

SOFOROLIPÍDIOS DE *STARMERELLA BOMBICOLA* COMO ALTERNATIVA ANTIMICROBIANA PARA PEQUENOS ANIMAIS

Data de submissão: 18/03/2024

Data de aceite: 01/04/2024

Nathalia Fraile Santana

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina
Londrina – PR
<http://lattes.cnpq.br/7915469576920198>

Flávia Eliza Staut Silva

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina – UEL
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/8645716289651361>

Fraciely Grose Colodi

Departamento de Bioquímica e
Biotecnologia
Universidade Estadual de Londrina – UEL
Londrina – Paraná
<http://lattes.cnpq.br/0526149344575898>

Cristiani Baldo

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

Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

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

RESUMO: A dermatite atópica canina (DAC) é uma doença com alta frequência entre os animais domésticos, não possui cura e sua origem é multifatorial. A maioria dos medicamentos contra dermatite atópica, em geral, anti-inflamatórios e antibióticos, é utilizada para o alívio dos sintomas, que incluem intenso prurido seguido de lesões de pele, que comprometem muito o bem-estar do animal. Adicionalmente, o crescimento da resistência aos antimicrobianos e o potencial zoonótico das cepas de estafilococos resistentes à metilina (MRS) são alarmantes. Portanto, a busca por alternativas antimicrobianas é imprescindível para auxiliar no combate às infecções das lesões epidérmicas decorrentes da DAC. Ativos biotecnológicos de origem natural como os soforolipídios, biossurfactantes da classe dos glicolipídios, destacam-se por seu uso no desenvolvimento de inúmeros produtos industriais. A notável atividade antimicrobiana destes biossurfactantes constitui uma estratégia viável para produção de fórmulas multifuncionais baseadas em soforolipídios, os quais apontam como alternativa para diminuição dos sintomas da DAC e promoção do bem-estar animal.

PALAVRAS-CHAVE: Resistência microbiana; Dermatite atópica; Cães; Formulações antimicrobianas.

SOPHOROLIPIDS FROM STARMERELLA BOMBICOLA AS ANTIMICROBIAL ALTERNATIVE FOR SMALL ANIMALS

ABSTRACT: Canine atopic dermatitis (DAC) is a disease with high frequency among domestic animals, it has no cure and presents multifactorial origins. In general, medicines used to fight DAC, mainly anti-inflammatories and antibiotics, are prescribed for relief of the symptoms, including intense pruritus followed by skin lesions, which deeply compromise the animal welfare. Additionally, the raising of antimicrobial resistance and the zoonotic potential of methicillin-resistant Staphylococci (MRS) are alarming. Therefore, pursuing alternative antimicrobial molecules is indispensable to assist the fight against infections of epidermal lesions resulting from CAD. Biotechnological actives of natural origins, as sophorolipids, which are glycolipid biosurfactants, have been highlighted as ingredient to develop several industrial products. The notable antimicrobial activity of these biosurfactants constitute a practicable strategy to produce multifunctional formulas based in sophorolipids, which emerge as an important alternative for reducing CAD symptoms and promote animal welfare.

KEYWORDS: Antimicrobial resistance; Atopic dermatitis; Dogs; Antimicrobial formulations.

INTRODUÇÃO

A qualidade de vida de pequenos animais e de seus tutores sofre grande interferência quando os cães desenvolvem doenças dermatológicas. A dermatite atópica canina (DAC) é uma das principais causas do comprometimento do bem-estar animal, pois causa prurido intenso e lesões cutâneas, as quais geralmente são agravadas por infecções por microrganismos oportunistas (Martins, 2018).

O tratamento das manifestações clínicas da dermatite atópica canina usualmente envolve a prescrição de anti-inflamatórios e antibióticos, o que tem contribuído com o crescimento do número de microrganismos resistentes, intensificando os riscos de infecções graves em animais e humanos (Abusleme et al., 2022). Desta forma, é imprescindível a apresentação de antimicrobianos alternativos que evitem o aumento da resistência dos microrganismos e contribuam com o aumento da qualidade de vida dos animais.

Os sofrorolípídios são biossurfactantes de origem biotecnológica que atuam desestabilizando a membrana lipídica de microrganismos, apresentando importante atividade antimicrobiana (Mendes et al., 2021; Pereira et al., 2023).

Considerando a necessidade de terapias alternativas para o tratamento das lesões de pele causadas pela dermatite atópica canina, bem como o potencial antimicrobiano dos sofrorolípídios, este artigo tem por objetivo destacar aspectos patogênicos da DAC e sua relação com as infecções microbianas, além de indicar as potencialidades dos sofrorolípídios como moléculas antimicrobianas contra microrganismos associados às infecções características da dermatite atópica canina.

DERMATITE ATÓPICA CANINA E RESISTÊNCIA MICROBIANA

A dermatite atópica canina (DAC) afeta cerca de 58% dos cães com problemas de pele e 15% da população canina em geral. DAC não tem cura, por isso é importante o manejo dos sintomas, os quais podem reaparecer de forma intermitente (Tully & Pieper, 2018). Na dermatologia veterinária, a DAC é a doença mais frequente na rotina dos profissionais e uma das mais desafiadoras tendo em vista a dificuldade do diagnóstico, a intensidade dos sinais clínicos e a falta de controle adequado da doença (Andrade, 2018). Trata-se de uma doença complexa e multifatorial, que pode ser desencadeada por fatores intrínsecos, os que são inerentes ao animal, e fatores extrínsecos, externos ao animal. As crises de DAC podem estar relacionadas às desordens genéticas, fisiológicas e imunológicas. Demais doenças como alergias alimentares, à ectoparasitas, à alérgenos ambientais, assim como infecções bacterianas e fúngicas costumam estar associadas a DAC (Olivry et al., 2010).

A pele é o maior e mais extenso órgão do corpo e atua como uma barreira física, que contribui para a primeira linha de defesa do organismo, exercendo o controle da permeação de substâncias e microrganismos para o seu interior através da sinalização por meio de mediadores inflamatórios (Outerbridge & Jordan, 2021). O estrato córneo é camada mais externa da epiderme e tem em sua composição queratinócitos inseridos em uma matriz lamelar intercelular lipídica. O manto lipídico é constituído por colesterol e ácidos graxos livres, além de ceramidas, as quais constituem os lipídios intercelulares mais numerosos do estrato córneo (Chermpapai et al., 2018; Luger et al., 2021).

Disfunções da barreira epidérmica comprometem a proteção da pele, facilitando a permeação de agentes químicos, microrganismos e alérgenos advindos do ambiente. Animais acometidos por DAC apresentam anormalidades primárias na estrutura epidérmica tanto na pele lesionada quanto na não lesionada, que incluem deposição de lamelas lipídicas de forma desorganizada, descontínua e em menor número quando comparadas a pele de cães saudáveis. Estas condições podem ser agravadas com o avanço dos sinais clínicos da DAC, resultando na redução significativa de ceramidas e ácidos graxos na pele (Marsella et al., 2018; Outerbridge & Jordan, 2021).

A disfunção da epiderme facilita a absorção percutânea de irritantes que estimulam o sistema imunológico local e induzem respostas polarizadas para o perfil linfocitário T-helper 2 (Th2, tipo 2), com produção de interleucinas IL-4, IL-5 e IL-13 e ativação de linfócitos B. Estas respostas prejudicam ainda mais a integridade e a função da barreira epidérmica, regulando negativamente as principais proteínas estruturais da pele, o que estimula prurido, coceira e autotrauma (Outerbridge & Jordan, 2021).

Segundo Outerbridge e Jordan (2021), apesar das evidências que corroboram com a presença de disfunção da barreira epidérmica na DAC, não é possível afirmar se o fato é um defeito primário subjacente à indução da doença ou um fenômeno secundário resultante da inflamação da pele e do autotrauma.

A qualidade de vida dos animais acometidos por DAC mostra notável declínio, visto que o principal sinal clínico observado em quase todas as fases doença é o prurido intenso, seguido de lesão cutânea, causando grande desconforto, dor e incomodo aos cães, comprometendo fortemente o bem-estar do animal (Martins, 2018).

A característica crônica da doença promove lesões por remodelamento tecidual em resposta à inflamação, como hiperpigmentação, hiperqueratose e lignificação. Sobretudo, em cerca de 50% dos casos, os sintomas podem estar associados a otite bilateral recorrente (Andrade, 2018).

Os sinais clínicos iniciais da DAC somados ao comportamento do paciente, quanto a coceiras e lambeduras excessivas, contribuem para o desenvolvimento de lesões, que são constantemente infectadas por bactérias e fungos oportunistas, resultando em piodermite, uma inflamação cutânea de difícil controle, alta recidiva e que pode agravar ainda mais o quadro clínico do animal (Santoro et al., 2018).

A piodermite é uma das principais condições que levam à prescrição de antimicrobianos na prática de pequenos animais. Dados obtidos de prontuários eletrônicos de pacientes mostram que para cães com piodermite, suspeita ou confirmada, foram dispensados antimicrobianos em 97% dos casos, sendo que 92% destes cães receberam terapia sistêmica (Summers et al., 2014).

Dentre os microrganismos envolvidos nas infecções secundárias de cães, os mais frequentes são *Staphylococcus pseudintermedius*, uma bactéria Gram-positiva, e a levedura *Malassezia pachydermatis* (Outerbridge & Jordan, 2021).

A dermatite atópica caracteriza-se pela manifestação de infecções estafilocócicas recorrentes (Marsella et al., 2018). De acordo com Olivo et al. (2024) as espécies de *Staphylococcus* correspondem a bactérias com alto potencial para o desenvolvimento de doenças supurativas em humanos e cães. Assim, o uso de antibióticos, bem como de terapias com objetivo de restaurar a função e a integridade da barreira cutânea são considerados essenciais na abordagem terapêutica multimodal para o manejo dos sintomas da DAC.

De modo geral as infecções podem ser controladas com antibióticos. Porém, diante de cepas resistentes, o tratamento pode se tornar um desafio adicional no controle da doença, visto que nos últimos anos, diferentes cepas de *Staphylococcus* spp. demonstraram resistência aos antibióticos mais utilizados, como macrolídeos, lincosamidas, tetraciclina, gentamicina, cefalosporinas e outros β -lactâmicos (Abusleme et al., 2022).

A resistência bacteriana a medicamentos antimicrobianos é uma questão de saúde pública global. Na última década, notou-se um aumento alarmante na frequência de infecções bacterianas de pele por microrganismos resistentes à metilina. Destaca-se que o uso constante de antimicrobianos eleva o risco em potencial para seleção de cepas multirresistentes (Santoro et al., 2018).

Quando comparadas a cepas sensíveis à meticilina, cepas resistentes apresentam níveis elevados de tolerância a várias classes de antibióticos. Assim, o custo direto para tratar infecções por estafilococos *resistentes à meticilina* (MRS) em humanos chega a ser três vezes maior do que o tratamento para microrganismos sensíveis. Os estafilococos de maior relevância clínica são os produtores de coagulase, sendo o principal *S. aureus* e no grupo do *S. intermedius* destaca-se o *S. pseudintermedius* (Abusleme et al., 2022).

Olivo et al. (2024) investigaram a prevalência de *Staphylococcus* spp. em um hospital veterinário de equinos em Botucatu. Observou-se que, dentre as amostras coletadas de animais e veterinários, existe uma prevalência de 18% de *Staphylococcus* spp., na qual 4% se referem ao *S. pseudintermedius*, sendo que uma das amostras foi identificada como cepa resistente à meticilina. Destaca-se também que em quatro amostras foi observado perfil clonal com 98% de similaridade entre *S. aureus* coletado em humanos e nos animais, o que pode sugerir uma disseminação interespecíes.

Surtos de Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA) em humanos podem comprometer principalmente a saúde das populações de risco, como imunossuprimidos, visto que a complicação clínica da infecção pode levar a bacteremia, septicemia e morte (Olivo et al., 2024). Mortes causadas por infecções bacterianas ocorrem mundialmente e geralmente estão relacionadas, na maioria dos casos, a bactérias multirresistentes à meticilina, vancomicina, oxacilina e penicilina, sendo esses, alguns dos medicamentos aos quais os estafilococos vêm desenvolvendo resistência (Teixeira et al., 2024).

Assim, Olivo et al. (2024) alertam sobre a necessidade de medidas de biossegurança para evitar a propagação de estafilococos multirresistentes interespecíes. A mesma atenção deve ser voltada ao *S. pseudintermedius*, pois embora esta bactéria esteja muito bem adaptada para viver em animais, a espécie possui características que favorecem sua aderência em corneócitos humanos (queratinócitos mortos, desprovidos de organelas e núcleo) com a mesma facilidade que aderem aos corneócitos de cães (Latronico et al., 2014). Destaca-se uma cepa particular denominada MRSP ST-71, de origem humana, que aderiu igualmente bem aos corneócitos caninos e humanos, sugerindo capacidade de adaptação. Somada à preocupação referente à sua resistência, a possível transmissão de *S. pseudintermedius* de animais para humanos, bem como a capacidade de percorrer grandes distâncias são alarmantes, tendo sido identificada na Europa e na América do Sul (Penna et al., 2022).

Abusleme et al. (2022) ressaltam que, em geral, as percentagens de isolamento desta espécie em humanos são baixas, no entanto, essa percepção pode mudar com o uso de métodos de identificação mais modernos e precisos, o que pode gerar um aumento no número de casos de cepas isoladas de *S. pseudintermedius* em humanos, pois, dada a sua semelhança bioquímica, este pode ser erroneamente identificado como *S. aureus*.

Mesmo com a grande proximidade entre animais e humanos, o olhar para os animais de companhia como reservatórios de infecções humanas ainda é pouco compreendido.

Portanto, tratamentos alternativos e preventivos de colonização e infecções bacterianas correspondem a opções interessantes. Sob essa perspectiva, o uso de bioativos ou biofármacos pode ser considerado como uma excelente alternativa (Santoro et al., 2018).

Biossurfactantes como soforolipídios atuam na desestabilização da membrana lipídica microbiana, assim não constituem moléculas propensas ao desenvolvimento de resistência, favorecendo seu uso como potencial alternativa aos tratamentos convencionais (Mendes et al., 2021).

SOFOROLIPÍDIOS COMO ALTERNATIVA ANTIMICROBIANA

Soforolipídeos são glicolipídios extracelulares, biossurfactantes obtidos com o uso de matérias-primas renováveis por meio da fermentação de leveduras não patogênicas, dentre as quais se destaca a *Starmerella bombicola*. Estas moléculas anfífilas compreendem o dissacarídeo soforose, geralmente na sua forma acetilada, e um ácido graxo de cadeia longa. Normalmente, as porções soforose e ácido graxo hidroxilado são unidas através de uma ligação β -glicosídica que forma a estrutura trivial dos soforolipídios (Ashby et al., 2023).

Normalmente, *Starmerella bombicola* do tipo selvagem produz as formas ácida e lactônica dos soforolipídios, as quais influenciam as propriedades físico-químicas e biológicas destes biossurfactantes. As lactonas representam a maior fração dos soforolipídios no caldo fermentado e, devido à sua natureza muito hidrofóbica são moléculas tensoativas, apresentando atividades antioxidante, antitumoral, citotóxica e antimicrobiana (Kaiser et al., 2023; Pal et al., 2023).

A atenção por glicolipídios biossurfactantes está em ascensão, pois as diferentes propriedades biológicas, não-toxicidade e altos rendimentos de produção dos soforolipídios permitem que sejam empregados como ingredientes em produtos de limpeza doméstica e industrial, biodispersantes e emulsificantes, além de aplicações na agricultura, em produtos de higiene e cuidado pessoal, em cosméticos e ainda como antimicrobianos (Pal et al., 2023; Pereira et al., 2023). Destaca-se que o mercado de glicolipídios, incluindo soforolipídios e ramnolipídios, foi avaliado em aproximadamente 335 milhões de dólares em 2022, com expectativa de crescimento anual de 6,2%, podendo chegar a mais de 540 milhões de dólares em 2030 (The Insight partners, 2022).

Tendo em vista a grande ocorrência de dermatite atópica canina, bem como as propriedades antimicrobianas dos soforolipídios de *S. bombicola*, estas moléculas podem ser grandes aliadas contra o crescimento da resistência aos antimicrobianos e o potencial zoonótico das cepas de estafilococos resistentes à metilina (MRS), além de promover o bem-estar animal ao combater as infecções das lesões epidérmicas decorrentes da DAC (Filipe et al., 2022; Loeffler & Lloyd, 2018; Pereira et al., 2023).

Soforolipídios mostram propriedades hidratantes e boa compatibilidade com a pele, além de atividade contra bactérias, fungos e vírus (Fontoura et al., 2020; Hipólito et al., 2020; Silveira et al., 2020; Van Bogaert et al., 2007). Os sofrorolipídios ainda apresentam notável atividade antioxidante, sendo indicados como substituintes aos antioxidantes químicos, como nitritos e nitratos, utilizados na indústria de alimentos (Kaiser et al., 2023; Kumari et al., 2021).

A atividade antimicrobiana dos sofrorolipídios provém da sinergia das porções carboidrato (soforose) e ácido graxo, a qual produz o efeito surfactante que desestabiliza e rompe membranas celulares, promovendo o extravasamento celular e liberação de enzimas intracelulares. Segundo este mecanismo de ação antimicrobiana, os microrganismos permanecem incapazes de adquirir resistência contra os sofrorolipídios (Silveira et al., 2018).

Adicionalmente, a sofrorose apresenta papel importante na interação dos sofrorolipídios com bactérias Gram-negativas e Gram-positivas, contra as quais a atividade antimicrobiana é mais intensa. Destaca-se ainda que a concentração, o tempo de tratamento, a composição dos ácidos graxos e proporções entre as formas lactônica e acídica, bem como grau de acetilação interferem na atividade antimicrobiana dos sofrorolipídios (Silveira et al., 2018; Valotteau et al., 2017).

Dentre os vários microrganismos Gram-negativos e Gram-positivos contra os quais os sofrorolipídios apresentam atividade, destacam-se *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, e *Salmonella typhimurium* (Fontoura et al., 2020; Silveira et al., 2018).

Destaca-se ainda que o tratamento e a prevenção da acne foram abordados por meio de um cosmético com sofrorolipídios, o qual apresentou boa espalhabilidade e rápida absorção, além da atividade antimicrobiana contra *Streptococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus* e *Cutibacterium acnes*, (Filipe et al., 2022).

O uso de produtos contendo sofrorolipídios também tem sido indicado para o controle de leveduras que colonizam a pele e podem promover condições patológicas, como as leveduras do gênero *Malassezia* (Pereira et al., 2023).

Drogas com ação antifúngica geralmente apresentam maior toxicidade ao hospedeiro quando comparadas aos antibióticos. Neste contexto, Rathie et al. (2023) demonstraram que a artemisinina, uma lactona sesquiterpeno extraída da planta *Artemisia annua*, foi eficiente contra cinco cepas, dentre as oito cepas testadas de *Malassezia*. Assim, a atividade antifúngica da artemisinina traz perspectiva positiva para o uso de sofrorolipídios contra diferentes espécies de *Malassezia*, posto que as formas lactônicas e acetiladas dos sofrorolipídios são descritas como as que possuem maior atividade antimicrobiana.

Infecções recorrentes com *S. pseudintermedius* e *M. pachydermatis* acentuam o prurido e as lesões de cães acometidos por dermatite atópica. Destaca-se também que animais afetados mostram alterações nas proporções da microbiota natural que compõe o

estrato córneo, de forma que a diversidade de microrganismos é reduzida na pele de cães doentes (Outerbridge & Jordan, 2021).

De acordo com os dados apresentados, o potencial antimicrobiano dos soforolipídios contra microrganismos dos gêneros *Staphylococcus* e *Malassezia* mostra que o uso destes biossurfactantes constitui uma importante alternativa antimicrobiana em substituição aos tratamentos comumente prescritos para a DAC.

PERSPECTIVAS PARA O USO DE SOFOROLIPÍDIOS

Considerando que a microbiota dos animais com DAC sofre com a perda da diversidade, o que pode estar relacionado com a manifestação de crises de dermatite atópica, é possível propor estudos que avalie moléculas microbianas produzidas por fermentação como os soforolipídios de *S. bombicola* que pode ter alto potencial antimicrobiano. Assim, o efeito da adição de soforolipídios em produtos para cães, pode ser uma alternativa para cães afetados por DAC gerando produtos inovadores e com alta efetividade. Esta perspectiva abre a possibilidade de que a levedura não patogênica *S. bombicola* possa promover a melhoras significativas em animais doentes pela ação antimicrobiana dos soforolipídios, permitindo reduzir as preocupações em relação ao aumento de microrganismos resistentes a antibióticos.

A potencial atividade dos soforolipídios contra a bactéria Gram-positiva *S. pseudintermedius* e a levedura *M. pachydermatis*, bem como as propriedades antioxidantes descritas para estes biossurfactantes, mostram que estes ativos biotecnológicos são ingredientes atrativos para compor produtos alternativos com formulações multifuncionais capazes de atuar contra as manifestações clínicas da dermatite atópica canina, levando ao aumento da qualidade de vida dos animais bem como de seus tutores.

AGRADECIMENTOS

Os autores agradecem a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES - Brasil), ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e à Fundação Araucária.

REFERÊNCIAS

Abusleme, F., Galarce, N., Quezada-Aguiluz, M., Iragüen, D., & González-Rocha, G. (2022). Characterization and antimicrobial susceptibility of coagulase-positive *Staphylococcus* isolated in a veterinary teaching hospital in Chile. **Revista Argentina de Microbiología**, 54(3), 192–202. <https://doi.org/10.1016/j.ram.2021.12.001>

Andrade, L. S. B. de. (2018). **Aspectos clínicos e epidemiológicos e avaliação da disbiose cutânea em cães com dermatite atópica** [Dissertation, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG]. <http://hdl.handle.net/1843/SMOC-B9SFK6>

Ashby, R. D., Zulkifli, W. N. F. W. M., Yatim, A. R. M., Ren, K., & Mustafa, A. (2023). Glycolipid biosurfactants: Biosynthesis and related potential applications in food industry. In **Applications of Next Generation Biosurfactants in the Food Sector** (pp. 307–334). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-824283-4.00006-X>

Chermprapai, S., Broere, F., Schlotter, Y. M., Veldhuizen, E. J. A., & Rutten, V. P. M. G. (2018). A canine keratinocyte cell line expresses antimicrobial peptide and cytokine genes upon stimulation with bacteria, microbial ligands and recombinant cytokines. *Veterinary Immunology and Immunopathology*, *206*, 35–40. <https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2018.11.009>

Filipe, G. A., Bigotto, B. G., Baldo, C., Gonçalves, M. C., Kobayashi, R. K. T., Lonni, A. A. S. G., & Celligoi, M. A. P. C. (2022). Development of a multifunctional and self-preserving cosmetic formulation using sophorolipids and palmarosa essential oil against acne-causing bacteria. *Journal of Applied Microbiology*, *133*(3), 1534–1542. <https://doi.org/10.1111/jam.15659>

Fontoura, I. C. C. da, Saikawa, G. I. A., Silveira, V. A. I., Pan, N. C., Amador, I. R., Baldo, C., Rocha, S. P. D. da, & Celligoi, M. A. P. C. (2020). Antibacterial Activity of Sophorolipids from *Candida bombicola* Against Human Pathogens. *Brazilian Archives of Biology and Technology*, *63*. <https://doi.org/10.1590/1678-4324-2020180568>

Hipólito, A., Silva, R. A. A. da, Caretta, T. de O., Silveira, V. A. I., Amador, I. R., Panagio, L. A., Borsato, D., & Celligoi, M. A. P. C. (2020). Evaluation of the antifungal activity of sophorolipids from *Starmerella bombicola* against food spoilage fungi. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, *29*, 101797. <https://doi.org/10.1016/j.bcab.2020.101797>

Kaiser, T. R., Agonilha, D. B., Rocha, R. de A., Hergesel, M., Baldo, C., Coelho, A. R., Pedrão, M. R., & Colabone Celligoi, M. A. P. (2023). Effects of incorporation of sophorolipids on the texture profile, microbiological quality and oxidative stability of chicken sausages. *International Journal of Food Science & Technology*, *58*(8), 4397–4403. <https://doi.org/10.1111/ijfs.16545>

Kumari, A., Kumari, S., Prasad, G. S., & Pinnaka, A. K. (2021). Production of Sophorolipid Biosurfactant by Insect Derived Novel Yeast *Metschnikowia churdharensis* f.a., sp. nov., and Its Antifungal Activity Against Plant and Human Pathogens. *Frontiers in Microbiology*, *12*. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.678668>

Latronico, F., Moodley, A., Nielsen, S. S., & Guardabassi, L. (2014). Enhanced adherence of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* sequence type 71 to canine and human corneocytes. *Veterinary Research*, *45*(1), 70. <https://doi.org/10.1186/1297-9716-45-70>

Loeffler, A., & Lloyd, D. H. (2018). What has changed in canine pyoderma? A narrative review. *The Veterinary Journal*, *235*, 73–82. <https://doi.org/10.1016/j.tvjl.2018.04.002>

Luger, T., Amagai, M., Dreno, B., Dagnelie, M.-A., Liao, W., Kabashima, K., Schikowski, T., Proksch, E., Elias, P. M., Simon, M., Simpson, E., Grinich, E., & Schmuth, M. (2021). Atopic dermatitis: Role of the skin barrier, environment, microbiome, and therapeutic agents. *Journal of Dermatological Science*, *102*(3), 142–157. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2021.04.007>

Marsella, R., Ahrens, K., & Sanford, R. (2018). 1101 Canine model of chronic atopic dermatitis and staphylococcal infections. *Journal of Investigative Dermatology*, *138*(5), S187. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2018.03.1114>

Martins, G. D. C. (2018). **Análise de biomarcadores na dermatite atópica em cães antes e durante o tratamento com maleato de oclacitinib** [Dissertation, Universidade Federal de Minas Gerais - UFMG]. <http://hdl.handle.net/1843/SMOC-B6SNYF>

Mendes, R. M., Francisco, A. P., Carvalho, F. A., Dardouri, M., Costa, B., Bettencourt, A. F., Costa, J., Gonçalves, L., Costa, F., & Ribeiro, I. A. C. (2021). Fighting *S. aureus* catheter-related infections with sophorolipids: Electing an antiadhesive strategy or a release one? **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, 208. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2021.112057>

Olivo, G., Zakia, L. S., Ribeiro, M. G., da Cunha, M. de L. R. de S., Riboli, D. F. M., Mello, P. L., Teixeira, N. B., de Araújo, C. E. T., Oliveira-Filho, J. P., & Borges, A. S. (2024). Methicillin-resistant *Staphylococcus* spp. investigation in hospitalized horses and contacting personnel in a teaching veterinary hospital. **Journal of Equine Veterinary Science**, 134, 105031. <https://doi.org/10.1016/j.jevs.2024.105031>

Olivry, T., DeBoer, D. J., Favrot, C., Jackson, H. A., Mueller, R. S., Nuttall, T., & Prélaud, P. (2010). Treatment of canine atopic dermatitis: 2010 clinical practice guidelines from the International Task Force on Canine Atopic Dermatitis. **Veterinary Dermatology**, 21(3), 233–248. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3164.2010.00889.x>

Outerbridge, C. A., & Jordan, T. J. M. (2021). Current Knowledge on Canine Atopic Dermatitis. **Advances in Small Animal Care**, 2, 101–115. <https://doi.org/10.1016/j.yasa.2021.07.004>

Pal, S., Chatterjee, N., Das, A. K., McClements, D. J., & Dhar, P. (2023). Sophorolipids: A comprehensive review on properties and applications. In **Advances in Colloid and Interface Science** (Vol. 313). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/j.cis.2023.102856>

Penna, B., Silva, M. B., Botelho, A. M. N., Ferreira, F. A., Ramundo, M. S., Silva-Carvalho, M. C., Rabello, R. F., Vieira-da-Motta, O., & Figueiredo, A. M. S. (2022). Detection of the international lineage ST71 of methicillin-resistant *Staphylococcus pseudintermedius* in two cities in Rio de Janeiro State. **Brazilian Journal of Microbiology**, 53(4), 2335–2341. <https://doi.org/10.1007/s42770-022-00852-9>

Pereira, B. T. V., Bigotto, B. G., Fonseca, G. F. da, Dias, Y. dos S. V., Martins, L. H. S., Cerqueira, J. A., Freitas, C. A. U. Q., Baldo, C., & Celligoi, M. A. P. C. (2023). Soforolipídios: usos de ativo microbiano no tratamento da dermatite seborreica. In **A dinâmica do conhecimento biomédico** (pp. 65–75). Atena Editora. <https://doi.org/10.22533/at.ed.2882312057>

Rathie, B., Theelen, B., Laurence, M., & Shapiro, R. S. (2023). Antimicrobial Susceptibility Testing for Three *Malassezia* Species. **Microbiology Spectrum**, 11(4). <https://doi.org/10.1128/spectrum.05076-22>

Santoro, D., Bohannon, M., Ahrens, K., Navarro, C., Gatto, H., & Marsella, R. (2018). Evaluation on the effects of 0.1% *Peumus boldus* leaf and *Spiraea ulmaria* plant extract combination on bacterial colonization in canine atopic dermatitis: A preliminary randomized, placebo controlled, double-blinded study. **Research in Veterinary Science**, 118, 164–170. <https://doi.org/10.1016/j.rvsc.2018.02.006>

Silveira, V. A. I., Freitas, C. A. U. Q., & Celligoi, M. A. P. C. (2018). Antimicrobial applications of sophorolipid from *Candida bombicola*: A promising alternative to conventional drugs. **Journal of Applied Biology & Biotechnology**, 6(6), 87–90. <https://doi.org/10.7324/JABB.2018.60614>

Silveira, V. A. I., Marim, B. M., Hipólito, A., Gonçalves, M. C., Mali, S., Kobayashi, R. K. T., & Celligoi, M. A. P. C. (2020). Characterization and antimicrobial properties of bioactive packaging films based on polylactic acid-sophorolipid for the control of foodborne pathogens. **Food Packaging and Shelf Life**, 26, 100591. <https://doi.org/10.1016/j.fpsl.2020.100591>

Summers, J. F., Hendricks, A., & Brodbelt, D. C. (2014). Prescribing practices of primary-care veterinary practitioners in dogs diagnosed with bacterial pyoderma. **BMC Veterinary Research**, *10*(1), 240. <https://doi.org/10.1186/s12917-014-0240-5>

Teixeira, C. F. A., Teixeira, E. I., Nascimento, J. P. C., Júnior, A. M., Pinto, L. M. C., Caires, A. R. L., Alcantara, G. B., Micheletti, A. C., Deflon, V. M., Back, D. F., Silva, H., Pizzuti, L., & Casagrande, G. A. (2024). New binuclear copper(I) complexes with dual bioactivity: Synthesis, structural characterization and biological assays against bacteria and cancer. **Inorganica Chimica Acta**, *560*, 121818. <https://doi.org/10.1016/j.ica.2023.121818>

The Insight partners. (2022). **Sophorolipid and Rhamnolipid Market**. <https://www.globenewswire.com/en/news-release/2023/10/03/2753790/0/en/Sophorolipid-and-Rhamnolipid-Market-worth-541-63-Million-by-2030-Exclusive-Report-by-The-Insight-Partners.html>

Tully, M., & Pieper, J. B. (2018). Proteinuria in Dogs with Atopic Dermatitis: A Retrospective Analysis. **Advances in Small Animal Medicine and Surgery**, *31*(6), 1–2. <https://doi.org/10.1016/j.asams.2018.06.001>

Valotteau, C., Banat, I. M., Mitchell, C. A., Lydon, H., Marchant, R., Babonneau, F., Pradier, C.-M., Baccile, N., & Humblot, V. (2017). Antibacterial properties of sophorolipid-modified gold surfaces against Gram positive and Gram negative pathogens. **Colloids and Surfaces B: Biointerfaces**, *157*, 325–334. <https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2017.05.072>

Vandamme, E. J. (2007). Microbial production and application of sophorolipids. **Applied Microbiology and Biotechnology**, *76*(1), 23–34. <https://doi.org/10.1007/s00253-007-0988-7>