

**FACULDADE ENFERMAGEM NOVA ESPERANÇA DE MOSSORÓ
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA**

MATEUS DA SILVA OLIVEIRA

**EFEITO ANTIMICROBIANO DA *Anadenanthera colubrina* (VELL.) BRENNAN
VAR. *cebil* (GRISEB.) ALTSCHUL (ANGICO): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

MOSSORÓ/RN

2021

MATEUS DA SILVA OLIVEIRA

**EFEITO ANTIMICROBIANO DA *Anadenanthera colubrina* (VELL.) BRENAN
VAR. *cebil* (GRISEB.) ALTSCHUL (ANGICO): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada à Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró –
FACENE/RN - como requisito obrigatório para
obtenção do título de bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rosueti Diógenes de
Oliveira Filho.

MOSSORÓ/RN

2021

Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró/RN – FACENE/RN.
Catalogação da Publicação na Fonte. FACENE/RN – Biblioteca Sant'Ana.

O48e Oliveira, Mateus da Silva.
Efeito antimicrobiano da Anadenanthera Colubrina (Vell.)
Brenan Var. Cebil (Griseb.) Altschul (Angico): uma revisão
sistemática / Mateus da Silva Oliveira. – Mossoró, 2021.
30 f.

Orientador: Prof. Dr. Rosueti Diógenes de Oliveira Filho.
Monografia (Graduação em Farmácia) – Faculdade de
Enfermagem Nova Esperança de Mossoró.

1. Anadenanthera Colubrina. 2. Antimicrobiano. 3.
Fitoterápico. I. Oliveira Filho, Rosueti Diógenes de. II. Título.

CDU 633.88

MATEUS DA SILVA OLIVEIRA

**EFEITO ANTIMICROBIANO DA *Anadenanthera colubrina* (VELL.) BRENAN
VAR. *cebil* (GRISEB.) ALTSCHUL (ANGICO): UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Monografia apresentada à Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró – FACENE/RN - como requisito obrigatório para obtenção do título de bacharel em Farmácia.

ORIENTADOR: Prof. Dr. Rosueti Diógenes de Oliveira Filho.

Aprovado em ____/____/____.

Banca examinadora

Prof. Dr. Rosueti Diógenes de Oliveira Filho
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró (Orientador)

Profa. Dra. Luanne Eugênia Nunes
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

Prof. Me. Geovan Figueirêdo de Sá-Filho
Faculdade de Enfermagem Nova Esperança de Mossoró

AGRADECIMENTOS

Primeiramente à Deus, força, motriz do universo, por permitir minha existência e me manter sempre no caminho do bem, muitas vezes com algumas pedras em meio a ele, porém sempre me dando a capacidade de transpô-las.

À minha família, meu irmão Jakciliano, minha mãe Magda, por me incentivarem e ajudarem sempre nas dificuldades que enfrentei no curso e na minha vida.

À Minha companheira Érica, por estar ao meu lado nos momentos bons e difíceis.

Aos meus amigos, que sempre estiveram comigo para me apoiar e me alegrar nas horas mais difíceis.

Em especial ao meu professor e orientador Rosueti Diógenes, que foi extremamente importante durante execução da minha monografia, sem ele eu não estaria aqui.

Aos professores da minha banca, Luanne e Geovan pelos ensinamentos e pela disposição de estarem aqui presentes.

Por fim, a todos os meus professores, pois se hoje cheguei até aqui não é meramente por conta do acaso, nem tampouco por mérito próprio e sim por conta deles.

RESUMO

Os antibióticos são uma das classes de medicamentos mais prescritas em todo o mundo. Sua descoberta revolucionou a saúde global, pois foi a partir de seu surgimento que se tornou possível o tratamento de diversas infecções microbianas. No entanto, seu uso indiscriminado tem propiciado o surgimento de diversos microrganismos resistentes. Este fato tem tornado necessário o desenvolvimento de novas substâncias que sejam eficientes, com baixo custo e baixa toxicidade. Diante desse contexto, diversas pesquisas envolvendo plantas com possível potencial antimicrobiano têm sido desenvolvidas. Dentre tantas espécies, o presente trabalho teve como objetivo realizar uma revisão sistemática sobre o efeito antimicrobiano da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan Var. *cebil* (Griseb.) Altschul (Angico). A pesquisa foi realizada entre os meses de outubro e novembro de 2021 nas bases de dados MEDLINE, ScienceDirect e SciELO, utilizando como descritores os termos: '*Anadenanthera colubrina*', 'Fitoterápico antimicrobiano' e 'Atividade antimicrobiana', em português e inglês, com o operador lógico "AND" de modo a combinar os termos. Como resultados, inicialmente foram encontrados 76 artigos, seguida de filtração e seleção de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, totalizando-se 4 artigos. Nos estudos selecionados, foram avaliados os efeitos de extratos obtidos utilizando diferentes partes da planta (goma e casca), testados contra diferentes espécies de fungos e bactérias. O derivado puro da goma não apresentou eficácia contra os microrganismos testados, porém na sua forma quaternizada mostrou-se eficaz tanto contra fungos como *Microsporum canis* e *Fonsecaea pedrosoi*, quanto contra bactérias do gênero *Staphylococcus* com valores de CIM variando entre 15,62 e 500 µg/ml. Enquanto os derivados de sua casca mostraram um potencial antimicrobiano tanto quando utilizados isoladamente, como também em associação ao antibiótico cefalexina, potencializando o seu efeito. Dessa forma, concluiu-se que a *A. colubrina* apresenta um potencial relevante como antimicrobiano, sendo uma alternativa para desenvolvimento de novos fármacos com tal finalidade. Contudo, são necessários mais estudos para avaliação em ensaios pré-clínicos e clínicos, bem como quanto à sua toxicidade.

Palavras-chaves: Angico. *Anadenanthera colubrina*. Fitoterápico. Antimicrobiano. *Staphylococcus*.

ABSTRACT

Antibiotics are one of the most prescribed classes of medications in the world. Its discovery revolutionized global health, as it was from its emergence that the treatment of various microbial infections became possible. However, its indiscriminate use has led to the emergence of several resistant microorganisms. This fact has made it necessary to develop new substances that are efficient, with low cost and low toxicity. In this context, several researches involving plants with possible antimicrobial potential have been developed. Among so many species, the present work aimed to carry out a systematic review of the antimicrobial effect of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan Var. *cebil* (Griseb.) Altschul (Angico). The search was carried out between the months of October and November 2021 in the MEDLINE, ScienceDirect and SciELO databases, using as descriptors the terms: '*Anadenanthera colunbrina*', 'Antimicrobial herbal medicine' and 'Antimicrobial activity', in Portuguese and English, with the logical operator "AND" in order to combine the terms. As a result, 76 articles were initially found, followed by filtration and selection according to the inclusion and exclusion criteria, totaling 4 articles. In the selected studies, the effects of extracts obtained using different parts of the plant (gum and bark), tested against different species of fungi and bacteria were evaluated. The pure gum derivative was not effective against the microorganisms tested, but in its quaternized form it was effective both against fungi such as *Microsporium canis* and *Fonsecaea pedrosoi*, and against bacteria of the *Staphylococcus* genus with MIC values ranging between 15.62 and 500 µg /ml. While its bark derivatives showed an antimicrobial potential both when used alone, as well as in association with the antibiotic cephalexin, enhancing its effect. Thus, it was concluded that *A. colubrina* has a relevant potential as an antimicrobial, being an alternative for the development of new drugs for this purpose. However, further studies are needed for evaluation in pre-clinical and clinical trials, as well as their toxicity.

Keywords: Angico. *Anadenanthera colubrina*. Herbal medicine. Antimicrobial. *Staphylococcus*.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos artigos.23

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Origem de antibióticos.....	13
Tabela 2 - Características dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre os estudos do efeito antimicrobiano da <i>Anadenanthera colubrina</i>	24

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ATCC	American Type Culture Collection
CBM	Concentração Bactericida Mínima
CIM	Concentração Inibitória Mínima
CFM	Concentração Fungicida Mínima
MRSA	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	10
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
2.1 ANTIMICROBIANOS.....	12
2.1.1 Resistência microbiana.....	13
2.2 ANTIFÚNGICOS	15
2.3 FITOTERÁPICOS	16
2.3.1 Fitoterápicos antimicrobianos.....	17
2.4 <i>Anadenanthera colubrina</i> (VELL.) BRENNAN VAR. <i>cebil</i> (GRISEB.) ALTSCHUL	18
2.4.1 Nomenclatura.....	18
2.4.2 Ocorrência.....	18
2.4.3 Características	19
2.4.4 Potencial terapêutico.....	19
3. METODOLOGIA	22
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	23
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	28
REFERÊNCIAS.....	29

1. INTRODUÇÃO

O termo antibiótico tem origem etimológica da palavra antibiose, que significa ação de um organismo que lesa ou mata outro, através de condições desfavoráveis à vida de outros organismos, tendo como objetivo a garantia de sua sobrevivência. A utilização de antibióticos teve início na década de 1940 como um marco histórico, pois representa um dos maiores avanços terapêuticos de todos os tempos (ROSA, 2011).

Os antibióticos têm origem sintética, semissintética ou natural, possuem capacidade de inibir a proliferação, ou seja, suprimir o crescimento e também de destruir patógenos. Sua utilização na prática clínica é um avanço da ciência, pois a partir daí tornou-se possível o tratamento de doenças infecciosas. Todavia, a utilização incorreta ou inadequada dessas substâncias tornou-se uma das maiores preocupações no tocante à saúde mundial (VIEIRA; VIEIRA, 2017).

Desde o princípio da utilização de antibióticos na prática terapêutica há uma relação de equilíbrio entre homem e bactéria, no entanto, no decorrer do tempo o que era equilibrado tem se transformado em desequilíbrio. O uso indiscriminado, sem orientação, ou até mesmo com orientação, porém de maneira inadequada, têm facilitado o surgimento de mecanismos de resistência bacteriana. O termo resistência faz referência à capacidade adquirida por alguns microrganismos de crescer ou se multiplicar, mesmo na presença de substâncias que antes apresentavam resposta contra esses patógenos. Nesse contexto, tornou-se indispensável a busca contínua e ininterrupta de novas moléculas com o objetivo de equiparar-se ao rápido desenvolvimento da resistência bacteriana (VIEIRA; VIEIRA, 2017).

A fitoterapia significa tratamento através das plantas e sua utilização ocorre desde épocas remotas. Alguns estudos afirmam que o uso de plantas com finalidade medicinal precede os dias atuais em cerca de sessenta mil anos. Na fitoterapia são utilizadas as mais diversas partes das plantas como folhas, caule, cascas, raízes, frutos e sementes, estas podendo ser preparadas de diversas formas como chás, decocções, infusões, etc (REZENDE; COCCO, 2002).

Nos últimos anos, foram intensificados estudos buscando novos fitoterápicos que possam oferecer algum tipo de propriedade para controle bacteriano. Esses estudos são extremamente importantes para a saúde mundial, tendo em vista o desenvolvimento de substâncias com menor toxicidade e mais eficazes contra a

resistência bacteriana. Além disso, outro fator de suma importância para o desenvolvimento e utilização de substâncias de origem vegetal é o seu baixo custo, tornando-as uma alternativa viável para populações mais carentes, principalmente em países em desenvolvimento (PINHO *et al.*, 2012).

A utilização de plantas para tratar doenças infecciosas é ampla em diversas culturas, em todo globo, fator este que contribui diretamente para o direcionamento e realização de diversas pesquisas envolvendo o assunto (SOBRINHO, 2010). Dentre elas, destaca-se a *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* (Griseb.) Altschul, conhecida na cultura popular por diferentes nomes, entre eles, angico e angico-vermelho. É uma das plantas com propriedades terapêuticas mais citadas pelas populações de áreas, geralmente de clima tropical, onde essa espécie é endêmica. É largamente utilizada por povos de diversas regiões, principalmente em populações carentes de países em desenvolvimento. Dentre as finalidades em que *A. colubrina* é utilizada na medicina popular, destaca-se o uso no tratamento de doenças infecciosas como gonorreias, leucorreias, infecções nos ovários, entre outras. Sua utilização ocorre de diferentes formas, dentre elas, decocções, extratos hidroalcoólicos e xaropes (ARAÚJO *et al.*, 2015).

Assim, o presente trabalho tem como objetivo geral avaliar e elencar os principais estudos envolvendo a eficácia da *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* (Griseb.) Altschul como antimicrobiano, por meio de uma revisão de sistemática. Ainda, como objetivos específicos, identificar quais partes da planta são utilizadas com propriedades antimicrobianas e evidenciar quais espécies de microrganismos são susceptíveis à ação da *A. colubrina*.

Nesse contexto, para a elaboração desse trabalho foi considerada a seguinte questão: A planta *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* (Griseb.) Altschul possui efeito antimicrobiano eficaz para o tratamento de doenças infecciosas?

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ANTIMICROBIANOS

Os antimicrobianos foram descobertos acidentalmente por Alexander Fleming em 1928. O fato aconteceu quando o pesquisador percebeu que havia uma contaminação na placa de cultura de *Staphylococcus aureus* por um fungo *Penicillium notatum*, e também notou que ao redor do fungo havia um halo onde a cultura bacteriana não havia crescido. Partindo dessa observação, Alexander chegou à conclusão que o fungo era o responsável por produzir uma substância capaz de inibir o crescimento bacteriano, a mesma tendo sido isolada e denominada de penicilina. Após publicar o seu achado científico, Fleming também percebeu que tal substância também era capaz de inibir outras bactérias como pneumococos e gonococos, mas era inútil contra outras como a *Mycobacterium tuberculosis*, por exemplo. Mesmo diante destes fatos, Fleming nunca pensou na penicilina como uma substância terapêutica e um tempo depois abandonou o estudo (LEVIN; KOBATA; LITVOC, 2014).

Alguns anos depois na universidade de Oxford, pesquisadores tiveram a ideia de utilizar a penicilina no tratamento de infecções bacterianas. Como o estudo foi bem sucedido, a penicilina passou a ser produzida em larga escala pelo governo Britânico, e posteriormente utilizada na II Guerra Mundial. Após o surgimento da penicilina, vários antimicrobianos surgiram e com seu uso inadequado ao longo dos anos surgiu a resistência microbiana (LEVIN; KOBATA; LITVOC, 2014).

Nos dias atuais, diversas moléculas com capacidade antibiótica são usadas terapeuticamente, estas podem ser originadas de diversas formas (Tabela 1) (ROSA, 2011).

Tabela 1 - Origem de antibióticos.

Origem	Moléculas
Produzidos por bactérias	Bacitracina, gramicidina, polimixinas e tirocidina.
Produzidos por actinomicetos	Aminoglicosídios, cloranfenicol, poliênicos, rifamicinas e tetraciclina.
produzidos por ascomicetos	Cefalosporinas, griseofulvina e penicilinas; produzidos por actinomicetos: aminoglicosídios, cloranfenicol, poliênicos, rifamicinas e tetraciclina.
Produzidos por síntese parcial	Amicacina, cefalosporinas semi-sintéticas, penicilinas semi-sintéticas, pelicilina V, rifamicinas semi-sintéticas e algumas tetraciclina.
Produzidos por síntese total	Cloranfenicol e cicloserina. Neste grupo incluem-se também a clindamicida, netilmecina, terizidona, tetraciclina, tianfenicol e troleandomicina.

Fonte: Adaptado de Rosa (2011).

2.1.1 Resistência microbiana

Os antimicrobianos podem ter origem natural ou sintética, mas independentemente de sua origem possuem as mesmas propriedades, inibir o crescimento ou destruir patógenos. O seu surgimento modificou o cenário até então existente, pois a partir daí tornou-se possível o tratamento de doenças infecciosas. Porém, o seu uso inadequado tornou-se uma das maiores preocupações mundiais (VIEIRA; VIEIRA, 2017).

O desenvolvimento de novos antimicrobianos vem declinando a partir dos anos 80, em contrapartida a resistência microbiana que cresceu de maneira exponencial, através de uma série de mecanismos de resistência, sendo transmitidas a cada

geração. A resistência bacteriana e fúngica representa um problema de grandes dimensões para a saúde pública, pois tem influência direta nos índices de morbidade e mortalidade, ocasionando também de maneira significativa o aumento nos custos com saúde, pois prolonga internações, aumenta o consumo de antibióticos e requer um maior cuidado no que diz respeito a isolamento e exames laboratoriais (SANTOS, 2011).

Os antimicrobianos são umas das drogas mais prescritas. Cerca de 40 % dos pacientes internados em hospitais fazem uso de algum tipo de antimicrobiano, seja com finalidade terapêutica ou profilática. Essa utilização quando empregada de maneira inadequada proporciona cada vez mais o surgimento de microrganismos resistentes. Estima-se que aproximadamente 50% das prescrições de antimicrobianos seja inadequada, seja pela dose, pela via de administração, pelo tempo de duração do tratamento ou pela própria indicação do fármaco (RODRIGUES; BERTOLDI, 2008; VIEIRA; VIEIRA, 2017).

O termo resistente se refere a microrganismos que não são inibidos pelas concentrações de substâncias antimicrobianas no sangue ou tecidos. Esta resistência é decorrente do genoma bacteriano, que apesar de simples é extremamente dinâmico. Este possui como mecanismo de defesa contra drogas a transferência gênica, proporcionando a recombinação, que se dá por elementos móveis como plasmídeos, transposons e itegrans (MOTA *et al.*, 2005).

A resistência em bactérias pode ser disseminada em três níveis, por transferência de genes de resistência no interior das bactérias através de transposons, por transferência de genes de resistência entre bactérias, geralmente através de plasmídeos, e por transferência de bactérias entre pessoas. Os antimicrobianos não são considerados agentes mutagênicos, mas sim seletores, pois são responsáveis por extinguir microrganismos sensíveis, permitindo a proliferação dos resistentes, em algumas situações também podem agir como indutores, através do contato com bactérias resistentes, podendo estimular essa resistência (ROSA, 2011).

Tendo como principal objetivo a autopreservação, os microrganismos encontram alguns mecanismos para sobreviverem, evitando que o antibiótico atinja o local de ação. São três os mecanismos utilizados: produção de enzimas inativadoras

do antibiótico, como betalactamases e aminoglicosidades; alteração do local de ação do antibiótico e redução da incorporação do antibiótico por meio da diminuição da permeabilidade ou por efluxo ativo da droga (ROSA, 2011).

Nas últimas décadas, o desenvolvimento da resistência microbiana tem sido mais rápido que a capacidade da indústria farmacêutica para o desenvolvimento novas drogas. Isso torna a situação ainda mais urgente, não apenas a necessidade de que sejam desenvolvidas novas drogas, mas também a necessidade de que haja mais rigor e também responsabilidade, tanto por parte dos prescritores, quanto dos pacientes (MOTA, 2005).

2.2 ANTIFÚNGICOS

Os fungos são microrganismos que se encontram em praticamente todos os lugares como solo, água, animais, vegetais e detritos em geral. São eucariontes, heterotróficos e possuidores de parede celular. Os fungos filamentosos são pluricelulares constituídos por células filamentosas denominadas de hifas, estas formando o micélio, já as leveduras são unicelulares, ovoides, elipsoides ou circulares. Vários fungos apresentam potencial patogênico para humanos, e a depender do tipo de tecido afetado são classificados em micoses da pele, unha, pelo, subcutâneas e micoses sistêmicas ou profundas (BERGOLD; GEORGIADIS, 2004).

As micoses cutâneas estão entre as infecções mais comuns, representando um sério problema de saúde pública. Durante a infecção, o fungo desencadeia adaptações que o permitem-no penetrar o tecido para então captar nutrientes. Vários fatores podem contribuir para infecções fúngicas, dentre eles, o rompimento da barreira cutânea ou da mucosa, disfunção de neutrófilos, defeitos na imunidade, longo tratamento com antibióticos, quimioterapia e extremos de idade (idosos e recém-nascidos) (PERES *et al.*, 2010; FREIRE *et al.*, 2016).

A espécie *Candida albicans* é o principal agente de fungemia no mundo, fazem parte da microbiota de indivíduos normais, residindo como comensais, todavia, quando ocorre algum tipo de desequilíbrio da microbiota ou algum tipo de comprometimento imunológico do hospedeiro, essas espécies tendem a se manifestar agressivamente, de maneira patogênica. As manifestações de cândida podem ser variadas, desde pequenas infecções localizadas até infecções sistêmicas graves. A

C. albicans possui sensibilidade conhecida a todos os antifúngicos sistêmicos, porém são conhecidos casos de resistência à algumas classes como os azólicos e em poucos casos à Anfotericina B, sendo o uso excessivo de fármacos um dos principais fatores responsáveis pelo surgimento de leveduras resistentes (FREIRE, 2016).

A resistência às drogas antifúngicas pode ter origem mediante o contato prévio dos microrganismos com estas substâncias, ou pode ser inerente ao próprio fungo. Esta resistência ocorre principalmente quando alterações na rota da biossíntese dos esteróis e na expressão do gene ERG 11 envolvidos na síntese da enzima 14 DM reduzem o acúmulo intracelular da droga. Dessa forma, o principal mecanismo de resistência fúngica ocorre através do aumento do efluxo da droga (ZARDO; MEZZARI, 2004).

Diante desse cenário, há a necessidade do desenvolvimento de novos fármacos, e dentre as possibilidades estão os fitoterápicos, estes por sua vez, apresentam grande diversidade molecular em comparação aos sintéticos, podendo ser uma solução para a prevenção e tratamento de diversas doenças (FREIRE, 2016).

2.3 FITOTERÁPICOS

O uso de plantas e extratos medicinais é a mais antiga forma do homem exercer a medicina. A fitoterapia corresponde ao uso de plantas medicinais no tratamento de enfermidades, utilizando as mais diversas partes das plantas como folhas, frutos, raízes, caule, casca e sementes. Estas partes podem ser preparadas e utilizadas de diversas formas com por decocções, infusões, extratos, entre outros (REZENDE; COCCO, 2002; GONÇALVES *et al.*, 2005).

Para grande parte da população, a utilização de plantas medicinais se dá de maneira integrada aos fatores históricos e sociais, pois advém de conhecimentos populares repassados através das gerações, intrinsecamente ligados ao fator social, devido a facilidade de acesso aquisitiva (baixo valor) e a facilidade de informação obtida através do conhecimento empírico. A fitoterapia vem sendo a medicina integrativa que mais cresce nos últimos anos, tendo em vista a evolução que houve nos estudos científicos acerca da eficácia de muitas plantas (SANTOS *et al.*, 2011).

Embora muitas linhas de pesquisa busquem o isolamento de substâncias presentes nas plantas, é justamente o conjunto de substâncias presentes agindo de

maneira sinérgica que caracteriza um fitoterápico. A organização mundial da saúde (OMS) reconhece, atualmente, a proporção e a importância da fitoterapia para a saúde mundial, mais especificamente como uma alternativa viável e importante para populações mais carentes em países subdesenvolvidos, já que seu custo é diminuído. Outro fator de grande relevância é a gama de espécies vegetais com potencial medicinal presentes na natureza (PINHO, 2012).

2.3.1 Fitoterápicos antimicrobianos

Durante os últimos anos, os antimicrobianos têm apresentado pouca eficácia no tratamento de muitas doenças infecciosas, isto ocorre graças ao surgimento de cepas multirresistentes, tornando esse cenário extremamente desafiador para os profissionais da saúde. Dados da literatura evidenciam a eficácia terapêutica de muitos extratos vegetais no tratamento de diversas infecções, todavia ao se levar em consideração a imensa biodiversidade que o mundo possui, observa-se que apenas uma pequena parcela deste potencial foi explorada cientificamente (SANTOS *et al.*, 2011).

Devido ao aumento da resistência de cepas à diversos antimicrobianos, várias linhas de pesquisas têm sido desenvolvidas, onde estudos buscam drogas alternativas que sejam capazes de controlar a disseminação desses microrganismos resistentes e o resultado é bastante promissor (BRAGA; SILVA, 2007).

Muitos vegetais são capazes de produzir substâncias com propriedades antibióticas, essa produção ocorre através da atividade metabólica secundária, tal feito proporciona um meio de defesa contra predação não apenas de microrganismos, mas também por insetos e herbívoros. Muitos pesquisadores atribuem a essas substâncias o nome de fitocidas ou ainda substâncias semelhantes a antibióticos. Os principais grupos com propriedade antibiótica encontrada em plantas são: alcalóides, terpenóides e óleos essenciais, lectinas e polipeptídeos, substâncias fenólicas como: fenóis simples, ácidos fenólicos quinonas, flavonas, flavonóis, flavonoides, taninos e cumarinas (GONÇALVES *et al.*, 2005).

Os antimicrobianos de origem vegetal possuem estrutura diferente dos antibióticos oriundos de microrganismos, podendo agir alterando o mecanismo de

regulação no metabolismo de patógenos, reações de síntese enzimática ou até mesmo a estrutura da membrana (PINHO, 2012).

2.4 *Anadenanthera colubrina* (VELL.) BRENNAN VAR. *cebil* (GRISEB.) ALTSCHUL

2.4.1 Nomenclatura

Pertencente à família Leguminosae-mimosoideae, a *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* (Griseb.) Altschul é conhecida popularmente por diversos nomes, dentre eles: angico-amarelo; angico-brabo; angico-branco; angico-castanho; angico-cedro; angico-de-carçoço; angico-de-casca; angico-de-curtume; angico-do-banhado; angico-do-campo; angico-do-mato; angico-dos-montes; angico-fava; angico-jacaré; angico mama-de-porco; angico-manso; angico-preto; angico-preto-rajado; angico-rajado, angico-rosa; angico-verdadeiro; angico-vermelho; Arapiraca; brinco-de-saoim; brincos-de-sagüi; brincos-de-sauí; Iambuí; cambuí-angico; cambuí-ferro; curupaí, guarapira; guarapiraca; guarucaia, moro e paricá. Na Argentina, cebil colorado, na Bolívia, cebil e no Paraguai, kurupaý-kuru (CNIP, 2021).

2.4.2 Ocorrência

A *A. colubrina* é uma árvore nativa das regiões tropicais americanas, ocorrendo na Argentina, Bolívia, Peru, Paraguai, Brasil. No Brasil ocorre em todos os estados do Nordeste, em outras regiões ocorre nos estados de Tocantins, Goiás, Distrito Federal, Mato Grosso, Mato Grosso do Sul, Minas Gerais, Espírito Santo, Rio de Janeiro, São Paulo e Paraná. Possui considerável capacidade de adaptação e características que variam a depender do ecossistema de inserção (CNIP, 2021).

Segundo o Centro Nordestino de Informações sobre Plantas (CNIP) (2021), trata-se de uma planta decídua, heliófila, silvestre e xerófila seletiva. Seu crescimento ocorre em solos secos e úmidos, porém profundos, além de tolerar também solos rasos e compactados. Na região Nordeste, ocorre nos solos areníticos, calcários e aluviais, florescendo com a planta quase totalmente despida de folhagem, de agosto a dezembro no estado do Ceará, de agosto a janeiro em Pernambuco e em setembro no Piau. Apresenta frutos maduros em junho no Piauí, em agosto na Bahia e de agosto a novembro em Pernambuco.

2.4.3 Características

É uma árvore que pode atingir de 8 a 20 m de altura, 30 a 50 cm de DAP (diâmetro à altura do peito), podendo atingir de 30 a 90 cm de DAP. Na caatinga e no cerrado apresenta menor porte, variando de 3 a 15 m de altura. Seu caule pode apresentar-se reto ou tortuoso com fuste atingindo até 13 m de altura. Possui ramificação cimosa, dicotômica, com galhos que apresentam acúleos e lenticelas. Apresenta casca grossa com espessura acima de 5 mm, de cor avermelhada internamente, cor que varia do cinza-claro ao negro, apresenta sulcos longitudinais e fendas transversais que delimitam blocos proeminentes de superfície plana medindo de 2 a 4 cm de comprimento e 1 a 2 cm de largura. Quando realizada alguma incisão apresenta exsudato resinoso (CNIP, 2021).

Apresenta folhas alternadas com até 30 pares de pinas opostas, medindo de 4 a 8 cm. Possui flores brancas, pequena, hermafroditas, em capítulos em formato de globo. Produz um fruto legume, achatado, de coloração pardo avermelhada, superfície rugosa, medindo de 15 a 30 cm x 2 a 3 cm. Em seu interior há sementes de coloração pardo-avermelhada, orbicular lisa, achatada, com pequena reentrância hilar, medindo de 1,5 a 2 cm. Sua raiz é pivotante, podendo a planta jovem apresentar um pequeno tubérculo lenhoso em raiz axial. Sua madeira possui densidade entre 0,84 e 1,10 g/cm³, a 15% de umidade, tem alburno branco-amarelado ou rosáceo, com cerne castanho-amarelado com listras arroxeadas., além de possui superfície irregular com textura áspera (CNIP, 2021).

2.4.4 Potencial terapêutico

O angico, como é conhecido popularmente, é uma das plantas mais citadas na medicina popular, tendo como forma de utilização mais comum a chamada “garrafada”, tendo sua fabricação principalmente a partir da casca e das raízes, esta preparação sendo utilizada para diversas enfermidades, sendo mais frequente o seu uso em casos de doenças infecciosas como infecções nos ovários, infecção do trato respiratório, gonorreias, entre outras (ARAÚJO *et al.*, 2015).

Um estudo realizado por Araújo *et al.* (2015), mostra que o extrato proveniente da casca do angico é rico em taninos, que são compostos de polaridade intermediária,

assim como também foram identificados compostos apolares flavonoides, possivelmente derivados de quercetina e luteonina. Os autores utilizaram extratos hidroalcólicos e aquosos de *A. colubrina* no teste de atividade antibacteriana para determinar sua concentração inibitória mínima (CIM) *in vitro* contra *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. Como resultados, tanto o extrato hidroalcólico quanto o aquoso foram capazes de inibir o crescimento de *S. aureus* com CIM de 25 mg/ml. Porém, ambos os extratos não apresentaram atividade contra *E. coli*. É importante frisar que no estudo foi observado um maior halo de inibição para o extrato aquoso em relação ao hidroalcólico e que levou-se em consideração o estudo de Ramos *et al.* (2012), interpretando como não ativos halos de inibição menores que 9 mm, parcialmente ativos entre 9 e 14 mm, ativos entre 14 e 17 mm e muito ativo para superiores a 17 mm.

Palmeira (2010) avaliou *in vitro* 10 cepas de *Staphylococcus aureus* utilizando extrato hidroalcólico de *A. colubrina* em diferentes concentrações para determinação de atividade antibacteriana. Concluiu-se que todas as cepas se mostraram sensíveis desde o extrato bruto (100%) até a concentração de 3,12%, sendo esta determinada como CIM, apresentando halos entre 9 e 11 mm. Deve-se destacar que o álcool etílico à 70% não interferiu no resultado do estudo, pois quando testado sozinho não promoveu halo de inibição.

No estudo realizado por Silva (2020), utilizou-se extrato aquoso e metanólico dos galhos de *A. colubrina* contra duas cepas sensíveis de *S. aureus* (ATCC 29213 e UFPEDA 02), e duas cepas resistentes à antibióticos, uma retirada de exsudato purulento (UFPEDA 683) e outra retirada de uma ferida operatória (UFPEDA 705). Os dados mostraram forte inibição por parte dos dois extratos frente a cepa UFPEDA 683 (CIM = 0,125 mg/mL). Uma observação de grande relevância é que esta cepa é resistente a diversos antibióticos entre eles, ampicilina, oxacilina, vancomicina, cefoxitina e ciprofloxacina. Os dois extratos também exibiram inibição moderada contra as cepas UFPEDA 02 (CIM = 0,5 para extrato aquoso e 1 mg/mL para extrato metanólico) e inibição fraca perante a cepa UFPEDA 705 (CIM = 2 mg/mL).

Mediante diversos estudos existentes na literatura, estima-se que o efeito antimicrobiano encontrado em diversas plantas ocorra devido às propriedades de taninos e flavonoides. No caso dos flavonoides, sua atividade antimicrobiana pode estar relacionada à três mecanismos, sendo o dano à membrana plasmática, inibição

de ácidos nucleicos e inibição da síntese de ATP. Em relação aos taninos seriam a desestabilização da membrana citoplasmática, permeabilização da membrana das células e inibição de enzimas extracelulares (ARAÚJO *et al.*, 2015).

3. METODOLOGIA

Esta revisão sistemática foi realizada de acordo com as diretrizes dos itens de relatório preferenciais para revisões sistemáticas e meta-análises (declaração PRISMA) (MOHER *et al.*, 2009) com modificações.

A pesquisa foi realizada no período entre outubro e novembro de 2021 nas bases de dados Scientific Electronic Library Online (SciELO), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE) e ScienceDirect, incluindo artigos publicados nos últimos 10 anos. Foram utilizados os seguintes termos como descritores: ‘*Anadenanthera colunbrina*’, ‘Fitoterápico antimicrobiano’, ‘Antimicrobial herbal’, ‘Atividade antimicrobiana’ e ‘Antimicrobial activity’. No rastreamento das publicações será utilizado o operador lógico “AND”, de modo a combinar os termos.

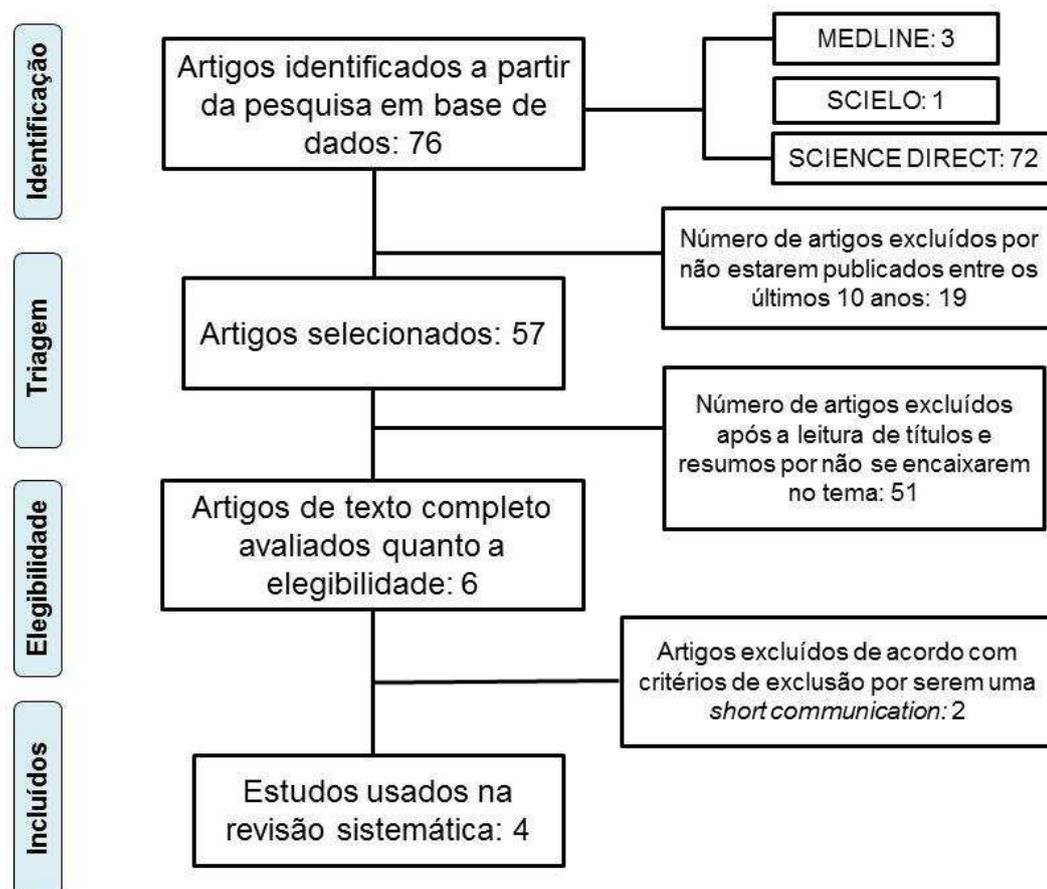
A seleção dos artigos foi realizada de acordo com os descritores encontrados em títulos e resumos, acompanhado de seleção e leitura integral dos artigos, com o intuito de identificar quais estudos atendiam aos critérios de inclusão e exclusão. Desse modo, foram utilizados os seguintes critérios de inclusão: a) estudos que avaliaram a eficácia da *Anadenanthera colubrina* como antimicrobiano; b) trabalhos publicados entre 2012 e 2021; e c) publicações em português e inglês. Os critérios de exclusão foram trabalhos de teses, dissertações, revisões de literatura, revisões sistemáticas, revisões integrativas, relatos de casos, resumos de congressos, protocolos, meta-análises, *short communication* (rápida comunicação), artigos que avaliaram outra propriedade biológica da *A. columbrina* e artigos incompatíveis com o tema proposto.

Sendo assim, os dados foram extraídos manualmente e separados em um formulário padronizado em tabelas, o qual será utilizado para realizar análises descritivas. As variáveis extraídas de cada artigo e incluídas na revisão foram: autores e ano de publicação, parte da planta utilizada, tipo de preparação, espécies de microrganismos testadas e tipo de metodologia aplicada.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Dentre os 76 artigos obtidos na busca inicial, sendo eles na base de dados MEDLINE (3), ScienceDirect (72) e SciELO (1). Foram excluídos 19 artigos por não estarem publicados nos últimos 10 anos (2012-2021), dos quais restaram um total de 57. Ao aplicar os critérios de inclusão e exclusão, dos quais foram realizadas a leitura dos títulos e resumos, foram excluídos 51 e desses, 6 artigos tornaram-se elegíveis por estarem de acordo com o tema proposto, 2 foram excluídos por se tratarem de uma rápida comunicação (*short communication*) e serem artigos com tamanho menor, restando 4 artigos para compor a revisão sistemática. Os resultados da busca estão representados no fluxograma abaixo (Figura 1) e as informações extraídas dos artigos incluídos estão destacadas na Tabela 1.

Figura 1 - Fluxograma do resultado da busca, seleção e inclusão dos artigos.



Fonte: Elaboração própria (2021).

Tabela 2 - Características dos artigos incluídos na revisão sistemática sobre os estudos do efeito antimicrobiano da *Anadenanthera colubrina*.

Autor (ano)	Parte da planta utilizada	Tipo de preparação	Espécies de microrganismos testadas	Tipo de metodologia aplicada
Ribeiro <i>et al.</i> (2020)	Goma	Solução de dimetilsulfóxido	<i>Microsporum canis</i> 22, <i>Candida albicans</i> ATCC 10234, <i>Cryptococcus neoformans</i> ATCC 48189 e <i>Fonsecaea pedrosoi</i> ATCC 46422	Microdiluição em caldo
Sousa <i>et al.</i> (2020)	Goma	Solução aquosa. Heteropolissacarídeo quaternizado	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 29213, <i>S. aureus</i> resistente à meticilina (MRSA) ATCC 43300 e <i>S. epidermidis</i> ATCC 12228	Microdiluição em caldo
Pereira <i>et al.</i> (2018)	Casca	Tanino purificado	<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25925 e dez cepas de <i>S. aureus</i> de origem bovina (104U, 120U, 125U, 787U, 250U, 275U, 282U, 301U, 305U, 335U)	Disco de difusão em ágar
Lima <i>et al.</i> (2014)	Casca	Extrato hidroalcoólico	<i>Streptococcus mutans</i> ATCC 25175, <i>Streptococcus sanguinis</i> ATCC 10557, <i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853, <i>Enterococcus faecalis</i> ATCC 29212 e <i>Candida albicans</i> ATCC 18804	Microdiluição em caldo

Fonte: Elaboração própria (2021). ATCC: American Type Culture Collection, MRSA: Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*.

De acordo com os estudos selecionados, Ribeiro *et al.* (2020) utilizaram em seu estudo a goma de *A. colubrina* para preparação de uma solução obtida através da mesma em seu estado natural, como também uma solução obtida através de uma modificação química (quaternização), com a finalidade de determinar a concentração inibitória mínima (CIM) contra cepas patogênicas de fungos *Microsporum canis* 22, *Candida albicans* ATCC 10234, *Cryptococcus neoformans* ATCC 48189 e *Fonsecaea pedrosoi* ATCC 46422. O método utilizado para determinar a CIM foi o de microdiluição em caldo em microplacas de 96 poços. A solução estoque foi preparada em 10% de dimetilsulfóxido, diluições adicionais foram realizadas em RPMI 1640, tamponado com ácido 4-morfolino propano sulfônico (MOPS), obtendo variações de concentração de 3,9 a 2000 µg/ml. Para controle positivo foi utilizado itraconazol (diluído em DMSO e RPMI), com concentrações variando de 0,0313 a 16 µg/ml. Como resultado, foi observado que a goma em seu estado natural não inibiu o crescimento dos fungos nas concentrações testadas, porém a goma quaternizada inibiu o crescimento de *C. neoformans*, *M. canis*, *F. pedrosoi* na concentração de 500 µg/ml. No entanto não inibiu o crescimento de *C. albicans* em concentrações de até 2000 µg/ml.

Sousa *et al.* (2019) analisaram a atividade antibacteriana da goma de *A. colubrina* e derivados quaternizados. O material foi testado contra três bactérias patogênicas Gam-positivas: *Staphylococcus aureus* ATCC 29213, *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) ATCC 43300 e *S. epidermidis* ATCC 12228. Os autores determinaram a CIM e a concentração bactericida mínima (CBM) através do método de microdiluição em caldo em microplacas de 96 poços. Foi utilizada a goma em seu estado natural (AG) e mais sete derivados quaternizados obtidos sob diferentes parâmetros sintéticos, denominados de QAG-A1, QAG-A2, QAG-A3, QAGA4, QAG-A5, QAG-B e QAG-C. Para determinação da CIM, todas as cepas foram expostas ao derivados AG e QAG com concentrações variando de 7,81 a 1000 µg/ml em caldo Mueller-Hinton. Os antibióticos oxacilina e vancomicina foram utilizadas como controle padrão. A CIM foi definida como a menor concentração de agente que inibiu o crescimento visual bacteriano. Para a determinação da CBM, alíquotas (10 µL) de todos os poços com concentrações iguais ou superiores ao CIM foram subcultivadas em ágar Mueller-Hinton. A CBM foi definida como a concentração mais baixa que não permitiu nenhum crescimento no ágar. Como resultados, apenas QAG-A3 e QAG-B

mostraram-se eficazes quanto à atividade antibacteriana, com QAG-A3 apresentando valores de CIM e CBM de 62,5 e 250 µg/ml para *S. aureus* ATCC 29213, de 15,62 e 250 µg/ml para *S. aureus* MRSA 43300 e de 15,62 e 125 µg/ml para *S. epidermidis* ATCC 12228, respectivamente. Enquanto QAG-B apresentou valores de CIM e CBM de 31,25 e 250 µg/ml para *S. aureus* ATCC 29213, de 62,5 e 250 µg/ml para *S. aureus* MRSA 43300 e de 15,62 e 62,5 µg/ml para *S. epidermidis* ATCC 12228, respectivamente.

Pereira *et al.* (2018) utilizaram a casca de *A. colubrina* na preparação de extratos aquosos para extração de taninos com finalidade de identificar seu potencial antimicrobiano contra cepas multirresistentes. Como metodologia, onze cepas de *S. aureus* foram escolhidas, dentre elas, *S. aureus* ATCC 25925 e dez cepas de *S. aureus* de origem bovina obtidas dos úberes (104U, 120U, 125U, 787U, 250U, 275U, 282U, 301U, 35U e 335U). O método utilizado foi de disco de difusão em ágar com taninos de forma isolada e em associação à cefalexina. A solução inicial de taninos foi diluída em série, obtendo concentrações que variaram de 500 a 0,976 mg/ml. Alíquotas de 50 µL foram disseminadas em placas de pertri contendo ágar Muller-Hinton. Na associação, a concentração inicial de tanino para diluição em série foi de 500 mg/ml e cefalexina de 512 µg/ml. A avaliação da CIM ocorreu com a formação de halos de inibição em torno de cada furo, onde os halos foram medidos e os resultados exibidos em milímetros. As cepas foram consideradas sensíveis quando apresentaram halos maiores que 10 mm. Como resultado, o estudo demonstrou sinergismo entre os taninos e a cefalexina. Os taninos de *A. colubrina* quando usados isoladamente apresentaram CIM de 31,2 mg/ml e a cefalexina, quando usada sozinha, apresentou CIM de 32 µg/ml. Os resultados foram mais significativos com a associação de taninos e cefalexina com observação do efeito antimicrobiano em diluições de 1:64 considerando as CIMs para conteúdo de taninos em 7,8 mg/ml e em 8 µg/ml para cefalexina, demonstrando que o efeito do antibiótico foi potencializado pela adição de taninos mesmo em baixas concentrações.

Por último, no estudo de Lima *et al.* (2014) os autores avaliaram o potencial antimicrobiano da *A. colubrina* utilizando a casca para preparação do extrato hidroalcólico. A partir do extrato foram separadas frações através de partição líquido/líquido com base no gradiente de polaridade, obtendo-se hexano, acetato de etila, clorofórmio e frações aquosas. Para o teste de suscetibilidade foram utilizadas

as cepas de *Streptococcus mutans* ATCC 25175, *S. sanguinis* ATCC 10557, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Enterococcus faecalis* ATCC 29212 e *Candida albicans* ATCC 18804. A atividade antimicrobiana dos extratos foi identificada através do método de microdiluição em caldo, determinando a CIM, CBM e concentração fungicida mínima (CFM). Como resultado, a melhor atividade do extrato hidroalcolólico foi observada contra a *C. albicans* e baseado nessa descoberta as frações foram testadas apenas nesta espécie, sendo o acetato de etila a fração que obteve o melhor resultado apresentando CIM = 31,25 µg/ml. Ação esta equivalente ao efeito fungistático apresentado pelo extrato bruto. Os valores medianos do extrato bruto e da fração de acetato de etila foram maiores do que aqueles alcançados com a nistatina que foi usada como controle positivo, porém as diferenças não alcançaram significância estatística.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

O objetivo do trabalho foi atingido, pois foram encontradas evidências quanto à eficácia da utilização de diferentes partes de *Anadenanthera colubrina* como antimicrobiano.

No que diz respeito às evidências encontradas, além de comprovar a sua eficácia direta como antimicrobiano, também foi possível comprovar seu potencial como percussor e potencializador antimicrobiano. Nos estudos selecionados foram avaliados os efeitos de extratos obtidos utilizando diferentes partes da planta (goma e casca), testados contra diferentes espécies e cepas de fungos e bactérias. Diante dos resultados avaliados na revisão sistemática, foi concluído que o derivado natural obtido através da goma de *A. colubrina* não apresentou efeito antimicrobiano para os microrganismos testados, porém seus derivados quaternizados mostraram-se promissores mediante os resultados obtidos, tanto em relação aos fungos quanto as bactérias. Já em relação a utilização de derivados da casca de *A. colubrina*, os resultados foram promissores quando utilizados isoladamente e também quando foram associados a um antimicrobiano, neste caso a cefalexina, mostrando uma capacidade de potencialização do antibiótico.

Mediante os resultados alcançados com a elaboração desse trabalho, é possível afirmar que a *Anadenanthera colubrina* apresenta um potencial relevante como antimicrobiano, representando uma alternativa para desenvolvimento de novos fármacos com tal finalidade. Contudo, são necessários mais estudos para avaliação do seu efeito antimicrobiano em ensaios pré-clínicos e clínicos, bem como quanto à sua toxicidade, a fim de obter mais evidências e contribuir no que tange ao desenvolvimento de um novo antimicrobiano para o mercado.

REFERÊNCIAS

- ARAUJO, E. R. D. et al. Avaliação do potencial antimicrobiano de extrato hidroalcoólico e aquoso da espécie *anadenanthera colubrina* frente à bactérias gram negativa e gram positiva. **Biota Amazônia**, Macapá, v. 5, n. 3, p. 66-71, 2015.
- BERGOLD, A. M.; GEORGIADIS, S. novidades em fármacos antifúngicos: uma revisão. **Visão Acadêmica**, Curitiba, v. 5, n. 2, p. 159 -172, Jul.- Dez./2004.
- BRAGA, M. D.; SILVA, C. C. M. Atividade antimicrobiana do extrato aquoso de *Copaifera langsdorffii* Desf. sobre *Staphylococcus aureus*. **Unimontes científica**, Montes Claros, v.9, n.1 – jan./jun. 2007.
- CNIP. **ANGICO (*Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan)**. 2021. Disponível em: <http://www.cnip.org.br/PFNMs/angico.html>. Acesso em: 10 mai. 2021.
- FREIRE, J. C. P. et al. Atividade antifúngica de fitoterápicos sobre candidose oral: uma revisão de literatura. **Salusvita**, Bauru, v. 35, n. 4, p. 537-546, 2016.
- GONÇALVES, A. L.; FILHO, A. A.; MENEZES, H. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. **Arq. Inst. Biol.**, São Paulo, v.72, n.3, p.353-358, jul/set., 2005.
- LEVIN, A. S. S.; KOBATA, C. H. P.; LITVOC, M. N. Princípios do uso de antimicrobianos: perguntas e respostas. **Rev Med**, São Paulo. 2014 abr.- jun.;93(2):63-8.
- LIMA, R. F. et al. Antimicrobial and Antiproliferative Potential of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2014, p. 1-7, 2014.
- MOHER, D. et al. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses: the PRISMA statement. **PLoS medicine**, v. 6, n. 7, p. e1000097, 2009.
- MOTA, R. A. et al. Utilização indiscriminada de antimicrobianos e sua contribuição a multirresistência bacteriana. **Braz J vet Res anim Sci**, São Paulo, v. 42, n. 6, p. 465-470, 2005.
- PALMEIRA, J. D. et al. Avaliação da atividade antimicrobiana in vitro e determinação da concentração inibitória mínima (CIM) de extratos hidroalcoólico de angico sobre cepas de *Staphylococcus aureus*. **RBAC**, Campina Grande, vol. 42(1): 33-37, 2010.
- PEREIRA, A. V.; M. B. et al. Effects of associations of tannins from *anacardium occidentale* and *anadenanthera colubrina* with cephalosporin against bovine *staphylococcus aureus* isolates. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 85, p. 1-8, 2018.

PINHO, L. 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**, Santa Maria, v.42, n.2, fev, 2012.

REZENDE, H. A.; COCCO, M. I. M. A utilização de fitoterapia no cotidiano de uma população rural. **Rev. Esc Enferm. USP** 2002; 36(3): 282-8.

RIBEIRO, F.O.S. et al. Structural characterization, antifungal and cytotoxic profiles of quaternized heteropolysaccharide from *Anadenanthera colubrina*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 165, part A, p. 279-290, 2020.

RODRIGUES, F. A.; BERTOLDI, A. D. Perfil da utilização de antimicrobianos em um hospital privado. **Ciência & Saúde Coletiva**, 15(Supl. 1):1239-1247, 2010.

ROSA, J. L. N. Antibióticos, bases, conceitos e fundamentos essenciais para o profissional de saúde. **Universidade do extremo sul catarinense**, Criciúma, novembro, 2011.

SANTOS, R. L. et al. Análise sobre a fitoterapia como prática integrativa no Sistema Único de Saúde. **Rev. Bras. Pl. Med.**, Botucatu, v.13, n.4, p.486-491, 2011.

SILVA, E. K. C. Avaliação das atividades antimicrobiana, citotóxica e antioxidante em extratos metanólico e aquoso de galhos da *Anadenanthera colubrina* (Vell) Brenan. **UFPE/CB**, Recife, 2020.

SOBRINHO, C. R. W. Determinação da atividade antimicrobiana e citotóxica de extratos da casca do caule de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan Var. *Cebil* (Griseb) Von Reis Alt. (Angico de caroço). **Universidade Federal de Pernambuco**, Recife, 2010.

SOUSA, A. K. A. et al. Quaternization of angico gum and evaluation of antistaphylococcal effect and toxicity of their derivatives. **International Journal of Biological Macromolecules**, v.150, p. 1175-1183, 2020.

VIEIRA, P. N.; VIEIRA, S. L. V. Uso irracional e resistência a antimicrobianos em hospitais. **Arq. Cienc. Saúde UNIPAR**, Umuarama, v. 21, n. 3, p, 209-212, set./dez. 2017.

ZARDO, V.; MEZZARI, A. Os antifúngicos nas infecções por *Candida sp*. **NewsLab**, Porto Alegre, edição 63, 2004.