

## Análise toxicológica e microbiológica do extrato bruto seco do marmeleiro (*Croton sonderianus* Muell. Arg.)

Microbiological and toxicological analysis of the dry raw extract of quinter (*Croton sonderianus* Muell. Arg.)

Análisis microbiológico y toxicológico del extracto seco crudo de quinter (*Croton sonderianus* Muell. Arg.)

José Samuel da Lima<sup>1\*</sup>, Pedro Arthur Martins Farias<sup>2</sup>, Iran Alves da Silva<sup>2</sup>, Ialy Cássia da Silva Muniz<sup>2</sup>, Iasmin Ingrid da Silva Muniz<sup>2</sup>, Carolyny Henrique Pereira da Silva<sup>2</sup>, Taynara Thais Cavalcante da Silva<sup>2</sup>, Emanuel Mendonça de Lima<sup>2</sup>, Risonildo Pereira Cordeiro<sup>1</sup>, Cynthia Gisele de Oliveira Coimbra<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Analisar a toxicidade e a atividade antimicrobiana do extrato bruto seco do Marmeleiro (*Croton sonderianus*) frente a microrganismos causadores de doenças periodontais. **Métodos:** A partir da maceração em álcool absoluto, filtração e evaporação do Marmeleiro (*Croton sonderianus*) obteve-se o extrato bruto seco. Os testes toxicológicos foram realizados a partir da determinação da Fragilidade Osmótica Eritrocitária e Toxicidade frente à *Artemia salina* do extrato. Já os testes microbiológicos analisaram o poder inibitório diante das bactérias *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* ssp., *Streptococcus pyogenes* e *Escherichia coli*. **Resultados:** Os dados dos testes toxicológicos realizados a partir do extrato apresentaram moderada toxicidade. Ainda, o extrato apresentou ação inibitória nas concentrações (m/v) 50%, 25%, 12,5% e 6,25% sobre os micro-organismos estudados e sua Concentração mínima inibitória (CIM), que foi em 6,25% e apresentou a formação de halo indicando ação antibiótica do extrato analisando. Sendo também avaliada à concentração letal por meio dos testes de *Artemia salina* e toxicidade para os testes de Fragilidade Osmótica Eritrocitária os quais apresentou moderada toxicidade. **Conclusão:** O extrato bruto seco do Marmeleiro (*Croton sonderianus*) possui boa atividade antimicrobiana diante de microrganismos causadores de doenças periodontais e moderada toxicidade.

**Palavras-chave:** Croton, Toxicologia, Antibacterianos.

### ABSTRACT

**Objective:** To analyze the toxicity and antimicrobial activity of the dry crude extract of Quince (*Croton sonderianus*) against microorganisms that cause periodontal diseases. **Methods:** The dry crude extract was obtained from the maceration in absolute alcohol, filtration and evaporation of Quince (*Croton sonderianus*). The toxicological tests were carried out from the determination of the Erythrocyte Osmotic Fragility and Toxicity against the brine shrimp extract. The microbiological tests analyzed the inhibitory power against *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* ssp., *Streptococcus pyogenes* and *Escherichia coli* bacteria. **Results:** The data from toxicological tests carried out from the extract showed moderate toxicity. Still, the extract showed an inhibitory action at concentrations (m/v) 50%, 25%, 12.5% and 6.25% on the microorganisms studied and its Minimum Inhibitory Concentration (MIC), which was 6.25 % and showed the formation of halo indicating antibiotic action of the extract being analyzed. The lethal concentration was also evaluated by means of the

<sup>1</sup> Universidade Federal de Pernambuco, Recife – PE. \*E-mail: [jose.samuel@ufpe.br](mailto:jose.samuel@ufpe.br)

<sup>2</sup> Associação Caruaruense de Ensino Superior (ASCES-UNITA), Caruaru – PE.

saline brine test and toxicity for the Erythrocyte Osmotic Fragility tests, which showed moderate toxicity.

**Conclusion:** The dry raw extract of Quince (*Croton sonderianus*) has good antimicrobial activity against microorganisms that cause periodontal diseases and moderate toxicity.

**Key words:** Croton, Toxicology, Anti-bacterial agents.

---

## RESUMEN

**Objetivo:** Analizar la toxicidad y actividad antimicrobiana del extracto seco crudo de membrillo (*Croton sonderianus*) frente a microorganismos causantes de enfermedades periodontales. **Métodos:** El extracto crudo seco se obtuvo de la maceración en alcohol absoluto, filtración y evaporación de Membrillo (*Croton sonderianus*). Las pruebas toxicológicas se realizaron a partir de la determinación de la Fragilidad Osmótica Eritrocitaria y la Toxicidad frente al extracto de camarón de salmuera. Las pruebas microbiológicas analizaron el poder inhibitorio frente a las bacterias *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella ssp.*, *Streptococcus pyogenes* y *Escherichia coli*. **Resultados:** Los datos de las pruebas toxicológicas realizadas al extracto mostraron una toxicidad moderada. Aun así, el extracto mostró una acción inhibitoria a concentraciones (m / v) 50%, 25%, 12.5% y 6.25% sobre los microorganismos estudiados y su Concentración Mínima Inhibitoria (CIM), la cual fue 6.25% y mostró la formación de halo que indica la acción antibiótica del extracto analizado. La concentración letal también se evaluó mediante la prueba de salmuera salina y la toxicidad para las pruebas de Fragilidad Osmótica Eritrocitaria, que mostró una toxicidad moderada. **Conclusión:** El extracto seco crudo de Membrillo (*Croton sonderianus*) tiene buena actividad antimicrobiana frente a microorganismos causantes de enfermedades periodontales y moderada toxicidad.

**Palabras clave:** Croton, Toxicología, Antibacterianos.

---

## INTRODUÇÃO

Dados apontam que aproximadamente 80% da população mundial faz uso de plantas para alguma finalidade terapêutica (ZENI ALB, et al., 2017). A utilização de plantas medicinais ainda é uma prática recorrente, principalmente, devido à baixa acessibilidade financeira e/ou geográfica de algumas populações aos medicamentos alopáticos. Essas tendências levam ao uso crescente de remédios tradicionais por certas populações (CERQUEIRA TMJ, et al., 2020).

Sendo assim, de grande importância para terapêutica, os estudos sobre o uso destas espécies através do mecanismo de ação de seus metabólitos secundários, além de garantir critérios de segurança sobre a dosagem, mesmo que não tenham seus constituintes químicos totalmente esclarecidos. De maneira, que mantenha o conhecimento empírico dos usuários e a propagação do conhecimento acumulado durante os anos, aumentando as possibilidades de aplicação em diversas áreas da saúde (COSTA G e SILVA PS, 2014).

Por esses motivos, o uso de fitofármacos e fitoterápicos tem proporcionado um grande impulso na indústria farmacêutica e no âmbito terapêutico odontológico (SOUZA GFM, et al., 2016). Frente às limitações dos métodos mecânicos de higiene bucal adotam-se, agentes antimicrobianos que em forma de enxaguatórios bucais são amplamente utilizados no controle da placa dental, diminuindo o número de microorganismos patogênicos na cavidade oral (GOMES MS, et al., 2020).

As plantas medicinais constituem a maior fonte de compostos químicos com atividades antimicrobianas, antioxidantes e anti-inflamatórias (FARIAS PAM, et al., 2021; MAIA MCR, et al., 2021). Entre as espécies vegetais utilizadas para a saúde bucal, plantas nativas dos biomas do cerrado e caatinga apresentam finalidades terapêuticas para revigoramento da saúde oral. (BORBA AM e MACEDO M, 2006).

A Caatinga é o único bioma exclusivamente brasileiro, possuindo uma vasta flora e fauna. Neste seguimento, a vasta diversidade de plantas medicinais existentes e exclusivas desse bioma ainda necessitam de estudos que busquem conhecer amplamente seus potenciais terapêuticos, e posteriormente as possíveis aplicabilidades diante das diversas enfermidades (MAIA MCR, et al., 2021; TORRES MCM, et al., 2020).

As plantas são constituídas por vários componentes químicos, dentre eles se destacam os óleos essenciais que são frações voláteis naturais, sendo estes responsáveis por conferir aromas característicos em muitas espécies vegetais e que têm proporcionado um interesse notável para o uso medicinal por todo mundo em virtude de sua complexa composição e seus efeitos farmacológicos desencadeados, tornando-os potenciais fontes para o desenvolvimento de novos medicamentos. Diversas espécies nativas da caatinga possuem óleos essenciais, em destaque espécies pertencentes ao gênero *Croton* L., assim a busca de informações sobre mecanismos de ação e toxicidade de espécies desse gênero são relevantes para garantir o uso eficaz e seguro (SILVA MHM, 2016).

A espécie *Croton sonderianus* MUELL. ARG., conhecido pelo nome popular de marmeleiro preto, é encontrado na região nordeste do Brasil. Esta espécie possui óleos essenciais, cuja composição química é rica em monoterpenos e sesquiterpenos que são conhecidos por apresentarem atividades larvicidas, anti-inflamatória, antinociceptiva, entre outras. Recorrentemente essa espécie é associada com potencial antimicrobiano, principalmente à frente dos principais microrganismos patogênicos da cárie. O desenvolvimento de uma forma farmacêutica com uso do marmeleiro (*Croton wonderlands*) por si só, representa grande fonte de pesquisas para fins medicinais e no controle a doenças, especialmente do biofilme dental (GOMES MS, et al., 2020; TORRES MCM, et al., 2020).

Com base no exposto, este estudo teve como finalidade analisar a toxicidade e a atividade antimicrobiana do extrato bruto seco do Marmeleiro (*Croton sonderianus*) frente a microrganismos causadores de doenças periodontais.

## MÉTODOS

### Material Botânico

Foi realizada a coleta das folhas, sendo estas utilizadas para a produção do extrato. Foram pesadas frescas e lavadas com água corrente limpa e secas com papel toalha, colocadas por um período de 24h a sombra e em seguida retiradas na estufa botânica à 50°C para secagem até a perda de 95% da umidade. Por fim, triturada em moinho industrial e encaminhada para a maceração. A qual foi realizada com álcool etílico à 99,5% durante sete dias e após filtrada para obtenção do extrato bruto fluido. Este foi seco em evaporador rotativo à temperatura de 60°C tendo uma evaporação de 95% do álcool, o extrato foi colocado em um dessecador a vácuo, até a estabilização da massa, quando se obteve o extrato bruto seco do vegetal. Com o preparo do extrato bruto seco foram realizados os testes toxicológicos e microbiológicos.

### Avaliação da toxicidade

#### Teste da Fragilidade Osmótica Eritrocitária (FOE)

O teste foi realizado com base na metodologia descrita por Darcie JV e Lewis SM (1975). Para tanto, foram utilizados tubos com 5 ml de solução salina NaCl 0,9%. O tubo 0, foi adicionado 25 µl de sangue de carneiro e incubado por 30 minutos. Os tubos seguintes, de 1 a 6, receberam o extrato em quantidade suficiente para atingir as respectivas concentrações: 1000 µg/ml, 750 µg/ml, 500 µg/ml, 250 µg/ml, 100 µg/ml e 50 µg/ml. Em seguida, foram adicionados 25 µl de sangue de carneiro em cada tubo, sendo também incubados por 30 minutos. Após esse período, as amostras foram submetidas a centrifugação a força de 3300 x g durante 15 minutos.

Por fim, o sobrenadante foi lido no espectrofotômetro Bioplus com comprimento de onda 540nm. Os ensaios foram realizados em duplicata. Para obtenção do resultado foi-se calculado a média aritmética dos valores da duplicata de cada concentração para obter-se a média de absorbância, os valores obtidos no experimento apresentaram hemólise de 15,3% na maior concentração, de 1000 µg/ml. Os dados foram plotados no Microcal origin 4.1® e gerou-se gráfico com o percentual de hemólise do extrato em estudo.

### Toxicidade frente à *Artemia salina*

A metodologia de determinação da Concentração Letal utilizada foi descrita por Meyer BN, et al., (1982). Onde os cistos de *Artemia salina* Leach são incubados em solução de água do mar em recipiente, que seja

mantido sob iluminação e temperatura constante, durante um período de 48 horas. Após o período estabelecido, os cistos eclodem em formas larvais, conhecidas como metanáuplios, esses que são excelentes modelos testes para análises toxicológicas, visto sua maior sensibilidade.

Em sequência, 50 miligramas do extrato bruto seco de *Croton sonderianus* L. foi solubilizado em solução de água do mar, 5mL com água salinizada a pH = 8,0, com auxílio de Tween 80 a 5%. Destas soluções, preparou-se alíquotas de 500, 375, 250, 125, 50 e 25 µL que foram transferidas para tubos de ensaio que continham 5mL de solução salina, obtendo-se concentrações de 1000, 750, 500, 250, 100 e 50 µg/mL para cada amostra. No final, as soluções em contato com os metanauplios foram incubadas durante 24 horas, e em seguida os resultados foram tabelados utilizando o programa MicrocalOrigin 4.1.

## Testes microbiológicos

### Cepas utilizadas

Foram utilizadas as cepas padrão de bactérias *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella* ssp., *Streptococcus pyogenes* e *Escherichia coli*, pois de acordo com a literatura analisada anteriormente eram as cepas que apresentavam ação. As respectivas cepas foram obtidas mediante compra na empresa Labor & Labor Bioclin Comercial Ltda., todas com certificados de qualidade.

### Determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM)

A determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM) do extrato de *Croton sonderianus* L. foi feita a partir da técnica de poços, conforme metodologia determinada por Koneman EW, et al. (2008). Foram preparados inóculos dos respectivos patógenos em solução salina, a partir de semeio por esgotamento feito anteriormente. Para controlar a concentração bacteriana foi utilizada a escala 0,5 de Marc-Farland. E com o auxílio do swab, se deu o semeio com o inóculo de toda a extensão das placas de Petri contendo Ágar Mueller-Hinton.

Para cada placa semeada houve produção de poços com tamanho de 6 milímetros de diâmetro, onde, aconteceu a inclusão do extrato de 50µL nas seguintes concentrações: 50%, 25%, 12,50% e 6,25% a partir da amostra inicial de 1 grama. A metodologia descrita foi realizada em duplicata, com posterior incubação em estufa microbiológica a 37°C durante 24 horas, para então medir em milímetro dos halos formados. Por fim, a determinação da Concentração Inibitória Mínima (CIM), sendo esta entendida como a menor concentração do extrato capaz de inibir o crescimento bacteriano.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

No teste da Fragilidade Osmótica Eritrocitária (FOE), o qual se dá pela avaliação da concentração do extrato necessária para que ocorra a hemólise. Quando a hemácia é exposta a uma concentração diferente pode ocorrer uma ruptura celular. Na **Tabela 1** são apresentadas as diferentes concentrações de extrato nos quais foram medidas a absorvância, obtendo assim os percentuais de hemólise.

**Tabela 1** - Percentual de hemólise em diferentes concentrações de extrato de *Croton sonderianus*.

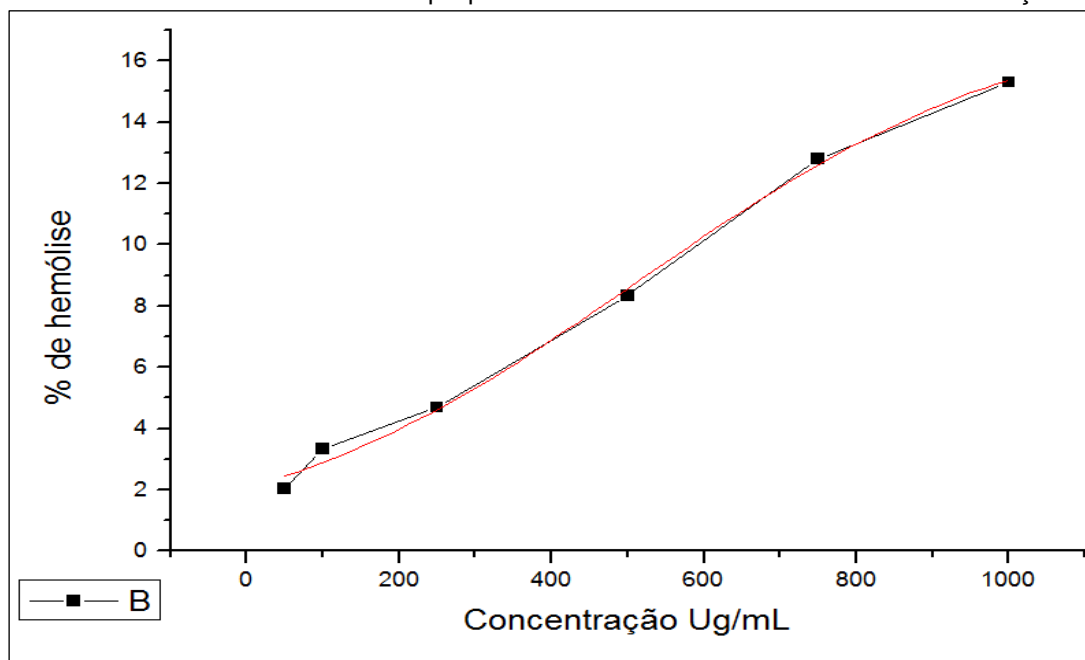
Concentrações	Absorbância 1	Absorbância 2	Absorbância média	Percentual de hemólise (%)
1000 µg/mL	0,210	0,195	0,202	15,30
750 µg/MI	0,178	0,160	0,169	12,80
500 µg/MI	0,109	0,110	0,110	8,33
250 µg/mL	0,059	0,064	0,062	4,69
100 µg/mL	0,042	0,046	0,044	3,33
50 µg/mL	0,024	0,029	0,027	2,04

Fonte: Lima JS, et al., 2021.

O **Gráfico 1** permite uma análise diretamente proporcional da hemólise em diferentes concentrações do extrato. A reta formada apresenta um pequeno desvio padrão e uma hemólise de 15,3% na maior

concentração, de 1000 µg/ml. Tendo como base os dados obtidos, conclui-se que no extrato do marmeleiro apresentou moderado percentual, de acordo com o padrão de de Darcie JV e Lewis SM (1975) de lise das hemácias que considera percentuais entre 10-25% como moderada hemólise diante dos parâmetros e condições testadas.

**Gráfico 1** - Percentual diretamente proporcional da hemólise em diferentes concentrações.

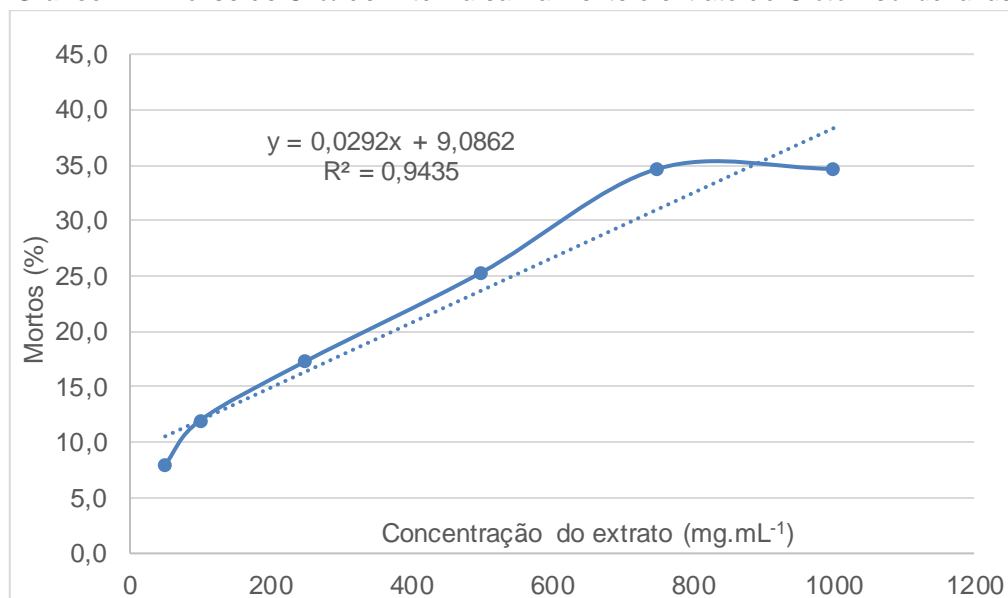


**Fonte:** Lima JS, et al., 2021.

Silva JAG, et al. (2016) em análise objetivou avaliar a capacidade tóxica do extrato metanólico da espécie *Croton heliotropiifolius* K., através do ensaio in vitro de fragilidade osmótica em eritrócitos, onde evidenciou baixa atividade hemolítica. A divergência entre resultados pode ser dada a partir da diferença entre a constituição fitoquímica entre ambas as espécies, da mesma maneira que o diferente método de extração entre nossos trabalhos, sendo importante obtenção deste conhecimento para elucidar a diferente toxicidade de diferentes espécies de um mesmo gênero.

O gráfico da **Figura 4** representa a relação entre a concentração de extrato bruto e o percentual de náuplios mortos no teste de toxicidade. Utilizando-se a linha de tendência e a equação da reta, permitiu o cálculo da concentração letal para 50% dos náuplios (CL<sub>50</sub>). Portanto, a CL<sub>50</sub> = 5,5 mg.mL<sup>-1</sup> (5500 ppm). De acordo com Meyer BN, et al. (1982) apenas são tóxicas substâncias que apresentam valores de DL<sub>50</sub> abaixo de 1000 ppm. Portanto, para à *Artemia salina*, o extrato bruto de marmeleiro não é tóxico. A ausência de toxicidade em baixas concentrações do extrato frente aos náuplios de *Artemia salina* fornecem dados para a utilização do referido extrato em futuras preparações para controle microbiano.

**Gráfico 2** - Análise de CL<sub>50</sub> de *Artemia salina* frente o extrato do *Croton sonderianus*.



Fonte: Lima JS, et al., 2021.

O teste com *Artemia salina* é capaz de avaliar preliminarmente se as amostras analisadas apresentam propriedades biológicas de interesse em função da sua toxicidade associada, podendo ser submetidas a bioensaios mais específicos posteriormente (HOMEM ICM, 2015).

Na ausência de testes de *Croton sonderianus* à frente *Artemia salina*, estudos analisaram a toxicidade da espécie *sonderianus* usando o extrato aquoso das folhas à frente de um outro bioindicador *Tetranychus bastosi* (ácaro), a toxicidade se comporta de maneira positiva na concentração de 15%, onde pode se verificar mortalidade de 40% de *T. bastosi*, a partir da concentração de 20% a mortalidade se estabilizou, atribuindo a responsabilidade da citotoxicidade a presença de cedrol, eucaliptol e o  $\alpha$ -pipeno componentes majoritários encontrados no referido extrato. (CAVALCANTI DFG, et al., 2020).

Comparando nosso resultado com testes de *Artemia* à frente de outras espécies do gênero *Croton*. Silva WA, et al. (2020) encontrou resultados mostraram que o extrato etanólico apresentou toxicidade moderada com CL<sub>50</sub> de 396,6  $\mu$ g/mL. O desacordo em nossos resultados pode ser advindo da diferença entre as espécies, entretanto a moderada toxicidade de *C. heliotropifolius* frente à *Artemia* é equivalente a toxicidade encontrada em nosso teste de fragilidade osmótica.

Em relação ao Potencial Inibitório (PI) o extrato apresentou ação contra todos os microrganismos em todas as concentrações testadas, sendo comparado com os resultados do controle positivo com. O extrato apresentou concentração inibitória mínima de 6,25% para as cepas de *S. aureus*, *Klebsiella* spp., *S. pyogenes* e *E. coli*, com a menor formação de halo. Podendo assim ser considerada com presença potencial de ação antibiótica do extrato analisando.

**Tabela 2** - Concentração Mínima Inibitória do extrato bruto seco do marmeleiro, em diferentes concentrações, frente às cepas de microrganismos.

Cepas Testadas	Diferentes Concentrações do Extrato e Formação de Halo Inibitório			
	50%	25%	12,5%	6,25%
<i>Escherichia coli</i>	14 mm	12 mm	11 mm	10 mm
<i>Klebsiella</i> ssp.	14 mm	13 mm	12 mm	10 mm
<i>Staphylococcus aureus</i>	16 mm	14 mm	12 mm	10 mm
<i>Streptococcus pyogenes</i>	15 mm	13 mm	12 mm	10 mm

Fonte: Lima JS, et al., 2021.

Silva VA, et al. (2011) analisou atividade antimicrobiana do extrato de marmeleira (*C. sonderianus*) sobre cepas bacterianas causadoras de cárie dentária pelo método de difusão em meio sólido de Bauer (1965). Para o estudo, todas as linhagens de *Streptococcus* tiveram o crescimento inibido pelo extrato sendo: *S. salivaris* e *S. sobrinus* foram sensíveis ao extrato até a diluição de 1:16, *S. mutans* e *S. sanguinis* até a diluição de 1:32 e *S. mitis* foi a linhagem mais sensível ao extrato com formação de halos de inibição até a diluição de 1:64. A capacidade antimicrobiana do extrato foi atribuída a fitoquímicos presentes, como: alcalóides, flavonoides, mono e diterpenos. Mcchesney JD, et al. (1991) associou o potencial antibiótico da espécie a dois diterpenos ácidos, (-) - ácido hardwicke e ao ácido 3,4-secotraquilobanóico.

Melo GFA (2011) realizou teste de difusão em disco para determinação da concentração inibitória mínima de uma outra espécie de *Croton*. O óleo da espécie *C. blanchetianus* também foi testado em espécies de *Staphylococcus aureus* (ATCC 6538) e *E. coli* (ATCC 25922), entretanto não foi demonstrado atividade antimicrobiana à frente destas cepas. Nascimento JC (2011) analisou a atividade antimicrobiana dos óleos essenciais das folhas e caule *C. greviodes* frente a *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) com concentração sendo a concentração inibitória mínima encontrada de 1000 µg/mL.

Para bactérias do gênero *Klebsiella*, Silva MHM (2016) testou pelo método de microdiluição o potencial antimicrobiano de óleos essenciais presentes na espécie *Croton adamantinus* e *Croton greviodes*. O trabalho apresentou concentração inibitória e bactericida mínima em concentrações maiores de 100 µl/mL. Em comparação, nosso estudo apresentou concentração inibitória para *Klebsiella* ssp. em diferentes concentrações abaixo de 100 µl/mL. Ambas as espécies também foram testadas à frente de *S. aureus* com concentrações de 1,56 µl/mL para *C. adamantinus* e 18,75 µl/mL para *C. greviodes*.

Arrais LG, et al. (2014) a partir dos extratos da raiz, caule e folhas do *Croton pulegioides* Baill em diferentes concentrações de droga vegetal, sendo respectivamente 20, 50 e 70g. Os extratos da raiz apresentaram formação de halo inibitório para *S. aureus* AM 103 (ATCC 6538) de 14mm para concentração de 100mg/mL e 11mm para concentração de 50mg/mL. O extrato do caule de *C. pulegioides* formam halos maiores para espécie de *S. aureus* AM 103 (ATCC 6538) sendo esses de 16 e 12mm, em adição o caule também inibiu o crescimento da espécie de *S. epidermidis* AM 235 com halos de inibição de 15mm para 100 mg/mL e 11 mL para 50 mg/mL. Os extratos da folha não apresentaram atividade antimicrobiana à frente de nenhuma espécie. Os testes também não obtiveram resultados positivos à frente de *E. coli* AM 1050 e *Klebsiella pneumoniae* AM 410.

Nosso estudo mostra-se em acordo com a literatura de Silva VA, et al. (2011) e Nascimento JC (2011) apresentando inibição para microrganismos da linhagem *Streptococcus* e *Staphylococcus*, entretanto a falta da inibição para *S. aureus* e *E. coli* no teste de Melo GFA (2011) mostra desacordo com nossos testes que apresentaram halos inibitórios acima de 10mm em todas as concentrações testadas para as respectivas bactérias.

## CONCLUSÃO

Após os testes realizados e a exposição dos resultados, conclui-se o extrato bruto seco do Marmeleiro (*Croton sonderianus*) possui boa atividade antimicrobiana, principalmente à frente de bactérias patogênicas da saúde oral, sendo nossos achados equivalente a resultados encontrados na literatura científica. Entretanto, ainda são necessárias aplicações de novas metodologias para uma maior elucidação da toxicidade da espécie, devido ao achado de diferentes resultados na literatura, de maneira que o avanço científico com a espécie *C. sonderianus* seja eficiente e seguro para manipulação do extrato em formas farmacêuticas para aplicação odontológica, assim como enxaguatórios bucais.

## REFERÊNCIAS

1. ARRAIS LG, et al. Atividade antimicrobiana dos extratos metanólicos da raiz, caule e folhas de *Croton pulegioides* Baill. (Zabelê). Revista brasileira de plantas medicinais, 2014; 16(2): 316–322.

2. BORBA AM, MACEDO M. Plantas medicinais usadas para a saúde bucal pela comunidade do bairro Santa Cruz, Chapada dos Guimarães, MT, Brasil. *Acta botanica Brasílica*, 2006; 20(4): 771–782.
3. CAVALCANTI DFG, et al. Aspectos e potencialidades biológicas do gênero *Croton* (Euphorbiaceae). *Brazilian Journal of Development*, 2020; 6(7): 45931–45946.
4. CERQUEIRA TMG, et al. The use of medicinal plants in Maceió, northeastern Brazil: An ethnobotanical survey. *Medicines* (Basel, Switzerland), 2020; 7(2): 7.
5. COSTA G, SILVA PS, Tratamento bioenergético: estudo etnofarmacológico de plantas medicinais da Pastoral da Saúde Alternativa de Cotriguaçu, MT. *Biodiversidade*, 2014; 13(1): 115-124
6. DACIE JV, LEWIS SM. *Practical hematology*. 5ª ed. Churchill Livingstone, London. 1975; 772p.
7. FARIAS PAM, et al. Propriedades terapêuticas de plantas do gênero *Syagrus*: uma revisão integrativa. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(8): 76999-77010.
8. GOMES MS, et al. Uso de plantas medicinais na odontologia: uma revisão integrativa. *Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança*, 2020; 18(2):118-26.
9. HOMEM ICM, Estudos fitoquímicos, ensaios de toxicidade, atividade larvicida, antimicrobiana e antioxidante das folhas e caules de *Mollinedia clavigera* Tull. (Monimiaceae). *Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas)*. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2015;109p.
10. KONEMAN EW, et al. *Diagnóstico microbiológico: texto e atlas colorido*. 6ª ed. Rio de Janeiro: Ed. Médica e Científica, 2008; 719p.
11. MAIA MCR, et al. Propriedades terapêuticas da espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-vermelha). *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2021; 13(4), e6791.
12. MARINHO B, ARAÚJO A. O uso dos enxaguatórios bucais sobre a gengivite e o biofilme dental. *International Journal of Dentistry*, 2007; 6(1): 8p.
13. MCCHESENEY JD, et al. Antimicrobial diterpenes of *Croton sonderianus*, 1. Hardwickic and 3,4-secotrachylobanoic acids. *Journal of natural products*, 1991, 54(6): 1625–1633.
14. MELO GFA, Estudo da composição química e da atividade antibacteriana in vitro e em alimento do óleo essencial de *Croton blanchetianus* Baill. *Dissertação (Mestrado em Ciência e Tecnologia de Alimentos)*. Universidade Federal da Paraíba, Paraíba, 2011; 96p.
15. MEYER BN, et al. A convenient general bioassay for active plant constituents. *Journal of Medical Plant Research*, 1982; 45(1): 31-34.
16. NASCIMENTO JG. Estudo Químico E Avaliação Biológica De *Piper klotzschianum* Kunth (Piperaceae) E *Croton grewoides* Baill (Euphorbiaceae), BA. *Dissertação (Doutorado em Química Orgânica)* – Universidade Federal da Bahia, Salvador, 2011; 197 p.
17. OLIVEIRA RLC. Etnobotânica e plantas medicinais: estratégias de conservação. *Revista Biologia Ciência Terra*, 2010; 10(1): 76-82.
18. SANTOS MO, et al. Medicinal Plants: versatility and concordance of use in the caatinga area, Northeastern Brazil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 2018; 9(3): 2767–2779.
19. SILVA JAG, et al. Investigação da atividade citotóxica de *Croton heliotropiifolius* Kunth (euphorbiaceae). *Anais I CONBRACIS Campina Grande: Realize Editora*, 2016.
20. SILVA MHM. Óleos essenciais de *Croton adamantinus* Müll Arg. e *C. grewoides* Baill. (Euphorbiaceae): composição química e atividades antibacteriana e antioxidante. *Dissertação (Mestrado em Ciências Biológicas)*. Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016; 64p.
21. SILVA VA, et al. Antimicrobial efficacy of the extract of *Croton sonderianus* Mull. on bacteria that cause dental caries. *Revista de Odontologia da UNESP*, 2011; 40(2): 69–72.
22. SILVA WA, et al. Perfil fitoquímico e avaliação toxicológica *Croton Heliotropiifolius* frente à *Artemia Salina* Leach. *Brazilian Journal of Health Review*, 2020; 3(4): 10580–1059.
23. SOUZA GFM, et al. Plantas medicinais x raizeiros: uso na odontologia. *Revista de Cirurgia e Traumatologia Bucocomaxilo-facial*, 2016; 16(3): 21–29.
24. TORRES MCM, et al. Composição química dos óleos essenciais de *Croton sonderianus* Müll. Arg. *Brazilian Journal of Development*, 2020; 6(10): 81493–81503.
25. TORRES MDA, et al. Composição química dos óleos essenciais de *Croton sonderianus* Muell. arg. (euphorbiaceae) / chemical composition of *Croton sonderianus* Muell essential oils. arg. (euphorbiaceae). *Brazilian Journal of Development*, 2020; 6(10): 81493–81503.
26. XAVIER MVA, et al. Toxicidade e repelência de extratos de plantas da caatinga sobre *Tetranychus bastosi* Tutler, Baker & Sales (Acari: Tetranychidae) em pinhão-mansão. *Revista Brasileira de Plantas Medicinais*, 2015; 17(4): 790-797.
27. ZENI ALB, et al. Utilização de plantas medicinais como remédio caseiro na Atenção Primária em Blumenau, Santa Catarina, Brasil. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2017; 22(8): 2703-2712.