

BIOTECNOLOGIA: FONTE DE NOVAS MOLÉCULAS ANTIMICROBIANAS PARA O TRATAMENTO DE INFECÇÕES BACTERIANAS MULTIRRESISTENTES

Data de aceite: 01/08/2023

Beatriz Ticiani Vieira Pereira

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/1754921787819252>

Edna Suzana Ant3nio Jinga

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/9921798754730508>

Vin3cius Queiroz Oliveira

Universidade Federal de Uberlândia
Instituto de Biotecnologia
Uberlândia/MG
<http://lattes.cnpq.br/6570903227595839>

Leonardo Oliveira Silva Bastos Andrade

Instituto Multidisciplinar em Saúde
Universidade Federal da Bahia
Vit3ria da Conquista – BA
<http://lattes.cnpq.br/0791256576974695>

Daiana Silva Lopes

Instituto Multidisciplinar em Saúde
Universidade Federal da Bahia
Vit3ria da Conquista – BA
<http://lattes.cnpq.br/8269548743726759>

S3rgio Paulo Dejato da Rocha

Departamento de Microbiologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/8976070292601865>

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/8103146519423861>

Cristiani Baldo da Rocha

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/7405984333346151>

RESUMO: As infecções bacterianas representam uma grande preocupação para a saúde pública, resultando em hospitalizações frequentes, aumento dos custos do sistema de saúde e altas taxas de morbidade e mortalidade. Esse cenário é agravado pela emergência de microrganismos resistentes aos antibióticos disponíveis no mercado. Portanto, a busca

por novas moléculas antibióticas é crucial para o desenvolvimento de estratégias terapêuticas mais eficazes. A biotecnologia desempenha um papel fundamental ao possibilitar a produção eficiente de biomoléculas de origem microbiana, vegetal ou animal, com atividade antimicrobiana. Neste capítulo, abordamos as principais bactérias associadas aos processos infecciosos, seus mecanismos de resistência e as perspectivas promissoras de tratamento com o uso de moléculas biotecnológicas.

PALAVRAS-CHAVE: resistência microbiana, biotecnologia, antimicrobianos

ABSTRACT: Bacterial infections represent a major public health concern, leading to frequent hospitalizations, increased healthcare costs, and high morbidity and mortality rates. This scenario is exacerbated by the emergence of microorganisms resistant to available antibiotics in the market. Therefore, searching for new antibiotic molecules is crucial for developing more effective therapeutic strategies. Biotechnology plays a crucial role in enabling the efficient production of compounds from microbial, plants, or animals with specific biological activity. This chapter is focused on the major bacteria associated with infectious processes, their resistance mechanisms, and promising treatment prospects using biotechnological molecules.

KEYWORDS: microbial resistance, biotechnology, antimicrobials

1 | INTRODUÇÃO

As doenças infecciosas impõem uma ameaça constante à segurança da saúde global, seja pela ampla distribuição, facilidade de transmissão ou pela dificuldade das estratégias de controle. Alia-se a esses fatores, o surgimento crescente de cepas resistentes aos medicamentos disponíveis, além da emergência e reemergência de alguns patógenos, aumentando os riscos para a saúde pública mundial. As infecções causadas por bactérias resistentes a antibióticos são responsáveis por cerca de 700.000 mortes por ano em todo o mundo e estima-se mais de 10 milhões de mortes por ano até 2050.

Desta forma, a busca por novas moléculas antimicrobianas é de extrema importância. Moléculas de origem biotecnológica possuem atividade antimicrobiana contra bactérias de importância médica e representam alternativas promissoras ao uso de antibióticos convencionais, que induzem a resistência bacteriana. Neste capítulo abordamos as principais bactérias envolvidas em processos infecciosos, seus mecanismos de resistência e as novas perspectivas de tratamento usando moléculas de origem biotecnológica de origem animal, vegetal e microbiana.

2 | PROCESSOS INFECCIOSOS DE IMPORTÂNCIA MÉDICA

As bactérias são organismos celulares de vida livre e podem ser encontradas em qualquer lugar capaz de oferecer condições adequadas para seu crescimento e sobrevivência. Essa interação resulta em uma relação de simbiose ou parasitismo, que leva

ao desenvolvimento de quadros infecciosos (DEUSENBERY et al., 2022). Os principais gêneros de bactérias patogênicas incluem *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Escherichia*, *Salmonella*, *Clostridium*, *Mycobacterium* e *Neisseria*. No entanto, outros gêneros tais como *Pseudomonas* e *Proteus* também estão relacionados à quadros infecciosos (DEUSENBERY et al., 2022).

As espécies do gênero *Streptococcus* incluem *Streptococcus pyogenes*, do grupo A; *Streptococcus agalactiae*, do grupo B; *Streptococcus mutans*, do grupo *Streptococcus viridans*; e *Streptococcus pneumoniae*, que é alfa-hemolítico e responsável pelos casos de pneumonia (BRITO et al., 2020).

S. mutans, encontrado no biofilme que se forma na superfície dos dentes, é o causador da placa e cárie dentária e um dos agentes etiológicos da endocardite infecciosa (LEMOS et al., 2021). *S. pyogenes*, por sua vez, ocasiona a febre reumática, fasciíte necrosante, síndrome do choque tóxico e a glomerulonefrite pós-infecciosa. Entretanto, é prevalentemente encontrado em casos de faringite, infecções de pele e de bacteremia estreptocócica. A faringite e o impetigo são infecções superficiais e, na maioria das vezes, autolimitadas com uma rápida resolução. A mortalidade, em razão dos quadros infecciosos por *S. pyogenes*, ocorre em função da doença invasiva, como a síndrome do choque tóxico e a fascite necrosante.

Staphylococcus spp. são responsáveis por infecções pós-cirúrgicas, cutâneas, respiratórias e intestinais (LICITRA, 2013). Eram descritos, até 1970, apenas três espécies dentro desse gênero; *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus saprophyticus*. Todavia, estudos seguintes demonstraram a existência de outras espécies e subespécies (GÖTZ; BANNERMAN; SCHLEIFER, 2006). Pacientes saudáveis, colonizados por *S. aureus*, contaminam objetos/superfícies ou outros indivíduos através do contato direto e/ou aerossóis. *S. aureus* é o principal causador das infecções sistêmicas de origem comunitária e/ou hospitalar em todo o mundo. O tratamento antimicrobiano não é eficiente em cepas multirresistentes, como de *S. aureus* resistente à metilina (MRSA) (SANTOS et al., 2021).

A família das enterobactérias engloba diferentes gêneros bacterianos, como *Escherichia*, *Salmonella*, *Shigella* e *Yersinia*. *E. coli* coloniza o trato gastrointestinal dos vertebrados após o nascimento. Contudo, pode ocorrer o desenvolvimento de quadros infecciosos em pacientes imunossuprimidos. Os elementos genéticos móveis, como os plasmídeos e os bacteriófagos, são responsáveis pela maioria dos fatores de virulência das cepas patogênicas. Os processos infecciosos incluem a doença entérica, infecções do trato urinário e sepse (KAPER; NATARO; MOBLEY, 2004).

Salmonella spp. é predominantemente encontrada em intoxicações alimentares. A contaminação de alimentos é um problema de saúde pública, em razão da dificuldade na identificação dos microrganismos e da sobrecarga dos hospitais (SHINOHARA et al., 2008). A carne de frango e os ovos, com isso, são os principais veículos de transmissão

desse patógeno e as formas clínicas da infecção envolvem as gastroenterites e a febre tifoide. Os agentes causadores das gastroenterites são *Salmonella* Enteritidis e *Salmonella* Typhimurium e os patógenos promotores da febre tifoide, por outro lado, são *Salmonella* Typhi e *Salmonella* Paratyphi (OHL; MILLER, 2001). Entre os anos 2000-2018 foram registrados 2.756 casos de salmonelose no Brasil, com maior número de casos nas regiões sul, sudeste e nordeste (COSTA, 2020).

Proteus spp. desencadeiam infecções do trato urinário por intermédio da adesão bacteriana na superfície das células epiteliais. O intestino humano, geralmente, é colonizado por mais de uma subespécie, como *Proteus vulgaris*, *Proteus mirabilis* e *Proteus penneri* (HAMILTON *et al.*, 2018). Dentre as espécies de *Proteus*, *P. mirabilis* é responsável pela maioria dos casos de cistite e de pielonefrite. Este microrganismo, além disso, secreta a enzima urease, para a conversão da ureia em amônia e/ou dióxido de carbono. A amônia liberada, utilizada como fonte de nitrogênio, provoca a alcalinização do pH do trato urinário, precipitação de íons e a formação de cálculos urinários (SCHAFFER; PEARSON, 2017).

Enterococcus spp. também colonizam o trato gastrointestinal dos vertebrados e possuem duas espécies principais, *Enterococcus faecium* e *Enterococcus faecalis* (CAMPOS *et al.*, 2013). *E. faecium*, prevalentemente encontrado em infecções hospitalares, possui ampla resistência aos antimicrobianos e atua como patógeno oportunista, com a maioria dos casos originados na microbiota normal de pacientes colonizados (HÖRNER *et al.*, 2005; SANTOS, 2021). Desse modo, *E. faecium* resistente à vancomicina apresenta tratamento limitado e por isso, é encontrado na lista de agentes patogênicos prioritários da Organização Mundial da Saúde (OMS).

As espécies de *Pseudomonas* spp., também possuem a capacidade de infectar as plantas e os animais. *Pseudomonas aeruginosa* expressa ampla resistência aos antimicrobianos, esta resistência pode ser intrínseca ou adquirida (NEVES *et al.*, 2011). A alta capacidade de resistência e multiplicação oportuniza a infecção de diferentes sistemas, o urinário, tegumentar e o respiratório superior (BANERJEE; STABLEFORTH, 2012).

3 | RESISTÊNCIA MICROBIANA

Os antimicrobianos agem, exclusivamente, sobre as estruturas celulares das bactérias e os alvos abrangem a parede celular, membrana plasmática e as vias bioquímicas e metabólicas. Os antibióticos, dessa forma, viabilizam o tratamento e a diminuição das taxas de mortalidade associadas às infecções bacterianas. No entanto, muitos microrganismos são capazes de adquirir resistência tornando a terapia antibiótica ineficaz (COHEN; TARTASKY, 1999).

A resistência é um mecanismo natural de adaptação das bactérias. O curto tempo de crescimento, por exemplo, torna rápida a resposta às mudanças expressas no ambiente e beneficia a seleção de microrganismos multirresistentes (SANTOS, 2004). A mutação

e transferência de genes: transformação, transdução, conjugação e a transposição são fundamentais para esse processo (SÁ DEL FIO; FILHO; GROPPPO, 2000). A aplicação de antibióticos para o crescimento animal, falha na farmacovigilância durante a produção e compra de antibióticos, prolongamento de internações e a baixa adesão de terapias de alto custo também são considerados promotores da seleção microbiana (ESTRELA, 2018).

Além disso, as Infecções relacionadas à assistência à saúde que são processos infecciosos adquiridos e manifestados durante a realização dos cuidados à saúde, são desencadeadas devido à falha nos procedimentos de biossegurança e ao uso inadequado de antimicrobianos (SANTOS, 2004). Além do uso errôneo dos medicamentos, os hospitais apresentam pacientes debilitados e, conseqüentemente, menos capazes de combater as infecções. A seleção e a proliferação de cepas bacterianas resistentes, com isso, aumentam o número de contaminações por microrganismos multirresistentes e de óbitos de pacientes hospitalizados (ESTRELA, 2018).

Desta forma, a atualização de medicamentos disponíveis no mercado, controle e restrição do uso de antibióticos, desenvolvimento de novas tecnologias e vacinas e a associação de um ou mais fármacos são essenciais para o controle da resistência de agentes bacterianos (SÁ DEL FIO; FILHO; GROPPPO, 2000). Portanto, a pesquisa de novas moléculas antimicrobianas é de extrema importância para o tratamento dos processos infecciosos que acometem a população em geral.

4 | BIOTECNOLOGIA: FONTE DE NOVAS MOLÉCULAS ANTIMICROBIANAS

A biotecnologia tem se mostrado uma poderosa ferramenta na busca de novas moléculas antimicrobianas no combate das infecções causadas por microrganismos patogênicos, especialmente, devido ao aumento da resistência aos antibióticos convencionais. Através de técnicas avançadas, como a engenharia genética, modificação de organismos vivos e a síntese de moléculas por meio de processos biológicos, é possível explorar a diversidade da natureza em busca de compostos com propriedades antimicrobianas únicas e potentes. Com isso, diferentes biomoléculas de origem microbiana, vegetal e animal já foram estudadas.

Biossurfactantes microbianos são muito estudadas devido às suas propriedades multifuncionais, dentre as quais destacam-se a atividade antibacteriana (BALDO et al., 2023). Os biossurfactantes são biomoléculas anfifílicas tensoativas produzidas por bactérias, fungos e leveduras (ABBOT et al., 2022). Estruturalmente, os biossurfactantes são compostos por partes hidrofílicas e hidrofóbicas e são classificados como glicolipídios, lipopolissacarídeos, lipopeptídeos e lipoproteínas, fosfolipídios e ácidos graxos (ERAS-MUÑOZ et al., 2022). Os biossurfactantes possuem propriedades muito semelhantes aos tensoativos petroquímicos, mas apresentam diversas vantagens como biodegradabilidade, biocompatibilidade, baixa toxicidade, alta especificidade, diversidade

química e funcional, sendo superiores principalmente por sua característica ecológica e sustentável (MARKANDE et al., 2021).

Muitas linhagens do gênero *Bacillus* são capazes de secretar vários compostos bioativos dentre eles os lipopeptídeos (KASPAR et al., 2019). Os lipopeptídeos são biosurfactantes de natureza anfifílica que podem ser divididos em três famílias: surfactina, iturina e fengicina, que subdividem-se em diferentes isoformas de acordo com a composição dos aminoácidos. Os lipopeptídeos possuem diferentes propriedades biológicas dentre as quais destacam-se a atividade antimicrobiana (ZHAO et al., 2017). Os lipopeptídeos possuem diferentes propriedades biológicas tais como atividade antibacteriana contra diferentes patógenos Gram-positivos e Gram-negativos, tais *S. aureus*, *E. coli*, *Klebsiella pneumoniae*, resultando em diferentes possibilidades de aplicação industrial (ZHAO et al., 2017; GIRI et al., 2019).

Outro ingrediente que tem se destacado e já é amplamente utilizado em formulações farmacêuticas são os óleos essenciais. Os óleos essenciais, compostos líquidos voláteis extraídos das plantas, são utilizados na aromaterapia e terapia médica, principalmente, pela propriedade antimicrobiana (LODHIA et al., 2009). Muitos estudos descrevem que o óleo essencial de palmarosa (*Cymbopogon martinii*) possui a atividade antimicrobiana contra bactérias Gram-positivas e Gram-negativas. Sua composição, no geral, é rica em monoterpenos e geraniol, que concedem a inibição do crescimento microbiano e a fragrância agradável (RIHAYAT et al., 2020).

O óleo essencial de lavanda (*Lavandula angustifolia*) apresenta atividade antimicrobiana contra patógenos resistentes a antibióticos que causam infecções de pele, como *S. aureus*, *E. coli* e *Enterococcus* spp. (WINSKA et al., 2019). A atividade bactericida, com isso, também foi avaliada para 24 cepas de *Listeria monocytogenes* (TARDUGNO et al., 2018). A atividade antibacteriana da combinação do óleo essencial de melaleuca (*Melaleuca alternifolia*) e de antibióticos aminoglicosídeos foi verificada para *S. aureus*, *E. coli*, *A. baumannii* e *P. aeruginosa* (CHOUHAN et al., 2017). A atividade bactericida também foi constatada para *Borrelia burgdorferi* (FENG et al., 2017).

O veneno das serpentes, constituído por moléculas que possuem afinidade aos componentes fisiológicos, também possuem aplicação biotecnológica no tratamento de diferenças patologias incluindo as doenças infecciosas. Os venenos são misturas heterógenas de proteínas, incluindo metaloproteinases, serionoproteinases, fosfolipases, lecitinas do tipo C dentre outras de composição minoritária (Chippaux, et al., 1991). A Bothropstoxina-I (BthTX-I) é uma fosfolipase A2 (PLA2) encontrada no veneno do gênero *Bothrops* que possui a atividade bactericida para *E. coli*, *S. aureus* e *S. typhimurium* (ARAGÃO et al., 2007). A desestabilização não letal da membrana plasmática externa favorece o acesso da toxina, reconhecimento de sítios aniônicos e a degradação enzimática dos fosfolipídios estruturais da membrana bacteriana (SANTAMARÍA et al., 2005).

As lectinas do tipo C proteínas dependentes de cálcio (Ca^{2+}), reconhecem e se associam reversivelmente aos carboidratos (RODRIGUES, 2010). A atividade antibacteriana das lectinas tipo C isoladas do veneno total de *Bothrops leucurus* foi demonstrada para *S. aureus* e *Enterococcus faecalis* (NUNES *et al.*, 2011). Os mecanismos sugeridos incluem a capacidade da formação de poros e a alteração da permeabilidade da membrana plasmática e de componentes estruturais da parede celular das bactérias (COELHO *et al.*, 2018). Desta forma, componentes de venenos de serpente podem grande potencial como ferramentas de identificação de alvos farmacológicos e como um protótipo para o desenvolvimento de novas terapias antibacterianas.

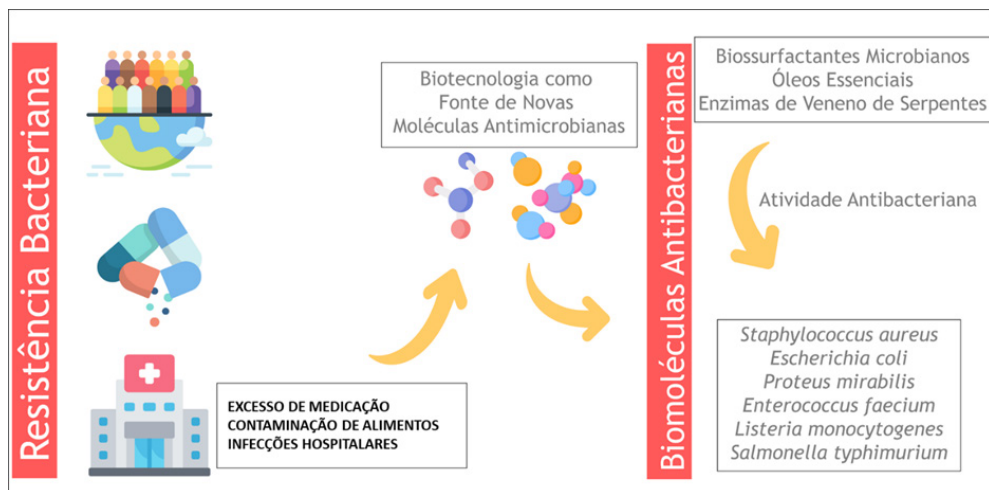


Figura 1: Potencial biotecnológico de biomoléculas naturais para o tratamento de doenças infecciosas.

5 | CONSIDERAÇÕES FINAIS

O aumento da densidade populacional e expansão das cidades, maior contato do homem com o meio ambiente e animais silvestres e a falha na vigilância farmacológica e prolongamento de internações hospitalares favorecem o processo evolutivo dos microrganismos e o surgimento de novas doenças infecciosas. A resistência microbiana é um grave problema de saúde pública, que torna as infecções persistentes e/ou incuráveis e aumenta as taxas de morbidade e mortalidade em todo o mundo. Dessa forma, é urgente a identificação de moléculas com propriedades biológicas e, principalmente, atividade antimicrobiana (Figura 1). A biotecnologia pode contribuir para identificação novos compostos bioativos e alvos farmacológicos, de maneira sustentável, para o desenvolvimento de novas metodologias e formas de tratamento dos processos infecciosos de importância médica.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem o apoio financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e ao Programa RHAEC/CNPq 2021 (350351/2022-8).

REFERÊNCIAS

- ABBOT, V.; PALIWAL, D.; SHARMA, A.; SHARMA, P. A review on the physicochemical and biological applications of biosurfactants in biotechnology and pharmaceuticals. **Heliyon**. v. 8, n. 8, e10149, 2022.
- ARAGÃO, E. A., CHIOATO, L., WARD, R. J. Permeabilization of E. coli K12 inner and outer membranes by bothropstoxin-I, A LYS49 phospholipase A2 from *Bothrops jararacussu*, **Toxicon** v. 51, 538-546, 2008.
- BALDO, C.; REZENDE, M. I.; MOREIRA-GASPARIN, F. G. Biosurfactants: properties and current therapeutic applications. In: Paulo Ricardo Franco Marcelino; Silvio Silverio da Silva; Antonio Ortiz Lopez. (Org.). Biosurfactants: properties and current therapeutic applications. 1ed.São Paulo: Wiley, v. 1, p. 1-10. 2023.
- BANERJEE, D.; STABLEFORTH, D. The Treatment of Respiratory Pseudomonas Infection in Cystic Fibrosis. **Drugs**. Alemanha, v. 60, set. 2012.
- BRITO, D. M. S.; MENDES, G. S.; CASTRO, J. M. P.; FILHO, D. R. S.; MACHADO, G. S. M.; BORGES, W. E. B. Infecções das vias aéreas superiores por *Streptococcus pyogenes*: fisiopatologia e diagnóstico. **Research, Society and Development**. São Paulo, v.9, n.8, ago. 2020.
- CAMPOS, A. C. F. B.; SOUZA, N. R.; SILVA, P. H. C.; SANTANA, Â. P. Resistência antimicrobiana em *Enterococcus faecalis* e *Enterococcus faecium* isolados de carcaças de frango. **Animais de Produção**. Rio de Janeiro, v.33, n.5, mai. 2013.
- CHIPPAUX, J. P, WILLIAMS, V., WHITE, J. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation, **Toxicon**, v. 29, 1279-303, 1991.
- CHOUHAN, S., SHARMA, K., GULERIA, S. Antimicrobial activity of some essential oils—present status and future perspectives. **Medicines**, v. 4, n. 58, 2017.
- COELHO, B. B. L. C.; SILVA, P. M. S.; OLIVEIRA, W. F.; MOURA, M. C.; PONTUAL, E. V.; GOMES, F. S.; PAIVA, P. M. G.; NAPOLEÃO, T. H.; CORREIA, M. T. S. Lectins as antimicrobial agents. **Journal of Applied Microbiology**. Nova Jersey, v. 125, n.5, p.1238-1252, nov. 2018.
- COHEN, F. L.; TARTASKY, D. Microbial resistance to drug therapy: a review. **American Journal of Infection Control**. Amsterdã, v. 25, n.1, p.51-64, fev. 1997.
- COSTA, J. N. B. **Estudo retrospectivo da ocorrência de Salmonelose no Brasil no período de 2000 a 2018**. Trabalho de Conclusão de Curso (Especialização em Vigilância Laboratorial em Saúde Pública). Instituto Adolfo Lutz, São José do Rio Preto, 2020.
- DE SÁ DEL FIO, F.; FILHO, T. R. de M.; GROPPPO, F. C. Resistência Bacteriana. **Revista Brasileira de Medicina**. Rio de Janeiro, v. 57, n.10, p.1129-1140, 2000.

DEUSENBERY, C.; WANG, Y.; SHUKLA, A. Recent Innovations in Bacterial Infection Detection and Treatment. *ACS Infections Diseases*, v.7, n. 7, 695-720, 2021.

ERAS-MUÑOZ, E.; FARRÉ, A.; SÁNCHEZ, A.; FONT, X.; GEA, T. Microbial biosurfactants: a review of recent environmental applications. *Bioengineered*. 2022 v. 13, n. 5, 12365-12391, 2022.

ESTRELA, T. S. Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. In: BRASIL. Ministério da Saúde. Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde. Gabinete do Ministro. **Saúde e Política Externa: os 20 anos da Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde (1998-2018)**. 1 ed. Brasília: Ministério da Saúde, p.307-327, 2018.

FENG, J., ZHANG, S., SHI, W., ZUBCEVIK, N., MIKLOSSY, J., ZHANG, Y. (2017). Selective essential oils from spice or culinary herbs have high activity against stationary phase and biofilm *Borrelia burgdorferi*. *Frontier Medicine*, v. 11, n. 4, 169, 2017.

GIRI, S. S.; RYU, E.; SUKUMARAN, V.; PARK, S. C. Atividades antioxidantes, antibacterianas e anti-adesivas de biosurfactantes isolados de cepas de *Bacillus*. *Microbial Pathogenesis*, v. 132, 66–72. 2019;

GÖTZ, F.; BANNERMAN, T.; SCHLEIFER, K. The Genera *Staphylococcus* and *Micrococcus*. The Prokaryotes. In: DWORKIN, M.; FALKOW, S.; ROSENGERG, E.; SCHLEIFER, K.; STACKEBRANDT, E. **The Prokaryotes**. Nova York: Springer, p.5-75, 2006.

HAMILTON, A. L.; KAMM, M. A.; NG, S. C.; MORRISON, M. *Proteus* spp. as Putative Gastrointestinal Pathogens. *Clinical Microbiology Reviews*. Washington, v. 31, n.3, 13 jun. 2018.

HÖRNER, R.; LISCANO, M. G. H.; MARASCHIN, M. M.; SALLA, A. MENEGHETTI, B.; DAL FORNO, N. L. F.; RIGHI, R. A. Suscetibilidade antimicrobiana entre amostras de *Enterococcus* isolados no Hospital Universitário e Santa Maria. *Jornal Brasileiro de Patologia Médica Laboratorial*. Rio de Janeiro, v.41, n.6, dez. 2005.

KAPER, J. B.; NATARO, J. P.; MOBLEY, H. L. Pathogenic *Escherichia coli*. *Nature Reviews Microbiology*. Londres, v.2, p.123-140, fev. 2004.

LICITRA, G. Etymologia: *Staphylococcus*. *Emerging Infectious Diseases*. Atlanta, v.19, n. 9, set. 2013.

LODHIA, M.H; BHATT, K.R.; THAKER, V.S. Antibacterial activity of essential oils of Palmarosa, Evening Primrose, Lavender and Tuberose. *Indian Journal of Pharmaceutical Science*, v.71, n.2, p. 134-136, 2009.

MARKANDE, A. R.; PATEL, D.; VARJANI, S. A review on biosurfactants: properties, applications and current developments. *Bioresource Technology*, v. 30, 124963, 2021.

NUNES, E. S.; SOUZA, M. A. A.; MELO VAZ, A. F.; SÁ SANTANA, G. M.; GOMES, F. S.; COELHO, L. C. B. B.; PAIVA, P. M. G.; SILVA, R. M. L.; SILVA-LUCCA, R. A.; OLIVA, M. L. V.; GUARNIERI, M. C.; CORREIA, M. T. S. Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom. *Comparative Biochemistry and Physiology, Part B*. Amsterdã, v.159, n.1, p.57-63, fev. 2011.

OHL, M. E.; MILLER, S. I. *Salmonella*: A Model for Bacterial Pathogenesis. *Annual Review of Medicine*. Palo Alto, v.52, n.1, p.259-274, 2001.

RIHAYAT, T., HASANAH, U., PARLAUNGAN, J., JAAFAR, J., CIONITA, T. Geraniol quality improvement on citronella oil as raw material for making anti-bacterial perfumes. **Materials Science and Engineering**, v. 788, 1757-8981, 2020.

RODRIGUES, R.S. **ANÁLISE DO PERFIL DE EXPRESSÃO GÊNICA DA GLÂNULA DE PEÇONHA DE *Bothrops pauloensis* (*Bothropoides pauloensis*)**. 2010. Tese (Doutorado em Genética e Bioquímica) – Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2010.

SANTAMARÍA, C.; LARIOS, S.; QUIRÓS, S.; CEDA, J.; GORVEL, J.; LOMONTE, B.; MORENO, E. Bactericidal and Antiendotoxic Properties of Short Cationic Peptides Derived from a Snake Venom Lys49 Phospholipase A2. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**. Washington, v.49, n.4, abril 2005.

SANTOS, N. Q. A resistência bacteriana no contexto da infecção hospitalar. **Texto & Contexto – Enfermagem**. Santa Catarina, v. 13, p.64-70, fev., 2004.

SANTOS, S. C. G.; BARONI, L. N.; NETA, M. R. A. A.; LEAL-BALBINO, T. C.; ANDRADE-FIGUEIREDO, M. Epidemiologia molecular de *Staphylococcus aureus* no Brasil: elevada frequência de clones epidêmicos/pandêmicos, CA-MRSA e perspectivas futuras. **Brazilian Journal of Development**. Curitiba, v.7, n.4, p.35734-35751, abr. 2021.

SHINOHARA, N. K. S.; BARROS, V. B.; JIMENEZ, S. M. C.; MACHADO, E. C. L.; DUTRA, R. A. F.; FILHO, J. L. L. Salmonella spp., importante pathogenic agente transmitted through foodstuffs. **Ciência & Saúde Coletiva**. Rio de Janeiro, v.13, n.5, out. 2008.

TARDUGNO, R., SERIO, A., PELLATI, F., D'AMATO, S., CHAVES LÓPEZ, C., BELLARDI, M. G., DI VITO, M., SAVINI, V., PAPARELLA, A., BENVENUTI, S. *Lavandula x intermedia* and *Lavandula angustifolia* essential oils: Phytochemical composition and antimicrobial activity against foodborne pathogens. **Natural Products Research**, v. 33, n. 22, 3330-3335, 2018.

WIŃSKA K, MAĆZKA W, ŁYCZKO J, GRABARCZYK M, CZUBASZEK A, SZUMNY A. Essential Oils as Antimicrobial Agents-Myth or Real Alternative? *Molecules*, v. 24, n. 11, 2130, 2019.

YANG, H.; JIN, M. Biological activity of lipopeptides from Bacillus. **Applied Microbiology and Biotechnology**, v. 101, 5951-5960, 2017.

ZHAO, H.; SHAO, D.; JIANG, C.; SHI, J.; LI, Q.; HUANG, Q.; RAJOKA, M.S.R.;