



**INSTITUTO FEDERAL DE EDUCAÇÃO CIÊNCIA E TECNOLOGIA DO
TOCANTINS
CAMPUS ARAGUATINS
CURSO DE LICENCIATURA EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS**

JACKSON RODRIGUES DE OLIVEIRA

**PREVISÕES *IN SÍLICO* DA AÇÃO BIOLÓGICA DE FITOCONSTITUINTES DE
ANGICO (*Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan) CONTRA A CORIZA
INFECCIOSA DAS AVES**

**ARAGUATINS
2026**

JACKSON RODRIGUES DE OLIVEIRA

**PREVISÕES *IN SÍLICO* DA AÇÃO BIOLÓGICA DE FITOCONSTITUINTES DE
ANGICO (*Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan) CONTRA A CORIZA
INFECCIOSA DAS AVES**

Trabalho de Conclusão de Curso - TCC II, apresentado à
Coordenação do Curso de Licenciatura em Ciências
Biológicas, do *Campus* Araguatins, do Instituto Federal
de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, como
requisito parcial à obtenção do título de Licenciado em
Ciências Biológicas.

Orientador: Prof. Dr. Ilsamar Mendes Soares

ARAGUATINS
2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Bibliotecas do Instituto Federal do Tocantins

O48p Oliveira, Jackson Rodrigues de
 Previsões in silico da ação biológica de fitoconstituintes de Angico
 (*Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan) contra a coriza infecciosa das aves
 / Jackson Rodrigues de Oliveira. – Araguatins, TO, 2026.
 59 p. : il. color.

Trabalho de Conclusão de Curso (Licenciatura em Ciências Biológicas) –
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, Campus
Araguatins, Araguatins, TO, 2026.

Orientador: Dr. Ilsamar Mendes Soares

1. Ancoragem molecular. 2. Compostos bioativos. 3. Estudos
computacionais. I. Soares, Ilsamar Mendes. II. Título.

CDD 570

A reprodução total ou parcial, de qualquer forma ou por qualquer meio, deste documento é autorizada para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

Elaborado pelo sistema de geração automática de ficha catalográfica do IFTO com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).



Ministério da Educação
Secretaria de Educação Profissional e Tecnológica
Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins
Campus Araguatins

ANEXO XIII

FOLHA DE APROVAÇÃO

TÍTULO: “PREVISÕES *IN SILICO* DA AÇÃO BIOLÓGICA DE FITOCONSTITUINTES DE ANGICO (*Anadenanthera Columbrina*) CONTRA A CORIZA INFECCIOSA DAS AVES”

AUTOR (A): Jackson Rodrigues de Oliveira

ORIENTADOR (A): Prof Dr. Ilsamar Mendes Soares

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado ao Instituto Federal de Educação, Ciência e Tecnologia do Tocantins, *Campus Araguatins*, como parte das exigências para a conclusão do Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas.

Aprovado em 15 de junho de 2026.



Documento assinado eletronicamente por **Ilsamar Mendes Soares, Servidor**, em 02/07/2026, às 22:22, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robson dos Santos Barbosa, Usuário Externo**, em 02/07/2026, às 22:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Adeilson Marques da Silva Cardoso, Servidor**, em 03/07/2026, às 12:10, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site http://sei.iftoc.edu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **3202307** e o código CRC **976102DD**.

RESUMO

A coriza infecciosa é uma enfermidade respiratória causada pela bactéria *Avibacterium paragallinarum*, responsável por importantes prejuízos sanitários e econômicos na avicultura. O uso frequente de antibióticos no controle dessa doença tem contribuído para o surgimento de cepas bacterianas resistentes, tornando necessária a busca por novas alternativas terapêuticas. Neste estudo, foram avaliadas, por meio de ferramentas computacionais, as interações entre fitoconstituintes presentes na casca de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan e a proteína LpxR, uma deacilase associada à virulência de bactérias Gram-negativas. Foram selecionados quatorze compostos bioativos descritos na literatura, cujas estruturas tridimensionais foram obtidas no banco PubChem. A proteína-alvo LpxR foi obtida no Protein Data Bank (PDB) e submetida a análises de docking molecular utilizando o software AutoDock Vina. As interações proteína-ligante foram avaliadas por meio dos softwares PyMOL e LigPlot+, considerando afinidade de ligação, valores de RMSD e interações com os resíduos catalíticos Asn9, Asp10, Thr34 e His122. Os resultados demonstraram que naringina, vitexina, ácido clorogênico, ácido gálico, rutina e hesperidina apresentaram interações diretas com a região catalítica da proteína, destacando-se como os compostos mais promissores. A naringina apresentou o melhor conjunto de características, combinando elevada afinidade molecular, interação com todos os resíduos catalíticos e estabilidade conformacional. Os resultados obtidos indicaram que os fitoconstituintes da casca de *A. colubrina* possuem potencial para atuar como inibidores da proteína LpxR, fornecendo subsídios para futuras investigações experimentais voltadas ao controle da coriza infecciosa aviária.

Palavras-chave: Ancoragem molecular; Compostos bioativos; Estudos computacionais; Resistência bacteriana.

ABSTRACT

Infectious coryza is a respiratory disease caused by *Avibacterium paragallinarum*, resulting in significant sanitary and economic losses in poultry production. The frequent use of antibiotics to control this disease has contributed to the emergence of resistant bacterial strains, highlighting the need for alternative therapeutic approaches. In this study, the interactions between phytoconstituents from the bark of *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan and the LpxR protein, a deacylase associated with the virulence of Gram-negative bacteria, were evaluated using computational tools. Fourteen bioactive compounds reported in the literature were selected, and their three-dimensional structures were obtained from the PubChem database. The target protein LpxR was retrieved from the Protein Data Bank (PDB) and subjected to molecular docking analyses using AutoDock Vina software. Protein-ligand interactions were evaluated using PyMOL and LigPlot+, considering binding affinity, RMSD values, and interactions with the catalytic residues Asn9, Asp10, Thr34, and His122. The results demonstrated that naringin, vitexin, chlorogenic acid, gallic acid, rutin, and hesperidin established direct interactions with the catalytic region of the protein, standing out as the most promising compounds. Naringin showed the most favorable profile, combining high binding affinity, interaction with all catalytic residues, and conformational stability. The findings indicated that phytoconstituents from *A. colubrina* bark have potential as LpxR inhibitors and provide support for future experimental investigations aimed at controlling infectious coryza in poultry.

Keywords: Molecular docking; Bioactive compounds; Computational studies; Bacterial resistance.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	5
2 REFERENCIAL TEÓRICO.....	7
2.1 Avicultura Alternativa no Brasil	7
2.2 A Coriza Infecciosa	8
2.2.1 Mecanismos de propagação	8
2.2.2 Proteína LpxR	11
2.3 Tratamento convencional	13
2.3.1 Consequências secundárias	13
2.3.1 Resistência bacteriana	14
2.4 Tratamento alternativo.....	14
2.4.1 Extratos de plantas	15
2.4.2 Extrato de Angico (<i>A. colubrina</i> (Vell.) Brenan).....	18
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	19
3.1 Levantamento dos Fitoquímicos	19
3.2 Preparação das Estruturas Moleculares.....	21
3.3 Seleção e Preparação da Proteína-Alvo.....	22
3.4 Testes de Ancoragem Molecular (Docking).....	22
3.5 Visualização das Interações Moleculares	22
3.6 Predição de Alvos Moleculares e Toxicológica.....	22
4 RESULTADOS E DISCURSÃO	23
4.1 Interações Moleculares dos Compostos Avaliados.....	23
4.2 Interações com os sítios ativos.....	26
4.3 Predição de Alvos Moleculares (SwissTargetPrediction).....	31
4.4 Predição Toxicológica	45
5 CONCLUSÃO	49
REFERÊNCIAS	51

1 INTRODUÇÃO

Comumente encontrada em criações avícolas, a coriza infecciosa é uma doença respiratória provocada pela bactéria *Avibacterium paragallinarum*, sendo que ela compromete a saúde das aves, o que pode gerar impactos significativos na produção. Que além de seu alto potencial de contágio, ela compromete o bem-estar dos animais e representa um sério desafio para os criadores, gerando impactos econômicos significativos na produção avícola. Esse patógeno é responsável pela inflamação nas mucosas das vias aéreas superiores das aves, resultando em sintomas como secreção nasal, dificuldade respiratória e redução na produção de ovos (Heuvelink et al., 2018). A infecção ocorre quando a bactéria se adere ao epitélio das vias respiratórias, multiplicando-se e causando danos aos tecidos, o que compromete a função respiratória das aves e facilita a invasão de patógenos secundários (Blackall e Soriano-Vargas, 2020). O tratamento convencional, baseado no uso de antibióticos, tem se mostrado cada vez mais ineficaz devido ao crescente problema da resistência antimicrobiana, o que torna a busca por novas alternativas terapêuticas ainda mais pertinente (Pinho *et al.*, 2024).

Nesse contexto, os compostos bioativos presentes em plantas têm sido amplamente investigados como potenciais agentes antimicrobianos, apresentando uma alternativa promissora para o tratamento de doenças bacterianas (Silveira *et al.*, 2006). Diversos estudos demonstraram que extratos de plantas medicinais podem possuir substâncias com atividade antibacteriana eficaz contra patógenos resistentes, além de apresentarem uma menor probabilidade de induzir resistência em comparação aos antibióticos sintéticos (Silva e Nogueira, 2021). Compostos como flavonoides, terpenos, alcaloides e taninos, que são comumente encontrados em diversas espécies vegetais, têm sido identificados como eficazes no combate a uma variedade de microrganismos (Almeida, 2024).

Com os avanços nas ferramentas computacionais, a modelagem molecular tem se consolidado como uma poderosa abordagem para prever as interações entre compostos bioativos e proteínas-alvo de microrganismos (Barreiro *et al.*, 1997; Araujo *et al.*, 2024). Sem a necessidade de testes imediatos, a simulação de ancoragem molecular conhecida por docking molecular, permite de forma rápida e eficiente a identificação de possíveis ligantes, sendo uma das metodologias mais utilizadas para esse tipo de análise (Santos, Ferreira, e Caffarena, 2019). Esse processo possibilita simular, em nível atômico, como uma molécula pode se ligar a um sítio ativo de uma proteína, fornecendo informações importantes sobre a afinidade entre as moléculas e o potencial terapêutico dos compostos analisados (Trott e Olson, 2010).

Uma planta com grande potencial terapêutico é *Anadenanthera colubrina* (Vell) Brenan, conhecida como angico (Weber *et al.*, 2011; Delices *et al.*, 2023). Embora amplamente reconhecida por seus efeitos psicoativos, a casca do angico também contém uma série de compostos bioativos que têm demonstrado propriedades antimicrobianas (Delices *et al.*, 2023). Os taninos, flavonoides e alcaloides, estão entre os principais compostos presentes na casca de *A. colubrina*, e que são amplamente reconhecidos por suas propriedades biológicas, incluindo seus efeitos anti-inflamatórios, além dos antioxidantes e também dos seus efeitos antimicrobianos (Mota *et al.*, 2017). A literatura relata o uso tradicional dessa planta no tratamento de doenças respiratórias e infecciosas, levantando a possibilidade de que seus compostos possam ser eficazes contra patógenos como *A. paragallinarum* (Pedroso, Andrade e Pires, 2021; Firdaus *et al.*, 2025).

Apesar das evidências de suas propriedades terapêuticas, há uma escassez de estudos que investiguem a ação de compostos bioativos de *A. colubrina* sobre patógenos bacterianos, especialmente por meio de abordagens *in silico*. Até o momento, não foram encontrados estudos que explorem as interações moleculares entre os fitoquímicos presentes na casca de *A. colubrina* e as proteínas de *A. paragallinarum* responsáveis pela virulência da doença. Este trabalho, portanto, se propôs a preencher essa lacuna ao realizar uma análise *in silico* das interações entre compostos bioativos de *A. colubrina* e proteínas-alvo de *A. paragallinarum*, com o objetivo de identificar possíveis ligantes com a capacidade de impedir funções bacterianas essenciais e, assim, contribuir para o desenvolvimento de novos tratamentos para o devido controle da coriza infecciosa em aves.

Por meio dessa metodologia, foi possível identificar compostos promissores com atividade antimicrobiana, além de fornecer uma base sólida para futuras investigações experimentais que possam validar essas interações e abrir caminho para o uso de plantas como *A. colubrina* no combate a doenças bacterianas em animais.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

Compreender as doenças que ocorrem nas aves é de fundamental importância para garantir a sanidade dos plantéis e a eficiência na produção avícola (Moreira *et al.*, 2022). A ampliação do conhecimento sobre como iniciou, os sintomas presentes, as formas como é transmitido e os métodos de prevenção dessas enfermidades permite que se adote medidas com uma maior efetividade de controle e na forma de manejar, reduzindo a ocorrência de surtos e minimizando perdas econômicas. Além disso, essa compreensão contribui para a utilização mais racional de medicamentos, evitando tratamentos desnecessários e promovendo práticas sustentáveis na avicultura.

2.1 Avicultura Alternativa no Brasil

A criação de frango caipira (*Gallus gallus domesticus*) se tornou uma prática tradicional no Brasil, o que se deve pelos baixos investimentos e o auxílio dos membros da família durante o manejo desses animais. O cuidado desses animais é de fácil aprendizagem, o que permite que toda família possa contribuir no processo de produção. Além de garantir o alimento na mesa, a criação de frango caipira tem se mostrado uma importante fonte de renda extra para muitas famílias do campo, especialmente na agricultura familiar. Essa prática, tradicional e acessível, permite que pequenos produtores complementem sua renda de forma sustentável e com baixo custo (Pinto *et al.*, 2020).

A expansão da criação de frango caipira é resultado da busca por alternativas mais saudáveis, sem o uso de produtos químicos com taxas residuais altas, garantindo um melhor sabor e um menor custo de produção. Para que isso aconteça cada produtor precisa ter um planejamento estratégico ajustado ao seu espaço de produção, levando em consideração fatores bióticos e abióticos, que venham interferir no processo de produção. De acordo com Pinto *et al.* (2020), a assistência técnica proporciona uma produção mais saudável e com uma maior qualidade, propiciando assim uma produção mais rentável por meio de planejamento, organização e direcionamento na produção.

As principais dificuldades encontradas na criação de frango estão relacionadas ao manejo sanitário, pois uma das maiores preocupações dos produtores é a saúde do plantel, tendo em vista que a presença de doenças pode comprometer o trabalho, ocasionando um aumento no custo, no tempo de produção e até mesmo a morte de animais. Dentre as principais doenças que acometem as aves pode-se destacar a doença de Newcastle, Marek, Gumboro, coriza infecciosa e a boubá aviária (Barbosa *et al.*, 2007; Pinto *et al.*, 2020; Van

Der Meer, 2021; Leite, 2022).

2.2 A Coriza Infecciosa

Originalmente chamada de "*Bacillus Haemophilus coryza gallinarum*", a bactéria recebeu esse nome por ser associada à coriza das galinhas. Em um contexto histórico, em 1950, a bactéria recebeu o nome de *Haemophilus paragallinarum* e assim foi conhecida por um longo período de tempo. No entanto, em 2005, com o avanço dos estudos científicos e uma nova classificação dos grupos bacterianos, ela passou a ser chamada de *Avibacterium*, refletindo melhor sua identidade e relação com outras espécies. Hoje, o gênero *Avibacterium* inclui outras espécies além de *A. paragallinarum*, sendo que elas estão diretamente associadas a infecções respiratórias nas aves (Blackall *et al.*, 2005).

A coriza infecciosa aviária é uma doença respiratória que é provocada pela bactéria *A. paragallinarum*, um cocobacilo Gram-negativo, aeróbio facultativo, pertencente à família *Pasteurellaceae*. Ela conseguiu ambientar-se com grande êxito às vias aéreas superiores das aves, principalmente *G. gallus domesticus* (galinha doméstica), e se estabelece com facilidade em epitélios respiratórios inflamatórios, o que potencializa sua patogenicidade (Blackall e Soriano-Vargas, 2020). A coriza infecciosa se manifesta principalmente por sinais como coriza (nariz escorrendo), olhos irritados, dificuldade para respirar, espirros frequentes, inchaço ao redor dos olhos e secreções nasais espessas e amareladas, sendo mais comum de observar em galinhas adultas. Essa bactéria foi isolada pela primeira vez em 1932 pelo microbiologista De Blicke, sendo desde então reconhecida como a principal causadora da coriza infecciosa em aves, especialmente em galinhas e outras espécies de aves domésticas (Candido, 2021; Bernardo; Guo *et al.*; Moreira *et al.*; Castillo; Ribeiro, 2022; Rocha *et al.*; Shelkamy *et al.*; Vera *et al.*, 2024).

2.2.1 Mecanismos de propagação

O mecanismo de propagação da *A. paragallinarum*, segundo Castillo (2022), ocorre predominantemente por via aérea, sendo a bactéria eliminada pelas aves doentes por meio de secreções nasais e excreções respiratórias. A transmissão da doença entre as aves acontece principalmente por meio de espirros e tosses, que espalham a bactéria no ambiente; embora em menor escala, até as fezes contaminadas também podem contribuir para a propagação do agente infeccioso. Além disso, o contato com roupas, calçados ou objetos usados no manejo das aves pode espalhar ainda mais a infecção entre os animais. Após a entrada no organismo, geralmente pela via nasal, *A. paragallinarum* adere às células epiteliais do trato respiratório superior por meio de adesinas específicas. A adesão da bactéria aos tecidos é o primeiro passo

para sua colonização e invasão, processo que pode desencadear uma resposta inflamatória na área afetada. Para a colonização e invasão, primeiramente a bactéria precisa aderir ao tecido o que pode incorrer em uma inflamação local como resposta do sistema imunológico. A infecção faz com que as vias responsáveis pela sinalização da imunidade inata sejam ativadas propiciando a liberação de citocinas pró-inflamatórias, na mucosa nasal. Esses mediadores inflamatórios são responsáveis pelos principais sinais clínicos observados na coriza infecciosa, incluindo secreção nasal, edema facial e dificuldade respiratória. Diante disso, a implementação de práticas rigorosas de biossegurança torna-se essencial para conter a disseminação da doença nos plantéis avícolas.

A bactéria pode sobreviver por um tempo limitado em ambientes úmidos, aumentando as chances de disseminação em galinheiros e aviários com ventilação inadequada. Sendo que as doenças respiratórias também são uma das principais preocupações na criação alternativa de aves por produtores, especialmente em sistemas mais sustentáveis, como a criação caipira, orgânica ou agroecológica (Bernardo, 2022). Embora esses modelos priorizem o bem-estar animal, com maior espaço, acesso ao ar livre e menor densidade de animais, eles não são livres de desafios sanitários. Agentes infecciosos como bactérias, vírus e fungos continuam presentes no ambiente e podem afetar seriamente a saúde das aves, especialmente quando não há um manejo adequado.

Fatores como mudanças bruscas de temperatura, alta umidade, ventilação insuficiente em abrigos, acúmulo de matéria orgânica e contato com aves silvestres ou de outras criações aumentam a suscetibilidade das aves a infecções respiratórias. Esses problemas comprometem o crescimento, a postura e até levar à mortalidade, afetando diretamente a produção e a renda do pequeno produtor (Bernardo, 2022; Rocha, 2024). Por isso, mesmo em sistemas alternativos, é essencial investir em boas práticas de manejo, higiene, vacinação preventiva e observar constantemente o comportamento e o estado de saúde do plantel, garantindo uma criação mais saudável e produtiva.

Dessa forma, analisando a partir do ponto de vista patológico, *A. paragallinarum* coloniza inicialmente a mucosa nasal e os seios infraorbitários, onde desencadeia uma resposta inflamatória local mediada por células fagocíticas, como neutrófilos e macrófagos. Para Wang *et al.* 2014, a bactéria produz diversos fatores de virulência, incluindo adesinas, hemaglutininas e enzimas degradadoras de tecido, que facilitam sua adesão, invasão e colonização, além de provocar lesões nos tecidos epiteliais. Esse processo compromete as barreiras físicas e imunológicas das vias respiratórias superiores, favorecendo o estabelecimento da infecção. Do ponto de vista imunológico, embora ocorra ativação da

resposta humoral com a produção de anticorpos específicos contra os antígenos de superfície da bactéria, a eficácia dessa resposta é restringida pela variabilidade dos antígenos encontrados nos grupos de microrganismos inter-relacionados em *A. paragallinarum*, o que representa um desafio para o desenvolvimento de vacinas de amplo espectro e alta efetividade (Candido, 2021; Bernardo, 2022). Para Castillo (2022), *A. paragallinarum* infecta as aves e causa a coriza infecciosa, uma enfermidade que representa um grande desafio tanto do ponto de vista científico quanto econômico. Assim, compreender os mecanismos patogênicos e os fatores de virulência envolvidos é essencial para o desenvolvimento de estratégias eficazes de controle e prevenção, com o objetivo de reduzir os impactos negativos na avicultura e garantir maior segurança sanitária nos plantéis.

Apesar de a infecção primária por *A. paragallinarum* raramente ultrapassar o trato respiratório superior, ela pode atuar como porta de entrada para patógenos oportunistas, resultando em quadros clínicos mais severos ou crônicos. Essa associação com outras enfermidades de origem bacteriana ou viral representa um risco significativo à saúde do plantel, agravando o quadro clínico das aves e comprometendo seu desempenho produtivo (Vera *et al.*, 2024). A interação entre diferentes agentes patogênicos favorece o surgimento de infecções secundárias, dificulta o diagnóstico e o tratamento, além de potencializar os efeitos negativos sobre o sistema respiratório. A doença possui alto impacto zootécnico, levando à queda na produção de ovos, atraso no crescimento e aumento da mortalidade em casos não tratados. Além disso, a infecção não confere imunidade duradoura, e as aves recuperadas frequentemente se tornam portadoras crônicas, perpetuando a bactéria nos plantéis e colocando em risco as medidas sanitárias e econômicas da criação.

Shelkamy *et al.* (2024), descreve que as aves que sobrevivem à infecção por *A. paragallinarum* tornam-se portadoras crônicas, carregando-a por toda a vida. Esse comportamento persistente das aves infectadas como reservatórios do patógeno torna o controle e a erradicação da coriza infecciosa um desafio significativo. Mesmo após a recuperação dos sintomas, as aves portadoras continuam a disseminar a bactéria, facilitando a transmissão para outras aves no rebanho, o que dificulta enormemente as medidas que possam mitigar os efeitos da doença nos ambientes de criação.

Em casos mais graves, a bactéria pode se disseminar para outros órgãos, como fígado, coração e pulmões, causando lesões adicionais. A presença de *A. paragallinarum* no sangue, pode indicar que houve infecção da corrente sanguínea, o que foi observado nos estudos experimentais, e isso comprova a capacidade de invasão sistêmica (Guo *et al.*, 2022).

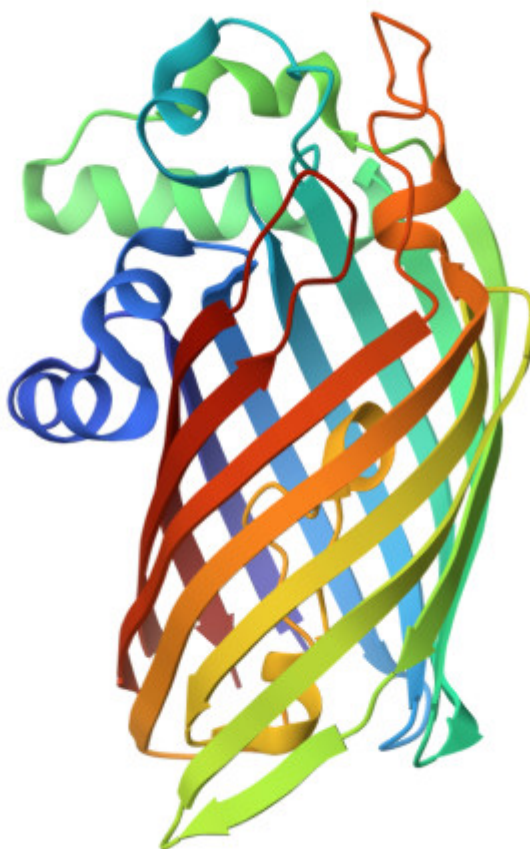
2.2.2 Proteína LpxR

A patogenicidade de *A. paragallinarum* está associada a diversos fatores de virulência localizados principalmente na membrana externa, estrutura essencial para a colonização do hospedeiro, evasão da resposta imune e resistência a agentes antimicrobianos. Estudos proteômicos e genômicos demonstraram que proteínas de membrana externa desempenham papel fundamental na interação entre *A. paragallinarum* e o hospedeiro aviário, constituindo importantes alvos para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas e vacinais (MEI et al., 2020).

Entre as proteínas associadas à membrana externa de bactérias Gram-negativas destaca-se a LpxR, uma deacilase responsável pela modificação estrutural do lipídio A, componente biologicamente ativo do lipopolissacarídeo (LPS). O LPS é um dos principais constituintes da superfície bacteriana, desempenhando funções relacionadas à estabilidade da membrana, proteção contra condições ambientais adversas e interação com o sistema imunológico do hospedeiro (Rutten et al., 2009). A atividade da LpxR promove a remoção de cadeias acila do lipídio A, alterando as propriedades físico-químicas da membrana externa e contribuindo para mecanismos de adaptação e sobrevivência bacteriana.

Estruturalmente, a LpxR é uma proteína integral da membrana externa pertencente à família das β -barrel hidrolases. Sua conformação tridimensional (Figura 1) consiste em um barril β formado por doze fitas β antiparalelas que atravessam a membrana bacteriana, permitindo que a enzima permaneça ancorada à bicamada lipídica enquanto exerce sua função catalítica. Na região extracelular, a proteína apresenta alças (loops) responsáveis pelo reconhecimento e posicionamento do substrato. O sítio ativo localiza-se em uma cavidade próxima à abertura externa do barril β , possibilitando o acesso do lipídio A ao centro catalítico da enzima (Rutten et al., 2009).

Figura 1 – Estrutura tridimensional da proteína LpxR (cód. 3FID) obtido no Protein Data Bank – PDB.



Fonte: Protein Data Bank (PDB). Estrutura molecular obtida no banco de dados PDB. Disponível em: RCSB Protein Data Bank. Acesso em: 15 abril 2026.

A estrutura tridimensional da proteína LpxR utilizada como referência foi obtida do Protein Data Bank sob o código PDB 3FID, correspondente à deacilase do lipídio A de *Salmonella typhimurium*, cuja estrutura cristalográfica permitiu a identificação dos resíduos catalíticos Asn9, Asp10, Thr34 e His122 (Rutten et al., 2009).

Esses aminoácidos atuam no posicionamento do substrato, na estabilização do complexo enzimático e na coordenação das reações de hidrólise responsáveis pela deacilação do lipídio A. O resíduo His122 desempenha papel central na ativação de moléculas de água utilizadas durante a catálise, enquanto N9, D10 e T34 contribuem para a manutenção da geometria adequada do sítio ativo (Rutten et al., 2009). Dessa forma, moléculas capazes de interagir com esses resíduos podem comprometer a remodelação do LPS e, conseqüentemente, reduzir a capacidade adaptativa e a virulência bacteriana.

Embora a LpxR tenha sido caracterizada inicialmente em outras bactérias Gram-

negativas, sua relevância para *A. paragallinarum* pode ser inferida pela conservação dos mecanismos de biossíntese e modificação do LPS observados em membros da família *Pasteurellaceae*. Considerando que o LPS representa um dos principais fatores associados à patogenicidade dessa espécie, proteínas envolvidas em sua modificação estrutural tornam-se potenciais alvos moleculares para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos. Além disso, a identificação de proteínas de membrana externa associadas à virulência em *A. paragallinarum* reforça a importância da investigação de proteínas como a LpxR no contexto da coriza infecciosa aviária (Mei et al., 2020).

2.3 Tratamento convencional

O tratamento da coriza infecciosa segundo Mayo Tadeo (2018), envolve principalmente, o uso de antibióticos específicos, como a enrofloxacina ou a tetraciclina, que ajudam a combater a bactéria causadora. Com o intuito de evitar complicações, o tratamento deve ser iniciado imediatamente, ou seja, logo após os sintomas serem identificados. Além dos antibióticos, é fundamental proporcionar um ambiente limpo, com boa ventilação e umidade controlada, para prevenir a propagação da doença. Para Bernardo (2022), em algumas situações é necessário o isolamento das aves infectadas para proteger as demais, enquanto a vacinação, quando disponível, pode ser uma medida preventiva eficaz em sistemas de produção com risco elevado de infecção.

Mayo Tadeo (2018), corrobora enfatizando que no processo de combate à doença, é essencial dispor de um perfil atualizado de sensibilidade antimicrobiana, a fim de orientar a escolha do antibiótico mais eficaz contra a cepa em circulação. Embora as vacinas sejam as principais ferramentas de prevenção, a ocorrência de falhas vacinais pode comprometer sua eficácia, especialmente quando há alterações genéticas no antígeno protetor da bactéria. Por isso, além da vacinação, o monitoramento constante do agente e suas variações é fundamental para o controle eficaz na produção avícola.

2.3.1 Consequências secundárias

O uso de antibióticos em aves pode provocar diversos efeitos colaterais que prejudicam a saúde e o desempenho produtivo dos animais. Entre esses efeitos, destacam-se o, estresse metabólico, intoxicações ou alergias. Além disso, o uso frequente e sem seleção pode mascarar os sintomas de doenças mais graves, dificultando diagnósticos precisos e atrasando intervenções práticas. A junção desses fatores, provocam uma alteração na produtividade do

plantel. Para Teixeira (2019), isso favorece o surgimento de cepas bacterianas mais resistentes, tornando a resistência bacteriana um dos principais desafios sanitários na avicultura.

2.3.1 Resistência bacteriana

De acordo com Pinho *et al.* (2024), a falta de controle no uso de antibióticos pode ocasionar o surgimento de bactérias resistentes, o que compromete a eficácia dos tratamentos com o passar do tempo. As bactérias, quando expostas repetidamente aos mesmos antibióticos, começam a se adaptar, evoluindo para formas resistentes, conhecidas como superbactérias. Isso torna os tratamentos mais difíceis, já que os patógenos resistentes exigem o uso de medicamentos mais fortes ou alternativas terapêuticas, o que pode aumentar os custos. Segundo Guo *et al.* (2022), no caso da *A. paragallinarum*, a resistência aos antibióticos pode resultar em infecções persistentes ou recidivas mais graves, impactando negativamente o desempenho das aves e dificultando o controle sanitário nas criações.

Guo *et al.* (2022), ainda contribui ponderando que, embora ainda sejam utilizados no tratamento de doenças em aves, muitos antibióticos são proibidos durante o período de postura devido ao risco de contaminação dos ovos com resíduos medicamentosos. Outros, mesmo permitidos, exigem um período de carência específico entre a última aplicação e a comercialização dos ovos, para garantir que os resíduos estejam abaixo dos limites de segurança estabelecidos pelos órgãos reguladores. O descumprimento dessas normas pode comprometer a qualidade dos produtos e trazer prejuízos econômicos ao produtor, além de dificultar a comercialização em mercados que excluam elevados padrões sanitários.

A consequência direta da resistência bacteriana nas fazendas é o aumento dos custos com tratamentos veterinários segundo Shelkamy *et al.* (2024), a perda de produtividade e o risco de surtos mais graves que desativam medidas de contenção mais rigorosas (Rojas Montero e Sandoval Ganoza, 2021; Castillo, 2022; Colque, 2023; Vera *et al.*, 2024). Por isso, é essencial que haja estratégias para o uso de antibióticos, tomando os devidos cuidados sanitários e priorizando alternativas de prevenção, como a vacinação, o manejo adequado e a biossegurança. Essa abordagem reduz a pressão seletiva sobre as bactérias e contribui para a manutenção da eficácia dos tratamentos disponíveis.

2.4 Tratamento alternativo

O avanço da medicina tradicional proporcionou inúmeras conquistas no combate às infecções bacterianas, especialmente com o desenvolvimento de antibióticos. No entanto, o uso excessivo e, muitas vezes, inadequado desses medicamentos tem contribuído para uma

preocupante situação, que é o caso da resistência bacteriana (Guo *et al.*, 2022). Diante disso, cresce o interesse por tratamentos alternativos que possam complementar ou, em alguns casos, substituir os antibióticos de forma eficaz.

Uma das abordagens que surgem ganhando destaque no âmbito dos tratamentos alternativos é o uso de fitoterápicos, definidos como substâncias bioativas extraídas de plantas com propriedades terapêuticas, incluindo ação antibacteriana. As plantas medicinais desempenham um papel relevante na medicina tradicional, principalmente em comunidades com acesso restrito aos serviços de saúde convencionais, onde se configuram como alternativas viáveis e de baixo custo no tratamento de diversas doenças (Silva, Gomes, e Siqueira, 2021).

Além disso, as plantas produzem uma variedade de metabólitos secundários que possuem atividades biológicas de grande importância terapêutica (Rezende *et al.*, 2016). Esses compostos, que incluem alcaloides, flavonoides, terpenoides, fenóis e outros, são frequentemente responsáveis pelas propriedades antimicrobianas das plantas. Ao contrário dos metabólitos primários, que estão envolvidos no crescimento e desenvolvimento da planta, os metabólitos secundários têm funções de defesa contra patógenos, herbívoros e outros estressores ambientais, conferindo às plantas uma vantagem na sobrevivência. Esses compostos bioativos têm mostrado grande potencial na inibição do crescimento de uma ampla gama de microrganismos, incluindo bactérias resistentes, tornando-se uma alternativa promissora na luta contra a resistência bacteriana.

A utilização desses recursos naturais tem sido historicamente associada à medicina popular, mas vem sendo cada vez mais reconhecida pela comunidade científica, à medida que estudos aprofundados demonstram sua eficácia e segurança. Essa validação acadêmica fortalece a integração entre o conhecimento tradicional e a medicina baseada em evidências, o que é particularmente importante diante do desafio crescente da resistência bacteriana às bactérias. Nesse contexto, a ampliação das pesquisas sobre fitoterápicos e os metabólitos secundários de plantas revela-se fundamental para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais acessíveis, sustentáveis e culturalmente integradas (Almeida e Oliveira, 2017).

2.4.1 Extratos de plantas

Extratos são preparações concentradas obtidas a partir de partes de plantas, podendo ser apresentados nas formas líquida, semissólida ou em pó. Sua produção segue protocolos específicos descritos na literatura científica, baseando-se em processos físico-químicos de transferência de massa. Durante a extração, solventes apropriados interagem com o material vegetal, promovendo a solubilização e a separação de compostos bioativos, como alcaloides, flavonoides e taninos, responsáveis pelas propriedades terapêuticas da planta. Esses extratos concentram os princípios ativos de interesse, configurando-se como formas padronizadas e eficazes para aplicação medicinal ou em pesquisas experimentais (Sá-Filho *et al.*, 2021).

Os extratos vegetais podem ser obtidos por diferentes métodos de extração, cada um escolhido de acordo com a natureza da planta e dos compostos desejados. A maceração é um dos métodos mais tradicionais, consistindo no contato prolongado da droga vegetal com um solvente à temperatura ambiente. Já a infusão envolve a adição de água fervente sobre a planta, sendo ideal para partes mais delicadas, como flores e folhas. Por sua vez, a decocção é utilizada principalmente para partes mais rígidas, como cascas e raízes, onde a água atinge a ebulição já em contato com o material vegetal. A digestão é um processo semelhante à maceração, porém realizado sob aquecimento controlado (entre 40 e 60 °C), o que acelera a extração dos compostos. A percolação consiste na passagem contínua do solvente por uma camada de planta moída, sendo um método eficiente para extrações mais completas. Por fim, a destilação, geralmente feita com água ou álcool, permite a extração de óleos essenciais e compostos voláteis por meio do aquecimento e posterior condensação dos vapores (Veggi, 2009). Esses métodos são amplamente utilizados na obtenção de extratos com finalidades terapêuticas, farmacêuticas ou experimentais.

Os metabólitos secundários, produzidos de forma específica por cada espécie vegetal, desempenham papéis cruciais nas interações ecológicas e fisiológicas das plantas (Rezende *et al.*, 2016). Esses compostos não estão diretamente ligados ao crescimento e desenvolvimento primário da planta, mas são essenciais para sua adaptação e sobrevivência no ambiente. Participam de processos como a polinização, ao atrair agentes polinizadores por meio de aromas e cores, além de exercerem funções defensivas contra herbívoros, patógenos e estresses ambientais. Substâncias como alcaloides, flavonoides, terpenoides e taninos são exemplos de metabólitos secundários com reconhecida atividade biológica. A obtenção desses compostos, por meio da extração vegetal, permite concentrá-los em extratos padronizados que retêm suas propriedades terapêuticas. Dessa forma, os extratos vegetais tornam-se importantes fontes de princípios ativos com potencial farmacológico, representando uma alternativa

promissora e sustentável ao uso de fármacos sintéticos, especialmente no combate à resistência microbiana (Sá-Filho *et al.*, 2021).

Para Rezende *et al.* 2016, os metabólitos secundários apresentam uma impressionante diversidade química e funcional, com mais de 50 mil compostos já identificados em angiospermas. Esses metabólitos são sintetizados em distintos compartimentos celulares por meio de quatro principais vias biossintéticas: a via do acetato-malonato, a via do ácido mevalônico, a via do metileritritol fosfato e a via do ácido chiquímico. Cada uma dessas rotas metabólicas é responsável pela formação de diferentes classes de compostos bioativos. Entre os grupos mais representativos estão os terpenos, as substâncias fenólicas e os compostos nitrogenados, amplamente conhecidos por suas atividades antimicrobianas, antioxidantes e farmacológicas. Outros grupos relevantes incluem os derivados de ácidos graxos e os policetídeos aromáticos, que também desempenham funções ecológicas e terapêuticas importantes. Essa complexa biossíntese reflete a adaptabilidade evolutiva das plantas e seu potencial como fonte de princípios ativos para aplicações medicinais e industriais.

As plantas medicinais desempenham um papel fundamental nas práticas de saúde de diversas culturas ao redor do mundo, sendo utilizadas há milhares de anos como tratamentos naturais para uma ampla gama de doenças. Em muitas comunidades rurais, especialmente em países em desenvolvimento, essas plantas continuam a ser a principal fonte de cura e prevenção, sendo amplamente utilizadas no dia a dia das pessoas (Palombo, 2011). A utilização das plantas medicinais é uma tradição que foi transmitida de geração em geração, e seu conhecimento continua a ser uma parte vital da cultura local. Para muitos, especialmente em áreas onde o acesso a tratamentos médicos modernos é limitado ou inexistente, essas plantas representam uma alternativa acessível e eficaz. Além disso, o uso dessas ervas é muitas vezes associado a práticas holísticas que consideram o equilíbrio entre o corpo e o ambiente. A crescente valorização da medicina tradicional e o interesse pela fitoterapia nos últimos anos têm destacado a importância dessas práticas antigas, que continuam a oferecer soluções para problemas de saúde em diversas partes do mundo.

Ainda segundo Palombo (2011), os remédios naturais vindos de plantas medicinais apresentam uma fonte de recursos que realmente atuam no organismo, e muitos desses compostos serviram de base para o desenvolvimento de medicamentos modernos. Hoje, com o aumento da resistência de microrganismos aos tratamentos tradicionais, como antibióticos e antivirais, cresce novamente o interesse em encontrar novas formas de combater infecções. Esse cenário tem sido feito por cientistas e profissionais da saúde para que se tenham mais atenção para as plantas medicinais, buscando nelas soluções mais eficazes e naturais para

enfrentar doenças que já não respondem bem aos tratamentos atuais. É um resgate do conhecimento antigo aliado à ciência moderna, com o objetivo de cuidar melhor da saúde das pessoas.

Para Mala, Lalouckova e Skirivanova (2021), os extratos vegetais, possuem uma variedade de compostos, que podem ter um efeito terapêutico mais robusto do que os ingredientes isolados. Embora os medicamentos industriais puros, compostos de plantas ou sintetizados em laboratório, sejam frequentemente escolhidos para o tratamento de doenças bacterianas devido à sua alta atividade antimicrobiana, eles muitas vezes apresentam uma desvantagem significativa. Quando comparados aos extratos brutos das plantas, esses compostos isolados geralmente têm uma atividade mais limitada, mesmo quando administrados em doses semelhantes ao princípio ativo. Isso demonstra que, ao contrário dos compostos isolados, os extratos vegetais, com sua composição mais complexa, podem oferecer um impacto terapêutico mais eficaz e abrangente.

2.4.2 Extrato de Angico (*A. colubrina* (Vell.) Brenan)

A *A. colubrina* é uma árvore nativa do Brasil que pode ser encontrada principalmente no cerrado (Pessoa et al., 2012). Essa espécie endêmica da América do Sul é conhecida por sua madeira de excelente qualidade, caracterizada por ser extremamente densa, muito dura e de textura média, o que a torna bastante valorizada para diversos usos, como na construção civil e na fabricação de móveis resistentes (Mota et al., 2017; Souza, 2018). Sua distribuição natural abrange uma ampla faixa do território brasileiro, ocorrendo nas regiões Nordeste, Sudeste e Sul do Brasil, refletindo sua capacidade de adaptação a diferentes condições climáticas e de solo (Pessoa et al., 2012). Além de sua importância econômica, a *A. colubrina* também possui relevância ecológica, contribuindo para a manutenção da biodiversidade nos ecossistemas em que ocorre.

Mota et al. (2017), descreve que as cascas da árvore de Angico, têm sido amplamente utilizadas na medicina popular devido às suas propriedades terapêuticas. Tradicionalmente, são empregadas no tratamento de infecções respiratórias e pulmonares, bem como para o combate a diarreias. Além do uso empírico, diversos estudos fitoquímicos, farmacológicos e toxicológicos foram realizados com extratos das cascas dessa espécie, visando entender melhor seus compostos bioativos. Entre os componentes mais investigados estão os taninos, cujos efeitos potenciais para a saúde têm sido objeto de análise em pesquisas científicas,

oferecendo um panorama mais detalhado sobre os benefícios e possíveis riscos do uso medicinal dessa planta (Souza, 2018; Delices et al., 2023).

No trabalho de Mota et al. (2017), fica registrado que a casca da *A. colubrina*, apresenta uma composição química rica e diversificada, o que favorece sua valorização para fins industriais e medicinais. Dentre os principais componentes estruturais, destaca-se a lignina, que lhe confere resistência e rigidez. Outro componente relevante são os taninos, amplamente conhecidos por suas propriedades adstringentes, que a torna uma planta promissora para a extração desses compostos. Além disso, a casca possui um alto teor mineral, resultado da presença constante de cristais de oxalato de cálcio, que são facilmente visualizados, especialmente nas células do parênquima. Essa complexa estrutura química evidencia o potencial da casca do angico tanto para aplicações farmacológicas quanto industriais.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

O desenvolvimento deste estudo seguiu o método descrito por Gowrishankar et al. (2021), no qual foram realizadas buscas de informações em bases de dados científicos (tais como Google Scholar, PubMed, Science Direct, Web of Science e Scielo) que direcionaram para a obtenção de fitoligantes e macroléculas alvos. Dessa forma o trabalho seguiu as etapas descritas abaixo.

3.1 Levantamento dos Fitoquímicos

No levantamento bibliográfico dos principais fitoquímicos presentes na casca de *A. colubrina* foram considerados apenas os compostos que possuem estrutura química conhecida e disponível em bancos de dados públicos. A pesquisa realizada nas bases de dados científicas utilizou os termos "*Anadenanthera colubrina*" e "fitoquímicos".

A caracterização fitoquímica realizada por Costa et al. (2020) demonstrou que a casca de *A. colubrina* apresenta elevada riqueza em compostos fenólicos e flavonoides, destacando-se substâncias amplamente reconhecidas por suas propriedades biológicas. Por meio de análises cromatográficas, os autores identificaram diversos fitoconstituintes, conforme Quadro 1, que apresenta cada composto, sua identificação no banco de dados PubChem, e a fórmula molecular. Esses compostos pertencem principalmente às classes dos flavonoides e ácidos fenólicos, metabólitos secundários frequentemente associados a atividades antioxidantes, anti-inflamatórias e antimicrobianas.

Quadro 1 – Compostos identificados em *A. colubrina*.

Composto	PubChem CID	Fórmula Molecular
Catequina	9064	C ₁₅ H ₁₄ O ₆
Ácido clorogênico	1794427	C ₁₆ H ₁₈ O ₉
Ácido gálico	370	C ₇ H ₆ O ₅
Hesperidina	10621	C ₂₈ H ₃₄ O ₁₅
Isorhamnetina	5281654	C ₁₆ H ₁₂ O ₇
Morina	5281670	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Miricetina	5281672	C ₁₅ H ₁₀ O ₈
Naringina	442428	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₄
Ácido p-cumárico	637542	C ₉ H ₈ O ₃
Quercetina	5280343	C ₁₅ H ₁₀ O ₇
Ácido rosmarínico	5281792	C ₁₈ H ₁₆ O ₈
Rutina	5280805	C ₂₇ H ₃₀ O ₁₆
Ácido siríngico	10742	C ₉ H ₁₀ O ₅
Vitexina	5280441	C ₂₁ H ₂₀ O ₁₀

Fonte: Dados da pesquisa (2026).

A elevada concentração desses metabólitos bioativos contribui para o potencial farmacológico atribuído à espécie, especialmente devido à capacidade dos compostos fenólicos de neutralizar espécies reativas de oxigênio, modular atividades enzimáticas e interferir em processos fisiológicos de microrganismos patogênicos. Segundo Costa et al. (2020), o extrato da casca apresentou expressiva atividade antioxidante e elevada capacidade de inibição enzimática, características atribuídas à presença desses fitoconstituintes. Dessa forma, a identificação dessas moléculas forneceu a base para a seleção dos ligantes utilizados neste estudo de docking molecular, permitindo investigar seu potencial de interação com a proteína LpxR e sua possível aplicação no controle de bactérias patogênicas.

Os fito-ligantes identificados na literatura foram consultados no banco **NCBI PubChem** (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>), de onde foram obtidas as conformações tridimensionais (3D) no formato **.SDF**. Esses arquivos foram convertidos e preparados para a análise de docking molecular.

A macromolécula utilizada neste estudo foi a proteína LpxR, cuja estrutura tridimensional foi obtida no Protein Data Bank (PDB: 3FID), devido à indisponibilidade de

estruturas cristalográficas da proteína LpxR de *A. paragallinarum* em bancos de dados estruturais, foi utilizada neste estudo a estrutura homóloga da LpxR de *Salmonella enterica* serovar Typhimurium (PDB: 3FID). A utilização de proteínas homólogas é uma abordagem amplamente empregada em estudos de modelagem molecular quando a estrutura tridimensional da proteína-alvo não está disponível. Essa estratégia baseia-se no princípio de que proteínas pertencentes à mesma família funcional tendem a conservar elementos estruturais essenciais, especialmente os resíduos envolvidos na atividade catalítica. No caso da LpxR, os aminoácidos Asn9, Asp10, Thr34 e His122 formam um sítio ativo altamente conservado entre bactérias Gram-negativas, sendo responsáveis pelo mecanismo de deacilação do lipídio A do lipopolissacarídeo (LPS) (Rutten et al., 2009).

Além disso, membros da família Pasteurellaceae, à qual pertence *A. paragallinarum*, compartilham mecanismos conservados de biossíntese e modificação do LPS, reforçando a plausibilidade biológica da utilização da LpxR de *S. Typhimurium* como modelo estrutural para avaliação preliminar da interação dos fitoconstituintes de *A. colubrina*. Dessa forma, a estrutura 3FID constitui uma referência adequada para a prospecção *in silico* de possíveis inibidores da atividade da LpxR (Raetz et al., 2007).

A LpxR é uma proteína integral da membrana externa de bactérias Gram-negativas pertencente à família das β -barrel hidrolases. Sua estrutura é formada por doze fitas β antiparalelas organizadas em um barril transmembrana, conformação característica de proteínas envolvidas no transporte e na modificação de componentes da membrana externa bacteriana (Rutten et al., 2009).

Funcionalmente, a LpxR atua como uma deacilase do lipídio A, promovendo a remoção de cadeias acila do lipopolissacarídeo (LPS), molécula fundamental para a estabilidade da membrana externa e para a interação da bactéria com o hospedeiro. Essa modificação estrutural do LPS influencia diretamente propriedades como permeabilidade da membrana, resistência a fatores ambientais e reconhecimento pelo sistema imunológico. Dessa forma, a LpxR desempenha papel importante nos processos de adaptação e sobrevivência bacteriana em diferentes condições ambientais (Rutten et al., 2009).

3.2 Preparação das Estruturas Moleculares

As estruturas químicas dos fitoquímicos foram otimizadas utilizando o software **MGLTools 1.5.6**, onde foram adicionadas **cargas de Gasteiger** e removidas moléculas de água, além da definição de graus de liberdade rotacional dos ligantes. Após essa preparação, os arquivos foram salvos no formato **PDBQT**, compatível com o software de docking.

3.3 Seleção e Preparação da Proteína-Alvo

Como alvo molecular, foi selecionada a proteína LpxR uma proteína que desempenha um papel relevante na virulência de bactérias Gram-negativas, atuando na modificação do lipídio A presente na membrana externa. Dada a limitação de dados cristalográficos específicos da espécie, foi utilizada uma proteína homóloga essencial à virulência de *A. paragallinarum*, (Li et al., 2023; Roumia et al., 2025) obtidas no **Protein Data Bank (PDB)**.

A estrutura da proteína foi mantida rígida durante toda a simulação. A preparação da proteína também foi feita no **MGLTools 1.5.6**, com a adição de hidrogênios polares e remoção de moléculas de água e ligantes não desejados.

3.4 Testes de Ancoragem Molecular (Docking)

A simulação de ancoragem molecular foi realizada com o software AutoDock Vina 4.0 (Trott e Olson, 2010). Os parâmetros do *grid box* foram definidos com base nas coordenadas do sítio ativo da enzima, obtidas na literatura utilizando os parâmetros da grade do mapa nas dimensões x, y e z com valores de 80, 80 e 60 respectivamente, o espaçamento em (angstrom) no centro x foi 32.701, no centro y 17.191 e no centro z 30.809. A simulação executada se deu mantendo a proteína como estrutura rígida e os ligantes como flexíveis.

3.5 Visualização das Interações Moleculares

Após o processo de acoplamento, os resultados foram analisados com base na afinidade de ligação (valores de binding energy, em kcal/mol). Os complexos formados entre a proteína e os ligantes foram visualizados por meio do software PyMOL, para observação tridimensional das interações. Também foi utilizado o LigPlot+ para a geração de diagramas bidimensionais, evidenciando os tipos de ligação, como interações hidrofóbicas e ligações de hidrogênio.

3.6 Predição de Alvos Moleculares e Toxicológica

Os alvos moleculares dos fitoconstituintes foram preditos utilizando a plataforma SwissTargetPrediction, uma ferramenta baseada em similaridade estrutural 2D e 3D que estima os alvos proteicos mais prováveis para pequenas moléculas bioativas a partir de dados experimentais previamente conhecidos (Daina, Michielin e Zoete, 2019). Essa abordagem permitiu avaliar o potencial farmacológico dos compostos e identificar possíveis mecanismos de ação relacionados à atividade biológica observada. A toxicidade predita foi avaliada usando

a ferramenta ProTox-III, verificando a classe toxicológica e possíveis efeitos adversos.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

A utilização de abordagens *in silico* para avaliar a interação entre compostos bioativos de *A. colubrina* e a proteína LpxR representa uma estratégia promissora para a identificação de potenciais inibidores de bactérias patogênicas para aves. Essa enzima promove alterações estruturais no lipopolissacarídeo, o que influencia diretamente a interação da bactéria com o sistema imune do hospedeiro. Ao modificar o lipídio A, a LpxR pode reduzir o reconhecimento por receptores imunológicos, contribuindo para a evasão da resposta imune e favorecendo a persistência da infecção (Moscoso et al., 2025).

A análise de docking molecular permite verificar se os fitoconstituintes são capazes de interagir diretamente com os resíduos catalíticos N9, D10, T34 e H122, considerados essenciais para o funcionamento da proteína (Rutten et al., 2009). Assim, compostos que apresentem elevada afinidade de ligação e interação com esses resíduos podem atuar como candidatos a agentes antimicrobianos, interferindo na modificação do lipídio A e comprometendo processos relacionados à sobrevivência e virulência de *A. paragallinarum*. Dessa forma, a LpxR destaca-se como um alvo molecular relevante para a prospecção de novas substâncias de origem natural voltadas ao controle da coriza infecciosa aviária.

A análise dos fitoquímicos identificados na casca de *A. colubrina* demonstrou elevado potencial de interação molecular com a proteína-alvo LpxR, enzima associada à virulência e resistência bacteriana em bactérias Gram-negativas. A abordagem utilizada seguiu estratégias semelhantes às descritas em estudos recentes de docking molecular aplicados a proteínas da via Raetz, especialmente aqueles envolvendo proteínas da família Lpx, nas quais compostos fenólicos demonstraram capacidade de estabilização no sítio catalítico, a exemplo do trabalho de (Alanazi et al., 2025).

Os compostos avaliados apresentaram diferentes padrões de interação com resíduos aminoacídicos importantes da cavidade ativa da proteína, indicando diferentes graus de afinidade e estabilidade conformacional.

4.1 Interações Moleculares dos Compostos Avaliados

De acordo com Rutten *et al.* 2009, os resíduos Asn9 (N9), Asp10 (D10), Thr34 (T34) e His122 (H122) compõem uma região catalítica importante da enzima, associada ao mecanismo de deacilação do lipídio A. da proteína LpxR. Portanto, neste estudo, a análise dos complexos foi direcionada para verificar se os fitoquímicos avaliados interagiram direta ou

indiretamente com esses resíduos catalíticos ou com regiões próximas ao sítio ativo da proteína.

A análise dos complexos proteína-ligante revelou diferenças significativas tanto na afinidade de ligação quanto no padrão de interação com os resíduos catalíticos da proteína LpxR. Embora a energia de ligação seja um importante indicador da estabilidade do complexo formado, a localização das interações dentro da cavidade catalítica e a convergência conformacional das poses obtidas pelo docking, avaliada por meio dos valores de RMSD (Root Mean Square Deviation), constituem fatores determinantes para estimar o potencial inibitório dos compostos avaliados.

O ácido rosmarínico apresentou a maior afinidade de ligação entre todos os compostos analisados (-9,3 kcal/mol), indicando elevada estabilidade energética do complexo formado. Entretanto, não foram observadas interações diretas com os resíduos catalíticos clássicos Asn9, Asp10, Thr34 e His122. Além disso, o elevado valor de RMSD observado para a segunda melhor pose (16,530 Å) sugere a existência de orientações alternativas bastante distintas dentro da cavidade proteica. Esses resultados indicam que o composto se estabiliza preferencialmente em regiões adjacentes ao sítio ativo, podendo influenciar a conformação global da proteína sem necessariamente bloquear diretamente o mecanismo catalítico da LpxR.

A morina também apresentou elevada afinidade (-8,3 kcal/mol), porém suas interações ocorreram predominantemente em regiões periféricas da proteína. Apesar da ausência de contato direto com os resíduos catalíticos, o baixo RMSD da segunda pose (1,712 Å) demonstra boa convergência conformacional, sugerindo ocupação consistente da mesma região de ligação. Situação semelhante foi observada para a miricetina (-6,9 kcal/mol), isorhamnetina (-7,0 kcal/mol) e ácido p-cumárico (-6,8 kcal/mol), que apresentaram RMSD inferiores a 2 Å para suas poses alternativas, indicando estabilidade estrutural satisfatória mesmo na ausência de interação direta com o núcleo catalítico.

A quercetina apresentou afinidade relativamente elevada (-7,9 kcal/mol), porém exibiu RMSD elevado (16,632 Å), indicando a presença de múltiplas orientações possíveis no interior da proteína. Esse comportamento sugere menor especificidade de ligação, apesar da boa energia de interação observada. De maneira semelhante, a catequina apresentou a menor afinidade de ligação dentre os compostos avaliados (-6,4 kcal/mol), mas demonstrou interação direta com Asn9 e His122, dois resíduos importantes para a atividade catalítica da LpxR. Contudo, o elevado RMSD da segunda pose (10,217 Å) indica menor estabilidade conformacional quando comparada aos compostos mais promissores.

Entre todos os ligantes analisados, a naringina destacou-se por apresentar

simultaneamente elevada afinidade molecular (-8,1 kcal/mol), interação direta com todos os principais resíduos catalíticos da proteína (Asn9, Asp10, Thr34 e His122) e excelente convergência conformacional, evidenciada pelo baixo RMSD da segunda melhor pose (1,521 Å). Esse conjunto de características sugere forte ocupação da cavidade catalítica e elevada probabilidade de interferência direta na atividade enzimática da LpxR, tornando-a um dos compostos mais promissores identificados neste estudo.

Resultados igualmente relevantes foram observados para o ácido clorogênico (-7,2 kcal/mol), ácido gálico (-7,3 kcal/mol) e vitexina (-7,1 kcal/mol), que estabeleceram interações diretas com os resíduos Asn9, Asp10, Thr34 e His122, além de contatos com o íon Zn301. O ácido gálico apresentou um dos menores RMSD observados entre todos os compostos avaliados (0,040 Å), enquanto a vitexina apresentou RMSD de 1,859 Å, indicando elevada estabilidade conformacional. O ácido clorogênico apresentou RMSD moderado (3,701 Å), mas manteve interação direta com todos os resíduos catalíticos, reforçando seu potencial como inibidor da proteína.

A rutina (-7,7 kcal/mol) e a hesperidina (-7,6 kcal/mol) também demonstraram perfil promissor, interagindo com Asn9, Asp10, Thr34 e Zn301. Apesar da ausência de interação direta com His122, a participação dos demais resíduos catalíticos sugere forte associação com a região funcional da proteína. A rutina apresentou RMSD moderado (2,783 Å), enquanto a hesperidina exibiu valor mais elevado (5,699 Å), indicando maior flexibilidade conformacional e diferentes possibilidades de acomodação no interior da cavidade de ligação.

O ácido siríngico apresentou afinidade intermediária (-7,5 kcal/mol) e não interagiu diretamente com os resíduos catalíticos clássicos. Contudo, exibiu excelente estabilidade conformacional, com RMSD de apenas 0,123 Å para a segunda melhor pose, indicando forte convergência das soluções obtidas pelo algoritmo de docking. Esse comportamento sugere que o composto possui uma região de ligação preferencial bem definida, embora localizada fora do núcleo catalítico principal.

De modo geral, os resultados demonstram que afinidade molecular, ocupação do sítio catalítico e estabilidade conformacional nem sempre apresentam correlação direta. Enquanto compostos como ácido rosmarínico e quercetina exibiram elevada afinidade energética, seus altos valores de RMSD e a ausência de interação direta com os resíduos catalíticos sugerem atuação predominantemente periférica. Por outro lado, compostos como naringina, ácido gálico, vitexina, ácido clorogênico, rutina e hesperidina combinaram afinidades favoráveis com interações diretas na região catalítica e valores de RMSD compatíveis com elevada estabilidade estrutural. Considerando conjuntamente esses parâmetros, a naringina destacou-

se como o candidato mais promissor para a inibição da LpxR, seguida pelo ácido gálico, vitexina, ácido clorogênico, rutina e hesperidina, os quais representam alvos prioritários para futuras validações experimentais *in vitro* e *in vivo* conforme Quadro 2 a seguir.

Quadro 2 – Afinidade de ligação e interação com resíduos catalíticos da LpxR

Ligante	Afinidade kcal/mol	RMSD l.b.	RMSD u.b.	Resíduos catalíticos observados no complexo
Ácido rosmarínico	-9,3	16,530	19,431	Não interagiu diretamente com N9, D10, T34 ou H122
Morina	-8,3	1,712	6,420	Não interagiu diretamente
Naringina	-8,1	1,521	1,891	Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301
Quercetina	-7,9	16,632	19,124	Não interagiu diretamente; próxima de Tyr33
Rutina	-7,7	2,783	8,537	Asn9, Asp10, Thr34 e Zn301
Hesperidina	-7,6	5,699	11,404	Asn9, Asp10, Thr34 e Zn301
Ácido siríngico	-7,5	0,123	3,447	Não interagiu diretamente
Ácido gálico	-7,3	0,040	2,402	Interação com Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301
Ácido clorogênico	-7,2	3,701	9,186	Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301
Vitexina	-7,1	1,859	2,275	Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301
Isorhamnetina	-7,0	1,589	7,134	Asn9 próximo, sem ligação direta clara
Miricetina	-6,9	1,851	6,960	Não interagiu diretamente
Ácido p-cumárico	-6,8	1,647	2,277	Não interagiu diretamente
Catequina	-6,4	10,217	12,355	Asn9 e His122

Fonte: Dados da pesquisa (2026)

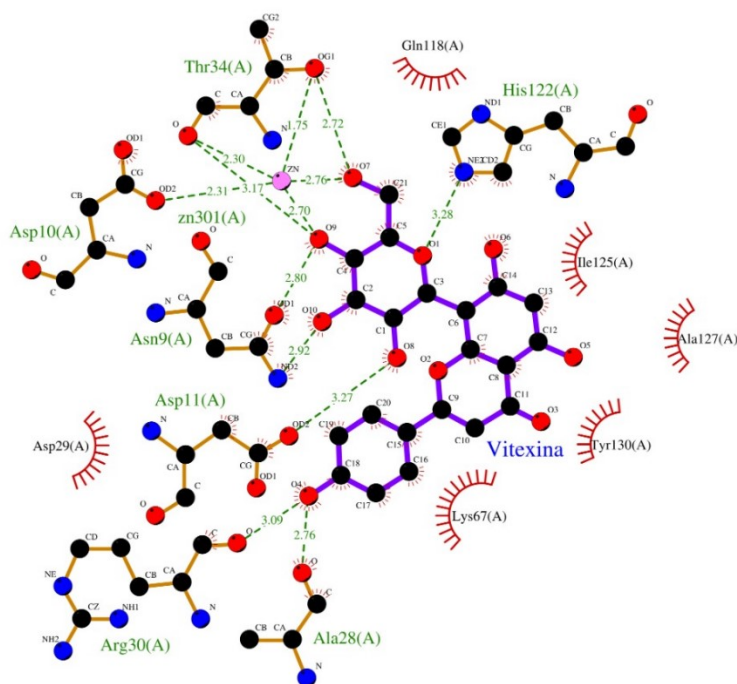
4.2 Interações com sítios ativos

A análise dos diagramas 2D demonstrou que os ligantes ácido clorogênico, naringina, vitexina e ácido gálico apresentaram o padrão mais relevante de interação com o sítio ativo, pois se posicionaram em contato com os resíduos catalíticos Asn9, Asp10, Thr34 e His122, além de interagirem com o centro metálico Zn301. Esse resultado é importante porque esses resíduos são descritos por Rutten et al. (2009) como fundamentais para a atividade catalítica da LpxR.

A vitexina destacou-se por interagir com Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301, indicando ocupação direta da região catalítica. Embora sua afinidade energética tenha sido

intermediária (-7,1 kcal/mol), a localização da interação sugere alto potencial funcional, pois o ligante se acomoda exatamente na região associada à atividade enzimática conforme observado na Figura 2.

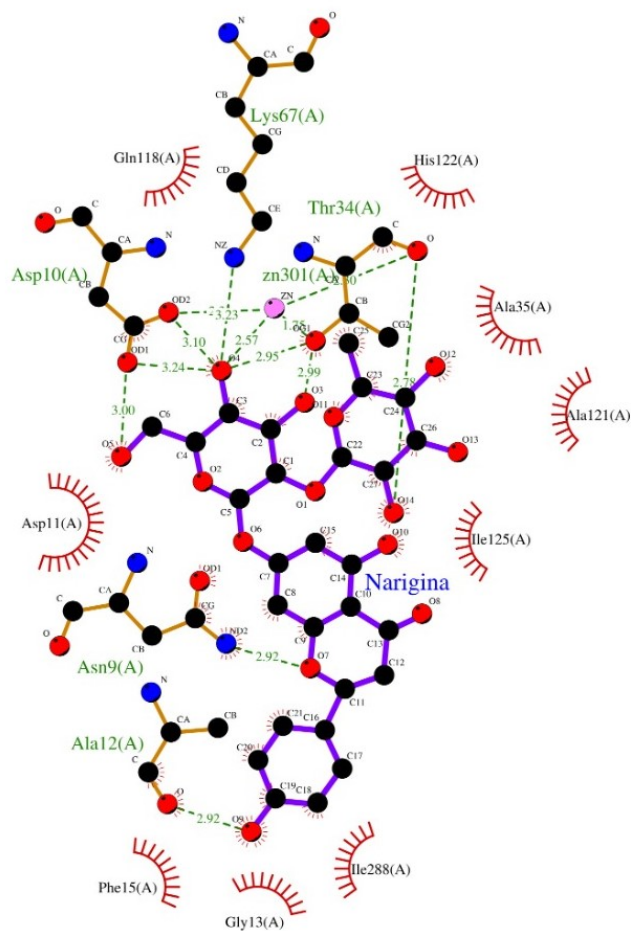
Figura 2 – Interações do complexo vitexina-proteína LpxR.



Fonte: Imagem gerada pelo Ligplot+.

A naringina também apresentou perfil promissor, com afinidade de -8,1 kcal/mol e interação direta com os principais resíduos catalíticos (Figura 3). Esse resultado combina boa estabilidade energética com contato direto no sítio ativo, sugerindo possível capacidade de interferir na função catalítica da LpxR.

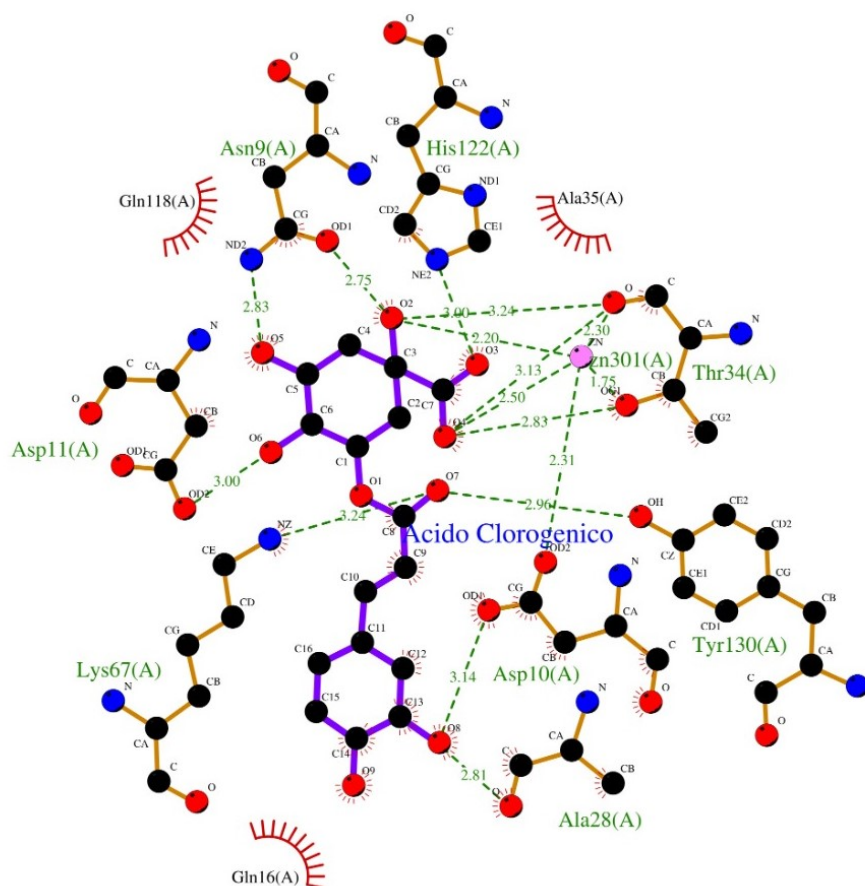
Figura 3 – Interações do complexo narigina-proteína LpxR.



Fonte: Imagem gerada pelo Ligplot+.

O ácido clorogênico apresentou interação ampla com Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301, demonstrando forte complementaridade estrutural com a região ativa da proteína (Figura 4). Sua afinidade de -7,2 kcal/mol indica estabilidade moderada, mas sua posição no sítio catalítico reforça seu potencial inibitório.

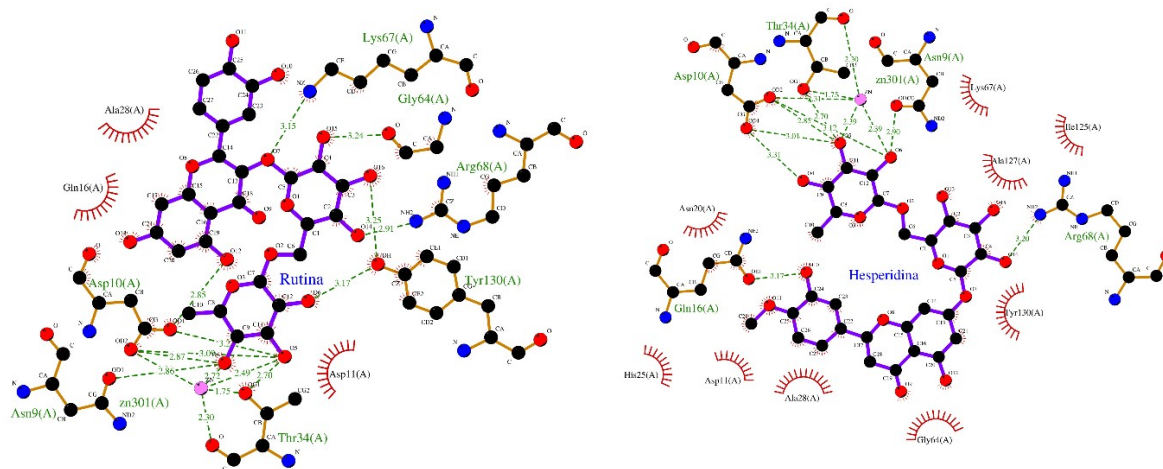
Figura 4 – Interações do complexo ácido clorogênico-proteína LpxR



Fonte: Imagem gerada pelo Ligplot+

A rutina e a hesperidina também interagiram com Asn9, Asp10, Thr34 e Zn301, mas sem evidência clara de contato direto com His122 (Figura 5). Ainda assim, essas interações são relevantes, pois envolvem resíduos essenciais ao centro metálico da cavidade catalítica.

Figura 5 – Interações dos complexos rutina e hesperidina-proteína LpxR.



Fonte: Imagem gerada pelo Ligplot+

Nem sempre o composto com maior afinidade energética foi aquele com maior interação catalítica. O ácido rosmarínico apresentou a melhor energia de ligação (-9,3 kcal/mol), porém não interagiu diretamente com os resíduos N9, D10, T34 e H122. Isso sugere que sua estabilidade pode estar relacionada a uma região adjacente ou periférica da proteína, e não necessariamente ao bloqueio direto do sítio catalítico.

Por outro lado, naringina, ácido clorogênico e vitexina apresentaram menor energia de ligação quando comparados ao ácido rosmarínico, mas demonstraram melhor posicionamento no sítio ativo. Isso indica que, para avaliar o potencial inibitório, não basta considerar apenas a afinidade em kcal/mol; é necessário observar também quais resíduos foram envolvidos na interação. A multiintecção dos compostos da planta como aminoácidos da proteína LpxR revela um potencial de aplicação biotecnológica de seus extratos no controle de infecções aviárias por *A. paragallinarum* tendo em vista que há possibilidade dessa proteína se tornar inativa mediante essas interações e cumprir seu papel biológico.

Assim, os ligantes mais promissores considerando simultaneamente afinidade e interação catalítica foram:

Naringina – boa afinidade e contato direto com N9, D10, T34, H122 e Zn301.

Vitexina – interação completa com os principais resíduos catalíticos.

Ácido clorogênico – interação direta com o núcleo catalítico.

Rutina – interação relevante com N9, D10, T34 e Zn301.

Hesperidina – interação relevante com N9, D10, T34 e Zn301.

Catequina – interação parcial com N9 e H122.

4.3 Predição de Alvos Moleculares (SwissTargetPrediction)

A análise realizada pelo SwissTargetPrediction demonstrou predominância de interações potenciais dos fitoquímicos avaliados com enzimas, quinases, liases e oxidoredutases. Esse perfil é particularmente relevante, uma vez que essas classes proteicas participam de processos biológicos fundamentais para a sobrevivência celular, metabolismo energético, sinalização molecular e mecanismos de virulência microbiana (Nelson; Cox, 2022).

As enzimas constituíram a principal classe de alvos preditos para a maioria dos compostos analisados. Essas proteínas são responsáveis por catalisar reações bioquímicas essenciais relacionadas à síntese de biomoléculas, metabolismo de carboidratos, lipídios e proteínas, além de processos associados à replicação celular. Em microrganismos patogênicos, diversas enzimas atuam diretamente na biossíntese da parede celular, produção de fatores de virulência e adaptação às condições impostas pelo hospedeiro (Brock et al., 2010). Dessa forma, a capacidade dos fitoquímicos de interagir com enzimas sugere um potencial mecanismo de ação capaz de comprometer processos metabólicos indispensáveis para a sobrevivência bacteriana.

As quinases também representaram uma importante categoria de alvos preditos. Essas proteínas catalisam a transferência de grupos fosfato entre moléculas e desempenham papel central na regulação de vias de sinalização intracelular. Em bactérias, sistemas regulatórios dependentes de fosforilação controlam a expressão gênica, a resposta ao estresse ambiental, a formação de biofilmes e diversos fatores relacionados à patogenicidade (Perego e Hoch, 2002; Capra e Laub, 2012). A interferência nessas vias pode resultar na redução da capacidade adaptativa do microrganismo, tornando-o mais suscetível às defesas do hospedeiro e à ação de agentes antimicrobianos.

As liases constituíram outra classe frequentemente identificada. Essas enzimas participam da quebra ou formação de ligações químicas sem a utilização de água ou processos oxidativos, desempenhando funções importantes em vias metabólicas relacionadas à produção de energia, biossíntese de aminoácidos e metabolismo intermediário (Nelson e Cox, 2022). A inibição dessas proteínas pode provocar desequilíbrios metabólicos significativos, comprometendo a manutenção celular e reduzindo a capacidade proliferativa dos microrganismos.

Outro grupo de destaque foi o das oxidoredutases, enzimas responsáveis pelas reações de oxidação e redução que sustentam processos fundamentais do metabolismo energético celular. Essas proteínas participam diretamente da respiração celular, da manutenção do

equilíbrio redox e dos mecanismos de defesa contra espécies reativas de oxigênio. Em bactérias patogênicas, a atividade das oxidoredutases está frequentemente associada à resistência ao estresse oxidativo imposto pelo sistema imune do hospedeiro (Imlay, 2013). Assim, compostos capazes de interferir nessas enzimas podem comprometer a capacidade bacteriana de neutralizar danos oxidativos, favorecendo a eliminação do patógeno.

Considerando que a proteína LpxR avaliada neste estudo também possui atividade enzimática relacionada à modificação estrutural do lipopolissacarídeo bacteriano (Rutten et al., 2009), os resultados do SwissTargetPrediction reforçam a hipótese de que os fitoquímicos presentes em *A. colubrina* apresentam afinidade preferencial por proteínas catalíticas envolvidas em processos essenciais à sobrevivência microbiana. Essa característica amplia o potencial biológico desses compostos e sugere que seus efeitos antimicrobianos podem resultar da atuação simultânea sobre múltiplos alvos moleculares, reduzindo a probabilidade de desenvolvimento de mecanismos de resistência e aumentando sua relevância como candidatos para futuras investigações farmacológicas (Daina, Michielin e Zoete, 2019).

Os resultados sugerem que os compostos avaliados possuem capacidade de modular diferentes vias metabólicas bacterianas, especialmente enzimas relacionadas ao metabolismo oxidativo e à manutenção estrutural da membrana externa bacteriana.

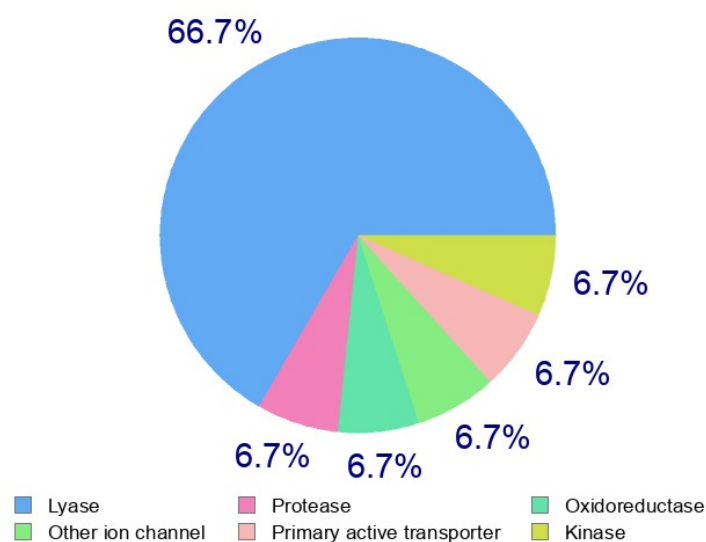
A análise dos gráficos obtidos pelo SwissTargetPrediction revelou que os fitoquímicos presentes em *A. colubrina* apresentam ampla diversidade de possíveis alvos moleculares, indicando potencial farmacológico multitarget e relevante atividade biológica. Observou-se predominância de interação com classes proteicas relacionadas ao metabolismo celular, processos oxidativos, transporte de membrana e regulação enzimática, sugerindo que esses compostos podem atuar em diferentes vias metabólicas bacterianas.

Os compostos catequina (Figura 6), ácido gálico (Figura 7) e ácido siríngico (Figura 8), apresentaram predominância expressiva da classe *lyase*, correspondendo a aproximadamente 66,7% e 80% dos alvos preditos, respectivamente. As liases constituem uma importante classe de enzimas envolvidas na clivagem ou formação de ligações químicas sem a participação de reações hidrolíticas ou oxidativas, desempenhando papel fundamental em vias metabólicas relacionadas à biossíntese de aminoácidos, produção de energia e metabolismo intermediário bacteriano (Nelson e Cox, 2022). Dessa forma, a elevada frequência dessa classe de alvos sugere que esses compostos possam interferir em processos metabólicos essenciais para a sobrevivência microbiana.

Essa hipótese é reforçada por estudos que demonstraram atividade antimicrobiana significativa para catequina frente a bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Segundo

Alkufeidy et al. (2024), as catequinas exercem atividade bactericida por meio da desestabilização da membrana celular, alterações na permeabilidade, interferência em vias metabólicas e inibição de enzimas essenciais ao metabolismo bacteriano. De maneira semelhante, Mita et al. (2025) relataram que catequinas apresentam atividade contra diversos microrganismos patogênicos, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* e *Pseudomonas aeruginosa*, evidenciando seu potencial como agente antimicrobiano de amplo espectro.

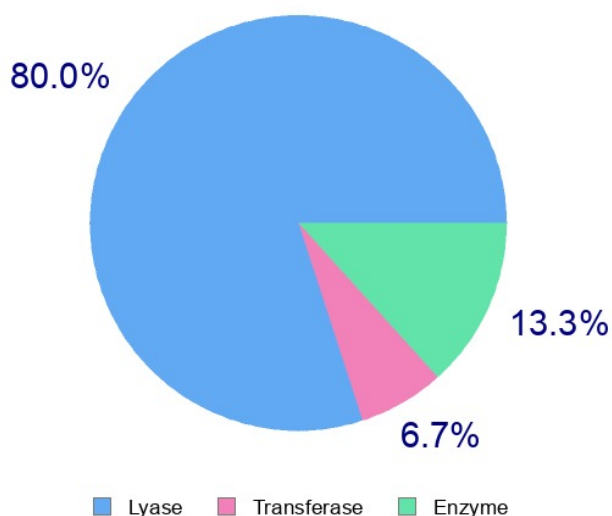
Figura 6 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para catequina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026).

O ácido gálico também possui reconhecida atividade antibacteriana. Alavi et al. (2023) demonstraram que esse composto é capaz de comprometer a integridade da membrana bacteriana, interferir na atividade de enzimas metabólicas e reduzir a proliferação celular de diferentes espécies bacterianas. Esses resultados corroboram a predição obtida neste estudo, sugerindo que a interação preferencial com enzimas da classe *lyase* pode contribuir para os mecanismos antimicrobianos observados experimentalmente.

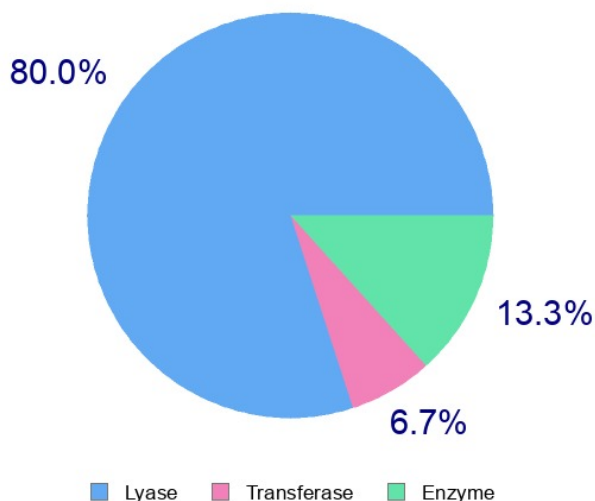
Figura 7 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para ácido gálico.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026).

Embora existam menos estudos específicos sobre o ácido siríngico, pesquisas envolvendo ácidos fenólicos estruturalmente relacionados indicam que esses compostos atuam sobre múltiplos alvos intracelulares, incluindo enzimas metabólicas associadas à manutenção da homeostase celular bacteriana (Lobiuc et al., 2023). Dessa forma, a predominância de liases observada na predição de alvos sugere que a atividade antimicrobiana do ácido siríngico possa estar relacionada à interferência em rotas metabólicas críticas para a sobrevivência bacteriana, contribuindo para a redução da viabilidade celular e para o comprometimento da adaptação do microrganismo ao ambiente do hospedeiro.

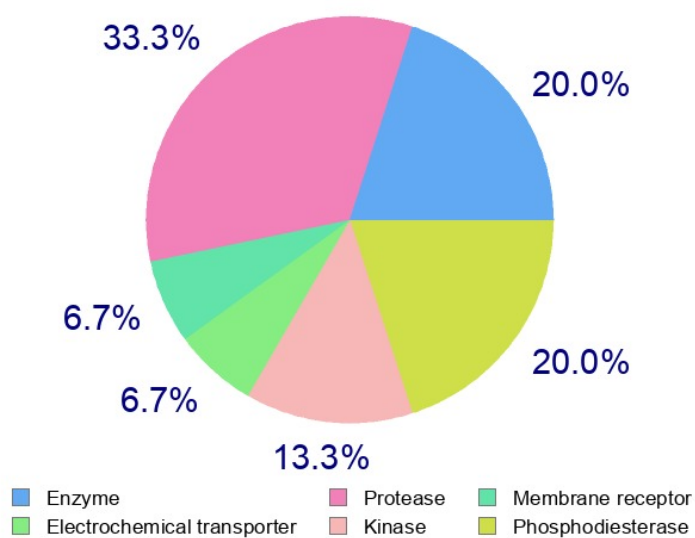
Figura 8 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para ácido siríngico.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026).

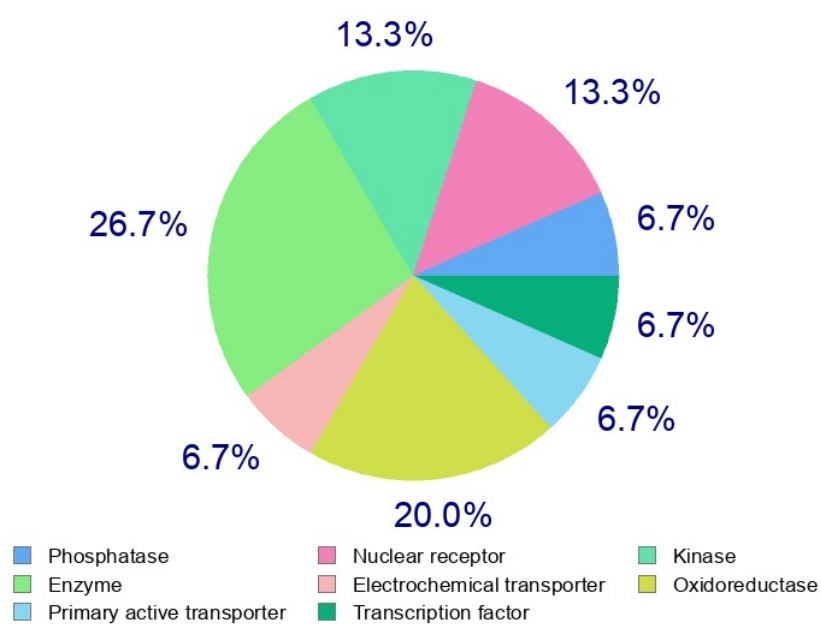
O ácido clorogênico (Figura 9) apresentou distribuição mais heterogênea entre enzimas, proteases, quinases e transportadores eletroquímicos, indicando potencial de interação com múltiplos sistemas biológicos. Resultado semelhante foi observado para morina (Figura 10), miricetina (Figura 15), quercetina (Figura 14), rutina (Figura 16) e vitexina (Figura 11), que exibiram diversidade de alvos envolvendo enzimas, quinases, oxidoredutases, receptores de membrana e proteínas transportadoras. Esse perfil sugere um possível mecanismo de ação multitarget, no qual um mesmo composto é capaz de atuar simultaneamente sobre diferentes proteínas e vias metabólicas celulares. Segundo Lobiuc et al. (2023), compostos fenólicos frequentemente apresentam atividade biológica decorrente da modulação de múltiplos alvos moleculares, incluindo enzimas metabólicas, proteínas regulatórias e componentes da membrana celular. Essa característica pode aumentar a eficácia biológica dos compostos e dificultar o surgimento de resistência microbiana, uma vez que o microrganismo precisaria desenvolver adaptações simultâneas em diferentes vias metabólicas para contornar seus efeitos.

Figura 9 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para ácido clorogênico.



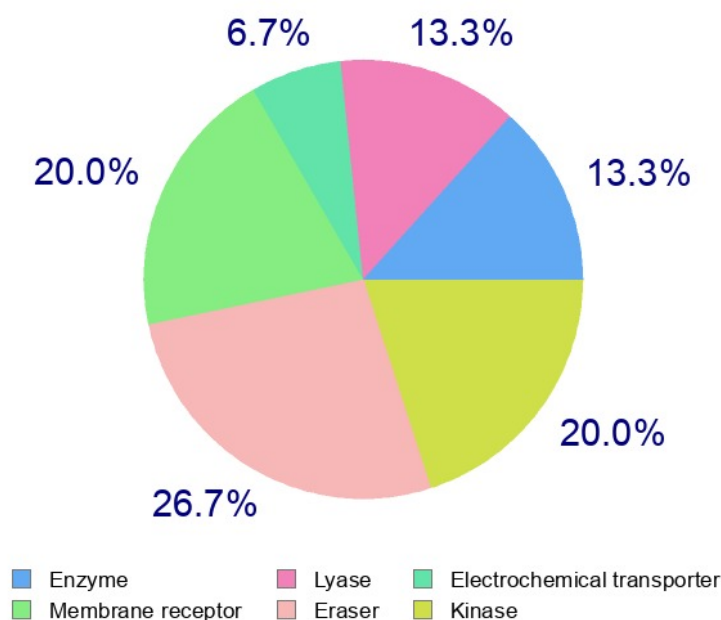
Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

Figura 10 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para morina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

Figura 11 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para vitexina.

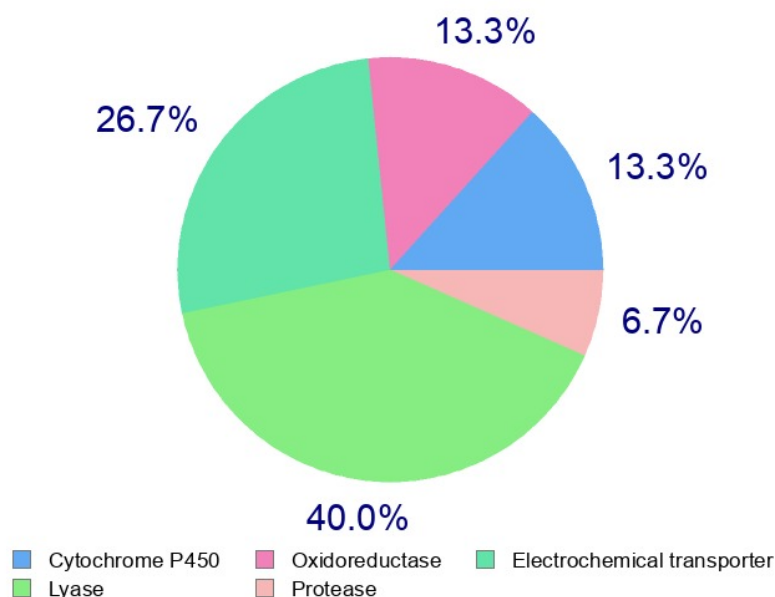


Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

A hesperidina (Figura 12) demonstrou predominância de interação com liases e proteínas relacionadas ao transporte eletroquímico, enquanto a naringina (Figura 13) apresentou afinidade significativa com proteases e oxidoredutases, proteínas diretamente relacionadas à manutenção estrutural e ao metabolismo oxidativo bacteriano. Esses resultados sugerem que ambos os compostos podem interferir em processos celulares essenciais para a sobrevivência e adaptação dos microrganismos.

Estudos têm demonstrado que a hesperidina apresenta atividade antimicrobiana contra diferentes bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, atuando por mecanismos que incluem alterações da permeabilidade da membrana celular, interferência em processos metabólicos e comprometimento do transporte de íons e moléculas através da membrana bacteriana (Vijayakumar, Muhilvannan e Arun Vignesh, 2022). Dessa forma, a predominância de alvos relacionados a liases e sistemas de transporte eletroquímico observada neste estudo pode estar associada à capacidade da hesperidina de afetar rotas metabólicas fundamentais e mecanismos de homeostase celular.

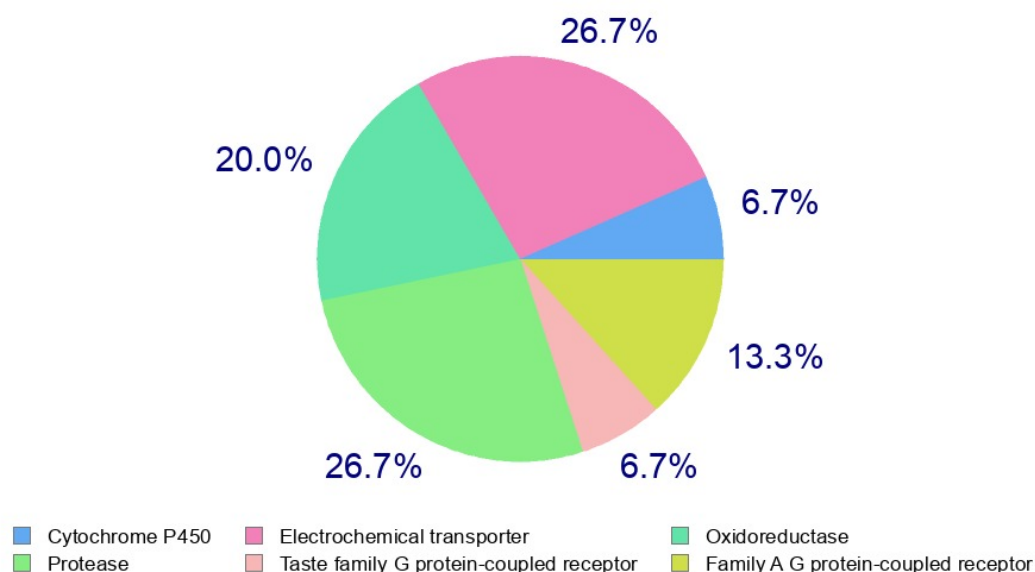
Figura 12 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para hesperidina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

A naringina, por sua vez, tem sido amplamente descrita como um flavonoide com atividade antibacteriana e antioxidante, capaz de interferir em enzimas relacionadas ao metabolismo oxidativo e aos mecanismos de defesa celular contra espécies reativas de oxigênio. Estudos demonstram que esse composto pode modular a atividade de oxidoredutases e reduzir a capacidade adaptativa de bactérias submetidas a estresse oxidativo, além de apresentar potencial inibitório sobre enzimas envolvidas na manutenção da integridade celular e na virulência bacteriana (Cushnie e Lamb, 2011; Xie et al., 2015). Assim, a predominância de proteases e oxidoredutases como alvos preditos para a naringina reforça a hipótese de que sua atividade antimicrobiana esteja relacionada à interferência simultânea em processos metabólicos e estruturais essenciais à sobrevivência microbiana.

Figura 13 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para narigina.



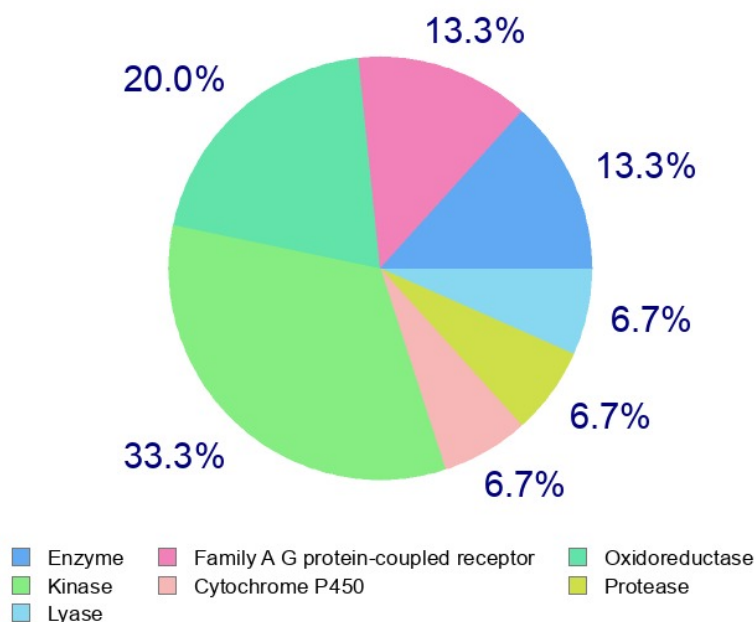
Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

Esses resultados corroboram a literatura que descreve flavonoides cítricos como moléculas bioativas capazes de atuar sobre múltiplos alvos celulares, contribuindo para a redução da viabilidade bacteriana e dificultando o estabelecimento de mecanismos de resistência antimicrobiana (Cushnie e Lamb, 2011).

Entre os flavonoides analisados, a quercetina, miricetina e rutina destacaram-se pela elevada variedade de classes proteicas preditas, incluindo quinases, oxidoredutases, enzimas e receptores acoplados à proteína G. Esses resultados sugerem elevada versatilidade farmacológica e potencial capacidade de interferir simultaneamente em múltiplas funções celulares bacterianas.

A quercetina é um dos flavonoides mais estudados quanto à sua atividade antimicrobiana. Diversos trabalhos demonstram que esse composto é capaz de atuar sobre múltiplos alvos celulares, incluindo enzimas envolvidas na replicação do DNA, proteínas relacionadas ao metabolismo energético, sistemas de sinalização mediados por quinases e mecanismos associados à formação de biofilmes bacterianos. Além disso, sua capacidade de interferir no equilíbrio oxidativo celular contribui para a redução da viabilidade microbiana e da expressão de fatores de virulência (Cushnie e Lamb, 2011; Xie et al., 2015).

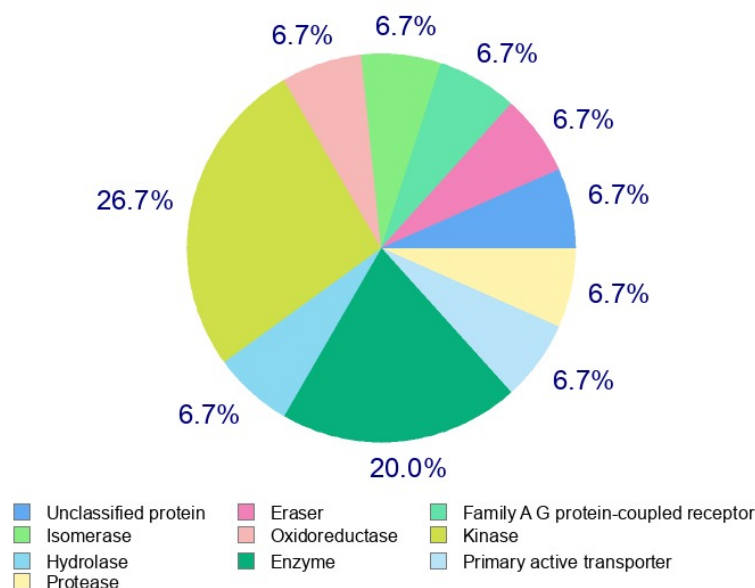
Fihura 14 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para quercetina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

De forma semelhante, a miricetina apresenta atividade antibacteriana associada à modulação de enzimas metabólicas, oxidoreductases e proteínas envolvidas na manutenção da integridade celular. Estudos demonstram que esse flavonoide pode interferir em sistemas de sinalização intracelular e em enzimas relacionadas à adaptação bacteriana ao estresse oxidativo, comprometendo mecanismos essenciais para a sobrevivência microbiana (Semwal et al., 2016). A presença expressiva de oxidoreductases e enzimas entre os alvos preditos neste estudo corrobora os mecanismos de ação descritos para esse composto na literatura.

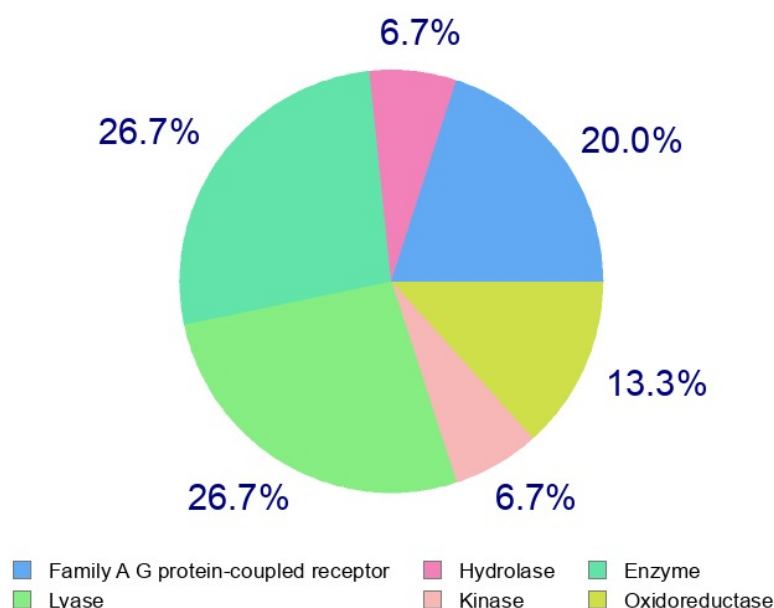
Figura 15- Gráfico dos alvos proteicos preditos para miricetina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026).

A rutina também tem sido amplamente investigada por suas propriedades antimicrobianas e antioxidantes. Evidências experimentais demonstram que esse flavonoide atua sobre diferentes processos celulares, incluindo enzimas metabólicas, proteínas regulatórias e mecanismos relacionados à manutenção da integridade da membrana celular. Além disso, a rutina apresenta atividade inibitória sobre sistemas associados à formação de biofilmes e à expressão de fatores de virulência bacteriana, características frequentemente relacionadas à sua capacidade de modular múltiplos alvos moleculares simultaneamente (Wang et al., 2021).

Figura 16 – Gráfico dos alvos proteicos preditos para rutina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

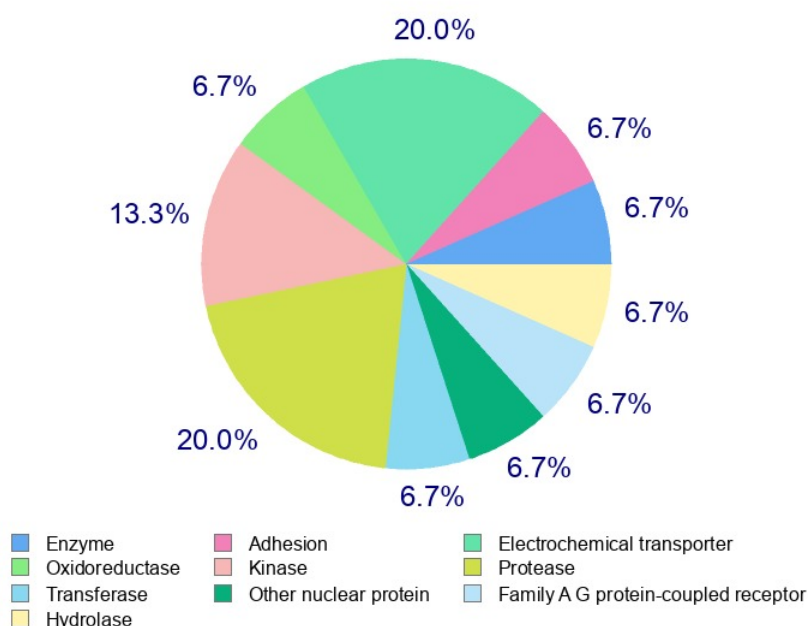
A diversidade de classes proteicas observada para esses três compostos reforça a hipótese de um mecanismo de ação multitarget. Segundo Wright (2017), moléculas naturais capazes de atuar sobre múltiplos sistemas celulares apresentam menor probabilidade de induzir resistência microbiana quando comparadas a fármacos direcionados a um único alvo molecular. Dessa forma, os resultados obtidos pelo SwissTargetPrediction sugerem que quercetina, miricetina e rutina possuem elevado potencial farmacológico, atuando simultaneamente sobre diferentes processos metabólicos e regulatórios essenciais para a sobrevivência bacteriana.

O ácido p-cumárico (Figura 17) e o ácido rosmarínico (Figura 18) apresentaram distribuição relativamente equilibrada entre enzimas, proteases, quinases e transportadores, indicando possível atuação sobre diferentes processos bioquímicos associados à virulência e adaptação bacteriana. Esse perfil sugere um mecanismo de ação multifatorial, capaz de interferir simultaneamente em diferentes vias metabólicas e regulatórias essenciais à sobrevivência microbiana.

O ácido p-cumárico tem sido amplamente descrito como um composto fenólico com atividade antibacteriana contra diversas bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Estudos

demonstram que esse composto é capaz de alterar a integridade da membrana celular, comprometer sistemas de transporte de nutrientes e interferir em processos metabólicos relacionados à produção de energia e à manutenção da homeostase celular. Além disso, observou-se redução da formação de biofilmes e da expressão de fatores associados à virulência bacteriana, sugerindo atuação sobre múltiplos alvos celulares (Lou et al., 2012).

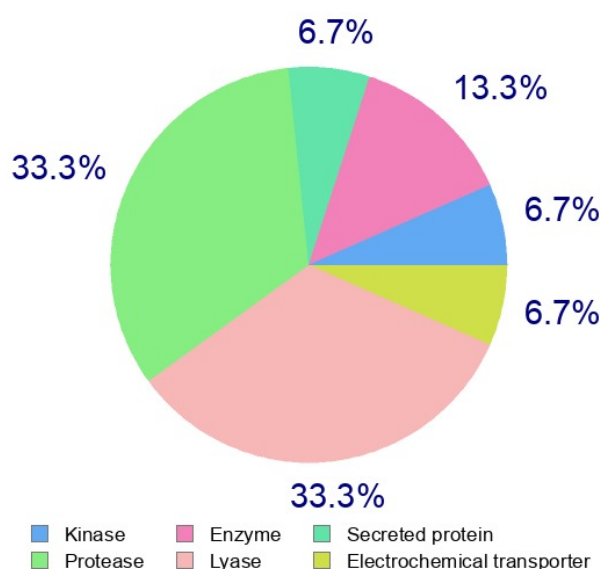
Figura 17- Gráfico dos alvos proteicos preditos para ácido p-cumárico.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

O ácido rosmarínico também apresenta reconhecida atividade antimicrobiana e antioxidante. Diversos estudos demonstram que esse composto pode interferir em enzimas relacionadas ao metabolismo energético, modular sistemas oxidativos e reduzir a capacidade de formação de biofilmes bacterianos. Adicionalmente, sua ação sobre proteínas envolvidas em mecanismos de sinalização celular e resposta ao estresse sugere potencial capacidade de interferir em processos adaptativos importantes para a sobrevivência bacteriana em ambientes hostis (Kernou et al., 2023).

Figura 18 - Gráfico dos alvos proteicos preditos para ácido rosmarínico.



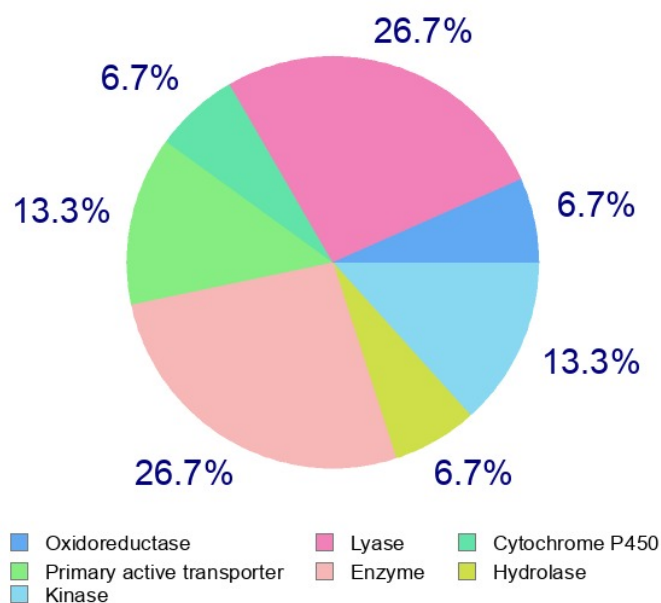
Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026).

A análise dos alvos moleculares preditos para a isorhamnetina (Figura 19), revelou predominância das classes enzimas e lyases, ambas representando 26,7% dos alvos identificados. Também foram observadas interações potenciais com transportadores ativos primários e quinases (13,3% cada), enquanto oxidoredutases, hidrolases e proteínas da família citocromo P450 corresponderam individualmente a 6,7% dos alvos previstos. Esse perfil indica que a isorhamnetina possui potencial para interagir com diferentes sistemas biológicos envolvidos em processos metabólicos, transporte celular e regulação enzimática (Daina, Michielin e Zoete, 2019).

A predominância de enzimas e liases sugere que a isorhamnetina pode atuar sobre vias metabólicas essenciais, interferindo na síntese, modificação ou degradação de biomoléculas importantes para a manutenção celular. Além disso, estudos demonstram que a isorhamnetina apresenta atividade antimicrobiana, antioxidante e moduladora de enzimas relacionadas ao metabolismo celular e ao estresse oxidativo (Seelinger et al., 2008). A presença de quinases e transportadores ativos primários entre os alvos preditos indica possível participação em mecanismos de sinalização celular, homeostase e transporte de substâncias através das membranas biológicas. Em conjunto, esses resultados sugerem que a isorhamnetina apresenta um perfil farmacológico multitarget, característica frequentemente associada a compostos

naturais capazes de atuar simultaneamente sobre diferentes processos biológicos, aumentando seu potencial terapêutico e reduzindo a probabilidade de desenvolvimento de resistência microbiana (Wright, 2017; Lobiuc et al., 2023).

Figura 19 - Gráfico dos alvos proteicos preditos para isorhamnetina.



Fonte: Gráfico gerado pelo SwissTargetPrediction (2026)

A distribuição equilibrada de alvos observada para ambos os compostos corrobora os mecanismos descritos na literatura, indicando que suas atividades antimicrobianas provavelmente resultam da modulação simultânea de múltiplas proteínas e vias metabólicas. Essa característica é frequentemente associada à redução da probabilidade de desenvolvimento de resistência microbiana, uma vez que dificulta a adaptação do microrganismo a um único mecanismo de ação (Wright, 2017).

De modo geral, os resultados do SwissTargetPrediction indicam que os compostos bioativos da casca de *A. colubrina* possuem potencial para interagir com múltiplos alvos moleculares relevantes, reforçando os resultados obtidos nas análises de docking molecular. A predominância de interações com enzimas, oxidoreductases, quinases e proteases sugere que esses fitoquímicos podem comprometer processos essenciais da bactéria *A. paragallinarum*, contribuindo para atividade antimicrobiana promissora.

4.4 Predição Toxicológica

A análise toxicológica pelo ProTox-III indicou perfil relativamente seguro para a maioria dos compostos avaliados. Os resultados da vitexina demonstraram ausência de hepatotoxicidade, neurotoxicidade, cardiotoxicidade e carcinogenicidade preditas. Entretanto, foram observadas possíveis atividades relacionadas à nefrotoxicidade e toxicidade respiratória moderada, indicando a necessidade de uma avaliação quanto à dose eficiente e suas relações com esses efeitos.

O Quadro 3 apresenta os resultados das predições toxicológicas dos compostos naturais selecionados, avaliando diferentes parâmetros de segurança, incluindo neurotoxicidade, toxicidade respiratória, cardiotoxicidade, carcinogenicidade, hepatotoxicidade e citotoxicidade. De maneira geral, os resultados indicam um perfil toxicológico favorável para a maioria dos compostos analisados, uma vez que todos os 14 compostos apresentaram classificação inativa para neurotoxicidade, hepatotoxicidade e citotoxicidade. Esses achados sugerem baixa probabilidade de ocorrência de efeitos tóxicos relacionados a danos neurológicos, hepáticos ou celulares, representando características desejáveis para candidatos a agentes farmacológicos.

Entre os parâmetros avaliados, a toxicidade respiratória foi o efeito adverso mais frequentemente predito, sendo observada em 10 dos 14 compostos estudados. Em contraste, a cardiotoxicidade apresentou baixa ocorrência, sendo predita apenas para isorhamnetina e naringina. Quanto à carcinogenicidade, resultados positivos foram observados para ácido gálico, miricetina, ácido p-cumárico e quercetina, enquanto os demais compostos apresentaram classificação inativa para esse parâmetro.

Destaca-se ainda que o Ácido rosmarínico e o Ácido siríngico exibiram perfil totalmente inativo para todos os parâmetros toxicológicos avaliados, evidenciando um comportamento particularmente promissor sob a perspectiva de segurança preditiva. Além disso, a ausência de predições de hepatotoxicidade e citotoxicidade para todos os compostos reforça o potencial de segurança dessas moléculas em relação a esses desfechos toxicológicos.

De modo geral, embora alguns compostos tenham apresentado atividade em parâmetros específicos, principalmente relacionados à toxicidade respiratória e carcinogenicidade, a predominância de resultados inativos nos demais parâmetros sugere um perfil toxicológico relativamente controlado.

Quadro 3 – Predição toxicológica

Composto	Neurotoxicidade	Toxidade respiratória	Cardiotoxicidade	Carcinogenicidade	Hepatotoxicidade	Citotoxicidade
Catequina	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Ác. Clorogênico	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Ácido Gálico	Inativa	Ativa	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa
Hesperidina	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Isorhamnetina	Inativa	Ativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa
Morina	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Miricetina	Inativa	Ativa	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa
Naringina	Inativa	Ativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa
Ác. p-cumárico	Inativa	Inativa	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa
Quercetina	Inativa	Ativa	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa
Ác. rosmarínico	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Rutina	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Ácido siríngico	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa
Vitexina	Inativa	Ativa	Inativa	Inativa	Inativa	Inativa

Fonte: Dados obtidos no ProTox-3 (2026)

Apesar da predição de alguns efeitos adversos em parâmetros específicos, a predominância de resultados inativos nos principais parâmetros de toxicidade sistêmica sugere um potencial farmacológico promissor para aplicações futuras. No entanto, esses achados são preditivos e reforçam a necessidade de validação experimental complementar para confirmação da segurança desses compostos em modelos *in vitro* e *in vivo*.

Os resultados obtidos por docking molecular demonstraram que os fitoquímicos avaliados apresentaram diferentes níveis de afinidade pela proteína LpxR, com energias de ligação variando entre -6,4 e -9,3 kcal/mol. Entre os compostos analisados, o ácido rosmarínico apresentou a maior afinidade energética, seguido por morina, naringina, quercetina e rutina. Entretanto, a análise dos diagramas de interação proteína-ligante revelou que a maior afinidade energética não necessariamente correspondeu à melhor ocupação do sítio catalítico.

A avaliação estrutural dos complexos, considerando os resíduos catalíticos descritos para a LpxR, demonstrou que os compostos: ácido clorogênico, naringina, vitexina e ácido gálico apresentaram interação direta com a região catalítica formada por Asn9, Asp10, Thr34 e His122, além de interações com o centro metálico Zn301. Esses resíduos são considerados fundamentais para a atividade enzimática da LpxR, de modo que a interação dos ligantes com essa região pode indicar potencial interferência na função catalítica da proteína.

A naringina destacou-se por combinar boa afinidade molecular (-8,1 kcal/mol) com interação direta com os principais resíduos do sítio ativo, sugerindo elevado potencial de inibição funcional. A vitexina, embora tenha apresentado afinidade intermediária (-7,1

kcal/mol), demonstrou forte complementaridade estrutural com o sítio catalítico, interagindo com Asn9, Asp10, Thr34, His122 e Zn301. De forma semelhante, o ácido clorogênico apresentou interação direta com os resíduos essenciais da cavidade ativa, indicando possível capacidade de bloqueio do mecanismo catalítico da LpxR.

A rutina e a hesperidina também apresentaram interações relevantes com Asn9, Asp10, Thr34 e Zn301, sugerindo participação importante na estabilização do complexo no sítio ativo. Já a catequina apresentou interação parcial, envolvendo Asn9 e His122, o que indica possível contato com a região catalítica, embora menos abrangente que os demais compostos.

Por outro lado, ácido rosmarínico, morina, quercetina, miricetina, isorhamnetina, ácido p-cumárico e ácido siríngico apresentaram interações predominantemente periféricas ou adjacentes ao sítio ativo, sem contato direto evidente com os quatro resíduos catalíticos clássicos. Ainda assim, esses compostos podem contribuir para alterações conformacionais ou estabilização de regiões próximas à cavidade ativa, especialmente aqueles com maior afinidade energética, como o ácido rosmarínico e a morina.

De modo geral, os resultados indicam que os compostos avaliados apresentam potencial promissor de interação com a LpxR, especialmente aqueles que se ligaram diretamente aos resíduos catalíticos. A presença de múltiplas ligações de hidrogênio, associada à interação com resíduos essenciais e com o centro metálico da enzima, sugere que naringina, vitexina, ácido clorogênico, rutina e hesperidina podem atuar como candidatos mais relevantes para estudos posteriores de inibição da LpxR. Esses achados reforçam o potencial dos fitoquímicos de *A. colubrina* como possíveis agentes antimicrobianos naturais frente a *A. paragallinarum*, sendo necessários estudos complementares *in vitro* e *in vivo* para validação da atividade biológica observada nas simulações *in silico*.

5 CONCLUSÃO

O presente estudo permitiu avaliar, por meio de abordagens *in silico*, o potencial antimicrobiano dos principais fitoquímicos presentes na casca de *A. colubrina* frente à proteína LpxR, selecionada como alvo molecular associado à virulência de bactérias Gram-negativas e utilizada como modelo para *A. paragallinarum*, agente etiológico da coriza infecciosa aviária.

A análise de docking molecular demonstrou que todos os compostos avaliados apresentaram capacidade de interação com a proteína-alvo, exibindo valores favoráveis de afinidade de ligação. Dentre os fitoquímicos analisados, destacaram-se principalmente o ácido rosmarínico, morina, naringina, quercetina, rutina, hesperidina, vitexina e ácido clorogênico, os quais apresentaram elevada estabilidade nos complexos proteína-ligante e interações relevantes com resíduos localizados na região catalítica da enzima.

A avaliação estrutural dos complexos revelou que alguns compostos foram capazes de interagir diretamente com resíduos conservados do sítio ativo da LpxR, especialmente Asn9, Asp10, Thr34 e His122, considerados essenciais para a atividade catalítica da proteína. Essas interações sugerem potencial capacidade de interferência no mecanismo de deacilação do lipídio A, processo importante para a modificação do lipopolissacarídeo e para a adaptação bacteriana ao ambiente do hospedeiro.

Os resultados obtidos por meio do SwissTargetPrediction indicaram que os compostos estudados apresentam potencial de interação com múltiplas classes de proteínas biológicas, especialmente enzimas, quinases, oxidoredutases e liases, evidenciando um perfil farmacológico diversificado. Além disso, as análises toxicológicas realizadas pelo ProTox-III demonstraram, de maneira geral, um perfil de segurança compatível com futuras investigações farmacológicas, embora alguns compostos apresentem potenciais efeitos adversos que devem ser avaliados experimentalmente.

A associação dos resultados de docking molecular, predição de alvos biológicos e análise toxicológica permitiu identificar a naringina, a vitexina, o ácido clorogênico, a rutina e a hesperidina como os compostos mais promissores para estudos posteriores, uma vez que combinaram afinidade molecular satisfatória com interações diretas junto aos principais resíduos catalíticos da proteína.

Dessa forma, os resultados obtidos corroboram o potencial biotecnológico de *A. colubrina* como fonte de compostos bioativos com possível atividade antimicrobiana contra patógenos aviários. Embora os dados apresentados sejam provenientes de simulações

computacionais, eles fornecem uma base científica consistente para o desenvolvimento de estudos experimentais *in vitro* e *in vivo* que permitam validar a atividade antimicrobiana desses fitoquímicos e sua aplicação futura no controle da coriza infecciosa.

Por fim, este trabalho contribui para a ampliação do conhecimento sobre os metabólitos secundários de *A. colubrina*, reforçando a importância da prospecção de produtos naturais como alternativa complementar ao uso de antibióticos convencionais e como estratégia potencial para o enfrentamento da crescente resistência antimicrobiana na produção avícola.

REFERÊNCIAS

- ALANAZI, A.; YOUNAS, S.; KHAN, M. U.; SALEEM, H.; ALRUWAILI, M.; ABDALLA, A. E.; MAZHARI, B. B. Z.; ABOSALIF, K.; EJAZ, H. A combined *in silico* and MD simulation approach to discover novel LpxC inhibitors targeting multiple drug resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Scientific Reports*, London, v. 15, n. 1, p. 16900, 2025. DOI: 10.1038/s41598-025-99215-1. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/s41598-025-99215-1>> Acesso em: 04 jun. 2026.
- ALAVI, M.; HAMBLIN, M. R.; AGHAIE, E.; MOUSAVI, S. A. R.; HAJIMOLAALI, M. Atividade antibacteriana e antioxidante da catequina, do ácido gálico e do galato de epigallocatequina-3: foco em nanoformulações. **Cellular, Molecular and Biomedical Reports**, v. 3, n. 2, p. 62-72, 2023. Disponível em: <https://www.cmbr-journal.com/article_164358.html> Acesso em: 04 jun. 2026.
- ALKUFEIDY, R. M.; ALTUWIJRI, L. A.; ALDOSARI, N. S.; ALSAKABI, N.; DAWOUDT. M. Antimicrobial and synergistic properties of green tea catechins against microbial pathogens. **Journal of King Saud University-Science**, v. 36, n. 8, p. 103277, 2024. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1018364724001897>> Acesso em: 04 jun. 2026.
- ALMEIDA, L. A. M.; OLIVEIRA, T. A. S. Utilização de fitoterápicos como alternativa para o tratamento de infecções bacterianas. 2017. Disponível em: <<https://unimam.com.br/wp-content/uploads/2020/05/UTILIZACAO-DE-FITOTERAPICOS-COMO-ALTERNATIVA-PARA-O-TRATAMENTO-DE-INFECCOES-BACTERIANAS-.pdf>> Acesso em: 20 fev. 2025.
- ALMEIDA, S. S. M. S. **Metabólitos secundários Uma análise qualitativa de espécies vegetais**. Macapá: Editora da Universidade Federal do Amapá, 2024. Disponível em: <<https://www2.unifap.br/editora/files/2024/06/Metabolitos-secundarios.pdf>> Acesso em: 01 jun. 2025.
- ARAUJO, L. F.; ROSA, J. F. L. F. Modelagem molecular e estudo toxicológico in silico humano e ambiental para os antibióticos trimetoprima e sulfadoxina. **Lumen et Virtus**, v. 15, n. 43, p. 9430-9445, 2024. Disponível em: <<https://periodicos.newsciencepubl.com/LEV/article/view/2614>> Acesso em: 02 jun. 2025.
- BARBOSA, F. J. V.; DO NASCIMENTO, M. P. S. B.; DINIZ, F. M.; DO NASCIMENTO H. T. S.; ARAÚJO NETO, R. B. Sistema alternativo de criação de galinhas caipiras. 2007. Disponível em: <<https://core.ac.uk/download/pdf/15446654.pdf>> Acesso em: 22 mar. 2025.
- BARREIRO, E. J.; RODRIGUES, C. R.; ALBUQUERQUE, M. G.; SANT'ANNA, C. M. R.; ALENCASTRO, R. B. Modelagem molecular: uma ferramenta para o planejamento racional de fármacos em química medicinal. **Química nova**, v. 20, p. 300-310, 1997. Disponível em: <<https://www.scielo.br/j/qn/a/pWzK48Xxh965cnQkSFmnd3j/>> Acesso em: 01 jun. 2025.
- BERNARDO, G. L. Cenário da avicultura no Brasil e as principais afecções-Revisão de literatura. 2022. Disponível em: <<https://repositorio.ufpb.br/jspui/handle/123456789/25620>> Acesso em: 10 mar. 2025.

BLACKALL, P. J.; CHRISTENSEN, H.; BECKENHAM, T.; BLACKALL, L. L.; BISGAARD, M. Reclassification of *Pasteurella gallinarum*, [*Haemophilus*] *paragallinarum*, *Pasteurella avium* and *Pasteurella volantium* as *Avibacterium gallinarum* gen. nov., comb. nov., *Avibacterium paragallinarum* comb. nov., *Avibacterium avium* comb. nov. and *Avibacterium volantium* comb. nov. **International Journal of Systematic and Evolutionary Microbiology**, v. 55, n. 1, p. 353-362, 2005. Disponível em: < <https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/ijsem/10.1099/ijls.0.63357-0> Acesso em: 01 mai. 2025.

BLACKALL, P. J.; SORIANO-VARGAS, E. Infectious coryza and related bacterial infections. **Diseases of poultry**, p. 890-906, 2020. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/9781119371199.ch20> > Acesso em: 30 abr. 2025.

BROCK, T.; MADIGAN, M.; MARTRINHO, J.; PARQUER, J. *Microbiologia de Brock*. 15. ed. Porto Alegre: Artmed, 2021.

CANDIDO, M. J. S. Principais enfermidades bacterianas e virais observadas em codornas: atualidades e perspectivas. TÓPICOS ESPECIAIS EM CIÊNCIA ANIMAL X, p. 103, 2021. Disponível em: < https://cienciasveterinarias.ufes.br/sites/cienciasveterinarias.ufes.br/files/field/anexo/topicos_e_especiais_em_ciencia_animal_x_2021_0.pdf#page=105 > Acesso em: 10 fev. 2025.

CAPRA, E. J.; LAUB, M. T. Evolution of two-component signal transduction systems. **Annual review of microbiology**, v. 66, n. 1, p. 325-347, 2012. Disponível em: < <https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev-micro-092611-150039> > Acesso em: 04 jun. 2026.

CASTILLO, H. H. M. Estudio in silico de la transcripción de genes que codifican las condroitin liasas en *Avibacterium paragallinarum*. 2022. Disponível em: < <https://repositorioinstitucional.buap.mx/bitstream/20.500.12371/18647/1/20230111125829-3401-T.pdf> > Acesso em: 19 mar. 2025.

COLQUE, B. O. V. Estandarización de una prueba basada en PCR-RFLP del gen HMTp210 para la tipificación molecular de *Avibacterium paragallinarum*. 2023.
VERA, Sergio Alberto Matias et al. Las Aves De Granja Requieren Vacunarse Para Mantener La Producción De Alimentos Con Alto Valor Nutricional A Bajo Costo. **RD-ICUAP**, p. 150-163, 2024. Disponível em: < <https://repositorio.uns.edu.pe/handle/20.500.14278/4256> > Acesso em: 25 abr. 2025.

COSTA, O.J.; BARBOSA, R. S.; SOARES, I. M.; SOUZA, E. E.; GELLEN, L. F.A.; AGUIAR, R. W. S. Efeitos inibitórios do extrato da casca do caule de *Anadenanthera colubrina* (Vell.) Brenan sobre a atividade da glucosidase e o estresse oxidativo. **Journal of Medicinal Plants Research**, v. 14, n. 11, p. 583-592, 2020. Disponível em: < <https://academicjournals.org/journal/JMPR/article-full-text/062FDAC65113> > Acesso em: 05 fev. 2026.

CUSHNIE, T. P. T.; LAMB, A. J. Recent advances in understanding the antibacterial properties of flavonoids. **International journal of antimicrobial agents**, v. 38, n. 2, p. 99-

107, 2011. Disponível em: <
https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857911001300?casa_token=IvD4rSMdNo4AAAAA:SkU2hpOUSnvifozR3-Nni3d8G9Dp_as-RbTKFTjZ64qndFbh_KULNTRO6GsS9VpHmJ5w141PQZFj> Acesso em: 04 jun. 2026.

https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857911001300?casa_token=IvD4rSMdNo4AAAAA:SkU2hpOUSnvifozR3-Nni3d8G9Dp_as-RbTKFTjZ64qndFbh_KULNTRO6GsS9VpHmJ5w141PQZFj

DAINA, A.; MICHIELIN, O.; ZOETE, V. SwissTargetPrediction: dados atualizados e novos recursos para a predição eficiente de alvos proteicos de pequenas moléculas. **Nucleic acids research**, v. 47, n. W1, p. W357-W364, 2019.

DELICES, Merline et al. Anadenanthera colubrina (Vell) Brenan: Ethnobotanical, phytochemical, pharmacological and toxicological aspects. **Journal of ethnopharmacology**, v. 300, p. 115745, 2023. . Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/cr/a/CV35CS7GX77mjYVfkPfkSYL/?lang=>> Acesso em: 10 mar. 2026.

EL-NAENAEY, E.; EL-AZIZ, N. A.; ASAAD, M. Uma revisão sobre coriza infecciosa em galinhas: emergência, ferramentas diagnósticas, profilaxia e terapia. **Zagazig Veterinary Journal**, v. 49, n. 3, p. 316-331, 2021. Disponível em: <
https://journals.ekb.eg/article_197159.html> Acesso em: 03 jun. 2025.

FIRDAUS, A.; YUNUS, M. H.; IZHAR, S. K.; AFAQ, U. Medicinal plants in the treatment of respiratory diseases and their future aspects. *Recent Patents on Biotechnology*, v. 19, n. 1, p. 2–18, 2025. Disponível em: < <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38275072/>> Acesso em: 02 jun. 2025.

GOWRISHANKAR, S.; MUTHUMANICKAM, S.; KAMALADEVI, A.; KARTHIKA, C.; JOTHI, R.; BOOMI, P.; MANIAZHAGU, D.; PANDIAN, S. K. Promising phytochemicals of traditional Indian herbal steam inhalation therapy to combat COVID-19 – An in silico study. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691520308565> > Acesso em: 09 mai. 2025.

GUO, M.; CHEN, X.; ZHANG, H.; LIU, D.; WU, Y.; ZHANG, X. Isolation, serovar identification, and antimicrobial susceptibility of Avibacterium paragallinarum from chickens in China from 2019 to 2020. **Veterinary sciences**, v. 9, n. 1, p. 27, 2022. Disponível em: <
<https://www.mdpi.com/2306-7381/9/1/27>> Acesso em: 21 abr. 2025.

HEUVELINK, A.; WIEGEL, J.; KEHRENBURG, C.; DIJKMAN, R.; SORIANO-VARGAS, E.; FEBERWEE, A. Antimicrobial susceptibility of Avibacterium paragallinarum isolates from outbreaks of infectious coryza in Dutch commercial poultry flocks, 2008 –2017. **Veterinary microbiology**, v. 217, p. 135-143, 2018. Disponível em: <
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0378113517314104>> Acesso em: 08 mai. 2025.

HOWARD, S. J.; HOPWOOD, S.; DAVIES, S. C. Antimicrobial resistance: a global challenge. **Science translational medicine**, v. 6, n. 236, p. 236ed10-236ed10, 2014.

Disponível em: < <https://www.science.org/doi/abs/10.1126/scitranslmed.3009315> > Acesso em: 17 abr. 2025.

IMLAY, James A. Os mecanismos moleculares e as consequências fisiológicas do estresse oxidativo: lições de uma bactéria modelo. *Nature Reviews Microbiology*, v. 11, n. 7, p. 443-454, 2013. Disponível em: <<https://www.nature.com/articles/nrmicro3032>> Acesso em: 14 jun. 2026.

KERNOU, O. N.; AZZOUZ, Z.; MADANI, K.; RIJO, P. Aplicação do ácido rosmarínico com seus derivados no tratamento de patógenos microbianos. **Molecules**, v. 28, n. 10, p. 4243, 2023. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/10/4243> > Acesso em: 04 jun. 2026.

LEITE, C. P. O. Sistema de criação de galinha caipira: uma proposta para a agricultura familiar no nordeste brasileiro. 2022. Disponível em: < <https://rosario.ufma.br/jspui/handle/123456789/6703> > Acesso em: 10 abr. 2025.

LI, K. P.; TAN, D. H.; OU, S. J.; GONG, Y. S.; SHIEN, J. H.; CHANG, P. C. Regions important for hemagglutination activity and serotypes of *Avibacterium paragallinarum* HMTp210 protein. *Avian Diseases*, [S. l.], v. 67, n. 2, p. 153–159, 2023. DOI: 10.1637/aviandiseases-D-22-00084. Disponível em: < <https://avian-diseases.kglmeridian.com/view/journals/avdi/67/2/article-p153.xml?redirectedFrom=fulltext> > Acesso em: 24 fev. 2026.

LOBIUC, A.; PAVAL, N. E.; MANGALAGIU, I. I.; GHEORGHITA, R.; TELIBAN, G. C.; AMARIUCAI-MANTU, D.; STOLERU, V. Futuros antimicrobianos: fenólicos naturais e funcionalizados. **Molecules**, v. 28, n. 3, p. 1114, 2023. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1420-3049/28/3/1114> > Acesso em: 04 jun. 2026.

LOU, Z.; WANG, H.; RAO, S.; SUN, J.; MA, C.; LI, J. O ácido p-cumárico mata bactérias por meio de mecanismos de dano duplo. **Food control**, v. 25, n. 2, p. 550-554, 2012. Disponível em: < https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0956713511005044?casa_token=eN3-l6IwBdQAAAAA:OvUt8XAY3M-AXbh1bIaK6mgDODGum0Yb2_6-gH8u3jFiI4dauLx4OlGZaG3CkyV7oV6acIDhOlS1 > Acesso em: 04 jun. 2026.

MOSCOSO, M.; FUENTES-VALVERDE, V.; GARCÍA, M.; VALLEJO, J.; PÉREZ-ORTEGA, J.; SANTAMARINA-FERNÁNDEZ, S.; CANDELA, I.; OVIAÑO, M.; ARENAS, J.; BOU, G. LpxR and PagL expression in live attenuated auxotrophic *Pseudomonas aeruginosa* vaccines modulates lipid A reactogenicity in vitro while preserving immunogenicity. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, Lausanne, v. 15, p. 1664169, 2025. DOI: 10.3389/fcimb.2025.1664169. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fcimb.2025.1664169>>. Acesso em: 8 abr. 2026.

MALA, L.; LALOUCKOVA, K.; SKRIVANOVA, E. Bacterial skin infections in livestock and plant-based alternatives to their antibiotic treatment. **Animals**, v. 11, n. 8, p. 2473, 2021. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2076-2615/11/8/2473> > Acesso em: 30 abr. 2025.

MAYO TADEO, R. I.; ALVARES, D. V.; CASTRO, N. H.; RIOS, R. R.; NAVA, A. D.; JAIMES, F. G.; HERNÁNDEZ, E. C. Plant polyextracts against avibacterium paragallinarum and pasteurella multocida, causal agents of respiratory syndrome in chickens. 2018. Disponível em: < <http://ri.uagro.mx/handle/uagro/2301> > Acesso em: 20 mar. 2025.

MEER, C. S. V. D. Detecção e caracterização molecular do Poxvírus Aviário em Culex sp. coletados no peridomicílio de áreas rurais e periurbanas no município de Seropédica, Estado do Rio de Janeiro. 2021. Disponível em: < <https://rima.ufrj.br/jspui/handle/20.500.14407/11811> > Acesso em: 12 fev. 2025.

MEI, C.; SUN, A. H.; BLACKALL, P. J.; XIAN, H.; LI, S. F.; GONG, Y. M.; WANG, H. J. Component identification and functional analysis of outer membrane vesicles released by *Avibacterium paragallinarum*. *Frontiers in Microbiology*, Lausanne, v. 11, p. 518060, 2020. DOI: 10.3389/fmicb.2020.518060. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.518060> > Acesso em: 19 mar. 2026.

MITA, S. R.; MUHTAR, N. I.; KUSUMA, S. A. F.; SRIWIDODO, S.; HENDRAWAN, R.P. Catequinas como agentes antimicrobianos e sua contribuição para cosméticos. *Cosmetics*, 12 (1), 11 [em linha]. 2025. Disponível em: <<https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.518060> > Acesso em: 04 jun. 2026

MOREIRA, F.; ROSA, M. E.; SCHWEGLER, E.; PERIPOLLI, V. Papel da pesquisa e extensão na compreensão das doenças de aves com impacto na saúde pública aplicada aos estudantes de Medicina Veterinária. **CONTRAPONTO: Discussões científicas e pedagógicas em Ciências, Matemática e Educação**, v. 3, n. 3, p. 123-144, 2022. Disponível em: < <https://core.ac.uk/download/pdf/525078881.pdf> > Acesso em: 26 fev. 2025.

MOTA, G. S.; SARTORI, C. J.; MIRANDA, I.; QUILHÓ, T.; MORI, F. A.; PEREIRA, H. Bark anatomy, chemical composition and ethanol-water extract composition of *Anadenanthera peregrina* and *Anadenanthera colubrina*. **PloS one**, v. 12, n. 12, p. e0189263, 2017. Disponível em: < <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0189263> > Acesso em: 26 abr. 2025.

NELSON, D. L.; COX, M. M. **Princípios de bioquímica de Lehninger**. Artmed Editora, 2022.

PALOMBO, E. A. Traditional medicinal plant extracts and natural products with activity against oral bacteria: potential application in the prevention and treatment of oral diseases. **Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine**, v. 2011, n. 1, p. 680354, 2011. Disponível em: < <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1093/ecam/nep067> > Acesso em: 03 mar. 2025.

PEDROSO, R. S.; ANDRADE, G.; PIRES, R. H. Plantas medicinais: uma abordagem sobre o uso seguro e racional. **Physis: Revista de Saúde Coletiva**, v. 31, n. 02, p. e310218, 2021. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/physis/a/kwsS5zBL84b5w9LrMrCjy5d> > Acesso em: 02 jun. 2025.

PEREGO, Marta; HOCH, James A. Sistemas de dois componentes, fosforel s e regulação de suas atividades por fosfatases. **Bacillus subtilis e seus parentes mais próximos: de genes a células**, p. 473-481, 2001. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/physis/a/kwsS5zBL84b5w9LrMrCjy5d>> Acesso em: 04 jun. 2026.

PESSOA, W. S.; ESTEVÃO, L. R. M.; SIMÕES, R.S.; BARROSI, M. E. G.; MENDONÇA, F. S.; BARATELLA-EV NCIOVI, L.; EV NCIO-NETO, J. Effects of angico extract (Anadenanthera colubrina var. cebil) in cutaneous wound healing in rats. **Acta Cirurgica Brasileira**, v. 27, n. 10, p. 655-670, 2012. Disponível em: < <https://journalppc.com/RPPC/article/view/947> > Acesso em: 10 mar. 2026.

PICCOLO, E. A.; DUVAL, H. C.; GALLO, Z.; FERRAZ, J. M. G. A contemporaneidade da avicultura: da pr -história   liderança concorrencial brasileira. **Revista Políticas Públicas & Cidades**, v. 13, n. 2, p. e947-e947, 2024. Disponível em: < <https://journalppc.com/RPPC/article/view/947> > Acesso em: 04 fev. 2025.

PINHO, L. L.; OLIVEIRA, K. N. de L.; SANTOS, T.A.S.; LIMA, S.B.; Rabelo, a. M. F. Rabelo, m. W. F.; rodrigues, l. K. N.; SILVA JUNIOR, J. B. A.; SILVA, F. W. L.; JULIACE, L. P.; LINARD, W. M.; DA SILVA FILHO, J. D.; NUNES, R. M. Uso indiscriminado de antibióticos e o risco de resistência bacteriana: revisão de literatura. **Brazilian Journal of Implantology and Health Sciences**, v. 6, n. 1, p. 438-452, 2024. Disponível em: < <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/1085> > Acesso em: 09 mai. 2025.

PINTO, I. M. Importância da assistência técnica na criação de galinhas caipiras para corte. 2020. Disponível em: < <https://repositorio.pucgoias.edu.br/jspui/handle/123456789/473> > Acesso em: 01 mar. 2025.

RAETZ, C. R.; REYNOLDS, C. M.; TRENT, M. S.; BISHOP, R. E. Lipid A modification systems in gram-negative bacteria. **Annu. Rev. Biochem.**, v. 76, n. 1, p. 295-329, 2007. Disponível em: <<https://www.annualreviews.org/content/journals/10.1146/annurev.biochem.76.010307.145803>> Acesso em: 18 jun. 2026.

REZENDE, F. M.; ROSADO, D.; MOREIRA, F. A.; CARVALHO, W. R. S. Vias de síntese de metabólitos secundários em plantas. **Laboratório de Ensino de Bot nica**, v. 93, 2016. Disponível em: < https://www.researchgate.net/profile/Carolina-Kleingesinds/publication/324744075_Sinalizacao_entre_plantas_e_bacterias/links/5adfdf970f7e9b285945e501/Sinalizacao-entre-plantas-e-bacterias.pdf#page=93 > Acesso em: 05 mai. 2025.

RIBEIRO, U. R. **Coriza infecciosa das galinhas: revisão de literatura**. 2022. Tese de Doutorado. Centro Universitário Una. Disponível em: < <https://downloads.editoracientifica.com.br/articles/220910130.pdf> > Acesso em: 27 fev. 2025.

ROCHA, P. M. C.; BARROS, M. E. G.; BANDEIRA, J. T.; MORAIS, R. S. M. M.; BRAGA, J. F. V.; SOUZA, F. A. L.; MENDONÇA, F.S.; EV NCIO-NETO, J. Avibacterium paragallinarum and Gallibacterium spp. coinfection in laying hens with sinusitis and rhinitis. **Pesquisa Veterinária Brasileira**, v. 44, p. e07452, 2024. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/pvb/a/ssXDJQjyNnsPZGsThVYn9jj/> > Acesso em: 30 abr. 2025.

ROJAS MONTERO, A. M.; SANDOVAL GANOZA, G. A. Análisis bioinformático de la variabilidad genética y epitópica de factores de virulencia de *Avibacterium paragallinarum* para la clasificación serológica de aislados. 2021. Disponível em: < https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/index.php/Record/RPCH_00587b28e3e40526eb75abc9b0ec5a7c > Acesso em: 01 mai. 2025.

ROUMIA, A. F.; MAHMOUD, K.; MENDEZ-TRUJILLO, V.; GONZALEZ-MENDOZA, D.; TZINTZUN-CAMACHO, O.; MICHEL-LOPEZ, C.; ABDELMOTELEB, A. Identification of probable drug targets at the outer membrane of *Yersinia enterocolitica*. *New Microbiologica*, v. 48, n. 2, p. 174–182, 2025. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113514004891> > Acesso em: 24 fev. 2026.

RUTTEN, L.; MANNIE, J.B. A.; STEAD, C. M.; RAETZ, C. R. H.; REYNOLDS, C.M.; BONVIN, A. M. J. J.; TOMMASSEN, J.P.; EGMOND, M. R.; TRENT M. S.; GROSET, P. Active-site architecture and catalytic mechanism of the lipid A deacylase LpxR of *Salmonella typhimurium*. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Washington, v. 106, n. 6, p. 1960–1964, 2009. DOI: 10.1073/pnas.0813064106. Disponível em: < <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113514004891> > Acesso em: 10 mar. 2026.

SÁ-FILHO, G. F.; SILVA, A. I. B.; COSTA, E. M.; NUNES, L. E.; RIBEIRO, L. H. F.; CAVALCANTE, J. R. L. P.; GUZEN, F. P.; OLIVEIRA, L. C.; CAVALCANTE, J. S. Plantas medicinais utilizadas na caatinga brasileira e o potencial terapêutico dos metabólitos secundários: uma revisão. **Research, society and development**, v. 10, n. 13, p. 1-15, 2021. Disponível em: < <https://www.academia.edu/download/88929396/18753.pdf> > Acesso em: 10 mar. 2025.

SALES, M. N. G. Avicultura agroecológica e comida de verdade na boca do povo. **Cadernos de Agroecologia**, v. 19, n. 1, 2024. Disponível em: < <https://cadernos.aba-agroecologia.org.br/cadernos/article/view/8894> > Acesso em: 21 mar. 2025.

SANTOS, L. H. S.; FERREIRA, R. S.; CAFFARENA, E. R. Integrating molecular docking and molecular dynamics simulations. In: **Docking screens for drug discovery**. New York, NY: Springer New York, 2019. p. 13-34. Disponível em: < https://link.springer.com/protocol/10.1007/978-1-4939-9752-7_2 > Acesso em: 12 mai. 2025.

SEELINGER, G.; MERFORT, I.; WOLFLE, U.; SCHEMPP, C. M. Efeitos anticancerígenos do flavonóide luteolina. **Molecules**, v. 13, n. 10, p. 2628-2651, 2008. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/1420-3049/13/10/2628> > Acesso em: 04 jun. 2026.

SEMWAL, D. K.; SEMWAL, R.B.; COMBRINCK, S.; VILJOEN, A. Miricetina: uma molécula dietética com diversas atividades biológicas. **Nutrients**, v. 8, n. 2, p. 90, 2016. Disponível em: < <https://www.mdpi.com/2072-6643/8/2/90> > Acesso em: 04 jun. 2026.

SILVA, M. J.; GOMES, M. L. B.; SIQUEIRA, L. P. Tratamento alternativo para ansiedade à base da planta medicinal *Melissa Officinalis* (erva-cidreira) – uma revisão de literatura. **Research, Society and Development**, v. 10, n. 14, p. e532101422349-

e532101422349, 2021. Disponível em: <
<https://rsdjournal.org/index.php/rsd/article/view/22349> > Acesso em: 11 mar. 2025.

SHELKAMY, M. M. S.; HASHISH, A.; CHAVES, M.; SRENDNIK, M. E.; MACEDO, N. R.; GADU, E.; SATO, Y.; SCHMITZ-ESSER, S.; ZHANG, Q.; EL-GAZZAR, M. Development and Validation of PCR Assays for Improved Diagnosis of Infectious Coryza by Differentiating Pathogenic and Nonpathogenic *Avibacterium paragallinarum*. **Avian Diseases**, 2024. Disponível em: < <https://meridian.allenpress.com/avian-diseases/article/doi/10.1637/aviandiseases-D-24-00041/504366> > Acesso em: 20 fev. 2025.

SILVA, L. O. P.; NOGUEIRA, J. M. R. Resistência bacteriana: potencial de plantas medicinais como alternativa para antimicrobianos. **RBAC.(Online)**, p. 21-27, 2021. Disponível em: < <https://pesquisa.bvsalud.org/porta1/resource/pt/biblio-1290915> > Acesso em: 01 jun. 2025.

SILVEIRA, G. P.; NOME, F.; GESSER, J. C.; TERENCE, H. Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, p. 844-855, 2006. Disponível em: < <https://www.scielo.br/j/qn/a/8357FZYbtRVJB3R5pKFGP6v/?lang=pt> > Acesso em: 01 jun. 2025.

SOUZA, V. G. Tecnologias de produção e de controle de qualidade da matéria-prima vegetal, obtida a partir das folhas de angico (*Anadenanthera colubrina* (Vell) Brenan var. cebil (Griseb.) Altschul). 2018. Disponível em: <
<https://www.scielo.br/j/qn/a/8357FZYbtRVJB3R5pKFGP6v/?lang=pt> > Acesso em: 10 mar. 2026.

TEIXEIRA, A. R.; FIGUEIREDO, A. F. C.; FRANÇA, R. F. Resistência bacteriana relacionada ao uso indiscriminado de antibióticos. **Revista Saúde em Foco**, 2019. Disponível em: < https://portal.unisepe.com.br/unifia/wp-content/uploads/sites/10001/2019/09/077_RESIST%C3%80NCIA-BACTERIANA-RELACIONADA-AO-USO-INDISCRIMINADO-DE-ANTIBI%C3%93TICOS.pdf > Acesso em: 05 mai. 2025.

TROTT, O.A.; OLSON, A.J. AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading. **J comput chem**, v. 31, n. 2, p. 455-461, 2010. Disponível em: < [AutoDock Vina: improving the speed and accuracy of docking with a new scoring function, efficient optimization, and multithreading](#) > Acesso em: 02 mai. 2025.

VEGGI, P. C. Obtenção de extratos vegetais por diferentes métodos de extração: estudo experimental e simulação dos processos. 2009. Tese de Doutorado. Universidade Estadual de Campinas. Disponível em: <
<https://repositorio.unicamp.br/Busca/Download?codigoArquivo=462916&tipoMidia=0> > Acesso em: 15 abr. 2025.

VERA, S. A. M.; ALONSO, M. P. S.; ABASCAL, E. N.; CRUZ, C. V. Las Aves De Granja Requieren Vacunarse Para Mantener La Producción De Alimentos Con Alto Valor Nutricional A Bajo Costo. **RD-ICUAP**, p. 150-163, 2024. Disponível em: <
<https://rdicuap.buap.mx/index.php/rdicuap/article/view/1346> > Acesso em: 25 abr. 2025.

VIJAYAKUMAR, K.; MUHILVANNAN, S.; ARUN VIGNESH, M. Hesperidin inhibits biofilm formation, virulence and staphyloxanthin synthesis in methicillin resistant *Staphylococcus aureus* by targeting SarA and CrtM: an in vitro and in silico approach. **World Journal of Microbiology and Biotechnology**, v. 38, n. 3, p. 44, 2022. Disponível em: <<https://rdicuap.buap.mx/index.php/rdicuap/article/view/1346>> Acesso em: 04 jun. 2026.

XIE, Y.; YANG, W.; TANG, F.; CHEN, X.; REN, L. Antibacterial activities of flavonoids: structure-activity relationship and mechanism. **Current medicinal chemistry**, v. 22, n. 1, p. 132-149, 2015. Disponível em: <<https://rdicuap.buap.mx/index.php/rdicuap/article/view/1346>> Acesso em: 04 jun. 2026.

WANG, Y. P.; HSIEH, M. K.; TAN, D. H.; SHIEN, J. H.; CHIA, S.; CHEN, C. F.; CHANG, P. C. A hemagglutina de *Avibacterium paragallinarum* é uma adesina autotransportadora trimérica que confere atividades de hemaglutinação, adesão celular e formação de biofilme. *Microbiologia Veterinária*, v. 174, n. 3-4, p. 474-482, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0378113514004891>> Acesso em: 19 abr. 2025.

WANG, Z.; DING, Z.; LI, Z.; DING, Y.; JIANG, F.; LIU, J. Estudo antioxidante e antibacteriano de 10 flavonoides revelou a rutina como um potencial agente antibiofilme em cepas de *Klebsiella pneumoniae* isoladas de pacientes hospitalizados. **Patogênese Microbiana**, v. 159, p. 105121, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0882401021003958?casa_token=mZ_x4ow96tYAAAAA:VEO4IJf0gHh48EvgS2j2OTMCQuQkJI296t3AGBL0QYqa7qUAtIcMdFSpROpnFCNu9CqCFrxp8b> Acesso em: 04 jun. 2026.

WEBER, C. R.; SOARES, C. M. L.; LOPES, A. B. D.; SILVA, T. S.; NASCIMENTO, M. S.; XIMENES, E. C.P.A. *Anadenanthera colubrina*: um estudo do potencial terapêutico. **Revista Brasileira de Farmácia**, v. 92, n. 4, p. 235-244, 2011. Disponível em: <https://www.researchgate.net/profile/Eulalia-Ximenes/publication/313612512_Anadenanthera_colubrina_A_therapeutic_potential_study/links/590355940f7e9bc0d58d6d97/Anadenanthera-colubrina-A-therapeutic-potential-study.pdf> Acesso em: 09 mar. 2026.

WRIGHT, G. D. Opportunities for natural products in 21 st century antibiotic discovery. **Natural product reports**, v. 34, n. 7, p. 694-701, 2017. Disponível em: <<https://pubs.rsc.org/en/content/articlelanding/2017/np/c7np00019g/unauth>> Acesso em: 04 jun. 2026.