



## CAPÍTULO 3

# FITOTERAPIA NO SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE: O USO DE PLANTAS MEDICINAIS NO COMBATE A INFECÇÕES BACTERIANAS

<https://doi.org/10.22533/at.ed.334172510073>

**Pâmela Gomes Santos**

Universidade Federal do Maranhão-UFMA

<http://lattes.cnpq.br/7818949201806939>

**Vanessa da Silva Lima**

Universidade Federal do Maranhão-UFMA

<http://lattes.cnpq.br/0690064398684522>

**Gabriela Cristina Baccaro**

Universidade Estadual de Campinas-UNICAMP

<http://lattes.cnpq.br/5788131997066000>

**Isadora Mara Cunha Bezerra**

Centro Universitário Christus-UNICHRISTUS

<http://lattes.cnpq.br/3204829407736833>

**Lailda Brito Soares**

Universidade Federal do Maranhão-UFMA

<https://lattes.cnpq.br/0712430899233889>

**Marcela Bacchetti Vicentini**

Centro Universitário Católico de Vitoria-UCV

<http://lattes.cnpq.br/4128271647237774>

**Ayron Abraão César Xavier**

Universidade Potiguar-UNP

<http://lattes.cnpq.br/4197332473894095>

**Brunela Pimentel de Oliveira**

Centro Universitário Vértice-UNIVERTIX

<http://lattes.cnpq.br/6605241150012463>

**Celine Mano Andrade**

Universidade Federal do Norte do Tocantins-UFNT

<http://lattes.cnpq.br/3136555484813189>

**Isadora Nascimento**

Universidade do Oeste Paulista-UNOESTE

<http://lattes.cnpq.br/2781634934901175>

**Raquel Paes dos Santos**

Faculdade dos Guararapes-UNIFG

<https://lattes.cnpq.br/1918846566635532>

**Paloma Gomes Santos**

União Brasileira de Faculdades-UNIBF

<http://lattes.cnpq.br/8850807094785171>

**RESUMO:** As infecções bacterianas, especialmente as causadas pelos membros do grupo ESKAPE, representam uma das maiores ameaças à saúde pública mundial. Nos últimos anos, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem alertado sobre o crescimento da resistência microbiana, responsável por infecções hospitalares graves difíceis de tratar. Diante dessa problemática, existe um interesse crescente na bioprospecção de plantas medicinais como alternativa terapêutica. Assim sendo, este estudo teve como objetivo revisar as evidências científicas sobre o potencial antibacteriano das espécies *Stryphnodendron adstringens*, *Schinus terebinthifolius* e *Punica granatum*, presentes na Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), contra bactérias de relevância clínica. Para isso foram selecionados artigos publicados entre 2020 e 2025, nas bases de dados PubMed, Web of Science e Google Scholar. Nove artigos foram incluídos na pesquisa, evidenciando que os extratos vegetais de *S. adstringens*, *S. terebinthifolius* e *P. granatum* apresentam atividade contra bactérias gram-positivas e gram-negativas de interesse clínico. Os compostos identificados nas espécies como taninos, terpenos, ácidos fenólicos e flavonoides demonstram capacidade de agir em vários mecanismos de resistência e virulência desses microrganismos. Com isso, conclui-se que as espécies *S. adstringens*, *S. terebinthifolius* e *P. granatum*, presentes na RENISUS, são alternativas promissoras de inovação terapêutica no SUS no enfrentamento das infecções bacterianas multirresistentes, devido à sua ação antibacteriana contra os microrganismos de interesse clínico.

**PALAVRAS-CHAVES:** Fitoterapia, Plantas Medicinais, RENISUS, Infecções Bacterianas.

## PHYTOTHERAPY IN THE UNIFIED HEALTH SYSTEM: THE USE OF MEDICINAL PLANTS IN THE FIGHT AGAINST BACTERIAL INFECTIONS

**ABSTRACT:** Bacterial infections, especially those caused by members of the ESKAPE group, represent one of the greatest threats to global public health. In recent years, the World Health Organization (WHO) has warned about the growth of microbial resistance, responsible for serious hospital infections that are difficult to treat. Given this problem, there is a growing interest in the bioprospecting of medicinal plants as an alternative treatment. Therefore, this study aimed to review the scientific evidence on the antibacterial potential of the species *Stryphnodendron adstringens*, *Schinus terebinthifolius* and *Punica granatum*, present in the National List of Medicinal Plants of Interest to the SUS (RENISUS), against bacteria of clinical relevance. For this purpose, articles published between 2020 and 2025 were selected from the PubMed, Web of Science and Google Scholar databases. Nine articles were included in the research, showing that plant extracts of *S. adstringens*, *S. terebinthifolius* and *P. granatum* have activity against gram-positive and gram-negative bacteria of clinical interest. The compounds identified in the species, such as tannins, terpenes, phenolic acids and flavonoids, demonstrate the ability to act on several resistance and virulence mechanisms of these microorganisms. Thus, it is concluded that the species *S. adstringens*, *S. terebinthifolius* and *P. granatum*, present in RENISUS, are promising alternatives for therapeutic innovation in the SUS in the fight against multidrug-resistant bacterial infections, due to their antibacterial action against microorganisms of clinical interest.

**KEYWORDS:** Phytotherapy, Medicinal Plants, RENISUS, Bacterial Infections.

### INTRODUÇÃO

As infecções bacterianas representam uma das principais ameaças à saúde global, especialmente devido ao aumento da resistência microbiana aos fármacos utilizados na terapêutica e escassez de novos antibióticos introduzidos clinicamente. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), observou-se um aumento alarmante da taxa de resistência microbiana entre 2019 e 2022, com destaque para os membros do grupo ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Enterobacter spp*), que abriga bactérias frequentemente associadas à sepse hospitalar com elevados índices de virulência e resistência. Estimativas apontam que, até 2050, a resistência microbiana

será responsável por até 10 milhões de óbitos anuais, superando até mesmo o câncer como causa principal de mortes a nível global (GLASS, 2022; De Oliveira et al., 2020).

Diante dessa problemática, a prospecção de novas alternativas terapêuticas é primordial, e as espécies vegetais emergem como fontes promissoras de busca de novos compostos com propriedades antibacterianas, seja para o desenvolvimento de novos medicamentos ou como adjuvantes. As plantas medicinais são ricas em metabólitos secundários, compostos fenólicos, alcaloides, flavonoides, óleos essenciais e outros bioativos, que possuem ampla atividade biológica. Esses compostos podem agir diretamente sobre as bactérias, fatores de virulência ou em efeito sinérgico quando combinado com os antibióticos convencionais (Leal et al., 2024; Lulesa et al., 2025).

Nesse cenário, a fitoterapia ganha cada vez mais destaque. Importante mencionar que a fitoterapia difere da automedicação com plantas, pois usa produtos com controle de qualidade, biossegurança e concentração padronizada dos bioativos. Configura-se como uma abordagem terapêutica que resgata os saberes tradicionais sobre o uso de plantas medicinais e os articula em preparações farmacêuticas com finalidades profiláticas, paliativas e curativas (Lopes et al., 2025). Atualmente, no Brasil, a fitoterapia é uma Prática Integrativa e Complementar em Saúde (PICS), incorporada ao Sistema Único de Saúde (SUS) através da Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares (PNPIC), e fortalecida pela Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos (PNOMF). Essas políticas públicas promovem o acesso eficaz e seguro aos fitoterápicos, valorizando a integração do saber empírico e científico (Caiado et al., 2025).

O Ministério da Saúde publicou a Relação Nacional de Plantas Medicinais de Interesse ao SUS (RENISUS), que lista 71 espécies vegetais com potencial para geração de produtos de interesse terapêutico, com base em dados científicos e no saber tradicional. Dentre essas plantas, se pode destacar a *Stryphnodendron adstringens* (barbatimão), *Schinus terebinthifolius* (aroeira) e *Punica granatum* (romã). A inclusão dessas plantas na RENISUS visa fomentar a pesquisa, incentivar o uso de fitoterápicos no SUS e ampliar o acesso da população a terapias eficazes e seguras (Silva et al., 2022).

Dessa forma, o presente estudo teve como objetivo realizar uma revisão narrativa de literatura sobre as plantas medicinais incluídas na RENISUS com atividade contra bactérias de interesse clínico com ênfase nas espécies *Stryphnodendron adstringens*, *Schinus terebinthifolius* e *Punica granatum*.

## METODOLOGIA

Este trabalho consiste em um estudo exploratório e descritivo elaborado por meio de uma revisão narrativa de literatura. Os artigos selecionados para compor a pesquisa foram publicados entre período de 2020 e 2025. As buscas foram realizadas nas bases de dados Google Scholar, Web of Science e PubMed, utilizando as combinações de descritores livres e controlados detalhados na Tabela 1. A qualidade de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* foi avaliada por meio de um checklist adaptado da ferramenta ARRIVE guidelines (para estudos com animais) e da Joanna Briggs Institute Critical Appraisal Tool (para estudos laboratoriais). Os estudos foram classificados em alta, moderada ou baixa qualidade.

---

### Descritores controlados e livres (DeCS/MeSH)

---

"*Stryphnodendron adstringens*" OR "*Schinus terebinthifolius*" OR "*Punica granatum*"  
AND ("ESCAPE" OR "infections" OR "bacteria")  
AND ("antibacterial activity" OR "plant extract" OR "natural products")

---

**Tabela 1.** Descritores controlados e livres (DeCS/MeSH) utilizados para a busca bibliográfica.

## RESULTADOS E DISCUSSÃO

A partir do levantamento bibliográfico, selecionou-se nove artigos desenvolvidos de 2020 a 2025 que investigaram as espécies *Stryphnodendron adstringens*, *Schinus terebinthifolius* e *Punica granatum*, presentes no RENISUS, quanto ao seu potencial antimicrobiano frente as espécies bacterianas de interesse clínico, incluindo cepas multirresistentes (Tabela 1).

No que diz respeito a *S. adstringens*, a casca do caule foi a estrutura mais investigada nos ensaios de prospecção, e a ação antimicrobiana foi comprovada contra bactérias Gram-positivas, como *Staphylococcus aureus* (incluindo cepas resistentes a meticilina) e Gram-negativas, como *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Salmonella* spp. A grande maioria dos estudos utilizou o extrato hidroetanólico, no entanto, também se analisou frações do extrato bruto, como a de acetato de etila, que demonstrou melhor atividade, o que reforça a importância das pesquisas de prospecção de produtos naturais e caracterização fitoquímica dos extratos. (Trevisan et al., 2020; Fernandes et al., 2022; Trevison et al., 2022).

Nascimento et al., (2013) realizam uma prospecção química do extrato etanólico das cascas do caule de *S. adstringens*, e identificaram a presença de ácido gálico, catequina, galocatequina, epigalocatequina e galato de epigalocatequica. Na literatura a ação antimicrobiana desses compostos isolados é descrita, o que pode explicar os resultados observados nos estudos desta revisão. Kashi et al., (2025)

relataram que o galato de epigalocatetina age inserindo-se nos lipídios da membrana das bactérias, causando danos significativos a essa estrutura. Por sua vez, a catequina, agiria rompendo a membrana plasmática e o DNA bacteriano, além de estimular a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS) e inibir bombas de efluxo, conforme demonstrado por Wu; Brown (2022) e Mita *et al.*, (2025).

Em relação a *S. terebinthifolius*, extratos de diferentes partes da planta, incluindo as partes aéreas (inflorescências e folhas), demonstraram atividade antimicrobiana, com destaque para o uso dos óleos essenciais. O espectro de ação de *S. terebinthifolius* contra as espécies bacterianas foi mais restrito quando comparado com a atividade de *S. adstringens* e *P. granatum*, no entanto a inibição frente a cepas de *S. aureus* é bastante significativa, visto que essa bactéria é a mais frequente em infecções ocasionadas por biofilme (Jamal *et al.*, 2018).

Silva *et al.* (2017) conduziram uma análise fitoquímica do extrato metanólico de *S. terebinthifolius*, e detectaram a presença da luteolina, ácido caféico e monoterpenos e sesquiterpenos, compostos amplamente associados a atividade antimicrobiana e antioxidante. A luteolina causa ruptura da membrana citoplasmática e parede celular das bactérias. Segundo Qian *et al.*, (2020), em *S. aureus* e *Listeria monocytogenes*, a luteolina provocou perda da integridade da membrana, com deformações celulares visíveis por microscopia e aumento de células não viáveis. Enquanto o ácido caféico aumenta a permeabilidade da membrana celular, causando extravasamento do conteúdo citoplasmático, reduz a ATP e PH intracelular (Wang; Xie, 2010; Zang *et al.*, 2020).

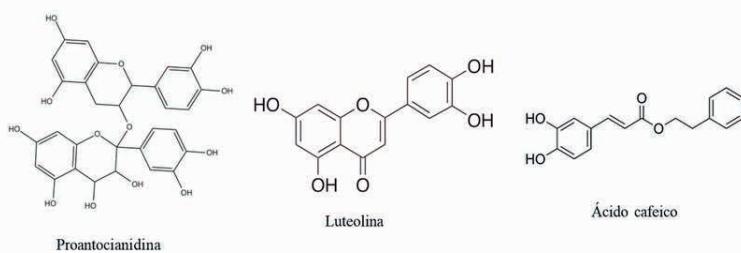
A espécie *P. granatum* se destaca pelo amplo espectro de ação antimicrobiana contra várias espécies bacterianas gram-positivas e gram-negativas, incluindo multirresistentes (Marcelino *et al.*, 2023; Kiran *et al.*, 2024). Os extratos da casca do fruto e das folhas demonstram ação contra *Klebsiella pneumoniae*, *Morganella morganii*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginea*, *MRSA*, *Enterococcus faecalis*, *Listeria monocytogenes*, *Enterobacter cloacae*, *Salmonella*, entérica, *Salmonella typhi*, *Salmonella typhimurium* (Cruz-Valenzuela *et al.*, 2022; Marcelino *et al.*, 2023). Essa atividade biológica é associada a presença de flavonoides como a quer cetina, taninos hidrolisáveis como a punicalagina e punicalina, além de compostos fenólicos como o ácido elágico, que agem na inibição de enzimas bacterianas, *quorum sensing* e biofilme (Kiran *et al.*, 2024).

Esses achados reforçam o potencial terapêutico das espécies analisadas no combate a infecções bacterianas multirresistentes, um dos maiores desafios da saúde pública atual. A correlação entre os compostos químicos identificados nos extratos das plantas e os mecanismos de ação antibacteriana descritos na literatura fortalece a hipótese de que extratos vegetais, ricos em metabólitos secundários como flavonoides, taninos e ácidos fenólicos, podem atuar por múltiplos alvos, incluindo

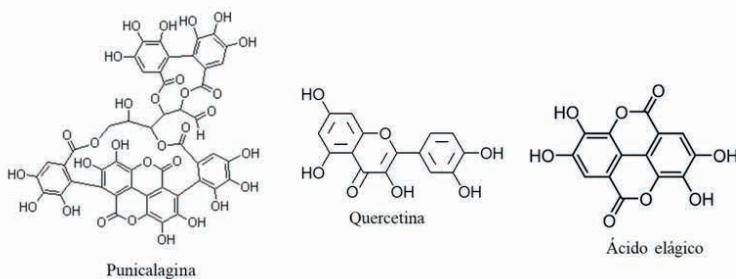
ruptura de membranas, inibição de enzimas essenciais e supressão de sistemas de virulência bacteriana, como o *quorum sensing* e a formação de biofilme. Diante disso, torna-se evidente a relevância da continuidade e investimento nos estudos de prospecção química e avaliação farmacológica das plantas do RENISUS, visando a valorização da biodiversidade nacional e a identificação de novas alternativas terapêuticas frente à crescente resistência bacteriana.



**Imagen 1:** Compostosquímicos presentes em *Stryphnodendron adstringens* com ação antimicrobiana



**Imagen 2:** Compostos químicos presentes em *Schinus terebinthifolius* com ação antimicrobiana



**Imagen 3:** Compostos químicos presentes em *Punica granatum* com ação antimicrobiana

Espécie vegetal	Família	Parte da planta	Extrato	Atividade biológica	Microrganismos	Referências
<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Fabaceae	Folhas Casca do Caule Caule	Hidroetanólico	Antioxidante Antibacteriana	<i>Escherichia coli</i> <i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Reis et al., 2024
<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Fabaceae	Casca do caule	Aquosa Fração de acetato de etila	Antibacteriana	MRSA	Trevison et al., 2020
<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Fabaceae	Casca do Caule	Hidroetanólico	Antibacteriana	<i>Listeria monocytogenes</i> , <i>Salmonella</i> spp <i>Staphylococcus aureus</i>	Trevisan et al., 2022.
<i>Stryphnodendron adstringens</i>	Fabaceae	Casca do Caule	Hidroetanólico	Antibacteriana	<i>Pseudomonas aerugionosa</i> <i>Serratia marcescens</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Fernandes et al., 2022
<i>Schinus terebinthifolius</i>	Anacardiaceae	Ramos terminais Inflorescências	Óleo essencial	Antibacteriana	<i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aerugionosa</i> <i>Staphylococcus aureus</i>	Silva et al., 2023
<i>Schinus terebinthifolius</i>	Anacardiaceae	Folhas	Acetato de etila	Antioxidante Antibacteriana	<i>Staphylococcus aureus</i>	Santos et al., 2024
<i>Punica granatum</i>	Lythraceae	Cascas do fruto	-	Antibacteriana	<i>Salmonella typhi</i> <i>Salmonella typhimurium</i> <i>Escherichia coli</i>	Kiran et al., 2024
<i>Punica granatum</i>	Lythraceae	Cascas do fruto	Aquoso	Antioxidante Antibacteriana	<i>Listeria monocytogenes</i> <i>Salmonella Typhimurium</i>	Cruz-Valenzuela et al., 2022

<i>Punica granatum</i>	Lythraceae	Folhas	-	Antioxidante Anti-inflamatória Antibacteriana	<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>Morganella morganii</i> <i>Proteus mirabilis</i> <i>Escherichia coli</i> <i>Pseudomonas aerugiona</i> MRSA <i>Enterococcus faecalis</i> <i>Listeria monocytogenes</i> <i>Enterobacter cloacae</i> <i>Salmonella entérica</i>	Marcelino <i>et al.</i> , 2023
------------------------	------------	--------	---	---	---	-----------------------------------

**MRSA:** *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

**Tabela 2.** Atividade biológica do extrato de plantas medicinais incluídas no RENISUS contra bactérias de interesse clínico

## CONCLUSÃO

A revisão demonstrou o potencial terapêutico das espécies de *Stryphnodendron adstringens*, *Schinus terebinthifolius* e *Punica granatum*, todas presentes na RENISUS, no enfrentamento das infecções bacterianas causadas por cepas multirresistentes. Os estudos analisados evidenciam que essas espécies são fontes ricas em metabólitos secundários com ação antibacteriana multifatorial. A análise fitoquímica dos extratos das plantas revelou a presença de flavonoides, taninos, terpenoides, ácidos fenólicos, entre outros compostos capazes de atuar tanto nos mecanismos de defesa (lise da parede celular) quanto nos fatores de virulência das bactérias (inibição do biofilme e *quorum sensing*). Esses dados reforçam a importância estratégica da conservação da biodiversidade brasileira, assim como da continuidade e do investimento em estudos fitoquímicos, farmacológicos e clínicos, especialmente das plantas medicinais reconhecidas pelo SUS como ferramenta de inovação terapêutica. Essas medidas são essenciais para a ampliação do arsenal terapêutico disponível, sobretudo frente alarmante cenário de crescimento da resistência bacteriana.

## REFERÊNCIAS

- Caiado, L. E. C, et al. As plantas medicinais nos cuidados em saúde: uma breve história. **Brazilian Journal of Health Review.** v.8, n.3, p.1-14, 2025
- De Oliveira, D. M. P, et al. Antimicrobial resistance in ESKAPE pathogens. **Clinical Microbiology Reviews.** n.33, n.3, p.1-12, 2020.
- Fernandes, D. G. S, et al. Cytotoxicity and Antimicrobial Properties of Photosynthesized Silver Chloride Nanoparticles Using Plant Extract from *Stryphnodendron adstringens* (Martius) Coville. **Journal of Cluster Science.** v.33, p. 687-695, 2022.
- Jamal, M. et al. Bacterial biofilm and associated infections. **Journal of the chinise medical associations.** v.81, n.1, p.1-18, 2018.
- Kashi, M. et al. Natural compounds: new therapeutic approach for inhibition of *Streptococcus mutans* and dental caries. **Frontiers in Phamacology.** v.2 p. 1-20, 2025.
- Kiran, S. et al. Punicalagin, a pomegranate polyphenol sensitizes the activity of antibiotics against three MDR pathogens of the Enterobacteriaceae. **BMC Complementary Medicine and Therapies.** v.24, n.93, p. 1-22, 2024.
- Leal, D. C, et al. Uso de plantas medicinais no tratamento dislipidemias: um enfoque etnofarmacológico na atenção primária à saúde. **Eletronic Journal Collection Health.** v.24, n.8, p. 1-17, 2024.

Lopes, N. M. S, et al. Fitoterapia na odontologia: aplicações, benefícios e cuidados no uso de plantas medicinais no cuidado bucal. **Plantas medicinais: sabedoria tradicional e ciência moderna.** v.2, n.2, p.43-56, 2025.

Lulesa, F, et al. Ethnobotanical investigation of medical plants utilized by indigenous communities in the Fofa e Toaba sub-districts of the Yem Zone, Central Ethiopian Region. **Journal of Ethnobiology and Ethomedicine.** v.21, n.1, p.1-50, 2025.

Marcelino, S. et al. Valorization of *Punica granatum* L. Leaves Extracts as a Source of Bioactive Molecules. **Pharmaceuticals.** v.16, n. 3, p. 332-242, 2023.

Mita, S. R. et al. Catechins as Antimicrobial Agents and Their Contribution to Cosmetics. **Cosmetics.** v. 12, n.11, p.1-12, 2025.

Nascimento, A. M, et al. *Stryphnodendron adstringens* (Mart.) Coville (Fabaceae) proanthocyanidins quantitation by RP-HPLC. **Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences.** v.49, n.3, p.1-10, 2013

Organização Mundial da Saúde. Global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) Report 2022. P.1-82, 2022.

Quian, W. et al. Antimicrobial mechanism of luteolin against *Staphylococcus aureus* and *Listeria monocytogenes* and its antibiofilm properties. **Microbial Pathogenesis.** v.142, p. 1-17, 2020.

Reis, T. C, et al. Atividade biológica em extratos hidroetanólico da casca, caule e folhas de *Stryphnodendron adstringens* (Mart) Coville. **Brazilian Journal of Biology.** n.8, p.1-9, 2024.

Santos, T. T, et al. Influência da sazonalidade no teor de fenóis e nas atividades antioxidante e antimicrobiana do extrato das folhas de *Schinus terebinthifolius* (Aroeira-vermelha) influence of seasonality on phenol content and antioxidant and antimicrobial activities of the extract from the leaves of *Schinus terebinthifolius* (Aroeira-vermelha). **Scientia Plena.** v.20, n.10, p.1-11, 2024.

Silva, A. C, et al. Plantas com ação no sistema nervoso central que constam na relação nacional de plantas medicinais de interesse no sus (RENISUS). **Arquivos de Ciências da Saúde da UNIPAR.** v.26, n. 3, p.1-14, 2022.

Silva, M. M. C, et al. Antibiotic-Potentiating Activity of the *Schinus terebinthifolius* Raddi Essential Oil against MDR Bacterial Strains. **Antibiotics.** v.12, n.8, p. 1-12. 2023.

SILVA, M. M. et al. *Schinus terebinthifolius*: phenolic constituents and in vitro antioxidant, antiproliferative and in vivo anti-inflammatory activities. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v.27, p.445–452, 2017.

Trevisan, D. A. C et al. Antibacterial activity of Barbatimão (*Stryphnodendron adstringens*) against *Staphylococcus aureus*: *in vitro* and *in silico* studies. **Letters in Applied Microbiology**. v.71, n.3, p. 259-271, 2020.

Trevisan, D. A. C, et al. Synergistic activity of *Stryphnodendron adstringens* and potassium sorbate against foodborne bacteria. **Archives of Microbiology**. v.204, n. 292, p.1-10, 2022.

Wang, Q.; Xie, M. Antibacterial activity and mechanism of luteolin on *Staphylococcus aureus*. **NHI**. v.50, n.9, p.1180-1184, 2010

Wu, M.; Brown, A. C. Applications of Catechins in the Treatment of Bacterial Infections. **Pathogens**. v.10, n.5, p.1-17, 2021.

Zang, F. et al. Synergistic Effect of Chlorogenic Acid and Caffeic Acid with Fosfomycin on Growth Inhibition of a Resistant *Listeria monocytogenes* Strain. **ACS Omega**. v.5, n.13, p. 7537-7544, 2020.