

## CAPÍTULO 22

# ANTIMICROBIANO NATURAL PARA DERMATITE FÚNGICA: UMA ALTERNATIVA DE BEM-ESTAR PARA A SAÚDE

---

Data de submissão: 29/08/2024

Data de aceite: 01/11/2024

### Tainá de Oliveira Ferreira

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Centro de Exatas, Universidade Estadual de Londrina, PR – Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/5606727829208112>

### Niumaique Gonçalves da Silva

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Centro de Exatas, Universidade Estadual de Londrina, PR – Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/4536326831124141>

### Yara dos Santos Vieira Dias

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Centro de Exatas, Universidade Estadual de Londrina, PR – Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/6901319055882175>

### Nathalia Fraile Santana

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Centro de Exatas, Universidade Estadual de Londrina, PR – Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/7915469576920198>

### Maria Antonia Pedrine Colabone Celligoi

Departamento de Bioquímica e Biotecnologia, Centro de Exatas, Universidade Estadual de Londrina, PR – Brasil.

<http://lattes.cnpq.br/8103146519423861>

**RESUMO:** Muitos casos de dermatite estão associados a infecções cutâneas primárias causadas por bactérias patogênicas responsáveis por piodesmases, que podem ocorrer juntamente com infecções fúngicas. Os principais microrganismos envolvidos incluem os gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus*, bem como as espécies fúngicas *Trichophyton rubrum*, *Malassezia furfur* e *Candida albicans*. Embora a pele tenha mecanismos naturais de defesa para combater esses microrganismos, um desequilíbrio na microbiota epitelial pode aumentar a susceptibilidade para essas infecções, resultando no desenvolvimento de doenças como dermatite de contato, atópica e seborreica. No entanto, estudos epidemiológicos sobre infecções cutâneas são limitados, e há uma falta de informações precisas sobre a prevalência, incidência e variações dos fatores de risco envolvidos. A

ausência de notificação obrigatória para essas doenças contribui para a carência de dados, dificultando o diagnóstico, a identificação dos agentes etiológicos e a caracterização das características clínico-patológicas dessas condições. Diante disso, o interesse crescente em ativos naturais com propriedades biológicas, como atividades antimicrobianas e anti-inflamatórias, tem atraído a atenção da indústria. Entre esses compostos, o biosurfactante soforolipídios e o óleo essencial de copaíba surgem como novos agentes antimicrobianos, devido à sua eficácia e segurança em uma ampla gama de aplicações. Ambos apresentam um potencial significativo para áreas como cuidados com a saúde, cosméticos e produtos de limpeza, surgindo como alternativas promissoras no combate aos microrganismos responsáveis por dermatites.

**PALAVRAS-CHAVE:** Soforolipídios, óleo de copaíba, infecções cutâneas, antimicrobiano.

## NATURAL ANTIMICROBIAL FOR FUNGAL DERMATITIS: AN ALTERNATIVE WELFARE FOR HEALTH

**ABSTRACT:** Many cases of dermatitis are associated with primary skin infections caused by pathogenic bacteria responsible for pyoderma, which can occur along with fungal infections. The main microorganisms involved include the genera *Staphylococcus* and *Streptococcus*, as well as the fungal species *Trichophyton rubrum*, *Malassezia furfur*, and *Candida albicans*. Although the skin has natural defense mechanisms to fight these microorganisms, an imbalance in the epithelial microbiota can increase susceptibility to these infections, resulting in the development of diseases such as contact, atopic, and seborrheic dermatitis. However, epidemiological studies on skin infections are limited, and there is a lack of accurate information on the prevalence, incidence, and variations of the risk factors involved. The lack of mandatory notification for these diseases contributes to the lack of data, making it difficult to diagnose, identify etiologic agents, and characterize the clinicopathologic characteristics of these conditions. Considering this, the growing interest in natural actives with biological properties, such as antimicrobial and anti-inflammatory activities, has attracted the attention of the industry. Among these compounds, the biosurfactant sophorolipids and copaiba essential oil have stood out as antimicrobial agents due to their efficacy and safety in a wide range of applications. Both have significant potential for areas such as health care, cosmetics, and cleaning products, emerging as promising alternatives in the fight against the microorganisms responsible for dermatitis.

**KEYWORDS:** Sophorolipids, copaiba oil, skin infections, antimicrobial.

## 1 | INTRODUÇÃO

As doenças de pele podem ser causadas por diversos microrganismos, incluindo bactérias e fungos. Segundo a Sociedade Brasileira de Dermatologia, a taxa de ocorrência de dermatites nas Unidades Básicas de Saúde do Brasil é elevada, com 8,8% desses casos atribuídos a infecções fúngicas (Brasileiro, 2021).

Além disso, muitos casos de dermatites estão associados a bactérias patogênicas responsáveis por piôdermites, que são infecções cutâneas primárias e podem ocorrer em combinação com infecções fúngicas. Dependendo da profundidade da infecção, as

piodermites podem se manifestar como foliculite, erisipela, furúnculo ou impetigo, afetando tanto adultos quanto crianças (Pires et al., 2015).

Essas doenças podem ser classificadas com base na condição da pele infectada: primárias, que afetam a pele saudável, e secundárias, que afetam a pele já lesada (Pires et al., 2015). Ambas as formas se caracterizam pela formação de feridas e pela produção de pus, pela infecção, na superfície epitelial, causando considerável desconforto aos pacientes (Markus e Simoni, 2024).

Estudos indicam que as doenças de pele possuem impactos negativos na qualidade de vida dos pacientes, podendo até contribuir para o desenvolvimento de depressão. Isso ocorre porque os sintomas e manifestações cutâneas dessas condições, geram estresse e desconforto, afetando o bem-estar dos pacientes (Brasileiro, 2021).

A maioria das infecções cutâneas é causada por microrganismos dos gêneros *Staphylococcus* e *Streptococcus* (Empinotti et al., 2012). Embora esses microrganismos possam ser combatidos naturalmente pelos mecanismos de defesa da pele e seus metabólitos, um desequilíbrio na microbiota epitelial pode aumentar a suscetibilidade a essas infecções bacterianas, resultando no desenvolvimento da doença. Além disso, o grau de virulência desses microrganismos pode tornar o tratamento com corticoides e imunossupressores, comumente utilizados para esses casos, menos eficaz. Isso representa um desafio significativo no combate a essas infecções e destaca a necessidade de explorar novas opções terapêuticas (Castro e Ramos-Silva, 2009; Pereira, 2012).

## 2 | DERMATITE FÚNGICA

Segundo os dados do Fundo Global de Ações Contra Infecções Fúngicas (GAFFI), as doenças infecciosas são consideradas grandes ameaças para a saúde pública, afetando 20 a 25% da população mundial. Esses números representam mais de 300 milhões de pessoas de várias faixas etárias que sofrem com infecções severas causadas por fungo em todo o mundo. Dentre esses casos, estima-se que cerca de 1,5 milhões de indivíduos veio a óbito (Male et al., 1990; Rodrigues et al., 2019).

A dermatite, também conhecida como eczema, é uma inflamação das camadas mais superficiais da pele que pode afetar diversas áreas do corpo, sem uma faixa etária específica para sua manifestação. Os principais sintomas da dermatite incluem o surgimento de pequenas bolhas nas áreas afetadas, vermelhidão, descamação, inchaço, coceira e, em casos mais graves, rachaduras e afinamento da pele. Os tipos mais comuns de eczemas são os de contato, atópico e seborreico, que pode afetar tanto homens quanto mulheres e todas as etnias (Ball, 1998).

A dermatite atópica (DA), também conhecida como eczema atópico, é uma doença cutânea pruriginosa e inflamatória crônica que podem ter consequências significativas na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares. Afetando 30% das crianças e 10%

dos adultos, a DA representa um crescente problema de saúde pública global (Cuervo et al. 2021; Seize et al 2011).

A dermatite seborreica (DS), comumente conhecida como caspa, é uma doença inflamatória caracterizada pela formação de lesões eritemo-descamativas em áreas como o couro cabeludo, sobrancelhas, bigode e barba. A DS apresenta picos de incidência: no período neonatal, no primeiro e no terceiro mês de vida (White et al., 2014). Além disso, pacientes do sexo masculino e aqueles portadores do Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) ou com doença de Parkinson têm uma propensão maior ao desenvolvimento de caspa (Jackson et al., 2022).

Assim, várias espécies fúngicas estão associadas a infecções localizadas e sistêmicas, podendo desencadear doenças esporádicas em hospedeiros imunocompetentes. Esses dermatófitos representam sérios riscos para a saúde, especialmente em humanos e animais de estimação (Ahn et al. 2024, Seyedmousavi et al., 2018, Moreira; 2024). Os dermatófitos são fungos queratinofílicos, que têm a capacidade de degradar a queratina presente na pele, unha e cabelos. Entre os fungos isolados de infecções cutâneas, a espécie filamentosa *Trichophyton rubrum* se destaca por sua alta frequência em casos clínicos. Além disso, espécies dos gêneros *Candida* e *Malassezia* são notáveis por sua colonização em humanos, podendo ser encontradas tanto nas superfícies das mucosas quanto na pele, mesmo em hospedeiros saudáveis. (Seebacher et al., 2008; Chu et al., 2023).

*Trichophyton rubrum* é a espécie responsável pela infecção mais comum que afeta as unhas, conhecida como onicomicose. A transmissão dessa infecção é facilitada em ambientes com convivência próxima, como em comunidades, famílias e locais com grande fluxo recreativo, como parques e praças. Entre os microrganismos isolados, *T. rubrum* é responsável por 80% dos casos, enquanto *T. mentagrophytes* corresponde a 20%. No contexto das onicomicoses, *T. rubrum* também é o dermatófito mais prevalente, afetando aproximadamente 33,2% das crianças e adultos (Seebacher et al., 2008; Siqueira et al., 2006; Godoy-Martinez et al., 2009).

*Malassezia furfur* é a espécie mais comumente encontrada em infecções da corrente sanguínea dentro do gênero *Malassezia*, sendo seguida por *M. pachydermatis* e *M. sympodialis*. É o principal microrganismo causador da tinea versicolor, uma infecção fúngica superficial da pele com diversas manifestações clínicas, conhecida como micose de praia. Esta condição ocorre quando o saprófita, na forma de levedura ou brotamento do organismo, se converte na forma de hifa ou micelial patogênica. Fatores predisponentes para a infecção incluem condições ambientais, como ambientes quentes e úmidos, bem como alterações hormonais e problemas de saúde, como hiperidrose, aplicação de loções ou cremes oleosos na pele, uso de contraceptivos orais, gravidez, diabetes mellitus, desnutrição, imunodeficiência e predisposição genética. Aproximadamente 25% das crianças e quase 100% dos adultos são afetados, com a prevalência aumentando com a

idade (Rhimi et al., 2020; Leung AKC, 2009; Gharehbolagh et al., 2018; Schechtman et al., 1995).

*Candida* é um grupo comum de patógenos nosocomiais isolados de pacientes com dermatites sob cuidados médicos. O gênero *Candida* é composto por aproximadamente 200 espécies de leveduras, das quais alguns são particularmente relevantes para a patologia. Em especial, *Candida albicans* é um patógeno oportunista frequentemente isolado das superfícies mucosas de indivíduos saudáveis e é a principal espécie responsável pela candidíase em humanos. Clinicamente, a candidíase pode se manifestar de várias formas: cutânea, mucosa, cutaneomucosa ou visceral. O microrganismo se desenvolve melhor em ambientes quentes e úmidos, causando comumente infecções como vaginite, dermatite das fraldas e candidíase oral.

Embora essas infecções não representem uma ameaça à vida, elas têm um impacto socioeconômico considerável. As formas cutaneomucosas severas são menos comuns e se dividem em duas grandes categorias: candidíase cutaneomucosa crônica e candidíase vaginal crônica. A candidíase cutaneomucosa crônica está geralmente associada a um enfraquecimento da resposta imune mediada por células, como o observado em portadores de HIV e em indivíduos com defeitos imunológicos hereditários ou iatrogênicos. (Ashman et al., 1995; Kurtzmann, 1998; Moragues, 2003).

Assim, a transmissão dos microrganismos responsáveis pela dermatite pode ocorrer de várias maneiras, incluindo: contágio por animais, contato direto entre pessoas, ou indiretamente através de vestuário, calçados, roupas de banho e cama, utensílios e móveis contaminados com pelos e material de descamação da pele. Dessa forma, as dermatofitoses representam um problema de saúde pública e refletem a falta de educação sanitária adequada. Estudos epidemiológicos sobre doenças fúngicas são escassos, e não há informações precisas sobre a prevalência, incidência ou variações dos fatores de risco envolvidos. Por não serem doenças de notificação obrigatória, há uma falta de dados sobre essas enfermidades, o que dificulta o diagnóstico, a identificação e a caracterização dos agentes etiológicos, além das características clínico-patológicas dessas condições. É essencial considerar o impacto na saúde pública dessas doenças, especialmente porque algumas delas são zoonoses, ou seja, doenças infecciosas que podem ser transmitidas de animais para pessoas. (Gomes, 2018; Cardoso, 2004).

### 3 | ANTIMICROBIANOS NATURAIS

O aumento do conhecimento sobre ativos naturais com propriedades biológicas, como atividades antimicrobianas, anti-inflamatórias e outras, tem atraído crescente interesse no mercado industrial. Essa tendência é impulsionada pela demanda por alternativas mais sustentáveis e seguras em comparação com produtos convencionais, que podem ter efeitos adversos na saúde e no meio ambiente. Ativos naturais, como óleos essenciais,

extratos vegetais, polissacarídeos e biosurfactantes, estão se destacando como opções promissoras para substituir tratamentos tradicionais, oferecendo vantagens tanto para a saúde quanto para a sustentabilidade ambiental. Entre esses compostos, o biosurfactante soforolipídios e o óleo essencial de copaíba têm recebido atenção crescente, como agentes antimicrobianos, graças à sua eficácia e segurança em uma ampla gama de aplicações. Ambos demonstram um potencial significativo em áreas como cuidados com a saúde, cosméticos e produtos de limpeza, destacando-se como alternativas promissoras aos antimicrobianos convencionais (Francisco, 2005; Fontoura et al., 2020).

### 3.1 Soforolipídios

Soforolipídios são biossurfactantes extracelulares de origem microbiana, classificados como glicolipídios. Geralmente, essas moléculas consistem em um açúcar dimérico, a soforose ( $2\text{-O-}\beta\text{-D-glucopiranosil-}\beta\text{-D-glucopiranose}$ ), ligado por uma ligação glicosídica ( $\beta\text{-}1,2$ ), e um ácido graxo hidroxilado de cadeia longa (comumente entre 16 e 18 carbonos). A ligação entre o carbono-1' da soforose e o carbono  $\omega\text{-}1$  do ácido graxo pode conferir aos soforolipídios estruturas acídicas e lactônicas (**Figura 1**), que possuem propriedades biológicas e físico-químicas distintas (Cadorin et al., 2021; Pal et al., 2023).

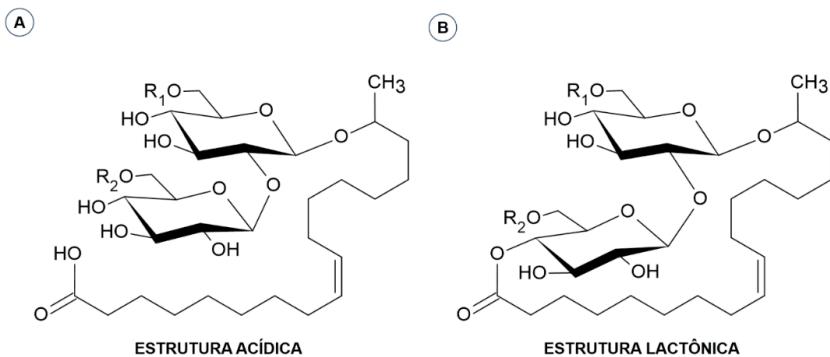


Figura 1 :Estrutura química dos soforolipídios acídicos (A) e lactônicos (B).

Várias espécies de leveduras são capazes de produzir soforolipídios. A síntese do biossurfactante inicia-se ao final da fase exponencial e no início da fase estacionária, em condições de limitação de nitrogênio, caracterizando-se como um metabólito secundário. Esse processo pode ocorrer a partir de uma única fonte de carbono hidrofílico ou por associação com fontes hidrofóbicas. Os substratos hidrofílicos são direcionados para a produção de soforose, enquanto os substratos hidrofóbicos são utilizados para a formação da cauda lipídica, sendo a glicose e ácido oleico as fontes preferenciais (Cadorin et al., 2021; Celligoi et al., 2020; Pal et al., 2023; Qazi; Wang; Dai, 2022).

Estudos sobre a otimização do processo de fermentação para a produção de

soforolipídios têm demonstrado que as fontes de nitrogênio influenciam a distribuição dos congêneres acídicos e lactônicos. (Li et al., 2021). O uso de extrato de levedura e peptona como fontes orgânicas de nitrogênio tem demonstrado melhora no crescimento celular e produção de soforolipídios lactônicos pela cepa *Wickerhamiella domercqiae* CGMCC 1576, enquanto as fontes inorgânicas, como íons de amônio, resultam em maior produção de soforolipídios acídicos e afetam negativamente o desenvolvimento microbiano (Ma et al., 2011). Além disso, sua produção pode ser realizada com uma grande variedade de substratos (Celligoi et al., 2020; Qazi; Wang; Dai, 2022).

A heterogeneidade estrutural dos soforolipídios, produzidos durante a fermentação, tem se mostrado atraente e promissora devido à sua alta biodegradabilidade, baixa toxicidade e propriedades como tensão superficial e interfacial, solubilidade, dispersibilidade, espumabilidade e molhabilidade (Cadorin et al., 2021; Pal et al., 2023; Qazi; Wang; Dai, 2022). A natureza anfifílica e o arranjo estrutural único dessas moléculas permitem a formação de emulsões estáveis com longa vida útil ou a realização de desemulsificação. Em geral, os congêneres lactônicos apresentam atividades antimicrobianas, antivirais, antifúngicas, anticancerígenas, antioxidantes e imunomoduladoras, enquanto os congêneres acídicos favorecem a formação aprimorada de espuma (Celligoi et al., 2020; Fontoura et al., 2020; Hipólito et al., 2020; Miceli et al., 2022; Pal et al., 2023; Silveira et al., 2019).

A descoberta da ação antimicrobiana dos soforolipídios ocorreu na década de 1980. Em 1989, Lang et al. demonstraram que as formas lactônicas mono e diacetilada de soforolipídios produzidos por *Torulopsis bombicola* (*S. bombicola*) apresentaram concentrações mínimas inibitórias (MIC) de 6 a 15 mg/mL. Esses soforolipídios foram eficazes na redução da viabilidade celular de diversas bactérias Gram-positivas, como *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus faecium* e *Propionibacterium acnes*, além de bactérias Gram-negativas, como *Pseudomonas aeruginosa*, e fungos como *Candida albicans* e *Glomerella cingulata*.

O nosso grupo de pesquisa vem avaliando a aplicação dos soforolipídios produzidos por *Starmerella bombicola* (ATCC®22214™) como agentes antimicrobianos contra diferentes patógenos, conforme detalhado pela concentração de soforolipídios contra os diferentes patógenos (MIC) descrito na **Tabela 1**.

Microrganismos	MIC	Referências
<i>Proteus mirabilis</i>	2 mg/mL	Fontoura <i>et al.</i> (2020)
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Salmonella entérica</i>		
<i>Enterococcus faecium</i>	0,5 mg/mL	
<i>Staphylococcus aureus</i>		
<i>Streptococcus mutans</i>		
<i>Aspergillus flavus,</i>	729 µg/mL	Hipólito <i>et al.</i> (2020)
<i>Aspergillus melleus,</i>		
<i>Aspergillus ochraceus,</i>		
<i>Aspergillus parasiticus</i>		
<i>Aspergillus niger</i>		
<i>Fusarium oxysporum</i>		
<i>Botrytis cinerea</i>	478 µg/mL	Caretta <i>et al.</i> (2021)
<i>Rhizopus spp.</i>	225 µg/mL	
<i>Botrytis cinerea</i>	2 mg/mL	
<i>Sclerotium rolfsii Rhizoctonia solani</i>		
<i>Pythium ultimum</i>		
<i>Clostridium perfringens</i>	3 mg/mL	Silveira <i>et al.</i> (2019)
<i>Campylobacter jejuni</i>	10 mg/mL	

Tabela 1: Atividade antimicrobiana dos soforolípidos produzidos por *Starmerella bombicola* (ATCC®22214™) para diferentes patógenos.

Devido as propriedades biológicas, em destaque e a alta produção, os soforolípidos têm despertado interesse para aplicações nas áreas de cosméticos, farmacêutica, alimentos, biorremediação entre outras (Cho *et al.*, 2022; Pal *et al.*, 2023; Silveira *et al.*, 2019). A versatilidade desses biossurfactantes permite uma ampla gama de aplicações e uso sinérgico em combinação com outros compostos que podem potencializar suas ações biológicas.

### 3.2 Óleo de copaiba

Copaíba é uma planta pertencente à família *Leguminosae*, subfamília *Caesalpinoideae* e gênero *Copaifera*. Embora esse gênero inclua várias espécies distribuídas pelo mundo, com presença na África, América Central e América do Sul. A maior biodiversidade de *Copaifera* é encontrada no Brasil. O país contém registro de 16 das 18 espécies catalogadas pela Empresa Brasileira de Pesquisa Agropecuária (EMBRAPA) e é um dos principais fornecedores mundiais de produtos naturais da Amazônia. As árvores de copaíba podem viver até 400 anos, atingindo alturas entre 25 e 40 metros e são caracterizadas por casca aromática, madeira pesada, folhagem densa, flores pequenas, e frutos secos com sementes pretas e ovóides (Veiga, 2002; Arruda, 2019; Alencar, 1982).

Da árvore de copaíba é extraído o óleo-resina de copaíba, que pode apresentar variações em sua composição. Embora ainda se saiba pouco sobre os fatores exatos que influenciam essas variações, de maneira geral, características genéticas da árvore, condições edáficas e a época do ano são consideradas fontes de variação na produção,

na proporção de indivíduos produtivos e nas características físico-químicas do produto (Alencar, 1982; Rigamonte, 2004).

O óleo de copaíba possui diversas funções e se destaca como um valioso bioativo, rica em ácidos diterpênicos, ácido copalíco, ésteres e resinoides, que apresentam propriedades anti-inflamatórias, antibacterianas, antifúngicas, analgésicas, entre outras. A espécie *Copaiba officinalis* é a mais abundante, cujos principais componentes incluem β-cariofileno, alo-aromadendreno, germacreno B, β-bisaboleno, δ-cadineno e α-cadineno. A composição química de *C. officinalis* é composta por aproximadamente 72 sesquiterpenos (hidrocarbonetos) e 28 diterpenos (ácidos carboxílicos). Esses metabólitos secundários pertencem à classe dos sesquiterpenos e possuem várias atividades biológicas, como efeitos antioxidantes, anti-inflamatórios, antitumorais e antiparasitários, conforme descrito na literatura (Símaro et al., 2021; Pieri et al., 2009; Andrade, 2020; Dias, 2014; Arruda, 2019; Morguette, 2019; Remick, 2005).

A produção de óleo de copaíba tem mostrado uma tendência de crescimento. Em 2019, foram produzidas 159 toneladas, ligeiramente abaixo das 165 toneladas do ano anterior. Contudo, a tendência de alta foi retomada, com a produção atingindo 163 toneladas em 2020 e 170 toneladas em 2021, conforme os dados do IBGE (2023). Além disso, o óleo-resina de copaíba pode exibir atividade cicatrizante devido às suas propriedades antimicrobianas (**Tabela 2**). Essa atividade está diretamente relacionada à combinação de sesquiterpenos e diterpenos presentes em sua estrutura (Santos et al., 2008, Santos et al., 2013, Alencar et al., 2015).

Atividade antimicrobiana	Microrganismos	Referências
Bacteriana	<i>Staphylococcus spp.</i>	Vasconcelos et al., 2008; Marchioro et al., 2018
	<i>Streptococcus spp</i>	Pieri, 2007; Masson et al., 2013
	<i>Escherichia coli</i>	Ziech, 2013; Mendonça et al., 2009; Marchioro et al., 2018
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Mendonça et al., 2009; Marchioro et al., 2018
Fúngica	<i>Candida albicans</i>	Deus et al., 2011; Tobout et al., 2014
	<i>Trichophyton rubrum</i>	Valverde, 2007; Santos et al., 2008
	<i>Aspergillus spp</i>	Santos et al., 2008; Deus et al., 2011

Tabela 2: Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba

## 4 | TRATAMENTOS CONVENCIONAIS PARA DERMATITES

De acordo com a sociedade Brasileira de dermatologia existe um consenso médico quanto a indicação de fármacos convencionais, para o tratamento para dermatite atópica de acordo com a sua gravidade (moderada a grave). A terapia sistêmica é indicada para os casos em que a doença não é controlada, após uso de tratamento tópico, com medicamentos anti-inflamatórios, antimicrobianos associados as medidas básicas preventivas. Em geral

as medicações se restringem ao uso de ciclosporina, metotrexato, azatioprina, micofenolato de mofetila e glicocorticoides associados a antibioticoterapia sistêmica para controle dos sintomas (Orfai et al., 2023).

Os efeitos colaterais causados pela terapia sistêmica com corticosteroides, principalmente em altas doses e o uso prolongado, podem ser múltiplos, como supressão do crescimento em crianças, osteoporose, insuficiência suprarrenal, síndrome de Cushing, hipertensão, diabetes, gastrite, alterações de comportamento, infecções oportunistas, glaucoma, catarata, hiperlipidemia, trombose, distúrbios do sono, além do efeito rebote, ou seja, volta dos sintomas de maneira acentuada após a descontinuação da terapia e a tendência a resistência microbiana (Orfai et al., 2023).

As implicações financeiras, as comorbidades associadas, e o uso prolongado dos tratamentos convencionais podem gerar um alto impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, visto que se trata de uma doença que ainda não tem cura e o tratamento pode ser por toda vida. Portanto a importância do desenvolvimento de alternativas terapêuticas efetivas para o controle da doença (Martin, 2023)

## 5 I BIOMOLECULAS PARA INOVAÇÃO NO TRATAMENTO

Abiotecnologia traz a possibilidade de produção de biomoléculas, compostos naturais extraídos de plantas ou microrganismos, estes possuem uma melhor compatibilidade com a pele, menos efeitos colaterais e podem ser adicionados em uma variedade de produtos inovadores com alta efetividade (Santana et al., 2024).

A aplicação de biomoléculas em produtos farmacêuticos como shampoos, condicionadores, hidratantes, pomadas, filmes, sprays, adesivos cutâneos, soluções de limpeza, sabonetes, entre outros, pode trazer múltiplos benefícios, pois muitos dos bioativos possuem atividade hidratante, anti-inflamatória, antioxidante e potencial antimicrobiano (Santana et al., 2024).

Propriedades muito exigidas em casos de dermatite atópica, pois devido ao processo fisiopatológico da doença, as disfunções da barreira protetora da pele promovem afecções cutâneas caracterizadas por intenso ressecamento da pele (xerose), inflamação, descamação e lesões que favorecem ao desenvolvimento de infecções. Portanto aconselha-se uso de formulações dermatológicas apropriadas não só nas situações de exacerbação ou crises, mas também na sua prevenção com o uso diário (Gomes, 2023).

As formulações dermatológicas com alto teor de lipídeos e ativos hidratantes têm potencial de melhorar o curso da doença, pois podem aumentar a hidratação do estrato córneo e reestabelecer a função da barreira cutânea (Martin, 2019).

Nesse contexto, o uso de produtos contendo novos ativos como os sofrolipídios e óleo de copaíba podem auxiliar no controle de microrganismos que colonizam a pele e podem promover condições patológicas desencadeadas pela dermatite atópica (Santana et

al., 2024). Abrindo a possibilidade para que novos produtos biotecnológicos cheguem aos pacientes doentes, a fim de reduzir as preocupações em relação aos efeitos colaterais e ao aumento de microrganismos resistentes a antibióticos (Santana et al., 2024).

## 6 | CONCLUSÕES E PERSPECTIVAS FUTURAS

As atividades biológicas dos soforolipídios e do óleo de copaíba demonstram ação contra os microrganismos causadores da dermatite e também suas propriedades antioxidantes mostram que esses os ativos podem ser ingredientes atrativos para compor novos produtos multifuncionais, capazes de atuar contra a dermatite atópica. Com o aumento considerável dos casos anuais inclusive em crianças, existe um grande interesse na busca e aplicação de novas biomoléculas para a substituição das convencionais utilizadas. Assim a associação da área de biotecnologia com a da saúde é possível desenvolver novos produtos, que podem vir a substituir ou complementar as terapias convencionais, reduzindo cada vez mais os efeitos adversos e melhorando o bem-estar e a qualidade de vida do indivíduo.

## AGRADECIMENTOS

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

## REFERÊNCIAS

AL-ADAWIYAH, R; PUTERA, A, M; ASTARI, L; ARYANTO, F. C. **Fatores determinantes da recorrência dos sintomas de dermatite atópica em crianças: um estudo transversal.** Anais de Medicina e Cirurgia. Vol. 70, 102847, out. de 2021.

ALENCAR, E. N.; XAVIER-JUNIOR, F. H.; MORAIS, A. R. V.; DANTAS, T.R. F.; DANTAS-SANTOS, N.; VERISSIMO, L. M.; REHDER, V. L. G.; CHAVES, G. M.; OLIVEIRA, A. G.; EGITO, E. S. T. **Chemical Characterization and Antimicrobial Activity Evaluation of Natural Oil Nanostructured Emulsions.** Journal Of Nanoscience and Nanotechnology, [S.L.], v. 15, n. 1, p. 880-888, 1 jan. 2015.

ALENCAR, J. C. **Estudos silviculturais de uma população natural de Copáifera multijuga Hayne-Leguminosae, na Amazônia Central.** 2-Produção de óleo-resina. Acta amazônica, v. 12, n. 1, p. 75-89, 1982.

ANDRADE, Géssica; ORLANDO, Haniel; SCORZONI, Liliana; PEDROSO, Reginaldo; ABRÃO, Fariza; CARVALHO, Marco; VENEZIANI, Rodrigo; AMBRÓSIO, Sérgio; BASTOS, Jairo; MENDES-GIANNINI, Maria. Brazilian Copáifera Species: antifungal activity against clinically relevant candida species, cellular target, and in vivo toxicity. **Journal Of Fungi**, [S.L.], v. 6, n. 3, p. 153, 28 ago. 2020.

ARRUDA, Caroline; MEJÍA, Jennyfer Andrea Aldana; RIBEIRO, Victor Pena; BORGES, Carly Henrique Gambeta; MARTINS, Carlos Henrique Gomes; VENEZIANI, Rodrigo Cássio Sola; AMBRÓSIO, Sérgio Ricardo; BASTOS, Jairo Kenupp. **Occurrence, chemical composition, biological activities and analytical methods on *Copaifera* genus.** A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 109, p. 1-20, jan. 2019.

ASHMAN, R.B.; PAPADIMITRIOU, J.M. **Production and function of cytokines in natural and acquired immunity to *Candida albicans* infection.** *Microbiol Rev*, v. 59, p. 646-72, 1995.

BALL, J. **Comprendendo as doenças: pequeno manual do profissional de saúde.** Grupo Editorial Summus, 1998.

BRASILEIRO, E. F. **Dermatoses fúngicas na atenção básica de saúde.** Saúde Coletiva. Santana de Parnaíba, v.11, n.6, 2021. Acesso em 26 ago. 2024.

CADORIN, G.; TSCHURT, S. C. J.; MAURI, C., M.; DE SOUZA BARROS, M.; PELEGRINO VIEIRA, D.; SOUZA, A. **Soforolipídios: Síntese, aplicações e desafios para o desenvolvimento de uma economia mais sustentável.** Metodologias e Aprendizado, vol. 4, p. 45–59, 2 jan. 2021.

CARDOSO, A. M.O. **Agentes biológicos agressores ao acervo: seu controle e relações com a saúde da equipe e dos usuários da biblioteca.** 2004.

CASTRO, M. C. R.; RAMOS-SILVA, M. **Fundamentos de Dermatologia.** Rio de Janeiro, RJ: Atheneu, p. 895-901, 2009.

CELLIGOI, M. A. P. C.; SILVEIRA, V. A. I.; HIPÓLITO, A.; CARETTA, TA.O.; BALDO, C. **Sophorolipids: A review on production and perspectives of application in agriculture.** Spanish Journal of Agricultural Research, v. 18, n. 3, p. e03R01, 2020.

CUERVO, M. M.; SANCLEMENTE, G.; BARRERA, L. M. **Caracterización clínica, sociodemográfica y determinación del impacto en la calidad de vida de pacientes con dermatitis atópica de la ciudad de Medellín y su área metropolitana.** Biomédica, [S.L.], v. 41, n. 4, p. 676-691, 2021.

CHO, W. Y.; NG, J. F.; YAP, W. H.; GOH, B. H. **Sophorolipids—Bio-Based Antimicrobial Formulating Agents for Applications in Food and Health.** Molecules, vol. 27, no 17, p. 5556, 2022.

CHU, H.; KIM, S. M.; ZHANG, K.; WU, Z.; LEE, H.; KIM, J. H; KIM, H L; KIM, Y. R; KIM, S. H; KIM, W. J; LEE, Y. W; LEE, K.H; LIU, K. H; OOK, P. C. **A dermatite de cabeça e pescoço é exacerbada pela colonização de *Malassezia furfur*, ruptura da barreira cutânea e desregulação imunológica.** Front Immunol. 2023.

DEUS, R. J. A.; ALVES, C. N; ARRUDA, M.S.P. **Avaliação do efeito antifúngico do óleo resina e do óleo essencial de copaíba (*Copaifera multijuga* Hayne).** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, [S.L.], v. 13, n. 1, p. 1-7, 2011.

DIAS, D.; FONTES, L.; CROTTI, A.; AARESTRUP, B.; AARESTRUP, F.; DA SILVA FILHO A; CÔRREA J. **Óleo de copaíba suprime citocinas inflamatórias em esplenócitos de camundongos C57Bl/6 induzidos com encefalomielite autoimune experimental (EAE).** Moléculas. v. 19, p.12814–12826, 2014.

EMPINOTTI, J. C.; UYEDA, H.; RUARO, R. T.; GALHARDO, A. P.; BONATTO, D. C. **PIODERMITE.** An. Bras. Dermatol. v.87, n. 2, 2012.

FONTOURA, I. C. C.; SAIKAWA, G. I. A.; SILVEIRA, V. A. I.; PAN, N. C.; AMADOR, I. R.; BALDO, C.; ROCHA, S. P. D.; CELLIGOI, M. A. P. C. **Antibacterial Activity of Sophorolipids from *Candida bombicola* Against Human Pathogens.** *Brazilian Archives of Biology and Technology*, vol. 63, 2020.

FRANCISCO SG. **Uso do óleo de resina de Copaíba (*Copaifera officinalis* L.) em inflamação ginecológica.** *Femina* 33(2): 89-93. 2005.

GHAREHBOLAGH, Sanaz Aghaei; KORDBACHEH, Parivash; HASHEMI, Seyed Jamal; GHAZVINI, Roshanak Daie; ASGARI, Yazdan; AFSHARI, Setareh Agha Kuchak; SEYEDMOUSAVID, Seyedmojtoba; REZAIE, Sassan. **MGL\_3741 gene contributes to pathogenicity of Malassezia globosa in pityriasis versicolor.** *Mycoses*, [S.L.], v. 61, n. 12, p. 938-944, 23 set. 2018.

GODOY-MARTINEZ, Patrício; NUNES, Fabiane G.; TOMIMORI-YAMASHITA, Jane; URRUTIA, Milton; ZAROR, Luis; SILVA, Victor; FISCHMAN, Olga. Onychomycosis in São Paulo, Brazil. *Mycopathologia*, [S.L.], v. 168, n. 3, p. 111-116, 8 maio 2009.

GOMES, B. S.; MARSDEN, A.; FILHO, L. P. U. F. **Etiologia das dermatofitoses diagnosticadas em pacientes atendidos no Laboratório de Micologia Médica no Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco.** v.50, n.1, p.33-37, 2018.

GOMES, C, R, Da Rocha. Skin Products for Atopic Dermatitis: **User Preferences Regarding Cosmetic/Pharmaceutical Formulations and Impact on Therapy Follow-up.** Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas (Mestrado integrado) Universidade da Beira Interior (Portugal) ProQuest Dissertations & Theses, 2023. 30861988.

HIPÓLITO, A.; ALVES DA SILVA, R. A.; CARETTA, T. O.; SILVEIRA, V. A. I.; AMADOR, I. R.; PANAGIO, L. A.; BORSATO, D.; CELLIGOI, M. A. P. C. **Evaluation of the antifungal activity of sophorolipids from *Starmeria bombicola* against food spoilage fungi.** *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, vol. 29, p. 101797, 2020.

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Produção de Extração Vegetal e da Silvicultura – PEVS, 2023.

JACKSON, J. M.; ALEXIS, A.; ZIRWAS, M.; TAYLOR, S. **Unmet needs for patients with seborrheic dermatitis.** *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2022.

KURTZMANN, C. P.; FELL, J. W. **The Yeast: a taxonomic study.** 4th ed. Amsterdam: Elsevier, 1998.

LI, S.; QIAN, X.; XU, L.; XU, N.; LIU, S.; XU, A.; XIN, F.; ZHOU, J.; DONG, W.; JIANG, M. **Biological tailoring of novel sophorolipid molecules and their derivatives.** *Biofuels, Bioproducts and Biorefining*, v. 15, n.6, p. 1938–1949, 2021.

LEUNG A. K.C.; PITYRIASIS VERSICOLOR. IN: LANG F, ed. **The Encyclopedia of Molecular Mechanisms of Disease.** Berlin: Springer-Verlag:1652–1654. ISBN: 978-3-540-67136-7; 2009.

MA, X.; LI, H.; SHAO, L.; SHEN, J.; SONG, X. **Effects of nitrogen sources on production and composition of sophorolipids by *Wickerhamiella domercqiae* var. sophorolipid CGMCC 1576.** *Applied Microbiology and Biotechnology*, v. 91, n.6, p. 1623–1632, 2011.

MALE, O.; HAWKSWORTH, D. L. **“Frontiers in Mycology.”** CAB International: UK, p.131-157, 1990.

MARCHIORO, N. MARISCAL A. G.; NEPOCENO, K. L.; SILVA, V. C. R; FERNANDES, H. M, VIVI, V, K. **Atividade antimicrobiana do óleo-resina de copaíba natural/comercial contra cepas padrão.** Journal Health NPEPS, v. 3, n. 2, p. 527- 539, 2018.

MARKUS, J. R.; SIMONI, A. G. P. **Piodermites.** Tratado de pediatria, cap. 3, 4<sup>a</sup> ed. Vol. 1. Universidade de São Paulo. Acesso em 26 ago. 2024.

MARTIN, B, A. **Avaliação da efetividade e segurança de uma nova formulação de cold cream em pacientes portadores de dermatite atópica.** Dissertação para obtenção do título de mestre em ciências faemaceuticas. Universidade Estadual de São Paulo. Ribeirão Preto, São Paulo, 2019.

MASSON, D. S.; SALVADOR, S. L.; POLIZELLO, A. C. M.; FRADE, M. A. C. **Antimicrobial activity of copaíba (*Copaifera langsdorffii*) oleoresin on bacteria of clinical significance in cutaneous wounds.** Revista Brasileira de Plantas Medicinais, [S.L.], v. 15, n. 41, p. 664-669, 2013.

MENDONÇA, D. E.; ONOFRE, S. B. **Atividade antimicrobiana do óleo-resina produzido pela copaiba - *Copaifera multijuga* Hayne (Leguminosae).** Revista Brasileira de Farmacognosia, [S.L.], v. 19, n. 2, p. 577-581, 2009.

MICELI, R. T.; CORR, D. T.; BARROSO, M.; DOGRA, N.; GROSS, R. A. **Sophorolipids: Anti-cancer activities and mechanisms.** Bioorganic & Medicinal Chemistry, vol. 65, p. 116787, 2022.

MORAGUES, María D.; OMAETXEBARRIA, Miren J.; ELGUEZABAL, Natalia; SEVILLA, María J.; CONTI, Stefania; POLONELLI, Luciano; PONTÓN, José. A Monoclonal Antibody Directed against aCandida albicansCell Wall Mannoprotein Exerts Three Anti-C. albicansActivities. **Infection And Immunity**, [S.L.], v. 71, n. 9, p. 5273-5279, set. 2003.

MORGUETTE AEB, BIGOTTO BG, VARELLA RL, ANDRIANI GM, SPOLADORI LFA, PEREIRA PML, DE ANDRADE FG, LANCHEROS CAC, NAKAMURA CV, SYOGO ARAKAWA N, BRUSCHI ML, CARLOS TOMAZ J, LONNI AASG, KERBAUY G, TAVARES ER, YAMAUCHI LM, YAMADA-OGATTA SF. **Hydrogel Containing Oleoresin from *Copaifera officinalis* Presents Antibacterial Activity Against *Streptococcus agalactiae*.** Front Microbiol. Dec 4; 10:2806. 2019.

ORFALI RL, LORENZINI D, BRESSAN A, TANAKA AA, CERQUEIRA AMM, HIRAYAMA ADS, RAMOS AMC, PROENÇA CC, SILVA CMR, LACZYNSKI CMM, CARNEIRO FR, DUARTE G, HANS FILHO G, GONÇALVES HS, MELO LP, AZULAY-ABULAFIA L, WEBER MB, RIVITTI MC, ZANIBONI MC, OGAWA M, PIRES MC, IANHEZ M, FELIX PAO, BONAMIGO R, TAKAOKA R, LAZZARINI R, CESTARI S, MAYOR SAS, CESTARI T, OLIVEIRA ZNP, SPULS PI, GERBENS LAA, AOKI V. **Consensus on the therapeutic management of atopic dermatitis - Brazilian Society of Dermatology: an update on phototherapy and systemic therapy using e-Delphi technique.** An Bras Dermatol. Nov-Dec;98(6):814-836. 2023.

PAL, S.; CHATTERJEE, N.; DAS, A. K.; MCCLEMENTS, D. J.; DHAR, P. **Sophorolipids: A comprehensive review on properties and applications.** Advances in Colloid and Interface Science, v. 313, p. 102856, 2023.

PEREIRA, L. B. Impetigo. **Anais Brasileiros de Dermatologia**, [S.L.], v. 87, n. 5, p. 804-804, out. 2012.

PIERI, F.A. **Efeito (in vitro/ in vivo) do óleo de copaíba (*Copaifera officinalis*) sobre bactérias formadoras de placa dental em cães (*Canis lupus Familiaris*).** p.85p. 2007.

PIRES, Carla Avelar; SANTOS, Maria Amélia Lopes dos; OLIVEIRA, Bruna Feio de; SOUZA, Camila Ribeiro de; BELARMINO, Larissa Nayara Martins; MARTINS, Malu Frade. Infecções bacterianas primárias da pele: perfil dos casos atendidos em um serviço de dermatologia na região amazônica, brasil. **Revista Pan-Amazônica de Saúde**, [S.L.], v. 6, n. 2, p. 45-50, jun. 2015.

QAZI, M. A.; WANG, Q.; DAI, Z. **Sophorolipids bioproduction in the yeast Starmerella bombicola: Current trends and perspectives**. Bioresource Technology, v. 346, p. 126593, 2022.

REMICK, D. G. Interleucina-8. **Medicina de cuidados intensivos**, v. 33, n. 12, p. S466-S467, 2005.

RIGAMENTE, A. O. C. **Copaíba: estrutura, populacional, produção e qualidade do óleo-resina em populações nativas do sudoeste da Amazônia**. Rio Branco: Universidade Federal do Acre. 87p. 2004

RODRIGUES FAV, FARIA DR, ARITA GS, CAPOCI IRG, SAKITA KM, CAPARROZ-ASSEF SM, BECKER TCA, DE SOUZA BONFIM-MENDONÇA P, FELIPE MS, SVIDZINSKI TIE, MAIGRET B, KIOSHIMA ÉS. **Antifungal activity of two oxadiazole compounds for the paracoccidioidomycosis treatment**. PLoS Negl Trop Dis. Jun 4;13(6):e0007441. 2019.

RHIMI, W.; THEELEN, B.; BOEKHOUT, T.; OTRANTO, D.; CAFARCHIA, C. **Malassezia spp. leveduras de preocupação emergente na fungemia**. Frente. Célula. Infectar. Microbiol. 2020.

SANTANA, N. F. SILVA, F, E, S; COLODI, F, G; BALDO, C; CELLIGOI, M, A, P, C. **Soforolipídios de starmerella bombicola como alternativa antimicrobiana para pequenos animais. Bem-estar animal: Tendências e desafios na medicina veterinária** 3 Capítulo 13 88. Ed. Atena, 2024.

SANTOS, A. O.; UEDA-NAKAMURA, T.; DIAS FILHO, B. P.; VEIGA JUNIOR, V. F.; PINTO, A. C.; NAKAMURA, C. V. **Antimicrobial activity of Brazilian copaiba oils obtained from different species of the *Copaifera* genus**. Memórias do Instituto Oswaldo Cruz, [S.L.], v. 103, n. 3, p. 277-281, 2008.

SANTOS, E. C. G.; DONNICI, C. L.; CAMARGOS, E. R. S.; REZENDE, A. A.; ANDRADE, E. H. A.; SOARES, L. A. L.; FARIA, L. M.; CARVALHO, M. A. R.; ALMEIDA, M. G. **Effects of *Copaifera duckei* Dwyer oleoresin on the cell wall and cell division of *Bacillus cereus***. Journal Of Medical Microbiology, [S.L.], v. 62, n. 7, p. 1032-1037, 2013.

SCHECHTMAN, R. C.; MIDGLEY, G. HAY, R. J. **HIV disease and Malassezia yeasts: a quantitative study of patients presenting with seborrhoeic dermatitis**. Br J Dermatol.v.133, n.5, p.694–698, 1995.

SEEBACHER, C.; BOUCHARA, J. P. MIGNON, B. **Updates on the epidemiology of dermatophyte infections**. Mycopathologia; v.166, p335-352, 2008.

SEIZE, M. B. M. P.; IANHEZ, M.; CESTARI, S. C. P. **Estudo da correlação entre molusco contagioso e dermatite atópica em crianças**. An Bras Dermatol; v.86, n.4,p.663-668,2011.

SILVEIRA, V. A. I.; NISHIO, E.K.; FREITAS, C. A.U.Q.; AMADOR, I. R.; KOBAYASHI, R. K.T.; CARETTA, T.; MACEDO, F.; CELLIGOI, M. A. P.C. **Production and antimicrobial activity of sophorolipid against Clostridium perfringens and Campylobacter jejuni and their additive interaction with lactic acid**. Biocatalysis and Agricultural Biotechnology, v. 21, p. 101287, 2019.

SÍMARO, Guilherme Venâncio; LEMOS, Marivane; SILVA, Jonas Joaquim Mangabeira da; RIBEIRO, Victor Pena; ARRUDA, Caroline; SCHNEIDER, Ayda Henriques; WANDERLEY, Carlos Wagner de Souza; CARNEIRO, Luiza Junqueira; MARIANO, Roberta Lopes; AMBRÓSIO, Sérgio Ricardo. **Antinociceptive and anti-inflammatory activities of *Copaifera pubiflora* Benth oleoresin and its major metabolite ent-hardwickic acid.** Journal Of Ethnopharmacology, [S.L.], v. 271, p. 113883, maio 2021.

SIQUEIRA, E. R.; FERREIRA, J. C.; MAFFEI, C. M.; CANDIDO, R. C. **Occurrence of dermatophyte, in nails, feet and hands of university students.** Rev Soc Bras Med Trop.39:269-71. 2006.

TOBOUTI, P. L.; MUSSI, M. C. M.; ROSSI, D. C. P.; PIGATTI, F. M.; TABORDA, C. P.; TAVEIRA, L. A. A.; SOUSA, S. C. O. M. **Influence of melaleuca and copaiba oils on *Candida albicans* adhesion.** Gerodontology, [S.L.], v. 33, n. 3, p. 380-385, 2014.

VALVERDE, R. S. **Avaliação da atividade antifúngica dos extratos brutos etanólicos de: Cucurbita pepo, Remirea maritima Cayaponiatayuya, Eucaliptos citriodora, Cuminumcynamimum e Óleo Resina de Copaíba sobre leveduras do Gênero Cândida.** Dissertação (Mestrado em odontologia). Universidade Potiguar, Natal, 2007.

VEIGA, J.; Valdir, F.; PINTO, A. C. **The *Copaifera* l. genus.** Química nova, v. 25, p. 273-286, 2002.

ZIECH, Rosangela E.; FARIAS, Luana D.; BALZAN, Cláudia; ZIECH, Magnos F.; HEINZMANN, Berta M.; LAMEIRA, Osmar A.; VARGAS, Agueda C. de. **Atividade antimicrobiana do oleoresina de copaíba (*Copaifera reticulata*) frente a *Staphylococcus coagulase positiva* isolados de casos de otite em cães.** Pesquisa Veterinária Brasileira, [S.L.], v. 33, n. 7, p. 909-913, jul. 2013.