



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO

UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DO SEMI-ÁRIDO

YAN JERONIMO GOMES LOBO

**Avaliação da atividade antibiofilme de frações proteicas de folhas de
Tabebuia aurea (Silva Manso) Benth. & Hook. f. ex S. Moore.**

Mossoró/RN

2020

YAN JERONIMO GOMES LOBO

**Avaliação da atividade antibiofilme de frações proteicas de folhas de
Tabebuia aurea (Silva Manso) Benth. & Hook. f. ex S. Moore.**

Trabalho de conclusão de curso referente ao
Estágio Supervisionado Obrigatório III,
apresentada à Universidade Federal Rural do
Semi-Árido - UFERSA, Campus Mossoró,
como pré-requisito para o cumprimento do
estágio.

Orientadora: Profa. Dra. Michele Dalvina
Correia da Silva

Mossoró/RN

2020

RESUMO

Biofilmes são comunidades microbianas complexas nas quais seus integrantes são envolvidos por uma matriz que torna-os resistentes a fármacos e ao sistema imunológico. Dentre as moléculas estudadas para combatê-los, destacam-se as lectinas, proteínas que se ligam reversivelmente a carboidratos e que possuem diversa aplicabilidade na medicina. Lectinas podem ser capazes de inibir a formação e de desagregar biofilmes. *Tabebuia aurea* é uma planta presente no semiárido nordestino, utilizada na medicina popular e com potencial aplicabilidade para o desenvolvimento de fármacos. Esse estudo tem como objetivo avaliar a atividade antibiofilme de frações proteicas com atividade lectínica extraídas de *T. aurea*, sobre *Streptococcus mutans*. Para tal, folhas de *T. aurea* foram coletadas, trituradas, e a farinha obtida foi submetida à extração proteica. O extrato bruto (EB) obtido foi submetido à precipitação proteica fracionada com sulfato de amônio. As frações obtidas, denominadas F1, F2 e F3, foram submetidas à diálise exaustiva utilizando uma membrana semipermeável para a remoção do sulfato de amônio. As amostras foram submetidas à quantificação proteica e a ensaios de atividade hemaglutinante (AH) utilizando eritrócitos glutarizados humanos, tipo AB. As frações proteicas antes da diálise apresentaram teor proteico (F1: 49,61 mg/mL; F2: 42,52 mg/mL; F3: 23,47 mg/mL), mantido após a diálise (F1: 50,88 mg/mL; F2: 30,08 mg/mL; F3: 10,94 mg/mL). Foi determinada AH nas frações antes da diálise (AH: 32.768^{-1} em F1; AH: 2.048^{-1} em F2; AH: 4.096^{-1} em F3), sendo reduzida após a diálise (AH: 4.096^{-1} em F1; AH: 32^{-1} em F2; AH: 128^{-1} em F3). Em seguida, foi realizado o cultivo de *Streptococcus mutans* em caldo Mueller-Hinton, e a formação de biofilme foi avaliada em um ensaio piloto pela metodologia do cristal violeta. Os grupos tratados com as frações proteicas de folhas de *T. aurea* mostraram ser semelhantes ao observado no grupo controle (tratado com água destilada), o que indica que nas concentrações empregadas, as amostras não se mostraram capazes de inibir a formação de biofilmes por *S. mutans*.

Palavras-chave: Caraibeira, proteína, Tabebuia

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	7
2.1 FITOTERÁPICOS E FITOFÁRMACOS	7
2.2 SUBSTÂNCIAS ANTIMICROBIANAS E RESISTÊNCIA MICROBIANA	8
2.3 <i>Tabebuia aurea</i>	8
2.4 MICRORGANISMOS FORMADORES DE BIOFILME	10
3 OBJETIVOS	12
3.1 OBJETIVO GERAL	12
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	12
4 MATERIAL E MÉTODOS	13
4.1 OBTENÇÃO DO MATERIAL VEGETAL	13
4.2 EXTRAÇÃO E PRECIPITAÇÃO PROTEICA	13
4.3 ENSAIOS DE ATIVIDADE HEMAGLUTINANTE	13
4.4 DOSAGEM PROTEICA	14
4.5 CULTIVO BACTERIANO	14
4.6 ENSAIO DE ATIVIDADE ANTIBIOFILME	14
5 RESULTADOS E DISCUSSÃO	16
6 CONCLUSÃO	17
Referências	18

1 INTRODUÇÃO

Plantas têm sido utilizadas na medicina desde os tempos antigos (primeiros registros: 3000 a. C.), sendo amplamente empregadas durante a idade média, e possuindo importância até os dias atuais (LOPES *et al.*, 2018.; FERREIRA *et al.*, 2014). Fitoterapia é um ramo da medicina que utiliza vegetais para tratar doenças e promover a saúde, através da utilização da planta como um todo, ou através da extração de compostos de interesse terapêutico e seu emprego no desenvolvimento de novos fármacos (FALZON; BALABANOVA, 2017). Um dos principais empregos modernos da fitoterapia é no combate a microrganismos resistentes a antibióticos, tendo em vista a ampla gama de moléculas com atividade antimicrobiana que podem ser extraídas de plantas (ENIOUTINA *et al.*, 2017).

Dentre as diversas classes de moléculas biologicamente ativas que podem ser extraídas de vegetais, destacam-se as lectinas, uma classe de proteínas de origem não imunológica amplamente distribuída na natureza, que caracteriza-se por sua capacidade de ligar-se de maneira reversível e específica a carboidratos por meio de interações fracas (VAN DAMME, 1998). Lectinas podem possuir diversos papéis na fisiologia vegetal, como reserva de nitrogênio, fatores de reconhecimento a outras proteínas, mediadores de simbiose, na defesa contra patógenos, e possuem ampla aplicabilidade potencial na indústria farmacêutica (SANTOS *et al.*, 2014). Maia (2015) observou a presença de lectinas em frações proteicas de folhas de *Tabebuia aurea* e realizou sua purificação parcial.

Tabebuia aurea é uma árvore ou arbusto nativa da América do Sul (SILVA *et al.*, 2007) amplamente distribuída nas mais diversas regiões brasileiras, estando presente no Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste. É conhecida popularmente como ipê amarelo, caraibeira e para-tudo, e é utilizada para a produção de cabos de ferramentas, na construção civil e naval, como planta ornamental, para a arborização e paisagismo de cidades, e para o reflorestamento de áreas degradadas (LORENZI, 1992). Além destas, *T. aurea* também é popularmente empregada como planta medicinal, como anti-séptico (MACEDO; FERREIRA, 2004), anti-inflamatório (SOUZA; FELFILI, 2006), para combater anemia (BORBA; MACEDO, 2006), infecção urinária,

helminthias, gripe, e resfriado (DE ALBUQUERQUE *et al.*, 2007). Possui potencial aplicabilidade para o desenvolvimento de fármacos, já sendo comprovadas algumas atividades biológicas, como antimicrobiana (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2004; SANTOS *et al.*, 2014), moluscicida (SILVA *et al.*, 2007), antiveneno (REIS *et al.*, 2014) e antioxidante (DOS SANTOS, 2012).

Na área da microbiologia médica, um dos grandes desafios a serem superados está na demanda constante por novos fármacos, tendo em vista a constante adaptação dos microrganismos aos antimicrobianos convencionais, e também a sua eficácia limitada em certos tipos de microrganismos, particularmente, microrganismos capazes de formar biofilmes são mais resistentes aos antimicrobianos convencionais. Biofilmes são agregados microbianos heterogêneos que crescem aderidos a uma superfície, envoltos por uma matriz porosa produzida pelas próprias células, sendo geralmente constituída de polissacarídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Esta matriz permite uma maior eficiência na captação de nutrientes e uma maior tolerância a substâncias antimicrobianas, tornando-os particularmente problemáticos para a clínica e na indústria (MADIGAN *et al.*, 2016). Desta forma, o presente estudo visou avaliar a atividade antibiofilme de preparações proteicas com atividade lectínica obtidas de folhas de *Tabebuia aurea* contra microrganismos de interesse clínico.

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 FITOTERÁPICOS E FITOFÁRMACOS

Fitoterápicos são preparações vegetais com potencial terapêutico, produzidas a partir de plantas inteiras, com a finalidade de curar doenças ou de aliviar seus sintomas, possuindo uma ampla gama de moléculas em sua composição, enquanto os fitofármacos são os princípios ativos em sua forma purificada (FIOCRUZ, 2020).

Apesar da redução em sua popularidade com a modernização dos processos industriais no século XX, a medicina tradicional ainda ocupa posição de destaque nos países em desenvolvimento, tendo em vista que cerca de 80% da população ainda utilizam práticas tradicionais na saúde, sendo 85% destas envolvendo o uso de plantas medicinais (CORRÊA; RODRIGUES; BARBANO, 2006; FERREIRA *et al.*, 2014). Nos dias atuais, a utilização de plantas medicinais e de fitoterápicos é crescente, tendo em vista o alto custo, e mais comuns efeitos adversos dos medicamentos sintéticos (BRUNING *et al.*, 2012).

Dentre as diversas biomoléculas vegetais com potencial farmacológico, destacam-se as lectinas, uma classe altamente heterogênea de proteínas que caracterizam-se por sua origem não-imunológica e por possuírem ao menos um sítio de ligação reversível e específica a carboidratos ou glicoconjugados, sendo a maioria destas capazes de aglutinar células (SANTOS *et al.*, 2014).

Dentre os diversos grupos de seres vivos que as expressam, lectinas vegetais destacam-se como as mais estudadas, tendo em vista sua abundância e a atividades biológicas de interesse, como propriedades antivirais (LÓPEZ *et al.*, 2003), antibacterianas (DA SILVA *et al.*, 2019), antifúngicas (DA SILVA *et al.*, 2018), antitumorais (DE BRITO *et al.*, 2019), inseticidas (AL ATALAH; SMAGGHE; VAN DAMME, 2014), anticoagulantes (COSTA *et al.*, 2017), mitogênicas (NG *et al.*, 2015) e indutoras de apoptose (ISLAM *et al.*, 2018).

2.2 SUBSTÂNCIAS ANTIMICROBIANAS E RESISTÊNCIA MICROBIANA

Antimicrobianos são substâncias capazes de inibir o crescimento ou destruir microrganismos. Foram descobertos por Alexander Fleming em 1928, e desde então tem sido utilizados amplamente e de forma rotineira (LEVIN *et al.*, 2014). Em bactérias, sua atuação geralmente se dá por quatro mecanismos: interferência na síntese de parede celular, inibição da síntese proteica, da síntese de ácidos nucleicos, ou de outra via metabólica (TENOVER, 2006).

A busca por novos fitoterápicos antimicrobianos é especialmente importante nos dias atuais, tendo em vista o problema crescente que é a resistência microbiana, que se dá através da seleção artificial de microrganismos resistentes a antibióticos, em decorrência muitas vezes do uso inadequado destes (DUARTE, 2006). A resistência é originada de mutações genéticas que, em bactérias, pode ser desenvolvida através de diversos mecanismos, como a produção de enzimas que degradam o composto antimicrobiano, produção de bombas que expulsam o composto antimicrobiano da célula, redução da permeabilidade celular ao fármaco através da redução da expressão de porinas, e alteração na composição química da parede celular (TENOVER, 2006).

Além da resistência induzida por seleção, a agregação de microrganismos em biofilmes é outro fator que reduz a eficácia dos fármacos antimicrobianos, podendo tornar os microrganismos habitantes até 1.000 vezes mais resistentes, devido à permeabilidade reduzida das matrizes e à expressão de genes que aumentam a tolerância ao estresse. Por este fator, muitas das infecções que envolvem a formação de biofilmes são incuráveis ou de difícil tratamento (MADIGAN *et al.*, 2016), o que dá grande importância ao desenvolvimento de fármacos capazes de destruir biofilmes ou de inibir sua formação (NAMASIVAYAM; ROY, 2013).

2.3 *Tabebuia aurea*

Tabebuia aurea (Silva Manso) Benth. & Hook. f. ex S. Moore, conhecida popularmente como craibeira, para-tudo, caraibeira, caroba-do-campo, cinco-em-rama, e ipê-amarelo-do-cerrado, é uma planta de porte arbóreo ou arbustivo da família Bigonaceae que

possui ampla distribuição no Brasil, estando presente nos biomas amazônia, cerrado, caatinga, e pantanal matogrossense. Possui tronco tortuoso e lenhoso, casca grossa de 30 a 40 cm de diâmetro, e pode atingir até 20 metros de altura. Suas folhas são compostas de 3 a 7 pecíolos, sem pelos, e de consistência subcoriácea. Seus frutos são deiscentes e secos, do tipo siliqua, que liberam cerca de 80 sementes aladas que são dispersos com a abertura do fruto. Sua madeira é dura e extremamente flexível, sendo própria para a construção civil, produção de móveis, réguas, e artigos esportivos (LORENZI, 1992).

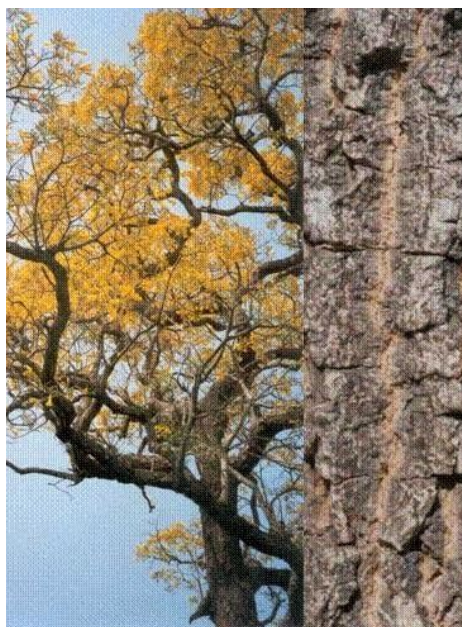


Figura 1: Visão Geral da Espécie *Tabebuia aurea*. Fonte: Tropicos (2020).

No que diz respeito ao potencial para o desenvolvimento de fármacos, compostos isolados da casca de *T. aurea* apresentaram atividade antimicrobiana com amplo espectro de atuação contra várias bactérias e fungos, sendo comparáveis aos controles positivos em ensaios com *Bacillus subtilis*, *Enterococcus faecalis*, *Micrococcus luteus*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Serratia marcescens*, *Mycobacterium smegmatis*, *Candida albicans*, e *Monilia sitophila* (BARBOSA-FILHO *et al.*, 2004). O extrato hidroetanólico da casca também mostrou ser capaz de inibir a formação de edemas, e reduzir os efeitos tóxicos do contato com o veneno de *Bothrops neuwiedi* (REIS *et al.*, 2014).

2.4 MICRORGANISMOS FORMADORES DE BIOFILME

Na natureza, microrganismos podem ser encontrados tanto na forma isolada (suspensa) como sob a forma de biofilme, comunidades microbianas homogêneas ou heterogêneas envoltas por uma matriz chamada de limo, constituída por polissacarídeos, proteínas e DNA, geralmente aderidos a uma superfície sólida. Os biofilmes são sistemas biológicos complexos, nos quais as bactérias residentes interagem entre si por meio de comunicação química (*quorum sensing*), podendo trabalhar em conjunto para desempenhar tarefas complexas, como a degradação da celulose presente no sistema digestivo de animais ruminantes (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). As etapas de formação de um biofilme são ilustradas na Figura 2. O processo é iniciado pela produção de um filme condicionante composto por polímeros presentes no meio extracelular, no qual as células microbianas aderem-se a princípio de maneira reversível e, em seguida, de maneira irreversível. As células aderidas proliferam-se formando microcolônias, e o biofilme torna-se maior e mais complexo. Após atingir certo grau de complexidade, células microbianas podem destacar-se do agregado e migrar para colonizar outras áreas (MOURA, 2016).

Na saúde humana, os biofilmes também possuem grande importância, tendo em vista que estão presentes em cerca de 70% das infecções bacterianas, e podem formar-se sobre quase todos os equipamentos médicos, como válvulas mecânicas cardíacas e lentes de contato. A formação de biofilmes pode ser evitada pela aplicação de compostos antimicrobianos, porém, muitos destes devem mostrar-se bem menos eficazes sobre um biofilme já estabelecido (TORTORA; FUNKE; CASE, 2012). *Streptococcus mutans* é um exemplo de microrganismo formador de biofilme de interesse médico, podendo ser responsáveis por infecções de difícil tratamento.

Streptococcus mutans é uma bactéria Gram-negativa anaeróbica facultativa conhecida por sua participação na formação de biofilmes dentários, sendo responsável pela formação de placas bacterianas e cáries (FORSSTEN; BJÖRKLUND; OUWEHAND, 2010), porém, esta bactéria também pode alcançar a corrente sanguínea e migrar para o coração, onde pode causar endocardite infecciosa (NAKANO; NOMURA; OOSHIMA, 2008).

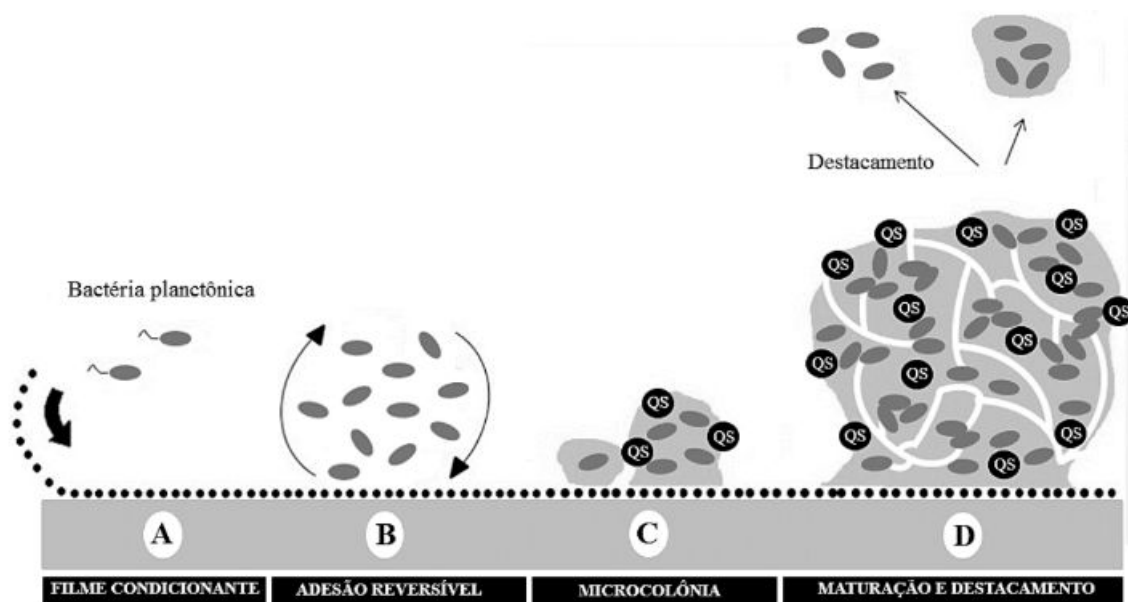


Figura 2: Etapas de formação de um biofilme. (A): formação de um filme condicionante inicial; (B): adesão reversível dos microrganismos à superfície condicionada; (C): adesão permanente e formação de microcolônias; (D): crescimento do biofilme e destacamento de algumas células. (QS) representam moléculas *Quorum sensing*, responsáveis pela comunicação entre as células microbianas do biofilme. Fonte: Moura (2016).

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar o potencial antibiofilme de frações proteicas de folhas de *Tabebuia aurea* contra *Streptococcus mutans*.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Obter extrato e frações proteicas a partir de folhas de *Tabebuia aurea*;

Caracterizar as frações proteicas quanto à atividade lectínica e teor proteico;

Avaliar a atividade antibiofilme de preparações proteicas de *Tabebuia aurea* contra a espécie *Streptococcus mutans*.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 OBTENÇÃO DO MATERIAL VEGETAL

O material vegetal coletado de *Tabebuia aurea* foi identificado no Herbário Dárdano de Andrade-Lima, na Universidade Federal Rural do Semi-Árido, sendo depositada uma exsicata da espécie (MOSS 15.000). Após a coleta das folhas, estas foram desidratadas à temperatura ambiente e trituradas para a obtenção de uma fina farinha. O material foi conservado a -20°C durante o desenvolvimento experimental.

4.2 EXTRAÇÃO E PRECIPITAÇÃO PROTEICA

A farinhas obtida a partir de folhas de *Tabebuia aurea* foi suspendida em solução de NaCl 0,15 M a uma proporção de 1 g de farinha para 10 mL de solução, e a extração foi realizada por 16 horas sob constante agitação a 20 °C, seguida por filtração em gaze e centrifugação (4° C, 8000 rpm, por 20 minutos), sendo o pellet descartado e o sobrenadante utilizado como extrato bruto. Em seguida, o extrato foi submetido à precipitação proteica com sulfato de amônio em diferentes graus de saturação, durante 4 horas sob constante agitação a 20 °C, seguido por centrifugação (4° C, 8000 rpm, por 20 minutos), sendo o pellet ressuspendido na solução de extração para a obtenção da fração proteica correspondente ao grau de saturação empregado (Frações: F1, F2, e F3), e o sobrenadante foi armazenado para a obtenção das frações seguintes. Em seguida, as frações proteicas foram submetidas à diálise em membrana de celulose semipermeável, contra solução de NaCl 0,15 M, a 4 °C, por 6 horas (MAIA, 2015).

4.3 ENSAIOS DE ATIVIDADE HEMAGLUTINANTE

A atividade hemaglutinante (AH) das amostras foi avaliada em placas de microtitulação de 96 poços. Para tal, foram adicionados 50 µL de solução de NaCl 0,15 M em todos os poços, e foi realizada diluição seriada de 50 µL da amostra a partir do segundo poço de cada ensaio. Em

seguida, foram acrescidos 50 µL de uma suspensão de eritrócitos glutarizados a todos os poços do ensaio. A avaliação dos resultados foi realizada a olho nu após 45 minutos de repouso, quando é determinado o título da AH, que é o inverso da maior diluição de amostra que demonstrou total aglutinação.

4.4 DOSAGEM PROTEICA

A avaliação da concentração proteica nas amostras foi realizada conforme o método de Lowry *et al.* (1951), utilizando uma curva padrão de albumina sérica bovina.

4.5 CULTIVO BACTERIANO

O cultivo de *Streptococcus mutans* foi realizado em placas de 96 poços, em meio Mueller-Hinton. Para tal, as cepas foram semeadas nas placas (80 µL de suspensão, a uma concentração de 10^8 , em NaCl 0,9%), e incubadas com 80 µL de água deionizada e 40 µL de meio Mueller-Hinton por 24 h, a 37 °C.

4.6 ENSAIO DE ATIVIDADE ANTIBIOFILME

A formação de biofilme foi avaliada em um ensaio piloto através do método cristal violeta em microplacas de 96 poços, com base na metodologia de Moura *et al* (2017). Primeiramente, foi adicionado 80 µL de uma suspensão de bactérias (*S. mutans*), seguida por 80 µL de amostra ou água deionizada (para o controle negativo) e 40 µL de meio Mueller-Hinton. Em seguida, foi realizada a incubação por 24 horas a 37 °C, e o crescimento foi monitorado pela avaliação do aumento da densidade óptica. Após, as células não aderidas foram removidas através de lavagens com NaCl 0,9%, e o biofilme foi fixado termicamente por incubação a 60 °C por 60 minutos. Os biofilmes aderidos à placa foram incubados com cristal violeta 0,4% (por 15 min, a 25 °C) para coloração, sendo realizada lavagem com água deionizada para remoção do excesso de corante. Em seguida, o corante foi solubilizado através de incubação com etanol absoluto por 15 minutos,

e a absorbância foi mensurada a 620 nm em um leitor de microplacas.

5 RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 CARACTERIZAÇÃO DAS AMOSTRAS

Frações proteicas obtidas a partir de folhas de *T. aurea* apresentaram teor proteico (F1: 49,61 mg/mL; F2: 42,52 mg/mL; F3: 23,47 mg/mL), sendo mantido ou reduzido após a diálise (F1: 50,88 mg/mL; F2: 30,08 mg/mL; F3: 10,94 mg/mL). Foram determinados títulos elevados de AH com eritrócitos glutarizados humanos tipo AB nas frações antes da diálise (F1, AH: 32.768^{-1} ; F2, AH: 2.048^{-1} ; F3, AH: 4.096^{-1}), sendo reduzidos após a diálise (F1, AH: 4.096^{-1} ; F2, AH: 32^{-1} ; F3, AH: 128^{-1}), o que sugere a presença de lectinas nas amostras, corroborando os resultados apresentados por Maia (2015). A redução no teor proteico e da AH após a diálise pode ter ocorrido devido à diluição das amostras e, possivelmente, devido à desnaturação de lectinas em decorrência do estresse físico do processo de diálise.

5.2 ENSAIO DE ATIVIDADE ANTIBIOFILME

A densidade óptica observada nos grupos tratados com as frações proteicas F1, F2, e F3 obtidas a partir de folhas de *T. aurea* (Quadro 1) foi similar à média de leituras do grupo controle negativo (leituras de 0,038, 0,122, e 0,033), o que indica que as amostras, nas concentrações empregadas, não foram capazes de inibir a formação de biofilmes por *Streptococcus mutans*.

Quadro 1: Avaliação do crescimento do biofilme de *Streptococcus mutans* (absorbância à 620 nm).

Diluição	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
F1	0,109	0,269	0,146	0,23	0,145	0,155	0,085	0,176	0,159	0,121	0,134	0,039
F2	0,038	0,257	0,166	0,188	0,195	0,158	0,181	0,093	0,117	0,142	0,167	0,042
F3	0,107	0,121	0,202	0,17	0,128	0,135	0,139	0,131	0,114	0,123	0,099	0,121

6 CONCLUSÃO

As frações proteicas obtidas a partir de folhas de *Tabebuia aurea* apresentam teor proteico e AH, o que indica a presença de lectinas nas amostras. Porém, as amostras, nas concentrações empregadas, não são eficazes em inibir a formação de biofilmes por *Streptococcus mutans*.

Referências

- AL ATALAH, Bassam; SMAGGHE, Guy; VAN DAMME, Els J. M. Oryzata, a jacalin-related lectin from rice, could protect plants against biting-chewing and piercing-sucking insects. **Plant Science: An International Journal of Experimental Plant Biology**, v. 221–222, p. 21–28, 2014.
- BARBOSA-FILHO, José Maria; LIMA, Sampaio A.; CAMORIM, Elba Lúcia; et al. Botanical study, phytochemistry and antimicrobial activity of *Tabebuia aurea*. **Phyton (Buenos Aires)**, v. 73, p. 221–228, 2004.
- BORBA, Aneliza Meireles; MACEDO, Miramy. Medicinal plants used for oral health in the Santa Cruz neighborhood, Chapada dos Guimarães, Mato Grosso State, Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 4, p. 771–782, 2006.
- BRUNING, Maria Cecília 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, n. 10, p. 2675–2685, 2012.
- CORRÊA, A. P. R.; RODRIGUES, Â. G.; BARBANO, D. B. A. (Org.). **POLÍTICA NACIONAL DE PLANTAS MEDICINAIS E FITOTERÁPICOS**. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.
- COSTA, Romero M. P. B.; ALBUQUERQUE, Wendell Wagner Campos; SILVA, Mariana C. C.; et al. Can γ -radiation modulate hemagglutinating and anticoagulant activities of PpyLL, a lectin from *Phthirusa pyrifolia*? **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 104, n. Pt A, p. 125–136, 2017.
- DA SILVA, Pollyanna Michelle; DA SILVA, Beatriz Rodrigues; DE OLIVEIRA SILVA, Juliane Nancy; et al. *Punica granatum* sarcotesta lectin (PgTeL) has antibacterial activity and synergistic effects with antibiotics against β -lactamase-producing *Escherichia coli*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 135, p. 931–939, 2019.
- DA SILVA, Pollyanna Michelle; DE MOURA, Maiara Celine; GOMES, Francis Soares; et al. PgTeL, the lectin found in *Punica granatum* juice, is an antifungal agent against *Candida albicans* and *Candida krusei*. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 108, p. 391–400, 2018.

DE ALBUQUERQUE, Ulysses Paulino; DE MEDEIROS, Patrícia Muniz; DE ALMEIDA, Alyson Luiz S.; et al. Medicinal plants of the caatinga (semi-arid) vegetation of NE Brazil: A quantitative approach. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 114, n. 3, p. 325–354, 2007.

DE BRITO MARQUES RAMOS, Dalila; DE MOURA FONTES ARAÚJO, Maria Taís; DE LIMA ARAÚJO, Tarcísio Cícero; *et al.* Evaluation of antitumor activity and toxicity of *Schinus terebinthifolia* leaf extract and lectin (SteLL) in sarcoma 180-bearing mice. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 233, p. 148–157, 2019.

DOS SANTOS, Keila Fernandes. **AVALIAÇÃO DAS ATIVIDADES ANTIOXIDANTE E ALELOPÁTICA DE TABEBUIA AUREA (MANSO) B. & H E TABEBUIA IMPETIGINOSA (MART.) STANDL.** 2012. Dissertação (Mestrado em Ciências Agrárias) - Instituto FEDERAL DE EDUCAÇÃO, CIÊNCIA E TECNOLOGIA GOIANO – CAMPUS RIO VERDE, Rio Verde, Goiás, 2012.

DUARTE, M. C. T. Atividade antimicrobiana de plantas medicinais e aromáticas utilizadas no Brasil. Construindo a história dos produtos naturais. **Multiciência**. v.7, p. 1-16. 2006.

ENIOUTINA, Elena Yu; TENG, Lida; FATEEVA, Tatyana V.; *et al.* Phytotherapy as an alternative to conventional antimicrobials: combating microbial resistance. **Expert Review of Clinical Pharmacology**, v. 10, n. 11, p. 1203–1214, 2017.

FALZON, Charles C.; BALABANOVA, Anna. Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. **Primary Care**, v. 44, n. 2, p. 217–227, 2017.

FERREIRA, T. S.; MOREIRA, C. Z.; CÁRIA, N. Z.; et al. Phytotherapy: an introduction to its history, use and application. **Revista Brasileira de Plantas Medicinais**, v. 16, n. 2, p. 290–298, 2014.

FIOCRUZ (Org.). **Fitoterápicos e Fitofármacos**. Disponível em: <https://mooc.campusvirtual.fiocruz.br/rea/medicamentos-da-biodiversidade/fitoterpicos_e_fitofarmacos.html>. Acesso em: 04 jan. 2020.

FORSSTEN, Sofia D.; BJÖRKLUND, Marika; OUWEHAND, Arthur C. Streptococcus mutans, Caries and Simulation Models. **Nutrients**, v. 2, n. 3, p. 290–298, 2010.

ISLAM, Farhadul; GOPALAN, Vinod; LAM, Alfred K.-Y.; *et al.* Pea lectin inhibits cell growth by inducing apoptosis in SW480 and SW48 cell lines. **International Journal of Biological Macromolecules**, v. 117, p. 1050–1057, 2018.

LEVIN, Anna Sara S.; KOBATA, Cristina H. P.; LITVOC, Marcelo N. Princípios do uso de

antimicrobianos: perguntas e respostas. **Revista de Medicina**, v. 93, n. 2, p. 63–68, 2014.

LOPES, Ceci Mendes Carvalho; LAZZARINI, José Roberto; SOARES JÚNIOR, José Maria; et al. Phytotherapy: yesterday, today, and forever? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 64, n. 9, p. 765–768, 2018.

LÓPEZ, Susana; ARMAND-UGON, Mercedes; BASTIDA, Jaume; *et al.* Anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) activity of lectins from *Narcissus* species. **Planta Medica**, v. 69, n. 2, p. 109–112, 2003.

LORENZI, Harri. **Árvores brasileiras**: manual de identificação e cultivo de plantas arbóreas nativas do Brasil. Nova Odessa: Editora Plantarum 352p.-col. illus.. Por Geog, v. 4, 1992.

LOWRY, O.H.; ROSEBROUGH, N. J.; FARR, A.L.; RANDALL, R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 193, p. 265-275. 1951.

MACEDO, M.; FERREIRA, A. R. Plantas medicinais usadas para tratamentos dermatológicos, em comunidades da Bacia do Alto Paraguai, Mato Grosso. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 14, p. 40–44, 2004.

MADIGAN, Michael T.; MARTINKO, John M.; BENDER, Kelly S.; *et al.* **Microbiologia de Brock - 14ª Edição**. [s.l.]: Artmed Editora, 2016.

MAIA, Paulo Victor Perez. **AVALIAÇÃO DE ATIVIDADE LECTÍNICA E AÇÃO ANTIBACTERIANA DE PREPARAÇÕES PROTEICAS OBTIDAS DE COMBRETUM LEPROSUM, LIPPIA SIDOIDES E TABEBUIA AUREA**. 2015. Trabalho de conclusão de curso (Bacharelado em Biotecnologia) - Universidade Federal Rural do Semi-Árido, Mossoró, RN, 2015.

MOURA, Maiara Celine de. **AVALIAÇÃO DE LECTINA SOLÚVEL EM ÁGUA DE SEMENTES DE Moringa oleifera (WSMoL) NO CONTROLE DA BIOCORROSÃO**. 2016. 124 f. Tese (Doutorado) - Curso de Programa de Pós-graduação em Bioquímica e Fisiologia, Centro de Biociências, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2016.

MOURA, M. C.; TRENTIN, D. S.; NAPOLEÃO, T. H.; *et al.* Multi-effect of the water-soluble *Moringa oleifera* lectin against *Serratia marcescens* and *Bacillus* sp.: antibacterial, antibiofilm and anti-adhesive properties. **Journal of Applied Microbiology**, v. 123, n. 4, p. 861–874, 2017.

NAKANO, Kazuhiko; NOMURA, Ryota; OOSHIMA, Takashi. Streptococcus mutans and cardiovascular diseases. **Japanese Dental Science Review**, v. 44, n. 1, p. 29–37, 2008.

NAMASIVAYAM, S. K. R.; ROY, E. A. Anti biofilm effect of medicinal plant extracts against

clinical isolate of biofilm of *Escherichia coli*. **International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences**, v. 5, p. 486-489, 2013.

NG, Tzi Bun; CHAN, Yau Sang; NG, Charlene Cheuk Wing; *et al.* Purification and Characterization of a Lectin from Green Split Peas (*Pisum sativum*). **Applied Biochemistry and Biotechnology**, v. 177, n. 6, p. 1374–1385, 2015.

REIS, Fernanda Paes; SENNA BONFA, Iluska Moslaves; CAVALCANTE, Rafael Bezerra; *et al.* *Tabebuia aurea* decreases inflammatory, myotoxic and hemorrhagic activities induced by the venom of *Bothrops neuwiedi*. **Journal of Ethnopharmacology**, v. 158 Pt A, p. 352–357, 2014.

SANTOS, A. F. S.; DA SILVA, M. D. C.; NAPOLEÃO, T. H.; PAIVA, P. M. G.; CORREIA, M.T.S.; COELHO, L. C. B. B. Lectins: Function, structure, biological properties and potential applications. **Current Topics in Peptide & Protein Research**, v. 15, p. 41-62, 2014.

SILVA, T. M. S.; DA SILVA, T. G.; MARTINS, R. M.; *et al.* Molluscicidal activities of six species of Bignoniaceae from north–eastern Brazil, as measured against *Biomphalaria glabrata* under laboratory conditions. **Annals of Tropical Medicine & Parasitology**, v. 101, n. 4, p. 359–365, 2007.

SOUZA, Cynthia Domingues de; FELFILI, Jeanine Maria. The utilization of medicinal plants in the region of Alto Paraíso of Goiás, GO, Brazil. **Acta Botanica Brasilica**, v. 20, n. 1, p. 135–142, 2006.

TENOVER, Fred C. Mechanisms of antimicrobial resistance in bacteria. **The American Journal of Medicine**, v. 119, n. 6 Suppl 1, p. S3-10; discussion S62-70, 2006.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre, RS: Artmed, 2012.

TROPICOS. *Tabebuia aurea* (Silva Manso) Benth. & Hook. f. ex S. Moore. Disponível em: <<http://legacy.tropicos.org/name/3701652>>. Acesso em: 07 fev. 2020.

VAN DAMME, Els J. M.; PEUMANS, Willy J.; BARRE, Annick; *et al.* Plant Lectins: A Composite of Several Distinct Families of Structurally and Evolutionary Related Proteins with Diverse Biological Roles. **Critical Reviews in Plant Sciences**, v. 17, n. 6, p. 575–692, 1998.