



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
CURSO DE GRADUAÇÃO EM FARMÁCIA

CAMILA OLIVEIRA ARAÚJO

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A ATIVIDADE DOS
BIOSURFACTANTES COMO POTENCIAIS AGENTES
ANTIMICROBIANOS E ANTIBIOFILMES**

**RECIFE,
2024**

CAMILA OLIVEIRA ARAÚJO

**REVISÃO INTEGRATIVA SOBRE A ATIVIDADE DOS
BIOSURFACTANTES COMO POTENCIAIS AGENTES
ANTIMICROBIANOS E ANTIBIOFILMES**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado à Coordenação do Curso de Graduação em Ciências Farmacêuticas como requisito à obtenção do título de Bacharel em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Neiva Tinti de Oliveira

Co-orientadora: Prof^ª. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

**RECIFE,
2024**

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor,
através do programa de geração automática do SIB/UFPE

Araújo, Camila Oliveira .

Revisão integrativa sobre a atividade dos biossurfactantes como potenciais agentes antimicrobianos e antibiofilmes / Camila Oliveira Araújo. - Recife, 2024.

37 p. : il., tab.

Orientador(a): Neiva Tinti de Oliveira

Coorientador(a): Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Ciências da Saúde, Farmácia - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

1. Biossurfactantes. 2. Farmácia. 3. Antimicrobiano. 4. Antibiofilme. 5. indústria. I. de Oliveira , Neiva Tinti . (Orientação). II. Macêdo, Danielle Patrícia Cerqueira . (Coorientação). IV. Título.

680 CDD (22.ed.)

AGRADECIMENTOS

A Deus e Nossa Senhora, por serem as setas da minha vida e por me concederem a força suficiente para não desistir. E por diariamente me apresentarem os caminhos a serem seguidos, colocando em meu coração sonhos para me tornar uma pessoa melhor.

Aos meus Pais, Márcio e Luciana, por terem me proporcionado tantas boas oportunidades na vida, por terem se entregue no meu sonho e abarcarem os medos da distância e da saudade. Vocês confiaram e acreditaram em mim e hoje olho para o que vivemos com gratidão.

À minha irmã Lara, por ter sido minha companhia e minha diversão quando as dificuldades apareceram e por dividir a vida e a saudade dos nossos, sempre confiantes que chegaríamos a esse dia de felicidade.

Aos meus avós, José Pereira, Geraldina e Rosa por serem o coração, a força da saudade e a fé que me impulsiona e me ensina sempre a prosseguir.

A todos os meus tios e tias, que sempre confiaram em mim e me concederam o carinho e suporte necessários para que finalizasse minha jornada acadêmica.

À minha querida orientadora, Profa. Dr^a. Neiva Tinti De Oliveira, minha co-orientadora, Prof^a. Danielle Patrícia Cerqueira Macêdo e ao Mestre José Ewerton Santos que participaram intensamente, me auxiliaram e muito me ensinaram ao longo da realização da pesquisa. Quando tudo me trazia medo, eles sempre estiveram ao meu lado com seus ensinamentos e amor pela docência.

Ao Departamento de Farmácia da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), minha segunda casa, e aos Mestres, que foram a minha segunda família nestes últimos cinco anos. Obrigada pela sensibilidade no ensinar, pelo carinho na escuta e pelo amor no cuidar dessa ciência que hoje também me pertence e me faz completamente feliz e realizada.

Meus sinceros agradecimentos a todos, amigos, família, irmãos em Cristo que torceram e vibraram com cada etapa e conquista, vocês moram em meu coração. Gratidão!

Com vocês minha caminhada foi mais leve!

Obrigada!

RESUMO

Biossurfactantes são moléculas anfipáticas produzidas por micro-organismos com capacidades tensoativas e emulsificantes. São moléculas biodegradáveis, com baixa toxicidade, e são produzidas a partir de fontes renováveis, tolerantes a condições extremas de pH e temperatura. A especificidade estrutural dessas biomoléculas direciona a aplicação nas mais diversas áreas, incluindo na indústria farmacêutica. As pesquisas sobre biossurfactantes têm se destacado no mercado farmacêutico, demonstrando propriedades terapêuticas promissoras, sobretudo no que se refere ao potencial antimicrobiano, antiadesivo e antifúngico, representando uma alternativa estratégica na descoberta e no desenvolvimento de novos agentes terapêuticos. Nesse contexto, a pesquisa teve como objetivo analisar estudos recentes sobre os novos biossurfactantes e seus potenciais efeitos antimicrobianos. A metodologia utilizada foi revisão integrativa da literatura, explorando bases de dados científicos relevantes, como "SCOPUS", "PUBMED" e "Biblioteca Virtual em Saúde" durante o intervalo temporal de 2019 a 2024. Após a aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram selecionados 10 artigos como resultados e como apoio às discussões. Os resultados revelaram diversos biossurfactantes promissores, que demonstraram eficácia na atividade antibacteriana, antifúngica e antiadesiva. A pesquisa evidenciou uma base robusta para investigações futuras e avanços clínicos, destacando a importância de estudos com uma abordagem multifacetada que englobe a otimização dos processos de produção, pesquisa translacional e validações em larga escala.

Palavras-chaves: Antimicrobianos; Indústria farmacêutica; Surfactantes

ABSTRACT

Biosurfactants are amphipathic molecules produced by microorganisms with surface-active and emulsifying capabilities. They are biodegradable molecules, with low toxicity, and are produced from renewable sources, tolerant to extreme pH and temperature conditions. The structural specificity of these biomolecules directs their application in the most diverse areas, including the pharmaceutical industry. Research on biosurfactants has stood out in the pharmaceutical market, showing promising therapeutic properties, especially with regard to antimicrobial, anti-adhesive and anti-fungal potential, representing a strategic alternative in the discovery and development of new therapeutic agents. In this context, the research aimed to analyze recent studies on new biosurfactants and their potential antimicrobial effects. The methodology used was an integrative literature review, exploring relevant scientific databases, such as "SCOPUS", "PUBMED" and "Biblioteca Virtual em Saúde" during the time interval from 2019 to 2024. After applying the inclusion and exclusion criteria, 10 articles were selected and used to collect results and discuss. The results revealed several promising biosurfactants, which demonstrated efficacy in antibacterial, antifungal and anti-adhesive activity. The research demonstrated a robust basis for future investigations and clinical advances, highlighting the importance of studies with a multifaceted approach that encompasses the optimization of production processes, translational research and large-scale validations.

Keywords: Antimicrobials; Pharmaceutical industry; Surfactants.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Principais classes de biossurfactantes

33

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Monômero de surfactante	11
Figura 2 -	Fluxograma da Metodologia	18
Quadro 1 -	Artigos incluídos na revisão após aplicação dos critérios de seleção	19

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	8
1.1 Objetivos.....	9
1.1.1 Objetivo geral.....	9
1.1.2 Objetivo específico.....	9
2. REFERENCIAL TEÓRICO.....	10
2.1 Surfactantes.....	10
2.2 Biossurfactantes.....	11
2.2.1 Classificação dos biossurfactantes.....	11
2.3 Aplicação industrial dos biossurfactantes.....	13
2.3.1 Aplicação na indústria farmacêutica.....	13
2.3.2 Atividade antimicrobiana dos biossurfactantes.....	14
2.3.3 Atividade antiadesiva e inibidores de biofilmes dos biossurfactantes.....	15
3. METODOLOGIA.....	16
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	18
4.1 Descrição dos potenciais novos biossurfactantes produzidos por bactérias na atividade antimicrobiana e antibiofilme.....	20
4.1.1 Biossurfactantes isolados do gênero Bacillus.....	20
4.1.2 Biossurfactantes isolados do gênero Pediococcus.....	21
4.1.3 Biossurfactantes isolados do gênero Pseudomonas.....	22
4.1.4 Biossurfactantes isolados do gênero Serratia.....	23
4.1.5 Biossurfactantes isolados do gênero Lactobacillus.....	25
4.2 Descrição dos potenciais novos biossurfactantes produzidos por fungos na atividade antimicrobiana e antibiofilme.....	26
4.2.1 Biossurfactantes isolados do gênero Candida.....	26
4.2.2 Biossurfactantes isolados do gênero Starmerella.....	26
4.2.3 Biossurfactantes isolados do gênero Wickerhamomyces.....	27
4.3 Análise dos biossurfactantes apresentados.....	28
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	31
REFERÊNCIAS.....	33

1. INTRODUÇÃO

Os biossurfactantes são moléculas sintetizadas por uma variedade de microorganismos, como bactérias, fungos filamentosos e leveduras (Roy *et al.*, 2018). Estruturalmente, são biomoléculas anfipáticas constituídas por grupamentos hidrofílicos e hidrofóbicos (Kumar *et al.*, 2021). A região hidrofóbica dos biossurfactantes geralmente é composta por ácidos graxos de cadeia longa, enquanto que, a porção hidrofílica pode ser constituída por um carboidrato, aminoácido, peptídeo cíclico, fosfato, ácido carboxílico ou álcool (Rubio-Ribeaux *et al.*, 2020). A natureza anfipática dos biossurfactantes permite distribuição em duas superfícies imiscíveis, reduzindo a tensão superficial interfacial entre solução/superfície e aumentando a solubilidade dos compostos hidrofóbicos através da formação de micelas (Sarubbo *et al.*, 2022).

Esses compostos possuem diversas vantagens quando comparados aos surfactantes químicos, pois apresentam baixa toxicidade (Almeida *et al.*, 2016), são biodegradáveis (Pacwa-Plociniczac *et al.*, 2011), excelente atividade tensoativa (Banat *et al.*, 2010), alta especificidade (Pacwa-Plociniczac *et al.*, 2011; Almeida *et al.*, 2016) e eficácia sob condições extremas (salinidade, pH, temperatura) (Sanchez *et al.*, 2021; Vieira *et al.*, 2021). Neste contexto, os biossurfactantes se apresentam como uma alternativa, com menor impacto ambiental, em substituição do uso dos surfactantes sintéticos.

Os biossurfactantes podem apresentar variedade em sua composição molecular, diversificando as propriedades físico-químicas e atribuindo atividades biológicas que permitem o aprimoramento do produto final, aumentando, assim, o interesse econômico pelos biossurfactantes de origem microbiana (El-Sheshtawy *et al.*, 2015). Devido a suas especificidades estruturais, estes possuem aplicações além de sua utilização na recuperação aprimorada de petróleo, biorremediação e emulsificação industrial, descobriu-se nos últimos anos que os surfactantes microbianos possuem diversas propriedades de importância terapêutica e biomédica (Banat *et al.*, 2019; Fenibo *et al.*, 2019; Asgher *et al.*, 2020).

Atualmente, a indústria farmacêutica está empenhada em encontrar alternativas para mitigar os impactos da resistência multidroga, um desafio persistente e global na saúde pública (Nascimento *et al.*, 2000). Nesse cenário, os biossurfactantes despontam como uma área de grande interesse na indústria farmacêutica devido às suas propriedades multifuncionais, podendo ser empregados como agentes emulsificantes, conservantes, antitumorais e adjuvantes na administração de medicamentos (Santos *et al.*, 2016). Além

disso, alguns biossurfactantes demonstram atividade antimicrobiana, sendo capazes de inibir o crescimento de micro-organismos, incluindo bactérias e fungos (Banat *et al.*, 2019).

Nesse contexto, as pesquisas sobre biossurfactantes têm ganhado destaque no mercado farmacêutico, destacando-se por suas propriedades terapêuticas promissoras, especialmente no que diz respeito ao potencial antimicrobiano (Ohadi *et al.*, 2020). Assim, as moléculas de biossurfactantes surgem como uma alternativa viável e inovadora, oferecendo novas perspectivas para o desenvolvimento de terapias eficazes e sustentáveis.

Sendo assim, a metodologia adotada neste estudo envolveu uma revisão integrativa da literatura com foco nos avanços relacionados aos biossurfactantes como potenciais agentes terapêuticos. A pesquisa foi realizada em bases de dados científicas relevantes, visando identificar e analisar estudos recentes que abordam novos biossurfactantes obtidos a partir de fungos e bactérias, de forma a contribuir para a compreensão aprofundada dos novos desenvolvimentos em biossurfactantes e sua relevância no contexto da atividade antimicrobiana.

1.1 Objetivos

1.1.1 Objetivo geral

- Analisar a atividade antimicrobiana e antibiofilme de moléculas de biossurfactantes relatadas na literatura

1.1.2 Objetivo específico

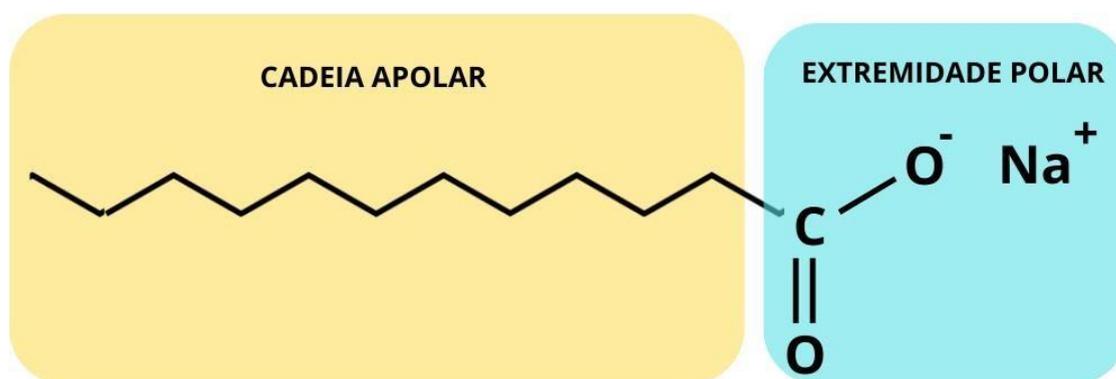
- Descrever as potenciais novas moléculas de biossurfactantes e microrganismos de origem;
- Avaliar os novos biossurfactantes em relação à capacidade antimicrobiana e antibiofilme;
- Compilar e discutir as informações obtidas dos biossurfactantes, visando aplicação na prática clínica;

2. REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 Surfactantes

Os surfactantes são compostos definidos quimicamente como moléculas anfifílicas constituídas por porções hidrofóbicas e hidrofílicas (Sena *et al.*, 2018; Silva *et al.*, 2018). A parte apolar do surfactante geralmente tem como origem uma cadeia hidrocarbonada. Já a porção polar caracteriza-se pela presença de grupos iônicos (ânions e cátions), não-iônicos ou anfotéricos (Nitschke e Pastore, 2002), como ilustrado na Figura 1. A presença de ambos grupos (hidrofílicos e hidrofóbicos) na mesma molécula, faz com que eles se organizem nas interfaces entre fases fluidas com diferentes graus de polaridade (óleo/água e água/óleo).

Figura 1 - Monômero do surfactante



Fonte: Autora, 2024

A natureza antipática dos surfactantes confere a esses compostos propriedades de redução da tensão superficial e emulsificação (Desai e Banat, 1997; Nitschke e Pastore, 2002; Chevallier *et al.*, 2020). Devido às suas propriedades, os surfactantes são amplamente empregados nos mais diversos segmentos industriais, que incluem alimentos, saúde, agricultura, controle da poluição ambiental entre outros (Liang *et al.*, 2019).

Apesar de terem propriedades úteis em diversas aplicações, a maioria dos surfactantes são produzidos a partir de derivados do petróleo, gerando compostos tóxicos e não-biodegradáveis que prejudicam o meio ambiente. Atualmente, há uma crescente tendência em substituir esses surfactantes sintéticos por biossurfactantes, que são compostos biodegradáveis (Vieira *et al.*, 2021). Além disso, a preocupação ambiental dos consumidores

e a implementação de novas legislações ambientais também impulsionam a pesquisa e desenvolvimento desses compostos (Pele, 2017; Santos, 2017).

2.2 Biossurfactantes

Os biossurfactantes são metabólicos secundários produzidos na fase estacionária de crescimento dos fungos filamentosos, leveduras e bactérias (Fenibo *et al.*, 2019; Marcelino *et al.*, 2020). São compostos anfipáticos constituídos por porções hidrofílicas e hidrofóbicas, com capacidades tensoativas e/ou emulsificantes. Além disso, auxiliam na solubilidade de compostos polares em solventes orgânicos (Rufino *et al.*, 2014; Varjani; Upasani, 2017). A região hidrofóbica da biomolécula é geralmente composta de ácidos graxos de cadeia longa, enquanto que, a porção hidrofílica pode ser um carboidrato, aminoácido, peptídeo cíclico, fosfato, ácido carboxílico ou álcool (Rubio-Ribeaux *et al.*, 2020).

A especificidade estrutural dessas biomoléculas direciona a aplicação nas mais diversas áreas, como na farmacêutica, biorremediação, agricultura, produção de alimentos, formulação de cosméticos, de herbicidas, antimicrobianos e pesticidas e outros setores industriais (Nitschke; Pastore, 2002; Fenibo *et al.*, 2019; Rubio-Ribeaux *et al.*, 2020). Alguns biossurfactantes têm atividade antimicrobiana e podem combater a formação de biofilme bacteriano ou fúngico (Das *et al.*, 2008; Rufino *et al.*, 2014).

Esses compostos possuem diversas vantagens quando comparados aos seus homólogos químicos, pois apresentam baixa toxicidade (Almeida *et al.*, 2016), são biodegradáveis (Pacwa-Plociniczac *et al.*, 2011), excelente atividade tensoativa (Banat *et al.*, 2010), alta especificidade (Pacwa-Plociniczac *et al.*, 2011; Almeida *et al.*, 2016) e eficácia sob condições extremas (salinidade, pH, temperatura) (Sanches *et al.*, 2021; Vieira *et al.*, 2021).

Apesar de ter grande potencial de aplicabilidade em diversos setores industriais e apresentar diversas vantagens sobre os surfactantes químicos, a produção de biossurfactantes não consegue competir economicamente, devido ao elevado custo de produção (Colla E Costa, 2007). Uma alternativa para reduzir os custos e tornar a produção de biossurfactantes mais competitiva é a utilização de substratos residuais como meio de cultivo, como processamento de alimentos e produção de biodiesel (Nagy, 2018).

2.2.1 Classificação dos biossurfactantes

A classificação dos biossurfactantes é bem estabelecida na literatura científica e são categorizados conforme a estrutura química e subdivididos de acordo com o peso molecular. O grupo categorizado conforme a estrutura química são classificados em cinco grupos principais: glicolípidos (por exemplo, ramnolipídeos, soforolipídios, trealolipídios), lipopeptídeos (por exemplo, surfactinas, liquenisinas, iturinas, fengicinas), fosfolipídios (por exemplo, fosfatidiletanolamina), ácidos graxos e biossurfactantes poliméricos (Geetha; Banat; Joshi, 2018).

A subdivisão com base no peso molecular, distingue os biossurfactantes de baixo peso molecular, que são eficazes na diminuição da tensão interfacial, e polímeros de alto peso molecular, que tem como principal propriedade a emulsificação (Galabova *et al.*, 2014). Os biossurfactantes de baixo peso molecular incluem glicolipídios, fosfolipídios e lipopeptídeos, enquanto os de alto peso molecular são conhecidos como biossurfactantes poliméricos e particulados (Roy, 2018; Rivera *et al.*, 2019). As principais classes de biossurfactantes podem ser observadas na Tabela 1.

Tabela 1 - Principais classes de biossurfactantes

Biossurfactante	
Glicopeptídeos	Ramnolipídeo
	Sorolipídeo
	Trealololipídeo
Lipopeptídeos e Lipoproteínas	Peptídeo-lipídio
	Viscosina
	Serrawetina
	Surfactina
	Subtilisina
	Gramicidina
Ácidos graxos, Lipídeos neutros e Fosfolipídios	Polimixina
	Ácido graxos
	Lipídeos neutros
	Fosfolipídios

Biossurfactante	
Surfactantes Poliméricos	Emulsan
	Biodispersan
	Liposan
Surfactantes Particulados	Vesículas
	Células

Fonte: Autora, adaptado de Silva, 2018.

A diversidade estrutural e as propriedades multifacetadas dos biossurfactantes contribuem para o contínuo interesse científico nesse grupo de moléculas (Sarubbo *et al.*, 2015). Esta ampla gama de características pode ser atribuída à vasta diversidade de microrganismos presentes na natureza. Cada espécie bacteriana, fúngica ou de levedura possui sua própria capacidade intrínseca de sintetizar biossurfactantes, resultando em composições estruturais distintas e propriedades funcionais únicas. Essa diversidade reflete a complexidade e a adaptação dos microrganismos aos seus ambientes, destacando o potencial dos biossurfactantes como recursos biotecnológicos valiosos em diversas aplicações industriais e ambientais. A compreensão dessas estruturas e propriedades é fundamental para explorar todo o potencial dessas moléculas e impulsionar avanços científicos e tecnológicos na área.

2.3 Aplicação industrial dos biossurfactantes

2.3.1 Aplicação na indústria farmacêutica

Os biossurfactantes, têm sido amplamente estudados em diversas áreas da indústria, incluindo a farmacêutica. Sua capacidade de agir como agentes antimicrobianos é particularmente interessante devido à crescente preocupação global com a resistência aos antibióticos (Yuliani *et al.*, 2018). Esses compostos podem atuar de várias maneiras para combater os micro-organismos patogênicos, incluindo a interrupção da integridade da membrana celular, interferência nos processos metabólicos e inibição do crescimento bacteriano (Nitschke E Pastore ,2002 ; Fariq;Saeed,2016).

Além disso, os biossurfactantes têm a capacidade única de interagir de forma sinérgica com outros agentes terapêuticos. Isso significa que eles podem potencializar a atividade de outros medicamentos, aumentando sua eficácia no combate às infecções. Essa capacidade sinérgica pode ser especialmente vantajosa no tratamento de infecções resistentes aos fármacos mais comuns, onde a combinação de diferentes agentes terapêuticos pode ser necessária para superar a resistência. (Banat *et al.*, 2010)

Além de sua atividade antimicrobiana, os biossurfactantes também demonstraram ter propriedades anti-inflamatórias e imunomoduladoras. Isso significa que eles podem não apenas matar ou inibir o crescimento de micro-organismos patogênicos, mas também ajudar a modular a resposta imunológica do hospedeiro, promovendo uma recuperação mais rápida e eficaz, o que os tornam uma alternativa promissora para o desenvolvimento de novos medicamentos (Gudiña *et al.*, 2016).

Nesse sentido, os biossurfactantes podem ser utilizados como alternativa aos antibióticos tradicionais, que têm sido amplamente afetados pela resistência bacteriana (Nitschke e Pastore, 2002; Gudiña *et al.*, 2016). Como resultado, o uso de biossurfactantes pode ajudar a prevenir o desenvolvimento de resistência medicamentosa e oferecer novas opções terapêuticas no tratamento de infecções (Nitschke e Pastore, 2002)

2.3.2 Atividade antimicrobiana dos biossurfactantes

As atividades antibacteriana, antifúngica e antiviral dos biossurfactantes os tornam potencialmente aplicados no combate à muitas doenças e podem ser utilizados como agentes terapêuticos (Yuliani *et al.*, 2018). Estudos com diferentes biossurfactantes demonstraram que muitos possuem atividade antimicrobiana contra bactérias, fungos filamentosos, leveduras, algas e vírus (Nitschke e Pastore, 2002).

Diversas hipóteses têm sido levantadas sobre os possíveis mecanismos de ação antimicrobiana associados aos biossurfactantes. Esses mecanismos incluem a inibição da síntese de proteínas, a ruptura de membranas bacterianas, interferência na integridade das células, causando alterações estruturais, e, em alguns casos, a interferência na via metabólica (Fariq;Saeed, 2016).

Dentre as várias categorias de biossurfactantes, os lipopeptídeos são frequentemente associados à atividade antimicrobiana devido à sua alta atividade de superfície e ao potencial de atuar como antibióticos e imunomoduladores. Essas características fazem dos

biossurfactantes uma opção promissora na indústria farmacêutica para o controle de patógenos e o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

2.3.3 Atividade antiadesiva e inibidores de biofilmes dos biossurfactantes

Os biossurfactantes têm demonstrado potencial para inibir a formação de biofilmes em diversas espécies microbianas. Os biofilmes representam comunidades complexas e sésseis de micro-organismos, que estão aderidos a uma superfície ou incorporados firmemente em uma matriz extracelular, formando agregados celulares. A matriz do biofilme envolvendo as bactérias confere-lhes tolerância a condições adversas e resistência aos tratamentos antibacterianos (Roy *et al.*, 2018).

Os mecanismos subjacentes à capacidade antiadesiva e inibitória dos biofilmes associados aos biossurfactantes estão ligados à redução da hidrofobicidade da superfície. Isso resulta na diminuição da interação entre a matriz do biofilme e a superfície à qual está aderida, interferindo no desenvolvimento e na estabilidade dos biofilmes. Essa interferência pode ser crucial para prevenir a formação de biofilmes e tornar os microrganismos mais susceptíveis aos tratamentos antimicrobianos (Kumar *et al.*, 2020). Esses achados destacam o potencial dos biossurfactantes como agentes promissores no controle de biofilmes e no combate a infecções microbianas.

3. METODOLOGIA

A pesquisa de análise de literatura integrativa, conforme delineado por Sousa et al., (2017), representa um método cujo propósito reside na síntese do conhecimento e nos resultados alcançados pelo estudo, embasado em evidências científicas. A metodologia concebida para esta investigação adotou a estratégia de busca eletrônica de documentos nas bases de dados "SCOPUS", "PUBMED" e "Biblioteca Virtual em Saúde " durante o intervalo temporal de 2019 a 2024. Os termos utilizados no processo de revisão, mediante consulta as palavras-chaves e aos Descritores de Assuntos em Ciências da Saúde (DECs), foram: "Antimicrobial Peptides", "Therapeutic Strategy", "Surface-Active Agents", "Biosurfactants". Os termos foram utilizados em associação com operadores booleanos "AND".

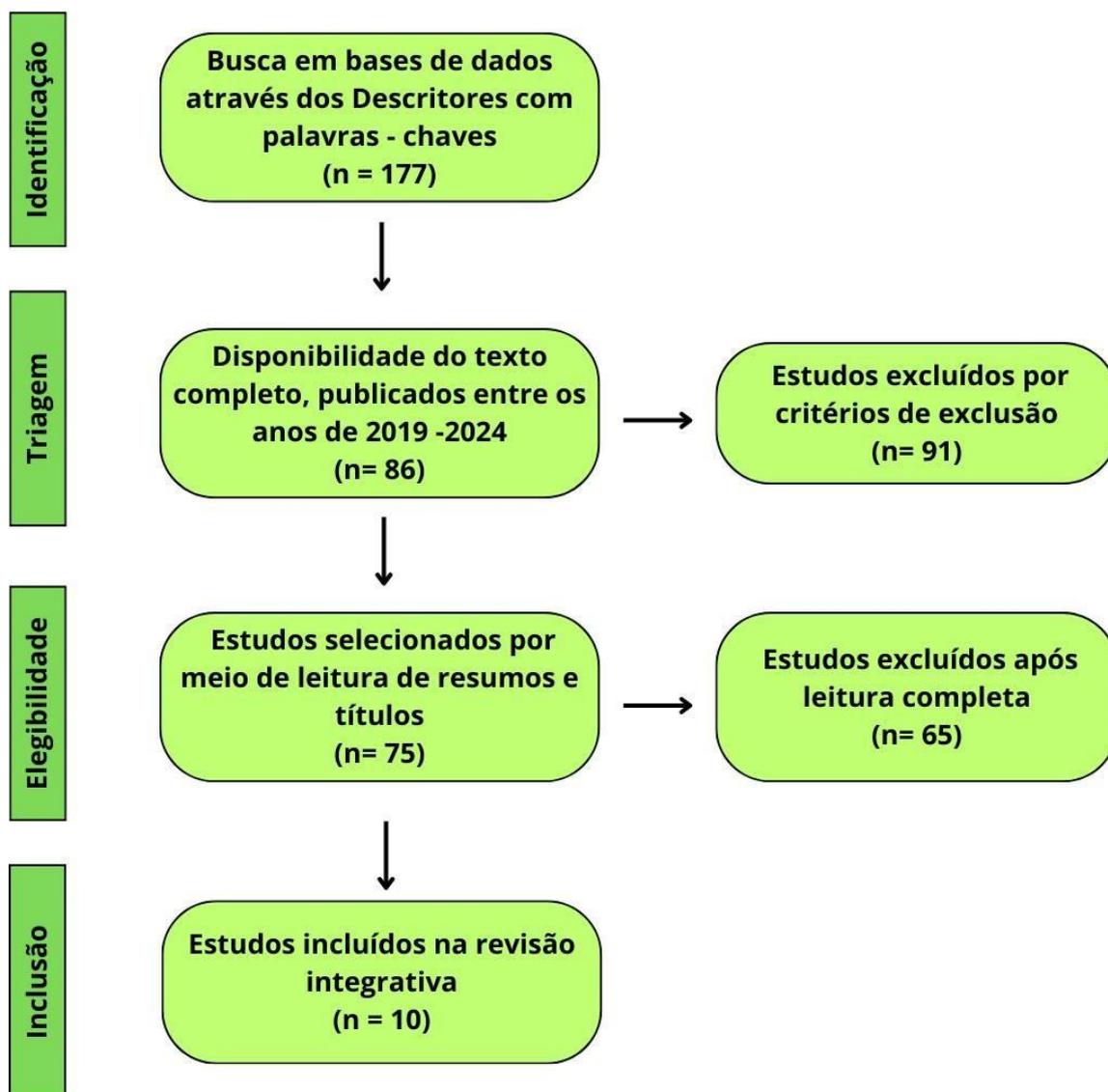
Dentre os critérios escolhidos para seleção dos artigos foram: Artigos originais ou de revisão, publicados entre os anos de 2019 a 2024, nos idiomas português e inglês, com texto completo disponível para leitura. Como critérios de exclusão foram adotados os seguintes: exclusão de artigos duplicados, trabalhos e artigos com fuga do tema, e artigos fora do intervalo de publicação definido.

A inclusão dos artigos foi determinada em conformidade com os critérios estabelecidos durante o processo de busca. Subsequentemente, uma leitura preliminar dos resumos dos artigos escolhidos foi realizada para incorporar à pesquisa apenas aqueles que atendem aos critérios de elegibilidade.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

A Figura 2 apresentada abaixo, demonstra o fluxograma descritor dos resultados obtidos a partir da estratégia de busca de acordo com os critérios de exclusão e inclusão.

Figura 2: Fluxograma da Metodologia



Fonte: Autora, 2024

Os textos originados após a pesquisa avançada consistiram em 177 registros dos quais 10 artigos foram selecionados, conforme ilustrado no quadro 01.

Quadro 1 : Artigos incluídos na revisão após aplicação dos critérios de seleção

	Título	Objetivo	Autor/Ano
--	--------	----------	-----------

1	<i>Bacillus amyloliquefaciens</i> derived lipopeptide biosurfactants inhibit biofilm formation and expression of biofilm-related genes of <i>Staphylococcus aureus</i>	Investigar a atividade antibiofilme de Biosurfactantes do <i>Bacillus amyloliquefaciens</i> marinho contra <i>Staphylococcus aureus</i> CCM 4223.	Englerová <i>et al.</i> , 2021
2	Control of Multidrug-Resistant Pathogenic Staphylococci Associated with Vaginal Infection Using Biosurfactants Derived from Potential Probiotic <i>Bacillus</i> Strain	Avaliação do potencial antimicrobiano, antibiofilme, antioxidantes dos biosurfactantes extraídos de <i>Bacillus</i> sp contra cepas de <i>Staphylococcus</i> spp. associados à infecção vaginal.	Haddaji <i>et al.</i> , 2022
3	Functional and Structural Characterization of <i>Pediococcus pentosaceus</i> -Derived Biosurfactant and Its Biomedical Potential against Bacterial Adhesion, Quorum Sensing, and Biofilm Formation	Isolar, rastrear e caracterizar o potencial funcional e biomédico do biosurfactante sintetizado por <i>Pediococcus pentosaceus</i>	Adnan <i>et al.</i> , 2021
4	Effect of MA01 rhamnolipid on cell viability and expression of quorum-sensing (QS) genes involved in biofilm formation by methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	Investigar o impacto dos biosurfactantes ramnolipídicos, extraídos de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> MA01, no crescimento e na viabilidade celular, na formação de biofilme e na permeabilidade da membrana de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à metilina (MRSA).	Saadati <i>et al.</i> , 2022

5	Antimicrobial and Antioxidant Activity of Rhamnolipids Biosurfactant is Produced by <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Avaliar a atividade antimicrobiana e antioxidante de biossurfactantes de rhamnolípido formados por isolado de <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .	Alyousif <i>et al.</i> , 2023
6	Broad-spectrum antimicrobial activity of secondary metabolites produced by <i>Serratia marcescens</i> strains	Isolar e avaliar as propriedades antimicrobianas de biossurfactantes produzidos por espécies de <i>Serratia</i> .	Clements <i>et al.</i> , 2019
7	<i>Lactiplantibacillus plantarum</i> -Derived Biosurfactant Attenuates Quorum Sensing-Mediated Virulence and Biofilm Formation in <i>Pseudomonas aeruginosa</i> and <i>Chromobacterium violaceum</i>	Investigar a eficácia de um biossurfactante derivado de <i>Lactiplantibacillus plantarum</i> em fatores de virulência regulados por QS e formação de biofilme em <i>Pseudomonas aeruginosa</i> e <i>Chromobacterium violaceum</i> .	Patel <i>et al.</i> , 2022
8	Biosynthesis and characterization of sophorolipid biosurfactant by <i>Candida</i> spp.: Application as food emulsifier and antibacterial agent	Caracterizar os biossurfactantes produzidos por cepas de leveduras e avaliar suas potenciais aplicações como emulsificantes e agentes antibacterianos.	Gaur <i>et al.</i> 2019
9	Production of new antimicrobial palm oil-derived sophorolipids by the yeast <i>Starmerella riidocensis</i> sp. nov. against <i>Candida albicans</i> hyphal and biofilm formation	Caracterizar as propriedades funcionais e atividades antifúngicas de soforolípido produzidos por <i>Starmerella riidocensis</i> .	Alfian <i>et al.</i> , 2022
10	Eco-friendly biosurfactant from <i>Wickerhamomyces anomalus</i> CCMA 0358 as larvicidal and antimicrobial	Avaliar o potencial antibacteriano, antiadesivo, antifúngico e larvicida do biossurfactante produzido pela levedura <i>Wickerhamomyces anomalus</i> cultivada em substratos residuais.	Fernandes <i>et al.</i> , 2020

4.1 Descrição dos potenciais novos biossurfactantes produzidos por bactérias na atividade antimicrobiana e antibiofilme

4.1.1 Biossurfactantes isolados do gênero *Bacillus*

Representantes do gênero *Bacillus*, são comuns em ambientes marinhos, e são conhecidos por produzirem uma vasta gama de compostos antimicrobianos e fungicidas. Por exemplo, *Bacillus subtilis* e *Bacillus amyloliquefaciens* têm a capacidade de produzir metabólitos secundários, especialmente lipopeptídeos cíclicos (LPs), que são membros da família de biossurfactantes. Esses compostos apresentam aplicabilidade em diversas áreas, incluindo biomédica, farmacêutica e biotecnológica. No contexto do controle biológico de doenças, os LPs são considerados alternativas promissoras para enfrentar o crescente desafio da resistência aos antibióticos convencionais, bem como infecções fúngicas e doenças potencialmente fatais (Englerová *et al.*, 2021)

O estudo realizado por Englerová *et al.* (2021) examinou o potencial de atividade antibiofilme dos biossurfactantes isolados do *Bacillus amyloliquefaciens* marinho, contra a cepa de referência produtora de biofilme *Staphylococcus aureus* CCM 4223 sob condições *in vitro*. Em uma análise determinada por Concentração Inibitória Mínima (CIM) observou-se, inibição completa da formação de biofilme pela cepa indicadora quando a concentração de biossurfactante atingiu 15 mg/mL. A capacidade dos peptídeos lipídicos (LPs) em inibir a formação de biofilme foi avaliada em comparação com um grupo controle. Observou-se que os LPs derivados de *Bacillus amyloliquefaciens* apresentaram uma redução significativa na formação de biofilme por *Staphylococcus aureus* CCM 4223, demonstrando uma resposta dependente da dose. Assim, a porcentagem de inibição da formação de biofilme nas concentrações de 15, 1,5, 0,15 e 0,015 mg/mL variou de 100 a 39%. Neste estudo, também foi conduzida uma análise de PCR para investigar a expressão gênica associada à inibição do biofilme. Os resultados revelaram que a cepa em questão possuía genes responsáveis pela coexpressão de três tipos de lipopeptídeos, produzidos pela *B. amyloliquefaciens*. Essa descoberta está correlacionada com a inibição significativa e dependente da dose do biofilme, como observado anteriormente.

Haddaji *et al.* (2022) demonstraram que os biossurfactantes produzidos a partir de *Bacillus* sp. “HM117834” podem ser úteis na prevenção da formação de biofilmes, bem como na eliminação daqueles já estabelecidos por cepas patogênicas. Nesse estudo, foi avaliado a atividade antimicrobiana e antibiofilme dos biossurfactantes, contra quatro cepas clínicas multirresistentes de *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus haemolyticus*

associados à infecção vaginal. O perfil de resistência a antibióticos dessas cepas, se mostrou resistente aos principais antibióticos utilizados na clínica como: penicilina, eritromicina (15 µg), canamicina (30 µg), metilicina (5 µg) e gentamicina (10 µg). Os biossurfactantes obtidos apresentaram halo de inibição variando entre 27 e 37 nm e atividade antibacteriana contra todas as cepas de estafilococos multirresistentes com valor de MIC de 1 mg/mL.

Outro ensaio conduzido por Haddaji *et al.* (2022) investigou a hidrofobicidade da superfície celular das cepas patogênicas testadas, avaliando a hidrofobicidade dos estafilococos antes e após o tratamento com os biossurfactantes. A análise revelou uma correlação positiva, indicando uma redução significativa na aderência bacteriana após o tratamento. Concordando com esses resultados, estudos anteriores sugerem que o efeito antibiofilme dos biossurfactantes pode ser atribuído à capacidade dessas moléculas de modificar a fisiologia da membrana dos patógenos, reduzindo as interações hidrofóbicas da superfície (Zeraik *et al.*, 2010; Zheng *et al.*, 2021). Dessa forma, uma superfície tratada com biossurfactantes pode apresentar menor adesão de microrganismos devido a uma maior hidrofiliabilidade, o que contribui para a atividade antibiofilme. As relações entre a estrutura anfifílica dos biossurfactantes e sua atividade antibiofilme enriquecem a compreensão dos mecanismos subjacentes a essas descobertas.

Em suma, as biomoléculas extraídas do gênero *Bacillus* demonstram potencial como alternativas terapêuticas contra cepas de *Staphylococcus* sp., organismos frequentemente associados a infecções crônicas relacionadas à formação de biofilme. No entanto, a complexidade dessas moléculas e a compreensão dos mecanismos envolvidos na formação e inibição de biofilmes ressaltam a importância de uma análise cuidadosa dos potenciais fatores e variáveis nos estudos, visando uma interpretação adequada dos resultados.

4.1.2 Biossurfactantes isolados do gênero *Pediococcus*

O estudo conduzido por Adnan *et al.* (2021) teve como objetivo principal isolar e caracterizar o potencial funcional e biomédico dos biossurfactantes sintetizados pela Bactéria Probiótica Do Ácido Láctico (BAL) *Pediococcus pentosaceus*. Os BAL probióticos têm sido reconhecidos pelo seu potencial como produtores de biossurfactantes, e suas aplicações incluem a prevenção da adesão microbiana, a capacidade de dessorção e a inibição do desenvolvimento de biofilme em diversas superfícies. No entanto, a cepa probiótica isolada, *Pediococcus pentosaceus*, não foi previamente associada à produção de biossurfactantes, tornando as propriedades funcionais do biossurfactante bruto extraído as principais descobertas deste estudo.

Neste estudo, foi evidenciado o potencial antibacteriano, anti adesivo e antibiofilme do biossurfactante bruto extraído contra quatro cepas de bactérias patogênicas formadoras de biofilme. A eficácia antibiofilme do biossurfactante bruto foi avaliada em relação à sua capacidade de desestruturar os biofilmes pré-formados, comparando-se com o padrão de Dodecil sulfato de sódio (SDS). Os resultados, expressos como média \pm desvio-padrão, demonstraram uma proximidade significativa entre os valores obtidos com o biossurfactante bruto e o controle SDS padrão, indicando uma eficaz quebra dos biofilmes pré-formados e, conseqüentemente, uma dificuldade efetiva na capacidade de adesão bacteriana.

Outro aspecto fundamental e distintivo abordado neste estudo foi a análise detalhada do exopolissacarídeo (EPS). Os EPS são macromoléculas produzidas por microrganismos, desempenhando um papel essencial na manutenção da integridade estrutural bacteriana, além de contribuírem de forma significativa para a adesão às superfícies e para a formação de microcolônias, fatores cruciais na constituição dos biofilmes. Adnan *et al.* (2021) conduziram uma série de experimentos que revelaram uma redução marcante na presença de EPS em todas as quatro cepas bacterianas avaliadas após o tratamento com o biossurfactante bruto derivado de *Pediococcus pentosaceus*. Esse resultado indica que a intervenção direcionada à composição bioquímica do EPS desestabiliza a matriz do biofilme e reduz sua complexidade. Conseqüentemente, essa alteração na estrutura dos biofilmes facilita significativamente o acesso de medicamentos e agentes terapêuticos diretamente às células bacterianas, tornando-os mais eficazes no combate às infecções. Essa descoberta representa um avanço significativo na compreensão dos mecanismos subjacentes à ação dos biossurfactantes contra biofilmes bacterianos, destacando seu potencial como estratégia terapêutica promissora no combate a infecções resistentes a antibióticos.

4.1.3 Biossurfactantes isolados do gênero *Pseudomonas*

A pesquisa conduzida por Saadati et al. (2022) teve como principal objetivo investigar o impacto dos biossurfactantes ramnolipídicos, extraídos de *Pseudomonas aeruginosa* MA01, no crescimento e na viabilidade celular, na formação de biofilme e na permeabilidade da membrana de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA). Utilizando uma abordagem baseada em citometria de fluxo com dois corantes fluorescentes, diacetato de fluoresceína e iodeto de propídio, os pesquisadores observaram uma diminuição significativa na viabilidade celular e um aumento proporcional na permeabilidade da membrana celular à medida que a concentração de ramnolipídeo aumentava. Em seguida, o estudo investigou as

alterações na expressão dos genes de *quorum sensing* envolvidos na formação de biofilme bacteriano, seguindo uma linha similar ao estudo anteriormente apresentado por Englerová *et al.* (2021). A análise utilizando PCR em tempo real revelou mudanças relativas na expressão de quatro genes, com destaque para os genes *icaA* e *icaD*. Esses genes desempenham um papel crucial no sistema de adesão intracelular, que é ativado em resposta ao estresse bacteriano, desencadeando assim a formação de biofilme. Portanto, a redução na expressão desses genes, induzida pelos biossurfactantes, interfere diretamente no mecanismo de adesão bacteriana, sugerindo um potencial significativo desses compostos como agentes terapêuticos para combater infecções bacterianas, especialmente aquelas resistentes a antibióticos. Esses resultados destacam a importância dos biossurfactantes ramnolipídeos como ferramentas promissoras na luta contra as infecções bacterianas e a formação de biofilmes, contribuindo para o desenvolvimento de novas estratégias terapêuticas.

Alyousif *et al.* (2023) também avaliaram a atividade antimicrobiana e antioxidante de biossurfactantes de ramnolipídios formados por isolados de *Pseudomonas aeruginosa*. Além de analisar a atividade biológica desses compostos contra sete cepas bacterianas, incluindo *Staphylococcus aureus*, como documentado anteriormente por Saadati *et al.* (2022), os pesquisadores também avaliaram seu impacto em dois fungos comuns, *Aspergillus niger* e *Candida albicans*. Os resultados indicaram após análise através da metodologia disco difusão uma notável atividade antimicrobiana contra todos os microrganismos testados, tanto bactérias quanto fungos, em todas as concentrações utilizadas (5, 10, 15, 20 e 25 mg/ml). Contudo, ao analisar os resultados do ensaio de difusão em poço de ágar, observou-se um efeito inibitório relativamente menor contra as cepas fúngicas em comparação com as bacterianas. Este resultado foi corroborado pela avaliação da concentração mínima inibitória (MIC), que indicou valores mais altos também para os isolados fúngicos. No entanto no ensaio de método de difusão em poço de ágar, os resultados quando comparadas a atividade dos biossurfactantes ramnolipídeos contra as bactérias, demonstraram menor efeito inibitório contra as cepas fúngicas. Apesar dessa discrepância, é importante ressaltar que o efeito antimicrobiano foi observado consistentemente em todos os testes realizados. No entanto, a ação foi mais pronunciada contra as bactérias, sugerindo uma possível seletividade dos biossurfactantes de ramnolipídios em relação aos diferentes tipos de microrganismos.

4.1.4 Biossurfactantes isolados do gênero *Serratia*

A pesquisa realizada por Clements *et al.* (2019), teve como objetivo a avaliação do amplo potencial antimicrobiano dos extratos polipeptídicos brutos, os quais foram quimicamente caracterizados e obtidos a partir de cepas de *Serratia* spp. Adicionalmente, buscou-se investigar a eficácia desses compostos frente a bactérias e fungos multirresistentes (MDR) e extensivamente resistentes a medicamentos (XDR), utilizando ensaios de difusão em disco como metodologia. Os resultados revelaram a obtenção de três extratos brutos contendo biossurfactantes, os quais demonstraram variações significativas em sua eficácia antimicrobiana. Dos extratos, dois foram observados como eficazes contra uma ampla gama de bactérias gram-positivas (*Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*), enquanto exibiram uma atividade antimicrobiana comparativamente menor contra as bactérias gram-negativas (*Escherichia coli*, *Legionella longbeachae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*), enquanto ambos os extratos exibiram atividade contra todas as cepas de fungos testados (*Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*). Essa discrepância na eficácia pode estar relacionada à composição química dos extratos, bem como à suscetibilidade inerente das diferentes classes de bactérias aos compostos presentes nos extratos. Por outro lado, o terceiro extrato demonstrou um perfil distinto de atividade antimicrobiana, exibindo eficácia em uma proporção menor de bactérias gram-negativas e gram-positivas, além de apresentar uma atividade antifúngica relativamente baixa. Essa observação sugere a presença de compostos específicos neste extrato que podem estar associados a mecanismos antimicrobianos diferenciados ou a uma interação complexa com os microrganismos-alvo.

Esses resultados destacam a importância da purificação dos extratos em estudos dessa natureza, especialmente considerando que o gênero *Serratia* é reconhecido por ser produtor de diversos metabólitos secundários, os quais podem interagir de maneira sinérgica ou antagonista no efeito antimicrobiano observado. Além disso, a elucidação estrutural dos diferentes biossurfactantes extraídos de distintas cepas poderia contribuir significativamente para superar os desafios relacionados à compreensão dos mecanismos subjacentes ao efeito antimicrobiano desses compostos.

Importante ressaltar que a diversidade de resultados observada nos diferentes extratos enfatiza a necessidade de uma abordagem abrangente na purificação e caracterização dos compostos antimicrobianos presentes nos extratos brutos., especialmente em consideração à ampla gama de metabólitos secundários que o gênero *Serratia* é conhecido por produzir, esses metabólitos podem exibir uma variedade de atividades biológicas e, portanto, a presença deles nos extratos brutos pode dificultar a interpretação dos resultados antimicrobianos. Além disso, é importante considerar que esses metabólitos podem interagir de maneira sinérgica ou antagonista, influenciando o efeito global dos extratos no

crescimento microbiano. A elucidação estrutural dos diferentes biossurfactantes extraídos de distintas cepas é crucial para essa análise, pois fornece informações detalhadas sobre sua composição química e configuração tridimensional, que são fundamentais para entender como eles interagem com seus alvos biológicos. Essa abordagem multidisciplinar permite uma compreensão mais profunda dos mecanismos de ação dos compostos e abre novas perspectivas para o desenvolvimento de agentes antimicrobianos direcionados, que podem ser uma resposta crucial à crescente ameaça de resistência aos antibióticos.

4.1.5 Biossurfactantes isolados do gênero *Lactobacillus*

Patel *et al.* (2022) em sua pesquisa apresentaram o potencial anti-QS e antibiofilme de um biossurfactante bruto derivado de *Lactiplantibacillus plantarum* contra *Chromobacterium violaceum* e *Pseudomonas aeruginosa*. A avaliação do *quorum sensing* (QS), vem se repetindo nos estudos, pois atua no controle da expressão de diversas características biológicas em bactérias, incluindo fatores de virulência, assim, portanto, inibir o *quorum sensing* é uma estratégia potencial para o tratamento de infecções bacterianas.

Nos resultados encontrados no estudo, quando realizado o ensaio com cristal violeta I para avaliar o potencial antibiofilme, o extrato bruto do *Lactiplantibacillus plantarum* bruto inibiu eficientemente a formação de biofilmes em uma abordagem dose-dependente, com destaque para maior porcentagem de inibição em *Chromobacterium violaceum*. Além disso, a eficácia do biossurfactante bruto de *Lactiplantibacillus plantarum* em romper os biofilmes das cepas de teste também foi testada, com presença de deterioração na espessura dos biofilmes com menor aparecimento de microcolônias na presença do biossurfactante. O ensaio com o cristal de violeta reflete um resultado significativo avaliando a biomassa do biofilme, no entanto, utilizar o protocolo de ensaio MTT poderia ampliar o conhecimento avaliando a redução na atividade metabólica celular como um indicador de viabilidade e proliferação.

Em seguida foi explorado o potencial dos biossurfactantes na modulação da atividade do *Quorum Sensing* em duas cepas bacterianas (*Chromobacterium violaceum* e *Pseudomonas aeruginosa*). Foi observado que os biossurfactantes apresentaram um efeito anti-Quorum Sensing significativo e dose-dependente nas cepas bacterianas em estudo. Esse efeito inibitório foi predominantemente direcionado à produção de proteinase, destacando a importância dessas enzimas na virulência bacteriana e na patogênese associada.

As proteases bacterianas desempenham um papel crucial na degradação de proteínas do hospedeiro, o que facilita a invasão e o crescimento bacteriano. Ao modular a atividade do *quorum sensing* e inibir a produção dessas enzimas, os biossurfactantes podem interferir nos mecanismos de virulência bacteriana e potencialmente reduzir a capacidade patogênica das

cepas estudadas. Além disso, os resultados indicaram uma correlação positiva entre a inibição do biofilme mediada pelo *quorum sensing* e a presença do extrato bruto de *Lactobacillus plantarum*. O biofilme bacteriano é uma estrutura multicelular complexa que desempenha um papel fundamental na patogenicidade e na resistência antimicrobiana das bactérias. Portanto, a capacidade dos biossurfactantes em modular a formação de biofilme pode ter implicações importantes na prevenção e no tratamento de infecções bacterianas.

4.2 Descrição dos potenciais novos biossurfactantes produzidos por fungos na atividade antimicrobiana e antibiofilme.

4.2.1 Biossurfactantes isolados do gênero Candida

Segundo o estudo realizado por Gaur *et al.* (2019), importantes descobertas foram reveladas em relação à mortalidade de células bacterianas submetidas ao tratamento com biossurfactantes pertencentes à classe dos sorolipídeos, derivados de duas cepas de leveduras, *Candida albicans* e *Candida glabrata*. Os biossurfactantes produzidos por ambas as cepas demonstraram atividade antibacteriana, evidenciada pela formação de zonas de inibição contra quatro espécies de bactérias, tanto gram-positivas quanto gram-negativas, que foram testadas.

Neste estudo, a geração efetiva de espécies reativas de oxigênio (ROS) foi avaliada por meio de citometria de fluxo. A expressão de ROS está correlacionada com a morte de cepas patogênicas, o que está diretamente relacionado com as atividades bactericidas de agentes antimicrobianos. Os resultados revelaram que os biossurfactantes foram capazes de gerar espécies reativas de oxigênio em duas bactérias, especificamente *Bacillus subtilis* e *Escherichia coli*. Em relação à cepa *Escherichia coli*, observou-se uma porcentagem insignificante de morte, com valores abaixo do limiar de significância. No entanto, o biossurfactante derivado de *Candida albicans* (CG-B) demonstrou uma significativa mortalidade de 65% da população de *Bacillus subtilis* (MTCC 441). Por sua vez, o biossurfactante proveniente de *Candida glabrata* (CA-B) também exibiu uma atividade mais pronunciada contra *Bacillus subtilis*, resultando na morte de 24,2% da população bacteriana. Esses achados sugerem que os surfactantes derivados de leveduras também possuem propriedades antimicrobiana e podem ser considerados como potenciais candidatos para formulações antimicrobianas, com potencial para conter a disseminação desses patógenos.

4.2.2 Biossurfactantes isolados do gênero Starmerella

Biossurfactantes isolados *Starmerella riodocensis* GT-SL1R foram apresentados como possíveis sorolipídeos (SLs) com propriedades funcionais e atividades antifúngicas no

estudo realizado por Alfian *et al.* (2022). Nesse estudo, foram avaliados o potencial dos biossurfactantes na inibição do crescimento de hifas e a formação de biofilme da principal levedura patogênica *Candida albicans*. A justificativa para essa abordagem reside na necessidade de ampliar o conhecimento científico existente, considerando que a atividade antimicrobiana dos sorolipídeos (SLs) na redução de biofilmes e inibição de hifas contra microrganismos patogênicos é pouco documentada. Tanto as hifas quanto os biofilmes formados por leveduras representam fatores cruciais de virulência durante a infecção, destacando a importância de compreender e desenvolver estratégias terapêuticas eficazes contra essas estruturas microbianas.

Os resultados demonstraram que o efeito dos biossurfactantes na inibição do crescimento de hifas aumentou proporcionalmente à concentração dos sorolipídeos e ao tempo de incubação, com uma inibição significativa observada em concentrações mais elevadas. Posteriormente, foi investigado o efeito dos SLs produzidos pela cepa *Starmerella riidocensis* na formação do biofilme de *C. albicans*. A atividade antibiofilme dos SLs foi avaliada utilizando o corante cristal violeta, revelando que, na concentração máxima de SLs testada (500 $\mu\text{g}/\text{mL}^{-1}$), o biofilme maduro de *C. albicans* foi reduzido em aproximadamente 50% em 24 horas. Os biofilmes maduros representam comunidades microbianas altamente organizadas e aderidas a superfícies, envoltas por uma matriz extracelular complexa sendo um desafio significativo no tratamento de infecções.

A associação positiva entre o uso dos biossurfactantes e a atividade antifúngica e na erradicação de biofilmes os torna promissores candidatos para uso em biomedicamentos, como adjuvantes aos antifúngicos existentes, contra infecções fúngicas. Essas biomoléculas têm o potencial de inibir o crescimento de hifas e/ou interromper a formação de biofilmes, o que pode ser crucial no tratamento eficaz de infecções fúngicas, especialmente aquelas causadas por cepas resistentes aos tratamentos convencionais.

4.2.3 Biossurfactantes isolados do gênero *Wickerhamomyces*

Wickerhamomyces anomalus, anteriormente classificada como *Hensonella anomala*, é uma cepa teleomórfica pertencente ao gênero *Candida*, com reconhecida importância biotecnológica devido às suas diversas aplicações nas áreas alimentícia, ambiental, industrial e médica, sendo comumente encontrada em uma variedade de habitats naturais (Kurtzman, 2011; Aboutalebian *et al.*, 2023). A pesquisa realizada por Fernandes *et al.* (2020), teve como objetivo avaliar o potencial antibacteriano, antiadesivo, antifúngico e larvicida do

biossurfactante produzido pela levedura *Wickerhamomyces anomalus* CCMA 0358, cultivada em substratos de baixo custo. O objetivo foi explorar as propriedades antimicrobianas e antiadesivas do biossurfactante para potenciais aplicações terapêuticas e de controle de patógenos. Os resultados revelaram que os biossurfactantes obtidos foram capazes de dispersar biofilmes formados por espécies microbianas patogênicas, resultando na redução da viabilidade celular e das propriedades de adesão bacteriana. Além disso, observou-se uma significativa inibição do crescimento e adesão de todas as bactérias avaliadas, evidenciando uma capacidade antibacteriana de até 100% e uma redução da adesão de até 31%. Entretanto, constatou-se que o efeito antiadesivo e antifúngico do biossurfactante foi influenciado pelo tipo de substrato utilizado para sua produção, bem como pela concentração do biossurfactante e pelo microrganismo patogênico em questão. Isso sugere que a eficácia do biossurfactante pode variar dependendo das condições de cultivo e das características específicas dos microrganismos alvo.

Esses achados destacam o potencial do biossurfactante produzido pela levedura *Wickerhamomyces anomalus* CCMA 0358 como uma alternativa promissora para o controle de infecções bacterianas, adesão microbiana indesejada e potencialmente para o combate a fungos patogênicos. No entanto, mais estudos são necessários para elucidar completamente os mecanismos de ação do biossurfactante e otimizar suas condições de produção e aplicação.

No estudo citado acima, os biossurfactantes produzidos demonstraram ser altamente eficazes como larvicidas, alcançando uma taxa de mortalidade de 100% das larvas de *Aedes aegypti* em concentrações baixas e em um curto período de exposição. Essas descobertas têm implicações significativas, especialmente considerando que várias regiões do Brasil enfrentam problemas endêmicos relacionados à dengue. A dengue é uma doença viral transmitida principalmente pela picada do mosquito *Aedes aegypti*, e seu controle é desafiador devido à falta de vacinas eficazes e tratamentos específicos. Portanto, a identificação de novos agentes larvicidas, como os biossurfactantes estudados, é crucial para auxiliar nas estratégias de controle e prevenção da propagação da dengue e de outras doenças transmitidas por mosquitos.

4.3 Análise dos biossurfactantes apresentados

Apesar dos resultados promissores do uso de biossurfactantes como potenciais agentes de atividade antimicrobiana, os estudos analisados apresentam dificuldades de aplicabilidade na prática clínica, tendo em vista que existem muitas variáveis no processo de

inibição e morte dos microrganismos, como: a elucidação dos mecanismos envolvidos na formação e inibição dos biofilmes (Haddaji *et al.*, 2022; Saadati *et al.*, 2022), variabilidade na produção (Clements *et al.*, 2019), eficácia e especificidade (Alyousif *et al.*, 2023). Além disso, a implementação de biossurfactantes como agentes antimicrobianos enfrenta um desafio principal, o custo de produção em larga escala, um dos principais obstáculos a serem superados. Essas dificuldades acabam tornando o processo mais dispendioso, demorado e complexo, quando comparados com surfactantes químicos sintéticos.

Apesar dos desafios abrangentes do uso dos biossurfactantes na clínica, o biossurfactante sintetizado pela *Pediococcus pentosaceus* apresentado por Adnan *et al.* (2021) mostrou em seus resultados como vantagem o estudo da influência dos biossurfactantes na análise detalhada do exopolissacarídeo (EPS). A análise de inibição dos EPS são testes iniciais para avaliação dos mecanismos de ação das biomoléculas no biofilme, construindo conhecimento para desvendar os mecanismos de ação dos biossurfactantes como potenciais antimicrobianos. Além desse, outros 3 biossurfactantes foram avaliados além do potencial de inibitório com metodologias de CIM e disco-difusão, utilizando como destaque a avaliação do potencial anti-QS (Englerová *et al.*, 2021; Patel *et al.*, 2022; Saadati *et al.*, 2022). O biossurfactante bruto derivado de *Lactiplantibacillus plantarum* estudado por Patel *et al.* (2022), especialmente, teve sua atividade anti-QS bem descrita na inibição da produção de enzimas essenciais na adesão das bactérias testadas.

No que se refere ao custo de produção, os biossurfactantes produzidos pela levedura *Wickerhamomyces anomalus* CCMA 0358, foram obtidos através do cultivo em substratos de baixo custo (óleo de cozinha). O uso de substratos além de ser uma alternativa promissora na redução do custo de produção das biomoléculas, eles podem garantir uma produção eficiente de biossurfactantes, influenciando diretamente no rendimento e na qualidade dos biossurfactantes produzidos. Além de apresentar a vantagem do custo, esses biossurfactantes apresentaram uma capacidade antibacteriana de até 100%.

Em relação às técnicas mais comuns, como a Concentração Inibitória Mínima (CIM) e o Teste de Difusão em Disco, os biossurfactantes avaliados se mantiveram com resultados satisfatórios, principalmente, as biomoléculas extraídas a partir de *Bacillus* sp. como apresentado no estudo de Haddaji *et al.* (2022), que demonstraram eficácia contra cepas clínicas multidrogas de *Staphylococcus*. Os diâmetros de inibição variaram entre 27 e 37 mm no Teste de Difusão em Disco, enquanto a Concentração Inibitória Mínima (MIC) foi de 1 mg/mL, resultando na supressão do crescimento bacteriano. Esses resultados foram comparados com o potencial de inibição de antibióticos convencionais, como penicilina,

eritromicina e metilicina. A constatação de que os biossurfactantes derivados de *Bacillus* sp. apresentaram eficácia equiparável ou superior a esses agentes antimicrobianos tradicionais é significativa, especialmente em meio à crescente preocupação global com a resistência aos antibióticos.

A análise do potencial antibiofilme dos biossurfactantes demonstrou resultados notáveis em todos os estudos mencionados. No entanto, apesar da utilização de testes com cristal violeta para avaliar a biomassa do biofilme, a inclusão do protocolo de ensaio MTT poderia enriquecer a compreensão, permitindo a avaliação da redução na atividade metabólica celular como um indicador adicional de viabilidade e proliferação bacteriana. Este método oferece uma abordagem mais abrangente e sensível para a análise do efeito dos biossurfactantes sobre os biofilmes, possibilitando uma avaliação mais completa do potencial antimicrobiano desses compostos.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao longo desta revisão integrativa, foi possível analisar diferentes biossurfactantes, com potencial de utilização de aplicações terapêuticas. A partir dos resultados foi possível destacar a relevância de diversas espécies bacterianas e fúngicas que emergem como produtores de biossurfactantes com potencial de ação antibacteriano, anti adesivo e antifúngico.

A identificação de microrganismos produtoras de biossurfactantes, como os gêneros bacterianos *Bacillus*, *Pediococcus*, *Pseudomonas* e *Serratia*, juntamente com os gêneros fúngicos *Candida*, *Starmerella* e *Wickerhamomyces*, destaca a complexidade e diversidade de biossurfactantes que podem ser envolvidos como potenciais agentes terapêuticos. Além disso, uma análise de classificação estrutural dos biossurfactantes produzidos por cada gênero, como os sorolipídeos, ramnolipídeos e lipoproteínas, amplia o escopo de estudos que podem aprimorar a precisão e a eficácia das estratégias na promoção do uso dessas moléculas como agentes terapêuticos.

Em suma, os resultados da investigação sobre os biossurfactantes como potenciais agentes antimicrobianos revelam um vasto espectro de aplicações e promessas. Esses compostos naturais têm demonstrado atividade antimicrobiana contra uma ampla variedade de microrganismos patogênicos, incluindo bactérias, fungos e vírus. Além disso, sua capacidade de inibir a formação de biofilmes, reduzir a adesão microbiana e até mesmo modular a expressão gênica bacteriana os torna especialmente atrativos para o desenvolvimento de novas terapias antimicrobianas. Entretanto, é importante reconhecer que ainda existem desafios significativos a serem superados antes que os biossurfactantes possam ser plenamente integrados na prática clínica. A complexidade dos processos de produção, os custos associados e a necessidade de estudos adicionais sobre eficácia, segurança e mecanismos de ação são essenciais e requerem atenção contínua da comunidade científica.

Os resultados apresentados demonstram uma base robusta para investigações futuras e avanços clínicos, destacando a importância de estudos com uma abordagem multifacetada que englobe a otimização dos processos de produção, pesquisa translacional e validações em larga escala. Compreender mais profundamente os mecanismos antimicrobianos dos biossurfactantes pode abrir caminho para intervenções personalizadas e terapêuticas mais específicas, o que teria um impacto significativo no aprimoramento do manejo clínico e na expansão do arsenal terapêutico disponível. Isso pode ser alcançado tanto pelo

desenvolvimento de moléculas de biossurfactantes isoladas quanto pela sua combinação sinérgica com outros medicamentos já utilizados na prática clínica. Apesar das limitações práticas associadas a algumas características dos biossurfactantes, a comparação desses agentes antimicrobianos com terapias tradicionais destaca a sua capacidade de superar desafios únicos e oferecer benefícios potenciais. Essa comparação não apenas evidencia a eficácia dos biossurfactantes, mas também destaca a sua versatilidade e potencial adaptabilidade em diferentes contextos clínicos.

REFERÊNCIAS

- ABOUTALEBIAN, Shima et al. The first case of *Wickerhamomyces anomalus* fungemia in Iran in an immuneodeficient child, a review on the literature. *Journal of Medical Mycology*, v. 33, n. 1, p. 101351, 2023.
- ADNAN, Mohd et al. Functional and structural characterization of *pediococcus pentosaceus*-derived biosurfactant and its biomedical potential against bacterial adhesion, quorum sensing, and biofilm formation. *Antibiotics*, v. 10, n. 11, p. 1371, 2021.
- ALFIAN, Achmad Rifky et al. Production of new antimicrobial palm oil-derived sophorolipids by the yeast *Starmerella riodocensis* sp. nov. against *Candida albicans* hyphal and biofilm formation. *Microbial Cell Factories*, v. 21, n. 1, p. 1-18, 2022.
- ALMEIDA, D.G. et al. Biosurfactants: promising molecules for petroleum biotechnology advances. *Frontiers in microbiology*, v. 7, p. 1718, 2016.
- ALYOUSIF, Nassir Abdullah; AL-TAMIMI, Wijdan H.; AL-LUAIBI, Yasin YY. Antimicrobial and Antioxidant Activity of Rhamnolipids Biosurfactant is Produced by *Pseudomonas aeruginosa*.
- ASGHER, Muhammad et al. Improved biosurfactant production from *Aspergillus niger* through chemical mutagenesis: characterization and RSM optimization. *SN Applied Sciences*, v. 2, n. 5, p.1-11, 2020
- BANAT, I. M. et al. 2010. Microbial biosurfactants production, applications and future potential. *Applied microbiology and biotechnology*, v. 87, n. 2, p. 427-444, 2010.
- BANAT, Ibrahim M.; THAVASI, Rengathavasi (Ed.). *Microbial biosurfactants and their environmental and industrial applications*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press, 2019.
- CHEVALLIER, E. et al. Correlation between foam flow structure in porous media and surfactant formulation properties. *Transport in Porous Media*, p. 43-63, 2020.
- CLEMENTS, Tanya; NDLOVU, Thando; KHAN, Wesaal. Broad-spectrum antimicrobial activity of secondary metabolites produced by *Serratia marcescens* strains. *Microbiological research*, v. 229, p. 126329, 2019.
- COLLA, Luciane Maria; COSTA, Jorge Alberto Vieira. *Obtenção e aplicação de biossurfactantes*. 2003.

DAS, Palashpriya et al. Microbial surfactants of marine origin: potentials and prospects. *Biosurfactants*, p. 88-101, 2010

DESAI, Jitendra D.; BANAT, Ibrahim M. Microbial production of surfactants and their commercial potential. *Microbiology and molecular biology reviews*, v. 61, n. 1, p. 47-64, 1997.

DOMÍNGUEZ RIVERA, Ángeles; MARTÍNEZ URBINA, Miguel Ángel; LÓPEZ Y LÓPEZ, Víctor Eric. Advances on research in the use of agro-industrial waste in biosurfactant production. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, v. 35, n. 10, p. 155, 2019.

EL-SHESHTAWY, H. S. et al. Production of biosurfactant from *Bacillus licheniformis* for microbial enhanced oil recovery and inhibition the growth of sulfate reducing bacteria. *Egyptian Journal of Petroleum*, v. 24, n. 2, p. 155-162, 2015.

ENGLEROVÁ, Karolína et al. *Bacillus amyloliquefaciens*—derived lipopeptide biosurfactants inhibit biofilm formation and expression of biofilm-related genes of *Staphylococcus aureus*. *Antibiotics*, v. 10, n. 10, p. 1252, 2021.

FARIQ, Anila; SAEED, Ayesha. Production and biomedical applications of probiotic biosurfactants. *Current microbiology*, v. 72, p. 489-495, 2016.

FENIBO E. O. et al. A review on microbial surfactants: Production, classifications, properties and characterization. *Journal of Advances in Microbiology*, p. 1-22, 2019.

FERNANDES, Natalia de Andrade Teixeira et al. Eco-friendly biosurfactant from *Wickerhamomyces anomalus* CCMA 0358 as larvicidal and antimicrobial. *Microbiological Research*, v. 241, p. 126571, 2020.

GALABOVA, Danka et al. Role of microbial surface-active compounds in environmental protection. In: *The role of colloidal systems in environmental protection*. Elsevier, 2014. p. 41-83.

GAUR, Vivek Kumar et al. Biosynthesis and characterization of sophorolipid biosurfactant by *Candida* spp.: application as food emulsifier and antibacterial agent. *Bioresource technology*, v. 285, p. 121314, 2019.

GEETHA, S. J.; BANAT, Ibrahim M.; JOSHI, Sanket J. Biosurfactants: Production and potential applications in microbial enhanced oil recovery (MEOR). *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, v. 14, p. 23-32, 2018.

GUDIÑA, Eduardo J.; TEIXEIRA, José A.; RODRIGUES, Lúgia R. Biosurfactants produced

- by marine microorganisms with therapeutic applications. *Marine drugs*, v. 14, n. 2, p. 38, 2016.
- HADDAJI, Najla et al. Control of multidrug-resistant pathogenic staphylococci associated with vaginal infection using biosurfactants derived from potential probiotic *Bacillus strain*. *Fermentation*, v. 8, n. 1, p. 19, 2022.
- KURTZMAN, Cletus P. Phylogeny of the ascomycetous yeasts and the renaming of *Pichia anomala* to *Wickerhamomyces anomalus*. *Antonie Van Leeuwenhoek*, v. 99, n. 1, p. 13-23, 2011.
- KUMAR, Ajay et al. Microbial biosurfactant: a new frontier for sustainable agriculture and pharmaceutical industries. *Antioxidants*, v. 10, n. 9, p. 1472, 2021
- LIANG, Qinghua et al. Surfactant-assisted synthesis of photocatalysts: Mechanism, synthesis, recent advances and environmental application. *Chemical engineering journal*, v. 372, p. 429-451, 2019.
- MARCELINO, Paulo Ricardo Franco et al. Sustainable production of biosurfactants and their applications. *Lignocellulosic biorefining technologies*, p. 159-183, 2020
- NAGY, Géssika Marçal. Produção de biossurfactante de baixo custo a partir de resíduos agroindustriais. 2018. 71 f. Dissertação (Mestrado em Agronomia) - Universidade Federal de Uberlândia, Uberlândia, 2018.
- NASCIMENTO, G. G. F. et al. Antibacterial activity of plant extracts and phytochemicals on antibiotic-resistant bacteria. *Brazilian Journal of Microbiology*, v. 31, n. 4, p. 247–256, 2000.
- NITSCHKE, Marcia; PASTORE, Gláucia Maria. Biossurfactantes: propriedades e aplicações. *Química Nova*, [S.L.], v. 25, n. 5, p. 772-776, set. 2002.
- OHADI, Mandana et al. Antimicrobial, anti-biofilm, and anti-proliferative activities of lipopeptide biosurfactant produced by *Acinetobacter junii* B6. *Microbial pathogenesis*, v. 138, p. 103806, 2020.
- PACWA-PŁOCINICZAK, M. et al. Environmental applications of biosurfactants: Recent advances. *International Journal of Molecular Sciences*, v. 12, n. 1, p. 633–654, 2011.
- PATEL, Mitesh et al. Lactiplantibacillus plantarum-derived biosurfactant attenuates quorum sensing-mediated virulence and biofilm formation in *Pseudomonas aeruginosa* and *Chromobacterium violaceum*. *Microorganisms*, v. 10, n. 5, p. 1026, 2022.
- PELE, M. A. et al. Conversion of renewable substrates for biosurfactant production by

- Rhizopus arrhizus UCP 1607 and enhancing the removal of diesel oil from marine soil. *Electronic Journal of Biotechnology*, v. 38, p. 40-48, 2019
- ROY, Arpita. Review on the biosurfactants: properties, types and its applications. *J. Fundam. Renew. Energy Appl*, v. 8, p. 1-14, 2017.
- RUBIO-RIBEAUX, D. et al. Innovative Production of Biosurfactant by *Candida Tropicalis* Ucp 1613 Through Solid-state Fermentation. *Chemical Engineering Transactions*, v. 79, p. 361-366, 2020
- RUFINO, R. D. et al. 2014. Characterization and properties of the biosurfactant produced by *Candida lipolytica* UCP 0988. *Electronic Journal of Biotechnology*, v. 17, n. 1, p. 6-6, 2014.
- SAADATI, Fatemeh et al. Effect of MA01 rhamnolipid on cell viability and expression of quorum-sensing (QS) genes involved in biofilm formation by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Scientific Reports*, v. 12, n. 1, p. 14833, 2022.
- SANCHES, M. A. et al. Production of Biosurfactants by Ascomycetes. *International Journal of Microbiology*, v. 2021, 2021.
- SANTOS, Danyelle Khadydja Felix dos. Produção de biossurfactante comercial por *Candida lipolytica* UCP 0998 cultivada em resíduos agroindustriais para aplicação na indústria de petróleo e metais pesados. 223 f. Tese (Programa de Pós-Graduação em Biotecnologia (Renorbio) - Universidade Federal Rural de Pernambuco, Recife, 2017.
- SARUBBO, L. A. et al. Some aspects of heavy metals contamination remediation and role of biosurfactants. *Chemistry and Ecology*, v. 31, n. 8, p. 707-723, 2015.
- SARUBBO, Leonie A. et al. Biosurfactants: Production, properties, applications, trends, and general perspectives. *Biochemical Engineering Journal*, p. 108377, 2022.
- SENA, H. H. et al. Production of biosurfactants by soil fungi isolated from the Amazon forest. *International journal of microbiology*, v. 2018, 2018
- SILVA, A. C. S. D. et al. Biosurfactant production by fungi as a sustainable alternative. *Arquivos do Instituto Biológico*, v. 85, 2018.
- VARJANI, S.J.; UPASANI, V.N. Critical review on biosurfactant analysis, purification and characterization using rhamnolipid as a model biosurfactant. *Bioresource Technology*, 2017.
- VIEIRA, D. P. et al. Soforolipídios: Síntese, aplicações e desafios para o desenvolvimento de uma economia mais sustentável. *Metodologias e Aprendizado*, v. 4, p. 45-59, 2021.

YULIANI, Hanif et al. Antimicrobial activity of biosurfactant derived from *Bacillus subtilis* C19. *Energy Procedia*, v. 153, p. 274-278, 2018.

ZERAIK, Ana Eliza; NITSCHKE, Marcia. Biosurfactants as agents to reduce adhesion of pathogenic bacteria to polystyrene surfaces: effect of temperature and hydrophobicity. *Current microbiology*, v. 61, p. 554-559, 2010.

ZHENG, Sherry et al. Implication of surface properties, bacterial motility, and hydrodynamic conditions on bacterial surface sensing and their initial adhesion. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, v. 9, p. 643722, 2021.