



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO**

**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO**

**UNIVERSIDADE REGIONAL DO CARIRI**

**UNIVERSIDADE ESTADUAL DA PARAÍBA**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM ETNOBIOLOGIA E**

**CONSERVAÇÃO DA NATUREZA - PPGETNO**

**CICERA NATALIA FIGUEIRÊDO LEITE GONDIM**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS COM INDICAÇÃO ANTIDIARREICAS CONTRA SOROTIPOS  
DE *Escherichia coli*.**

**RECIFE – PE**

**2020**

**CICERA NATALIA FIGUEIRÊDO LEITE GONDIM**

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS COM INDICAÇÃO ANTIDIARREICAS CONTRA SOROTIPOS  
DE *Escherichia coli*.**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza (UFRPE, UEPB, URCA E UFPE) como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Henrique Douglas Melo  
Coutinho

Universidade Regional do Cariri – URCA.

**RECIFE – PE**

**2020**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação  
Universidade Federal Rural de Pernambuco  
Sistema Integrado de Bibliotecas  
Gerada automaticamente, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

---

G637a GONDIM, CICERA NATALIA FIGUEIRÊDO LEITE  
AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS MEDICINAIS COM INDICAÇÃO  
ANTIDIARREÍCAS CONTRA SOROTIPOS DE *Escherichia coli* / CICERA NATALIA FIGUEIRÊDO LEITE  
GONDIM. - 2020.  
77 f. : il.

Orientador: Henrique Douglas Melo Coutinho.  
Inclui referências e anexo(s).

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Programa de Pós-Graduação em Etnobiologia e  
Conservação da Natureza, Recife, 2020.

1. *Escherichia coli*. 2. ação antidiarreica. 3. *Anadenanthera colubrina* (Vell.) BRENAN . 4. *Carica papaya* L.. I.  
Coutinho, Henrique Douglas Melo, orient. II. Título

CDD 304.2

---

**AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS  
MEDICINAIS COM INDICAÇÃO ANTIDIARREICAS CONTRA SOROTIPOS  
DE *Escherichia coli*.**

**Grupo de pesquisa: Microbiologia Aplicada**

**Linha de Pesquisa: Sistemas Cognitivos e Uso dos Recursos Naturais**

---

Cícera Natalia Figueirêdo Leite Gondim  
Aluna do Mestrado em Etnobiologia e Conservação da Natureza

---

Prof. Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho  
Orientador

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. MARIA FLAVIANA BEZERRA MORAIS BRAGA  
Membro titular

---

Prof. Dr. SAULO RELISON TINTINO  
Membro

---

Prof<sup>a</sup>. Dra. CELESTINA ELBA SOBRAL DE SOUZA  
Suplente

**RECIFE – PE  
2020**

**Dedico este trabalho ao meu orientador, que acreditou em mim, mesmo eu estando com 39 semanas de gestação. A meu filho Erick para que ele possa ver que o estudo vale a pena, ao meu bebê Cauã, que mesmo com a sua microcefalia tem alegria em viver e me trouxe forças para encarar todos os desafios da vida. Meu esposo pelo companheirismo, minha família pelo apoio e principalmente minha irmã Nadghia, pelas horas de sono perdidas e dias de testes ao meu lado.**

## **AGRADECIMENTOS**

Primeiramente a Deus que me deu subsídios necessários para minha jornada.

Aos meus pais, Marivaldo e Socorro, pela dedicação e presença em todos sentidos da minha vida.

As minhas irmãs, Nadghia, Naianne e Nagylla pelo amor, por sempre me ajudar, pela paciência nas minhas horas de estresses.

Em especial a minha irmã Nadghia, que além do companheirismo e cumplicidade, me orientou e ajudou em todo, em todo esse trabalho, sem ela eu não teria conseguido.

Ao meu esposo, Emanuel, por apoiar e incentivar meu crescimento intelectual.

Ao meu filho Erick, meu grande amor, razão da minha vida, por ser tão compreensivo em minhas ausências.

Ao meu segundo filho, Cauã, que é especial em todos os sentidos, vem me mostrando desde o ventre que os problemas são para serem encarados de cabeça erguida, que com a fé e arregaçando as mangas conseguimos ir longe.

Ao meu sogro Cícero, minha sogra Lourdes, minha comadre Maria dos Milagres (Iá) e minha cunhada Ana Luísa, pelo apoio, ajuda e confiança.

Aos meus cunhados Bruno, Junim e Matheus, por eu poder contar a qualquer momento.

A minha prima Taynan, por ter cedido sua casa em Recife e me fazer sentir minha casa.

Ao meu querido tio Marivando (Lula), por sempre estar presente em minha vida, me ajudando.

Ao meu orientador, Dr. Henrique Douglas, por acreditar e incentivar meus estudos.

Ao meu amigo Roger Henrique pela dedicação e paciência no laboratório.

Ao meu amigo Saulo, por nunca colocar dificuldades em me ajudar em meus estudos.

Aos colegas do curso, Yedda sempre me orientando, Denise, Ana Karina, Cássio, Risoneide, Paulo Matheus, dentre outros, pela ajuda.

Ao professor Rodrigo Otávio Silveira Silva e sua orientanda Carolina Pantuzza Ramos, da Universidade Federal de Minas Gerais, por terem me cedidos as cepas bacterianas EPEC e ETEC estudadas.

Ao Programa de Pós-Graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza pela oportunidade de adquirir preciosos conhecimentos.

Aos Professores Dr. Henrique Douglas Melo Coutinho, Dr. Ângelo Giuseppe Chaves Alves, Dra. Elcida Lima Araújo, Dra. Taline Silva, Dr. Marcelo Alves Ramos, Dra. Nicola Schiel, Dr. Severino Mendes de A. Júnior, Dr. Ulysses Albuquerque Paulino, Dr Sérgio Lopes e Dra. Marta Regina Kerntopf pelos preciosos conhecimentos compartilhados.

À Universidade Regional do Cariri, casa na qual consolidei minha formação acadêmica desde a Graduação e onde realizo minhas atividades de docência e pesquisa.

Aos laboratórios LMBM, LFQM e LPPN da URCA que me proporcionaram realizar meus testes.

A Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – FUNCAP, pelo suporte financeiro.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram para a concretização dos meus objetivos.

*“Desejo ver um mundo melhor, mais fraternal, em que as pessoas não queiram descobrir os defeitos das outras, mas sim, que tenham prazer de ajudar o outro”.*

Oscar Niemeyer



## SUMÁRIO

<b>RESUMO .....</b>	<b>viii</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>ix</b>
<b>INTRODUÇÃO GERAL .....</b>	<b>10</b>
1. INTRODUÇÃO GERAL.....	11
1.1. OBJETIVOS E QUESTIONAMENTOS.....	11
1.2. ESTRATÉGIAS DE PESQUISA.....	12
1.3. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO .....	14
<b>CAPÍTULO 1 .....</b>	<b>16</b>
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	17
2.1. USO DE PLANTAS MEDICINAIS .....	17
2.2. PLANTAS COM POTENCIAL ANTIDIARREICOS .....	18
2.3. ESPÉCIES EM ESTUDO .....	18
2.3.1 <i>Anadenanthera colubrina</i> .....	18
2.3.2 <i>Carica papaya</i> .....	19
2.3.3 <i>Escherichia coli</i> .....	19
<b>CAPÍTULO 2 .....</b>	<b>21</b>
4. ARTIGO 1: ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE <i>Anadenanthera colubrina</i> (Vell.): UMA REVISÃO DE INTEGRATIVA.....	22
<b>CAPÍTULO 3 .....</b>	<b>35</b>
5. ARTIGO 2: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE <i>Anadenanthera colubrina</i> (Vell.) E <i>Carica papaya</i> L. CONTRA SOROTIPOS DE <i>Escherichia coli</i> . .....	36
<b>CONCLUSÃO.....</b>	<b>62</b>
6. CONCLUSÃO .....	63
6.1. PRINCIPAIS CONCLUSÕES.....	63

6.2. CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS E/OU METODOLÓGICAS DA DISSERTAÇÃO .....	63
6.3. PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DO ESTUDO .....	63
6.4. PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS .....	64
6.5. ORÇAMENTO.....	64
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>65</b>
<b>ANEXOS .....</b>	<b>72</b>

**GONDIM, Cícera Natalia Figueirêdo Leite. Ma. Universidade Federal Rural de Pernambuco. 02/2020. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS MEDICINAIS COM INDICAÇÃO ANTIDIARREICAS CONTRA SOROTIPOS DE *Escherichia coli*. Henrique Douglas Melo Coutinho**

**RESUMO**

Conhecimentos sobre plantas medicinais sempre serão de suma importância no processo de obtenção de dados para o estudo microbiológico e farmacológico das espécies. No intuito de amenizar ou curar enfermidades, utilizamos as plantas como opções terapêuticas podendo serem usadas para o tratamento de doenças humanas básicas como exemplo a diarreia, que é uma das principais preocupações devido a contaminação pela *Escherichia coli* (*E. coli*). Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi comprovar a atividade antibacteriana de plantas medicinais utilizadas tradicionalmente no tratamento de distúrbios intestinais. As plantas utilizadas para o tratamento da diarreia foram *Anadenanthera colubrina* (Vell.) BRENAN e *Carica papaya* L., selecionadas através de uma pesquisa etnodirigida. Foram preparados extratos aquosos das folhas de mamão e casca do caule de angico para testes químicos e microbiológicos. Os constituintes químicos foram revelados pela técnica HPLC-ESI-MS. As análises microbiológicas *in vitro* feitas para determinar a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e a avaliação da atividade moduladora de antibióticos foram realizadas através da metodologia de microdiluição em caldo, onde utilizou-se os antibióticos ciprofloxacina, sulfametoxazol trimetoprima e metronidazol. As cepas bacterianas foram as *Escherichia coli* enteropatogênica (EPEC) e *E. coli* enterotoxigênica (ETEC). As análises estatísticas dos resultados microbiológicos foram feitas pelo software Graphpad Prism 7.0, seguida pelo pós-teste de Bonferroni com  $p < 0,05$  para resultados com significância. Concluiu-se que o uso dos extratos aquosos, ou sua combinação com drogas antibacterianas, não oferecem uma alternativa para o combate às doenças diarreicas causadas pelos sorotipos EPEC e ETEC de *E. coli*.

**Palavras-chave:** *Escherichia coli*, ação antidiarreica, *Anadenanthera colubrina* (Vell.) BRENAN e *Carica papaya* L.

**Cícera Natalia Figueirêdo Leite. MS. Universidade Federal Rural de Pernambuco. february in 2020. EVALUATION OF ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF MEDICINAL PLANTS INDICATED FOR ANTIDIARRECTICS AGAINST SEROTYPES OF *Escherichia coli*. Henrique Douglas Melo Coutinho.**

## **ABSTRACT**

Knowledge about medicinal plants is always going to be really important in the process of obtaining data for the microbiological and pharmacological study of species. In order to alleviate or cure diseases, we use plants as therapeutic options. These may be used to treat basic human diseases such as diarrhea, which is one of the major concerns due to contamination by *Escherichia coli* (*E. coli*). Therefore, the objective of this work was to prove the antibacterial activity of medicinal plants traditionally used in the treatment of intestinal disorders. The plants used for the treatment of diarrhea were *Anadenanthera colubrina* (Vell.) BRENAN and *Carica papaya* L., they were selected through an ethnodirected research. Then the aqueous extracts were prepared for chemical and microbiological tests. The chemical constituents will be revealed by the HPLC-ESI-MS technique. In vitro microbiological analyzes were performed to determine the Minimum Inhibitory Concentration (CIM) and the antibiotic modulating activity evaluation were performed using the broth microdilution methodology, using the antibiotics like ciprofloxacin, trimethoprim sulfamethoxazole and metronidazole. The bacterial strains were enteropathogenic *E. coli* (EPEC) and enterotoxigenic *E. coli* (ETEC). The statistical analyzes of microbiological results were performed using software known as Graphpad Prism 7.0, followed by Bonferroni post-test with  $p < 0.05$  for significant results. It is concluded from this work that the use of vegetables, or their combination with antibacterial drugs, do not offer an alternative to combat diarrheal diseases caused by EPEC and ETEC serotypes of *E. coli*.

Keywords: *Escherichia coli*, antidiarrheal action, *Anadenanthera colubrina* (Vell.) BRENAN and *Carica papaya*.

# **INTRODUÇÃO GERAL**

---

## **1. INTRODUÇÃO GERAL**

### **1.1. OBJETIVOS E QUESTIONAMENTOS**

Minha motivação em realizar esse trabalho foi devido ao encantamento que sempre tive pela natureza. Lembro da minha avó tratando as doenças dos filhos e netos, retirando partes das plantas para fazer chás e me surpreendendo com os benefícios obtidos. Então acho interessante a associação do conhecimento científico à medicina tradicional, porque assim há a promoção de novas investigações de plantas medicinais como potenciais fontes de compostos bioativos que, posteriormente, podem ser aprovados como produtos farmacêuticos (DIAS et al., 2012). No Brasil, encontramos um grande número de espécies vegetais, com poderes medicinais, que servem de matéria-prima para a confecção de fitoterápicos e outros medicamentos (FIRMINO; BINSFELD, 2013). Habitantes nativos já tinham nas plantas medicinais o principal meio de cura de suas enfermidades mesmo antes do processo de colonização (BRUNING et al., 2012).

Os conhecimentos tradicionais são utilizados como ponto de partida para direcionar as pesquisas que levam ao estudo do potencial farmacológico (ou comestível) de determinada planta (BARBOSA, 2003). Esse conhecimento estabelece a percepção empírica do homem sobre a natureza, evidenciando a utilização de plantas medicinais para a manutenção e a recuperação da saúde (BADKE et al., 2011). Alguns casos de adoecimento são tratados sem a solicitação de serviços de saúde e quando isto ocorre nem sempre o fornecimento de medicamentos após a prescrição é uma opção e as pessoas não dispõem de recursos para adquiri-los (FIGUEIREDO et al., 2014). Apesar da disseminação do uso do remédio sintético, ainda é grande o percentual daqueles que preferem as plantas medicinais, isoladamente ou juntamente com ele, e isto ocorre com base no conhecimento popular (BRUNING et al., 2012). Concordando com Lopes et al. (2012) onde afirmam que devemos preservar os grupos culturais para preservar seu conhecimento sobre uso de plantas medicinais como recurso terapêutico. A sabedoria empírica colabora para a Ciência, uma vez que a descoberta da utilização das plantas é através de entrevistas com a população que detém estas informações e após algumas análises pode-se confirmar o efeito de algumas substâncias através dos estudos dos seus constituintes químicos (MESSIAS et al., 2015). Assim, o objetivo desse trabalho foi investigar a composição química e analisar a ação antibacteriana dos extratos aquosos

de *Anadenanthera colubrina* e *Carica papaya* frente a cepas diarreio gênicas *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e *E. coli* enterotoxigênica (ETEC) como também avaliar a atividade moduladora dos antibióticos ciprofloxacina, sulfametoxazol + trimetoprima e metronidazol utilizados na prática clínica para o tratamento de doenças diarreicas.

Acredito que por meio desta pesquisa, pude contribuir com a comunidade científica, como mais uma pesquisa fundamentada e testada. Salientando que, na minha opinião, ainda são necessários muitos trabalhos nessa linha de pensamento e pesquisa. Muitas das riquezas naturais do Brasil ainda são pouco conhecidas e menos ainda estudadas e se forem exploradas de uma forma consciente e compartilhadas com a população mais necessitada, certamente poderão contribuir para a cura ou amenização de sintomas para diversas enfermidades que afetam a população geral e em especial os menos favorecidos economicamente. Portanto, não tenho dúvidas quanto a importância, e por que não dizer urgência, quando estamos nos referindo ao poder da interação da medicina tradicional milenar com o conhecimento que foi obtido através de hipóteses testadas e comprovadas por inúmeros pesquisadores, muitas vezes de áreas diferentes, porém que contribuíram e continuam a contribuir para o avanço científico. Foi avaliado também o potencial modulador de drogas antimicrobianas, e os fármacos escolhidos foram: sulfametoxazol+trimetropina, metronidazol e ciprofloxacina, devido a utilização no tratamento das doenças diarreicas.

## **1.2. ESTRATÉGIAS DE PESQUISA**

A escolha do tipo de extrato ocorreu na forma de critérios, dos quais o primeiro deles foi pesquisar na literatura científica trabalhos referentes a pesquisas relacionadas a plantas que tivessem sido estudadas como forma de combater os efeitos colaterais da diarreia devido à presença da *Escherichia coli*.

A busca bibliográfica foi feita na Biblioteca Virtual de Saúde (BVS-BIREME) e o PubMed (Oferecido pela Biblioteca Nacional de Medicina dos Estados Unidos como parte de Entrez), entre os anos de 2018 e 2019, utilizando-se os descritores *Escherichia coli*, antidiarrheal action, *Anadenanthera colubrina* (Vell.) BRENAN and *Carica papaya* L. Foram selecionados artigos de 2002 a 2019 e que tinham um dos descritores.

Adotou-se os seguintes critérios de inclusão: artigos escritos em inglês, com disponibilidade de texto completo em suporte eletrônico e teses. Os critérios de exclusão: artigos não condizentes com o assunto abordado ou com referências anteriores

a 2002.

Após uma pesquisa minuciosa foi constatado que até o presente momento ainda não havia sido estudado se haveria a possibilidade das espécies de plantas, conhecidas popularmente como angico e mamão, teriam algum efeito benéfico capaz de solucionar ou amenizar os efeitos de tal enfermidade. Sendo assim foi decidido que a nossa hipótese seria a de confirmar se existe algum efeito benéfico no tratamento da diarreia por meio da utilização do angico ou do mamão, na forma de infusão ou decocto, e caso a eficácia de ambos fosse confirmada, qual seria a mais eficaz.

A doença diarreica é a segunda maior causa de morte em crianças menores de cinco anos. Há quase 1,7 bilhão de casos, no mundo, de doenças diarreicas na infância a cada ano. Atualmente, causas como infecções bacterianas sépticas provavelmente são responsáveis por uma proporção crescente de todas as mortes associadas à diarreia (WHO, 2017). É preocupante essa temática, já que nos países em desenvolvimento, a morbidade e a mortalidade relacionadas à diarreia bacteriana pediátrica são amplamente atribuídas à forma diarreiogênica de *Escherichia coli* (DEC) (GOMES et al., 2016).

As plantas medicinais são usadas desde o início da vida humana com fins terapêuticos, para amenizar ou curar enfermidades (BERG, 2010). As pesquisas científicas iniciam com o conhecimento popular, fundamentado em plantas que têm compostos bioativos, o que coopera na busca por novos fármacos. Estudos recentes sobre plantas medicinais visam avaliar uma comunidade específica, suas definições locais de saúde e doença, visando o modo com que cada um emprega e manuseia os recursos naturais para cura de moléstias e enfermidades (SIRQUEIRA et al., 2015; MENEZES et al., 2016). Assim, seria possível responder o questionamento: Os chás de angico e mamão são utilizados para combater diarreia porque existe a crença de que os mesmos conseguem combater as bactérias patogênicas do intestino?

A descoberta, comercialização e administração rotineira de compostos antimicrobianos para tratamento de infecções revolucionaram a medicina moderna e mudaram o paradigma terapêutico. Os antibióticos tornaram-se uma das intervenções médicas mais primordiais e necessárias para o desenvolvimento de abordagens médicas complexas, como procedimentos cirúrgicos de ponta, transplante de órgãos sólidos, tratamento de pacientes com câncer, entre outros. O aumento da resistência antimicrobiana entre patógenos bacterianos comuns está ameaçando essa realização terapêutica, comprometendo os resultados bem-sucedidos de pacientes críticos. Por esse motivo, a Organização Mundial da Saúde nomeou a resistência à antibióticos como uma



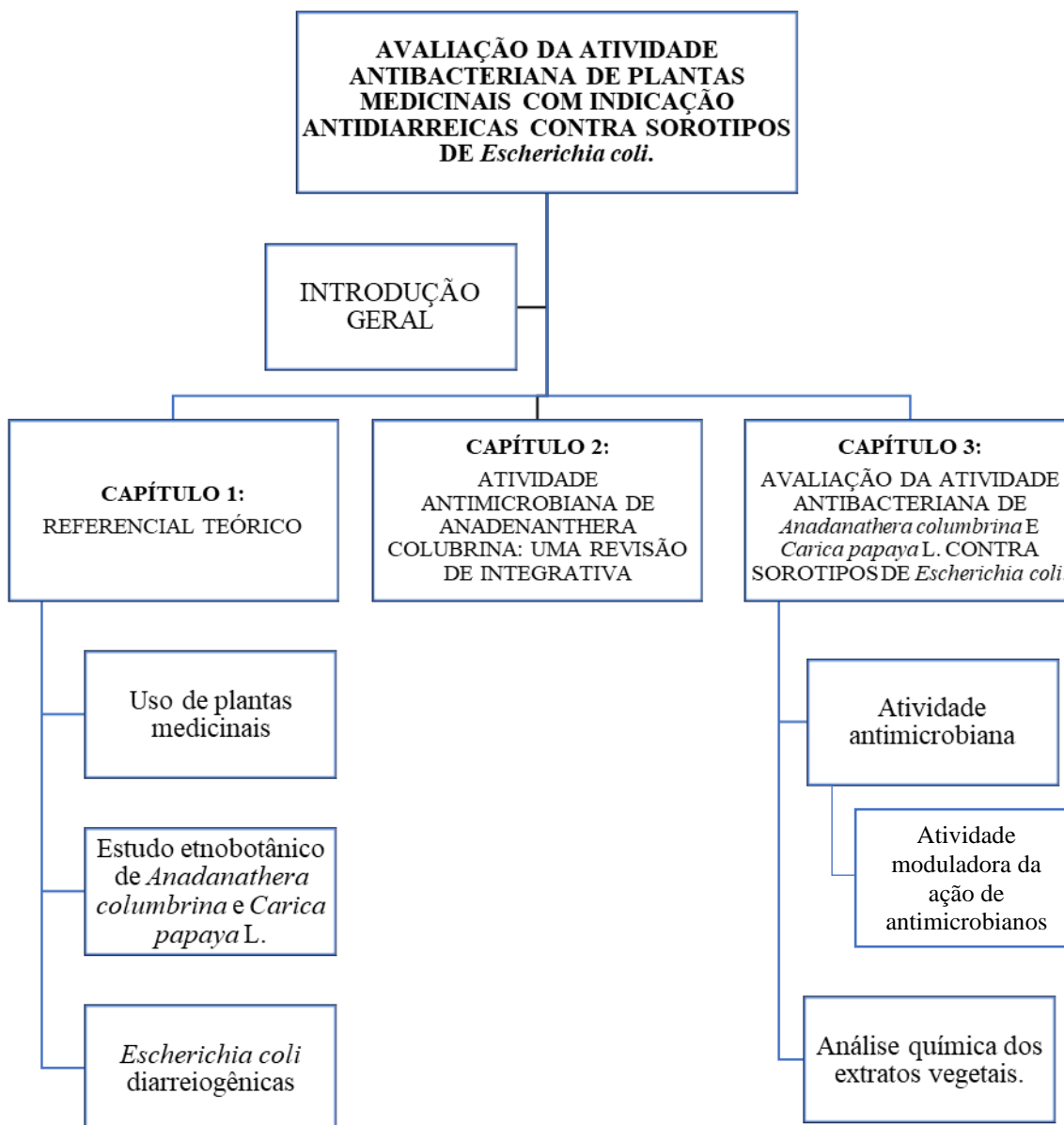
das três mais importantes ameaças à saúde pública do século XXI (WHO, 2014). Partindo dessa premissa acreditamos que uma solução possível e acessível para o atual e crescente problema seria o ingresso da cultura milenar e medicinal, na forma da ingestão de chás, objetivando uma melhora na saúde dos enfermos acometidos pela diarreia, salientando que não estamos afirmando ou de forma alguma questionando a eficácia do uso dos antibióticos, porém ressaltamos que o uso indiscriminado dos mesmos pode acarretar prejuízos na ordem de propensão de outras futuras enfermidades.

### **1.3. ESTRUTURA DA DISSERTAÇÃO**

A referida dissertação apresenta uma introdução geral onde aborda assuntos como a resistência microbiana às drogas usadas nos tratamentos de infecções, a utilização de plantas medicinais por parte da população para tratamento de diversas patologias e a busca por substâncias com ação antimicrobiana. Para sobreviver, as bactérias, em um processo provavelmente pressionado pelo aumento do uso de antimicrobianos na prática clínica, desenvolveram estratégias complexas e criativas para contornarem o ataque de antibióticos. Outros fatores que vem aumentando a prevalência de micro-organismos resistentes a antimicrobianos são decorrentes do uso na agricultura e da poluição do meio ambiente (HOLMES et al., 2016; MUNITA e ARIAS, 2016). Leite et al. (2018) realizaram um levantamento das plantas medicinais utilizadas no tratamento de problemas gastrointestinais através de uma revisão na literatura científica e relataram diversas plantas utilizadas com tal finalidade pela população. Também afirmaram que muitas plantas medicinais atuam no sistema digestivo, sendo sua atividade bastante conhecida devido à prática na medicina popular de remédios para alívio do desconforto gástrico, melhora da digestão e estimulante do apetite. A fundamentação teórica deste trabalho descreve mais detalhadamente a utilização de plantas medicinais dando importância às espécies com potencial antidiarreico. Nesse sentido duas plantas foram selecionadas devido ao seu uso popular no combate a distúrbios intestinais, como a diarreia. Uma revisão etnodirigida foi realizada em busca de plantas usadas no combate a diarreia, sendo a seleção feita através de uma avaliação das plantas que já têm a análise antibacteriana, mas ainda não existem estudos analisando a ação frente às cepas diarreiogênicas. Os vegetais escolhidos foram *Anadenanthera colubrina* e *Carica papaya*. Os resultados da pesquisa estão apresentados em capítulos disponibilizados após a revisão de literatura. O capítulo

inicial traz um artigo de revisão sobre a etnobiologia e a elucidação científica das atividades antibacteriana das espécies *Anadenanthera colubrina* e *Carica papaya*. Na sequência, é apresentado um artigo abordando a atividade antibacteriana de cada uma das plantas.

**Fluxograma 1:** Estrutura da dissertação



# CAPÍTULO 1

---

## **2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA**

### **2.1. USO DE PLANTAS MEDICINAIS**

É presumível que o uso de plantas como finalidade terapêutica seja tão antiga quanto o próprio homem. O emprego de plantas esteve por muito tempo associado à práticas mágicas, místicas e ritualísticas, por esse motivo existe uma dificuldade em delimitar com precisão a evolução da medicina. No Brasil, o uso das plantas como medicamento teve influência de diversas culturas dentre elas a indígena, a africana e a europeia (JORGE, 2012).

O consumo de plantas medicinais perdeu espaço para os medicamentos sintéticos devido aos avanços científicos, a expansão da indústria farmacêutica e o aumento da oferta de medicamentos (BRASILEIRO et al., 2008). Entretanto, houve um ressurgimento do uso de plantas medicinais devido ao alto custo dos fármacos, o difícil acesso, os efeitos colaterais, bem como, nos dias atuais, ao uso crescente de produtos de origem natural (BALBINOT; VELASQUEZ; DUSMAN, 2013). Quando se tem o conhecimento prévio da finalidade, riscos e benefícios no uso de plantas medicinais, acredita-se que o seu consumo seja favorável à saúde humana. Cabe aos profissionais de saúde a responsabilidade de orientar a população quanto à utilização segura e racional dos fitoterápicos/plantas medicinais (BADKE et al., 2011). Um estudo feito por De Oliveira (2017) verificou por meio dos artigos analisados que as populações utilizam plantas medicinais com regularidade, que existe grande quantidade de espécies citadas como sendo promissoras e eficazes no tratamento de enfermidades e que o conhecimento é adquirido através da família. Foi apresentado também que a maioria dos artigos utilizados como referência para esta revisão integrativa é da região Nordeste do Brasil.

A utilização de plantas, pelos seres humanos, para fins medicinais se dá devido à grande quantidade de compostos químicos produzidos pelas mesmas (PETROVSKA, 2012). No interior das células tem um conjunto de reações químicas, denominado de metabolismo. Nos vegetais, o mesmo está dividido em dois tipos: o metabolismo primário e o secundário (TAIZ; ZEIGER, 2013).

A identificação de metabólitos secundários em espécies vegetais pode ser uma fonte de informação de grande interesse terapêutico, com grande potencial para aplicação em estudos que envolvem a saúde humana, como a Farmácia, Bioquímica e Biotecnologia (AIRES; LIMA, 2014). Diante disso, é necessário realizar prospecções

fitoquímicas a fim de identificar metabólitos secundários de interesse médico. Afinal, as plantas possuem um grande potencial biossintético, porém, o percentual deste potencial utilizado atualmente é apenas uma fração do que as plantas podem nos oferecer, uma vez que a biossíntese de metabólitos secundários é restrita a alguns tipos de células e tecidos especializados (SOUZA et al., 2018).

## **2.2. PLANTAS COM POTENCIAL ANTIDIARREICOS**

A diarreia é caracterizada pelo aumento no número de evacuações e/ou pela diminuição da consistência das fezes. A patogenia se dá pela alteração da função intestinal com perda excessiva de água e eletrólitos pelas fezes e/ou vômitos (BRASIL, 2012). Existem diversos fármacos comercializados, assim como vegetais usados contra a diarreia, mas a comprovação desses vegetais ainda estão em andamento, e suas partes ainda tem que ser investigadas para identificar os compostos químicos e biológicos, para poder comprovar sua eficácia (EZEJA et al., 2012). Algumas plantas são citadas na literatura para o tratamento de diarreia, a exemplo de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) e *Carica papaya* L.

## **2.3. ESPÉCIES EM ESTUDO**

### *2.3.1 Anadenanthera colubrina*

Os brasileiros usam várias plantas como medicamentos, entre estes a *A. colubrina*, pertencente à família Fabaceae. Seu nome vulgar é conhecido como angico, angico vermelho, entre outras denominações, sendo natural da América do Sul e Nordeste do Brasil, cuja altura da planta pode chegar a até 7m (BARRETTO; FERREIRA, 2011).

*Anadenanthera colubrina* é referida como o vegetal mais solicitado para o uso público, por conseguir eficácia no tratamento das vias aéreas, inflamação, desarranjo intestinal, violenta liberação de ar dos pulmões, inflamação dos brônquios, gripe e aflição de dente (AGRA et al., 2007; AGRA et al., 2008; ALMEIDA et al., 2006; DE SOUSA ARAÚJO et al., 2008; MONTEIRO et al., 2006).

A procura maior é pela casca, já que a sua disponibilidade não é afetada pelas variações climáticas (ALBUQUERQUE et al., 2006). Seu uso por meio de extrato hidroalcolólico resultou em inibição das cepas de *Salmonella typhi*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli* (Colacite, 2015). Outro resultado positivo foi

com a entrecasca testado por meio de extrato hidroalcolico para as cepas de *E. coli*, *S. aureus* (Vannini et al., 2019).

O extrato da casca de *A. colubrina* possui propriedades antifúngicas e antibiofilme contra diferentes espécies de *Candida*, baixa toxicidade sistêmica *in vivo* e alto potencial no tratamento da infecção por *C. albicans* (SILVA et al., 2019).

Os resultados encontrados sugerem um forte potencial antifúngico para *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan, bem como uma tendência para diminuir o crescimento de células tumorais humanas.

O extrato alcoólico angico (*Anadenanthera colubrina* var. Cebil) induz a aceleração da cicatrização de feridas em feridas cutâneas de ratos.

Araújo et al (2020), utilizando polissacarídeos extraídos a partir de troncos das árvores angico vermelhas, conclui que o polímero pode reduzir a diarreia induzida por *E. coli* *in vivo*.

### 2.3.2 *Carica papaya*

A função medicinal do fruto, sementes e folhas de *C. papaya* encontradas na literatura são fatores que induzem a uma observação das atividades antimicrobianas de extratos de *C. papaya*. Sendo mais uma opção contra a resistência aos agentes antimicrobianos, pode impulsionar o desenvolvimento de novas fontes de antibióticos que precisam ser não só mais eficazes, como também mais acessíveis à população como recurso terapêutico alternativo (KRISHNA et al., 2008; NAYAK et al., 2012). Em países tropicais e industrializados, usa-se o mamão para distúrbios intestinais. A diminuição do "inchaço" e "flatulência" é explicado devido à presença da papaína, que tolera digestão e amortiza os sintomas relacionados à indigestão (MUSS et al, 2012). Extratos metanólicos e etanólicos de raízes e casca da *C. papaya* apresentaram boas atividades antioxidantes, além de extratos de folhas e polpa; porém o metanol e o extrato etanólico da polpa e folhas apresentaram atividades antibacterianas, além do potencial antioxidante (ASGHAR et al., 2016). Os extratos da folha da *C. papaya* foram estudados por Baskaran et al. (2012), pelo método de difusão, em diferentes bactérias (*Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus*, *Micrococcus luteus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*) aponta atividade antibacteriana.

### 2.3.3 *Escherichia coli*

Considerada como um micro-organismo comensal do trato gastrointestinal dos seres humanos e de muitos animais, *E. coli* possui genes de resistência antimicrobiana que pode causar doenças ou ser usada como um biomarcador de contaminação ambiental (CALDORIN et al., 2013). A principal forma de contágio de certas cepas de *E. coli* é a transferência fecal-oral, com um grau elevado de virulência causando morbidades graves em pessoas, como intoxicações alimentares, infecções do trato urinário, meningite e septicemia, dentre outras (CDC, 2017).

Existem patótipos que causam diarreia como a *E. coli* enteropatogênica (EPEC) e a *E. coli* enterotoxigênica (ETEC). A EPEC desenvolve uma lesão histopatológica intestinal característica, conhecida como fixação e apagamento, acometendo uma diarreia aquosa no doente. A ETEC, também atua na diarreia aquosa, coloniza o epitélio do intestino delgado e produz enterotoxinas, termolábil e/ou termoestável, que interferem nos processos de absorção e secreção intestinal (CROXEN, 2013). Alguns processos como a mutação, a transdução, a transformação e a transposição, facilitam a propagação de genes bacterianos elevando seu potencial de resistência, e as bactérias da família Enterobacteriaceae são as mais pesquisadas por conseguirem aumentar seu nível de resistência antibacteriano por esses métodos (FERREIRA, 2015; SILVA et al., 2016). A bactéria tem grande importância nos processos de investigação clínica e de resistência, por conseguirem receber e perpetuar os genes que formam estirpes multirresistentes (MARINHO, 2013; FERREIRA, 2015).

## **CAPÍTULO 2**

---



#### **4. ARTIGO 1: ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE *Anadenanthera colubrina*: UMA REVISÃO DE INTEGRATIVA**

Cícera Natalia Figueiredo Leite Gondim, Nadghia Figueirêdo Leite Sampaio, Henrique Douglas Melo Coutinho.

**Artigo a ser submetido na Revista Cubana de Plantas Medicinales**

Fator de impacto: 0.13

QUALIS: B4 (Biodiversidade)

Guia para autores:

<http://www.revplantasmedicinales.sld.cu/index.php/pla/about/submissions#authorGuidelines>

## **ARTIGO 1: ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE *Anadenanthera colubrina* (Vell.): UMA REVISÃO INTEGRATIVA**

Cícera Natalia Figueirêdo Leite Gondim, <sup>1\*</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3939-2078>

Nadghia Figueiredo Leite Sampaio, <sup>2</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2378-2570>

Henrique Douglas Melo Coutinho, <sup>3</sup>. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6634-4207>

<sup>1</sup>Discente do curso de Pós-graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, Recife, PE, Brasil.

<sup>2</sup> Discente do curso de Pós-graduação em Química Biológica da Universidade Regional do Cariri- URCA. Crato, CE, Brasil

<sup>3</sup>Docente do curso de Pós-graduação em Etnobiologia e Conservação da Natureza da Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE. Recife, PE, Brasil.

\*Autor para correspondência: [cnattalia.leite@gmail.com](mailto:cnattalia.leite@gmail.com)

### **RESUMO**

**Introdução:** Conhecida popularmente como angico ou angico branco, *Anadenanthera colubrina* é uma espécie da Família Fabaceae. Tem ocorrência em todos os estados do Nordeste Brasileiro e apresenta-se principalmente em regiões de clima semiárido, além de outros estados do Sudeste e do Centro-oeste do Brasil. O angico possui várias utilidades, a casca é usada como no combate a diarreias, dismenorreias, úlceras e como anti-inflamatório, o caule produz uma resina avermelhada que é indicada no tratamento de afecções do sistema respiratório, como tosse e bronquite.

**Objetivo:** Realizar uma revisão e reunir artigos que comprovem ação antibacteriana de *Anadenanthera colubrina*.

**Metodologia:** O estudo foi realizado através de revisão integrativa em busca de artigos publicados entre 1999 a 2019 que mostrassem a atividade antibacteriana de *Anadenanthera colubrina* obtendo-se uma amostra de 17 artigos, após a análise dos critérios de inclusão e exclusão. Com isso efetuou-se uma apreciação crítica verificando os principais temas abordados e quais conclusões de maiores relevâncias para o estudo.

**Resultados:** De acordo com os dados coletados, a casca de *A. colubrina* é a parte da planta mais investigada mostrando que, além do potencial efeito antibacteriano e antifúngico, a espécie exibe também atividade potencializadora de drogas já usadas na prática médica no tratamento de infecções. A presença de determinados componentes químicos pode justificar a atividade antimicrobiana observada nos testes realizados com os extratos brutos.

**Conclusão:** *Anadenanthera.colubrina* se revela como uma espécie promissora na busca por drogas que possam auxiliar no tratamento de infecções e/ou reverter o quadro de resistência a antimicrobianos.

**Palavras-chave:** Angico; *Anadenanthera colubrina*; Atividade antibacteriana.

## RESUMEN

**Introducción:** Conocida popularmente como angico o angico blanco, *Anadenanthera colubrina* es una especie de la familia Fabaceae, se encuentra en todos los estados del noreste de Brasil y se encuentra principalmente en climas semiáridos, así como en otros estados del sudeste y medio oeste de Brasil. Angico tiene varios usos, la corteza se usa para combatir la diarrea, la dismenorrea, las úlceras y como antiinflamatorio, el tallo produce una resina rojiza que está indicada en el tratamiento de trastornos del sistema respiratorio como la tos y la bronquitis.

**Objetivo:** realizar una revisión y reunir artículos que prueben la acción antibacteriana de *Anadenanthera colubrina*.

**Metodología:** El estudio se realizó a través de una revisión integradora que buscaba artículos bombeados de 1999 a 2019 que mostraran la actividad antibacteriana de *Anadenanthera colubrina*, obteniendo una muestra de 17 artículos, luego de analizar los criterios de inclusión y exclusión. Así, se realizó una evaluación crítica, verificando los principales temas abordados y qué conclusiones de mayor relevancia para el estudio.

**Resultados:** Según los datos, la corteza de *A. colubrina* es la parte más investigada de la planta, y además del potencial efecto antibacteriano y antifúngico, la especie también exhibe una actividad potenciadora de los medicamentos ya utilizados en la práctica médica en el tratamiento de infecciones. La presencia de ciertos componentes químicos puede justificar la actividad antibacteriana observada en las pruebas realizadas con extractos crudos.

**Conclusión:** Por lo tanto, *A. colubrina* se muestra como una especie prometedora en la búsqueda de medicamentos que pueden ayudar a tratar infecciones y / o revertir la resistencia a los antimicrobianos.

**Palabras llave:** Angico; *Anadenanthera colubrina*; Actividad antibacteriana.

## ABSTRACT

**Introduction:** *Anadenanthera colubrina* is a species of the Fabaceae Family, it is popularly known as angico or white angico. It occurs in every states of northeastern Brazil and is mainly found in semi-arid climates regions, as well as other Southeastern and Midwestern states of Brazil. Angico has several uses, the bark is used to combat diarrhea, dysmenorrhea, ulcers and as anti-inflammatory, the stem produces a reddish resin that is indicated in the treatment of respiratory system disorders such as cough and bronchitis.

**Objective:** Conducting a review and gather articles that prove the antimicrobial action of *Anadenanthera colubrina*.

**Methodology:** The study was conducted through an integrative review searching articles published from 1999 to 2019 that showed the antimicrobial activity of *Anadenanthera colubrina*, obtaining a sample with 17 articles, after analyzing the inclusion and exclusion criterion. Thus, a critical appraisal was made, verifying the main topics covered and which were the most relevant conclusions for the study.

**Results:** According to the data, the bark of *A. colubrina* is the most investigated part of the plant showing that in addition to the potential antibacterial and antifungal effect, the species also exhibits potentiating activity of drugs already used in medical practice in the treatment of infections. The presence of certain chemical components may justify the antimicrobial activity observed in the tests performed with crude extracts.

**Conclusion:** Thus, *A. colubrina* reveals itself as a promising species in the search for drugs that can help in the treatment of infections and/or reverse the antimicrobial resistance.

**Keywords:** Angico; *Anadenanthera colubrina*; Antimicrobial activity.

## INTRODUÇÃO

O gênero *Anadenanthera* é encontrada ao sul da linha do Equador <sup>(1,2)</sup>, e é usado para fins terapêuticos em comunidades do Brasil, Argentina, Venezuela e Bolívia <sup>(2)</sup>.

Conhecida popularmente como angico ou angico branco, *Anadenanthera colubrina* é uma espécie da Família Fabaceae <sup>(3)</sup>, com grande necessidade de exposição solar e característica caducifolia <sup>(4)</sup>.

Esta espécie tem sua ocorrência em todos os estados do Nordeste Brasileiro e apresenta-se principalmente em regiões de clima semiárido, além de outros estados do Sudeste e do Centro-oeste do Brasil, ocorrendo principalmente nas regiões onde as matas se configuram como mais secas <sup>(5)</sup>.

Outros nomes podem ser relatados para indicar *Anadenanthera colubrina* e são considerados sinônimos como: basônimo *Mimosa colubrina* Vell e heterotípico *Piptadenia colubrina* (Vell). Benth. *Acacia cebil* Griseb; *Peptadenia macrocarpa* Benth, *Peptadenia macrocarpa* var *cebil* (Griseb.) e *Anadenanthera macrocarpa* (Benth.) Brenan <sup>(6)</sup>.

A casca do caule é usada tradicionalmente por decocção, para desordens do fígado, gonorreia, leucorreia, infecção dos ovários e como depurativo do sangue. Usa-se também o xarope da casca do caule e da resina, ingerindo para o tratar a bronquite e a angina, e para a piorreia é recomendado fazer gargarejos <sup>(7)</sup>.

Estudos relatam a presença de compostos importantes na casca do caule do angico que podem justificar sua ampla utilização pela população, tais como taninos e polifenóis totais <sup>(8,9)</sup>. Devido ao uso popular em infecções, o objetivo desse trabalho foi reunir artigos que comprovassem a ação antibacteriana de *Anadenanthera colubrina*.

## **METODOLOGIA**

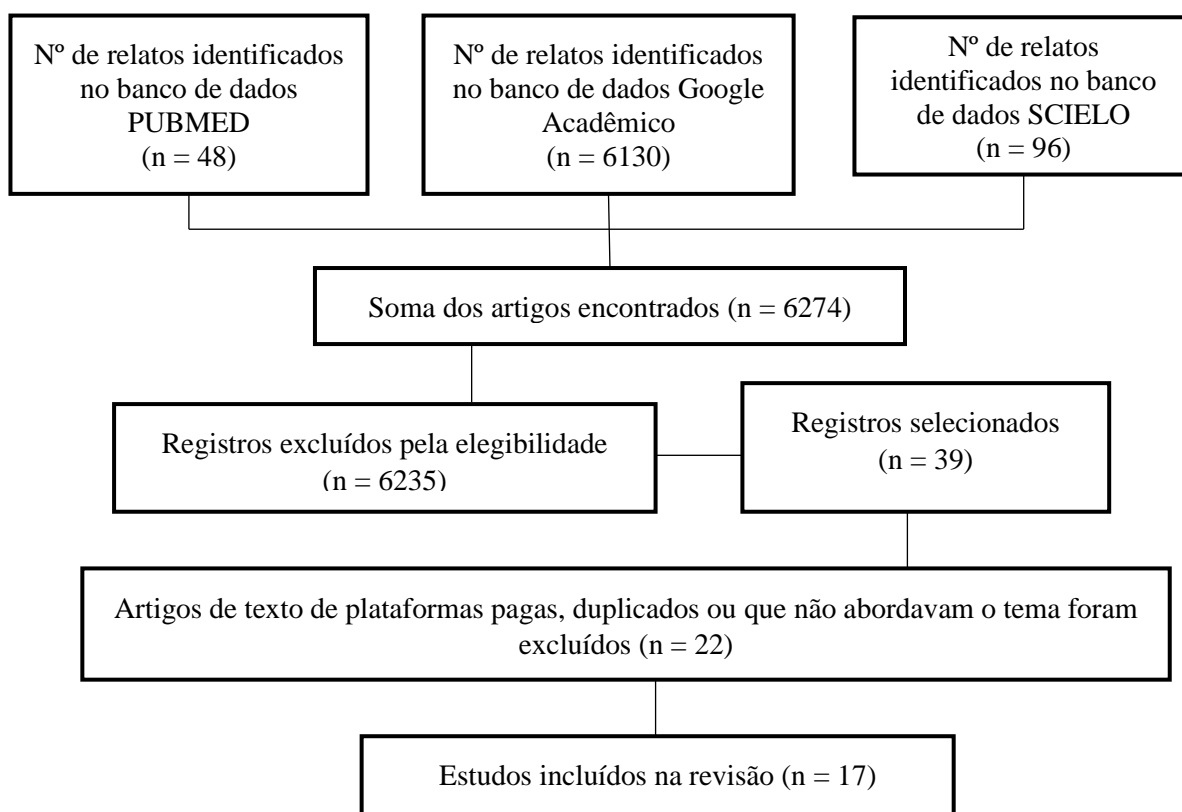
O estudo foi realizado através de uma revisão integrativa sobre as atividades antibacterianas de *Anadenanthera colubrina*. Os descritores utilizados na consulta nas bases de dados foram: *Anadenanthera colubrina* e ação antibacteriana. Realizou-se o levantamento bibliográfico na base de dados: GOOGLE ACADÊMICO, SCIELO e PUBMED. Os critérios de inclusão dos artigos para análise foram: todos os artigos científicos disponibilizados com texto completo, gratuito em português e em inglês, publicados no período de 1999 a 2019, nas bases de dados consultadas e foram considerados todos os artigos que houvessem relação com o propósito da pesquisa. Os critérios de exclusão foram: dissertações ou teses, artigos que mencionavam ser de

revisões sistemáticas, integrativas ou em plataformas pagas, artigos que não estavam associados diretamente com o tema apresentado e trabalhos duplicados.

## RESULTADOS

Para a pesquisa com *Anadenanthera colubrina* foram encontrados na base de dados PUBMED Cinco artigos, GOOGLE ACADÊMICO foram encontrados 886 e na base SCIELO 26, após aplicação dos critérios de exclusão, obtive-se os resultados de três artigos no PUBMED, 36 no GOOGLE ACADÊMICO e 0 no SCIELO, após essa análise foi realizada uma leitura prévia dos mesmos e selecionados apenas os que tratavam efetivamente da temática estudada, obtendo-se uma amostra de 12 artigos, com isso efetuou-se uma análise crítica verificando os principais temas abordados e quais conclusões de maiores relevâncias para o estudo (Figura 1):

**Figura 1-** Fluxograma do processo de seleção dos estudos



Os artigos selecionados estão reunidos na Tabela 1, onde mostram os tipos de extrato e parte da planta avaliada em cada estudo, como também os resultados obtidos pelos autores. As informações estão reunidas por ordem decrescente do ano de publicação.

**Tabela 1** – Ações antibacteriana de *Anadenanthera colubrina*.

AUTORES/ ANO	MATERIAL VEGETAL	PREPARAÇÃO	MICROORGANISMOS SENSÍVEIS AO PRODUTO VEGETAL
Gonçalves; Alves Filho; Menezes. 2005 <sup>(10)</sup>	Casca do caule	Extrato hidroalcoólico	Sem atividade contra os microorganismos testados
Palmeira et al., 2010 <sup>(11)</sup>	NI	Extrato hidroalcoólico	<i>Staphylococcus aureus</i>
Gonçalves; Alves Filho; Menezes. 2011 <sup>(12)</sup>	NI	Extrato hidroalcoólico	Sem atividade contra os microorganismos testados
Da Silva et al. 2012 <sup>(13)</sup>	Frutos	Extrato aquoso, etanólico e hidroalcoólico	Sem atividade contra os microorganismos testados
Trentin et al. 2013 <sup>(14)</sup>	Casca do caule	Extrato aquoso	<i>P. aeruginosa</i>
Da Silva et al., 2013 <sup>(15)</sup>	Frutos	Extrato hidroalcoólico*	<i>S. aureus</i>
Rocha et al., 2013a <sup>(16)</sup>	Casca do caule	Extrato hidroalcoólico	<i>S. aureus</i>
Rocha et al., 2013b <sup>(17)</sup>	Casca do caule	Extrato hidroalcoólico	<i>Streptococcus salivarius, S. oralis, S. parasanguis</i>
Araújo et al., 2014 <sup>(18)</sup>	Folha e Fruto	Extrato hidroalcoólico	<i>S. aureus</i>
Trentin et al., 2014 <sup>(19)</sup>	Casca de caule, frutos, folhas e ramos	Extrato aquoso	<i>P. aeruginosa</i>
Lima et al., 2014 <sup>(20)</sup>	Casca do caule	Extrato hidroalcoólico	<i>P. aeruginosa</i>
Araújo et al., 2015 <sup>(21)</sup>	Casca do caule	Extrato hidroalcoólico e aquoso	<i>S. aureus.</i>
Colacite, 2015 <sup>(22)</sup>	Casca do caule	Extrato hidroalcoólico	<i>Salmonella typhi, Micrococcus luteus, Staphylococcus aureus e Escherichia coli</i>
Lima neto et al., 2015 <sup>(23)</sup>	Entrecasca	Extrato etanólico	<i>S. aureus</i>
Gonçalves et al., 2018 <sup>(24)</sup>	Folha	Extrato hidroalcoólico	Sem atividade contra os microorganismos testados
Pereira et al. 2018 <sup>(25)</sup>	Casca do caule	Taninos do extrato aquoso*	Sem atividade contra os microorganismos testados.
Vannini et al., 2019 <sup>(26)</sup>	Entrecasca	Extrato hidroalcoólico	<i>E. coli, S. aureus.</i>

## DISCUSSÃO

Para a avaliação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico da casca de *A. colubrina*, Gonçalves; Alves Filho; Menezes <sup>(10)</sup> empregaram o método da difusão em ágar, baseado na técnica descrita por BAUER et al. (1966). O extrato não apresentou nenhuma atividade contra os micro-organismos testados. Utilizando a mesma metodologia Gonçalves; Alves Filho; Menezes <sup>(12)</sup> observaram que extrato hidroalcoólico de angico também não apresentou ação contra cepas *Escherichia coli* enteropatogênica, *Shigella sonnei*, *Salmonella* spp.

A resistência de bactérias ao extrato de *A. colubrina* também foi demonstrada por Gonçalves et al. <sup>(24)</sup> onde o extrato hidroalcoólico das folhas de angico não apresentou ação antibacteriana frente aos patógenos testados usando os testes Disco-Difusão em ágar e CIM/CBM.

Palmeiras et al. <sup>(27)</sup>, usaram a técnica de pour plate para determinação da atividade antimicrobiana do extrato hidroalcoólico do angico, sendo observada a eficácia do extrato em todas as cepas de *S. aureus* testadas.

Na avaliação feita por Rocha et al. <sup>(16)</sup>, através da técnica de microdiluição em caldo, *S. aureus* também foi sensível ao extrato hidroalcoólico de *A. colubrina*. Em outro estudo, Rocha et al. <sup>(17)</sup>, empregaram a metodologia de microdiluição em caldo, demonstrando que o extrato hidroalcoólico das cascas de *A. colubrina* também apresenta atividade antibacteriana contra cepas de *Streptococcus* spp.

Assim como Rocha et al. <sup>(16)</sup>, Lima Neto et al. <sup>(23)</sup> empregaram a metodologia de microdiluição em caldo para avaliação da atividade antimicrobiana *in vitro* do extrato etanólico da entrecasca de *A. colubrina*, demonstrando a sensibilidade da *S. aureus* ao extrato.

A atividade contra *S. aureus* também foi verificada por Araújo et al. <sup>(21)</sup>. Os ensaios foram realizados por meio de testes de sensibilidade a antimicrobianos por disco-difusão e foi possível observar que tanto o extrato hidroalcoólico quanto o aquoso foram capazes de inibir o crescimento *in vitro* da bactéria.

Trentin et al. <sup>(14)</sup> avaliaram o crescimento bacteriano a partir diferença entre a densidade óptica a 600 nm (OD<sub>600</sub>) no final (6 h) e no início (0 h) do tempo de incubação, em placas de microtitulação de 96 poços. A análise sugere atividade bacteriostática do extrato aquoso contra *P. aeruginosa*.



Para avaliar os efeitos dos extratos aquosos sobre a formação de biofilme e o crescimento de *P. aeruginosa*, Trentin et al. <sup>(19)</sup> utilizaram o ensaio de cristal violeta e da densidade óptica a 600 nm, respectivamente. O estudo mostrou que o extrato possui alta capacidade de prevenir a formação de biofilme e de inibir o crescimento de *P. aeruginosa*. Os autores propõem que as características das amostras (como o tipo de extrato e a parte utilizada) combinadas com os compostos de alto peso molecular, como os taninos, podem ser os responsáveis pela atividade encontrada.

Para determinação da Concentração Inibitória Mínima, Colacite et al. <sup>(22)</sup> utilizaram o método de microdiluição em placas de 96 poços. *A. colubrina* apresentou ação inibitória para *S. typhi*, *M. luteus*, *S. aureus* e *E. coli*, tendo, porém, atividade microbicida somente para *M. luteus* e *S. aureus*.

Da Silva et al. <sup>(13)</sup> avaliaram a associação entre o extrato hidroalcoólico de frutos de *A. colubrina* com a Eritromicina, para o teste foi realizado pelo método checkerboard contra a *S. aureus*. Os resultados demonstraram que *A. colubrina* é uma fonte promissora de compostos contra *S. aureus*, que apresentam alto potencial sinérgico com a eritromicina *in vitro*.

Para determinação da atividade antimicrobiana Araújo et al. <sup>(18)</sup> utilizaram os métodos Disco-Difusão em ágar e CIM/CBM, onde a CIM foi determinada pelo método de microdiluição. A partir dos extratos hidroalcoólicos das folhas e frutos foram obtidas e avaliadas as frações: ciclohexano, acetato de etila, n-butanol e aquosa. Todas as frações avaliadas tiveram atividade anti-*S. aureus*.

Pereira et al. <sup>(25)</sup> também investigaram a associação com antibacterianos, no entanto, a metodologia utilizada foi a microdiluição em caldo. Os autores investigaram os efeitos da associação de taninos de *Anadenanthera colubrina* à cefalosporina sobre *Staphylococcus aureus* isolados de bovinos. Os resultados mostraram que quando usados em associação, os taninos e a cefalexina apresentam ação antimicrobiana aumentada.

Empregando a metodologia de difusão em disco, Vanini et al <sup>(26)</sup> demonstram que os extratos hidroalcoólicos da casca inibiram *in vitro* o crescimento de *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*.

Na triagem fitoquímica da casca de *A. colubrina*, Santos et al. <sup>(28)</sup> encontraram catequinas, flavonóides, fenóis, saponinas, esteróides, taninos, triterpenos e xantonas, sugerindo a participação de metabólitos secundários na atividade biológica desta planta.

## CONCLUSÃO

Nos trabalhos sobre as atividades biológicas de *A. colubrina*, o material vegetal mais usado é a casca do caule, provavelmente pelo seu uso empírico na medicina tradicional, e o extrato hidroalcoólico é o mais investigado.

A espécie *A. colubrina* tem ação antibacteriana contra diversas espécies de bactérias, no entanto, a sua atividade é mais expressiva contra *S. aureus* e *P. aeruginosa*, sendo investigada e comprovada por diferentes metodologias entre os autores.

## REFERÊNCIAS

1. Alstchul SRA taxonomic study of the genus *Anadenanthera*. Contr Gray Herb 1964, (193): 3-65.
2. Weber CR, Soares CML, Lopes ABD, Silva TS, Nascimento MS, Ximenes ECPA.. *Anadenanthera colubrina*: um estudo do potencial terapêutico. Artigo de revisão. Revista brasileira de farmácia, 2011, 92(4): 235-244.
3. Lima BG. Caatinga: espécies lenhosas e herbáceas. Mossoró: EdUfersa, 2011.
4. Guimarães RC. Anatomia do lenho de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan em diferentes fitofisionomias da Floresta Atlântica no Estado do Rio de Janeiro, Ilha Grande e Itatiaia. Rio de Janeiro: Instituto de Pesquisas Jardim Botânico do Rio de Janeiro, 2009. (Dissertação de Mestrado).
5. Araújo, JKP et al. Estrutura e padrão de distribuição espacial de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan presente no estrato regenerante em área de mata ciliar no Cariri Ocidental paraibano. Revista Brasileira de Gestão Ambiental e Sustentabilidade 2018 v. 5, n. 9, p. 231-238.
6. Morim, MP. *Anadenanthera* in Flora do Brasil 2020 em construção. Jardim Botânico do Rio de Janeiro. Disponível em: <<http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/floradobrasil/FB22782>>. Acesso em: 16 abr. 2020.

7. Monteiro, JM et al. Use patterns and knowledge of medicinal species among two rural communities in Brazil's semiarid northeastern region. *J Ethnopharmacol*, 2006; v. 105, n. 1-2, p. 173-186, 2006.
8. Pessoa WS et al. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. *Acta cirurgica brasileira* 2012, 27(10):655-670.
9. Lima RDF, Alves ÉP, Rosalen PL, Ruiz ALTG, Teixeira Duarte MC, Góes VFF, et al. Antimicrobial and antiproliferative potential of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014.
10. Gonçalves AL, Alves Filho A, Menezes H. Estudo comparativo da atividade antimicrobiana de extratos de algumas árvores nativas. *Arquivos do Instituto Biológico*, 2005 v. 72, n. 3, p. 353-358.
11. Palmeira JD 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*, 2010 v. 42, n. 1, p. 33-7.
12. Gonçalves AL, Alves Filho A, Menezes H. < b> Efeitos Antimicrobianos de Algumas Plantas Medicinais Brasileiras em Distúrbios Intestinais. *Saúde e Pesquisa* ISSN 2176-9206, 2011, v. 4, n. 2.
13. Da Silva, AG et al. Antimicrobial activity of medicinal plants of the Caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil. *Phytochemistry*, 2012, v. 1.
14. Trentin DS et al. Tannins possessing bacteriostatic effect impair *Pseudomonas aeruginosa* adhesion and biofilm formation. *PloS one*, 2013 v. 8, n. 6, p. e66257.
15. Da Silva LCN et al. Evaluation of combinatory effects of *Anadenanthera colubrina*, *Libidibia ferrea* and *Pityrocarpa moniliformis* fruits extracts and erythromycin against *Staphylococcus aureus*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 2013 v. 7, n. 32, p. 2358-2364.

16. Rocha EALSS et al. Potencial antimicrobiano de seis plantas do semiárido paraibano contra bactérias relacionadas à infecção endodôntica. *Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences*, 2013a, v. 34, n. 3.
17. Rocha EALSS et al. Atividade Antimicrobiana “*in vitro*” de Extratos Hidroalcoólicos de Plantas Medicinais do Nordeste Brasileiro em Bactérias do Gênero *Streptococcus*. *Pesquisa Brasileira em Odontopediatria e Clínica Integrada*, 2013b, v. 13, n. 3, p. 233-238.
18. Araújo DRC et al. Comparative analysis of anti-Staphylococcus aureus action of leaves and fruits of *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (Griseb.) Altschul. *Afr. J. Microbiol. Res*, 2014, v. 8, n. 28, p. 2690-6.
19. Trentin DS et al. Medicinal plants from brazilian caatinga: antibiofilm and antibacterial activities against *Pseudomonas aeruginosa*. *Revista Caatinga*, 2014, v. 27, n. 3, p. 264-271.
20. Lima ARN et al. Antimicrobial and anti-inflammatory activity of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. *Research, Society and Development*, 2019, v. 9, n. 1.
21. Araújo ERD et al. Avaliação do potencial antimicrobiano de extrato hidroalcoólico e aquoso da espécie *Anadenanthera colubrina* frente a bactérias gram-negativa e gram-positiva. *Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota)*, 2015, v. 5, n. 3, p. 66-71.
22. Colacite J. Triagem fitoquímica, análise antimicrobiana e citotóxica e dos extratos das plantas: *Schinus terebinthifolia*, *Maytenus ilicifolia* Reissek, *Tabebuia avellanedae*, *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. *Saúde e Pesquisa*, 2015, v. 8, n. 3, p. 509-516.
23. Lima Neto GA et al. Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. *Rev. bras. plantas med* 2015, v. 17, n. 4, supl. 3, p. 1069-1077.

24. Gonçalves TPR et al. Potencial antifúngico e antibacteriano de extratos vegetais da região de Divinópolis/MG. *Revista Ibero-Americana de Ciências Ambientais*, 2018, v. 9, n. 3, p. 25-37.
25. Pereira AV et al. Effects of associations of tannins from *Anacardium occidentale* and *Anadenanthera colubrina* with cephalosporin against bovine *Staphylococcus aureus* isolates. *Arquivos do Instituto Biológico*, 2018, v. 85.
26. Vannini AB et al. Evaluation of the Antibacterial Activity of Bark Extracts from *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan (Fabaceae Lindl).
27. Palmeira JD 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*, 2010, v. 42, n. 1, p. 33-7.
28. Santos JS et al. Beneficial effects of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan extract on the inflammatory and nociceptive responses in rodent models. *Journal of ethnopharmacology*, 2013, v. 148, n. 1, p. 218-222.

## **CAPÍTULO 3**

---

**5. ARTIGO 2: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE *Anadenanthera colubrina* (Vell.) E *Carica papaya* L. CONTRA SOROTIPOS DE *Escherichia coli*.**

**Cícera Natalia Figueiredo Leite GONDIM, Nadghia Figueiredo Leite SAMPAIO,  
Denise Aline Casimiro BEZERRA, Maria Anésia Sousa de ALENCAR, Lucas  
Silva ABREU, Josean Fechine TAVARES, Marcelo Sobral da SILVA , Henrique  
Douglas Melo COUTINHO**

**Artigo submetido ao periódico Food and Chemical Toxicology (Comprovante em anexo)**

Fator de impacto: 3.775

QUALIS: A1 (Biodiversidade)

Guia para autores:

<https://www.elsevier.com/journals/food-and-chemical-toxicology/0278-6915/guide-for-authors>

**ARTIGO 2: CHEMICAL EVALUATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY  
OF *Anadenanthera colubrina* AND *Carica papaya* L. AGAINST *Escherichia coli*  
SEROTYPES.**

**Cícera Natalia Figueiredo Leite Gondim<sup>1</sup>, Nadghia Figueiredo Leite Sampaio<sup>2</sup>,  
Denise Aline Casimiro Bezerra<sup>4</sup>, Maria Anésia Sousa de Alencar<sup>4</sup>, Lucas Silva  
Abreu<sup>5</sup>, Josean Fechine Tavares<sup>6</sup>, Marcelo Sobral da Silva<sup>6</sup>, Roger Henrique  
Sousa da Costa<sup>2</sup>, Henrique Douglas Melo Coutinho<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Student of the Postgraduate course in Ethnobiology and Nature Conservation at the Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE, Recife, PE, Brazil.

<sup>2</sup>Student of the Postgraduate course in Biological Chemistry at the Universidade Regional do Cariri- URCA. Crato, CE, Brazil

<sup>3</sup>Docent of the Postgraduate course in Ethnobiology and Nature Conservation at the Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE. Recife, PE, Brazil.

<sup>4</sup>Laboratory of Microbiology and Molecular Biology – LMBM at the Universidade Regional do Cariri- URCA. Crato, CE, Brazil

<sup>5</sup>Student of the Postgraduate Schema in Natural and Bioactive Synthetic Products at the Universidade Federal da Paraíba

<sup>6</sup>Professor of the Postgraduate Schema in Natural and Bioactive Synthetic Products at the Universidade Federal da Paraíba

\* Corresponding author: Cícera Natalia Figueiredo Leite Gondim,  
natalia.leite@urca.br

**ABSTRACT**

Medicinal and aromatic vegetables are well regarded by the pharmaceutical industries, for taste and varied smells as well as for the search for feedstock that has the possibility of an efficient therapeutic source, such as papaya fruits (*Carica papaya*) peel and leaves are used to treat various diseases such as constipation, amenorrhea and dyspepsia. Another example is *Anadenanthera colubrina*, commonly referred to as angico, is widely indicated for the use of inflammatory, respiratory and infectious processes (cough, influenza and bronchitis), diarrhea and toothache. Thus, the objectives of this work were to determine the chemical constituents, to evaluate the antibacterial activity of *Carica papaya* and *Anadenanthera colubrina* against *Escherichia coli*, EPEC and ETEC serotypes, as well as to evaluate the antibacterial modulating activity. 200g of fresh leaves of *Anadenanthera colubrina* and *C. papaya* were collected, then the aqueous extract was infused. *A. colubrin* by infusion (EAIAC) was 13.426g and to the



aqueous extract of *C. papaya* infusion (EAICP) was 16.6188g. The chemical composition was named by HPLC-DAD-ESIMS. The determination of the minimum inhibitory concentration and the modulation of antibiotic activity were performed by microdilution in broth in 96-well plates. It was detected the presence of 18 compounds. The extract had no antimicrobial action and was indifferent when associated with antibacterial drugs, however, due to the high mortality and morbidity of humans, caused by the ETEC and EPEC strains, it is important to continuously search for new sources of substances with antibacterial potential or modulator of the response of drugs used in the therapy of intestinal disorders.

Keywords: *Carica papaya*, *Anadenanthera colubrina*, antimicrobial activity and modulating activity.

## 1. INTRODUCTION

Diarrhea is one of the responsibilities of the Government, especially in regions of social misery. Several factors such as sociocultural, biological, and environmental factors are associated with the complexity of diarrhea. Thus, the solution to the problem cannot be analyzed reductively (Farthing et al. 2013; Walker and Walker, 2014).

The Kingdom Plantae has a range of vegetable diversities that can be used in medical clinics in Brazil, there is still a lot to explore about antimicrobial treatment (Lôbo et al. 2010; Ostrosky et al. 2008).

Traditional knowledge about the use of plant species to treat health problems is conserved from generation to generation, they are respected for their knowledge as they tend to know more about issues of fundamental interest to the Community (Battisti et al. 2013).

There is a growing demand for antimicrobial and agrochemical substances that are effective in controlling infectious diseases. Superior vegetables are one of the most important sources of natural products, significantly providing the development of new secondary metabolites, many of which are considered of great added value due to their applications as medicines, cosmetics, food and agrochemicals (Braz Filho, 2010)

Angico or *Anadenanthera colubrina* is important for commerce, for nature and even for medicine, (Vell.) Brenan var. cebil (Griseb) Altschul (Fabaceae), is native to

the semi-arid region of Brazil, is also known as white angico and red angico (Barrandeguy et al. 2012; Ortolani et al. 2010).

Medicinal and aromatic vegetables are well regarded by the pharmaceutical industry, for taste and varied smells (Swamy; Sinniah, 2015). And also for the search for feedstock that has the possibility of an efficient therapeutic source, such as *Anadenanthera colubrina* (vell) Brenan (*A. colubrina*), commonly called Angico, quite indicated in the use of inflammatory, respiratory and infectious processes (cough, influenza and bronchitis), diarrhea and toothache (Albuquerque et al. 2006; De Sousa Araújo et al., 2008).

Changes in temperature do not restrict the supply of the bark, which is the most consumed fragmente (Albuquerque et al. 2006). Hydroalcoholic extracts and leaves and bark decoctions of *A. colubrina* are used in traditional medicine as antimicrobials and anti-inflammatories, in the treatment of gastric and respiratory tract diseases. Pre-clinical and clinical studies have evaluated and confirmed the healing and antimicrobial activity of *A. colubrina* extracts (Hajdu; Hohmann, 2012; Pessoa et al. 2012; Moretão et al. 2004).

It was possible to confirm the presence of tannins through phytochemical tests of the aqueous extract of the bark of *Anadenanthera Colubrina* (Vell.) Brenan. Several diseases, such as intestinal disorders, blood pressure above 14/9, diseases in bones and muscles, bleeding, skin rashes, tissues exposed to high temperatures and stomach changes, may be treated, according to studies about folk medicine, through the use of plants with a high concentration of tannins (Pereira et al. 2015; Holnik et al. 2015)

The species *Carica papaya* L. (mamão) belongs to the family Caricaceae is a typical fruit plant of tropical and subtropical regions (Souza et al. 2012). The fruits of *C. papaya*, as well as peel and leaves are used in the treatment of various diseases such as warts, callus, constipation, amenorrhea, general weakness, sinuses, eczema, cutaneous tubercles, glandular tumors, blood pressure, dyspepsia, cell growth carcinogens, diabetes, malaria, syphilis and gonorrhoea, also act by expelling worms and stimulating reproductive organs (Aravind et al. 2013; Sinhalagoda et al. 2013).

In order to outline the profile of the potentiality of biodiversity assets, it is very important to conduct ethnobotanical and ethnopharmacological research. In these studies are considered the main sources of indications for the study of plants as a therapeutic perspective, guiding phytochemical works and biological tests. The knowledge obtained through the cultural practices of the connection between the biota

and the communities has the purpose of causing an enrichment regarding the use of biodiversity. Enabling better and more conscious use of its resources (De Gutiérrez et al. 2010).

The goals of this work were to determine the chemical constituents, to evaluate the antibacterial activity of *Carica papaya* and *Anadenanthera colubrina* against *Escherichia coli*, EPEC and ETEC serotypes, as well as to evaluate the antibacterial modulating activity.

## **2. MATERIAL AND METHODS**

### **2.1 RESEARCH PLACE**

The extract preparation and microbiological tests were carried out at the Laboratório de Pesquisa de Produtos Naturais (LPPN) and at the Laboratório de Microbiologia e Biologia Molecular (LMBM) respectively, at the Regional University of Cariri – URCA, Pimenta Campus, Crato town, Ceará.

The chemical evaluation was realized at the Federal University of Paraíba.

### **2.2 COLLECTION AREA**

Through an ethnodirected study, plant species used in folk medicine to treat diarrhea were selected. The plants were obtained *in natura* in the Cedro municipality - PE. The area in which the *C. papaya* species was collected is located in a private property called Fazenda Timbaúba, Cedro municipality, (latitude: 07 ° 48.26742 'S, longitude: 39 ° 10.26135' W, 535.336m altitude), Cedro, Pernambuco, Northeast Brazil. *A. colubrina* species was also collected on Fazenda Timbaúba, in the caatinga area, in the rural area of the municipality of Cedro, Pernambuco, Northeast Brazil (latitude: 07 ° 48 '00.32084" S and longitude: 39 ° 09' 16 , 42102 " W, 487,511 m altitude).

### **2.3 PLANT MATERIAL**

Young and healthy leaves of the species *Carica papaya* were collected and transported to the Laboratory of Microbiology and Molecular Biology da Universidade Regional do Cariri – URCA. Exsiccata of the species were produced and deposited at the Herbário Dárdano de Andrade Lima of this University using the numbers HCDAL 14.379 for *C. papaya* and 14.378 for *A. colubrina*. The collections were carried out in

April, dry month, during the morning between 8:30 am and 10:30 am. The plant material was sorted and cleaned before being weighed and stored using refrigeration. In total, 200g of stems of the species *A. colubrina* and 200g of *C. papaya* leaves were weighed to prepare the aqueous extract by infusion.

## **2.4 PREPARATION OF THE AQUEOUS EXTRACT**

The fresh bark of *A. colubrina* and fresh leaves of *C. papaya* were collected for the preparation of the extracts and, afterwards, the aqueous extracts were made. 399.9 g of leaves were used, as well as peels, mixed with six liters of water (in the proportion 10g / 150 mL, equivalent to a cup of tea - 150 mL). For the infusion, the water was boiled without the plant material, which was placed in the water after the fire was extinguished. The pot was covered with a lid and the plant material remained until the tea cooled (Lorenzi and Matos, 2002). Then, the preparation was filtered and stored, also under refrigeration. The infusion was frozen and taken to the lyophilizer (-60 ° C) until all the water was removed. The powdered extract was stored for testing by refrigeration. The powder extracts were stored for testing under refrigeration. They were obtained after lyophilization of *A. colubrina* Aqueous Extract by infusion (EAIAC), and 16.6188g of *C. papaya* Aqueous Extract by infusion (EAICP).

## **2.5 OBTAINING *Escherichia coli* SEROTYPES**

The *E. coli* EPEC and ETEC serotypes were provided by the professor Dr. Rodrigo Otávio Silveira Silva, of Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

## **2.6 MICROBIOLOGICAL TESTS**

### **2.6.1 Minimum Inhibitory Concentration (MIC)**

Minimal Inhibitory Concentration (MIC) is defined as the lowest concentration is can inhibit bacterial growth in the cavities of the microdilution plate as detected macroscopically (Patel et al. 2012).

MIC was performed by broth microdilution method. The inoculum deposited in saline solution to form a suspension of  $10^5$  CFU/mL; the extracts concentrations ranged from 1024 to  $8 \mu\text{g mL}^{-1}$ .

Then,  $100 \mu\text{L}$  of this solution was distributed into each cavity of the microdilution plate, and after that,  $100 \mu\text{L}$  of the extract was added in the first cavity and passed to the others through successive dilutions in the ratio of 1:1 to the penultimate cavity. The last cavity was reserved for the growth of microorganisms without interference from the evaluated substances. The plate will be placed in the oven at a temperature of approximately  $37^\circ\text{C}$  for a period of 24 hours, the plates containing bacteria developed with specific dye, resazurin, a calorimetric oxide-reduction indicator. (Javadpour et al. 1996). To perform the test reading it was necessary to add  $20 \mu\text{L}$  of the solution in each cavity of the plates and to incubate them for 1h at room temperature (Salvat et al. 2001).

The disclosure of MIC considered as inhibition of growth for cavities that remained with blue staining and non-inhibition were those that obtained red staining.

### **2.6.2 Modulation of antibiotic activity by microdilution**

The extract was tested in subinhibitory concentration (MIC/8).  $1163 \mu\text{L}$  of a solution containing BHI,  $150 \mu\text{L}$  of inoculum and  $187 \mu\text{L}$  of the extract were distributed in each cavity identified as MIC. In the cavities identified as control,  $1350 \mu\text{L}$  of BHI and  $150 \mu\text{L}$  of inoculum were distributed. All distribution done in the alphabetical order of the plate. Subsequently,  $100 \mu\text{L}$  of the antibiotic, in concentration of  $5000 \mu\text{L mL}^{-1}$  were mixed into the first cavity, acting the microdiluted in serie at a ratio of 1:1 to the penultimate cavity. Antimicrobial concentrations varied gradually from 5000 to  $2.44 \mu\text{g mL}^{-1}$  (Coutinho et al. 2008).

### **2.7 Analysis in High Performance Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry of the infusion of fresh leaves of *Carica papaya* L. Instrumentation and conditions of the liquid chromatograph coupled to the mass spectrometer.**

It was used 1.0 mg of the aqueous extract of the fresh leaves of *Carica papaya* L. obtained by infusion was used, dissolved in 1.0 mL of MeOH:  $\text{H}_2\text{O}$  (50:50) with the help of an ultrasound bath, filtered using a PVDF filter of  $0,45 \mu\text{m}$  and analyzed by

HPLC-ESI-MS. HPLC-ESI-MS analysis was carried out using a UFLC (Shimadzu) containing two LC-20AD solvent pumps, SIL-20AHT auto-sampler, CBM-20A system controller, coupled with an ESI-Ion-Trap mass spectrometer (AmaZon X) or with an ESI-TOF (microTOF II). The HPLC experiments were performed out using a C18 column (Kromasil - 250 mm x 4.6 mm x 5  $\mu$ m) with the elution gradient: solvent A = H<sub>2</sub>O with formic acid (0.1% v/v); Solvent B = MeOH; Elution profile was an exploratory gradient of 60 minutes, injection volume of 20  $\mu$ L and flow of 0.6 mL/min. The parameters of analysis of the ESI were: capillary 4.5 kV, ESI in positive mode, offset of the final plate 500 V, nebulizer 50 psi, dry gas (N<sub>2</sub>) with flow of 8 mL / min and temperature of 300 °C. CID fragmentation was carried out in auto MS / MS mode using the advanced resolution mode for MS and MS / MS mode. The spectra (m/z 50-3000) were recorded every 2s.

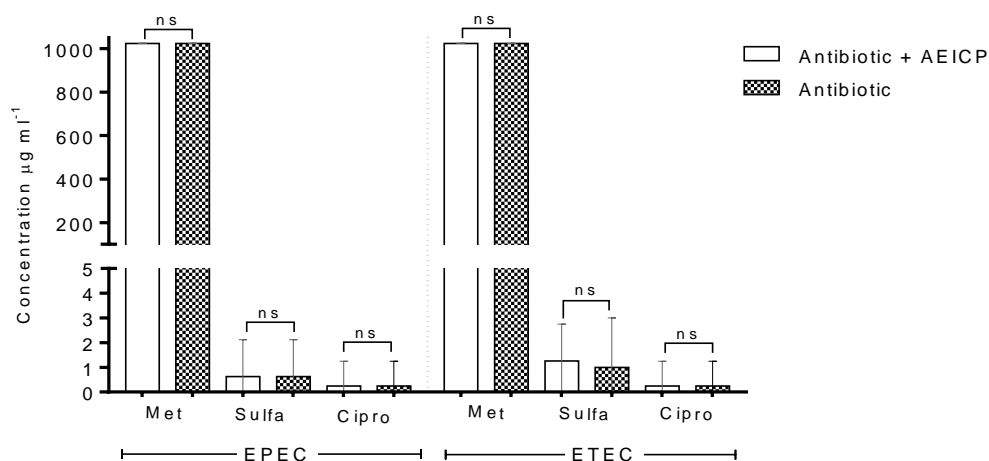
## **2.8 STATISTICAL ANALYZE**

The statistical analyze of the microbiological results were performed using the Graphpad Prism 7.0 software, followed by the Bonferroni post-test with  $p < 0.05$  for results with significance.

## **3. RESULTS AND DISCUSSIONS**

### **3.1 Microbiological and Modifying Evaluation of Antibiotic Action**

In the evaluation of the minimal inhibitory concentration (MIC), the extract of *C. papaya* and *A. colubrina* did not show antimicrobial activity since the result was  $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$ . Concentrations above this value are preclinically irrelevant (Houghton 2007).



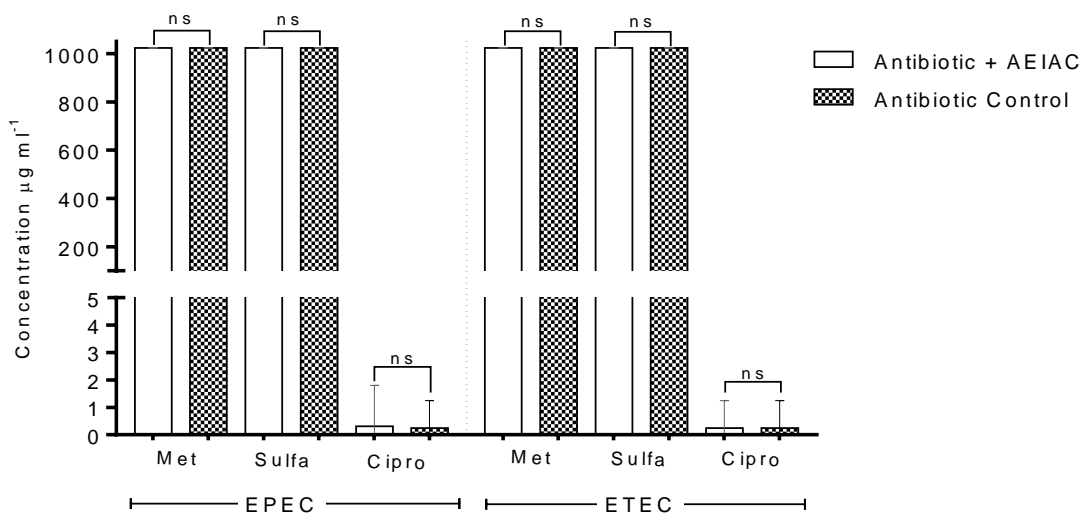
**Figure 1: Evaluation of the modulating activity of the aqueous extract of *Carica papaya* against *Escherichia coli* Enterotoxigenic - ETEC and *Escherichia coli* Enteropathogenic - EPEC. Met - metronidazole; Sulfa - Sulfamethoxazole + trimethoprine; Cipro – ciprofloxacin; ns – not significance.**

Suresh et al. (2008) reports through the disk diffusion methodology that the aqueous extract of *mamão* has antimicrobial activity against *Bacillus subtilis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. Still in the same study, the phytochemical analysis of the aqueous extract reveals the presence of alkaloids, anthraquinone, flavonoids, saponins, steroids, tannins, triterpenoids, which may justify the action presented.

Corroborating with Suresh et al. (2008), Saravanasingh, Ramamurthy, Parthiban (2016), reveal, from a qualitative analysis of the constituent phytochemicals, positive results for alkaloids, saponins, tannins and terpenoids for crude aqueous extracts of leaves, stem and root. In the literature, the results show that *mamão* has activity against *E. coli*, which is an important bacterium in the intestinal microbiota of animals. It is possible that most *E. coli* serotypes are devoid of virulence factors, however some strains may, during the evolutionary process, acquire different sets of genes that confer the ability to cause disease, a fact that determines the great pathogenic versatility of the species.

In this study, the strains evaluated are varieties of *Escherichia* considered pathogenic and are called diarrheal *E. coli* that are differentiated by the presence of virulence factors responsible for different clinical conditions.

In the literature consulted, ATCC strains and multi-resistant strains of *E. coli* are used. Tests with species of the genus *Carica* have not yet been registered against diarrhogenic *E. coli* serotypes, therefore, this study is a pioneer in the search for bioactive substances against pathogenic EPEC and ETEC strains.



**Figure 2: Evaluation of the modulating activity of the aqueous extract of *Anadananthera colubrina* against *Escherichia coli* Enterotoxigenic - ETEC and *Escherichia coli* Enteropathogenic - EPEC. Met - metronidazole; Sulfa - Sulfamethoxazole + trimethoprine; Cipro – ciprofloxacin; ns – not significance.**

The MIC of the aqueous extract by infusion of angico was  $\geq 1024 \mu\text{g/mL}$ . The concentration above  $1024 \mu\text{g/mL}$  is clinically relevant, demonstrating that the extract has no antibacterial activity. This data confirms the results of some authors who used the bast hydroalcoholic extract of *A. colubrina* (Rocha et al. 2013; Araújo et al., 2014; Araújo et al., 2015; Lima Neto et al., 2015).

Colacite et al. (2015), using hydroalcoholic extract, found antimicrobial activity against gram-positive and gram-negative bacteria, including *E. coli*. Using a different methodology, Vannini et al. (2019) confirms the activity against *E. coli*, using the bast hydro-alcoholic extract.

The modulation of the extract with antibacterial drugs that are used for diarrheal diseases is illustrated in figure XX, from the analysis of the graph it is understood that there were no changes in the interaction, confirming that the extract does not interfere in the activity of the drug against *E. coli* serotypes.



No articles were found that measured the association of angico extracts with antimicrobials against *E. coli* serotypes, suggesting that this is the first to demonstrate this interaction using the antimicrobials: metronidazole, Sulfamethoxazole + trimethoprine and ciprofloxacin.

Barreto et al. (2016) measuring the extracts, ethanolic and hexane, of the stem bark of *Anadenanthera colubrina* confirmed that the extracts did not show antimicrobial activity against the tested multiresistant strains. However, they were able to increase the activity of neomycin and amikacin and chlorpromazine against multi-resistant *Staphylococcus aureus*. Showing, in this context, that angico may be a source of phytochemicals capable of increasing the activity of aminoglycosides against multi-resistant *S. aureus*, by means inhibiting the efflux pump.

The tannin extracted from the aqueous extract of the stem bark was measured by Pereira et al. (2018). In the *in vitro* test, the tannin showed potentiated antimicrobial activity of cephalexin against multiresistant *S. aureus*

### **3.2 Analysis in High Performance Liquid Chromatography coupled to Mass Spectrometry of the infusion of fresh leaves of *Carica papaya* L. Instrumentation and conditions of the Liquid Chromatograph coupled to mass spectrometer.**

Through HPLC-DAD-ESIMS analyzes, the presence of 18 compounds in the aqueous extract obtained by infusing fresh leaves of *Carica papaya* L was detected, of which 9 were identified based on the mass of their molecular ions, retention time, models of fragmentation and data available in the literature. The identified compounds were: the piperidine alkaloid carpaine and the phenolic compounds Caffeoyl malate, Quercetin-3-O-(2",6"-di-O-rhamnopyranosyl) Glucopyranoside (**manghaslin**), Cis- p-cumaric acid, *p*- Coumaroyl malate (Isomers 1 and 2), Kaempferol-3-O-rutinoside (**nicotiflorin**), quercetin-3-O-rutinoside (**rutin**), Kaempferol-3-O-(2",6"-di-O-rhamnopyranosyl) glucopyranoside (**clitorin**). Table 1 presents the data obtained by mass spectrometry in the negative and positive modes of the compounds mentioned above.

Peak 5 showed a  $m/z$  value in  $[M - H] + 478$  in the positive mode and  $[M - H] - 477$  in the negative mode, with fragments resulting in in  $MS^2$  and  $MS^3$   $m/z$  240, 222 identified as the alkali piperidine carpaine compatible with data presented by Afzan et al. (2012) and Singh et al. (2011).

Peak 7 showed  $m/z$   $[M - H]^-$  in 295 and resulting fragments in  $MS^2$  and  $MS^3$   $m/z$  277, 179, 133, 135, 155, 177, with retention time 28,5 min. which, according to data presented by Afzan et al (2012), was identified as the phenolic compound caffeoyl malate.

Peak 14 showed a  $m/z$   $[M - H]^-$  value in 163 it presented fragments in  $MS^2$  and  $MS^3$   $m/z$  at 137, 119, 93, compatible with the fragmentation of *cis-p-cumáric acid*, according to data presented by Jaitz et al. (2010).

Peaks 15a and 15b showed values of  $m/z$   $[M - H]^-$  in 279.90 and 279.98, respectively with fragmentations in  $MS^2$  119, 120, 137 to 279, 90 and 163, 133 both with retention times 32,1 min. compatible with the fragments of the isomers of *p-cumaroyl malate isomer 1 and 2*, respectively, reported by Afzan et al (2012) and Vanholme et al. (2012).

Peak 17 with value  $m/z$  em  $[M-H]^-$  in 593 and resulting fragments in  $MS^2$  and  $MS^3$   $m/z$  284, 285, 267, 255 and 163 with retention time 33.8 min. showed the loss of 308 a.m.u.), gerando o fragmento 285 característico da perda de uma ramnose (146a.m.u.) and and glucose (162a.m.u.) (Sancho et al., 2011) compatible with the Kaempferol-3-O-rutinoside (nicotiflorin) fragmentation, according to data presented by Afzan et al (2012), Brasil et al. (2014) and Chua et al (2011) and molecular formula  $C_{27}H_{29}O_{15}$  according to Brasil et al (2014). Peaks 11 and 18 showed values  $m/z$   $[M-H]^-$  in 755 and 609 respectively, they were identified as derivatives of quercetin presenting, in both cases, the loss of aglycone represented by the fragments in  $m/z$   $[M-H]^-$  301 and 300, 179 and 151 according to data presented by Afzan et al. (2012), and corroborated by Chen et al. (2015). It was observed in  $m/z$  609 the fragment  $[M - H - 162 - 146]^-$  301 caracterizado pelas perdas de um resíduo glicosil neutro e um resíduo ramnosil confirmado por Singh et al. (2011).

**Table 1 - Compounds detected in the aqueous extract (decoction) of the leaves of *Carica papaya* L. analyzed by HPLC-ESI-MS.**

Peak N°	Rt min	[M-H] <sup>-</sup> Observed	[M-H] <sup>+</sup> Observed	Product Ions (MS/MS)	Empirical Formula	Assignment	References
1	5,2	377	nd	341, 215, 179, 61	Desconhecido	Unidentified	
2	5,2	439	nd	341, 421, 259, 179	Desconhecido	Unidentified	
3	18	408	nd	258, 274, 241, 212, 166, 169	Desconhecido	Unidentified	
4	26,4	239	nd	220,202,108	Desconhecido	Unidentified	
5	26,4	477	478	240, 222	C <sub>28</sub> H <sub>50</sub> N <sub>2</sub> O <sub>4</sub>	Carpaine	28, 35
6	28,5	591	nd	295, 179, 133	Desconhecido	Unidentified	
7	28,5	295	nd	277,179, 133, 135, 155, 177	C <sub>13</sub> H <sub>12</sub> O <sub>8</sub>	Caffeoyl malate	28
8	30,3	559	nd	433, 327, 473, 357, 339, 295	Desconhecido	Unidentified	
9	32,5	589	nd	473, 357, 283, 265, 163, 377	Desconhecido	Unidentified	
10	30,9	559	nd	443, 327, 309, 265, 237, 163	Desconhecido	Unidentified	
11	30,9	755	nd	300, 301, 271, 255, 179	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> O <sub>20</sub>	Quercetin-3-O-(2'',6''-di-O-rhamnopyranosyl) glucopyranoside (manghaslin)	28, 30, 31, 34, 37
12	33,1	739	nd	575, 284,	C <sub>33</sub> H <sub>39</sub> O <sub>19</sub>	Kaempferol-3-O-(2'',6''-di-Orhamnopyranosyl) glucopyranoside (clitorin)	31
13	33,1	775	nd	739, 740, 575, 482,385,		Unidentified	

				469,595, 741, 575, 284			
<b>14</b>	31,8	163	nd	137, 119, 93	C <sub>9</sub> H <sub>8</sub> O <sub>3</sub>	Cis- <i>p</i> -cumaric acid	26, 28
<b>15a</b>	32,1	279,9	nd	163, 119,120,137	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub>	<i>p</i> -Coumaroyl malate (Isomer 1)	27,33
<b>15b</b>	32,1	279, 98	nd	163, 119, 133	C <sub>13</sub> H <sub>11</sub> O <sub>7</sub>	<i>p</i> -Coumaroyl malate (Isomer 2)	27,33
<b>16</b>	32,5	299	nd	271, 151, 179		Unidentified	
<b>17</b>	33,8	593	nd	447, 284, 285, 267, 255,163	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> O <sub>15</sub>	Kaempferol-3- <i>O</i> -rutinoside (nicotiflorin)	27, 30, 32
<b>18</b>	35,4	609	nd	301, 300, 271, 255, 179, 151	C <sub>27</sub> H <sub>29</sub> O <sub>16</sub>	Quercetin-3- <i>O</i> -rutinoside (rutin)	27, 30 , 31, 34

---

All MS<sup>2</sup> were in negative ion mode except for n° 5 peak in [M+H]<sup>+</sup>; Rt: Retention time; nd: not detected.

HPLC-DAD-ESIMS analyzes detected 46 compounds in the aqueous extract obtained by infusing of the fresh shells of *Anadenanthera colubrina*, of which 10 were identified based on the mass of their molecular ions, retention time, fragmentation standards and available data in literature. The identified compounds were: compounds referring to peak 20  $m/z$  577, **procyanidin B1 and B2; (Epi) catechin- (Epi) catechin (Procyanidin B I); (Epi) catechin- (Epi) catechin II (Procyanidin B II); (Epi) catechin- (Epi) catechin (Procyanidin B III) and (Epi) catechin- (Epi) catechin (Procyanidin B IV) and (Epi) catechin- (Epi) catechin (Procyanidin BV)** in addition to the **Isoramnetin 3-O-rutinoside; quercetin-3-O-rutinoside (rutin); Isoquercetrin; quercetin hexose and quercetin deoxyhexose** compounds. Table X presents the data obtained by mass spectrometry in the negative modes of the compounds mentioned above.

Peak 19 showed a value  $m/z$  577 and fragmented ions  $m/z$  451, 425, 407 and 289, with retention time of 18,3 min., corresponding to a dimer and a trimer of procyanidins of the type (epi)-catechin (epi)-catechin denominated: **Procyanidin BI** (Epi) catechin- (Epi) catechin; **Procyanidin B II** (Epi) catechin- (Epi) catechin II; **Procyanidin B III** (Epi) catechin- (Epi) catechin; **Procyanidin B IV** (Epi) catechin- (Epi) catechin; **Procyanidin B V** (Epi) catechin- (Epi) catechin with retention time 18,4 min. and molecular formula  $C_{30}H_{25}O_{12}$  according to data presented by Abu-Reidah et al (2014).

Peak 32 showed value  $m/z$  623 and comminution in  $m/z$  461, 357, 315, 297, 179, with a retention time of 34,0 min., It was identified as Isoramnetin-3-O-glycoside7-O-ramnoside according to data presented by Ibrahim et al, (2015).

Peaks 34 and 35 showed values  $m/z$  609 and 463, respectively, and fragmented ions to  $m/z$  301, 271 and 179, with retention time of 35,6 min., they were identified as Quercetin-3-O-rutinoside (rutin) and Isoquercetrin according to data presented by Ibrahim et al, (2015). The fragment  $m/z$  301 referring to the loss of the aglycone portion (SOBEH et al, 2016) indicates that both correspond to quercetin derivatives, (RORIZ et al, 2014) confirming the data mentioned above. And another peak, 36 also with  $m/z$  463 and retention time of 35,6 min., it showed ions fragmented in  $m/z$  300, 301 and it was identified as **quercetin hexose** according to data presented by Abu-Reidah et al, (2014).

Peak 39 showed  $m/z$  477 and fragments 301, 179, 151, with retention time of 38,1 min., They refer quercetin 3-O-glucuronide of which the  $m/z$  301 fragment corresponds to the deprotonated quercetin aglycone according to data presented by

Soheb et al. (2016). The loss of 176 units of mass indicates a portion of glucuronic acid while the fragment  $m/z$  151 corresponds to ring A in the aglycone portion of quercetin, confirming its identity.

**Table 2 - Compounds detected in the aqueous extract (infusion) of the leaves of *A. colubrina* analyzed by HPLC-ESI-MS.**

Peak no.	Rt min	[M-H] <sup>-</sup> Observed	Product Ions (MS/MS)	Empirical Formula	Putative Name	Referências
1	4,4	377	341, 281, 251, 215, 178,143		No identified	
2	4,4	341	281, 179		No identified	
3	4,4	341	281, 179		No identified	
4	4,4	383	365,321, 191, 303, 381,173, 129		No identified	
5	4,4	339	192, 173,129		No identified	
6	5,1	701	665,383,342		No identified	
7	5,1	763	665		No identified	
8	5,3	377	341,215,179,161		No identified	
9	5,3	539	503, 377, 341, 342, 305, 281, 221, 179.		No identified	
10	9,8	425	389, 227, 209,191, 147		No identified	
11	9,8	389	227, 209, 191, 165		No identified	
12	16,1	389	327, 227, 209, 191, 165, 147		No identified	
13	16,1	425	389, 329, 227,191,147		No identified	
14	16,8	427	391, 331, 301, 271, 211, 185, 167, 149		No identified	
15	16,8	391	371, 331, 271, 211,185, 163, 185		No identified	
16	16,8	391	331, 301, 271, 211,185,167, 149		No identified	
17	18	409	373, 211, 211, 167, 149		No identified	
18	18	391	331, 229, 210, 193, 185, 167, 149, 185, 167, 121		No identified	
19	18,4	577	451, 425, 407, 289	C <sub>30</sub> H <sub>25</sub> O <sub>12</sub>	(Epi)catechin-(Epi)catechin (procyanidin B I) e	1,

					(procyanidin B I),; (Epi)catechin-(Epi)catechin II (procyanidin B II); (Epi)catechin-(Epi)catechin (procyanidin B III); (Epi)catechin-(Epi)catechin (procyanidin B IV	
			$C_{30}H_{25}O_{12}$			
<b>20</b>	18,9	497	461, 315, 297		No identified	
<b>21</b>	18,9	461	315, 297, 179		No identified	
<b>22</b>	26,2	389	345, 209, 179		No identified	
<b>23</b>	26,7	387	369, 207, 225		No identified	
<b>24</b>	26,7	423	385, 369, 207, 179		No identified	
<b>25</b>	31,2	623	461, 315,		No identified	
<b>26</b>	31,2	623	461, 315,		No identified	
<b>27</b>	31,2	659	623, 461, 315		No identified	
<b>28</b>	33,4	351	333, 307, 289, 193		No identified	
<b>29</b>	33,4	351	315, 371, 333, 307, 289, 193, 175		No identified	
<b>30</b>	33,4	681	663, 547, 315, 351		No identified	
<b>31</b>	33,4	651	633, 517, 351, 285, 333, 289, 193, 131		No identified	
<b>32</b>	34,0	623	461, 357, 315, 297, 179		Isorhamnetin-3-O-glucoside7- O-rhamnoside	2
<b>33</b>	34,0	659	623, 461		No identified	
<b>34</b>	35,6	609	301, 271, 179	$C_{27}H_{29}O_{16}$	Quercetin-3-O-rutinoside (rutin)	2, 3
<b>35</b>	35,6	463	301, 179, 151		Isoquercetin	2
<b>36</b>	35,6	463	300, 301		Quercetin hexose	1
<b>37</b>	37,2	665	623, 503, 461, 315		No identified	



<b>38</b>	37,2	367	287, 227, 269, 227	No identified	
<b>39</b>	38,1	447	301, 179, 151	quercetin deoxyhexose	1, 4
<b>40</b>	38,1	483	447, 301	No identified	
<b>41</b>	44,4	557	513, 345, 227, 345, 227, 199	No identified	
<b>42</b>	44,4	639	595, 621, 577, 481, 453, 389	No identified	
<b>43</b>	52,3	325	281, 223, 253	No identified	
<b>44</b>	52,3	485	348, 402, 453, 483, 296, 261, 216, 313, 269, 161	No identified	
<b>45</b>	59,9	485	423, 467, 387, 255, 226, 438, 393, 364, 339, 227	No identified	
<b>46</b>	59,9	555	485, 521, 299, 225, 467, 439, 423, 387	No identified	

All MS<sup>2</sup> were in negative ion mode except for n° 5 peak in [M+H]<sup>+</sup>; Rt: Retention time; nd: not detected.

#### **4. CONCLUSION**

The extract of *C. papaya* showed no antimicrobial action and was indifferent when associated with antibacterials. The HPLC-DAD-ESIMS analyzes detected the presence of 18 compounds, of which 9 were identified by mass spectrometry in the negative and positive modes, and then confirmed from comparisons with data from the literature.

Despite the large amount of compounds found, their agglomeration did not show a significant result in relation to antimicrobial activity. But, due to the high mortality and morbidity caused by the ETEC and EPEC strains, it is important to continuously search for new sources of substances with antibacterial potential or modulator of the response of drugs used in the therapy of intestinal disorders.

#### **Acknowledgement**

Gonçalo Emanuel Carvalho Gondim for providing language help, writing assistance and proof reading the article.

#### ***Funding sources***

This work was supported by the Cearense Foundation to Support Scientific and Technological Development (Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico – *FUNCAP*).

All authors of the manuscript state that there is no conflict of interest.

#### **REFERENCES**

Farthing, Michael et al. Acute diarrhea in adults and children: a global perspective. *Journal of clinical gastroenterology*, v. 47, n. 1, p. 12-20, 2013. DOI: 10.1097 / MCG.0b013e31826df662

walker, Christa L. Fischer; Walker, Neff. The Lives Saved Tool (LiST) as a model for diarrhea mortality reduction. BMC medicine, v. 12, n. 1, p. 70, 2014. DOI: 10.1186 / 1741-7015-12-70

Lôbo, K. M. S. et al. Avaliação da atividade antibacteriana e prospecção fitoquímica de *Solanum paniculatum* Lam. e *Operculina hamiltonii* (G. Don) DF Austin & Staples, do semi-árido paraibano. Revista Brasileira de Plantas Mediciniais, v. 12, n. 2, p. 227-235, 2010. <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-05722010000200016>.

Ostrosky, Elissa A. et al. Métodos para avaliação da atividade antimicrobiana e determinação da concentração mínima inibitória (CMI) de plantas medicinais. Revista Brasileira de Farmacognosia, v. 18, n. 2, p. 301-307, 2008. DOI: 10.1590 / S0102-695X2008000200026

Battisti, Caroline et al. Plantas medicinais utilizadas no município de Palmeira das Missões, RS, Brasil. Revista Brasileira de Biociências, v. 11, n. 3, 2013.

Braz FILHO, Raimundo. Contribuição da fitoquímica para o desenvolvimento de um país emergente. Química Nova, v. 33, n. 1, p. 229-239, 2010. DOI: 10.1590 / S0100-40422010000100040

Barrandeguy, María E. et al. Development of microsatellite markers for *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (fabaceae), a native tree from South America. American journal of botany, v. 99, n. 9, p. e372-e374, 2012.

Ortolani, Flavia Aparecida et al. Cytogenetic characterization in *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan (Mimosoideae) and *Guazuma ulmifolia* Lam.(Sterculiaceae). Acta Botanica Brasilica, v. 24, n. 2, p. 299-303, 2010.

Swamy, Mallappa Kumara; Sinniah, Uma Rani. A comprehensive review on the phytochemical constituents and pharmacological activities of *Pogostemon cablin* Benth.: an aromatic medicinal plant of industrial importance. Molecules, v. 20, n. 5, p. 8521-8547, 2015.

Albuquerque, Ulysses P. et al. Evaluating two quantitative ethnobotanical techniques. *Ethnobotany Research and Applications*, v. 4, p. 051-060, 2006.

De Sousa Araújo, Thiago Antônio et al. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. *Journal of ethnopharmacology*, v. 120, n. 1, p. 72-80, 2008. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2008.07.032>

Hajdu, Zsanett; Hohmann, Judit. An ethnopharmacological survey of the traditional medicine utilized in the community of Porvenir, Bajo Paraguá Indian Reservation, Bolivia. *Journal of ethnopharmacology*, v. 139, n. 3, p. 838-857, 2012.

Pessoa, Wagner Soares et al. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. *Acta cirurgica brasileira*, v. 27, n. 10, p. 655-670, 2012.

Moretão, Mariana Piemonte et al. Induction of secretory and tumoricidal activities in peritoneal macrophages activated by an acidic heteropolysaccharide (ARAGAL) from the gum of *Anadenanthera colubrina* (Angico branco). *Immunology Letters*, v. 93, n. 2-3, p. 189-197, 2004.

Pereira, A. V.; Azevedo, T. K. B.; Higino, S. S. S.; Santana, G. M.; Trevisan, L. F. A.; Azevedo, S. S. et al. Taninos da casca do Cajueiro: atividade antimicrobiana. *Agropecuária Técnica*. v. 36, n. 1. P. 121-127, 2015.

Holnik, P. R.; Hussein, A. A.; Souza, B. M. C.; Coldebella, P. F.; Shimabuku, R. S.; Leite, N. K. Comparação do teor de taninos entre duas espécies de espinheira-santa (*Maytenus aquifolium* Mart.e *Maytenus ilicifolia* Mart. ex Reissek)cultivadas no Horto Medicinal do Refúgio Biológico Bela Vista - RBBV da Itaipu Binacional - Foz do Iguaçu, PR - Brasil. *Rev. bras. plantas med.* v. 17, n. 3, 2015.

Souza, José Thyago Aires et al. Análise sócio-econômica do consumo de mamão no Sertão paraibano. *Revista em Agronegócio e Meio Ambiente*, v. 6, n. 2, 2012.

Aravind, G. et al. Traditional and medicinal uses of *Carica papaya*. *Journal of Medicinal Plants Studies*, v. 1, n. 1, p. 7-15, 2013.

Sinhalagoda, L. C. A. D. et al. Does *Carica papaya* leaf-extract increase the platelet count? An experimental study in a murine model. *Asian Pac. J. Trop. Biomed*, v. 3, n. 9, p. 720-724, 2013. DOI: 10.1016 / S2221-1691 (13) 60145-8.

De Gutiérrez, Ingrid Estefania Mancia et al. Plantas Mediciniais no Semiárido: conhecimentos populares e acadêmicos. SciELO-EDUFBA, 2010. DOI:<https://doi.org/10.7476/9788523212179>

Lorenzi, H.; Matos, F. J. A. Plantas Mediciniais no Brasil, nativas e exóticas. Nova Odessa. Brazil: Instituto Plantarum, 2002.

Patel, J. B. et al. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically, vol. 32, NCCLS, 2012. NCCLS approved standard M7-A9.

Javadpour, Maryam M. et al. De novo antimicrobial peptides with low mammalian cell toxicity. *Journal of medicinal chemistry*, v. 39, n. 16, p. 3107-3113, 1996.

Salvat, A. et al. Screening of some plants from northern argentina for their antimicrobial activity. *Letters in Applied Microbiology*. v. 32, p. 293-297, 2001. DOI: 10,1046 / j.1472-765x.2001.00923.x.

Coutinho, H.D.M.; Costa, J.G.M.; Lima, E.O.; Falcão-Silva, V.S.; Siqueira-Júnior, J.P. Enhancement of the Antibiotic Activity against a Multiresistant *Escherichia coli* by *Mentha arvensis* L. and Chlorpromazine. *Chemotherapy*, 2008; 54: 328-30.

Houghton Pj, Howes Mj, Lee Cc, Steventon G. Uses and abuses of in vitro tests in ethnopharmacology: visualizing an elephant. *J Ethnopharmacol*. 2007 Apr 4;110(3):391-400. Epub 2007 Jan 31. Review.

Suresh, K. et al. Investigação antimicrobiana e fitoquímica das folhas de *Carica papaya* L., *Cynodon dactylon* (L.) Pers., *Euphorbia hirta* L., *Melia azedarach* L. e *Psidium guajava* L. Folhetos etnobotânicos, v. 2008, n. 1, p. 157, 2008.

Saravanasingh, K.; Ramamurthy, M.; Parthiban, P. Analysis of phytochemical constituents and Antimicrobial activity of *Carica papaya*. Int. J. Adv. Res. Biol. Sci, v. 3, n. 2, p. 329-334, 2016.

Rocha Ealss et al. Potencial antimicrobiano de seis plantas do semiárido paraibano contra bactérias relacionadas à infecção endodôntica. Journal of Basic and Applied Pharmaceutical Sciences, 2013, v. 34, n. 3.

Araújo DRC et al. Comparative analysis of anti-Staphylococcus aureus action of leaves and fruits of *Anadenanthera colubrina* var. *cebil* (Griseb.) Altschul. Afr. J. Microbiol. Res, 2014, v. 8, n. 28, p. 2690-6.

Araújo ERD et al. Avaliação do potencial antimicrobiano de extrato hidroalcoólico e aquoso da espécie *Anadenanthera colubrina* frente a bactérias gram-negativa e gram-positiva. Biota Amazônia (Biote Amazonie, Biota Amazonia, Amazonian Biota), 2015, v. 5, n. 3, p. 66-71

Lima Neto GA et al. Quantificação de metabólitos secundários e avaliação da atividade antimicrobiana e antioxidante de algumas plantas selecionadas do Cerrado de Mato Grosso. Rev. bras. plantas med, 2015, v. 17, n. 4, supl. 3, p. 1069-1077.

Colacite, Jean. Triagem fitoquímica, análise antimicrobiana e citotóxica e dos extratos das plantas: *Schinus terebinthifolia*, *Maytenus ilicifolia* Reissek, *Tabebuia avellanedae*, *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. Saúde e Pesquisa, v. 8, n. 3, p. 509-516, 2015.

Vannini, Aneli Bernart et al. Evaluation of the Antibacterial Activity of Bark Extracts from *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan (Fabaceae Lindl). International Journal of New Technology and Research (IJNTR) ISSN:2454-4116, Volume-5, Issue-3, March 2019 Pages 21-24

Barreto, Humberto M. et al. Enhancement of the antibiotic activity of aminoglycosides by extracts from *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan var. *cebil* against multi-drug resistant bacteria. Natural product research, v. 30, n. 11, p. 1289-1292, 2016.

Pereira, Andréia Vieira 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, 2018.

Afzan, Adlin et al. Repeated Dose 28-Days Oral Toxicity Study of *Carica papaya* L. Leaf Extract in Sprague Dawley Rats. *Molecules*, v.17, p. 4326-4342, 2012. DOI: 10.3390 / moléculas17044326

Singh et al. Phytochemical and Antifungal Profiles of the Seeds of *Carica Papaya* L. *Indian. Journal of Pharmaceutical Sciences*, v, 739(4), p. 447-451, 2011. doi: [10.4103/0250-474X.95648](https://doi.org/10.4103/0250-474X.95648)

Jaitz, Leonhard et al. LC–MS/MS analysis of phenols for classification of red wine according to geographic origin, grape variety and vintage. *Food Chemistry*, v. 122 p. 366–372, 2010. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.02.053>

Vanholme, Ruben et al. A Systems Biology View of Responses to Lignin Biosynthesis Perturbations in *Arabidopsis*. *The Plant Cell*, v.24, p. 3506–3529, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1105/tpc.112.102574>

Sancho, Laura E. et al. Identification and quantification of phenols, carotenoids, and vitamin C from papaya *Carica papaya* L., cv. Maradol) fruit determined by HPLC-DAD-MS/MS-ESI. *Food Research International*, v. 44, p. 1284-1291, 2011. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2010.12.001>

Brasil, Girlandia et al. Antihypertensive Effect of *Carica papaya* Via a Reduction in ACE Activity and Improved Baroreflex. *Planta Med*, v. 80, p.1580-1587, 2014. DOI: [10.1055/s-0034-1383122](https://doi.org/10.1055/s-0034-1383122)

Chua, Lee et al. Flavonoids and phenolic acids from *Labisia pumila* (Kacip Fatimah). *Food Chemistry*, v. 127, p.1186–1192, 2011. DOI:[10.1016/j.foodchem.2011.01.122](https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2011.01.122)

Chen, Yeqing et al. Characterization and Quantification by LC-MS/MS of the Chemical Components of the Heating Products of the Flavonoids Extract in Pollen Typhae for

Transformation Rule Exploration. *Molecules*, v. 20, p. 18352-18366, 2015. DOI: [10.3390/molecules201018352](https://doi.org/10.3390/molecules201018352).

Abu-Reidah, I. M., Contreras, M. M., Arraez-Roman, D., Fernandez-Gutierrez, A., Segura-Carretero, A. UHPLC-ESI-QTOF-MS-based metabolic profiling of *Vicia faba* L. (Fabaceae) seeds as a key strategy for characterization in foodomics. *Electrophoresis*, v.35, p. 1571–1581, 2014.

Ibrahim, R.M., El-Halawany, A. M., Saleh, D. O., El Nagggar, E.M. B., El-Shabrawy, A. E., O., El-Hawary, S., S.. HPLC-DAD-MS/MS profiling of phenolics from *Securigera securidaca* flowers and its anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic activities. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjp.2015.02.008>

Roriz, C. M. L.F. *Pterospartum tridentatum* (L.) Willk, *Gomphrena globosa* L. e *Cymbopogon citratus* (DC) Stapf: fitoquímica e bioatividade das espécies individuais e sinergismos resultantes do uso combinado 2014. 175f. Dissertação (Mestrado em Farmácia e Química de Produtos Naturais) - Instituto Politécnico de Bragança e Universidade de Salamanca, Bragança Portugal, 2014.

Sobeh, M., Elhawary, E., Peixoto, H., Labib, R. M., Handoussa, H., Swilam, N., El-Khatib, A. A., Sharapov, F., Mohamed, T., Krstin, S., Linscheid, M. W., Singab, A. N., Wink, M., Ayoub, N. Identification of phenolic secondary metabolites from *Schotia brachypetala* Sond. (Fabaceae) and demonstration of their antioxidant activities in *Caenorhabditis elegans*. *Peer J*, DOI 10.7717/peerj.2404, p. 1-25, 2016.



## **CONCLUSÃO**

---

## **6. CONCLUSÃO**

### **6.1. PRINCIPAIS CONCLUSÕES**

Concluiu-se que os extratos utilizados na avaliação não apresentaram atividade antimicrobiana nas concentrações testadas contra os sorotipos EPEC e ETEC de *E. coli*.

Mesmo com a associação dos extratos com cada antibiótico não foi possível potencializar a ação da droga.

Os vegetais analisados podem ter ação contra outro tipo de micro-organismo que cause a diarreia, uma vez que só foi analisadas os sorotipos ETEC e EPEC, ou ter efeito na motilidade intestinal.

Então os benefícios apontados na sabedoria popular podem estar ligados a outros mecanismos ou micro-organismos, que necessitam ser investigados para esclarecer a afirmativa que tais vegetais atuam no combate a diarreia.

### **6.2. CONTRIBUIÇÕES TEÓRICAS E/OU METODOLÓGICAS DA DISSERTAÇÃO**

Foi possível comprovar que os vegetais analisados não tem ações antibacteriana, então outros fatores devem estar envolvidos para o uso na medicina popular.

### **6.3. PRINCIPAIS LIMITAÇÕES DO ESTUDO**

Atrasos nos testes devido a complicações que foram surgindo ao longo da pesquisa. As cepas bacterianas foram difíceis de encontrar, uma vez que os pesquisadores resistiram em cedê-las. Atraso nas análises químicas que a EMBRAPA não aceitou realizar e a busca por uma instituição que pudesse ceder seu laboratório para essa identificação. O laboratório de química da Universidade Federal da Paraíba cedeu seu espaço para a análise dos constituintes químicos, porém os resultados finais ainda não ficaram prontas, devido o software não é de fácil manuseio para com o grupo de pesquisadores, assim o trabalho continua em andamento por mais algumas semanas.

#### **6.4. PROPOSTAS DE INVESTIGAÇÕES FUTURAS**

Descobrir qual mecanismo está envolvido no distúrbio intestinal, abordando novas pesquisas que possam justificar seu uso na medicina popular para a diarreia. Visto que precisamos potencializar a ação dos antibióticos já existentes, ou até mesmo trocá-los por produtos naturais que apresentem eficácia e não tragam efeitos colaterais ou adversos. Analisar quais os micro-organismos envolvidos na diarreia, bem como sua atuação e testar os produtos naturais isolados e em conjunto com antimicrobianos para sabermos se existe algum sucesso contra tais patógenos.

#### **6.5. ORÇAMENTO**

Este estudo foi financiado no segundo ano corrido da pós-graduação, pela Fundação Cearense de Apoio ao Desenvolvimento Científico e Tecnológico (FUNCAP) por meio de Bolsa para a aluna Cícera Natalia Figueirêdo Leite Gondim. As despesas para amostragem incluíram a compra de material de papelaria e de campo, guia, aluguel de carro, estadia e alimentação, totalizando aproximadamente R\$ 3.000,00. Deslocamentos para outras cidades para estudo das disciplinas do programa em curso, valores que mensalmente são variáveis. Além de todo o material para dar procedimento aos testes realizados, tais como: ciprofloxacina, sulfametoxazol trimetoprima e metronidazol, no total de R\$ 69,00. Pipeta automática de 100 a 1000 $\mu$ L por R\$ 286,30. Caldo Brain Heart Infusion de 500g por R\$ 209,00. Placas de Microdiluição com o fundo em formato de U com 50 unidades por 300,00. Ponteiras para micropipetas 1 a 100  $\mu$ L, 03 Rack 100 por R\$ 62,00. Ponteiras para micropipetas 1 a 1000  $\mu$ L com 1000 unidades no valor de R\$ 53,31. Luvas para procedimento com 1000 unidades no valor de R\$ 250,00. 1 caixa de máscara por R\$ 8,00. 1000 Eppendorf por R\$ 58,00, somando esse material no total de R\$ 1.295,61.

## REFERÊNCIAS

---

## REFERÊNCIAS

AGRA, Maria de Fátima et al. Survey of medicinal plants used in the region Northeast of Brazil. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 18, n. 3, p. 472-508, 2008.

AGRA, Maria de Fátima; FREITAS, Patrícia França de; BARBOSA-FILHO, José Maria. Synopsis of the plants known as medicinal and poisonous in Northeast of Brazil. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 17, n. 1, p. 114-140, 2007.

AIRES, Isabel Cristina; LIMA, Renato Abreu. Potencial fungicida do extrato etanólico dos talos de *Piper aduncum* L.(Piperaceae) sobre *Candida albicans* in vitro. **Revista Eletrônica de Biologia (REB). ISSN 1983-7682**, v. 7, n. 3, p. 270-280, 2014.

ALBUQUERQUE, Ulysses P. et al. Evaluating two quantitative ethnobotanical techniques. **Ethnobotany Research and Applications**, v. 4, p. 051-060, 2006.

ALMEIDA, Cecília De Fátima C.B.R. et al. Medicinal plants popularly used in the Xingó region—a semi-arid location in Northeastern Brazil. **Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine**, v. 2, n. 1, p. 15, 2006.

ARAÚJO, Thiago SL et al. Biopolymer extracted from *Anadenanthera colubrina* (Red angico gum) exerts therapeutic potential in mice: antidiarrheal activity and safety assessment. **Pharmaceuticals**, v. 13, n. 1, p. 17, 2020.

ASGHAR, Nazia et al. Compositional difference in antioxidant and antibacterial activity of all parts of the *Carica papaya* using different solvents. **Chemistry Central Journal**, v. 10, n. 1, p. 5, 2016.

BADKE, Marcio Rossato et al. Plantas medicinais: o saber sustentado na prática do cotidiano popular. **Escola Anna Nery Revista de Enfermagem**, v. 15, n. 1, p. 132-139, 2011.

BARBOSA, Denis Borges. Uma introdução à propriedade intelectual. 2003.

BALBINOT, S.; VELASQUEZ, P. G.; DÜSMAN, E. Reconhecimento e uso de plantas medicinais pelos idosos do Município de Marmeleiro–Paraná. *Revista Brasileira de Plantas Mediciniais*, v. 15, n. 4, p. 632-638, 2013.

BARRETO, Humberto M. et al. Enhancement of the antibiotic activity of aminoglycosides by extracts from *Anadenanthera colubrine* (Vell.) Brenan var. *cebil* against multi-drug resistant bacteria. *Natural product research*, v. 30, n. 11, p. 1289-1292, 2016.

BARRETTO, Soraia Stefane Barbosa; FERREIRA, Robério Anastácio. Aspectos morfológicos de frutos, sementes, plântulas e mudas de Leguminosae Mimosoideae: *Anadenanthera colubrina* (Vellozo) Brenan e *Enterolobium contortisiliquum* (Vellozo) Morong. *Revista Brasileira de Sementes*, 2011.

BASKARAN, C. et al. The efficacy of *Carica papaya* leaf extract on some bacterial and a fungal strain by well diffusion method. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, v. 2, p. S658-S662, 2012.

BERG, Maria Elisabeth Van Den. Plantas medicinais na Amazônia: contribuição ao seu conhecimento sistemático. 3. Ed. **Belém**: Museu Paraense Emilio Goeldi. p. 268. 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. **Acolhimento à demanda espontânea**: queixas mais comuns na Atenção Básica. Cadernos de Atenção Básica n. 28, Volume II – Brasília, 2012. 290 p.: il.

BRASILEIRO, Beatriz Gonçalves et al. Plantas medicinais utilizadas pela população atendida no " Programa de Saúde da Família", Governador Valadares, MG, Brasil. *Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas*, v. 44, n. 4, p. 629-636, 2008.

BRUNING, Maria Cecilia Ribeiro; MOSEGUI, Gabriela Bittencourt Gonzalez; VIANNA, Cid Manso de Melo. A utilização da fitoterapia e de plantas medicinais em unidades básicas de saúde nos municípios de Cascavel e Foz do Iguaçu-Paraná: a visão dos profissionais de saúde. *Ciência & saúde coletiva*, v. 17, p. 2675-2685, 2012.

CALDORIN, Marielle et al. Ocorrência de *Escherichia coli* produtora de toxina Shiga (STEC) no Brasil e sua importância em saúde pública. BEPA. **Boletim Epidemiológico Paulista (Online)**, v. 10, n. 110, p. 4-20, 2013.

CLSI. Methods for Dilution Antimicrobial Susceptibility Tests for Bacteria That Grow Aerobically; Approved Standard—Ninth Edition. CLSI document M07-A9. Wayne, PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2012.

CDC - Centers of Disease Control and Prevention. **HAI Data and Statistics 2016**. Disponível em < <https://www.cdc.gov/hai/surveillance/>>. Acesso em 4 de maio de 2017.

CHAICOUSKI, Adeline et al. Determinação da quantidade de compostos fenólicos totais presentes em extratos líquido e seco de erva-mate (*Ilexparaguariensis*). **RBPA**, v. 16, p. 33-41, 2014.

CHERNAKI-LEFFER, A. M. et al. Isolamento de enterobactérias em *Alphitobius diaperinus* e na cama de aviários no oeste do estado do Paraná, Brasil. **Revista Brasileira de Ciência Avícola**, v. 4, n. 3, p. 243-247, 2002.

CROXEN, Matthew A. et al. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. **Clinical microbiology reviews**, v. 26, n. 4, p. 822-880, 2013.

DE OLIVEIRA, Vania Jesus dos Santos. Caracterização das Produções Científicas Sobre Levantamento Etnobotânico de Plantas Medicinais: Revisão Integrativa. **Ensaio e Ciência: Ciências Biológicas, Agrárias e da Saúde**, v. 21, n. 1, p. 42-47, 2017.

DE SOUSA ARAÚJO, Thiago Antônio et al. A new approach to study medicinal plants with tannins and flavonoids contents from the local knowledge. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 120, n. 1, p. 72-80, 2008.

DIAS, Daniel A.; URBAN, Sylvia; ROESSNER, Ute. A historical overview of natural products in drug discovery. **Metabolites**, v. 2, n. 2, p. 303-336, 2012.

EZEJA, I. Maxwell et al. Antidiarrheal activity of *Pterocarpus erinaceus* methanol leaf extract in experimentally-induced diarrhea. **Asian Pacific journal of tropical medicine**, v. 5, n. 2, p. 147-150, 2012.

- FERREIRA, Rute Andreia Pereira. Resistência de Enterobacteriaceae a Antimicrobianos Beta-Lactâmicos. Dissertação (Mestrado), Curso de Programa de Pós-graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Fernando Pessoa, Porto, 2015.
- FIGUEREDO, Climério Avelino de; GURGEL, Idê Gomes Dantas; GURGEL JUNIOR, Garibaldi Dantas. A Política Nacional de Plantas Medicinais e Fitoterápicos: construção, perspectivas e desafios. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 24, p. 381-400, 2014.
- FIRMINO, FC BINSFELD; BINSFELD, Pedro Canisio. biodiversidade brasileira como fonte de medicamentos para o SUS. 2013.
- GOMES, Tânia AT et al. Diarrheagenic *Escherichia coli*. **brazilian journal of microbiology**, v. 47, p. 3-30, 2016.
- HOLMES, Alison H. et al. Understanding the mechanisms and drivers of antimicrobial resistance. **The Lancet**, v. 387, n. 10014, p. 176-187, 2016.
- JORGE, Schirlei da Silva Alves. **Plantas Medicinais: Coletânea de Saberes**. 2012. Disponível em: <<http://www.agronomiaufs.com.br/index.php/download-e-videos/category/75-downloads#>> (47825636 Plantas Medicinais.pdf). Acessado em: 12 mai. 2018.
- KRISHNA, K. L.; PARIDHAVI, M.; PATEL, Jagruti A. Review on nutritional, medicinal and pharmacological properties of Papaya (*Carica papaya* Linn.). 2008.
- LEITE, Anna Cecília Pinto et al. PLANTAS MEDICINAIS UTILIZADAS NOS DISTURBIOS GASTROINTESTINAIS: REVISÃO DE LITERATURA. **Mostra Científica da Farmácia**, v. 4, n. 2, 2018.
- LIMA, Rennaly de Freitas et al. Antimicrobial and antiproliferative potential of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, v. 2014, 2014
- LOPES, Izabela Souza et al. Levantamento de plantas medicinais utilizadas na cidade de Itapetim, Pernambuco, Brasil. **Revista de Biologia e Farmácia-Biofar**, v. 7, n. 01, p. 115-121, 2012.



MARINHO, Catarina Andreia Moreira. Resistência a antimicrobianos em *Enterococcus* spp. e *Escherichia coli* de equinodermes: um problema ambiental e de saúde pública. 109 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Mestrado em Genética Molecular Comparativa e Tecnológica, Universidade de Trás-os-montes e Alto Douro, Vila Real, 2013.

MATOS, FJA. Living pharmacies. 4th edn. **Fortaleza: Publisher UFC**, 2002 (Português).

MESSIAS, Maria Cristina Teixeira Braga et al. Uso popular de plantas medicinais e perfil socioeconômico dos usuários: um estudo em área urbana em Ouro Preto, MG, Brasil. 2015.

MENEZES, Ana Paula Simões et al. Utilização de plantas medicinais em um município inserido no Bioma Pampa Brasileiro. **Revista da Universidade Vale do Rio Verde**, v. 14, n. 2, p. 206-219, 2016.

MONTEIRO, Julio Marcelino et al. Use patterns and knowledge of medicinal species among two rural communities in Brazil's semi-arid northeastern region. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 105, n. 1-2, p. 173-186, 2006.

MUNITA, Jose M.; ARIAS, Cesar A. Mechanisms of antibiotic resistance. **Microbiology spectrum**, v. 4, n. 2, 2016

MUSS, Claus; MOSGOELLER, Wilhelm; ENDLER, Thomas. Papaya preparation (Caricol®) in digestive disorders. **Biogenic Amines**, v. 26, n. 1, p. 1-17, 2012.

NAYAK, Bijoor Shivananda et al. Wound-healing potential of an ethanol extract of *Carica papaya* (Caricaceae) seeds. **International Wound Journal**, v. 9, n. 6, p. 650-655, 2012.

PESSOA, Wagner Soares et al. Effects of angico extract (*Anadenanthera colubrina* var. *cebil*) in cutaneous wound healing in rats. *Acta cirurgica brasileira*, v. 27, n. 10, p. 655-670, 2012.

PETROVSKA, Biljana Bauer. Historical review of medicinal plants' usage. **Pharmacognosy reviews**, v. 6, n. 11, p. 1, 2012.

SARAVANASINGH, K.; RAMAMURTHY, M.; PARTHIBAN, P. Analysis of phytochemical constituents and Antimicrobial activity of *Carica papaya*. **Int. J. Adv. Res. Biol. Sci.**, v. 3, n. 2, p. 329-334, 2016.

SIRQUEIRA, BRUNO et al. Estudo etnobotânico de plantas medicinais utilizadas pela população atendida no “programa saúde da família” no município de Juvenília, Minas Gerais. **Revista Brasileira de Pesquisa em Ciências da Saúde**, v. 1, n. 2, p. 39-45, 2015.

SOUZA, Julio Cezar de et al. Produção de metabólitos secundários por meio da cultura de tecidos vegetais. 2018.

SILVA, Tarcísio Macedo et al. Transferência de resistência antimicrobiana entre enterobactérias patogênicas de importância aviária-impactos em saúde pública. **Archives of Veterinary Science**, v. 21, n. 2, 2016.

SILVA, Diego Romário et al. *Anadenanthera Colubrina* vell Brenan: Anti-Candida and antibiofilm activities, toxicity and therapeutical action. *Brazilian oral research*, v. 33, 2019.

SURESH, K. et al. Antimicrobial and Phytochemical Investigation of the Leaves of *Carica papaya* L., *Cynodon dactylon* (L.) Pers., *Euphorbia hirta* L., *Melia azedarach* L. and *Psidium guajava* L. **Ethnobotanical Leaflets**, v. 2008, n. 1, p. 157, 2008.

TAIZ, L.; ZEIGER, E. **Fisiologia Vegetal**. Porto Alegre: Artmed, 2013.

World Health Organization. **Diarrhoeal disease**. 2 May 2017. Disponível em: <http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/diarrhoeal-disease> Acessado em 28 Outubro, 2018

World Health Organization, 2014. Antimicrobial resistance: global report on surveillance 2014. Downloaded from <http://www.who.int/drugresistance/documents/surveillancereport/en/>, last accessed on March 4, 2015. [[Google Scholar](#)]

## **ANEXOS**

---



Cícera Natália Figueiredo Leite <natalia.leite@urca.br>

---

## Submission Confirmation

1 mensagem

---

**Food and Chemical Toxicology** <eesserver@eesmail.elsevier.com>  
Responder a: Food and Chemical Toxicology <fct@elsevier.com>  
Para: natalia.leite@urca.br, cnattalia.leite@gmail.com

28 de janeiro de 2020 22:34

\*\*\* Automated email sent by the system \*\*\*

Full Length Article

Dear Natalia,

Your submission entitled "CHEMICAL EVALUATION AND ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF *Carica papaya* L. AGAINST *Escherichia coli* SEROTYPES." has been received by Food and Chemical Toxicology

You may check on the progress of your paper by logging on to the Elsevier Editorial System as an author. The URL is <https://ees.elsevier.com/fct/>.

Your username is: [natalia.leite@urca.br](mailto:natalia.leite@urca.br)  
Your password is: \*\*\*\*\*

Your manuscript will be given a reference number once an Editor has been assigned.

Thank you for submitting your work to this journal.

Kind regards,

Elsevier Editorial System  
Food and Chemical Toxicology



Ministério do Meio Ambiente  
CONSELHO DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO

SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO DO PATRIMÔNIO GENÉTICO E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL ASSOCIADO

Comprovante de Cadastro de Acesso

Cadastro nº AFE5A0B

A atividade de acesso ao Patrimônio Genético, nos termos abaixo resumida, foi cadastrada no SisGen, em atendimento ao previsto na Lei nº 13.123/2015 e seus regulamentos.

Número do cadastro: AFE5A0B  
Usuário: nadghia figueiredo leite  
CPF/CNPJ: 026.996.683-89  
Objeto do Acesso: Patrimônio Genético  
Finalidade do Acesso: Pesquisa

**Espécie**

Lippia alba  
Anadenanthera colubrina  
Carica papaya

Título da Atividade: AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE ANTIBACTERIANA DE PLANTAS MEDICINAIS COM INDICAÇÃO ANTIDIARREICAS CONTRA SOROTIPOS DE Escherichia coli.

**Equipe**

nadghia figueiredo leite	URCA
Natalia Figueiredo Leite Gondim	URCA
Henrique Douglas Melo Coutinho	URCA

Data do Cadastro: 03/01/2019 18:57:51  
Situação do Cadastro: Concluído

Conselho de Gestão do Patrimônio Genético  
Situação cadastral conforme consulta ao SisGen em 14:56 de 11/11/2019.



SISTEMA NACIONAL DE GESTÃO  
DO PATRIMÔNIO GENÉTICO  
E DO CONHECIMENTO TRADICIONAL  
ASSOCIADO - SISGEN