

ATIVIDADE ANTIMICROBIANA DA ESPÉCIE *SCHINUS TEREBINTHIFOLIUS* RADDI (AROEIRA-VERMELHA): BREVE REVISÃO DA LITERATURA

Alane Torres de Araújo Lima¹, Lívia Mol Fraga Melo², Júlia Esteves de Moraes³,
Ríudo de Paiva Ferreira⁴, Maria Diana C. Sales⁵.

¹ Graduanda de medicina do 6º período, FACIG, alane_torres@hotmail.com

² Graduanda de medicina do 6º período, FACIG, liivia_1@hotmail.com

³ Graduanda de medicina do 4º período, FACIG, juliamoraes134@gmail.com

⁴ Doutorado em Biologia Celular e Estrutural, Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
riudoferreira@sempre.facig.edu.br

⁵ Doutorado em Biotecnologia (UFES), Faculdade de Ciências Gerenciais de Manhuaçu,
dsdianasales@sempre.facig.edu.br

Resumo- Nas últimas décadas, foram intensificadas as investigações sobre fitoterápicos que possam oferecer tratamento alternativo para o controle microbiano. Dentre as plantas mais estudadas, encontra-se a *Schinus terebinthifolius* Raddi (aroeira-vermelha). A partir da seleção de nove publicações, contemplando um total de 50 experimentos, este trabalho objetiva reconhecer a atividade antimicrobiana das diversas partes da Aroeira-vermelha, frente diferentes micro-organismos. Os experimentos utilizaram as seguintes partes da planta: frutos maduros (40%), casca (38%) e folhas (11%). Dentre as espécies microbianas utilizadas, houve maior prevalência de *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Enterobacter* sp., o que pode ser justificado pela grande importância clínica destas no contexto das infecções comunitárias e nosocomiais de difícil controle na atualidade. Com este trabalho, pode-se evidenciar que a atividade antimicrobiana da aroeira vermelha frente diferentes patógenos de interesse clínico está sedimentada na literatura, concluindo-se que esta espécie é um potencial candidato para futuras terapêuticas contra tais patógenos, e que portanto, mais estudos acerca deste tema são importantes, para que posteriormente esta possa vir a ser utilizada como uma opção viável de tratamento.

Palavras-chave: *Schinus terebinthifolius* Raddi; Aroeira-vermelha; Fitoterápicos; Atividade antimicrobiana.

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

1 INTRODUÇÃO

As plantas medicinais fazem parte da cultura popular, através da transmissão do conhecimento de suas propriedades pelas gerações ao longo do tempo (FREIRES, *et al.*, 2010). Algumas simbolizam fator de grande relevância para a conservação das condições de saúde da sociedade (SALES *et al.*, 2015; TOMAZZONI, *et al.*, 2006), sendo elas um componente de ampla importância econômica devido às suas ações terapêuticas já comprovadas como ação antifúngica e antibacteriana (BIASI-GARBIN, *et al.*, 2016; NOCCHI, *et al.*, 2016; COLE, *et al.*, 2014; PINHO, *et al.*, 2012; FREIRES, *et al.*, 2010; MUHS, *et al.*, 2017).

Nas últimas décadas, foram intensificadas as investigações sobre fitoterápicos que possam oferecer tratamento alternativo para o controle microbiano (SALES, 2013; PUPO *et al.*, 2007). O estudo desses agentes é importante no campo da saúde visto que se buscam, mundialmente, substâncias menos tóxicas e mais eficazes contra patógenos agressores do organismo humano, nos quais tem-se observado uma crescente resistência bacteriana aos antibióticos convencionais (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2007; OSTROSKY, *et al.*, 2008).

Embasando-se nesta temática, tem-se tornado relevante os estudos que contemplam novas substâncias como potenciais agentes antimicrobianos.

Dentre as plantas mais estudadas, encontra-se a *Schinus terebinthifolius* Raddi. Popularmente conhecida como aroeira-vermelha, é uma árvore de folhas perenes, originária da América do Sul, especialmente do Brasil, Paraguai e Argentina. (USP, 2002). As partes utilizadas que apresentam propriedades medicinais são: casca, folhas e frutos. É considerada pela medicina popular como adstringente, antidiarréica, anti-inflamatória, diurética e antipirética (BORNHAUSEN, 2002).

A Organização Mundial da Saúde publicou no início deste ano sua primeira lista de “agentes patogênicos prioritários” resistentes aos antibióticos – um catálogo de 12 famílias de bactérias que representam a maior ameaça para a saúde humana. A lista foi elaborada numa tentativa de orientar e promover a pesquisa e desenvolvimento (P&D) de novos antibióticos, como parte dos esforços para enfrentar a crescente resistência global aos medicamentos antimicrobianos, por estes micro-organismos (OPAS, 2017).

Assim, o presente trabalho objetiva reconhecer a atividade antimicrobiana das diversas partes da Aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius*), frente diferentes micro-organismos.

2 METODOLOGIA

O presente artigo é uma pesquisa qualitativa, quanto à abordagem, de natureza básica, sendo explicativa e/ou exploratória. Para sua confecção foram utilizados artigos e periódicos de revistas e jornais (eletrônicos ou não) com fator de impacto entre 0.1326 e 3.369, avaliados em Medicina II, Ciências Biológicas II e Farmácia pelo Qualis da Capes entre B4 e A2.

Utilizando-se das palavras-chave “aroeira”, “bacteria”, “fitoterapia” e “antimicrobial effect”, foram recuperados vinte e cinco artigos que tratavam da atividade antimicrobiana e antifúngica de algumas plantas medicinais, com enfoque na Aroeira-vermelha (*Schinus terebinthifolius* Raddi), e foram pesquisados nas plataformas de Periódicos da Capes, da PubMed e da LILACS. Desses, foram utilizados nove artigos com enfoque na atividade antimicrobiana da aroeira, comparando a eficácia das partes da planta utilizadas para a produção do extrato e sua ação contra diversos micro-organismos.

A partir da pesquisa dos referidos temas e o levantamento dos artigos que se enquadravam nos padrões aqui limitados, foi realizada a síntese de argumentos a fim de se atender os objetivos do trabalho e confirmar a justificativa para realizá-lo.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os artigos selecionados para esta revisão estão listados na tabela abaixo (Tabela 1).

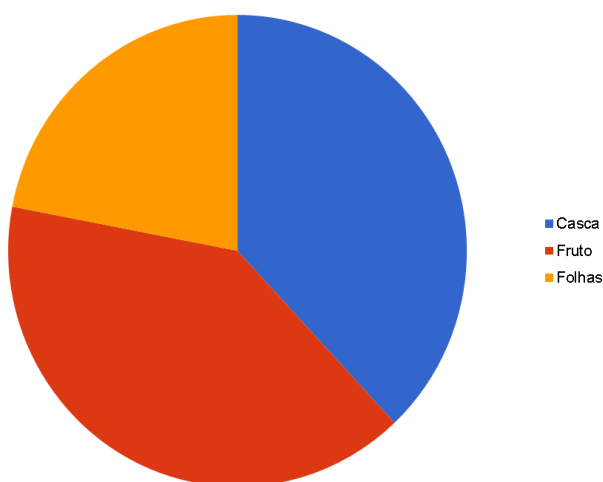
Tabela 1 – Publicações com fator de impacto entre 0.1326 e 3.369
Selecionadas para este estudo.

Periódico	Referência
Odontologia Clínico- científica.	FREIRES et al. 2010
Ciência Rural.	PINHO et al. 2012
<i>Journal Of Ethnopharmacology: An Interdisciplinary Journal Devoted to Indigenous Drugs.</i>	MOURA-COSTA et al. 20092012
Revista Sociedade Brasileira de Medicina Tropical.	ALVES et al. 2009
Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada.	DE SOUSA SOARES et al. 2007
<i>Journal of agricultural and food chemistry.</i>	EL-MASSRY et al 2009
<i>Pharmacognosy magazine</i>	NOCCHI et al. 2016
Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo.	BIASI-GARBIN et al. 2016
<i>Brazilian journal of microbiology.</i>	COLE et al. 2014

A partir da análise de nove publicações, contemplando um total de 50 experimentos, verificou-se que as partes da aroeira utilizadas para desenvolvimento dos trabalhos foram: casca, frutos maduros e folhas. Dentre os experimentos, 19 (38%) utilizaram cascas, 11 (22%) folhas e 20 (40%) frutos (Figura 1).

Vários mecanismos de ação têm sido descritos para a espécie *Schinus terebinthifolius* Raddi, onde a atividade anti-inflamatória é demonstrada por inibição competitiva específica da fosfolipase A2 por dois de seus componentes, o schinol e o ácido masticadienólico (FURONES, 1993; JAIN, *et al.*, 1995). Já os biflavonóides, que são dímeros precursores dos taninos, componentes do *Schinus terebinthifolius*, também apresentam ação anti-inflamatória (MARTINEZ, 1996), e diversas substâncias presentes no extrato do *Schinus terebinthifolius* apresentam atividade antimicrobiana, como a terebinthona, o ácido hidroximasticadienólico, o ácido terebinthifólico e o ácido ursólico. Os óleos essenciais estão concentrados principalmente nos frutos (BENDAOU, *et al.*, 2010) e apresentam atividade antimicrobiana sobretudo frente bactérias Gram positivas e fungos do gênero *Candida*, além de atividade anti-inflamatória inibindo a enzima fosfolipase A2 (PIRES *et al.*, 2004). O decocto da casca da aroeira tem sido utilizado para tratar cervicites e corrimento genital (SANTOS, 2002). A composição fenólica das cascas é diferente da composição fenólica das folhas, porém as duas são igualmente ricas em taninos e em óleo essencial o que possibilita a utilização de ambas as partes como potenciais agentes antimicrobianos. (JORGE *et al.*, 1996; SALES, 2013).

Figura 1- Partes da aroeira utilizadas nos experimentos descritos na literatura.



Dentre os 50 trabalhos, observa-se que a maioria (23) contemplou bactérias Gram positivas, 14 bactérias Gram negativas, 11 fungos e 2 vírus, totalizando 15 espécies bacterianas estudadas (figura 2).

As espécies bacterianas mais prevalentes nos estudos foram, em ordem decrescente, *Staphylococcus aureus* (5 publicações), *Escherichia coli* e *Enterobacter* sp. (4 publicações). Além disso, alguns estudos contemplaram o vírus da Herpes, tipos 1 e 2, e espécies fúngicas, com predominância do gênero *Candida* (Figura 3).

Figura 2- Tipos de patógenos utilizados nos experimentos descritos na literatura.

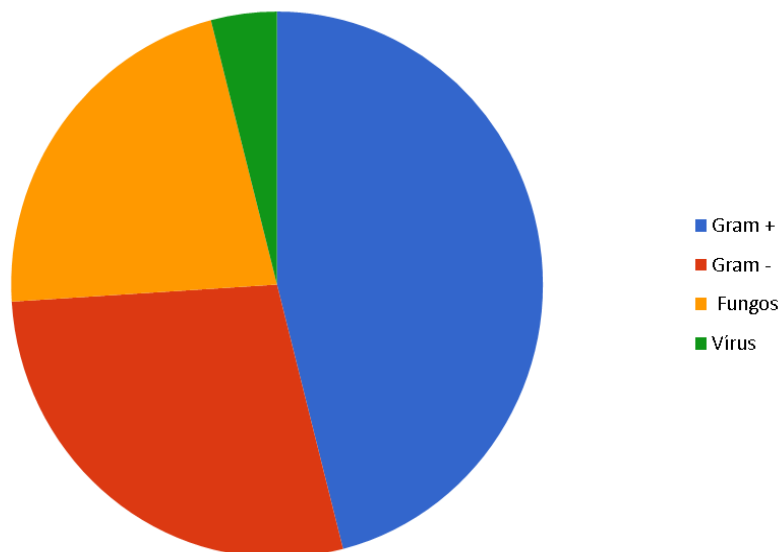
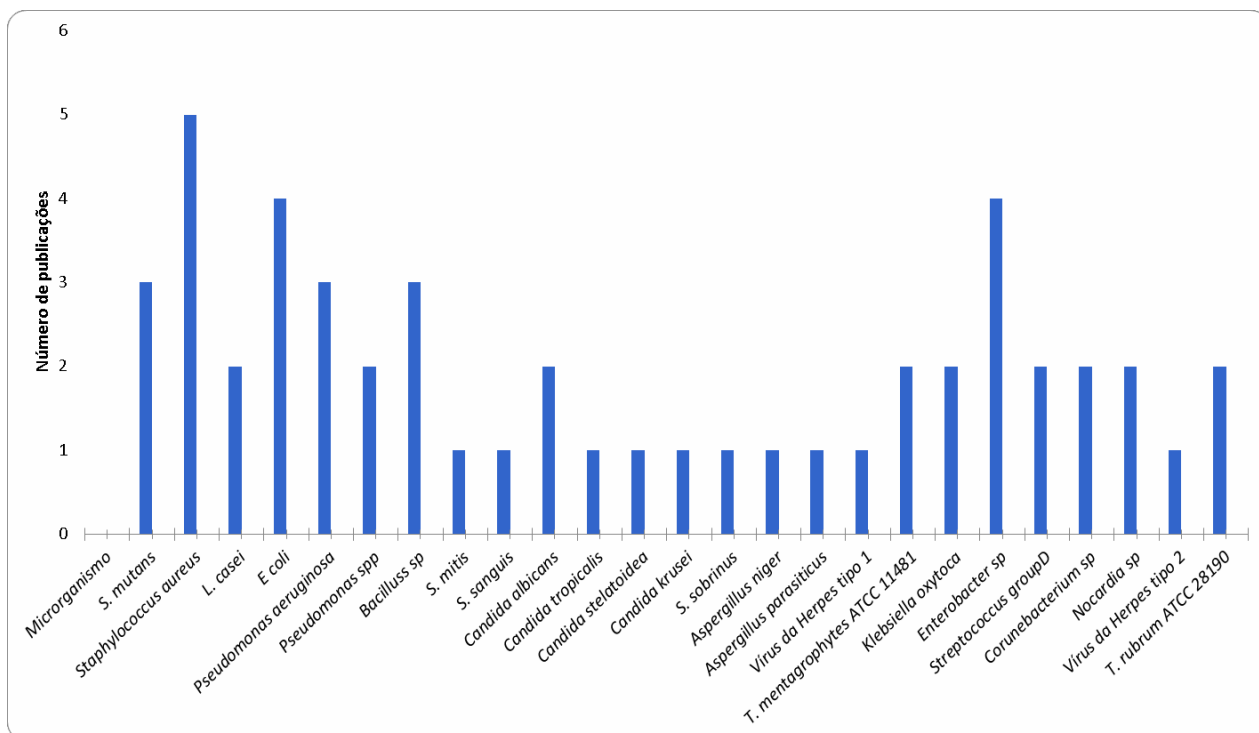


Figura 3- Frequência dos patógenos utilizados nos experimentos descritos na literatura.



A maior prevalência das seguintes espécies bacterianas *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Enterobacter* sp. nos trabalhos pode ser justificada pela grande importância clínica dessas no contexto das infecções comunitárias e nosocomiais de difícil controle na atualidade, o que reitera a importância do estudo da aroeira como opção de tratamento de tais afecções.

O *Staphylococcus aureus* é uma das espécies mais frequentes, e é a mais virulenta do seu gênero. É um patógeno oportunista capaz de produzir infecções em diversos tecidos do corpo humano e está associado a altas taxas de morbidade e mortalidade (FRANCOIS, 2007). Está envolvida na gênese de simples afecções como espinhas, furúnculos e impetigo até infecções mais graves como meningite, pericardite, bacteremia e síndrome do choque tóxico. Um dos pontos de maior preocupação médica em relação ao *Staphylococcus aureus* está na aquisição e transmissão de cepas resistentes principalmente no ambiente hospitalar (CALFEE, 2012), uma vez que o *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA) é, atualmente, o patógeno mais comumente identificado como agente de infecções nosocomiais em muitas partes do mundo (MENEGOTTO, 2007; LEITE, 2008; FERREIRA, 2009). Além disso, tem-se observado a emergência crescente de cepas de aureus com resistência intermediária a vancomicina (VISA) e cepas resistentes à vancomicina (VRSA), o que desafia a medicina moderna, já que os glicopeptídeos representam uma das últimas opções disponíveis para o tratamento de infecções graves causadas por MRSA (OLIVEIRA, et al., 2014).

A *Escherichia coli*, por sua vez, é uma bactéria gram-negativa pertencente à microbiota intestinal humana. Trata-se também de um micro-organismo oportunista capaz de causar infecções intestinais e extra- intestinais, onde destaca-se sua elevada prevalência em infecções do trato urinário, sendo, inclusive, o principal agente etiológico de septicemias comunitárias ou nosocomiais. (MACEDO, 2007; SANTOS, 2009). Adicionalmente, estudos têm mostrado a alta capacidade desta espécie em desenvolver e disseminar mecanismos de resistência aos antimicrobianos convencionais (BACCARO, 2002).

Outro patógeno frequentemente abordado nos estudos foram as enterobactérias, cuja importância, consiste no aumento cada vez mais frequente de espécies multirresistentes dentre os membros desta família, culminado no aparecimento de problemas de saúde pública, sobretudo, as infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de carbapenemase e/ou betalactamases, sendo importantes formas de resistência bacteriana aos antimicrobianos betalactâmicos (ALVES; BEHAR, 2013).

Sabe-se que infecções fúngicas invasivas são relevantes causas de morbidade e mortalidade em especial em pessoas imunocromprometidas (MIMICA, 2009). Entre as diversas espécies de fungos que dão origem a manifestações clínicas, o gênero *Candida* mostra-se como principal causador de infecções fúngicas em ambientes hospitalares, em especial em setores críticos, como as unidades de terapia intensiva, o que justifica a sua expressiva participação nos experimentos analisados. Além disso, diversas espécies de cândida, principalmente *Candida albicans* (85 a 90%), causam candidíase vulvovaginal, sendo esta de suma relevância por ser a segunda causa de vulvovaginite, acometendo 75% das mulheres em alguma fase da vida (FEUERSCHUETTE, 2010).

4 CONCLUSÃO

Diante da crescente emergência de cepas multirresistentes aos antimicrobianos usuais e o consequente aumento do número de infecções de difícil controle, torna-se explícita a importância de novas opções terapêuticas para estas comorbidades. O presente trabalho evidenciou que a atividade antimicrobiana da aroeira vermelha frente diferentes patógenos de interesse clínico está sedimentada na literatura. Assim, conclui-se que esta espécie é um potencial candidato para futuras terapêuticas contra tais patógenos, fazendo-se, portanto, relevante que mais estudos acerca deste tema sejam realizados, para que no futuro, esta possa ser utilizada como uma opção viável de tratamento.

5 REFERÊNCIAS

ALVES, A.P; BEHAR, P.R. Infecções hospitalares por enterobactérias produtoras de KPC em um hospital terciário do sul do Brasil. **Revista AMRIGS** V. 57, n. 3, p. 213-218, 2013.
ALVES, P. M. et al. Atividade antimicrobiana, antiaderente e antifúngica in vitro de plantas medicinais brasileiras sobre microrganismos do biofilme dental e cepas do gênero *Candida*. **Rev. Soc. Bra. Med.Trop.** P. 222-224, 2009.

BACCARO, M. R. et al. Resistência antimicrobiana de amostras de *Escherichia coli* isoladas de fezes de leitões com diarreia. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 2, p. 15-18, 2002.

BARBOSA-FILHO, J.M. et al. Natural products with antileprotic activity. *Rev. Bras. Farmacognosia*. V.17, p.141-148, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2007000100022. Acesso em 05 out. 2017.

BENDAOU, H. et al. Chemical Composition and Anticancer and Antioxidant Activities of *Schinus Molle* L. and *Schinus Terebinthifolius* Raddi Berries Essential Oils. *J. Food Sci.* V.75, n.6, p.466-472, 2010. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20722898>. Acesso em 05 out. 2017.

BIASI-GARBIN, R. P. et al. Antifungal potential of plant species from Brazilian Caatinga against dermatophytes. **Rev. Inst. Med. Trop.** V. 58, 2016.

BORNHAUSEN, R. L. As Ervas do Sítio. 12. ed. São Paulo: Ed. Bai, 2009.

CALFEE, D. P. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and vancomycin-resistant enterococci, and other Gram-positives in healthcare. **Curr. Opin. Infect. Dis.** V. 25, n. 4, p. 385-394, 2012.

COLE, E. R. et al. Chemical composition of essential oil from ripe fruit of *Schinus terebinthifolius* Raddi and evaluation of its activity against wild strains of hospital origin. **Brazilian journal of microbiology**, v. 45, n. 3, p. 821-828, 2014.

DE SOUSA SOARES, D. G. et al. Atividade Antibacteriana in vitro da Tintura de Aroeira (*Schinus terebinthifolius*) na Descontaminação de Escovas Dentais Contaminadas pelo *S. mutans*. **Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada**, v. 7, n. 3, 2007. dermonecrosis in skin infection models. **Sci Rep.** 2017. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28186134>. Acesso em: 06 out.2017.

EL-MASSRY, K. F. et al. Chemical compositions and antioxidant/antimicrobial activities of various samples prepared from *Schinus terebinthifolius* leaves cultivated in Egypt. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 57, n. 12, p. 5265-5270, 2009

FERREIRA, W.A., et al. Prevalência de *Staphylococcus aureus* metilina resistente (MRSA) em pacientes atendidos em ambulatório de dermatologia geral em Manaus-Amazonas. **Rev. Patol. Trop.** V. 38, n.2, p.83-92, 2009.

FEUERSCHUETTE, O. H. M. et al. Candidíase vaginal recorrente: manejo clínico. **Femina**, V.38, n.1, Jan. 2010.

FRANCOIS, P. et al. Evaluation of three molecular assays for rapid identification of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. **J. Clin. Microbiol.** V. 45, n. 6, p. 2011-2013, 2007.

FREIRES, I.A. et al. Atividades antibacteriana e antiaderente in vitro de tinturas de *Schinus terebinthifolius* (aroeira) e *Solidago microglossa* (arnica) frente a bactérias formadoras do biofilme dentário. **Odontologia Clínica-científica**. V. 9, p. 139-143, 2010.

FURONES, M.J.A. Anti-inflammatory activity of *Schinus terebinthifolius* (Copal) in Rats. **Rev. Cub. Farm.** V.27, p.139-44, 1993.

JAIN, M.K., et al. Specific competitive inhibitor of secreted phospholipase A2 from berries of *Schinus terebinthifolius*. **Phytochemistry**. V.39, p.537-47, 1995.

JORGE L.I.F; MARKMANN B.E.O. Exame químico e microscópico de *Schinus terebinthifolius* Raddi (Aroeira). **Ver. Ciênc. Farm.** V.17, p.139-45, 1996.

LEITE, G. B. Análise de portadores assintomáticos de *Staphylococcus aureus* no Hospital Universitário de Brasília. Dissertação (Programa de Pós-Graduação em Patologia Molecular) - Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, 2008.

MACÊDO, N. R. et al. Detecção de cepas patogênicas pela PCR multiplex e avaliação da sensibilidade a antimicrobianos de *Escherichia coli* isoladas de leitões diarreicos. **Arq. bras. med. vet. zootec**, v. 59, n. 5, p. 1117-1123, 2007.

MARTINEZ, M.J., et al. Screening of some Cuban medicinal plants for antimicrobial activity. **J Ethnopharmacol**. V.52, p.171-4, 1996.

MENEGOTTO, F.R; PICOLI, S.U. *Staphylococcus aureus* oxacilina resistente (MRSA): incidência de cepas adquiridas na comunidade (CA-MRSA) e importância da pesquisa e descolonização em hospital. **Rev. Bras. Anal. Clin**. V.39, n.2, p. 147-50, 2007.

MIMICA, L. M. J. et al. Diagnóstico de infecção por *Candida*: avaliação de testes de identificação de espécies e caracterização do perfil de suscetibilidade. **J. Bra. Pat. Med. Lab**. V. 45, n. 1, p. 17-23, 2009. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1676-24442009000100005&lng=en&nrm=iso. Acesso em: 05 out.2017.

MOURA-COSTA, G. F. et al. Antimicrobial activity of plants used as medicinals on an indigenous reserve in Rio das Cobras, Parana, Brazil. **Journal Of Ethnopharmacology: An Interdisciplinary Journal Devoted to Indigenous Drugs**. V.148, p.631-638, 2012. Disponível em: http://www.academia.edu/21309547/Antimicrobial_activity_of_plants_used_as_medicinals_on_an_indigenous_reserve_in_Rio_das_Cobras_Paran%C3%A1_Brazil. Acesso em: 20 set.2017.

MUHS, A. et al. Virulence inhibitors from Brazilian Peppertree block quorum sensing and abate dermonecrosis in skin infection models. **Scientific Reports**. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5301492/>. Acesso em: 05 out.2017.

NOCCHI, S. R. et al. In vitro cytotoxicity and anti-herpes simplex virus type 1 activity of hydroethanolic extract, fractions, and isolated compounds from stem bark of *Schinus terebinthifolius* Raddi. **Pharmacognosy magazine**. V. 12, n. 46, p. 160, 2016.

OLIVEIRA, C.F. et al. Emergência de *Staphylococcus aureus* resistentes aos antimicrobianos: um desafio contínuo The emergency of antimicrobial-resistant *Staphylococcus aureus*: a continuing challenge. **Rev. Ciênc. Méd. Biol.**, Salvador, v. 13, n. 2, p. 242-247, 2014.

OPAS/OMS- BRASIL. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente.2017.Disponível:www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5357/ Acesso: 02.jun.2017.

OSTROSKY, E.A. et al. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. **Rev. Bras. Farmacognosia**. V.18, n.2, p.301-307, 2008. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-695X2008000200026. Acesso em 05 out. 2017.

PINHO, L. de et al. Atividade antimicrobiana de extratos hidroalcoólicos das folhas de alecrim-pimenta, aroeira, barbatimão, erva baleeira e do farelo da casca de pequi. **Ciência Rural**. V. 42, n. 2, p.1-6, fev. 2012. Disponível em: <http://www.scielo.br/pdf/cr/2012nahead/a3312cr5470.pdf>. Acesso em: 20 set. 2017.

PIRES, O.C., et al. Análise preliminar da toxicidade aguda e dose letal mediana (DL50) comparativa entre os frutos de Pimenta-do-Reino do Brasil (*Schinus terebinthifolius* Raddi) e Pimenta-do-Reino (*Piper nigrum* L.). **Acta Farm Bonaer**. V. 23, p.176-182, 2004.

PUPO, M.T. *et al.* Biologia química: uma estratégia moderna para a pesquisa em produtos naturais. *Química Nova*. V.30, n.6, p. 1446-1455, 2007. Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422007000600014&script=sci_abstract. Acesso em 05 out. 2017.

SALES, M.D.C. **Avaliação e caracterização de insumos bioativos da aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) com potencial econômico para o desenvolvimento tecnológico de bioprodutos** [Tese de Doutorado]. Vitória (ES): Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES); 2013.

SALES, M.D.C.; SARTOR, E de B., GENTILLI, R.M.L. Etnobotânica e Etnofarmacologia: Medicina Tradicional e Bioprospecção de Fitoterápicos. *Salus J. Health Sci.* v. 1; n. 1; p. 17-26, 2015.

SANTOS L.C; AMORIM, M.M.R. Uso da Aroeira (*Schinus terebinthifolius* Raddi) para tratamento de infecções vaginais. **Femina**. V.30, p.339-42, 2002.

SANTOS, Ana Carolina de Mello et al. A virulência de *Escherichia coli* patogênica extra-intestinal (ExPEC) em relação à idade e ao sexo do hospedeiro. **Mundo saúde (Impr.)**, v. 33, n. 4, p. 392-400, 2009.

TOMAZZONI, M.I., BONATO, N., REJANE, R. CENTA, M. L. Fitoterapia popular: a busca instrumental enquanto prática terapêutica. Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=71415114>. Acesso em 05 out. 2017.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO. Biblioteca virtual do estudante brasileiro: aroeira. Disponível em: [http://www.scrip.org/\(S\(lz5mqp453edsnp55rrgjt55\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1286117](http://www.scrip.org/(S(lz5mqp453edsnp55rrgjt55))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1286117). Acesso em 05 out. 2017.