

RESISTÊNCIA DE MICRORGANISMOS: O DESAFIO CONTÍNUO DA ERA PÓS- ANTIBIÓTICOS

Data de submissão: 05/03/2024

Data de aceite: 01/03/2024

José Weverton Almeida-Bezerra

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/5570296179611652>

Ademar Maia Filho

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9570480278376163>

Regivânia Lima Silva

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Missão Velha, CE
<http://lattes.cnpq.br/1546178490519785>

Maria Hellena Garcia Novais

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9945835842452529>

Ana Letícia Gonçalves Pereira

Faculdade Estácio, Juazeiro do Norte, CE
<http://lattes.cnpq.br/4901104915110637>

Welia Pereira de Araújo

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Missão Velha, CE
<http://lattes.cnpq.br/1612474261298562>

Márcia Jordana Ferreira Macêdo

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/6613698201287551>

Vanessa Leopoldino Coelho Rodrigues

Faculdade Cathedral
<http://lattes.cnpq.br/1705805205935110>

Nathallia Correia da Silva

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Missão Velha, CE
<http://lattes.cnpq.br/9202918580320342>

Cícero Anthonyelson Teixeira Dunes

Hospital das Clínicas da UFPE, Recife, PE
<http://lattes.cnpq.br/4411509230000441>

Maria Eliana Vieira Figueroa

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Ciências Biológicas,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/9551086188725906>

Henrique Douglas Melo Coutinho

Universidade Regional do Cariri,
Departamento de Química Biológica,
Crato, CE
<http://lattes.cnpq.br/3199766197573928>

RESUMO: A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928 revolucionou a medicina ao introduzir o primeiro antibiótico, salvando milhões de vidas e ampliando a expectativa de vida em até 30 anos nos países desenvolvidos. Entretanto, Fleming previu corretamente que o uso indiscriminado de antibióticos poderia levar ao surgimento de microrganismos resistentes. Ao longo dos anos, a utilização intensiva e inadequada desses medicamentos resultou na seleção de microrganismos capazes de resistir aos efeitos dos antibióticos, tornando-se um dos maiores desafios de saúde pública enfrentados atualmente. A resistência microbiana afeta principalmente bactérias, mas também se estende a fungos e protozoários, tornando-se uma preocupação significativa em ambientes hospitalares. A Organização Mundial da Saúde (OMS) divulgou relatórios recentes destacando a urgência na busca por novas estratégias para combater esse problema, considerando que a resistência microbiana é a terceira maior causa de morte em todo o mundo. O surgimento de microrganismos resistentes acarreta não apenas em consequências médicas, mas também em custos significativos para os sistemas de saúde, com estimativas alcançando US\$ 30 bilhões anuais em tratamentos e hospitalizações. Diante desse cenário, a pesquisa está focada no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso combinado de produtos naturais e drogas antimicrobianas, buscando alternativas eficazes para combater a resistência microbiana e garantir a eficácia dos tratamentos médicos.

PALAVRAS-CHAVE: Fungos, Bactérias, Antimicrobianos, Produtos naturais.

MICROORGANISM RESISTANCE: THE ONGOING CHALLENGE OF THE POST-ANTIBIOTIC ERA

ABSTRACT: The discovery of penicillin by Alexander Fleming in 1928 revolutionized medicine by introducing the first antibiotic, saving millions of lives and extending life expectancy by up to 30 years in developed countries. However, Fleming correctly predicted that the indiscriminate use of antibiotics could lead to the emergence of resistant microorganisms. Over the years, the intensive and inappropriate use of these medicines has resulted in the selection of microorganisms capable of resisting the effects of antibiotics, becoming one of the biggest public health challenges faced today. Antimicrobial resistance primarily affects bacteria, but also extends to fungi and protozoa, making it a significant concern in hospital settings. The World Health Organization (WHO) released recent reports highlighting the urgency in finding new strategies to combat this problem, considering that microbial resistance is the third leading cause of death worldwide. The emergence of resistant microorganisms leads not only to medical consequences, but also to significant costs for healthcare systems, with estimates reaching US\$30 billion annually in treatments and hospitalizations. Given this scenario, research is focused on the development of new therapeutic strategies, including the combined use of natural products and antimicrobial drugs, seeking effective alternatives to combat microbial resistance and guarantee the effectiveness of medical treatments.

KEYWORDS: Fungi, Bacteria, Antimicrobials, Natural products.

INTRODUÇÃO

Em 1928 o médico e cientista Alexander Fleming descobriu acidentalmente o primeiro antibiótico, conhecido por todos como penicilina. Com essa descoberta, foi possível salvar milhões de vidas humanas e aumentar a suas expectativas de vida em 30 anos, principalmente nos países desenvolvidos. Contudo, quase duas décadas depois, o médico, ao ganhar o prêmio Nobel ao lado Ernst Boris Chain e Howard Walter Florey, alertou sobre a possibilidade do surgimento de microrganismos resistentes, caso houvesse uma antibioticoterapia ineficaz, com baixas doses de antibióticos de eficácia duvidosa (Tan; Tatsumura., 2015; Abadi et al., 2019).

Infelizmente Fleming estava certo e, ao longo dos anos, a utilização intensiva e inadequada de antibióticos provocou a seleção de microrganismos resistentes. Estes são microrganismos capazes de se multiplicarem na presença de drogas antibióticas em concentrações que normalmente inibiriam o seu crescimento. Tal resistência é encontrada principalmente em bactérias, mas também se estende ao grupo dos fungos e protozoários, que podem ser classificados como microrganismos nosocomiais o quais causam infecções em ambiente hospitalar ou clínicas, além de serem transmitidos em equipamentos médicos não esterilizados (Healey; Perlin, 2018; Abadi et al., 2019; Fürnkranz; Walochnik, 2021).

A consequência desse uso irracional acarretou na resistência microbiana, um dos maiores problemas de saúde pública enfrentados na atualidade. O problema é tão preocupante que a OMS, divulgou recentemente um relatório expondo a urgência em desenvolvimento de novas estratégias para contornar a resistência microbiana (Fisher; Denning, 2023). A preocupação deve-se ao fato dessa resistência ser a terceira maior causa de mortes, acarretando no óbito de milhões de pessoas em todo o mundo (Abadi et al., 2019). Somado a isso, estão os custos aos cofres públicos para o tratamento e hospitalização de pessoas enfermas às infecções, chegando a custos estimados em US\$ 30 bilhões anuais no mundo (Fair; Tor, 2014; Patini et al., 2020).

Apesar do desenvolvimento de novas drogas antibióticas após a descoberta da penicilina, como os aminoglicosídeos, tetraciclina, glicopeptídeos, cefalosporinas, triazólicos, a resistência continua sendo um problema, pelo fato das pessoas utilizarem em excesso tais drogas como medidas profiláticas contra quaisquer possíveis infecções bacterianas (Abadi et al., 2019). Com isso a busca dos cientistas por novos agentes terapêuticos cresceu exponencialmente. Como alternativa, estão os produtos naturais, que podem de modo intrínseco ou em combinação com drogas antimicrobianas, apresentarem efeitos biológicos em concentrações de relevância clínica (Gupta; Birdi, 2017; Bezerra et al., 2019).

BACTÉRIAS

As bactérias são seres unicelulares procariotos que vivem nos mais diversos ecossistemas do planeta (Johnson; Mangel, 2006). Existem bactérias autótrofas, que produzem sua própria energia por meio da quimiossíntese, e as heterotróficas, as quais utilizam compostos orgânicos originados de organismos, vivos ou mortos, para sua nutrição (Kindaichi; Okabe, 2004). Desempenham importantes papéis ecológicos, tais como a ciclagem dos nutrientes e mutualismo. Contudo, algumas dessas bactérias podem ser ou se tornarem patogênicas, como é o caso de bactérias comensais que fazem parte da microbiota do ser humano. Essas convivem normalmente no corpo do seu hospedeiro, contudo em situações específicas, como, um desequilíbrio na homeostase, podem se tornar patogênicas, sendo então denominadas oportunistas (Fast et al., 2018; Khan et al., 2019).

Como citado anteriormente, as bactérias são capazes de tornarem-se resistentes a antibióticos, expressando diversos mecanismos de resistência como modificações nas moléculas do antibiótico, diminuição da permeabilidade de antibióticos, desenvolvimento de bombas de efluxo, mudanças no sítio alvo do antibiótico, dentre outros mecanismos (Figura 1) (Blair et al., 2015). Dentre as principais bactérias resistentes responsáveis por causarem infecções nosocomiais destacam-se *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Staphylococcus aureus* (Abadi et al., 2019).

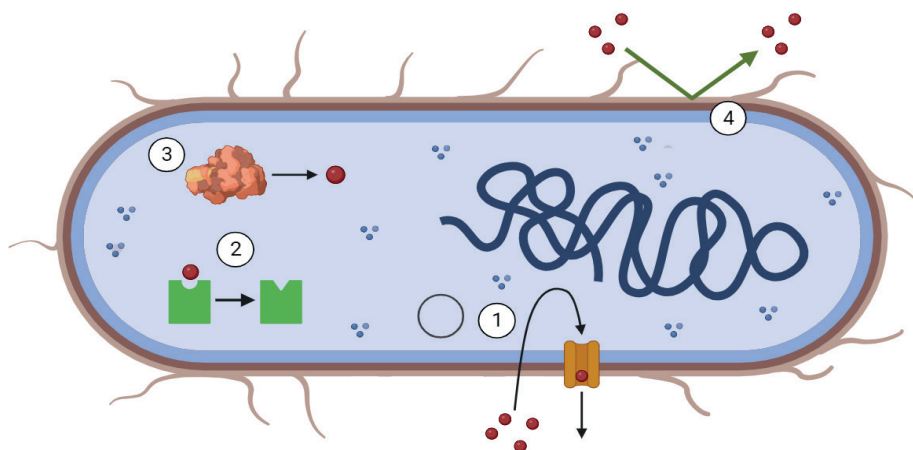


Figura 1 - Principais mecanismos de resistência bacteriana. 1: Efluxo do fármaco antibacteriano; 2: Alteração do sítio-alvo; 3: Inativação enzimática; 4: Bloqueio de entrada.

Fonte: Autor (2023).

O primeiro microrganismo citado, *E. coli* (Enterobacteriaceae), é uma bactéria Gram-negativa que habita de forma comensal o intestino grosso de organismos endotérmicos, dentre eles o ser humano. Tal microrganismo é classificado em três categorias: 1) organismos comensais; 2) cepas que causam doença intestinal diarreica (*E. coli* enteropatogênica, *E. coli* enterotoxigênica, *E. coli* enterohemorrágica, *E. coli* enteroagregativa, *E. coli* enteroinvasiva e *E. coli* difusamente aderente) e 3) cepas que geralmente causam doenças fora do trato intestinal. Patologicamente, *E. coli* é capaz de provocar diarreia aquosa, sanguinolenta, colite hemorrágica, diarreia do viajante, síndrome hemolítica urêmica em aves e humanos (Poolman, 2017; Rodrigues et al., 2022).

A bactéria *P. aeruginosa* (Pseudomonadaceae), é Gram-negativas que, por possuírem poucas exigências para o seu crescimento, podem normalmente habitar diversos ambientes, tais como a água, o solo, ambientes hospitalares e a microbiota do ser humano. Neste, os microrganismos quando comensais, habitam a pele, a garganta e o intestino grosso, contudo, caso haja um desequilíbrio na homeostase, podem invadir e infeccionar outros lugares, como por exemplo, o sistema urinário e as vias respiratórias. Em consequência dessas infecções podem causar pneumonias, meningites e até mesmo endocardites (Pang et al., 2019; Thi et al., 2020). Estudos recentes mostram que essa bactéria é capaz de adquirir resistência à múltiplas classes de antibióticos, incluindo beta-lactâmicos, aminoglicosídeos e fluoroquinolonas. Tal resistência é tão preocupante que a OMS a classificou na categoria “crítica” na lista de patógenos prioritários para o desenvolvimento de novos antibióticos (Botelho et al., 2019; Pachori et al., 2019).

Por fim, *S. aureus* é uma espécie da família Staphylococcaceae Gram-positiva e dentre as infecções nosocomiais, é a de maior interesse clínico, visto que é causa morbidade e mortalidade em todo o mundo (Cheung et al., 2021). Seu hábitat, enquanto comensal no ser humano, é na cavidade oral, na mucosa nasal, na pele e no trato gastrointestinal. Contudo, esta espécie também é oportunista e pode ocasionar no hospedeiro pneumonia e outras infecções do trato respiratório e infecções cardiovasculares. Assim como os demais, este microrganismo apresenta resistência, a qual evolui de modo rápido por diversos meios, dentre eles a transferência horizontal de genes e mutação cromossômica (Craft et al., 2019; Okwu et al., 2019).

FUNGOS

Os fungos são microrganismos unicelulares ou multicelulares eucariontes e heterotróficos por absorção e vivem em diferentes ambientes. Diferentemente das bactérias, possuem um sistema de endomembranas, que formam organelas citoplasmáticas com formas e funções variadas, bem como cromossomos lineares (Richards et al., 2017; Li et al., 2021). Além disso, suas paredes celulares são compostas por polissacarídeos insolúveis em água, como a quitina e os glucanos. O primeiro polímero é formado por longas cadeias

de N-acetilglucosamina (2-acetamido-2-desoxi-D-glicopiranosse) ligadas entre si (Ibe; Munro, 2021), enquanto os glucanos apresentam estruturas altamente variáveis (Ruiz-Herrera; Ortiz-Castellanos, 2019). Além disso, outra característica marcante desse grupo é a presença de certos esteroides em sua membrana plasmática, como por exemplo o ergosterol. Como destacado anteriormente, eles podem ser formados por uma ou várias células, dessa forma, são classificados em leveduras (unicelulares) ou fungos filamentosos (multicelulares) (Richards et al., 2017).

Os fungos são seres extremamente necessários à manutenção da vida na terra, pois estão ligados diretamente à decomposição de matéria orgânica, bem como são capazes de formar associações mutualísticas com outras espécies, como por exemplo a associação com as raízes de árvores originando as micorrizas (Richards et al., 2017; Li et al., 2021;). Nesse reino, há também associações comensais, como por exemplo algumas leveduras, que habitam a pele e as mucosas dos seres humanos e de outros animais. Contudo, estes são microrganismos oportunistas, ou seja, ocasionam infecções em organismos que tenha sua imunidade comprometida (Pappas, 2010). Dentre os principais fungos causadores de infecções, estão espécies do gênero *Candida*, *Aspergillus*, e *Cryptococcus*, responsáveis por mais de 90% de mortes por doenças micóticas (Lee et al., 2020).

Desses fungos, destacam-se as espécies de levedura do gênero *Candida* (Saccharomycetaceae). Essas leveduras são adquiridas durante o nascimento e tornam-se parte da microbiota humana, sem ocasionar manifestações patológicas em hospedeiros saudáveis. Contudo, quando esse hospedeiro se torna imunocomprometido, esses fungos podem ocasionar infecções conhecidas como candidíase, que em casos mais graves tornam-se invasivas e se disseminam para órgãos internos (Wilson, 2019; Lee et al., 2020; Romo, Kumamoto, 2020). Com isso, a candidíase é uma doença fúngica multifacetada oportunista que pode incluir infecções mucocutâneas, viscerais e disseminadas (Ribeiro et al., 2020).

Devido à característica oportunista, várias espécies de *Candida* spp. tornou-se um grande problema de saúde pública em todo o mundo, visto que causam altas taxas de mortalidade e altos custos médicos, tanto para governos, quanto para os pacientes hospitalizados (Spampinato; Leonardi, 2013; Wilson, 2019). São vários os fatores de virulência expressos por espécies de *Candida*, sendo os principais a capacidade polimórfica, alteração fenotípica, capacidade de formação de biofilme aderente, produção e secreção de enzimas hidrolíticas, expressão de complexos proteicos de adesina e a invasão de células da epiderme e mucosas (Eix; Nett, 2020; Khan et al., 2021; Rosiana et al., 2021).

Desses mecanismos de virulência, a capacidade polimórfica ocorre em algumas espécies de *Candida*, isso quer dizer que, as leveduras são capazes de alterar a sua estrutura em circunstâncias específicas. Ao alterar a sua forma, elas passam a ser filamentosas, contando com a presença de pseudo-hifas (cadeias de células de levedura alongadas com constrictões) e hifas (cadeias ramificadas de células tubulares sem constrictões nos

locais de septação) (Kornitzer, 2019). Patologicamente, essa formação de filamentos tem importância para o sucesso da infecção, pois por meio deles ocorre a invasão tecidual. No caso da candidemia, que é a infecção de *Candida* spp. no sangue, é por meio da formação de pseudo-hifas e hifas que as cepas encontram a corrente sanguínea. Para tanto, inicialmente penetram as células da mucosa, posteriormente alcançam os tecidos subadjacentes e finalmente encontram a corrente sanguínea e espalham-se pelo corpo do hospedeiro (Figura 2) (Kornitzer, 2019; Khan et al., 2021). Essa transição morfológica, como citam Khan et al. (2021), foi relatada como associada com invasão da camada celular epitelial, ruptura e dano das células endoteliais, evasão de células fagocitárias, tigmotropismo e escape de anticorpos.

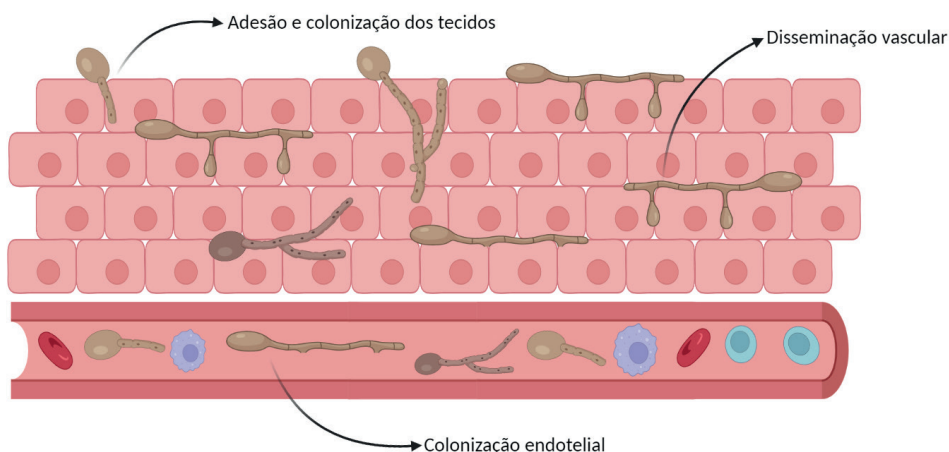


Figura 2 - Patogênese da invasão e virulência das leveduras de espécies do gênero *Candida*.

Fonte: Autor (2022).

Dentre as espécies do gênero *Candida*, a mais estudada e pesquisada é *Candida albicans*, por ser a mais comum em infecções. No entanto, os estudos não devem ser concentrados apenas nela, visto que as espécies *Candida não-albicans* tem causado um quadro grave de infecções ao longo do planeta, dentre elas *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis* e *Candida tropicalis* (Montenegro et al., 2017; Whaley et al., 2017). Assim como as bactérias, essas espécies vêm apresentando uma certa resistência a drogas antifúngicas (Lee et al., 2020).

Atualmente são utilizadas três classes de antifúngicos para o tratamento de infecções de tal natureza, sendo eles os pertencentes à classe dos polienos, equinocandinas e azóis, os quais atuam por diferentes mecanismos de ação (Lee et al., 2020). Os polienos foram os primeiros antifúngicos empregados no tratamento de infecções causadas por *Candida* spp., tendo sido introduzido na metade do século XX. Dos polienos, a anfotericina B é a

mais conhecida, por atuar contra um amplo espectro de cepas fúngicas de interesse clínico. Tal antifúngico atua por meio da formação de agregados extramembranosos que extraem o ergosterol das membranas celulares das leveduras, atuando como uma “esponja de esterol” fungicida. Contudo, o uso clínico da anfotericina B apresenta certas desvantagens, principalmente pela baixa biodisponibilidade oral e seus efeitos tóxicos dose-dependentes para o paciente, pois estruturalmente o ergosterol assemelha-se ao colesterol encontrado nas membranas das células humanas (Carolus et al., 2020; Lee et al., 2020).

Os azóis, são os antifúngicos mais utilizados clinicamente, tendo sido empregados pela primeira vez na década de 1980. Estruturalmente são compostos sintéticos heterocíclicos que atuam por meio do bloqueio da síntese do ergosterol, levando à ruptura na estabilidade da membrana plasmática, na sua permeabilidade e na função das enzimas associadas à membrana (Pristov; Ghannoum, 2019). Além disso, antifúngicos azólicos aumentam a concentração de intermediários de esteróis tóxicos às leveduras, incluindo 14- α -metil-3,6-diol. Dessa forma, tais drogas atuam inibindo o crescimento fúngico, ou seja, são fungistáticas, enquanto o organismo do hospedeiro reage a fim de controlar a infecção. O mecanismo de ação utilizado por tal classe é a inibição de enzimas associadas ao citocromo P450 lanosterol 14- α -desmetilase, de forma a bloquear a conversão do lanosterol em ergosterol. Diferentemente das outras duas classes, os azóis apresentam biodisponibilidade oral excepcional e estão disponíveis tanto em formulações orais quanto intravenosas, sendo a mais conhecida o fluconazol. Contudo como o efeito dessas drogas é fungistático, ocorre seleção de microrganismos resistentes, tornando importante a busca por novas drogas antifúngicas (Berman; Krysan, 2020; Lee et al., 2020).

Por fim, os antifúngicos da classe equinocandinas foram os últimos a serem descobertos e desenvolvidos. Estes têm origem de produtos naturais e estruturalmente compreendem grandes lipopeptídeos (Healey; Perlin, 2018; Pristov; Ghannoum, 2019). Devido esta forma estrutural atuam rompendo a parede celular fúngica, por meio da ligação à subunidade catalítica da (1,3)- β -D-glucano sintase, o que a tornou uma ótima alternativa terapêutica, visto que tal estrutura não está presente em células eucarióticas de mamíferos. Com esse bloqueio na síntese de (1,3)- β -D-glucana, ocorre a ruptura da parede celular e um desequilíbrio na pressão osmótica, culminando na lise celular. Contudo, assim como alguns polienos, as equinocandinas apresentam baixa absorção oral e, conseqüentemente, o uso clínico é limitado à administração intravenosa (Healey; Perlin, 2018; Lee et al., 2020).

Além dos efeitos colaterais relatados acima, a maioria dos antifúngicos empregados atualmente no combate à candidíase apresentam susceptibilidade à resistência microbiana, principalmente aqueles pertencentes à classe dos azóis (Pristov; Ghannoum, 2019). Infelizmente o desenvolvimento de novos antifúngicos é bastante limitado devido à natureza das células, pois tanto as leveduras quanto as células do seu hospedeiro são eucarióticas (Roemer; Krysan, 2014; Nicola et al., 2019). Como alternativa, pesquisas visam combinar produtos naturais e antifúngicos, a fim de avaliar se os produtos naturais são capazes de intensificar a ação dos fármacos (Bezerra et al., 2019; Costa et al., 2021; Rodrigues et al., 2022).

CONCLUSÕES

Apesar do desenvolvimento de novas drogas antibióticas, como os aminoglicosídeos e as cefalosporinas, a resistência continua sendo um desafio devido ao uso excessivo desses medicamentos como medidas profiláticas. Além das bactérias, os fungos, especialmente do gênero *Candida*, representam uma ameaça significativa, causando infecções oportunistas em indivíduos imunocomprometidos. Os antifúngicos tradicionais enfrentam desafios semelhantes aos antibióticos, com o surgimento de resistência microbiana. Diante desse cenário, a pesquisa está focada no desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas, incluindo o uso combinado de produtos naturais e drogas antimicrobianas, buscando alternativas eficazes para combater a resistência microbiana e garantir a eficácia dos tratamentos médicos.

REFERÊNCIAS

- ABADI, A. T. B. *et al.* World Health Organization report: current crisis of antibiotic resistance. **BioNanoScience**, v. 9, p. 778-788, 2019.
- BERMAN, J.; KRYSAN, D. J. Drug resistance and tolerance in fungi. **Nature Reviews Microbiology**, v. 18, n. 6, p. 319-331, 2020.
- BEZERRA, J. W. A. *et al.* Chemical composition, antimicrobial, modulator and antioxidant activity of essential oil of *Dysphania ambrosioides* (L.) Mosyakin & Clemants. **Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases**, v. 65, p. 58-64, 2019.
- BLAIR, J. *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 13, n. 1, p. 42-51, 2015.
- BOCCOLINI, P. M. M.; BOCCOLINI, C. S. Prevalence of complementary and alternative medicine (CAM) use in Brazil. **BMC complementary medicine and therapies**, v. 20, n. 1, p. 1-10, 2020.
- BOTELHO, J.; GROSSO, F.; PEIXE, L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*—Mechanisms, epidemiology and evolution. **Drug Resistance Updates**, v. 44, p. 100640, 2019.
- CAROLUS, H. *et al.* Amphotericin B and other polyenes—discovery, clinical use, mode of action and drug resistance. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 4, p. 321, 2020.
- CHEUNG, G. Y.; BAE, J. S.; OTTO, M. Pathogenicity and virulence of *Staphylococcus aureus*. **Virulence**, v. 12, n. 1, p. 547-569, 2021.
- COSTA, A. R. *et al.* Phytochemical profile and anti-*Candida* and cytotoxic potential of *Anacardium occidentale* L. (cashew tree). **Biocatalysis and Agricultural Biotechnology**, v. 37, p. 102192, 2021.
- CRAFT, K. M. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. **MedChemComm**, v. 10, n. 8, p. 1231-1241, 2019.
- EIX, E. F.; NETT, J. E. How biofilm growth affects *Candida*-host interactions. **Frontiers in Microbiology**, v. 11, p. 1437, 2020.

- FAST, D. *et al.* Commensal pathogen competition impacts host viability. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 115, n. 27, p. 7099-7104, 2018.
- FISHER, M. C.; DENNING, D. W. The WHO fungal priority pathogens list as a game-changer. **Nature Reviews Microbiology**, v. 21, n. 4, p. 211-212, 2023.
- FÜRNKRANZ, U.; WALOCHNIK, J. Nosocomial Infections: Do Not Forget the Parasites!. **Pathogens**, v. 10, n. 2, p. 238, 2021.
- GUPTA, P. D.; BIRDI, T. J. Development of botanicals to combat antibiotic resistance. **Journal of Ayurveda and integrative medicine**, v. 8, n. 4, p. 266-275, 2017.
- HEALEY, K. R.; PERLIN, D. S. Fungal resistance to echinocandins and the MDR phenomenon in *Candida glabrata*. **Journal of fungi**, v. 4, n. 3, p. 105, 2018.
- IBE, C.; MUNRO, C. A. Fungal cell wall: An underexploited target for antifungal therapies. **PLoS Pathogens**, v. 17, n. 4, e1009470, 2021.
- JOHNSON, L. R.; MANGEL, M. Life histories and the evolution of aging in bacteria and other single-celled organisms. **Mechanisms of ageing and development**, v. 127, n. 10, p. 786-793, 2006.
- KHAN, R.; PETERSEN, F. C.; SHEKHAR, S. Commensal bacteria: an emerging player in defense against respiratory pathogens. **Frontiers in Immunology**, v. 10, p. 1203, 2019.
- KHAN, F. *et al.* Suppression of hyphal formation and virulence of *Candida albicans* by natural and synthetic compounds. **Biofouling**, v. 37, n. 6, p. 626-655, 2021.
- KINDAICHI, T.; ITO, T.; OKABE, S. Ecophysiological interaction between nitrifying bacteria and heterotrophic bacteria in autotrophic nitrifying biofilms as determined by microautoradiography-fluorescence in situ hybridization. **Applied and Environmental Microbiology**, v. 70, n. 3, p. 1641-1650, 2004.
- KORNITZER, D. Regulation of *Candida albicans* hyphal morphogenesis by endogenous signals. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 1, p. 21, 2019.
- LI, Y. *et al.* A genome-scale phylogeny of the kingdom Fungi. **Current Biology**, v. 31, n. 8, p. 1653-1665, 2021.
- MONTENEGRO, A. P. *et al.* Risk of developing *Candida albicans* in patients in intensive care unit with previous use of fluconazole. **Medicina Crítica**, v. 31, n. 2, p. 55-59, 2017.
- NICOLA, A. M. *et al.* Antifungal drugs: New insights in research & development. **Pharmacology & therapeutics**, v. 195, p. 21-38, 2019.
- OKWU, M. U. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) and anti-MRSA activities of extracts of some medicinal plants: A brief review. **AIMS microbiology**, v. 5, n. 2, p. 117, 2019.
- PACHORI, P.; GOTHALWAL, R.; GANDHI, P. Emergence of antibiotic resistance *Pseudomonas aeruginosa* in intensive care unit; a critical review. **Genes & Diseases**, v. 6, n. 2, p. 109-119, 2019.

PANG, Z. *et al.* Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa*: mechanisms and alternative therapeutic strategies. **Biotechnology advances**, v. 37, n. 1, p. 177-192, 2019.

PAPPAS, P. G. Opportunistic fungi: a view to the future. **The American journal of the medical sciences**, v. 340, n. 3, p. 253-257, 2010.

PATINI, R. *et al.* The effect of different antibiotic regimens on bacterial resistance: A systematic review. **Antibiotics**, v. 9, n. 1, p. 22, 2020.

POOLMAN, J. T. *Escherichia coli*. **International Encyclopedia of Public Health**, v. 2, p. 585– 593, 2017.

PRISTOV, K. E.; GHANNOUM, M. A. Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. **Clinical Microbiology and Infection**, v. 25, n. 7, p. 792-798, 2019.

RIBEIRO, F. C. *et al.* Action mechanisms of probiotics on *Candida* spp. and candidiasis prevention: an update. **Journal of Applied Microbiology**, v. 129, n. 2, p. 175-185, 2020.

RICHARDS, T. A.; LEONARD, G.; WIDEMAN, J. G. What defines the “kingdom” fungi?. **Microbiology spectrum**, v. 5, n. 3, p. 5-3, 2017.

RODRIGUES, F. C. *et al.* Antimicrobial activity, modulatory effect and phytochemical analysis of *Sida galheirensis* Ulbr.(Malvaceae). **South African Journal of Botany**, v. 147, p. 286-293, 2022.

ROEMER, T.; KRYSAN, D. J. Antifungal drug development: challenges, unmet clinical needs, and new approaches. **Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine**, v. 4, n. 5, a019703, 2014.

ROMO, J. A.; KUMAMOTO, C. A. On commensalism of *Candida*. **Journal of Fungi**, v. 6, n. 1, p. 16, 2020.

ROSIANA, S. *et al.* Comprehensive genetic analysis of adhesin proteins and their role in virulence of *Candida albicans*. **Genetics**, v. 217, n. 2, iyab003, 2021.

RUIZ-HERRERA, J.; ORTIZ-CASTELLANOS, L. Cell wall glucans of fungi. A review. **The Cell Surface**, v. 5, 100022, 2019.

SPAMPINATO, C.; LEONARDI, D. *Candida* infections, causes, targets, and resistance mechanisms: traditional and alternative antifungal agents. **BioMed research international**, v. 2013, 2013.

TAN, S. Y.; TATSUMURA, Y. Alexander Fleming (1881–1955): discoverer of penicillin. **Singapore medical journal**, v. 56, n. 7, p. 366, 2015.

THI, M. T. T.; WIBOWO, D.; REHM, B. H. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 21, n. 22, p. 8671, 2020.

WHALEY, S. G. *et al.* Azole antifungal resistance in *Candida albicans* and emerging non-*albicans* *Candida* species. **Frontiers in microbiology**, v. 7, p. 2173, 2017.

WILSON, D. *Candida albicans*. **Trends in Microbiology**, v. 27, n. 2, p. 188-189, 2019.