



**UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE BIOLOGIA
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

JÚLIA MARIA RODRIGUES GUIMARÃES

**Investigação do Extrato de Cladódios de *Cereus jamacaru* quanto à
Composição Química, potencial antimicrobiano contra *Staphylococcus
aureus* e efeito larvicida para *Aedes aegypti***

Recife
2023

JÚLIA MARIA RODRIGUES GUIMARÃES

**Investigação do Extrato de Cladódios de *Cereus jamacaru* quanto à
Composição Química, potencial antimicrobiano contra *Staphylococcus
aureus* e efeito larvicida para *Aedes aegypti***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação de Licenciatura em Ciências
Biológicas da Universidade Federal Rural de
Pernambuco como componente obrigatório para a
obtenção do título de Licenciada em Ciências
Biológicas.

Orientador: Dr. Emmanuel Viana Pontual
Coorientador: Me. João Victor de Oliveira Alves

Recife
2023

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)

G963 Guimarães, Júlia Maria Rodrigues

Investigação do Extrato de Cladódios de *Cereus jamacaru* quanto à Composição Química, potencial antimicrobiano contra *Staphylococcus aureus* e efeito larvicida para *Aedes aegypti* / Júlia Maria Rodrigues Guimarães. - 2023.
50 f. : il.

Orientador: Emmanuel Viana Pontual. Coorientador:
João Victor de Oliveira Alves. Inclui referências e
anexo(s).

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Licenciatura em
Ciências Biológicas, Recife, 2023.

1. Antimicrobiano natural. 2. Mandacaru. 3. lectina. 4. inibidor de protease. 5. larvicida. I. Pontual, Emmanuel Viana,
orient. II. Alves, Joao Victor de Oliveira, coorient. III. Título

CDD 574

JÚLIA MARIA RODRIGUES GUIMARÃES

**Investigação do Extrato de Cladódios de *Cereus jamacaru* quanto à
Composição Química, potencial antimicrobiano contra *Staphylococcus
aureus* e efeito larvicida para *Aedes aegypti***

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à
Coordenação de Licenciatura em Ciências
Biológicas da Universidade Federal Rural de
Pernambuco como componente obrigatório para a
obtenção do título de Licenciada em Ciências
Biológicas.

Aprovado em : 21/09/2023

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Emmanuel Viana Pontual (Orientador)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Mestre Lucas Gabriel Pita dos Santos (Examinador Interno)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Prof^ª. Dr^ª. Ivone Antônia de Souza (Examinador Externo)
Universidade Federal de Pernambuco

Mestre Isabella Coimbra Vila Nova (Suplente)
Universidade Federal de Pernambuco

Agradecimentos

Primeiramente gostaria de agradecer a Deus por ter me concedido a vida e me proporcionado tudo que possuo até hoje. Em seguida agradeço a Santa Mãe Igreja Católica por ter me acolhido como filha e todos os meus intercessores: Nossa Senhora das Graças, São José, Senhora Sant'Ana, Santa Clara, Santa Teresa D'Ávila, São Josemaría Escrivá, Santa Teresinha do Menino Jesus, Meu Santo Anjo da Guarda, Padrinho Salatiel, Madrinha Irmã Teresa Margarida, Padre Thales Figuerêdo. Minha perseverança na fé não seriam a mesma sem vocês.

Aos familiares, Antônia Aguiar (Inha), Marinalva Maria (Madrinha), Marta Lúcia, Antônio Alves, Marcela Aguiar, Dimas Aguiar, Simone Aguiar, Sandro Aguiar, Felipe Guimarães, Tábata Guimarães, Suelene Ribeiro, Nazira, Salviano Guimarães, Nelcina Maria.

Aos amigos, Emmanuel Sousa Guimarães, Abdeel Roberto Alves da Silva, Sueny Francisco, Bruno Felipe, Gabriel da Silva Coutinho, Lucas Gabriel Pita dos Santos, Cristian Mateus, Alexeyevich Oliveira, Vitor Eduardo, Rebeca Neves, Maria Gabriela, Artur Inocência, Delzira, Gabryelly Cristina, Manoela Lira, Marcelly Arcanjo, João Vitor Souza, Felipe Melo, Luciana Gonçalves, Adriano Lopes, Ana Cristina, Anísio Lima, Ellen Ferreira,

As servidoras e companheiras de almoço de risadas, Kenia Muniz Azevedo Freire, Maria Ivania de Albuquerque Silva Santos, Ivaneide Maria da Silva bacharelado, Sirlei, Guilhermina.

Pelo meu orientador Professor Emmanuel Pontual e Co orientador João Vitor, por todo apoio na pesquisa, Isabella Coimbra, Profa Magda Rhayanny Assunção Ferreira (Lab Farmacognosia-UFPE), Profa Ana Beatriz Sotero Siqueira (Lab microbiologia clínica UFPE), Laboratório de Bioquímica de Proteínas (BIOPROT) da UFPE e Laboratório de Biofísica Teórico-Experimental e Computacional (LABTEC), Welton Almeida, Laboratório de Toxicologia (UFPE) nas pessoas Rômulo, Ivone, Alex Michel Silva Araújo, Marcilene Souza da Silva, Lidiane Quérolin Macena da Silva.

Também agradeço a meus incentivadores antes mesmo da entrada da Universidade Ivalda Marinho e Pré-vestibular Portal UFPE.

RESUMO

Cereus jamacaru (Cactaceae) é uma planta do semiárido brasileiro que possui importância econômica e uso na medicina popular. O uso dos antibióticos atualmente comercializados acarreta em muitos efeitos indesejados e tem levado ao surgimento de bactérias resistentes, enquanto os inseticidas sintéticos possuem, geralmente, alta persistência no ambiente e forte toxicidade não alvo. Nesse sentido, a busca por novos agentes antimicrobianos e inseticidas tem crescido. O objetivo deste trabalho foi investigar o extrato de cladódios de *C. jamacaru* quanto à composição química (presença de lectinas, inibidor de proteases e metabólitos secundários), potencial antimicrobiano contra bactérias patogênicas e efeito larvicida para *Aedes aegypti*. Cladódios de *C. jamacaru* foram coletados em Recife, Pernambuco. Os espinhos foram removidos e os cladódios foram cortados em fatias e secos ao ar. Em seguida, foram triturados e o pó (10 g) foi homogeneizado (28°C, 16 h) com solução de NaCl 0,15 M (100 mL) em água, utilizando agitador magnético. A mistura foi filtrada e centrifugada (3.000 g, 15 min) e o sobrenadante correspondeu ao extrato de cladódios (CjCE) que foi investigado quanto à presença de lectinas utilizando eritrócitos de coelho, inibidor de protease utilizando tripsina bovina (0,1 mg/mL) e o substrato cromogênico e peptidomimético BApNA (8 mM), e metabólitos secundários por cromatografia em camada delgada. O conteúdo de compostos fenólicos em CjCE foi determinado utilizando o reagente de Folin-Ciocalteu (10%, v/v) e uma curva padrão de ácido gálico, enquanto flavonoides foram quantificados utilizando o reagente cloreto de alumínio (20%, m/v) e quercetina como padrão. Em seguida, o extrato foi investigado quanto à atividade antioxidante pelos métodos do DPPH, ABTS e Fosfomolibdênio. O potencial antibacteriano de CjCE foi determinado utilizando cepas de bactérias sensíveis ou resistentes a antibióticos pelo método de microdiluição em placa. A concentração mínima inibitória (CMI, menor concentração de CjCE capaz de inibir em 50% o crescimento bacteriano) foi determinada. Ensaio de hemólise por *S. aureus* foi realizado utilizando eritrócitos humanos e o efeito de CjCE (128, 64 e 32 µg/mL) sobre a hemólise foi investigado. O potencial larvicida de CjCE (0,40 a 3,5%, m/v) foi avaliado por tratamento (48 h) de larvas de *A. aegypti* no terceiro instar (L3). CjCE causou a aglutinação dos eritrócitos de coelho (8 UAH), sugerindo a presença de lectinas. O extrato reduziu a hidrólise do substrato BApNA por tripsina, indicando a presença de inibidor de proteases. A cromatografia em camada delgada de CjCE revelou a presença de açúcares redutores e análise quali-quantitativa mostrou 40,20±0,97 mgEAG/g de fenóis totais, dentre os quais, 3,36±0,07 mgEAG/g (8,36%) foram flavonoides. CjCE apresentou relevante atividade oxidante, com capacidade de sequestro dos radicais ABTS e DPPH (IC50 de 3.735 µg/mL e 2704, 50µg/mL, respectivamente), mas não foi hábil em causar redução do fosfomolibdênio. CjCE foi tóxico apenas para cepa de *Staphylococcus aureus* (UFPEDA 02) revelando um forte efeito bacteriostático (CMI de 199,09±0,85 µg/mL), e reduziu em mais de 90% a lise de eritrócitos causada pela bactéria, em relação ao controle. O tratamento de L3 de *Ae. aegypti* com CjCE acarretou em mortalidade de forma dose dependente (CL50 = 0,68 %, m/v). Por outro lado, quando as larvas foram tratadas com CjCE em concentração 10 vezes superior à CL50, houve eliminação do conteúdo intestinal coberto pela membrana peritrófica na tentativa de eliminar os componentes tóxicos do extrato. Em conclusão, o extrato de cladódios de *C. jamacaru* é um novo agente antimicrobiano capaz de inibir fortemente o crescimento de *S. aureus* e reduzir a toxicidade bacteriana para eritrócitos humanos. Ademais, a toxicidade para larvas de *A. aegypti* mostrada aqui aponta o extrato de cladódios de *C. jamacaru* como interessante material de partida para obtenção de formulações larvicidas. Os efeitos antibacteriano e inseticida do extrato podem estar ligados à presença de lectinas, inibidor de proteases e compostos fenólicos.

ABSTRACT

Cereus jamacaru (Cactaceae), mandacaru, is a plant from the Brazilian semi-arid region that has economic importance for livestock farming and use in folk medicine. The use of currently commercialized antibiotics leads to many unwanted effects and has led to the emergence of resistant bacteria, while synthetic insecticides generally have high persistence in the environment and strong non-target toxicity. In this sense, the search for new antimicrobial agents and insecticides has grown. The aim of this work was to investigate the cladode extract of *C. jamacaru* regarding its chemical composition (presence of lectins, protease inhibitors and secondary metabolites), antimicrobial potential against pathogenic bacteria and larvicidal effect against *Aedes aegypti*. Cladodes of *C. jamacaru* were collected in Recife, Pernambuco. The spines were removed and the cladodes were cut into slices and air-dried (28°C, 4 days). Then, the cladodes were crushed and the powder (10 g) was homogenized (28°C, 16 h) with 0.15 M NaCl solution (100 mL) in water, using a magnetic stirrer. The mixture was filtered and centrifuged (3,000 g, 15 min) and the clear supernatant corresponded to cladode extract (CjCE) which was investigated for the presence of lectins using rabbit erythrocytes, protease inhibitor using bovine trypsin (0.1 mg/ mL) and the chromogenic and peptidomimetic substrate BApNA (8 mM), and secondary metabolites by thin layer chromatography. The content of phenolic compounds in CjCE was determined using the Folin-Ciocalteu reagent (10%, v/v) and a gallic acid standard curve, while flavonoids were quantified using the aluminum chloride reagent (20%, m/v) and quercetin as standard. Then, the extract was investigated for antioxidant activity using the DPPH, ABTS and Phosphomolybdenum methods. The antibacterial potential of CjCE was determined using bacterial strains sensitive or resistant to antibiotics by the plate microdilution method. The minimum inhibitory concentration (MIC, lowest concentration of CjCE capable of inhibiting bacterial growth by 50%) was determined. Hemolysis assay by *S. aureus* was performed using human erythrocytes and the effect of CjCE (128, 64 and 32 µg/mL) on hemolysis was investigated. The larvicidal potential of CjCE (0.40 to 3.5%, m/v) was evaluated by treatment (48 h) of *A. aegypti* larvae in the third instar (L3). CjCE caused agglutination of rabbit erythrocytes (8 UAH), suggesting the presence of lectins. The extract reduced the hydrolysis of the BApNA substrate by trypsin, indicating the presence of a protease inhibitor. CjCE thin layer chromatography revealed the presence of reducing sugars and qualitative-quantitative analysis showed 40.20±0.97 mgEAG/g of total phenols, among which, 3.36±0.07 mgEAG/g (8, 36%) were flavonoids. CjCE showed relevant oxidant activity, with the ability to scavenge ABTS and DPPH radicals (IC₅₀ of 3,735 µg/mL and 2704.50 µg/mL, respectively), but was not able to cause reduction of phosphomolybdenum. CjCE was toxic only to the *Staphylococcus aureus* strain (UFPEDA 02), revealing a strong bacteriostatic effect (MIC of 199.09±0.85 µg/mL), and reduced erythrocyte lysis caused by the bacteria by more than 90%, compared to to control. The treatment of L3 of *Ae. aegypti* with CjCE resulted in dose-dependent mortality (LC₅₀ = 0.68%, m/v). On the other hand, when larvae were treated with CjCE at a concentration 10 times higher than the LC₅₀, the intestinal contents covered by the peritrophic membrane were eliminated in an attempt to eliminate the toxic components of the extract. In conclusion, *C. jamacaru* cladode extract is a novel antimicrobial agent capable of strongly inhibiting the growth of *S. aureus* and reducing bacterial toxicity to human erythrocytes. Furthermore, the toxicity to *A. aegypti* larvae shown here points to the *C. jamacaru* cladode extract as an interesting starting material for obtaining larvicidal formulations. The antibacterial and insecticidal effects of the extract may be linked to the presence of lectins, protease inhibitors and phenolic compounds

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	10
2.1 Bactérias e resistência a antibióticos.....	10
2.2 Antimicrobianos naturais.....	11
2.2.1 Lectinas.....	11
2.2.2 Inibidores de proteases.....	13
2.3 Atividade Antioxidante.....	14
2.3.1 Extratos Vegetais com Ação Antioxidante.....	14
2.4 <i>Aedes aegypti</i> e saúde pública.....	14
2.4.1 Extratos Vegetais com Atividade Larvicida.....	15
2.5 <i>Cereus jamacaru</i>	16
3. OBJETIVOS.....	16
3.1 Geral.....	16
3.2 Específicos.....	16
4. METODOLOGIA.....	17
4.1 Obtenção do extrato de cladódios de <i>C. jamacaru</i>	17
4.2 Caracterização química do extrato de cladódios de <i>C. jamacaru</i>	18
4.2.1 Investigação da presença de lectinas.....	18
4.2.2 Investigação da presença de inibidor de proteases.....	18
4.2.3 Investigação da presença de metabólitos secundários.....	18
4.3 Análise do potencial antioxidante e dosagem de compostos fenólicos e flavonoides..	20
4.3.1 ABTS.....	20
4.3.2 Redução do fosfomolibdênio.....	21
4.3.3 DPPH.....	21
4.4 Investigação do potencial antimicrobiano do extrato de cladódios de <i>C. jamacaru</i>	21
4.5 Efeito do extrato de cladódios de <i>C. jamacaru</i> em hemólise causada por <i>S. aureus</i>	22
4.6 Efeito do extrato de cladódios de <i>C. jamacaru</i> na sobrevivência de larvas de <i>Ae. aegypti</i>	23
4.7 Análise estatística.....	23
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	24
6. CONCLUSÃO.....	31
REFERÊNCIAS.....	32

1. INTRODUÇÃO

As bactérias apresentam distribuição ubíqua em todo o planeta e algumas espécies são essenciais para a manutenção da vida. Elas fazem parte da microbiota da pele de seres humanos e outros animais, além de estarem presentes no intestino e mucosas, evitando o crescimento de colônias de bactérias nocivas (Santos, 2004). Foster (2002) afirma que *Staphylococcus aureus* está presente naturalmente na pele e nasofaringe humanas, sendo responsável por infecções em tecidos moles, região interna de vasos sanguíneos e ocasionando mortes de pacientes em hospitais. Para o tratamento de infecções bacterianas, são utilizados antibióticos, alguns deles baseados em moléculas naturais, produzidas por seres vivos com funções que envolvem a defesa do organismo contra patógenos e predadores ou mediam relações com outros hospedeiros (Hutchings & Truman, 2019). Contudo, o uso indiscriminado de antimicrobianos se tornou um grave problema de saúde pública, visto que as bactérias têm desenvolvido resistência à ação das drogas atualmente disponíveis (Arias; De Maio Carrilho, 2012).

A resistência bacteriana representa um problema decorrente do uso clínico não meticuloso de fármacos (Wannmacher, 2004). Desta forma, pesquisas baseadas na fitoterapia estão dedicando esforços para a bioprospecção de novas substâncias e elementos que sejam eficazes no combate a microrganismos resistentes (Haluch, 2020). Como alternativa, estão os antimicrobianos de origem natural. Obtidos de fontes animais ou vegetais, os antimicrobianos naturais podem impedir o desenvolvimento de microrganismos patogênicos (De Melo Barros *et al.*, 2020).

O desequilíbrio entre a produção de radicais livres e/ou espécies reativas não radicais, resultantes do metabolismo de oxigênio, e a atuação dos sistemas de defesa antioxidante nos organismos pode levar ao estresse oxidativo. (Kumaran & Karunakaran, 2006). Os radicais livres podem ser eliminados e o seu efeito minimizado por substâncias antioxidantes, dentre as quais os produtos naturais são um importante exemplo. Pesquisas têm apontado que o consumo de alimentos ricos em antioxidantes é essencial para prevenção de doenças cardiovasculares e câncer. (Gerber *et al.*, 2002; Kris-Etherton *et al.*, 2002; Kumaran & Karunakaran, 2006).

Aedes aegypti (Linnaeus, 1762) transmite a humanos as arboviroses, através da picada, dengue, zika e chikungunya, ao se instalar a infecção expressa vários sintomas até quadros hemorrágicos. No Brasil os fatores climáticos e o crescimento populacional desordenado são favoráveis a epidemias ao longo do ano. (Oliveira *et al.*, 2020). Diversos estudos mostram que

os fatores de disseminação de vetores estão o clima, fluxo populacional, condições precárias de saneamento, abastecimento de água inadequado, moradias inapropriadas, coleta de lixo insuficiente que acumula lixo e os possíveis focos de vetores (Almeida *et al.*, 2020). Tais questões implicam na saúde pública devido às despesas no sistema único de saúde para atendimento dos pacientes. A ineficácia dos serviços de campanhas de saúde como a falta de capacitação dos agentes de endemias e a falta de conhecimento da população em geral sobre as doenças causadas pelo vetor *Ae. aegypti*, mostram a importância do combate deste vetor com iniciativas frequentes (Mendonça *et al.*, 2009).

Os larvicidas de origem vegetal são importantes alternativas no combate de vetores de doenças, uma vez que o uso de produtos sintéticos tem levado ao surgimento de populações de insetos resistentes (Araújo *et al.*, 2022). Inibidores de proteases também podem apresentar efeito antimicrobiano, repelem e podem levar insetos à morte. (Silva-Lopez, 2009).

Cereus jamacaru (mandacaru) é uma planta da família Cactaceae presente no semiárido brasileiro que possui importância econômica para a pecuária e uso na medicina popular, sendo as raízes utilizadas para tratar doenças cardíacas (Davet *et al.*, 2009). São ainda descritas propriedades contra escorbuto e problemas respiratórios (Sales *et al.*, 2014). Este trabalho teve como objetivo investigar o extrato de cladódios de *C. jamacaru* quanto à composição química, potencial antimicrobiano contra *S. aureus* e efeito larvicida para *Ae. aegypti*.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 Bactérias e resistência a antibióticos

As bactérias apresentam importância na ciclagem de matéria orgânica, como causadores de doenças ou mesmo como simbiotes e ocupam os mais diversos habitats no ambiente e no corpo humano (Santos, 2004). Porém, as espécies de bactérias patogênicas para humanos e outros animais têm acarretado sérios problemas à saúde pública e, embora a descoberta dos antibióticos tenha reduzido a mortalidade e revolucionado o tratamento de doenças infecciosas, muitos são os relatos de cepas resistentes (Caldas *et al.*, 2021).

A resistência bacteriana consiste na capacidade de reprodução das colônias de bactérias na presença de antimicrobianos em concentrações maiores do que aquelas recomendadas pela terapêutica. Em outras palavras, a resistência representa um problema

decorrente do uso clínico não metuculoso destes fármacos (Wannmacher, 2004). Uma variedade de glicanos constituem a parede celular das bactérias que, por sua vez, conferem proteção contra lise osmótica sendo importante para sobrevivência das bactérias. Assim, a parede celular de bactérias é um alvo para os antibióticos como a penicilina. (Tra & Dube, 2014).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) possui lista de agentes patogênicos prioritários para novos antibióticos, sendo dividido em prioridade 1 (crítica), prioridade 2 (alta), prioridade 3 (média) (OPAS, 2017). As críticas são: *Acinetobacter baumannii*, resistente a carbapenema; *Pseudomonas aeruginosa*, resistente a carbapenema; *Enterobacteriaceae*, resistente a carbapenema, produtoras de ESBL. As com Prioridade alta *Enterococcus faecium*, resistente à vancomicina; *Staphylococcus aureus*, resistente à meticilina, com sensibilidade intermediária e resistência à vancomicina; *Helicobacter pylori*, resistente à claritromicina; *Campylobacter spp.*, resistente às fluoroquinolonas; *Salmonellae*, resistentes às fluoroquinolonas; *Neisseria gonorrhoeae*, resistente a cefalosporina, resistente às fluoroquinolonas. (OPAS, 2017). E Prioridade média, *Streptococcus pneumoniae*, sem sensibilidade à penicilina; *Haemophilus influenzae*, resistente à ampicilina; *Shigella spp.*, resistente às fluoroquinolonas. (OPAS, 2017).

2.2 Antimicrobianos naturais

2.2.1 Lectinas

Estudos de bioprospecção para identificação de novos agentes antimicrobianos têm sido estimulados pela ocorrência de bactérias resistentes aos antibióticos atualmente comercializados. Nesse sentido, os produtos naturais têm despertado interesse por apresentarem, geralmente, ação mais específica e menor toxicidade não alvo (Sales *et al.*, 2020). As lectinas são proteínas cuja estrutura molecular é complexa, dotada de pelo menos dois sítios de reconhecimento de carboidratos, capazes de ligar monossacarídeos, oligossacarídeos ou glicoconjugados, através de pontes salinas, ligações de hidrogênio ou interações hidrofóbicas. (Silva *et al.*, 2016) A interação entre lectinas e carboidratos é reversível e específica, e proporciona uma diversidade de atividades biológicas. A capacidade das lectinas de estabelecer interações cruzadas com carboidratos presentes na membrana é detectada por ensaios de aglutinação utilizando eritrócitos (Velayutham *et al.*, 2017).

Segundo Brito (2011), as lectinas interagem com os carboidratos da superfície da membrana dos microrganismos fazendo a identificação de cepas bacterianas através de reação de aglutinação seletiva, uma vez que existem açúcares específicos expressos apenas em células procarióticas que podem ser consideradas alvos importantes para diagnóstico e ação de drogas (Tra & Dube 2014). A atividade antibacteriana das lectinas se deve à resposta da reação com glicoconjugados presentes na parede celular dos microrganismos como o ácido teicoico e teicurônico. Para Correia *et al.* (2008), lectinas podem levar as células bacterianas à perda de conteúdo celular através da formação de poros na membrana.

O reconhecimento específico e a ligação aos glicanos de superfície microbianas nem sempre indicam atividade biológica, o estado oligomérico de proteínas pode interferir contra microrganismos. A identificação de mecanismos importantes para aplicação eficaz de compostos de origem vegetal é útil para aumentar a eficácia e prever mecanismos de resistência futuras. (Pichl *et al.*, 2016; Coelho *et al.*, 2018).

As células microbianas utilizam o processo de detecção quorum sense (QS) que permite alteração de comportamento com um sistema de comunicação intercelular de maneira síncrona a resposta a mudanças na densidade populacional e composição de espécies na comunidade. Mecanismos anti-QS interferem na expressão gênica tornando os microrganismos com capacidade de multiplicação reduzida (Silva *et al.*, 2016; Coelho *et al.*, 2018). As lectinas podem apresentar a capacidade de interromper o QS interferindo em funções essenciais para vida celular (Klein *et al.*, 2015; Jayanthi *et al.*, 2017).

Iordache e colaboradores (2015) apresentaram atividade antibacteriana e antifúngica contra bactérias gram-negativas e gram-positivas e fungos, através da interação com peptidoglicanos, polissacarídeos, lipopolissacarídeos, ácido teicoico e teicurônico na parede celular. O gênero *Lippia*, assim como a família *Verbenaceae* através dos seus múltiplos compostos químicos, especialmente carvacrol, timol, citral, geraniol, sesquiterpenoides e terpenoides, que conferem elevada atividade antibacteriana. (Costa *et al.*, 2017). Avaliações *in vivo* ou *in vitro* podem ser realizadas para determinar o potencial antibacteriano e o modo de interação das lectinas, como é o caso do teste de difusão em disco que fornece resultados qualitativos (Velayutham *et al.*, 2017), também sendo possível distinguir efeitos bactericida e bacteriostático. Adicionalmente, a interação lectina-microrganismo pode ser revelada por microscopia confocal, citometria de fluxo, circular dichroísmo e western blotting. (Zhou & Sun 2015; Chikalovets *et al.*, 2015; Sun *et al.*, 2016; Arasu *et al.*, 2017). Alterações na permeabilidade das células bacterianas induzidas por lectinas podem ser reveladas por

técnicas como fluorescência, quantificação de vazamento de proteínas, microscopia eletrônica e estudos de modelagem computacional (Mukherjee *et al.*, 2014; Moura *et al.*, 2015).

Uma maior atividade contra bactérias Gram-positivas (*S. aureus*), ocorre provavelmente devido à maior quantidade de peptidoglicano presente em sua parede celular quando comparado às bactérias Gram-negativas. Este peptidoglicano contém N-acetilglucosamina, que é um alvo potencial para lectinas com afinidade quitina, como WSMoL (*Moringa oleifera* seeds) (Santos Nunes *et al.*, 2011). Essa atividade se deve à capacidade dessas lectinas de interagir com glicoconjugados e polissacarídeos presentes na parede celular bacteriana. Essas interações podem danificar a parede e a membrana celular e ser responsáveis por comprometer o desenvolvimento do biofilme (Paiva *et al.*, 2010; Klafke *et al.*, 2013; Trentin *et al.*, 2013). A lectina de *Andrias davidianus* (ADL) apresentou efeitos sobre cadeia respiratória e produção de energia das células bacterianas, alterando o metabolismo respiratório e afetando o ciclo do ácido tricarboxílico e a via da hexose monofosfato (QU *et al.*, 2015).

2.2.2 Inibidores de proteases

Os inibidores de proteases são moléculas proteicas de baixo peso molecular que podem atuar como peptídeos antimicrobianos (AMPs) (Bramusse *et al.*, 2020). Os AMPs têm amplo espectro de atividade com baixa citotoxicidade para células de mamíferos e ação sinérgica com outros peptídeos e antibióticos convencionais. (Aguieiras *et al.*, 2021).

AMPs foram encontrados em ampla variedade de espécies de plantas para as quais desempenham papel protetor geral contra patógenos de plantas. Quando *in vivo*, os inibidores de protease vegetais têm sua expressão induzida por herbivoria ou pelo ataque de patógenos, e podem inibir o crescimento de microrganismos por bloquear enzimas relacionadas à nutrição das bactérias. Em adição, têm-se relatado que os inibidores podem prevenir a carcinogênese e influenciar na coagulação sanguínea ou qualquer outra atividade que envolva a atuação de proteases (Kennedy, 1998; Kim *et al.*, 2009; Wang *et al.*, 2020). Também existem relatos que inibidores de serino-protease de batata e outras plantas têm efeito inibidor do crescimento de células tumorais (Huang *et al.*, 1997; Carmen *et al.*, 1998; Kennedy, 1998).

Os inibidores Bowman-Birk (BBIs) são proteínas vegetais ricas em dissulfeto de 60 a 90 resíduos, que incluem pelo menos 14 resíduos de cisteína formando sete ligações dissulfeto e duas alças inibitórias, com atividade anti quimotripsina e antitripsina (Kaas & Craik, 2013). O BBI está envolvido na prevenção de tumorigênese e redução da nefrotoxicidade induzida

pelo antibiótico gentamicina, sem acarretar efeitos colaterais afetando atividade antimicrobiana. (Kim *et al.*, 2009).

O uso de antimicrobianos de origem vegetal apresenta vantagens como eficácia maior e menor efeito adverso. Caracterizar, investigar e diferenciar esses compostos podem demonstrar relações moleculares e alternativas terapêuticas aos produtos convencionais. (Cotabarren *et al.*, 2020).

2.3 Atividade Antioxidante

2.3.1 Extratos Vegetais com Ação Antioxidante

Os extratos vegetais com ação antioxidante atuam como agentes redutores cuja ação pode acarretar na neutralização de radicais livres, doando um átomo de hidrogênio, ou impedir a formação de peróxidos. (Kumaran & Karunakaran, 2006). Os radicais livres estão envolvidos em muitas doenças, pois as reações bioquímicas geram no sistema biológico espécies de oxigênio com alto potencial para danificar biomoléculas. (Halliwell & Gutteridge, 1990).

Em análises de atividade antioxidante, utilizando os radicais DPPH, ABTS, e ensaio usando a co oxidação do β -caroteno frente ao ácido linoleico têm sido muito utilizados para verificar a capacidade sequestradora de radicais livres de muitos produtos naturais (Li *et al.*, 2011; Alves *et al.*, 2010). A descoberta de compostos antioxidantes novos e seguros de fontes naturais tem aumentado devido à importância em prevenir o dano oxidativo às células vivas, enquanto o uso de antioxidantes sintéticos tem diminuído devido à suspeita de atividade como promotores de carcinogênese (Lima *et al.*, 2010).

2.4 *Aedes aegypti* e saúde pública

A fácil adaptação com hábitos oportunistas, adequação em diversas situações ambientais e distribuição cosmopolita em regiões tropicais e subtropicais do mundo (Carvalho & Moreira, 2017; Busato *et al.*, 2014), juntamente com dados da OMS (2019), mostram que o alerta a respeito do *Aedes aegypti* corresponde ao hábito hematófago da fêmea, a qual atua como vetor de doenças virais para humanos, uma vez que a mesma esteja infectada, sendo assim capaz de gerar epidemias.

O *Aedes aegypti* atualmente constitui um risco à saúde pública por ser vetor de várias doenças como dengue, zika e chikungunya. Esse culicídeo desenvolveu comportamento dependente do ambiente urbano. (Beserra *et al.*, 2009). O processo de urbanização, acúmulo

de lixo e armazenamento de água em recipientes descartados irregularmente facilita o acúmulo de água e desenvolvimento de larvas. (Tauil, 2002).

As estratégias de controle do mosquito são baseadas em produtos químicos que exigem monitoramento constante, essas medidas fazem com que o inseto desenvolva resistência. (Luna *et al.*, 2004). Essa resistência impulsiona o desenvolvimento de meios alternativos de combate a esse vetor, tendo como foco a redução dos impactos dos produtos químicos ao meio ambiente e à biodiversidade, ou seja, possibilidades ambientalmente seguras, com menos danos à saúde humana e menores taxas de desenvolvimento de resistência. (Carvalho *et al.*, 2015; Cruz *et al.*, 2020; Araújo *et al.*, 2022). Uma alternativa para isso é o uso de larvicidas ou inseticidas de origem vegetal.

2.4.1 Extratos Vegetais com Atividade Larvicida

As plantas possuem substâncias químicas usadas para defesa contra herbivoria sendo também utilizadas como inseticidas. Algumas famílias e gêneros de plantas produzem diversos compostos secundários e apresentam atividade larvicida. Como o gênero *Clusia* da família *Clusiaceae*. (Dourado, 2006). O extrato do caule de *Clusia hilariana* causou interferência na muda e metamorfose promovendo ação inseticida contra um inseto-praga da cultura de algodão, *Dysdercus peruvianus*, portanto, essa planta apresenta-se como um potencial alternativo de controle desse inseto (Rosado *et al.*, 2019). Várias análises também já mostram a atividade de extratos vegetais contra diversos mosquitos, inclusive o *Ae. aegypti*. (Guimarães *et al.*, 2001; Markouk *et al.*, 2000; Silva *et al.*, 2004; Lima *et al.*, 2006).

Os taninos vegetais podem ser proveitosos no controle de mosquitos devido aos efeitos tóxicos associados a culicídeos. Efeitos tóxicos de taninos sobre os culicídeos sugeriram que os taninos vegetais podem ser úteis como complemento em programas de controle de espécies de mosquitos associados à atividade humana. *M. pubescens* possui tanino catéquico e em seu extrato evidenciou alterações morfológicas e morte de larvas de *Ae. aegypti*. (Arruda *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2003; Silva *et al.*, 2004). Taninos são compostos fenólicos, solúveis em água, apresentam ação bactericida e de inibição enzimática. (Scalbert, 1991; Simões *et al.*, 2001).

A análise de compostos naturais, com efeito, larvicida além de apresentarem eficácia também possuem ampla variedade de possibilidades devido a ampla biodiversidade brasileira.

2.5 *Cereus jamacaru*

A espécie de cacto popularmente conhecida como Mandacaru, *Cereus Jamacaru* DC, pertence à família Cactaceae, é endêmica do Brasil em regiões do Nordeste, Norte, Centro Oeste e Sudeste. Amplamente encontrado nos estados do Piauí, Ceará, Rio Grande do Norte, Paraíba, Pernambuco, Alagoas, Sergipe, Bahia, norte de Minas Gerais, Goiás e Tocantins. É classificada como angiosperma, geralmente suculenta perene xerofítica adaptada a regiões semi áridas, podendo também estar presente na região urbana. Possui caule (cladódio) verde alongado suculento e ereto do tipo colunar, com gomos e espinhos, flores grandes coloridas e fruto com tom rosa-avermelhado no formato ovoide (baga deiscente). (Matos & Oliveira, 2021; Leal Sales *et al.*, 2014; REFLORA,2020; Silva *et al.*,2019).

No Nordeste brasileiro possui importante uso medicinal popular e econômico, com estudos que apontam seu uso em doenças renais (casca e caule), doenças respiratórias (raiz), úlcera estomacal (caule), distúrbios digestivos (caule), colesterol alto (caule), gripe (raiz), Infecção urinária e inflamação da próstata (raiz). (Brando Messias, 2010). Outras aplicações são uso nutricional, forrageio animal durante a estiagem e uso ornamental. (Dantas & Oliveira, 2019). Seu uso medicinal amplo na região Nordeste oferece indícios para a importância desse cacto sendo evidente a consideração de estudos farmacológicos para uso popular e barato.

3. OBJETIVOS

3.1 Geral

Caracterizar o extrato de cladódios de *Cereus jamacaru* (CjCE; do inglês, *Cereus jamacaru cladode extract*) quanto aos seus constituintes químicos e investigá-lo quanto ao potencial antioxidante, antibacteriano contra *S. aureus* e larvicida para *Ae. aegypti*.

3.2 Específicos

- Obter CjCE a partir de cladódios de *Cereus jamacaru* utilizando salina.
- Avaliar CjCE quanto à presença de lectinas e inibidor de protease.
- Caracterizar CjCE quanto ao conteúdo de metabólitos secundários.
- Determinar o conteúdo de compostos fenólicos e de flavonoides em CjCE.
- Investigar CjCE quanto ao potencial antioxidante.

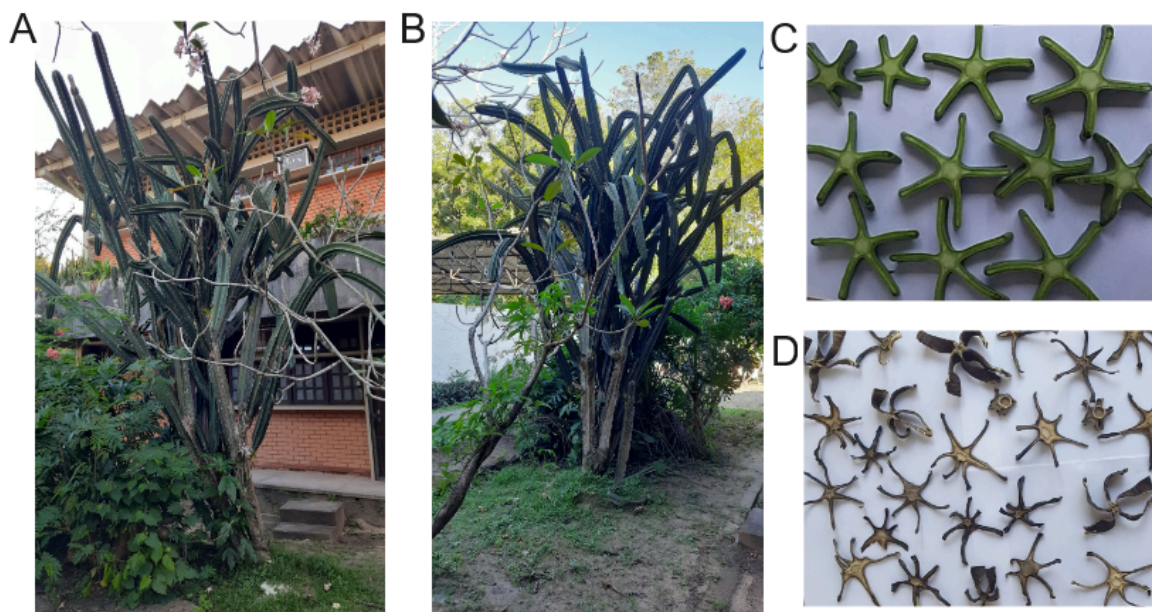
- Determinar o efeito de CjCE no crescimento e viabilidade de bactérias de importância médica.
- Investigar o efeito de CjCE na lise de eritrócitos humanos causada por bactérias.
- Avaliar o efeito de CjCE na sobrevivência de larvas de *Ae. aegypti*.

4. METODOLOGIA

4.1 Obtenção do extrato de cladódios de *C. jamacaru*

O acesso ao material vegetal está registrado na plataforma SisGen – Sistema Nacional de Gestão do Patrimônio Genético e do Conhecimento Tradicional sob o protocolo A68A2BA. Espécimes de *C. jamacaru* foram coletadas em Recife, Pernambuco (Figura 1). A autenticidade da planta foi avaliada e um exemplar foi depositado no herbário PEUFR sob o número de registro 57019 (UFRPE, Recife, PE, Brasil). Após retirados os espinhos, os cladódios foram cortados em fatias e secos ao ar (28°C) durante 4 dias. Em seguida, foram triturados, e o pó obtido (10 g) foi homogeneizado com solução de NaCl 0,15 M (100 mL) durante 16 h a 28°C, em agitador magnético. Após filtração e centrifugação (3.000 g, 15 min), o sobrenadante correspondeu ao extrato de cladódios (CjCE).

Figura 1. Aspecto geral de *Cereus jamacaru* (A-B). Preparação dos cladódios (C) para o processo de extração. Cladódios desidratados (D) por secagem ao ar (28° C) durante 4 dias.



Fonte: A autora, 2023

4.2 Caracterização química do extrato de cladódios de *C. jamacaru*

4.2.1 Investigação da presença de lectinas

CjCE foi investigado quanto à presença de lectinas através do ensaio de atividade hemaglutinante (AH) realizado em placas de microtitulação, utilizando eritrócitos de coelho tratados com glutaraldeído. O Comitê de Ética no Uso de Animais da UFPE aprovou o método de coleta dos eritrócitos (processo 23076.033782/2015-70). O valor da AH correspondeu ao inverso da menor diluição da amostra que causou hemaglutinação. A atividade hemaglutinante específica (AHE) foi definida como a razão entre o título e a quantidade total de proteínas utilizada no ensaio.

4.2.2 Investigação da presença de inibidor de proteases

A investigação da presença de atividade inibidora de tripsina em CjCE foi realizada em placas de microtitulação utilizando tripsina bovina (5 μ L, 0,1 mg/ml, em tampão Tris-HCl 0,1 M, pH 8,0 contendo CaCl_2 0,02 M) que foi incubada com diferentes concentrações do extrato. Em seguida, 5 μ l do substrato N- α -benzoil-DL-arginina- ρ -nitroanilida (BAPNA) foram adicionados e o volume de cada poço foi ajustado para 200 μ l com tampão Tris-HCl 0,1 M, pH 8,0. Foram realizados controles do substrato (ausência da enzima e do extrato), do extrato (ausência de enzima e substrato) e enzima 100% (ausência do extrato). A inibição foi quantificada por meio da atividade residual das enzimas e expressa em relação à hidrólise do substrato promovida na ausência do extrato.

4.2.3 Investigação da presença de metabólitos secundários

A presença de metabólitos em CjCE foi investigada por cromatografia em camada delgada. O extrato (1 mg/mL) foi solubilizado em dimetilsulfóxido P.A. e diluído em metanol P.A. Em seguida, a mistura foi levada ao banho de ultrassom por 3 min para completa solubilização. Os padrões (0,5 mg/mL) para cada classe de compostos investigada foram preparados em metanol P.A. CjCE e os padrões foram aplicados de forma manual em placas cromatográficas de sílica gel 60 - F 254 (Macherey-Nagel®, Alemanha) que foram desenvolvidas em cubas após saturação com a fase móvel (Tabela 1). A cuba foi saturada durante 15 minutos a 28° C e as bandas (largura de 0,5 cm) foram aplicadas com uma distância de 0,5 cm entre elas e das bordas das placas. A largura e o comprimento das placas

cromatográficas foram de 5 cm. As amostras foram aplicadas a 0,5 cm da origem e com término 0,5 cm do limite da placa. Após a eluição, as placas foram reveladas com reagentes específicos para cada metabólito e observadas sob luz ultravioleta de 254 e 365 nm e luz visível, e em seguida, foram digitalizadas. As bandas resultantes foram comparadas às bandas dos padrões correspondentes.

Tabela 1. Condições cromatográficas para identificação do perfil químico de CjCE por cromatografia em camada delgada.

Classe de metabólito	Sistema	Padrão	Revelador
Derivados Cinâmicos	(90:5:5)	Ácido cafeico	AlCl ₃
Flavonoides	(90:5:5)	Rutina	AlCl ₃
Taninos hidrolisáveis	(90:5:5)	Ácido gálico	FeCl ₃
Taninos Condensados	(90:5:5)	Catequina	Vanilina Clorídrica + Δ
Cumarinas	(50:50:50)	Cumarina	KOH
Terpenos/Esteroides	(90:10)	β-sitosterol	Liebermann-Burchard + Δ
Saponinas	(16:10:2,5)	Escina	Liebermann-Burchard + Δ
Antracênicos	(20:30:15:0,5)	Senosídeo B	HNO ₃ + Δ + KOH
Açúcares	(100:11:11:27)	Frutose	Timol + H ₂ SO ₄ + Δ
Alcalóides	(70:20:10)	Piperina	Dragendorff

AlCl₃: Cloreto de alumínio a 5% em metanol; FeCl₃: Cloreto férrico; Δ: Aquecimento; KOH: hidróxido de potássio; HNO₃: Ácido nítrico; H₂SO₄: Ácido sulfúrico. 90:5:5 = Acetato de etila, ácido fórmico e água; 50:50:50 = Tolueno, éter etílico e ácido acético glacial (saturação); 90:10 = Tolueno, acetato de etila; 100:11:11:26 = Acetato de etila, ácido acético glacial, ácido fórmico e água; 16:10:2,5 = Clorofórmio, metanol e água; 20:30:15:0,5 = Acetato de etila, álcool n-butílico, água e ácido acético glacial; 70:20:10 = Tolueno, acetato de etila, dietilamina.

Fonte: NUDATEF, 2023.

A análise quantitativa da presença de compostos fenólicos e flavonoides foi realizada de acordo com Li *et al.*, (2007) e Woisky e Salatino (1998), respectivamente, com pequenas modificações. CjCE (20 µL; 1 mg/mL) foi adicionado em uma placa de 96 poços junto com o

reagente de Folin-Ciocalteu (100 µL, 10% v/v) e carbonato de sódio (80 µL, 75 g/L). Após 30 min de incubação no escuro a 28 °C, a absorbância a 765 nm foi determinada. O conteúdo de fenóis totais em CjCE foi calculado usando curva-padrão do ácido gálico ($y = 0,0066x + 0,0273$ µg/mL, $R^2 = 0,9859$) como referência e os resultados foram expressos em miligramas de equivalente de ácido gálico por grama de extrato (mg EAG/g). O teor de flavonoides foi analisado incubando-se CjCE (100 µL, 1 mg/mL) e o reagente cloreto de alumínio 20% (m/v) em uma placa de 96 poços. Após 1h de incubação no escuro a 28 °C, a absorbância a 420 nm foi determinada. O conteúdo de flavonoides em CjCE foi estimado usando uma curva-padrão da quercetina ($y = 0,0329x + 0,0333$ µg/mL, $R^2 = 0,9986$) como referência e os resultados foram expressos em miligrama de equivalente de quercetina por grama de extrato (mg EQ/g).

4.3 Análise do potencial antioxidante e dosagem de compostos fenólicos e flavonoides.

4.3.1 ABTS

O ensaio de eliminação de radicais ABTS foi realizado de acordo com Re *et al.* (1999) com modificações. Foi preparada uma solução do radical ABTS dissolvendo 7 mM do ABTS em 2,45 mM de persulfato de potássio (K₂S₂O₈). A mistura foi deixada em repouso durante 16 horas (tempo necessário para a formação do radical) no escuro e à temperatura ambiente antes da utilização. Esta solução previamente preparada foi diluída em etanol para se obter uma absorbância de $0,70 \pm 0,02$ a 734 nm. Para o método de ABTS, foram misturados 20 µL dos extratos com 1 mL da solução de ABTS e deixados em repouso durante 6 min. Em seguida, foi lida a absorbância a 734 nm. A eliminação dos radicais ABTS foi estimada em porcentagem após o cálculo da inibição dos radicais, feito pela seguinte fórmula: Inibição do ABTS (%) = $(A_c - A_e)/A_c \times 100$. Com os resultados da aplicação da fórmula, foi traçado um gráfico da atividade contra as diferentes concentrações dos extratos e obteve-se o IC₅₀ (Concentração Inibitória de 50%).

4.3.2 Redução do fosfomolibdênio

O ensaio de redução do fosfomolibdênio foi realizado de acordo com Prieto *et al.* (1999) 1 mg do extrato foi diluído em 1 mL de solução a 5% de DMSO, da qual uma alíquota de 100 µl foi combinada com 1 mL de solução de reagente (ácido sulfúrico a 600 mM, 28 mM de fosfato de sódio e molibdato de amônio 4 mM). Os microtubos de 1,5 mL foram

tapados e incubados em banho-maria a seco por 90 °C durante 90 min. Posteriormente, a absorbância foi medida a 695 nm contra um em branco (1 mL de reagente e 100 µl de solvente). A atividade foi expressa em relação ao ácido ascórbico e calculada pela seguinte fórmula: $AAT (\%) = (Abs \text{ amostra} - Abs \text{ controle Abs}) / (\acute{a}c. \text{ ascórbico} - Abs \text{ controle}) \times 100$. Onde, Abs corresponde à absorbância. Com os resultados da aplicação da fórmula, foi traçado um gráfico da atividade contra as diferentes concentrações dos extratos e obteve-se o IC₅₀.

4.3.3 DPPH

O método utilizado foi baseado na metodologia de Blois (1958), utilizando o radical estável DPPH. 1 mg dos extratos foi diluído em 1 mL de metanol, dos quais foi realizada uma diluição seriada nas concentrações de 15,625 µg/mL - 1000 µg/mL. 40 µL destas concentrações foram adicionadas a 250 µL do reagente DPPH em uma placa de 96 poços. Após 30 min de incubação no escuro à temperatura ambiente, as absorbâncias foram lidas a 517 nm. Calculou-se a porcentagem de atividade de eliminação de radical DPPH pela seguinte fórmula: $\text{Eliminação DPPH } (\%) = (Ac - Ae) / Ac \times 100$. Com os resultados da aplicação da fórmula, foi traçado um gráfico da atividade de eliminação do DPPH contra as diferentes concentrações dos extratos e obteve-se o IC₅₀, que denota a concentração da amostra necessária para diminuir a concentração inicial de radicais DPPH em 50%.

4.4 Investigação do potencial antimicrobiano do extrato de cladódios de *C. jamaru*.

A atividade antimicrobiana de CjCE foi testada contra cepas de *Pseudomonas aeruginosa* (NCTC 12423 e ATCC 27853), *S. aureus* (ATCC 2413, UFPE, UFPEDA 02 e NCTC), *Salmonella typhi* (ATCC 14028), *Proteus mirabilis* (ATCC 43071), *Acinetobacter baumannii* (IC), *Acinetobacter baumannii* (ATCC) e *Escherichia coli* (1061693) e contra cepas de bactérias multirresistentes (Tabela 2). Todas as cepas foram fornecidas pelo Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco - UFPE. As cepas foram mantidas em meio Mueller Hinton (MH) sólido e líquido durante os experimentos e estocadas em Glicerol 100% e meio *Brain Heart Infusion* (BHI) a 4°C. A suspensão bacteriana ($1,5 \times 10^8$ UFC/mL) foi inoculada em placas de 96 poços com 160 µL do meio MH caldo e 20 µL de CjCE (2-1024 µg/mL). A mistura foi incubada por 24 h a 37°C e a absorbância (600 nm) foi determinada em leitor de microplacas. A Concentração Mínima

Inibitória (CMI), definida como a menor concentração de CjCE capaz de inibir 50% do crescimento bacteriano, foi determinada pelo método de microdiluição em placa (CLSI, 2015). A inibição do crescimento bacteriano foi determinada pela redução na densidade óptica em comparação com o controle de crescimento (20µL das cepas bacterianas crescidas em 180 µL de MH).

Tabela 2. Bactérias Multirresistentes

Cepa	Espécie	Mecanismo de resistência
L69	<i>Enterobacter cloacae</i>	CTX M9
L72	<i>E. coli</i>	TEM - L
L76	<i>K. pneumoniae</i>	CMP - 1
L79	<i>P. aeruginosa</i>	GCM
L80	<i>P. aeruginosa</i>	VCM
L85	<i>K. pneumoniae</i>	KPC/RMTG
L86	<i>K. pneumoniae</i>	KPC/RMTGH
C119	<i>K. pneumoniae</i>	MCR - L
S97A	<i>Acinetobacter sp.</i>	MCR - 4

Fonte: A autora, 2023.

4.5 Efeito do extrato de cladódios de *C. jamacaru* em hemólise causada por *S. aureus*

O ensaio de hemólise bacteriana foi realizado de acordo com Lee *et al.* (2013). Eritrócitos humanos foram obtidos através da coleta de sangue em tubo de citrato, de um voluntário adulto, saudável e não fumante, com autorização do Comitê de Ética em Pesquisas Envolvendo Seres Humanos - CEP da UFPE (processo 33550320.1.0000.5208). Solução de eritrócitos (500 µL; 10%, v/v) foi incubada com o inóculo bacteriano (*S. aureus*, cepa UFPEDA 02; 500 µL; $1,5 \times 10^8$ UFC/mL) a 37°C por 1h com agitação de 250 rpm. Em seguida, CjCE (128, 64 e 32 µg/mL) foi adicionado e a mistura foi incubada por 24h em estufa. Após centrifugação (3000 rpm, 10 min), o sobrenadante foi separado e transferido para uma placa de 96 poços estéril. A lise das hemácias pela ação das bactérias foi medida pela

determinação da densidade óptica em leitor de microplaca a um comprimento de onda de 543 nm, e o percentual de lise foi calculado em relação ao controle (100% de hemólise) realizado na ausência de CjCE.

4.6 Efeito do extrato de cladódios de *C. jamaru* na sobrevivência de larvas de *Ae. aegypti*

Ovos de *Ae. aegypti* foram obtidos a partir de colônias estabelecidas no Laboratório de Toxicologia do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco a partir de ovos da linhagem Rockefeller, sensíveis a inseticidas sintéticos (Cruz *et al.*, 2020). Os ovos foram depositados em vasilhas plásticas transparentes contendo 1 L de água mineral e 1 grama de flocos de ração para peixes (Friskies®). Após a eclosão, as larvas foram mantidas a uma temperatura constante de 26 ± 1 °C, fotoperíodo 12/12 (claro/escuro) e umidade de 38 ± 2 % até o terceiro instar (L3).

O bioensaio larvicida (WHO, 1970) foi realizado em sala climatizada com temperatura média de 26 °C, umidade relativa do ar de 38% e fotoperíodo 12/12 (claro/escuro), utilizando recipientes semi-acrílicos transparentes com capacidade de 150 mL. Vinte L3 foram tratadas com 20 mL de CjCE (0,40 a 3,5%, m/v) ou água destilada (grupo controle). Foram realizadas triplicatas e a sobrevivência das larvas foi registrada após 24 h e 48 h. As larvas foram consideradas mortas quando não foram capazes de reagir a estímulos mecânicos. O ensaio foi repetido utilizando CjCE a 7% e as larvas foram fotografadas utilizando um estereomicroscópio modelo MZ6 (Leica, Wetzlar, Alemanha) com ampliação de 6,8×.

4.7 Análise estatística

Todos os dados foram expressos como média \pm desvio padrão. A análise estatística e a representação gráfica dos dados foram realizadas utilizando o software GraphPad Prism 8.0. Os dados foram analisados por ANOVA e valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significativos. Para o ensaio larvicida, as concentrações letais de CjCE necessárias para matar 20% (CL20), 50% (CL50) e 90% (CL90) de L3 em 48 h foram determinadas por análise *probit* com intervalo de confiabilidade de 95% utilizando o software MedCalc versão 17.9. 7 (MedCalc Software bvba, Ostende, Bélgica).

5. Resultados e Discussão

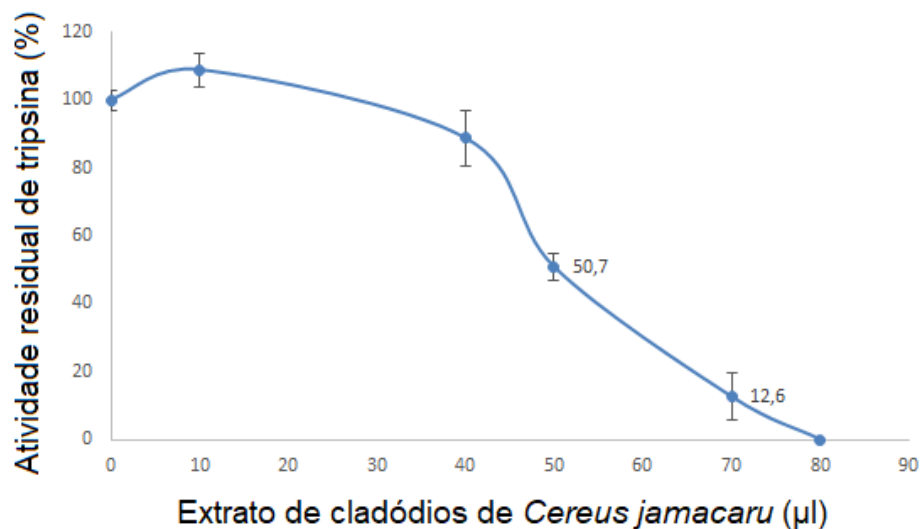
Este trabalho foi estimulado pela necessidade de apontar novos agentes antimicrobianos ativos contra *S. aureus*, devido ao desenvolvimento de resistência aos antibióticos atuais, bem como pela urgência por novos métodos de controle para o vetor de arboviroses *Ae. aegypti*, devido à alta toxicidade não alvo dos inseticidas sintéticos, alta persistência no ambiente e surgimento de populações resistentes. Ademais, os inúmeros relatos de utilização na medicina popular despertaram o interesse por *C. jamacaru*.

CjCE foi hábil em causar aglutinação dos eritrócitos de coelho, revelando um potencial hemaglutinante de 8 UAH (unidades de atividade hemaglutinante). Este dado sugere a presença de lectinas cujos domínios de reconhecimento de carboidratos foram capazes de estabelecer uma ligação cruzada com glicoconjugados da superfície dos eritrócitos, levando à formação de uma rede conhecida como malha de hemaglutinação (Almeida *et al.*, 2020).

Outras plantas da família Cactaceae foram relatadas como fontes de lectinas; é o caso da palma forrageira *Opuntia ficus-indica* (L.) Mill, cujos cladódios expressam a lectina OfiL (do inglês, *O. ficus-indica*Lectin), uma proteína antifúngica (Santana *et al.*, 2009) e tóxica para o vetor da esquistossomose *Biomphalaria glabrata* por prejudicar o desenvolvimento de embriões e a fecundidade de caramujos adultos (Santana *et al.*, 2020).

No ensaio de investigação da presença de inibidores de proteases, o extrato de *C. jamacaru* foi capaz de reduzir a hidrólise do substrato BApNA, revelando inibição da atividade hidrolítica de tripsina (Figura 2). A expressão de inibidores de proteases por outras plantas da família Cactaceae também tem sido reportada, como o caule de *Pilosocereus gounellei* (F. A. C. Weber ex K.Schum.) Byles & G.D.Rowley, o xique-xique, que expressa o inibidor de tripsina PgTI (do inglês, *P. gounellei* trypsin inhibitor). Este polipeptídeo ácido (37,1 kDa; $K_i = 14$ nM; ponto isoelétrico de 5,88) (Filho *et al.*, 2019) não revelou semelhanças com outras proteínas vegetais por espectrometria de massas e sua atividade foi estável ao aquecimento até 50°C.

Figura 2. Atividade inibidora de tripsina no extrato de cladódios de *Cereus jamacaru*.



Fonte: Emmanuel Pontual, 2023.

A análise de CjCE por cromatografia em camada delgada (CCD) revelou a presença de açúcares redutores, mas nenhuma outra classe de metabólitos secundários foi detectada (Tabela 3). Por outro lado, análise quali-quantitativa indicou a presença de $40,20 \pm 0,97$ mgEAG/g de fenóis totais, dentre os quais, $3,36 \pm 0,07$ mgEAG/g (8,36%) foram flavonoides.

Tabela 3. Caracterização do extrato de cladódios de *Cereus jamacaru* quanto à presença de metabólitos secundários por cromatografia em camada delgada.

Classe de metabólito	<i>C. jamacaru</i>
Derivados Cinâmicos	-
Flavonoides	-
Taninos hidrolisáveis	-
Taninos condensados	-
Cumarinas	-
Terpenos/Esteróides	-
Saponinas	-
Antracênicos	-
Açúcares	+

Alcalóides -

(+) presença; (-) ausência.

Fonte: NUDATEF, 2023.

O uso de diferentes métodos para investigar o potencial para neutralização de agentes oxidantes é importante para atestar distintos mecanismos de ação antioxidante (Santos-Sánchez *et al.*, 2019). CjCE apresentou relevante capacidade de sequestro dos radicais ABTS e DPPH (Tabela 4), mas não foi hábil em causar redução do fosfomolibdênio. Os resultados obtidos para os controles positivos (trolox e ácido ascórbico) asseguram que as condições utilizadas aqui foram adequadas para a investigação do potencial antioxidante e conferem confiabilidade aos resultados.

Tabela 4. Atividade antioxidante

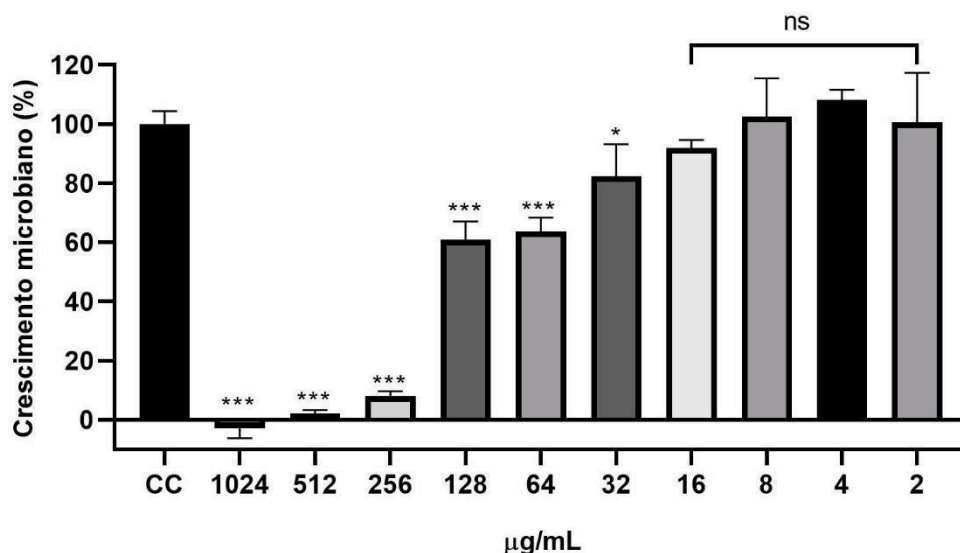
Amostras	ABTS	Fosfomolibdênio	DPPH
<i>Cereus jamacaru</i>	3735,00±0,85	-	2704,50±0,64
<i>Trolox</i>	270,60±0,59	-	37,44±0,33
<i>Ácido ascórbico</i>	-	464,05±0,55	-

Os resultados estão expressos em IC₅₀ por µg.**Fonte:** João Alves e Marcia Silva, 2023.

A investigação do potencial antibacteriano de CjCE mostrou ausência de citotoxicidade para as cepas de *P. aeruginosa*, *S. aureus* (ATCC 2413, UFPE e NCTC), *S. typhi*, *P. mirabilis*, *A. baumannii*, *A. baumannii* e *E. coli*, bem como para cepas multirresistentes (*E. cloacae*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* e *Acinetobacter* sp.). Por outro lado, CjCE revelou um forte efeito bacteriostático frente *S. aureus* UFPEDA 02 (CMI de 199,09±0,85 µg/mL) e a inibição do crescimento é mostrada na Figura 3. Os extratos vegetais têm sido amplamente explorados como alternativas aos antibióticos comerciais por exibirem propriedades antimicrobianas, anti-inflamatórias e antioxidantes, dentre outras (Sharma *et al.*, 2018). Uma vez que apresentam composição complexa, os extratos podem atuar por múltiplos mecanismos, e a sua ação antimicrobiana pode incluir efeitos como a interação com proteínas bacterianas e estruturas da parede celular, prejuízos à integridade da membrana

celular e sua fluidez, inibição da síntese de ácido nucleico e interferência na síntese da parede celular ou no metabolismo energético dos microrganismos (Lahiri *et al.*, 2019).

Figura 3. Efeito do extrato de cladódios de *C. jamacaru* sobre o crescimento de *S. aureus*.



Fonte: João Alves e Marcia Silva, 2023.

Extratos metanólicos de 14 espécies de plantas aquáticas foram testadas contra diferentes cepas de *S. aureus*, sendo uma de coleção e 6 isoladas de vacas com mastite. Dentre os extratos estudados, aqueles que demonstraram melhor efeito antibacteriano foram o extrato de folhas de *Eucalyptus globulus*, o qual apresentou valores de concentração mínima inibitória (CMI) variando de 0,19 a 0,39 mg/mL, seguido pelo extrato de folhas de *Juglans regia* (CMI de 0,78 a 1,56 mg/mL) e pelo extrato de partes aéreas de *Foeniculum vulgare* (CMI de 3,125 a > 6,25 mg/mL). Devido à maior eficácia do extrato de *E. globulus*, em comparação às outras espécies utilizadas neste trabalho, foi realizada a análise de sua composição que revelou a presença de 19 compostos fenólicos, sendo 16 flavonoides (principalmente derivados de quercetina) e 3 ácidos fenólicos (principalmente ácido gálico e derivados do ácido láctico) (Gomes *et al.*, 2018).

Um outro extrato obtido a partir da casca do caule *Anacardium occidentale* inibiu o crescimento de *S. aureus* multirresistente, de forma homogênea de acordo com a concentração do extrato hidroalcoólico da planta estudada, (CMI de 100 mg/mL a 0,19 mg/mL) um volume de 50µL da solução do extrato diluída, variando da diluição 1:1 até 1:1024, estas correspondendo a concentração do extrato que variaram de 100 mg/mL a 0,19 mg/mL. (Silva

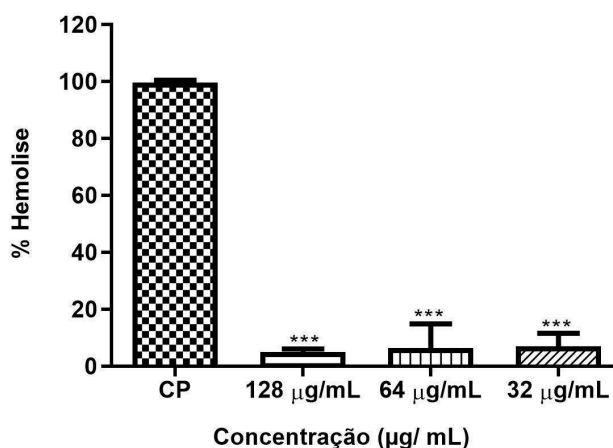
et al., 2007). Extratos etanólicos da casca do fruto e da casca do tronco de *Punica granatum* (10 µL, 15 µL e 20 µL) inibiram o crescimento de *S. aureus* com halos de 13,09 mm, 16mm e 13,10mm (extrato da casca do fruto) e 16mm, 14,60mm e 15,14mm (extratos da casca do tronco) (Martins & Casali, 2019).

As lectinas têm sido apontadas como potenciais agentes antibacterianos cuja capacidade de inibir o crescimento de colônias de bactérias tem sido atribuída à interação com componentes da superfície celular bacteriana, através de interações fracas com seus domínios de ligação a carboidratos (Almeida *et al.*, 2020). As lectinas também podem apresentar atividade antibiofilme, o que pode ser resultado da interação dessas proteínas com carboidratos da superfície complexa do biofilme bacteriano, reduzindo sua espessura e desconfigurando sua arquitetura molecular; além disso, alguns trabalhos observaram uma redução na expressão de genes que são responsáveis pela formação do biofilme bacteriano (Cavalcante *et al.*, 2013; Coelho *et al.*, 2018). É nesse sentido que os efeitos tóxicos de CjCE para *S. aureus* podem estar ligados à presença de lectina(s).

O inibidor de tripsina PgTI inibiu o crescimento de *E. coli*, *E. faecalis*, *Micrococcus luteus*, *P. aeruginosa*, *Serratia* sp., *S. aureus* e *Staphylococcus saprophyticus* com valores de CMI que variaram de 7,5 a 150 µg/mL e da levedura *Candida krusei* com CMI de 60 µg/mL. PgTI foi bactericida para *E. coli* com CMB de 75,0 µg/mL. O efeito de CjCE sobre *S. aureus* pode estar relacionado à presença de inibidor de proteases na preparação (Filho *et al.*, 2019).

A cepa de *S. aureus* causou forte lise dos eritrócitos humanos. Contudo, quando CjCE foi adicionado à mistura contendo os eritrócitos e as células de *S. aureus*, uma forte redução da hemólise foi detectada em relação ao controle (Figura 4). Esse resultado mostra que além de sua toxicidade direta contra *S. aureus*, CjCE é capaz de reduzir seus efeitos tóxicos para células humanas. Em adição, a ausência de hemólise na maior concentração de CjCE (128 µg/mL; Figura 4) indica uma baixa citotoxicidade para células humanas, contudo os efeitos tóxicos de CjCE em modelos *in vivo* precisam ser estudados. A atividade hemolítica é um método preconizado de triagem de agentes tóxicos (Kublik *et al.*, 1996).

Figura 4. Efeito do extrato de *C. jamacaru* sobre a lise de hemácias humanas causada por *S. aureus*. (CP) controle 100% de hemólise.



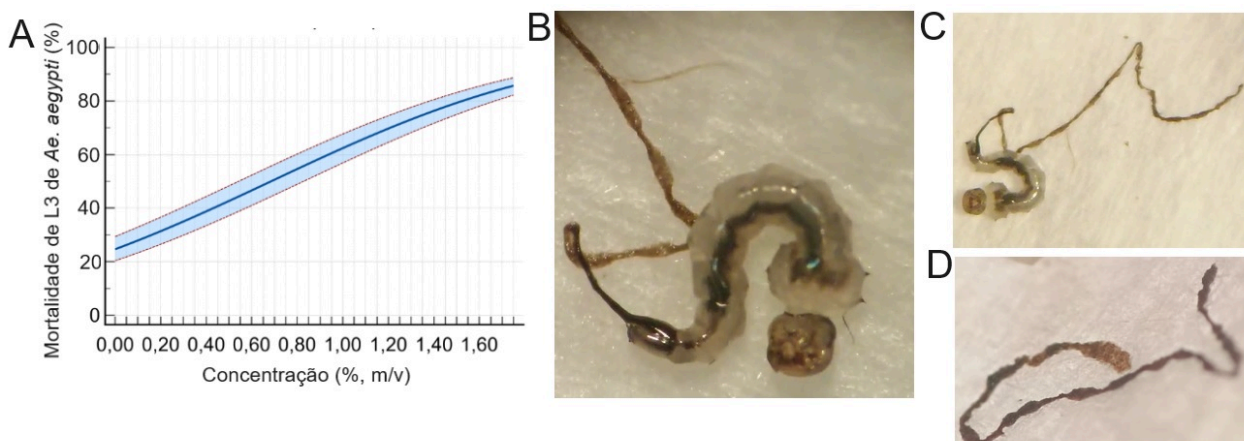
Fonte: João Alves e Marcia Silva, 2023.

CjCE foi capaz de matar L3 de *Ae. aegypti* de forma dose dependente (Figura 5A), e as concentrações letais necessárias para matar 25% (CL25), 50% (CL50) e 80% (CL80) das larvas após 48h estão mostradas na (Tabela 6). Interessantemente, quando as larvas foram tratadas com CjCE em concentração 10 vezes maior que a CL50, uma taxa de mortalidade de 30% foi detectada. Contudo, houve eliminação do conteúdo intestinal juntamente com a membrana peritrófica (Figuras 5B e 5C) e a Figura 5D mostra o conteúdo intestinal coberto pela membrana peritrófica após completa eliminação. Essa reação foi comum a todas as larvas tratadas com CjCE a 7%.

A expulsão do conteúdo intestinal tem sido relatada como um mecanismo de defesa de larvas de mosquitos com o objetivo de excretar compostos tóxicos antes da sua absorção, como foi o caso do extrato das folhas de *S. terebinthifolius* (Procópio *et al*, 2015). A mortalidade reduzida no grupo de larvas tratadas com CjCE a 7% está de acordo com a reação de eliminação dos componentes tóxicos do extrato por L3. Embora essa mortalidade tenha sido bem menor que a esperada, é possível que alguns dos compostos tóxicos de CjCE tenham sido absorvidos, uma vez que a sobrevivência neste grupo foi significativamente menor que aquela do grupo controle.

O extrato de cladódios de *Opuntia ficus-indica* contendo a lectina OfilL foi agente larvicida contra *Ae. aegypti* L3 (CL50 de 3,71%, p/v) e atrasou o desenvolvimento larval, reduzindo a emergência de adultos (Nova *et al.*, 2023). Além disso, o tratamento com este extrato resultou na ausência de bactérias e fungos no conteúdo do intestino médio das larvas e este ambiente axênico pode ser a causa do atraso no desenvolvimento descrito pelos autores. O extrato de folhas *Plectranthus barbatus* contendo ácido caféico, lectinas e inibidor de tripsina causaram mortalidade de L3 de *Ae. aegypti*, após 48 horas de exposição, com CL50 de 0,48% (m/v) (De Almeida *et al.*, 2021). O inibidor de tripsina de flores de *Moringa oleifera* (MoFTI) causou mortalidade de larvas de *Ae. aegypti* recém-eclodidas e atrasou o desenvolvimento larval, provavelmente devido à inibição da tripsina e/ou outras proteases essenciais para nutrição das larvas (Pontual *et al.*, 2014). Estes relatos sugerem que a presença de lectinas e inibidor de protease em CjCE pode estar ligada ao seu efeito larvicida.

Figura 5. (A) Efeito do extrato de *C. jamacaru* na sobrevivência de larvas de *Ae. aegypti* no terceiro instar. (B e C) Larva, eliminando o conteúdo intestinal coberto pela matriz peritrófica após tratamento com CjCE a 7%, m/v. (D) Intestino médio após eliminação completa pela L3 incubada com CjCE. As imagens foram visualizadas em estereomicroscópio com ampliação de 6,8×.



Fonte: Alex Michel e Welton Almeida, 2023.

Tabela 7. Atividade larvicida do extrato de cladódios de *Cereus jamacaru* contra larvas de *Ae. aegypti* no terceiro instar.

Amostra	Concentração Letal (% m/v) **		
	CL ₂₅	CL ₅₀	CL ₈₀
CjCE*	0,13 [0,01-0,15]	0,68 [0,54-0,82]	1,52 [1,38-1,67]

*Extrato de cladódios de *C. jamacaru*. **Concentrações letais que matam 25% (CL₂₅), 50% (CL₅₀) e 80% (CL₈₀) são expressas em peso seco /100 mL de solução (g/100mL). P < 0,0001; $\chi^2 = 205,046$

Fonte: Welton Almeida, 2023.

6. Conclusão

Em conclusão, os achados relatados aqui indicam o extrato de cladódios de *C. jamacaru* como um novo agente antimicrobiano, capaz de inibir fortemente o crescimento de *S. aureus* e reduzir a toxicidade bacteriana para eritrócitos humanos. Ademais, a toxicidade para larvas de *A. aegypti* mostrada aqui aponta o extrato de cladódios de *C. jamacaru* como interessante material de partida para obtenção de formulações larvicidas. Os efeitos antibacteriano e inseticida do extrato podem estar ligados à presença de lectinas, inibidor de proteases e compostos fenólicos no extrato.

Referências

AKKOUH, O., NG, T. B., SINGH, S. S., YIN, C., DAN, X., CHAN, Y. S., PAN, W., CHEUNG, R. C. F. (2015) **Lectins with anti-HIV activity: a review**. *Molecules* 20, 648-668.

AGUIEIRAS, Mariana Carvalho de Lima et al. Avaliação da atividade inseticida e antimicrobiana de peptídeos de frutos de *Capsicum chinense* Jacq.. In: **ANAIS DO XIII CONGRESSO FLUMINENSE DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA / VI CONGRESSO FLUMINENSE DE PÓS-GRADUAÇÃO, 2021**, Campos dos Goytacazes. Anais eletrônicos... Campinas, Galoá, 2021. Disponível em: <<https://proceedings.science/confict-conpg/confict-conpg-2021/trabalhos/avaliacao-da-atividade-de-inseticida-e-antimicrobiana-de-peptideos-de-frutos-de-cap?lang=pt-br>>. Acesso em: 13 set. 2023.

ALMEIDA, W. A. ; SILVA, Talyta Naldeska da ; VILA-NOVA, I. C. ; NAPOLEÃO, T. H. ; PONTUAL, E. V. . The Roles of Bacterial Membrane Glycans and Their Importance as Targets of Antimicrobial Lectins. In: Adam C. Toft. (Org.). **Frontiers in Bacteriology Research**. 1ed. New York: Nova Science Publishers, Inc., 2020, v. , p. 197-218.

ALMEIDA, L.S., COTA, A.L.S, RODRIGUES, D.F., Saneamento, Arboviroses e Determinantes Ambientais: impactos na saúde urbana. **Ciência saúde coletiva**. 2020. ct; 25 (10): 3857-68. Disponível em : <https://doi.org/10.1590/1413-812320202510.30712018>. Acesso em : 15 agosto. 2023.

ALVES, C. Q.; DAVID, J. M.; DAVID, J. P.; BAHIA, M. V.; AGUIAR, R. M. Métodos para determinação de atividade antioxidante in vitro em substratos orgânicos. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 10, p. 2.202-2.210, 2010.

ARASU, A., KUMARESAN, V., PALANISAMY, R., ARASU, M. V., AL-DHABI, N. A., GANESH, M. R., AROCKIARAJ, J. (2017) Bacterial membrane binding and pore formation abilities of carbohydrate recognition domain of fish lectin. **Dev Comp Immunol** 67, 202-212.

ARAÚJO, Alex Michel Silva *et al.*. AVALIAÇÃO DA ATIVIDADE LARVICIDA DE EXTRATOS AQUOSOS DE CAULE DE *CLUSIA FLUMINENSIS* PLANCH. & TRIANA (CLUSIACEAE) SOBRE *Aedes Aegypti* (DIPTERA: CULICIDAE).. In: **Internacional de Saúde Única (Interface Mundial)**. Ebook...Recife(PE) CIDSU, 2022. Disponível em: [https://www.even3.com.br/ebook/icidsuim20221/461070-AVALIACAO-DA-ATIVIDADE-LARVICIDA-DE-EXTRATOS-AQUOSOS-DE-CAULE-DE-CLUSIA-FLUMINENSIS-PLANCH--TRIANA-\(CLUSIACEAE\)](https://www.even3.com.br/ebook/icidsuim20221/461070-AVALIACAO-DA-ATIVIDADE-LARVICIDA-DE-EXTRATOS-AQUOSOS-DE-CAULE-DE-CLUSIA-FLUMINENSIS-PLANCH--TRIANA-(CLUSIACEAE)). Acesso em : 16 set. 2023.

ARIAS, Mônica Vicky Bahr; DE MAIO CARRILHO, Cláudia Maria Dantas. Resistência antimicrobiana nos animais e no ser humano. Há motivo para preocupação?. **Semina: Ciências Agrárias**, v. 33, n. 2, p. 775-790, 2012.

ARRUDA, W.; OLIVEIRA, G.M.C.; SILVA, I.G. Toxicidade do extrato etanólico de *Magonia pubescens* sobre larvas de *Aedes aegypti*. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 36:17-25, 2003.

BARTON, C., KOUOKAM, J. C., LASNIK, A. B., FOREMAN, O., CAMBON, A., BROCK, G., MONTEFIORI, D. C., VOIDANI, F., MCCOMICK, A. A., O'KEEFE, B. R., PALMER,

K. E. (2014) Activity of and effect of subcutaneous treatment with the broad-spectrum antiviral lectin griffithsin in two laboratory rodent models. **Antimicrob Agents Chemother** 58(1), 120-127.

BESERRA, Eduardo B. *et al.* Ciclo de vida de *Aedes (Stegomyia) aegypti* (Diptera, Culicidae) em águas com diferentes características. **Iheringia. Série Zoologia [online]**. 2009, v. 99, n. 3 [Acessado 16 Setembro 2023], pp. 281-285. Disponível em: <<https://doi.org/10.1590/S0073-47212009000300008>>. Epub 26 Jan 2010. ISSN 1678-4766. <https://doi.org/10.1590/S0073-47212009000300008>.

Biotechnological Applications and Biocontrol. **Advances in Research**, v. 2, p. 250-265, 2014.

BLOIS, Marsden S. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. **Nature**, v. 181, n. 4617, p. 1199-1200, 1958.

BRAMUSSE, Luíza Basso *et al.* Caracterização de inibidores presentes em frutos de *Capsicum chinense* Jacq. e atividade antimicrobiana contra leveduras do gênero *Candida*. In: **ANAIS DO XII CONGRESSO FLUMINENSE DE INICIAÇÃO CIENTÍFICA E TECNOLÓGICA / V CONGRESSO FLUMINENSE DE PÓS-GRADUAÇÃO**, 2020, Campos dos Goytacazes. Anais eletrônicos... Campinas, Galoá, 2020. Disponível em: <<https://proceedings.science/confict-conpg/confict-conpg-2020/trabalhos/caracterizacao-de-inibidores-presentes-em-frutos-de-capsicum-chinense-jacq-e-ati?lang=pt-br>>. Acesso em: 13 set. 2023.

BRANDO MESSIAS, Júlio; ANTONIA DE SOUZA, Ivone. **Cereus jamacaru DC: efeito toxicológico sobre o desenvolvimento embrionário de *Rattus norvegicus***. 2010. Tese (Doutorado). Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, 2010. Disponível em: <<https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/3145>>. Acesso em: 16 set. 2023.

BUSATO, M. A. *et al.* Evolução da infestação por *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae) nos municípios do oeste do estado de Santa Catarina. **Revista de Saúde Pública**, Florianópolis, v. 7, n. 2, p. 107-118, maio/ago. 2014.

CALDAS, A. F; OLIVEIRA, C. S. de; SILVA, D. P. da. Resistência bacteriana decorrente do uso indiscriminado de antibióticos. v. 12 n. 1 (2022): **Scienc Salutis** - Out, Nov, Dez 2021, Jan 2022. doi: <https://doi.org/10.6008/CBPC2236-9600.2022.001.0001%20>.

CARMEN, B-A; MIGUEL, AM; ESTER, F-S; MARSHA, LF; JOS, MM; ENRIQUE, Q; FRANCESC, AA; RAFAEL, L. Potato carboxypeptidase inhibitor, a T-knot protein, is an epidermal growth factor antagonist that inhibits tumor cell growth. **J. Biol. Chem** 1998, 273, 12370–12377

CARVALHO, F. D.; MOREIRA, L. A. Why is *Aedes aegypti* Linnaeus so Successful as a Species? **Neotropical Entomology, Londrina**, v. 46, p. 243-255, apr. 2017.

CARVALHO, K. S. *et al.* Atividade larvicida dos extratos aquosos e do hidrolato das folhas de *Croton tetradenius* sobre o *Aedes aegypti*. **Enciclopédia Biosfera**, Jandaia, v.11 n.21, p. 2815-2823, jun. 2015.

CASADEVALL A. Antibody-based therapies for emerging infectious diseases. **Emerg Infect Dis** 1996; 2(3):200-8.

CAVALCANTE, Theodora Thays Arruda *et al.* A ConA-like lectin isolated from *Canavalia maritima* seeds alters the expression of genes related to virulence and biofilm formation in *Streptococcus mutans*. **Advances in Bioscience and Biotechnology**, v. 2013, 2013.

CEBALHOS, B. S. O; URTIGA, R.F.; BARBOSA, R.C.S.B.C; LIMA, E. O. 1993. Atividade Antimicrobiana de produtos naturais sobre *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* isoladas de águas recreacionais. **Rev Bras Farm** 74: 4-6.

CHIKALOVETS, I. V., CHERNIKOV, O. V., PIVKIN, M. V., MOLCHANOVA, V. I., LITOVCHENKO, A. P., LI, W., LUKYANOV, P. A. (2015) A lectin with antifungal activity from the mussel *Crenomytilus grayanus*. **Fish Shellfish Immunol** 42(2), 503–507

COBAN, Ahmet Yilmaz. Rapid determination of methicillin resistance among *Staphylococcus aureus* clinical isolates by colorimetric methods. **Journal of clinical microbiology**, v. 50, n. 7, p. 2191-2193, 2012.

COELHO, L. C. *et al.* Lectins as antimicrobial agents. *Journal of Applied Microbiology*, v. 125, n. 5, p. 1238. COELHO, L. C. B. B., DOS SANTOS SILVA, P. M., OLIVEIRA, W. F., MOURA, M. C., PONTUAL, E. V., GOMES, F. S. DOFS SANTOS CORREIA, M. T. (2018). Lectins as Antimicrobial Agents. **Journal of Applied Microbiology**. doi:10.1111/jam.14055. Disponível em : <https://academic.oup.com/jambio/article-abstract/125/5/1238/6714570?login=false-1252>, nov. 2018.

CORREIA, M.T.S., COELHO, L.C.B.B., PAIVA, P.M.G. Lectins, carbohydrate recognition molecules: are they toxic? In: SIDDIQUE, Y.H. (Org.). **Recent Trends in Toxicology**. v. 37. Kerala: Transworld Research Network, p. 47-59, 2008.

COSTA, P. S., SOUZA, E. B., BRITO, E. H. S. de, FONTENELLE, R. O. dos. S. Atividade antimicrobiana e potencial terapêutico do gênero *Lippia* sensu lato (Verbenaceae). 2017. **Hoehnea**, 44(2), 158-171. <https://doi.org/10.1590/2236-8906-68/2016>

COTABARREN, J., LUFRAÑO, D., PARISI, M. G., OBREGÓN, W. D. (2020). Biotechnological, biomedical, and agronomical applications of plant protease inhibitors with high stability: A systematic review. **Plant Science**, 110398. doi:10.1016/j.plantsci.2019.110398

CRUZ, R. C. D. *et al.* Phytochemical and toxicological evaluation of a blend of essential oils of *Croton* species on *Aedes aegypti* and *Mus musculus*. **South African Journal of Botany**, Pretória, v. 132, p. 188- 195, aug. 2020

DANTAS, Janilo Italo Melo ; OLIVEIRA, Maria Gisely Barbosa. Versatilidade no uso medicinal de mandacaru (*Cereus jamacaru*) Cactaceae. **Diversitas Journal**, [S. l.], v. 4, n. 2, p. 384–392, 2019. DOI: 10.17648/diversitas-journal-v4i2.737. Disponível em: https://diversitasjournal.com.br/diversitas_journal/article/view/737. Acesso em: 25 ago. 2023.

DAVET, Aline *et al.* Atividade antibacteriana de *Cereus jamacaru* DC, Cactaceae. **Revista brasileira de farmacognosia**, v. 19, p. 561-564, 2009.

DE ALMEIDA, W. A., NOVA, I. C. V., NASCIMENTO, J. da S., DE MOURA, M. C., AGRA-NETO, A. C., DA COSTA, H. N., PONTUAL, E. V. (2021). Effects of *Plectranthus*

barbatus leaf extract on survival, digestive proteases, midgut morphophysiology and gut microbiota homeostasis of *Aedes aegypti* larvae. **South African Journal of Botany**, 141, 116–125. doi:10.1016/j.sajb.2021.04.023

DE BRITO MARQUES RAMOS, Dalila. Atividade Antimicrobiana da Lectina do Líquen *Cladonia verticillaris* (CLAVELL) sobre Bactérias e Fungos de Importância Médica. 2011. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

DE MELO, B. Dayane *et al.* Potencial Utilização de Sistemas Antimicrobianos Naturais como Conservantes Alimentares / Potential Use of Natural Antimicrobial Systems as Food Conservatives. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 6, n. 6, p. 40476–40491, 2020. DOI: 10.34117/bjdv6n6-547. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/12158>. Acesso em: 17 jan. 2024.

DE OLIVEIRA D.M.P., FORDE B.M., KIDD T.J., HARRIS P.N.A., SCHEMBRI M.A., BEATSON S.A., PATERSON D.L., WALKER M.J. Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 33, 181, 2020.

DOURADO, Rodrigo Strohmayer. Isolamento de compostos secundários em extratos de caules e folhas de *Hypericum cordatum* (Vell. Conc.) N. Robson (Clusiaceae). 2006. Dissertação (Mestrado em Biodiversidade Vegetal e Meio Ambiente) - **Instituto de Botânica da Secretaria do Meio Ambiente do Estado de São Paulo**, São Paulo, 2006.

FILHO, C. A. A. R.; AMORIM, P. K. ; LIMA, T. A. ; SILVA, P. M. ; MOURA, M. C. ; COELHO, L. C. B. B. ; ZINGALI, R. B. ; PONTUAL, E. V. ; NAPOLEÃO, T. H. ; PAIVA, P. M. G. . PgTI, the First Bioactive Protein Isolated from the Cactus *Pilosocereus gounellei*, is a Trypsin Inhibitor with Antimicrobial Activity. **ADVANCES IN RESEARCH**, p. 1-11, 2019.

FOSTER, Timothy J. *Staphylococcus aureus*. *Molecular Medical Microbiology*, p. 839-888, 2002.

GA, MARCH ROSSELLÓ; MÁ, BRATOS PÉREZ. Rapid antibiotic susceptibility test in *Staphylococcus aureus*. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, v. 34, n. 1, p. 61-68, 2015.

GERBER, M.; BOUTRON-RUAULT, M. C.; HERCBERG, S.; RIBOLI, E.; SCALBERT, A., & SIESS, M. H. (2002). Food and cancer: state of the art about the protective effect of fruits and vegetables. **Bulletin du Cancer**, 89, 293–312

GOMES, F. et al. Plant phenolic extracts as an effective strategy to control *Staphylococcus aureus*, the dairy industry pathogen. **Industrial Crops and Products**, v. 112, p. 515–520, fev. 2018.

GUIMARÃES, V.P.; SILVA, I.G.; SILVA, H.H.G.; ROCHA, C. - Atividade larvicida do extrato bruto etanólico da casca do caule de *Magonia pubescens* St. Hil. sobre *Aedes albopictus* (Skuse, 1894) (Diptera, Culicidae). **Rev. Pat. trop.**, 30: 243-249, 2001.

HALUCH, Sílvia Mara et al. Prospecção de novos antimicrobianos e bactericidas frente a microrganismos de interesse de saúde pública. **Brazilian Journal of Animal and Environmental Research**, v. 3, n. 4, p. 3630-3652, 2020.

- HALLIWELL, B., & GUTTERIDGE, J. M. C. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. **Methods in Enzymology**, 186, 1–85
- HUANG, C; MA, W-Y; RYAN, CA; DONG, Z. Proteinase inhibitors I and II from potatoes specifically block UV-induced activator protein-1 activation through a pathway that is independent of extracellular signal-regulated kinases, c-jun Nterminal kinases, and P38 kinase. **Proc. Natl. Acad. Sci. USA** 1997, 94, 11957–11962
- HUTCHINGS, Matthew I.; TRUMAN, Andrew W.; WILKINSON, Barrie. Antibiotics: past, present and future. **Current opinion in microbiology**, v. 51, p. 72-80, 2019.
- IORDACHE, F.; IONITA, M.; MITREA, L. I.; CORNELIA F.; POP, A. Antimicrobial and antiparasitic activity of lectins. **Curr Pharm Biotechnol.** 2015; 16 (2): 61. doi: 10.2174/138920101602150112151907. PMID: 25594291.
- JAYANTHI, S., ISHWARYA, R., ANJUGAM, M., ISWARYA, A., KARTHIKEYAN, S., VASEEHARAN B. (2017). Purification, characterization and functional analysis of the immune molecule lectin from the haemolymph of blue swimmer crab *Portunus pelagicus* and their antibiofilm properties. **Fish Shellfish Immunol** 62, 227-237.
- KAAS, Q., & CRAIK, D. J. (2013). NMR of plant proteins. *Progress in Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*, 71, 1–34. doi:10.1016/j.pnmrs.2013.01.003
- KAUR, A.P., SOHAL, S.K. Pea protease inhibitor inhibits protease activity and development of *Bactrocera cucurbitae*. **J Asia-Pacif Entomol** 19:1183-1189 (2016).
- KENNEDY, AR. Chemopreventive agents: protease inhibitors. *Pharmacol. Ther* 1998, 78, 167–209.
- KIM J-Y, PARK S-C, HWANG I, CHEONG H, NAH J-W, HAHM K-S, PARK Y. Protease Inhibitors from Plants with Antimicrobial Activity. **International Journal of Molecular Sciences**. 2009; 10(6):2860-2872. <https://doi.org/10.3390/ijms10062860>
- KLAFKE, G.B., BORSUK, S., GONÇALES, R.A., ARRUDA, F.V.S., CARNEIRO, V.A., TEIXEIRA, E.H., COELHO da Silva, A.L., CAVADA, B.S., DELLAGOSTIN, O.A., PINTO, L.S. (2013). Inhibition of initial adhesion of oral bacteria through a lectin from *Bauhinia variegata*. var. *variegata* expressed in *Escherichia coli*. **J. Appl Microbiol.**, 115 (5), 1222-1230. doi:10.1111/jam.12318
- KLEIN, R.C., FABRES-KLEIN, M.H., OLIVEIRA, L.L., FEIO, R.N., MALOUIN, F., RIBON, A.O.B. (2015) AC-Type lectin from *Bothrops jararacussu* venom disrupts *Staphylococcal* biofilms. *PLoS ONE* 10, e0120514.
- KUBLIK, H.; BOCK, T. K.; SCHREIER, H.; MÜLLER, B. W. Nasal absorption of 17-β estradiol from different cyclodextrin inclusion formulations in sheep. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 42, p. 320-24, 1996.
- KUMARAN, A., & JOEL KARUNAKARAN, R. (2006). Antioxidant and free radical scavenging activity of an aqueous extract of *Coleus aromaticus*. **Food Chemistry**, 97(1), 109–114. doi:10.1016/j.foodchem.2005.03.032
- KRIS-ETHERTON, P. M., HECKER, K. D., BONANOME, A., COVAL, S. M., BINKOSKI,

A. E., HILPERT, K. F., et al. (2002). Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. **American Journal of Medicine**, 113(Suppl. 9B), 71S–88S

LAHIRI, D. et al. Elucidating the effect of anti-biofilm activity of bioactive compounds extracted from plants. **JOURNAL OF BIOSCIENCES**, v. 44, n. 2, p. 52, jun. 2019.

LEAL SALES, M. de S.; MARTINS, L. do V., SOUZA, I. de ; MEIRELES DE DEUS, M. do S.; PERON, A. P. *Cereus Jamacaru* De Candolle (Cactaceae), O Mandacaru do Nordeste Brasileiro. **Publicatio UEPG Ciências Biológicas e da Saúde**. 2014, v.20, n 2. p. 135-142. ISSN 1676-8485. doi: 10.5212/Publ.Biologicas.v.20i2.0006. Disponível em: < <https://revistas2.uepg.br/index.php/biologica/article/view/6353/4834> >. Acesso em: 16 set. 2023.

LEE, J. et al. Indole and 7-benzyloxyindole attenuate the virulence of *Staphylococcus aureus*. **Appl Microbiol Biotechnol**, v. 97, p. 4543–4552, 2013.

LENTINI, KAREN. As múltiplas funções das lectinas vegetais The multiple functions of plant lectins. **Food Nutr**, v. 24, p. 135-156, 2002.

LI, Hua-Bin et al. Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. **Food chemistry**, v. 102, n. 3, p. 771-776, 2007.

LI, P.; HUO, L.; SU, W.; LU, R.; DENG, C.; LIU, L.; DENG, Y.; GUO, N.; LU, C.; HE, C. Free radical-scavenging capacity, antioxidant activity and phenolic content of *Pouzolzia zeylanica*. **Journal of the Serbian Chemical Society**, Belgrado, v. 76, n. 5, p. 709-717, 2011.

LIMA, A. R.; PEREIRA, R. G. F. A.; ABRAHÃO, S. A.; DUARTE, S. M. S.; PAULA, F. B. A. Compostos bioativos do café: atividade antioxidante in vitro do café verde e torrado antes e após a descafeinação. **Química Nova**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 20-24, 2010.

LIMA, Maria Goretti Araújo de et al. Effect of stalk and leaf extracts from Euphorbiaceae species on *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) larvae. **Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo** [online]. 2006, v. 48, n. 4, pp. 211-214. Disponível em : <<https://doi.org/10.1590/S0036-46652006000400007>>. Epub 13 Sept 2006. ISSN 1678-9946.

LOWRY, O. H., ROSEBROUGH, N. J., FARR, A. L., & RANDALL, R. J. (1951). Protein measurement with the Folin phenol reagent. **Journal of biological chemistry**, 193, 265-275.

LUNA, J. E. D., MARTINS, M. F., ANJOS, A. F. dos ., KUWABARA, E. F., NAVARRO-SILVA, M. A.. (2004). Susceptibilidade de *Aedes aegypti* aos inseticidas temephos e cipermetrina, Brasil. **Revista De Saúde Pública**, 38(6), 842–843. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102004000600013>

MARTINS, F. W. P.; CASALI, A. K. Atividade antimicrobiana in vitro de extratos etanólicos de Romã (*Punica granatum*,L.) sobre as bactérias *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*/ In vitro antimicrobial activity of ethanolic extracts of Pomegranate (*Punica granatum*, L.) on the bacteria *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. **Brazilian Journal of Development**, [S. l.], v. 5, n. 11, p. 22970–22980, 2019. DOI: 10.34117/bjdv5n11-027. Disponível em: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/4297>. Acesso em: 8 set. 2023.

MARKOUK, M.; BEKKOUCHE, K.; LARHSINI, M. *et al.* - Evaluation of some Moroccan medicinal plant extracts for larvicidal activity. *J. EthnopharmFood chemistry.*, 73: 293-297, 2000.

MATOS CAMARA, N.; & LEVI SILVA OLIVEIRA, T.; (2021). Uso Medicinal do *Cereus jamacaru* DC. (MANDACARU): Uma Revisão. RECIMA21 - **Revista Científica Multidisciplinar** - ISSN 2675-6218, 2(6), e26405. <https://doi.org/10.47820/recima21.v2i6.405>

MENDONÇA, F. A., VEIGA E SOUZA, A., DUTRA, D. A., Saúde pública, urbanização e dengue no Brasil. **Sociedade & Natureza** 2009; 21(3): 257-269.

MOURA, M. C., NAPOLEÃO, T. H., CORIOLANO, M. C., PAIVA, P. M. G., FIGUEIREDO, R. C. B. Q., COELHO, L. C. B. B. (2015) Water-soluble Moringa oleifera lectin interferes with growth, survival and cell permeability of corrosive and pathogenic bacteria. **J Appl Microbiol** 119(3), 666-676.

MUKHERJEE, S., ZHENG, H., DEREBE, M., CALLENBERG, K., PARTCH, C. L., ROLLINS, D., PROPHETER, D. C., RIZO, J., GRABE, M., JIANG, Q. X., HOOPER, L. V. (2014) Antibacterial membrane attack by a pore-forming intestinal C-type lectin. **Nature**, 505(7481), 103-107.

NAPOLEÃO, T. H., DE ALBUQUERQUE, L. P., DE LIMA SANTOS, N. D., VILA NOVA, I. C., DE ALBUQUERQUE LIMA, T., PAIVA, P. M. G., PONTUAL, E. V. (2018). Insect midgut structures and molecules as targets of plant-derived protease inhibitors and lectins. **Pest Management Science**. doi:10.1002/ps.5233

NOVA, I. C. V.; ALMEIDA, W. A.; PROCÓPIO, T. F.; GODOY, R. S. M.; MIRANDA, F. R.; BARBOSA, R. C.; NASCIMENTO, J. S.; PAIVA, P. M. G.; FERREIRA, M. R. A.; SOARES, L. A. L.; PIMENTA, P. F. P.; MARTINS, G. F.; NAVARRO, D. M. A. F.; NAPOLEÃO, T. H.; PONTUAL, E. V. Extract from *Opuntia ficus-indica* cladode delays the *Aedes aegypti* larval development by inducing an axenic midgut environment. **ARCHIVES OF INSECT BIOCHEMISTRY AND PHYSIOLOGY**, v. 113, p. e021872, 2023.

OLIVEIRA, A. A. DE, LACERDA, M. G. DE A., BARROS, A. A. DE O., BARRETO, J. O., CRUZ, J. H. DE A., FREIRE, J. C. P., RIBEIRO, E. D. (2020). Manifestações orais de arboviroses com ênfase em dengue, zika e chikungunya: revisão de literatura. **ARCHIVES OF HEALTH INVESTIGATION**, 10(2), 323–328. <https://doi.org/10.21270/archi.v10i2.4677>

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. Technical reports series number 443. 1970. Disponível em: [http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40771/WHO_TRS_443_\(part1\).p?sequence=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/40771/WHO_TRS_443_(part1).p?sequence=1). Acesso em: 10 jan.2022

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE. OMS publica lista de bactérias para as quais se necessitam novos antibióticos urgentemente. Disponível em: <<https://www.paho.org/pt/noticias/27-2-2017-oms-publica-lista-bacterias-para-quais-se-necessitam-novos-antibioticos>>. Acesso em: 15 set. 2023.

PAIVA, P.M.G., GOMES, F.S., NAPOLEÃO, T.H., Sá, R.A., CORREIA, M.T.S., COELHO, L.C.B.B. (2010). Antimicrobial activity of secondary metabolites and lectins from plants,

in: Méndez-Villas, A (Ed.), Current research, technology and education topics in applied microbiology and microbial biotechnology. **FORMATEX**, Norristown, pp.396-406

PICHL, C. M., DUNKL, B., BRAUNER, B., GABOR, F., WIRTH, M., NEUTSCH, L. (2016) **Biomimickry of UPEC Cytoinvasion: A Novel Concept for Improved Drug Delivery in UTI**. *Pathogens* 5, 16.

PONTUAL, E. V., DE LIMA SANTOS, N. D., DE MOURA, M. C., COELHO, L. C. B. B., NAVARRO, D. M. D. A. F., NAPOLEÃO, T. H., & PAIVA, P. M. G. (2014). Trypsin inhibitor from *Moringa oleifera* flowers interferes with survival and development of *Aedes aegypti* larvae and kills bacteria inhabitant of larvae midgut. **Parasitology research**, 113(2), 727-733.

PRIETO, P.; PINEDA, M.; AGUILAR, M. Spectrophotometric Quantitation of Antioxidant Capacity through the Formation of a Phosphomolybdenum Complex : Specific Application to the Determination of Vitamin E. **Analytical Biochemistry**, v. 341, p. 337–341, 1999.

PROCÓPIO, T. F. et al. *Schinus terebinthifolius* Leaf extract causes midgut damage, interfering with survival and development of *Aedes aegypti* larvae. **PLoS ONE**, v. 10, n. 5, 2015.

QU, M., TONG, C., KONG, L., YAN, X., CHERNIKOV, O. V., LUKYANOV, P. A., JIN, Q. , LI, W. (2015) Purification of a secreted lectin from *Andrias davidianus* skin and its antibacterial activity. **Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol** 167, 140-146.

RE, R. et al. Antioxidant Activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 26, n. 98, p. 1231–1237, 1999.

REFLORA, Flora e Funga do Brasil, Herbário Virtual. Disponível em : < <http://reflora.jbrj.gov.br/reflora/herbarioVirtual/ConsultaPublicoHVUC/ConsultaPublicoHVUC.do> > . < <http://reflora.jbrj.gov.br> > Acesso em : 29 jan. 2022.

ROSADO, H. C. et al. Effects of semi-purified fractions from stems of *Clusia hilariana* on the development of *Dysdercus peruvianus*. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, São Paulo, v. 29, p. 801–806, nov./dec. 2019.

SALES, E. H.; EVERTON, G. O.; ROSA, P. V. S.; CONCEIÇÃO, C. E. P.; PINHEIRO, F. S.; CHAGAS, S. N. L.; BATISTA, C. L. C.; SOARES, L. B. da C.; CARVALHO, A. M. A. S.; SILVA, I. S. da; ARAÚJO NETO, A. P. de; MOUCHREK FILHO, V. E. Drying, toxicity and antimicrobial potential of *Curcuma longa* L essential oil. **Research, Society and Development**, [S. l.], v. 9, n. 8, p. e511985600, 2020. DOI: 10.33448/rsd-v9i8.5600. Disponível em: <https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/5600>. Acesso em: 15 Set. 2023.

SALES, Michele de Souza Leal et al. *Cereus jamacaru* De Candolle (cactaceae), o mandacaru do nordeste brasileiro. **Publicatio UEPG: Ciências Biológicas e da Saúde**, v. 20, n. 2, p. 135-142, 2014.

SANTANA, G.M.S., Albuquerque, L.P., Simões, D.A., Gusmão, N.B., Coelho, L.C.B.B., & Paiva, P.M.G. (2009). Isolation of lectin from *Opuntia ficus-indica* cladodes. **Acta Horticulturae**, 811, 281-286.

SANTANA, G. M. S. ; ALBUQUERQUE, L. P. ; PONTUAL, E. V. ; SILVA, L. R. S. ;

AGUIAR, J. S. ; SILVA, T. G. ; MELO, A. M. M. A. ; NAPOLEÃO, T. H. ; PAIVA, P. M. G. . Evaluation of the molluscicidal, artemicidal and cytotoxic activities of the lectin from *Opuntia ficus-indica* cladodes (OfiL). **ASIAN JOURNAL OF RESEARCH IN BIOCHEMISTRY**, v. 6, p. 1-9, 2020.

SANTOS, Neusa de Queiroz. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. *Texto & Contexto-Enfermagem*, v. 13, p. 64-70, 2004.

SANTOS NUNES, E., De SOUZA, M.A.A., De MELO VAZ, A.F., De SÁ SANTANA, G.M., GOMES, F.S., COELHO, L.C.B.B., PAIVA, P.M.G., Da SILVA, R.M.L., SILVA-LUCCA, R.A., OLIVA, M.L.V., GUARNIERI, M.C. (2011). Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom. **Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.**, 159 (1), 57-63. doi:10.1016/j.cbpb.2011.02.001.

SANTOS-SÁNCHEZ, N. F., SALAS-CORONADO, R., VILLANUEVA-CAÑONGO, C., HERNÁNDEZ-CARLOS, B. **Antioxidant compounds and their antioxidant mechanism** (pp. 1-28). London, UK: IntechOpen, 2019.

SARKER, Satyajit D.; NAHAR, Lutfun; KUMARASAMY, Yashodharan. Microtitre plate-based antibacterial assay incorporating resazurin as an indicator of cell growth, and its application in the in vitro antibacterial screening of phytochemicals. **Methods**, v. 42, n. 4, p. 321-324, 2007.

SHARMA, C. et al. Antimicrobial Resistance: Its Surveillance, Impact, and Alternative Management Strategies in Dairy Animals. **FRONTIERS IN VETERINARY SCIENCE**, v. 4, p. 237, 8 jan. 2018.

SCALBERT, A. Antimicrobial properties of tannins. **Phytochemistry** 30: 3875- 3883, 1991.

SILVA, H. H. G. da; SILVA, I.G. da; SANTOS, R. M. G. dos; FILHO, E. R.; ELIAS, C. N. Atividade larvicida de taninos isolados de *Magonia pubescens* St. Hil. (Sapindaceae) sobre *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae). **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical** 37(5): 396-399, set-out, 2004.

SILVA, I.G.; GUIMARÃES, V.P.; LIMA, C.G.; SILVA, H.H.G.; ELIAS, C.N.; MADY, C.M.; SILVA, V.V.M.; NERY, A.P.; ROCHA, K.R.; ROCHA, C.; ISAC, E. Efeito larvicida e toxicológico do extrato bruto etanólico da casca do caule de *Magonia pubescens* sobre *Aedes aegypti* (Diptera, Culicidae) em criadouros artificiais. **Revista de Patologia Tropical** 32:73-86, 2003.

SILVA, J. G. DA ., SOUZA, I. A., HIGINO, J. S., SIQUEIRA-JUNIOR, J. P., PEREIRA, J. V., & PEREIRA, M. DO S. V.. (2007). Atividade antimicrobiana do extrato de *Anacardium occidentale* Linn. em amostras multiresistentes de *Staphylococcus aureus*. **Revista Brasileira De Farmacognosia**, 17(4), 572–577. <https://doi.org/10.1590/S0102-695X2007000400016>

SILVA-LOPEZ, Raquel Elisa da. Inibidores de Proteases Oriundas de Plantas: Uma Abordagem Útil para o Desenvolvimento de Novos Fármacos. **Revista Fitos**, [S.l.], v. 4, n. 1, p. 108-119, 2009.

SILVA, L.N., ZIMMER, K.R., MACEDO, A.J., TRENTIN, D.S. (2016) Plant natural products targeting bacterial virulence factors. **Chem Rev** 116, 9162-9236.

SILVA, L. F. C. R.; DE SENNA VALE, L.; NASCIMENTO, A. R. C.; MEDEIROS, M. F. T., (2019). *Cereus Jamacaru* DC. (cactaceae): from 17th Century Naturalists to Modern day Scientific and Technological Prospercting. **Acta Botanica Brasilica**. 2019, v.33, n 2. Pp. 191-197. Disponível em : <<https://doi.org/10.1590/0102-33062018abb0352>>. Epub 31 Jan 2019. ISSN 1677-941X. <https://doi.org/10.1590/0102-33062018abb0352>. Acesso em: 16 set. 2023.

SILVA, P. M., NAPOLEÃO, T. H., SILVA, L. C., FORTES, D. T., LIMA, T. A., ZINGALI, R. B., PONTUAL, E. V., ARAÚJO, J. M., MEDEIROS, P. L., RODRIGUES, G. R., GOMES, F. S. , PAIVA, P. M. G. (2016) The juicy sarcotesta of *Punica granatum* contains a lectin that affects growth, survival as well as adherence and invasive capacities of human pathogenic bacteria. **J Funct Foods** 27, 695-702.

SIMÕES, C.M.O., SCHENKEL, E.P., GOSMANN, G., MELLO, J.C.P., MENTZ, L.A., PETROVICK, P.R. Farmacognosia: da planta ao medicamento. **Editora da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre**, 2001.

SUN, Y. Y., LIU, L., LI, J., SUN, L. (2016) Three novel B-type mannose-specific lectins of *Cynoglossus semilaevis* possess varied antibacterial activities against Gram-negative and Gram-positive bacteria. **Dev Comp Immunol** 55, 194-202.

TAUIL, P. L. 2002. Aspectos críticos do controle da dengue no Brasil. **Caderno de Saúde Pública** 18:867-871.

TRA, V. N. , DUBE, D. H. (2014) Glycans in pathogenic bacteria – potential for targeted covalent therapeutics and imaging agents. **Chem Commun** 50(36), 4659–4673.

TRENTIN, D.S., SILVA, D.B., AMARAL, M.W., ZIMMER, K.R., SILVA, M.V., LOPES, N.P., GIORDANI, R.B., MACEDO, A.J. (2013). Tannins possessing bacteriostatic effect impair *Pseudomonas aeruginosa* adhesion and biofilm formation. **PloS one**.8 (6), e66257.doi:10.1371/journal.pone.0066257.

VELAYUTHAM, V., SHANMUGAVEL, S., SOMU, C., SUNDARAM, J. (2017) Purification, characterization, and analysis of antibacterial activity of a serum lectin from the grub of rhinoceros beetle, *Oryctes rhinoceros*. **Process Biochem** 53, 232-244.

WANG, Y., WANG, Y., WANG, Y. (2020). Apoplatic Proteases: Powerful Weapons against Pathogen Infection in Plants. **Plant communications**, 1(4), 100085. <https://doi.org/10.1016/j.xplc.2020.100085>

WANNMACHER, Lenita. Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: uma guerra perdida. Uso racional de medicamentos: temas selecionados, v. 1, n. 4, p. 1-6, 2004.

WEINSTEIN, M. P.; AND, C. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing. Wayne, Pennsylvania: **Clinical And Laboratory Standards Institute**, 2019.

WOISKY R.G. & SALATINO A. 1998. Analysis os propolis: some parameters and prodecore for chemical fuality control. **J. Apic. Res.** 37(2):99-105.

ZHOU, Z. J. and SUN, L. (2015) CsCTL1, a teleost C-type lectin that promotes antibacterial and antiviral immune defense in a manner that depends on the conserved EPN motif. **Dev Comp Immunol** 50(2), 69-77.