

AVALIAÇÃO DOS EFEITOS TERAPÊUTICOS DA LECTINA OBTIDA DE SEMENTES DE *CANAVALIA BRASILIENSIS* (CONBR) EM LESÕES CUTÂNEAS INFECTADAS POR *STAPHYLOCOCCUS AUREUS*

Evaluation of the therapeutic effects of lectin obtained from *Canavalia brasiliensis* seeds (ConBr) in cutaneous lesions infected with *Staphylococcus aureus*

Karla Lilian Rodrigues Batista¹, Lucas dos Santos Silva², Simeone Júlio dos Santos Castelo Branco³, Miria Yasmim Miranda Paiva⁴, Izadora Souza Soeiro Silva⁵, Carlos Eduardo Moraes de Sousa⁶, João Lucas Sales Santos⁷, Patrícia Maria Guedes Paiva⁸, Claudener Souza Texeira⁹, Luís Cláudio Nascimento da Silva¹⁰

Resumo: Lectinas de origem vegetal têm ganhado destaque como compostos imunomoduladores e cicatrizantes, um exemplo é a proteína extraída de *Canavalia brasiliensis* (ConBr). A ausência de informações relacionadas a ação de ConBr em feridas infectadas estimulou esta pesquisa. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi verificar os efeitos terapêuticos da lectina ConBr em lesões cutâneas infectadas por *Staphylococcus aureus*. As feridas experimentais foram induzidas no dorso de camundongos *Swiss*, o processo infeccioso foi provocado pela adição de suspensões de *S. aureus* ATCC6538 (cepa padrão) ou SA01 (cepa clínica) nas feridas recém produzidas, que foram tratadas com a lectina ConBr (200 µg/mL) e clinicamente avaliadas por 10 dias. Após 3 e 10 dias de tratamento as feridas foram coletadas para avaliação da carga bacteriana e níveis óxido nítrico (NO). O uso de ConBr nas feridas infectadas não foi capaz de conter a inflamação, independentemente da cepa infectante, no entanto, a área das lesões foi diminuída. O tratamento com a lectina ainda promoveu uma redução da carga bacteriana, principalmente nas feridas infectadas pela cepa padrão, onde os níveis de NO foram aumentados pelo tratamento com a lectina.

Palavras-chave: Compostos Bioativos de Plantas; Infecções Bacterianas; Infecção de Feridas.

Abstract: Lectins of plant origin have gained prominence as immunomodulatory compounds; one example is the lectin extracted from *Canavalia brasiliensis* (ConBr). The lack of information related to the action of ConBr on infected wounds stimulated this research. Therefore, this study aimed to verify the therapeutic effects of the ConBr lectin on skin lesions infected by *Staphylococcus aureus*. The experimental wounds were induced on the back of *Swiss* mice, and the infectious process was caused by the addition of suspensions of *S. aureus* ATCC6538 (standard strain) or SA01 (clinical strain) to the newly produced wounds, which were treated with the lectin ConBr (200 µg /mL) and clinically evaluated for 10 days. After 3 and 10 days of treatment, the wounds were collected to evaluate bacterial load and nitric oxide (NO) levels. The use of ConBr on infected wounds could not contain the inflammation, regardless of the infecting strain. However, the area of the lesions was reduced. Lectin treatment also promoted a reduction in bacterin load, especially in wounds infected by the standard strain, where NO levels were increased by lectin treatment.

Keywords: Plant bioactive compounds; Bacterial infections; Wound Infection.

Recebido em 20 de dezembro de 2023
Aceito em 27 de março de 2024

- ¹ Mestre em Ciências Animal, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7177-4041>; E-mail: biologakarlabatista@gmail.com
- ² Mestre em Biociências aplicadas à Saúde, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7483-3238>; E-mail: ls.lucasas@gmail.com
- ³ Mestre em Bioquímica, Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-0678-0231>; E-mail: simeonecastelo@gmail.com
- ⁴ Bacharel em Biomedicina, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-8953-1046>; E-mail: miriaympaiva@gmail.com
- ⁵ Bacharel em Biomedicina, Mestranda em Biociências aplicadas à Saúde, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7520-7191>; E-mail: izadorasoeiro@outlook.com
- ⁶ Bacharelando em Biomedicina, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-2476-9535>; E-mail: ceduardoak21@gmail.com
- ⁷ Bacharel em Biomedicina, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-6984-4321>; E-mail: lucassatos797@gmail.com
- ⁸ Doutora em Ciências Biológicas (Biologia Molecular), Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3467-708X>; E-mail: ppaiva63@yahoo.com.br
- ⁹ Doutor em Bioquímica, Universidade Federal do Cariri, Crato, Ceará Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9792-0369>; Universidade Federal do Cariri - UFCA, Brasil; E-mail: claudener@gmail.com
- ¹⁰ Doutor em Ciências Biológicas, Universidade CEUMA, São Luís, Maranhão, Brasil; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4206-0904>; Email: luiscn.silva@ceuma.br; Autor correspondente.

INTRODUÇÃO

A pele é o maior órgão do corpo humano, e constitui uma barreira exposta ao meio externo, tornando-a suscetível a diversos danos (Sorg & Sorg, 2023). Seja adquirida de maneira eventual ou em decorrência de alguma alteração fisiológica, as lesões de pele passam pelo processo de cicatrização, que envolve diversas etapas e reações coordenadas do sistema imunológico (Freedman et al., 2023).

De modo geral, a cicatrização passa por algumas fases que correspondem ao processo de defesa desencadeado pelo surgimento da lesão, podendo durar de uma a quatro semanas em um indivíduo saudável, a depender da profundidade, extensão e do comprometimento tecidual (Gushiken et al., 2021). No entanto, alguns fatores podem prejudicar o reparo epitelial, como a presença de infecções, que resultam na progressão crônica da ferida (Falanga et al., 2022).

Staphylococcus aureus é um dos isolados bacterianos predominantemente encontrados em feridas crônicas, com diversos mecanismos que favorecem a sua colonização, evasão do sistema imune e disseminação (Almuhayawi et al., 2023). A alta prevalência de *S. aureus* em feridas infectadas, o seu impacto negativo na cicatrização e o aumento da dificuldade em combater esse patógeno, tem preocupado os sistemas de saúde, gerando altos custos e graves transtornos (Graves et al., 2023). A procura por alternativas terapêuticas não convencionais para o tratamento de feridas é crescente, e os produtos de origem natural tem ganhado destaque (Chopra et al., 2022; Da & Malaquias, 2015; Steffani et al., 2012). As lectinas vegetais têm sido evidenciadas como importantes compostos para tratamento de feridas infectadas por *S. aureus* (NUNES et al., 2022; CARNEIRO et al., 2021).

O termo lectina é utilizado para designar uma classe de proteínas de origem não imunológica capazes de se ligar a mono ou oligossacarídeos, conhecidas também por sua capacidade hemaglutinante (Coelho et al., 2017). Estudos tem comprovado a presença delas em diversas plantas, especialmente em sementes de leguminosas (NAITHANI et al., 2021; KATOCH; TRIPATHI, 2021). Um exemplo é ConBr, uma lectina oriunda das sementes de *Canavalia brasiliensis*, uma planta da família Fabaceae conhecida pelo nome popular de feijão-bravo-do-Ceará e de ampla distribuição

no continente americano, sendo encontrada no Brasil em estados da região Nordeste, Norte, Sudeste e Centro-Oeste (Guedes et al., 2009).

Desde a sua purificação, diversos estudos têm relatado o potencial farmacológico de ConBr, como efeito imunoestimulante, anti-inflamatório e antinecrótico (De Oliveira Silva et al., 2011; Oliveira et al., 2022). Anteriormente, ConBr mostrou acelerar a contração de lesões assépticas (F. de O. Silva et al., 2009), e a ausência de estudos relacionados a aplicação dessa lectina em modelos de infecção estimulou este trabalho, que teve por objetivo verificar o efeito cicatrizante de ConBr em lesões cutâneas infectadas por *Staphylococcus aureus*.

MATERIAL E MÉTODOS

Para a extração e purificação da lectina ConBr, sementes de *C. brasiliensis* foram moídas até obtenção de um pó fino, solubilizado em NaCl 0,15 M (1:10 p/v) em agitação a 25 °C durante quatro horas. Em seguida, a solução foi centrifugada em 10.000 xg a 4°C por 20 minutos, o sobrenadante resultante foi submetido à cromatografia de afinidade em coluna Sephadex G-50 (2 cm x 10 cm) (Moreira & Gavada, 1984). A fração obtida foi quantificada, liofilizada e a pureza da amostra foi testada por SDS-PAGE (Laemmli, 1970).

O modelo de ferida experimental deste estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética de Experimentação Animal da Universidade CEUMA (Protocolo 0024/21). Foram utilizadas duas linhagens de *S. aureus*: *S. aureus* ATCC6538 e *S. aureus* SA01, esta última com elevado perfil de resistência antimicrobiana e com variedade de genes associados a virulência (Ferreira et al., 2023).

Os camundongos *Swiss* (fêmeas e machos) com 8 a 12 semanas de vida foram procedentes do biotério da Universidade CEUMA, onde foram acompanhados durante o experimento em ambiente com temperatura, umidade e luminosidade controladas. Inicialmente, os animais foram divididos em 4 grupos experimentais (10 animais /grupo): G1: feridas infectadas por *S. aureus* ATCC6538 e tratados com salina; G2: feridas infectadas por *S. aureus* ATCC6538 e tratados com ConBr (200 µg/mL); G3: feridas infectadas por *S.*

aureus SA01 e tratados com salina; G4: feridas infectadas por *S. aureus* SA01 e tratados com ConBr (200 µg/mL).

Para indução das feridas, os animais foram previamente anestesiados intraperitonealmente com cloridrato de xilazina (1 mg/kg) e cloreto de cetamina (50 mg/kg). A região dorsal torácica de cada camundongo passou por tricotomia e antisepsia (álcool etílico a 70% e solução salina estéril NaCl 0,15 M), em seguida, a pele foi demarcada com um molde (8 mm de diâmetro) e as feridas produzidas com auxílio de tesoura pontas tipo romba e pinça de dissecação. Cada ferida foi infectada pela adição de um inoculo recente de *S. aureus* ATCC6538 ou SA01 (80 µL, $1,5 \times 10^8$ UFC/mL).

Um dia após a infecção, os animais foram levados a cabines de fluxo laminar para avaliação clínica diária (peso, temperatura corporal, avaliação da ferida, estresse e dor) e o tratamento ocorreu a cada 24 horas pela aplicação tópica de 50 µL de ConBr (200 µg/mL) ou salina. O grau de severidade das feridas foi avaliado por um score (área da ferida (0–7), quantidade de exsudato (0–7), tipo de exsudato (0–4), intensidade do edema (0–3), cor do tecido cutâneo circundante (0–4), tipo de tecido desbridado (0–3)), onde a soma da nota atribuída a cada parâmetro indica o índice de gravidade (NUNES et al., 2022; CARNEIRO et al., 2021).

O tratamento ocorreu por 10 dias e em períodos específicos (3.º e 10.º dia) os animais foram eutanasiados para obtenção de amostras das feridas, que foram pesadas e maceradas em 1 ml de PBS estéril para análise da carga bacteriana e óxido nítrico tecidual. Para quantificação de *S. aureus*, as amostras maceradas foram diluídas em série e plaqueadas em ágar Manitol Salgado, os valores de UFC foram determinados por método padrão de contagem de colônias. O óxido nítrico (NO) foi dosado usando Reagente de Griess.

A avaliação estatística dos resultados foi realizada por meio de análise de variância (ANOVA), seguida pelo teste de Boferroni e Kruskal-Wallis, para dados paramétricos e não paramétricos, respectivamente. O nível de significância igual a 0.05 foi considerado.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Neste estudo, a ação de ConBr foi verificada em feridas infectadas por diferentes cepas de *S. aureus* (ATCC6538 e

SA01), e a evolução do processo cicatricial é mostrada a seguir. Nota-se que no dia 1, a infecção induzida por ambas as cepas induz um aumento das características inflamatórias das feridas, evidenciada pela observação de lesões edemaciadas e exsudativas. Entretanto, o tratamento com ConBr, levou a uma melhora nas características macroscópicas das feridas, como pode ser visualizado na figura 1A e 1B.

A aplicação tópica da lectina nas feridas contendo *S. aureus* ATCC6538 não foi capaz de reduzir sua gravidade inflamatória (figura 2A), por outro lado, a área relativa das lesões apresentou uma diminuição percentual, que foi significativa no terceiro dia (Figura 2B). Em relação as feridas infectadas pela cepa clínica de *S. aureus* SA01, notou-se uma ligeira redução nos parâmetros inflamatórios (figura 2C), e uma significativa redução na área das lesões no quinto dia de tratamento (figura 2D).

A utilização de lectinas no processo de cicatrização cutânea tem sido cada vez mais buscado, principalmente pela capacidade dessas proteínas em agir em diferentes etapas do reparo tecidual, como na inflamação (modulação da resposta imune) (CARNEIRO et al., 2021), proliferação (induzindo migração de fibroblastos, queratinócitos e células endoteliais) (de Sousa et al., 2019) e remodelação (estimulando angiogênese e colágeno) (Lal et al., 2023).

Anteriormente, a aplicação tópica de ConBr demonstrou acelerar a contração de feridas cutâneas assépticas e agiu diminuindo os sinais flogísticos da inflamação, sugerindo que seu uso pode ser benéfico para a cicatrização (F. de O. Silva et al., 2009). Outras pesquisas demonstram que lectinas da mesma família de ConBr, como Cramoll e ConA podem favorecer a cicatrização, induzindo melhora nos parâmetros clínicos, diminuindo a produção de citocinas inflamatórias e acelerando o fechamento de feridas assépticas e infectadas (ARRUDA et al., 2021; MELO et al., 2011; CARNEIRO et al., 2021).

Os efeitos antimicrobianos *in vivo* de ConBr foram avaliados nas lesões após 3 e 10 dias de tratamento. Na figura 3A, uma redução significativa no número de UFC de *S. aureus* ATCC6538 ($p < 0,0001$) é observada após 3 dias de aplicação tópica da lectina, diferentemente do que se observa após 10 dias, onde os números de bactérias no grupo tratado e controle são semelhantes (figura 3B).

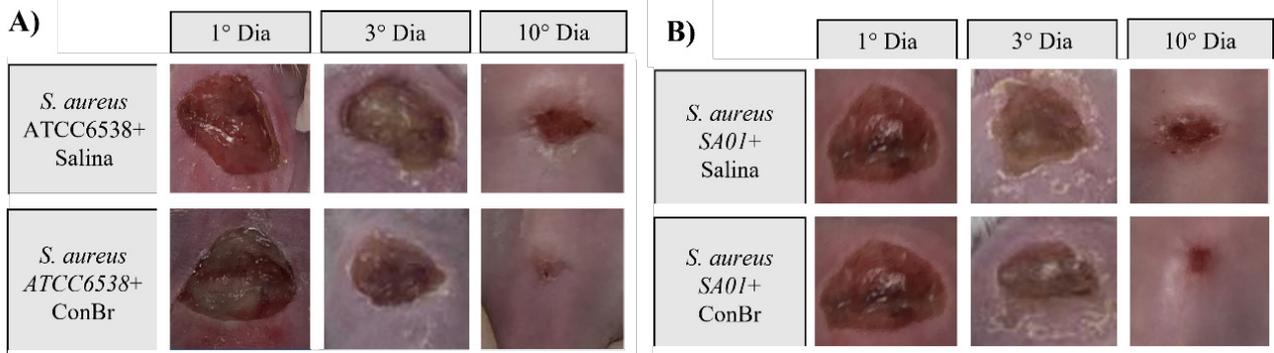


Figura 1 – Representação macroscópica das feridas infectadas *Staphylococcus aureus* e tratadas com ConBr (200µg/mL). A) Imagens das feridas infectadas por *Staphylococcus aureus* ATCC6538; B) Imagens das feridas infectadas com *Staphylococcus aureus* SA01.

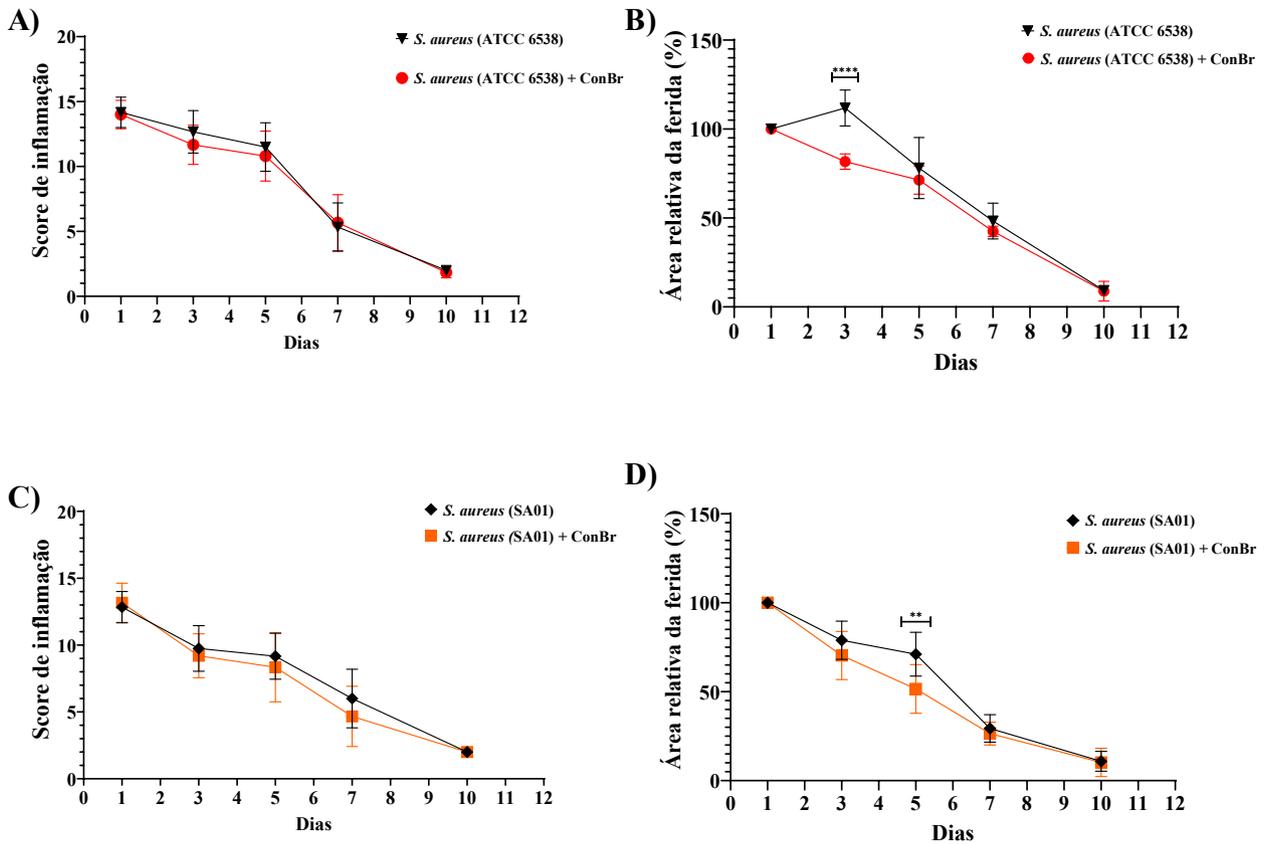


Figura 2 - Análise do efeito da aplicação tópica de ConBr (200 µg/mL) em lesões cutâneas infectadas por *Staphylococcus aureus*. **A)** Score de inflamação das feridas infectadas com *S. aureus* ATCC6538; **B)** Área relativa das lesões infectadas por *S. aureus* ATCC6538; **C)** Score de Inflamação das feridas infectadas com *S. aureus* SA01; **D)** Área relativa das lesões infectadas com *S. aureus* SA01. **Diferença significativa entre os grupos indicados ($p < 0,005$); ****Diferença significativa entre os grupos indicados ($p < 0,0001$).

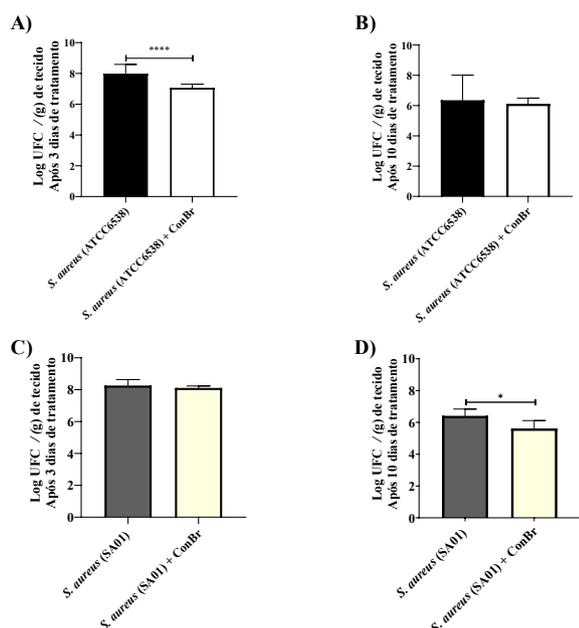


Figura 3 - Carga bacteriana no leito da ferida durante o tratamento com ConBr (200ug/mL) após o período de 3 e 10 dias em comparação com um grupo controle utilizando solução salina. A) Lesões infectadas com cepa de *S. aureus* ATCC6538 por 3 dias; B) Lesões infectadas com cepa de *S. aureus* ATCC6538 por 10 dias; C) Lesões infectadas com cepa de *S. aureus* SA01 por 3 dias e D) Lesões infectadas com cepa de *S. aureus* SA01 por 10 dias. *Diferença significativa entre os grupos indicados ($p < 0,05$); ****Diferença significativa entre os grupos indicados ($p < 0,0001$).

Os dados relacionados a carga bacteriana das feridas infectadas por *S. aureus* SA01 mostram resultados diferentes dos relatados para cepa padrão. A utilização de uma amostra bacteriana clínica limitou os efeitos antimicrobianos de ConBr, que só foram evidenciados após 10 dias de tratamento, período em que houve uma redução estatisticamente significativa ($p < 0,05$) no número de UFC (Figura 3 D).

As infecções provocadas por *S. aureus* estimulam um aumento da resposta inflamatória, prolongando a cura de feridas. O controle da infecção impacta positivamente no processo cicatricial, melhorando a inflamação e estimulando a contração de lesões cutâneas (Figueiredo et al., 2023). As lectinas podem exercer efeitos antimicrobianos por ação direta no microrganismo, ou pela estimulação da defesa do hospedeiro no combate ao agente invasor (Fonseca et al., 2022).

Estudos *in vitro* demonstram o potencial antiviral de ConBr, que conseguiu inibir diferentes variantes de SARS-CoV-2, além de bloquear a entrada do vírus na célula hospedeira (Grosche et al., 2023). Essa lectina também se

mostrou importante em infecções fúngicas, aumentando a sobrevivência de larvas infectadas por *Candida albicans* (Bazán et al., 2023) e combatendo leveduras isoladas de secreção vaginal (Gomes et al., 2012).

Em modelos de infecção bacteriana, ConBr exerce efeitos antimicrobianos e imunomoduladores *in vitro* e *in vivo*. Camundongos infectados por *Salmonella enterica* serovar Typhimurium e tratados preventivamente com a lectina, tiveram uma redução na carga bacteriana de órgãos da cavidade peritoneal (Batista et al., 2017; A. F. B. Silva et al., 2016). Aqui, o efeito da lectina nas diferentes cepas bacterianas se mostrou divergente, certamente pelas diferenças genéticas e fenotípicas das amostras. O perfil de multirresistência e o amplo espectro de genes de virulência relatados para *S. aureus* SA01 pode contribuir para a dificuldade observada em seu combate, porém a persistência do tratamento durante 10 dias revelou resultados satisfatórios (Ferreira et al., 2023).

Os níveis de óxido nítrico (NO) tecidual também foram avaliados, as análises revelam que as lesões infectadas por *S. aureus* ATCC6538 e tratadas com ConBr por 3 dias, tiveram um aumento da expressão de NO em relação ao grupo controle (figura 4A). Esses achados não foram observados nas feridas infectadas pela cepa clínica (*S. aureus* SA01), onde a expressão desse mediador foi similar entre os animais tratados e não tratados (figura 4B).

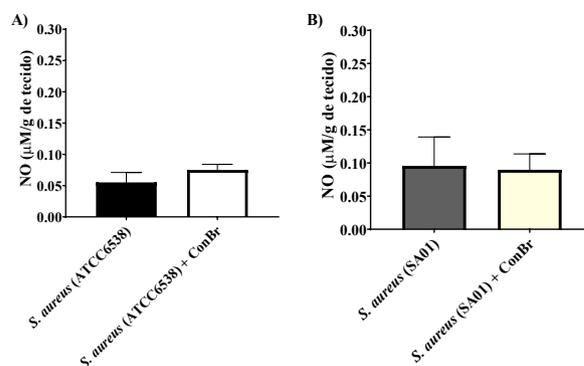


Figura 4 - Níveis de óxido nítrico tecidual nas feridas infectadas por *Staphylococcus aureus* e tratadas com ConBr por 3 dias. A) Níveis de óxido nítrico nas lesões infectadas com cepa *S. aureus* ATCC6538; B) Níveis de óxido nítrico nas lesões infectadas com *S. aureus* SA01.

Atuando como importante vasodilatador, NO possui efeitos dicotômicos que podem estar relacionados a ações pró ou anti-inflamatórias (Soundararajan et al., 2023). Esse mediador pode desencadear estímulos relacionados a atividade angiogênica, produção de colágeno e epitelização, exercendo dessa forma uma reação positiva no processo de cicatrização (AHMED et al., 2022).

Lectinas ligantes de glicose/manose podem agir na estimulação de macrófagos, uma das principais células produtoras de NO, o que pode se relacionar ao aumento desse agente nas feridas tratadas, além disso, uma análise estrutural de ConBr mostrou uma possível interação de seu domínio de reconhecimento de carboidratos e a ativação endotelial da NO sintase (Bezerra et al., 2011; L. C. N. da Silva et al., 2015; Rodriguez et al., 1992). Estudos pregressos também reportaram resultados semelhantes ao encontrados neste trabalho, onde o uso de ConBr aumenta a expressão de NO e de outros mediadores como IL-2, IL-6 e IFN- γ (Andrade et al., 1999; De Oliveira Silva et al., 2011; A. F. B. Silva et al., 2016; F. de O. Silva et al., 2014).

CONCLUSÕES

A aplicação tópica da lectina ConBr não conseguiu exercer melhora significativa nos parâmetros inflamatórios, mas estimulou a contração das feridas infectadas. Além disso, ConBr reduziu a carga bacteriana e aumentou a produção de NO nas feridas infectadas por *S. aureus* ATCC6538 após 3 dias de tratamento, já as feridas infectadas por *S. aureus* SA01 só mostraram carga bacteriana reduzida após 10 dias e os níveis de NO permaneceram inalterados. Estes resultados fornecem informações relevantes sobre a ação da lectina ConBr, visto que seu efeito é pouco avaliado em feridas infectadas, sendo necessário mais estudos futuros.

REFERÊNCIAS

- Almuhayawi, M. S., Alruhaili, M. H., Gattan, H. S., Alharbi, M. T., Naghabandi, M., Jaouni, S. Al, Selim, S., Alanazi, A., Alruwaili, Y., Fariad, O. A., & Elnosary, M. E. (2023). Staphylococcus aureus Induced Wound Infections Which Antimicrobial Resistance, Methicillin- and Vancomycin-Resistant: Assessment of Emergence and Cross Sectional Study. *Infection and Drug Resistance*, 16, 5335. <https://doi.org/10.2147/IDR.S418681>
- Andrade, J. L., Arruda, S., Barbosa, T., Paim, L., Ramos, M. V., Cavada, B. S., & Barral-Netto, M. (1999). Lectin-induced nitric oxide production. *Cellular Immunology*, 194(1), 98–102. <https://doi.org/10.1006/CIMM.1999.1494>
- Arruda, I. R. S., Souza, M. P., Soares, P. A. G., Albuquerque, P. B. S., Silva, T. D., Medeiros, P. L., Silva, M. V., Correia, M. T. S., Vicente, A. A., & Carneiro-da-Cunha, M. G. (2021). Xyloglucan and Concanavalin A based dressings in the topical treatment of mice wound healing process. *Carbohydrate Polymer Technologies and Applications*, 2, 100136. <https://doi.org/10.1016/J.CARPTA.2021.100136>
- Batista, J. E. C., Ralph, M. T., Vaz, R. V., Souza, P. F. C., Silva, A. B., Nascimento, D. C. O., Souza, L. T., Ramos, M. V., Mastroeni, P., & Lima-Filho, J. V. (2017). Plant lectins ConBr and CFL modulate expression toll-like receptors, pro-inflammatory cytokines and reduce the bacterial burden in macrophages infected with Salmonella enterica serovar Typhimurium. *Phytomedicine*, 25, 52–60. <https://doi.org/10.1016/J.PHY-MED.2016.12.005>
- Bazán, J. M. N., Chagas, V. L., Silva, R. G., Soeiro Silva, I. S., Nantes Araujo, J. G., Silva, L. dos S., Batista, K. L. R., Silva, R. dos S., Correia, M. T. dos S., Sousa, J. C. de S., Monteiro, C. de A., Tofanello, A., Garcia, W., Carvalho, E. M., Teixeira, C. S., & Nascimento da Silva, L. C. (2023). Development and characterization of alginate-derived bioadhesive films incorporated with anti-infective lectins for application in the treatment of oral candidiasis. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 105114. <https://doi.org/10.1016/J.JDDST.2023.105114>
- Bezerra, E. H. S., Rocha, B. A. M., Nagano, C. S., Bezerra, G. de A., Moura, T. R. de, Bezerra, M. J. B., Benevides, R. G., Sampaio, A. H., Assreuy, A. M. S., Delatorre, P., & Cavada, B. S. (2011). Structural analysis of ConBr reveals molecular correlation between the carbohydrate recognition domain and endothelial NO synthase activation. *Biochemical and biophysical research communications*, 408(4), 566–570. <https://doi.org/10.1016/J.BBRC.2011.04.061>

- Chopra, H., Kumar, S., & Singh, I. (2022). Strategies and Therapies for Wound Healing: A Review. *Current drug targets*, 23(1), 87–98. <https://doi.org/10.2174/1389450122666210415101218>
- Coelho, L. C. B. B., Silva, P. M. D. S., Lima, V. L. D. M., Pontual, E. V., Paiva, P. M. G., Napoleão, T. H., & Correia, M. T. D. S. (2017). Lectins, Interconnecting Proteins with Biotechnological/ Pharmacological and Therapeutic Applications. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine*, 2017. <https://doi.org/10.1155/2017/1594074>
- da Silva, L. C. N., Alves, N. M. P., de Castro, M. C. A. B., Pereira, V. R. A., da Paz, N. V. N., Coelho, L. C. B. B., de Figueiredo, R. C. B. Q., & Correia, M. T. dos S. (2015). Immunomodulatory effects of pCramoll and rCramoll on peritoneal exudate cells (PECs) infected and non-infected with *Staphylococcus aureus*. *International journal of biological macromolecules*, 72, 848–854. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2014.09.045>
- Da, T., & Malaquias, S. M. (2015). TRATAMENTOS NÃO CONVENCIONAIS PARA O TRATAMENTO DE FERIDAS. *Revista Contexto & Saúde*, 15(29), 22–29. <https://doi.org/10.21527/2176-7114.2015.29.22-29>
- De Oliveira Silva, F., Das Neves Santos, P., De Melo, C. M. L., Teixeira, E. H., De Sousa Cavada, B., Pereira, V. A. R., Porto, A. L. F., Cajazeiras, J. B., Arruda, F. V. S., & Almeida, A. C. (2011). Immunostimulatory activity of ConBr: a focus on splenocyte proliferation and proliferative cytokine secretion. *Cell and tissue research*, 346(2), 237–244. <https://doi.org/10.1007/S00441-011-1239-X>
- de Sousa, F. D., Vasconcelos, P. D., da Silva, A. F. B., Mota, E. F., da Rocha Tomé, A., Mendes, F. R. da S., Gomes, A. M. M., Abraham, D. J., Shiwen, X., Owen, J. S., Lourenzoni, M. R., Campos, A. R., Moreira, R. de A., & Monteiro-Moreira, A. C. de O. (2019). Hydrogel and membrane scaffold formulations of Frutalin (breadfruit lectin) within a polysaccharide galactomannan matrix have potential for wound healing. *International journal of biological macromolecules*, 121, 429–442. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2018.10.050>
- Falanga, V., Isseroff, R. R., Soulika, A. M., Romanelli, M., Margolis, D., Kapp, S., Granick, M., & Harding, K. (2022). Chronic wounds. *Nature Reviews Disease Primers* 2022 8:1, 8(1), 1–21. <https://doi.org/10.1038/s41572-022-00377-3>
- Ferreira, R. M., dos Santos Silva, D. H., Silva, K. F., de Melo Monteiro, J., Ferreira, G. F., Silva, M. R. C., da Silva, L. C. N., de Castro Oliveira, L., & Monteiro, A. S. (2023). Draft genome sequence of *Staphylococcus aureus* sequence type 5 SA01 isolated from bloodstream infection and comparative analysis with reference strains. *Functional and Integrative Genomics*, 23(3), 1–15. <https://doi.org/10.1007/S10142-023-01204-Y/FIGURES/8>
- Figueiredo, C. S. S. e. S., Oliveira, P. V. de, Saminez, W. F. da S., Diniz, R. M., Mendonça, J. S. P., Silva, L. dos S., Paiva, M. Y. M., Nascimento, M. de S. do, Aliança, A. S. dos S., Zagnignan, A., Rodrigues, J. F. S., Souza, J. C. de S., Grisotto, M. A. G., & Silva, L. C. N. da. (2023). Immunomodulatory Effects of Cinnamaldehyde in *Staphylococcus aureus*-Infected Wounds. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 28(3). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES28031204>
- Fonseca, V. J. A., Braga, A. L., Filho, J. R., Teixeira, C. S., da Hora, G. C. A., & Morais-Braga, M. F. B. (2022). A review on the antimicrobial properties of lectins. *International journal of biological macromolecules*, 195, 163–178. <https://doi.org/10.1016/J.IJBIOMAC.2021.11.209>
- Freedman, B. R., Hwang, C., Talbot, S., Hibler, B., Matoori, S., & Mooney, D. J. (2023). Breakthrough treatments for accelerated wound healing. *Science Advances*, 9(20). <https://doi.org/10.1126/SCIADV.ADE7007>
- Gomes, B. S., Siqueira, A. B. S., Maia, R. de C. C., Giampaoli, V., Teixeira, E. H., Arruda, F. V. S., do Nascimento, K. S., de Lima, A. N., Souza-Motta, C. M., Cavada, B. S., & Porto, A. L. F. (2012). Antifungal activity of lectins against yeast of vaginal secretion. *Brazilian Journal of Microbiology*, 43(2), 770–778. <https://doi.org/10.1590/S1517-83822012000200042>
- Graves, N., Ganesan, G., Tan, K. B., Goh, O. Q., Ho, J., Chong, T. T., Bishnoi, P., Carmody, D., Yuh, A. S., Ng, Y. Z., Lo, Z., Enming, Y., Aloweni, F. A. B., Zifei, W., & Harding, K. (2023). Original research: Chronic wounds in a multiethnic Asian population: a cost of illness study. *BMJ Open*, 13(9), e065692. <https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2022-065692>
- Grosche, V. R., Souza, L. P. F., Ferreira, G. M., Guevara-Vega, M., Carvalho, T., Silva, R. R. dos S., Batista, K. L. R., Abuna, R. P. F., Silva, J. S., Calmon, M. de F., Rahal, P., da Silva, L. C. N., Andrade, B. S., Teixeira, C. S., Sabino-Silva, R., & Jardim, A. C. G. (2023). Mannose-Binding Lectins as Potent Antivirals against SARS-CoV-2. *Viruses*, 15(9), 1886. <https://doi.org/10.3390/V15091886>

- Guedes, R. S., Glebya, Z., Quirino, M., & Gonçalves, E. P. (2009). Fenologia reprodutiva e biologia da polinização de *Canavalia brasiliensis* Mart. ex Benth (Fabaceae). *Biotemas*, 22(1), 27–37. <https://doi.org/10.5007/2175-7925.2009V22N1P27>
- Gushiken, L. F. S., Beserra, F. P., Bastos, J. K., Jackson, C. J., & Pellizzon, C. H. (2021). Cutaneous Wound Healing: An Update from Physiopathology to Current Therapies. *Life* 2021, Vol. 11, Page 665, 11(7), 665. <https://doi.org/10.3390/LIFE11070665>
- Katoch, R., & Tripathi, A. (2021). Research advances and prospects of legume lectins. *Journal of biosciences*, 46(4). <https://doi.org/10.1007/S12038-021-00225-8>
- Laemmli, U. K. (1970). Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature* 1970 227:5259, 227(5259), 680–685. <https://doi.org/10.1038/227680a0>
- Lal, D. K., Kumar, B., Raghav, S. S., Bhargava, S., Singhal, M., & Sethiya, N. K. (2023). Lectin: A carbohydrate binding glycoprotein and its potential in wound healing. *Bioactive Carbohydrates and Dietary Fibre*, 30, 100379. <https://doi.org/10.1016/J.BCDF.2023.100379>
- Melo, C. M. L. De, Porto, C. S., Melo, M. R., Mendes, C. M. I., Cavalcanti, C. C. B., Coelho, L. C. B. B., Porto, A. L. F., Dos Anjos Carneiro Leão, A. M., & Dos Santos Correia, M. T. (2011). Healing activity induced by Cramoll 1,4 lectin in healthy and immunocompromised mice. *International journal of pharmaceuticals*, 408(1–2), 113–119. <https://doi.org/10.1016/J.IJP.2011.02.011>
- Moreira, R. A., & Gavada, B. S. (1984). Lectin from *Canavalia brasiliensis* (MART.). isolation, characterization and behavior during germination. *Biologia Plantarum*, 26(2), 113–120. <https://doi.org/10.1007/BF02902274/METRICS>
- Naithani, S., Komath, S. S., Nonomura, A., & Govindjee, G. (2021). Plant lectins and their many roles: Carbohydrate-binding and beyond. *Journal of Plant Physiology*, 266, 153531. <https://doi.org/10.1016/J.JPLPH.2021.153531>
- Nunes, M. A. S., Silva, L. dos S., Santos, D. M., Cutrim, B. da S., Vieira, S. L., Silva, I. S. S., Castelo Branco, S. J. dos S., Nascimento, M. de S. do, Vale, A. A. M., Santos-Azevedo, A. P. S. dos, Zagnignan, A., Sousa, J. C. de S., Napoleão, T. H., Paiva, P. M. G., Monteiro-Neto, V., & Nascimento da Silva, L. C. (2022). *Schinus terebinthifolius* Leaf Lectin (SteLL) Reduces the Bacterial and Inflammatory Burden of Wounds Infected by *Staphylococcus aureus* Promoting Skin Repair. *Pharmaceuticals* 2022, Vol. 15, Page 1441, 15(11), 1441. <https://doi.org/10.3390/PH15111441>
- Oliveira, S. R. B. D., Franco, Á. X., Quaresma, M. P., de Carvalho, C. M. M., da Cunha Jácome Marques, F., da Silva Pantoja, P., Mendonça, V. A., da Silva Osterne, V. J., Correia, J. L. A., Assreuy, A. M. S., de Souza, M. H. L. P., do Nascimento, K. S., Cavada, B. S., Criddle, D. N., & Soares, P. M. G. (2022). Anti-inflammatory and anti-necrotic effects of lectins from *Canavalia ensiformis* and *Canavalia brasiliensis* in experimental acute pancreatitis. *Glycoconjugate journal*, 39(5). <https://doi.org/10.1007/S10719-022-10048-W>
- Rodriguez, D., Cavada, B. S., Abreu-De-Oliveira, J. T., De-Azevedo-Moreira, R., & Russo, M. (1992). Differences in macrophage stimulation and leukocyte accumulation in response to intraperitoneal administration of glucose/mannose-binding plant lectins. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research = Revista Brasileira de Pesquisas Medicas e Biologicas*, 25(8), 823–826. <https://europepmc.org/article/med/1342615>
- Silva, A. F. B., Matos, M. P. V., Ralph, M. T., Silva, D. L., De Alencar, N. M., Ramos, M. V., & Lima-Filho, J. V. (2016). Comparison of immunomodulatory properties of mannose-binding lectins from *Canavalia brasiliensis* and *Cratylia argentea* in a mice model of *Salmonella* infection. *International immunopharmacology*, 31, 233–238. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2015.12.036>
- Silva, F. de O., Araújo, R. V. de S., Schirato, G. V., Teixeira, E. H., de Melo Júnior, M. R., Cavada, B. de S., de Lima-Filho, J. L., Carneiro-Leão, A. M. dos A., & Porto, A. L. F. (2009). Perfil de proteases de lesões cutâneas experimentais em camundongos tratadas com a lectina isolada das sementes de *Canavalia brasiliensis*. *Ciência Rural*, 39(6), 1808–1814. <https://doi.org/10.1590/S0103-84782009000600026>

Silva, F. de O., Santos, P. das N., FigueirÔa, E. de O., de Melo, C. M. L., de Andrade Lemoine Neves, J. K., Arruda, F. V. S., Cajazeiras, J. B., do Nascimento, K. S., Teixeira, E. H., Cavada, B. S., Porto, A. L. F., & Pereira, V. R. A. (2014). Antiproliferative effect of Canavalia brasiliensis lectin on B16F10 cells. *Research in Veterinary Science*, 96(2), 276–282. <https://doi.org/10.1016/J.RVSC.2014.01.005>

Sorg, H., & Sorg, C. G. G. (2023). Skin Wound Healing: Of Players, Patterns, and Processes. *European surgical research. Europäische chirurgische Forschung. Recherches chirurgicales europeennes*, 64(2), 141–157. <https://doi.org/10.1159/000528271>

Soundararajan, L., Dharmarajan, A., & Samji, P. (2023). Regulation of pleiotropic physiological roles of nitric oxide signaling. *Cellular signalling*, 101. <https://doi.org/10.1016/J.CELLSIG.2022.110496>

Steffani, J. A., Kroth, A., Lorencete, N. A., & D'Agostini, F. M. (2012). Uso de microcorrentes na cicatrização tecidual. *Evidência*, 11(1), 43–50. <https://periodicos.unoesc.edu.br/evidencia/article/view/1462>

Suarez Carneiro, M. A. M., Silva, L. dos S., Diniz, R. M., Saminez, W. F. da S., Oliveira, P. V. de, Pereira Mendonça, J. S., Colasso, A. H. M., Soeiro Silva, I. S., Jandú, J. J. B., Sá, J. C. de, Figueiredo, C. S. S. e. S., Correia, M. T. dos S., & Nascimento da Silva, L. C. (2021). Immunomodulatory and anti-infective effects of Cratylia mollis lectin (Cramoll) in a model of wound infection induced by Staphylococcus aureus. *International Immunopharmacology*, 100, 108094. <https://doi.org/10.1016/J.INTIMP.2021.108094>