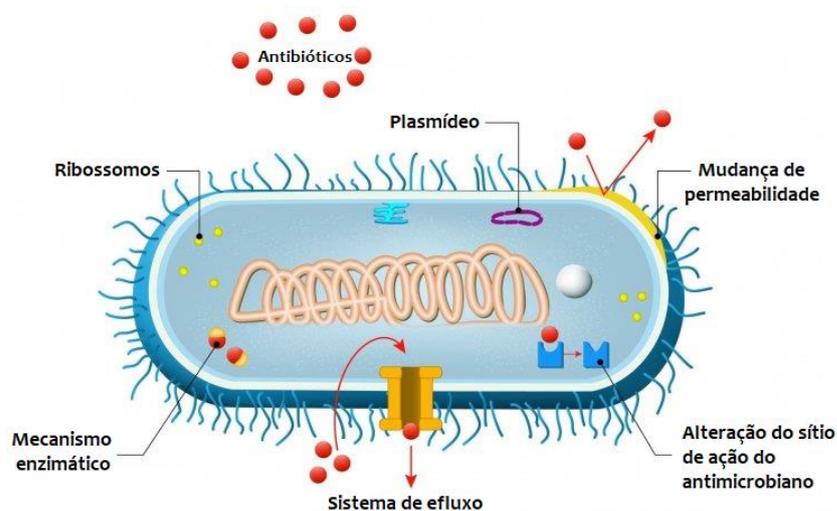


Figura 4.: Principais mecanismos de Resistência Antimicrobiana aos Antibióticos.

(Fonte: <https://www.zoetis.com.br/paineldaavicultura/posts/66-como-a-escherichia-coli-e-demais-bact%C3%A9rias-resistem-aos-antibi%C3%B3ticos.aspx> - Acesso em 21 de Outubro de 2022)

4. Importância das Plantas medicinais no tratamento Antimicrobiano

A busca por novas moléculas com potencial antimicrobiano derivados de plantas medicinais surge como uma alternativa promissora para o tratamento de infecções bacterianas, principalmente em casos de resistência, por conta da diversidade de compostos responsáveis pela atividade biológica em relação aos produtos sintéticos existentes no mercado. Os dados etnofarmacológicos relacionados a determinadas espécies botânicas, auxiliam na seleção e identificação de metabólitos secundários relevantes (SHIN, 2018).

Os metabólitos secundários são responsáveis por garantir a proteção e sobrevivência de espécies de plantas frente a fatores bióticos e abióticos, conferindo atividade farmacológica

cientificamente comprovada. A sua origem natural e biodegradável, com baixa toxicidade e múltiplos mecanismos de ação, os tornam relevantes como novas fontes de novos medicamentos. Os componentes majoritários que conferem as propriedades antimicrobianas às plantas são os derivados fenólicos, flavonoides, alcaloides, taninos e lectinas (FIGUEIREDO, 2008). O teor e a qualidade destes metabólitos secundários são influenciados pelo tipo de espécie da planta, fisiologia vegetal, genótipo e aspectos relacionados ao ambiente em que estão inseridas, como por exemplo, exposição a luz, temperatura, índice pluviométrico, água e nutrientes do solo, salinidade e até mesmo a altitude ilustrados na fig. 5 (LI, 2020).

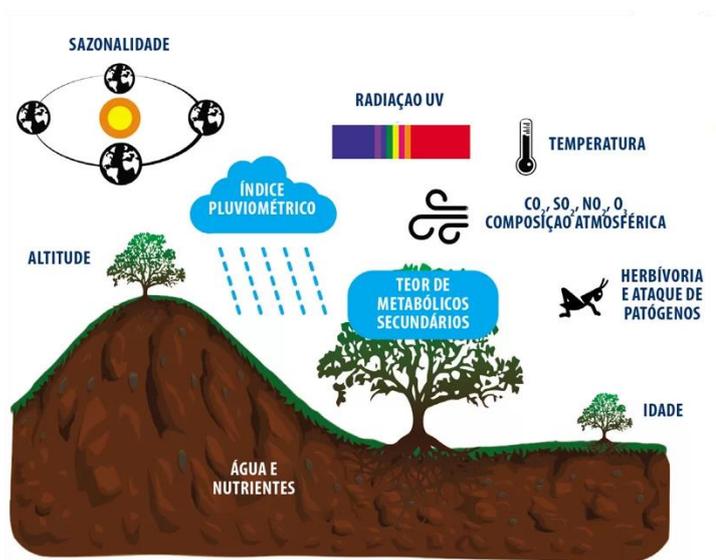


Figura 5.: Fatores que influenciam no teor e qualidade dos metabólitos secundários.

(Fonte: <https://avinews.com/pt-br/melhoradores-de-desempenho-extratos-herbais-producao-animal/> - Acesso em 22 de Outubro de 2022)

Para testes antimicrobianos com produtos naturais são preconizadas as determinações de Concentração Mínima Inibitória (MIC) estabelecidas pela Clinical and Laboratory Standards Institute - CLSI, órgão de padronização de normas técnicas. O valor do MIC estabelece a concentração em que ocorre a inibição de crescimento e morte bacteriana (AMPARO, 2018). Como estratégia de otimizar os tratamentos de cepas bacterianas resistentes são utilizadas associações de antibióticos. Dessa forma, as plantas medicinais também podem auxiliar em casos de resistência a partir da modulação farmacológica, investigando associações sinérgicas para reduzir a MIC dos antibióticos na presença da droga vegetal teste (SHARMA, 2016).

5. Família *Euphorbiaceae* e gênero *Croton*

Existem cerca de 8.000 espécies de plantas da família *Euphorbiaceae* disseminadas por regiões de clima tropical e subtropical. O nordeste brasileiro abriga em torno de 45 gêneros, situados principalmente no bioma da Caatinga. A grande capacidade de adaptação a habitats com restrições de água, nutriente e exposição a fatores estressantes, confere às espécies variabilidade na biossíntese de metabólitos secundários que auxiliam a sobrevivência da planta e conferindo grande potencial de alternativa terapêutica em diversas patologias (RAMALHO, 2018; LOMBARDIN, 2019).

O gênero *Croton* possui cerca de 1.300 espécies, sendo 50 delas distribuídas no bioma da Caatinga, considerado um dos mais diversos da família *Euphorbiaceae*, seus constituintes químicos incluem alcalóides, compostos fenólicos e terpenóides (TORRES, 2008). Conhecido popularmente como marmeleiro e velame, seu uso empírico através de chás são indicados para desconforto gastrointestinal, cicatrização de feridas, controle do colesterol, pressão arterial e diabetes, além de auxiliar em processos inflamatórios (SALATINO, 2007).

Segundo o levantamento bibliográfico, existem diversas espécies com atividade farmacológica cientificamente comprovadas, que servem como base para produção em escala industrial de novas alternativas terapêuticas. Entre esses estão: Atividade antiinflamatória e antinociceptiva do *Croton guatemalensis* (CARMEM, 2016), Atividade antimicrobiana do *Croton blachetianus* (VASCONCELOS, 2022); Hipoglicemiante do *Croton lobatus* (FASOLA, 2016); Anti-inflamatória e antinociceptiva do *Croton guatemalensis* (CARMEM, 2016); Gastroprotetor do *Croton campestris* (SANTOS, 2005), Antitumoral de *Croton cordiifolius* (NOGUEIRA, 2015) entre outros.

Objetivos

1. Objetivo geral

Compilar trabalhos científicos que avaliaram e comprovaram a atividade antibacteriana em espécies de plantas do gênero *Croton*.

2. Objetivos específicos

- Apresentar os resultados dos artigos selecionados;
- Discutir a relação de divergências e semelhanças entre os testes antimicrobianos realizados pelos autores de acordo com sua categoria;
- Facilitar a organização dos dados científicos acerca deste tema para pesquisas futuras;
- Apresentar a relevância de plantas medicinais como forma de tratamento alternativo.

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-chaves 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, Fig. 6, 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).

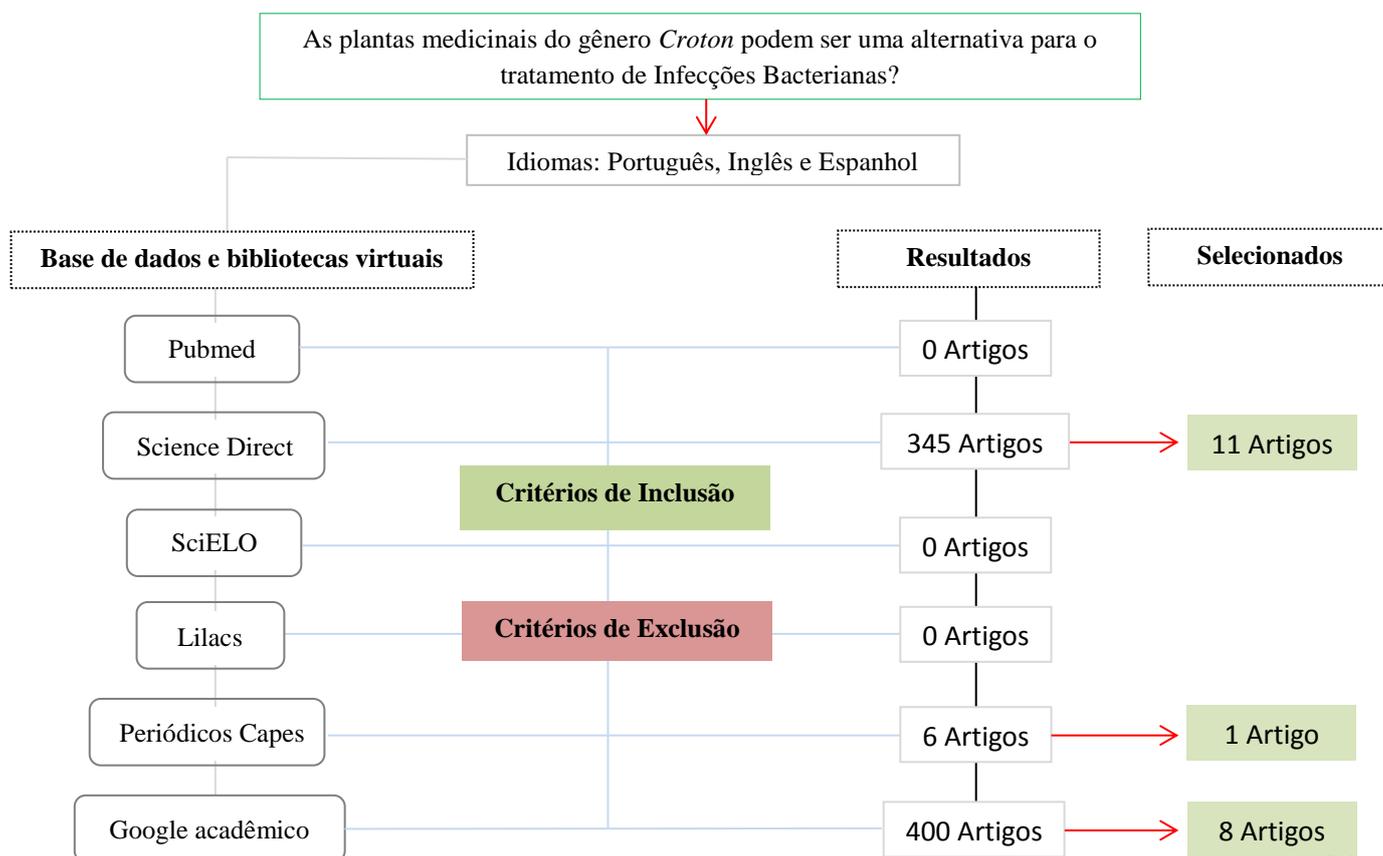


Figura 6.: Fluxograma Método de buscas e seleção dos artigos científicos.

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, monoterpenos, sesquiterpenos 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> (ATCC 6538) e <i>Salmonella Enteritidis</i> (ATCC 1760).	COSTA, et al., 2013
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,	ARRAIS, et al., 2014

		<i>Escherichia coli</i> AM 1050, <i>Klebsiella pneumoniae</i> AM 410 e <i>Bacillus subtilis</i> AM 04.	
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 constituents of <i>Croton linearis</i>	<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> ATCC8739, <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (cepa H37Ra)	DÍAZ, et al., 2019
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</i>	ALMEIDA-PEREIRA, et al., 2019

		<i>monocytogenes</i> ATCC 7644; e <i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 14.028.	
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>Pseudomona aeruginosa</i> ATCC 9027, <i>Salmonella typhi</i> ATCC 14028, <i>Salmonella cholerasuis</i> ATCC 10708, <i>Listeria monocytogenes</i> ATCC 19113 e <i>Bacillus subill</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.	VASCONCELOS, 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 -Pineno. 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 -muuroleno 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 10µL mL⁻¹) frente à 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 µL/mL e 5 - 40 µL/mL, respectivamente, onde o menor MIC e MBC foram da *Listeria monocytogenes* com 2,5 µL/mL⁻¹ e 5 µL/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>	<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	NADER, et al., 2014

frente <i>Staphylococcus aureus</i>		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.	
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 µg/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 mg.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 µg.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 µg/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-labda-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 µg/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 leaves of <i>Croton grewoides</i>	<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. Os antibióticos norfloxacina e tetraciclina.	MEDEIROS, et al., 2017
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, norfloxacina 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>	<i>Croton tetradenius</i> e <i>Croton pulegioidorus</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</i>	ROCHA, et al., 2021

baill. And C.
pulegiodorus baill.
Against
Staphylococcus aureus
isolates

aureus linhagens padrão (ATCC 6538 e ATCC 700698) e isolados clínicos (0A, 4B, 8B, 9B). Os antibióticos oxacilina, ampicilina, e benzilpenicilina.

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 $\mu\text{g/ml}$) e tetraciclina (0,5 $\mu\text{g/ml}$), 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 $\mu\text{g/ml}$.

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 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ frente a *S. aureus* e de 32 a 16 $\mu\text{g/mL}$ 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 $\mu\text{g/mL}$ do flavonoide em associação com a Gentamicina reduziu o MIC de 16 $\mu\text{g/mL}$ 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 µg/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 Trabalho de Conclusão de Curso – TCC buscou evidenciar a importância das plantas medicinais como fontes de tratamentos alternativos para um problema de saúde pública atual.

Referências

- ALMEIDA-PEREIRA, C. S., et al. Chemical composition and antimicrobial activity of essential oils of a *Croton tetradenius* Baill. germplasm. **Journal of Essential Oil Research**. 2019.
- AMPARO, T. R., et al. Métodos para avaliação in vitro da atividade antimicrobiana de plantas medicinais: a necessidade da padronização. **Infarma**. 2018.
- ARAÚJO, A. C. J., et al. Essential Oil of *Croton ceanothifolius* Baill. Potentiates the Effect of Antibiotics against Multiresistant Bacteria. **Antibiotics**, v. 9, n. 27. 2020.
- 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.
- ARRAIS, L. G., et al. Atividade antimicrobiana dos extratos metanólicos da raiz, caule e folhas de *Croton pulegioides* Baill. (Zabelê). **Rev. Bras. Pl. Med.**, v.16, n.2, p.316-322. 2014.
- 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.
- COSTA, A. C. V., et al. Composição química e atividade antibacteriana do óleo essencial da folhas de *Croton rhamnifolioides* Pax & Hoffm. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 34, n. 6, p. 2853-2863. 2013.
- COSTA, A. L. P. & JUNIOR, A. C. S. S. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura, **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 07, n.2, 2017, p. 45-54. 2017.
- 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.
- DONATI, M. Radical scavenging and antimicrobial activities of *Croton zehntneri* Pterodon emarginatus and *Schinopsis brasiliensis* essential oils and their major constituents: estragole,

trans-anethole, β -caryophyllene and myrcene. **Natural Product Research: Formerly Natural Product Letters**, v 12, n 44. 2015.

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.

FIGUEIREDO, A. C., et al. Factors affecting secondary metabolite production in plants: volatile components and essential oils. **Flavour and Fragrance Journal**, v.23, n.4, p. 213-26. 2008.

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.

FIGLIORE, E.; VAN TYNE, D.; GILMORE, M. S. Pathogenicity of Enterococci. *Microbiology Spectrum*, v. 7, n. 4. 2019.

FIRMINO, N. C. S. et al. Diterpenes isolated from *Croton blanchetianus* Baill: Potential compounds in prevention and control of the oral Streptococci biofilms. **Industrial Crops & Products**, v. 131, p. 371–377. 2019.

FRANCO, J. M. , et al. O papel do farmacêutico frente à resistência bacteriana ocasionada pelo uso irracional de antimicrobianos, *Semana Acadêmica*. v.1, n.72, p 4-5. 2015.

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.

GAZAL, L. E. D. S., et al. Pesquisa da Resistência Antimicrobiana de *Escherichia Coli* Patogênica Extraintestinal (Expec) em Adubo Orgânico de Origem Aviária da Região de Londrina-PR, In: Proceedings of the XII Latin American Congress on Food Microbiology and Hygiene. **Blucher Food Science Proceedings**, v.1, n.1. p. 131-132. 2014.

GODINHO, V. M. Investigação de bactérias patogênicas por técnicas moleculares em um sistema de tratamento de esgotos compostos por reator UASB e lagoas de polimento. Dissertação (Doutorado) - Programa de pós-graduação em Saneamento, Meio Ambiente e Recursos Hídricos, da Universidade Federal de Minas Gerais, 2010.

GUIMARÃES, D.O., et al. Antibióticos: Importância Terapêuticas e perspectivas para a descoberta e desenvolvimento de novos agentes, v. 33, n. 3, Departamento de Ciências Farmacêuticas, Faculdade de Ciências Farmacêuticas de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Av. do Café, s/n, 14040-903 Ribeirão Preto – SP, Brasil, p 669-678. 2010.

JOHNSTON, C. et al. Bacterial transformation: distribution, shared mechanisms and divergent control. **Nature Reviews Microbiology**, v. 12, n. 3, p. 181-196. 2014.

KADIOGLU, A., et al. The role of *Streptococcus pneumoniae* virulence factors in host respiratory colonization and disease. **Nat Revisit Microbiol**, vol. 6, n. 4, p. 288-301. 2008.

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

KLACNIK, A., et al. Evaluation of diffusion and dilution methods to determine the antibacterial activity of plant extracts. **Journal Microbiol Methods**. vol. 81, p. 121–126, 2010.

LAVOR, A. K. L. S. et al. Association between drugs and herbal products: In vitro enhancement of the antibiotic activity by fractions from leaves of *Croton campestris* A. (Euphorbiaceae). **European Journal of Integrative Medicine**, xxx.e1–xxx.e6. 2014.

LIU, Q. I., et al. Antibacterial and antifungal activities of spices. **International journal of molecular sciences**, v.18, n.6, p. 1283. 2017.

LOMBARDINI, L. & ROSSI, L. Ecophysiology of plants in dry environments. In: Dryland ecophysiology. **Springer**, p. 71-100. 2019.

MACEDO, A. R. S. Efeitos dos extratos etanólico e hidroalcoólico de *Caesalpinia ferrea* (Jucá) na inibição de biofilme de *Staphylococcus aureus* e em conjugação de plasmídeos de resistência em *Escherichia coli*. 2018. 64 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Ciências Agrárias, Universidade Federal da Paraíba, Areia, 2018.

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 grewioides*. **Microbial Pathogenesis**, v. 111, p. 468-471. 2017.

MORALES-UBALDO, A. Antibacterial activity of the *Croton draco* hidroalcoholic extract on bacteria of sanitary importance. **Abanico Veterinario**, v. 10, n 1, p. 1-10.2020.

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.

NADER, T. T., et al. Atividade antibiofilme de substâncias de *Croton urucurana* em *Staphylococcus aureus* isolado de mastite bovina1. **Pesq. Vet. Bras**, v. 38, n. 9, p. 1713-1719. 2018.

OLIVEIRA, R. B. F. Prospecção de genes de resistência bacteriana a antibióticos em cavernas da Bahia. 79 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Genética e Biologia Molecular, Universidade Estadual de Santa Cruz, Ilhéus, 2015.

RAMALHO, D. et al. Biologically active orbitides from the Euphorbiaceae family. **Planta medica**, v. 84, n. 09/10, p. 558-56. 2018.

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.

ROCHA, R. R., et al. Comparative study of the chemical composition, antibacterial activity and synergic effects of the essential oils of *Croton tetradenius* baill. And *C. pulegioidorus* baill. Against *Staphylococcus aureus* isolates. **Microbial Pathogenesis**, v. 156, p. 104934. 2021.

SALATINO, A., et al. Traditional uses, chemistry and pharmacology of Croton species (Euphorbiaceae). **Journal of the Brazilian Chemical Society**, v.18, n.1, p: 11-33. 2007.

SHARMA, N., et al. Synergistic activity of doped zinc oxide nanoparticles with antibiotics: ciprofloxacin, ampicillin, fluconazole and amphotericin B against pathogenic microorganisms. **Anais Da Academia Brasileira De Ciências**, v.88, n.3, p. 1689-1698, 2016.

SHIN, J., et al. The multi-faceted potential of plant-derived metabolites as antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens. **Microbial pathogenesis**, n.116, p. 209-214. 2018.

SÜNTAR, I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. **Phytochemistry Reviews**, p. 1-11. 2019.

TAFUR, J. D., et al. Mecanismos de Resistência a Antibióticos em bactérias Gram negativo, Centro Internacional de Formação e Pesquisa Médica, CIDEIM, v.12, n 03, p 218-219. 2008.

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.

TORRES, M. C. M. Estudo Químico e Biológico de *Crotonregelianus* Var. *matosii* (Euphorbiaceae). 8p. Dissertação (Mestrado em Química Orgânica). Universidade Federal do Ceará. 2008.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C.L. Microbiologia. 10. ed. Porto Alegre: **Artmed**, p. 934, 2012.

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.