

ISSN 1982-1263

https://doi.org/10.31533/pubvet.v16n03a1054.1-8

Avaliação antimicrobiana de extratos etanólicos de aroeira (Schinnus terebinthifolius): Revisão

Mariane Mendes da Silva¹, Larice Bruna Ferreira Soares², Gleidson Costa Lima¹, Mateus Antonio Souto da Silva¹, Pedro Gregório Vieira Aquino³, Keila Aparecida Moreira^{4*}

Resumo. Diante do crescente surgimento de microrganismos resistentes, os tratamentos convencionais de algumas enfermidades que acometem os animais podem se tornar ineficazes, sendo necessária a formulação de novos medicamentos. Nesse sentido, tendo em vista que os fármacos geralmente são elaborados de compostos extraídos de plantas, esta é a razão de se pesquisar as atividades antimicrobianas das mais variadas espécies. Foi elaborada uma revisão de literatura com o objetivo de determinar se existe evidência científica disponível para apoiar a ação antimicrobiana da aroeira, especificamente de seus extratos etanólicos. A metodologia empregada para esta revisão reuniu os resultados dos estudos experimentais já elaborados, sem limite de ano de publicação. Para identificar trabalhos elegíveis foi realizada pesquisa nas bases de dados: PubMed, Portal Periódicos CAPES, ScienceDirect e Scopus e a documentação do processo de pesquisa bibliográfica foram utilizados os Itens de Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta-Análises (Preferred Reported Items for Systematic Review - PRISMA). Como critério de inclusão usou-se estudos que continham análise de extratos de plantas, idioma inglês, uso da Concentração Inibitória Mínima, avaliar atividade antimicrobiana ou antifúngica. A amostra final desta revisão resultou em um conjunto de 13 artigos, que continham os critérios de elegibilidade que melhor representaram as propriedades pesquisadas. Na análise destes estudos, verificou-se que o extrato etanólico da aroeira tem grande potencial para ser usado como antimicrobiano. Os resultados fornecem dados e perspectivas importantes sobre o uso da aroeira como antimicrobiano natural para o tratamento de doenças infecciosas. Para tal fim, o parâmetro utilizado foi a CIM (Concentração Inibitória Mínima) dos estudos selecionados, pois corresponde a um teste que permite avaliar a sensibilidade de patógenos a diversos produtos de origem natural e fitoterápicos.

Palavras chave: Compostos bioativos, extratos etanólicos brutos, pimenta rosa, plantas medicinais, resistência antimicrobiana

Antimicrobial evaluation of ethanolic extracts from aroeira (Schinnus terebinthifolius): Review

Abstract. Faced with the growing emergence of resistant microorganisms, conventional treatments for some diseases may become ineffective, requiring the formulation of new drugs. In this sense, considering that drugs are usually made of compounds extracted from plants, this is the reason to research the antimicrobial activities of the most varied species. A literature review was conducted to determine whether there is scientific evidence available to support the antimicrobial action of mastic, specifically of its ethanolic extracts.

¹Estudante do curso de Medicina Veterinária da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

²Doutorando, Programa Biociência Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, PE, Brasil.

³Professor Adjunto da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

⁴Professora Associada da Universidade Federal do Agreste de Pernambuco, Garanhuns, PE, Brasil.

^{*}Autor para correspondência, E-mail: keila.moreira@ufape.edu.br

The methodology employed for this review gathered the results of experimental studies already developed, with no limit of year of publication. To identify eligible studies, a search was conducted in the following databases: PubMed, Portal Periódicos CAPES, ScienceDirect and Scopus, and to document the literature search process the Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) was used. The final sample of this review resulted in a set of 13 articles, which contained the eligibility criteria that best represented the properties researched. In the analysis of these studies, it was found that the ethanolic extract of the mastic tree has great potential to be used as an antimicrobial. The results provide important data and perspectives on the use of mastic as a natural antimicrobial for the treatment of infectious diseases. To this end, the parameter used was the MIC (Minimum Inhibitory Concentration) of the selected studies, because it is a test that allows the evaluation of pathogen sensitivity to various products of natural origin and herbal medicines.

Keywords: Bioactive compounds, crude ethanolic extracts, pink pepper, medicinal plants, antimicrobial resistance

Introdução

O uso das plantas com fins terapêuticos surgiu de forma empírica (<u>Firmo et al., 2012</u>). Na época primitiva, o homem usava a natureza como fonte de sobrevivência, logo as plantas foram a principal forma que utilizaram para curar-se (<u>Almeida, 2011</u>). Mas, atualmente a forma que os humanos utilizam para se curar, principalmente de doenças infecciosas, é o uso de antibióticos alopáticos. A utilização dessas substâncias na rotina clínica foi introduzida na década de 1940 e até hoje salvam milhões de vidas. Todavia, nos últimos anos, têm enfrentado um obstáculo para sua eficácia: resistência bacteriana aos antibióticos, ou seja, habilidade de uma bactéria sobreviver em ambientes com antimicrobianos que normalmente inibem e/ou matam outras da mesma espécie (<u>Cardoso, 2019</u>; <u>McEwen & Collignon, 2018</u>).

Esse fenômeno é importante, pois infecções causadas por cepas bacterianas resistentes têm mais morbidade, mortalidade e maior custo de tratamento, e o problema se agrava pela falta de pesquisas por novos antibióticos (Alós, 2015; Costa & Silva Júnior, 2017). Algumas bactérias podem ser naturalmente resistentes a um antimicrobiano, por possuir gene ou conjunto de genes em seu DNA para isso, mas também podem adquirir essa resistência por meio de mutações ou pela aquisição de um novo DNA (McManus, 1997). Aliado a esses mecanismos, o uso indiscriminado de antimicrobianos tanto no âmbito clínico como no não clínico tornaram os antibióticos atuais ineficientes contribuindo para o aumento no surgimento de cepas bacterianas resistentes. Ainda, bactérias que causam doenças tanto em humanos como em animais são resistentes em praticamente todas as famílias de antibióticos presentes no mercado (Pontes et al., 2018), fazendo com que alguns tratamentos convencionais se tornem ineficazes, sendo de extrema importância a pesquisa científica nesse campo (Igrejas et al., 2017).

Nesse sentido, as plantas podem ser uma alternativa para o problema em questão, pois são conhecidas por suas propriedades medicinais devido à presença de componentes químicos com atividade biológica em suas partes. Os principais componentes responsáveis pelas propriedades terapêuticas são compostos polifenólicos, que possuem atividade anti-inflamatória e agem inibindo enzimas e proteínas bacterianas (Gladine et al., 2007). Além desses compostos, também há componentes com atividade antimicrobiana como as flavonas, quinonas e flavonoides e com atividade antitumoral como as antocianinas, compostos que dão a coloração das flores. As substâncias medicinais das plantas podem ser obtidas por extração com solventes alcoólicos e aquosos de flores, folhas e raízes (Leite et al., 2011; Prabha et al., 2013; Sovová, 2012; Zizovic et al., 2007).

Todavia, há uma diferença na atividade antimicrobiana nas partes de uma mesma planta e também no tipo de solvente que é utilizado para preparar os extratos e este aspecto deve ser levado em consideração. Isto porque, alguns estudos mostram que extratos etanólicos são eficientes antimicrobianos por romperem células vegetais para a liberação de compostos intracelulares com propriedades terapêuticas, diferentemente de outros tipos de solventes como o metanol (Cioch et al., 2017; Ghisalberti, 1979). Com isso, o desenvolvimento de novos fármacos a partir de extratos de plantas tem se tornado uma alternativa necessária, já que elas são as principais fontes de medicamentos em países em desenvolvimento (Falzon & Balabanova, 2017) e há séculos já foram a fonte de todas as drogas conhecidas (Balandrin et al., 1985).

Nesse aspecto, a aroeira (*Schinus terebinthifolius*), também conhecida como árvore de pimenta brasileira ou pimenta rosa (*Cioch et al., 2017*) que pertence à família Anacardiaceae e pode ser encontrada em muitos locais do Brasil, é uma planta com forte potencial para antimicrobianos (*Costa et al., 2015*; *Uliana et al., 2016*). A planta pode medir de 5 a 10 metros de altura, possui a copa larga, o tronco pode chegar a medir 30 a 60 centímetros de diâmetro com casca grossa. As folhas têm 3 a 10 pares de folíolos imparipinados aromáticos medindo de 3 a 5 centímetros de comprimento por 2 a 3 centímetros de largura. Os frutos, são drupas de vermelho vivo, de 4 a 5 milímetros de diâmetro aromáticos e muito vistosos (*Universidade de São Paulo, 2012*).

Melo et al. (2014) comprovaram a eficácia do uso da aroeira como antisséptico local natural contra periodontites graves. Ainda, apresenta propriedades antifúngicas contra *Candida albicans*, podendo ser utilizada contra a candidíase oral (Alves et al., 2013). Bem como, *S. terebinthifolius* também pode ser usada como antimicrobiano contra infecções hospitalares de *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Uliana et al., 2016) e também é eficiente contra *Aspergillus niger* e *Aspergillus parasiticus* (El-Massry et al., 2009).

Levando em consideração todos os fatos levantados sobre resistência antimicrobiana e as propriedades medicinais das plantas, faz-se necessário a pesquisa por novas atividades biológicas. Isto porque ainda há compostos não estudados e com propriedades valiosas para a medicina humana e animal. Então, o objetivo desta revisão é determinar se existe evidência científica disponível para apoiar a ação antimicrobiana da aroeira, especificamente de seus extratos etanólicos. A hipótese é que esta espécie de planta contém substâncias (moléculas bioativas) que são benéficas para a saúde humana e animal e poderiam ser usadas futuramente para a elaboração de novos medicamentos.

Estratégias da revisão de literatura

Para identificar trabalhos elegíveis foi realizada pesquisa nas bases de dados: PubMed, Portal Periódicos CAPES, ScienceDirect e Scopus. A pesquisa foi limitada a trabalhos em inglês, com os seguintes termos e lógica de busca: "Antimicrobial Activity or Properties and Plants and Extract and Schinus terebinthifolius". Nenhum limite sobre o ano de publicação foi estabelecido e a busca foi realizada de novembro de 2020 a fevereiro de 2021. Para documentar o processo de pesquisa bibliográfica, foram utilizados os Itens de Relatórios para Revisões Sistemáticas e Meta- Análises (PRISMA), a Figura 1 apresenta o diagrama do processo seguido para selecionar os estudos incluídos.

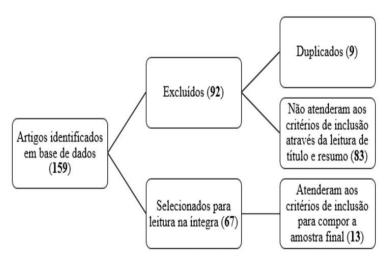


Figura 1. Processos sequenciais durante a revisão de literatura para selecionar artigos segundo PRISMA.

Análise dos estudos experimentais selecionados

Todos os artigos foram recuperados e selecionados com base na presença/ausência dos critérios de busca. Seguindo este procedimento, foram encontradas 159 publicações e, após a aplicação dos critérios de seleção, o número total de publicações relevantes foi reduzido a 67. Os critérios para exclusão de 93 estudos foram: artigos duplicados, documentos que não foram revisados por pares, não abordavam a espécie de planta do estudo em questão, não estavam em língua inglesa, não abordavam atividade

antimicrobiana e/ou não continham extratos de plantas, além de outros produtos como óleos essenciais e micro pulverizados.

Foi possível selecionar 13 artigos que atendiam aos critérios de inclusão: ser uma análise de extrato de plantas, artigo em inglês, uso da Concentração Inibitória Mínima e avaliação da atividade antimicrobiana ou antifúngica. A maioria dos estudos foram feitos no Brasil (76%), reforçando a importância do tema para o país, onde há grande diversidade de flora (Almeida, 2011). Enquanto isso, os demais países - Egito, Tunísia e Alemanha - representam 24% dos demais estudos da amostra final.

Dentre as técnicas utilizadas nos estudos, para identificação da propriedade antimicrobiana, destacam-se os métodos de difusão em disco de ágar e micro diluição em caldo, os dois equivalem a 38% dos estudos, seguido do método de difusão em ágar por poço que compreendeu 23%. Todas as pesquisas usaram a Concentração Inibitória Mínima (CIM) como parâmetro para avaliar a sensibilidade dos patógenos aos diversos extratos das plantas. Esta técnica é a mais utilizada na rotina laboratorial e consiste na menor concentração de um produto químico, geralmente uma droga, que previne o crescimento visível de uma bactéria ou fungo (McKinnon & Davis, 2004).

Entretanto, alguns também utilizaram a Concentração Bactericida Mínima (CBM). A CBM é a concentração mínima de um agente antibacteriano que resulta em morte bacteriana e quanto mais a CIM de um composto se aproxima da CBM, mais antimicrobiana ela será (<u>Tripathi, 2013</u>). Ainda, um número menos significativo de estudos calculou a Concentração Fungicida Mínima (CFM), que se assemelha a CBM (<u>Menezes et al., 2010</u>), mas neste caso será específico para fungos filamentosos e leveduras.

A pesquisa identificou que a maioria dos estudos fez triagem de componentes químicos (67%), corroborando para a importância do conhecimento de quais moléculas são responsáveis pelas propriedades da planta. No entanto, poucas pesquisas avaliaram a citotoxicidade dos extratos (13%), análise importante para se ter conhecimento se um determinado material é seguro para as células animais (Abu-Darwish et al., 2012; York et al., 2012). Esta análise da seletividade de substâncias apenas para células patogênicas é essencial na formulação dos fitoterápicos e fármacos em geral (Carneiro et al., 2016). Apesar disso, dos 13 estudos da amostra final, apenas 3 fizeram essa verificação, mostrando que mais trabalhos precisam ser feitos para conhecimento deste aspecto (Abu-Darwish et al., 2012; Carneiro et al., 2016; Sassi et al., 2020; York et al., 2012).

Atividade antimicrobiana de extratos etanólicos da aroeira

A espécie vegetal *S. terebinthifolius* já teve várias propriedades medicinais comprovadas cientificamente. Melo et al. (2002) descreveram as atividades da aroeira como sendo semelhantes à gentamicina, um antibiótico de amplo espectro usado contra infecções de bactérias Gram-negativas. Mas, um dos problemas relacionados a esse antibiótico é que ele pode desencadear problemas renais e seu uso abusivo favorece o surgimento de resistência antimicrobiana. Sugerindo que a mesma pode ser considerada uma alternativa para substituição a esse antibiótico, dentre outros, por ser um produto natural e com menos efeitos colaterais (Liu et al., 2017).

Para a decisão da sensibilidade de um patógeno aos extratos da aroeira, optou-se no presente trabalho, levar em consideração os resultados encontrados nas análises de cada pesquisa. A atividade antimicrobiana dos extratos da aroeira se deve a certas moléculas bioativas como os biflavonoides agatisflavona e tetrahidroamentoflavona (THAF), que têm grande potencial antimicrobiano contra *B. subtilis* e *S. carnosus* (Linden et al., 2020; Rocha et al., 2020). Além disso, foi constatada a presença de outros compostos nos extratos de *S. terebinthifolius*, como os apresentados na Figura 2: agatisflavona, tetrahidroamentoflavona, ácido cafeico, ácido síngico, ácido cumárico, ácido elágico, ácido gálico e catequina (El-Massry et al., 2009). Ainda, o extrato etanólico da casca do caule de *S. terebinthifolius* apresenta fenóis, triterpenos pentacíclicos, e antraquinonas. Entretanto, constatou-se que o método de extração modifica o perfil metabólico e fitoquímico dos extratos, ou seja, também modifica as propriedades das suas moléculas bioativas (Costa et al., 2015).

Dentre os 13 artigos selecionados, os microrganismos mais prevalentes nos estudos foram *S. aureus*, presente nas análises de 9 estudos, seguido de *E. coli*, em 6 estudos e *P. aeruginosa* em 5 trabalhos. Esses e outros microrganismos foram expostos a extratos de solventes orgânicos da aroeira, para que fosse calculado o quanto eles impediram seus crescimentos. Na análise da atividade antimicrobiana dos

extratos, os feitos com etanol inibiram microrganismos como *E. faecium, S. aureus*, e *E. faecalis* (Gomes et al., 2020). Ainda, o extrato etanólico das folhas de *S. terebinthifolius* inibiu fortemente *P. aeruginosa* (El-Massry et al., 2009) e também, o mesmo solvente, mas preparado com frutas foi eficiente contra *E. coli* (Silva et al., 2018). Do mesmo modo, possui potencial antimicrobiano contra *Listeria innocua* e *B. subtilis* (Linden et al., 2020).

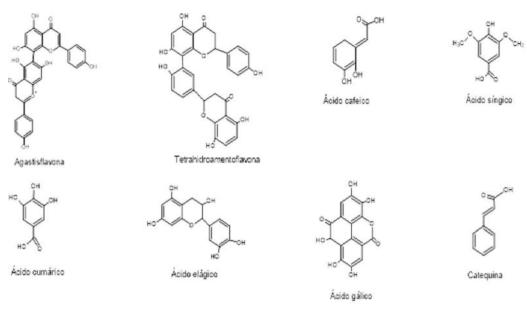


Figura 2. Exemplos de compostos fenólicos nos extratos da aroeira (Schinus terebinthifolius).

Para os fungos, o extrato de etanol das folhas e do caule impediu o crescimento de *C. albicans* e *A. niger* (El-Massry et al., 2009; Pereira et al., 2011). Todavia, quando comparados com o controle positivo para bactérias, gentamicina, e para fungos, nistatina, os extratos etanólicos foram menos eficientes contra o crescimento dos microrganismos (El-Massry et al., 2009).

De maneira geral, o extrato etanólico de aroeira foi capaz de inibir o crescimento de bactérias Grampositivas e Gram-negativas, mas ocorreram mais casos de resistência aos extratos no segundo grupo de bactérias do que no primeiro (El-Massry et al., 2009; Gomes et al., 2013). A bactéria Gram-negativa mais sensível aos extratos etanólicos da aroeira foi *E. coli*, com CIM de 0,078 mg/mL. Já para a bactéria Gram-positiva mais sensível, observou-se *P. aeruginosa* como mais susceptível, com CIM de 0,60 mg/mL para o solvente etanol (El-Massry et al., 2009).

É importante salientar que nem sempre os efeitos antimicrobianos dos extratos são bactericidas ou fungicidas, ou seja, levam o microrganismo à morte. Isto é, na maioria das vezes possuem apenas efeito bacteriostático ou fungistático, somente impedindo a multiplicação de fungos e bactérias, quando em contato com células afetadas por eles (Vieira et al., 2014). Também, que o tipo de solvente altera a atividade antimicrobiana para um mesmo microrganismo e também a parte da planta que é utilizada (El-Massry et al., 2009; Pereira et al., 2010; Silva et al., 2018; Gomes et al., 2020). Então, mais pesquisas nesse âmbito são imperativas para se ter mais eficiência na possível elaboração de novos fármacos a partir de extratos de plantas.

Considerações finais

O extrato etanólico da aroeira possui atividade antimicrobiana contra microrganismos Gramnegativos e Gram-positivos, assim como contra fungos, o que valida o seu potencial uso como antimicrobiano. Então, a análise de extratos brutos desta planta com o intuito de formular novos antimicrobianos pode ser uma alternativa para mitigar os impasses com a resistência antimicrobiana da atualidade. Assim, os extratos etanólicos podem ser matérias-primas tanto para fármacos industriais, como também para fitoterápicos. Entretanto, mais análises são importantes como a citotoxicidade dos extratos de etanol da aroeira, para saber se são seletivos para células de microrganismos com o intuito de ter mais segurança na futura elaboração de medicamentos.

Referências bibliográficas

Abu-Darwish, M. S., Al-Ramamneh, E. A., Kyslychenko, V. S., & Karpiuk, U. V. (2012). The antimicrobial activity of essential oils and extracts of some medicinal plants grown in Ash-shoubak region - South of Jordan. *Pakistan Journal Pharmacetical Science*, 25(1), 239–246. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22186336

- Almeida, M. Z. (2011). Plantas medicinais: abordagem histórico-contemporânea. In *Plantas Medicinais* (Vol. 3). SciElo Livros. https://doi.org//10.7476/9788523212162.
- Alós, J.-I. (2015). Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. *Enfermedades Infecciosas* y *Microbiología Clínica*, *33*(10), 692–699. https://doi.org/10.1016/j.eimc.2014.10.004.
- Alves, L. A., Freires, I. A., Pereira, T. M., Souza, A., Lima, E. O., & Castro, R. D. (2013). Effect of Schinus terebinthifolius on Candida albicans growth kinetics, cell wall formation and micromorphology. *Acta Odontologica Scandinavica*, 71(3–4), 965–971. https://doi.org/10.3109/00016357.2012.741694.
- Balandrin, M. F., Klocke, J. A., Wurtele, E. S., & Bollinger, W. H. (1985). Natural plant chemicals: sources of industrial and medicinal materials. *Science*, 228(4704), 1154–1160.
- Cardoso, M. (2019). Antimicrobial use, resistance and economic benefits and costs to livestock producers in Brazil. *Food*, *Agriculture and Fisheries Papers*, *135*, 1–44. https://doi.org/10.1787/27137b1e-en.
- Carneiro, M. J., López, B. G. C., Lancellotti, M., Franchi, G. C., Nowill, A. E., & Sawaya, A. (2016). Evaluation of the chemical composition and biological activity of extracts of Tetragonisca angustula propolis and Schinus terebinthifolius Raddi (Anacardiaceae). *Journal of Apicultural Research*, 55(4), 315–323. https://doi.org/10.1080/00218839.2016.1243295.
- Cioch, M., Satora, P., Skotniczy, M., Semik-Szczurak, D., & Tarko, T. (2017). Characterisation of antimicrobial properties of extracts of selected medicinal plants. *Polish Journal of Microbiology*, 66(4), 463. https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.7002.
- Costa, A. L. P., & Silva Júnior, A. C. S. (2017). Resistência bacteriana aos antibióticos e saúde pública: uma breve revisão de literatura. *Estação Científica (UNIFAP)*, 7(2), 45–57.
- Costa, C. O. S., Ribeiro, P. R., Loureiro, M. B., Simões, R. C., Castro, R. D., & Fernandez, L. G. (2015). Phytochemical screening, antioxidant and antibacterial activities of extracts prepared from different tissues of Schinus terebinthifolius Raddi that occurs in the coast of Bahia, Brazil. *Pharmacognosy Magazine*, 11(43), 607–614. https://doi.org/10.4103/0973-1296.160459.
- El-Massry, K. F., El-Ghorab, A. H., Shaaban, H. A., & Shibamoto, T. (2009). Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from Schinus terebinthifolius leaves cultivated in Egypt. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *57*(12), 5265–5270. https://doi.org/10.1021/jf900638c.
- Falzon, C. C., & Balabanova, A. (2017). Phytotherapy: an introduction to herbal medicine. *Primary Care: Clinics in Office Practice*, 44(2), 217–227. https://doi.org/10.1016/j.pop.2017.02.001.
- Firmo, W. da C. A., Menezes, V. J. M., Passos, C. E. C., Dias, C. N., Alves, L. P. L., Dias, I. C. L., Neto, M. S., & Olea, R. S. G. (2012). Contexto histórico, uso popular e concepção científica sobre plantas medicinais. *Cadernos de Pesquisa*, *18*, 90–95.
- Ghisalberti, E. L. (1979). Propolis: a review. Bee World, 60, 59-84.
- Gladine, C., Rock, E., Morand, C., Bauchart, D., & Durand, D. (2007). Bioavailability and antioxidant capacity of plant extracts rich in polyphenols, given as a single acute dose, in sheep made highly susceptible to lipoperoxidation. *British Journal of Nutrition*, 98(4), 691–701.
- Gomes, R. B. A., Souza, E. S., Barraqui, N. S. G., Tosta, C. L., Nunes, A. P. F., Schuenck, R. P., Ruas, F. G., Ventura, J. A., Filgueiras, P. R., & Kuster, R. M. (2020). Residues from the Brazilian pepper tree (Schinus terebinthifolia Raddi) processing industry: Chemical profile and antimicrobial activity of extracts against hospital bacteria. *Industrial Crops and Products*, 143, 111430. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2019.05.079.
- Igrejas, G., Capelo, J. L., Gonçalves, A., & Poeta, P. (2017). Surveying antimicrobial resistance: Approaches, issues, and challenges to overcome. *Frontiers in Microbiology*, 8, 90. https://doi.org/10.3389/fmicb.2017.00090.

- Leite, C. W., Boroski, M., Boeing, J. S., Aguiar, A. C., França, P. B., Souza, N. E., & Visentainer, J. V. (2011). Chemical characterization of leaves of organically grown carrot (Dacus carota L.) in various stages of development for use as food. *Ciências e Tecnologia de Alimentos*, 31(3), 735–738. https://doi.org/10.1590/S0101-20612011000300028
- Linden, M., Brinckmann, C., Feuereisen, M. M., & Schieber, A. (2020). Effects of structural differences on the antibacterial activity of biflavonoids from fruits of the Brazilian peppertree (Schinus terebinthifolius Raddi). *Food Research International*, 133, 109134. https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109134.
- Liu, Y., Feng, Y., Cheng, D., Xue, J., Wakelin, S. A., Hu, H., & Li, Z. (2017). Gentamicin degradation and changes in fungal diversity and physicochemical properties during composting of gentamicin production residue. *Bioresource Technology*, 244, 905–912. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2017.08.057.
- McEwen, S. A., & Collignon, P. J. (2018). Antimicrobial resistance: a one health perspective. *Microbiology Spectrum*, 6(2), 2–6. https://doi.org/10.1093/trstmh/trx050.
- McKinnon, P. S., & Davis, S. L. (2004). Pharmacokinetic and pharmacodynamic issues in the treatment of bacterial infectious diseases. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 23(4), 271–288. https://doi.org/10.1007/s10096-004-1109-5.
- McManus, M. C. (1997). Mechanisms of bacterial resistance to antimicrobial agents. *American Journal of Health-System Pharmacy*, *54*(12), 1420–1433. https://doi.org/10.1128/microbiolspec.arba-0019-2017.
- Melo Júnior, E. J. M., Raposo, M. J., Lisboa Neto, J. A., Diniz, M. F. A., Marcelino Junior, C. A. C., & Sant'Ana, A. E. G. (2002). Medicinal plants in the healing of dry socket in rats: microbiological and microscopic analysis. *Phytomedicine*, *9*(2), 109–116. https://doi.org/10.1078/0944-7113-0008.
- Melo, M. C. S. C., Gadelha, D. N. B., Oliveira, T. K. B., & Brandt, C. T. (2014). Alcohol extract of Schinu sterebinthifolius raddi (anacardiaceae) as a local antimicrobial agent in severe autogenously fecal peritonitis in rats. *Acta Cirurgica Brasileira*, 29, 52–56. https://doi.org/10.1590/S0102-86502014001300010.
- Menezes, M. M., Oliveira, L. D., Koga-Ito, C. Y., Jorge, A. O. C., & Valera, M. C. (2010). Concentração fungicida mínima das soluções de clorexidina e hipoclorito de sódio sobr Candida Albicans. *Brazilian Dental Science*, *11*(2), 23–28. https://doi.org/10.14295/bds.2008.v11i2.457.
- Pereira, E. M., Gomes, R. T., Freire, N. R., Aguiar, E. G., Brandão, M. G. L., & Santos, V. R. (2011). In vitro antimicrobial activity of Brazilian medicinal plant extracts against pathogenic microorganisms of interest to dentistry. *Planta Medica-Natural Products and MedicinalPlant Research*, 77(4), 401–404. https://doi.org/10.1055/s-0030-1250354.
- Pontes, D. S., Araujo, R. S. A., Dantas, N., Scotti, L., Scotti, M. T., de Moura, R. O., & Mendonça Júnior, F. J. B. (2018). Genetic mechanisms of antibiotic resistance and the role of antibiotic adjuvants. *Current Topics in Medicinal Chemistry*, 18(1), 42–74. https://doi.org/10.2174/1568026618666180206095224.
- Prabha, V., Prakash, D. J., & Sudha, P. N. (2013). Analysis of bioactive compounds and antimicrobial activity of marine algae Kappaphycus alvarezii using three solvent extracts. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 4(1), 306–310.
- Rocha, P. S., Paula, V. M. B., Olinto, S. C. F., Santos, E. L., Souza, K. P., & Estevinho, L. M. (2020). Diversity, chemical constituents and biological activities of endophytic fungi isolated from Schinus terebinthifolius Raddi. *Microorganisms*, 8(6), 1–13. https://doi.org/10.3390/microorganisms8060859.
- Sassi, A. Ben, Elayeb, A., Karaman, I., Marzouk, B., & Mastouri, M. (2020). Phytochemical profile and antiproliferative, anti-tyrosinase, antioxidant, and antibacterial potential of Schinus terebinthifolius growing in Tunisia. *Journal of Herbs, Spices & Medicinal Plants*, 26(1), 61–76. https://doi.org/10.1080/10496475.2019.1677277.
- Silva, J. H. S., Simas, N. K., Alviano, C. S., Alviano, D. S., Ventura, J. A., De Lima, E. J., Seabra, S. H., & Kuster, R. M. (2018). Anti-Escherichia coli activity of extracts from Schinus terebinthifolius fruits and leaves. *Natural Product Research*, 32(11), 1365–1368. https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1344657.

Sovová, H. (2012). Steps of supercritical fluid extraction of natural products and their characteristic times. *The Journal of Supercritical Fluids*, 66(0), 73–79. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2011.11.004

- Tripathi, K. D. (2013). Farmacologia médica. Guanabara Koogan.
- Uliana, M. P., Fronza, M., Silva, A. G., Vargas, T. S., Andrade, T. U., & Scherer, R. (2016). Composition and biological activity of Brazilian rose pepper (Schinus terebinthifolius Raddi) leaves. *Industrial Crops and Products*, 83, 235–240. https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2015.11.077.
- Universidade de São Paulo (2012). Catálogo da Flora Campus USP Leste, 2012. São Paulo 30p
- Vieira, D. R. P., Amaral, F. M., Maciel, M. C. G., Nascimento, F. R. F., Libério, S. A., & Rodrigues, V. P. (2014). Plant species used in dental diseases: ethnopharmacology aspects and antimicrobial activity evaluation. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(3), 1441–1449. https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.07.021.
- York, T., van Vuuren, S. F., & de Wet, H. (2012). An antimicrobial evaluation of plants used for the treatment of respiratory infections in rural Maputaland, KwaZulu-Natal, South Africa. *Journal of Ethnopharmacology*, 144(1), 118–127. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2012.08.038
- Zizovic, I., Stamenić, M., Orlović, A., & Skala, D. (2007). Supercritical carbon dioxide extraction of essential oils from plants with secretory ducts: Mathematical modelling on the micro-scale. *The Journal of Supercritical Fluids*, 39(3), 338–346. https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.supflu.2006.03.009

Histórico do artigo:

Recebido: 22 de outubro de 2021 Aprovado:1 de dezembro de 2021 Disponível online: 25 de março de 2022 **Licenciamento:** Este artigo é publicado na modalidade Acesso Aberto sob a licença Creative Commons Atribuição 4.0 (CC-BY 4.0), a qual permite uso irrestrito, distribuição, reprodução em qualquer meio, desde que o autor e a fonte sejam devidamente creditados.