



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE BIOCÊNCIAS
BACHARELADO EM CIÊNCIAS BIOLÓGICAS
COM ÊNFASE EM CIÊNCIAS AMBIENTAIS

Maria Fernanda Tavares de Araújo

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE FUNGOS COPRÓFILOS FRENTE A
BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

Recife

2024

MARIA FERNANDA TAVARES DE ARAÚJO

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE FUNGOS COPRÓFILOS FRENTE A
BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação apresentado ao Curso de Bacharelado em Ciências Biológicas com ênfase em Ciências Ambientais da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do título de Bacharel em Ciências Biológicas com ênfase em Ciências Ambientais.

Orientador: Dr. Roger Fagner Ribeiro Melo

Co-orientadora: Dr^a. Glaucia Manoella de Souza Lima

Recife

2024

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

Araújo, Maria Fernanda Tavares de .

Potencial antimicrobiano de fungos coprófilos frente a bactérias de interesse clínico / Maria Fernanda Tavares de Araújo. - Recife, 2024.
p.:87 : il., tab.

Orientador(a): Roger Fagner Ribeiro Melo

Coorientador(a): Glaucia Manoella de Souza Lima

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) - Universidade Federal de Pernambuco, Centro de Biociências, Ciências Biológicas /Ciências Ambientais - Bacharelado, 2024.

Inclui referências.

I. Micologia. 2. Antagonismo. 3. Resistência bacteriana. 4. Identificação molecular. I. Melo, Roger Fagner Ribeiro. (Orientação). II. Lima, Glaucia Manoella de Souza. (Coorientação). IV. Título.

500 CDD (22.ed.)

MARIA FERNANDA TAVARES DE ARAÚJO

**POTENCIAL ANTIMICROBIANO DE FUNGOS COPRÓFILOS
FRENTE A BACTÉRIAS DE INTERESSE CLÍNICO**

Trabalho de Conclusão de Curso de graduação
apresentado ao Curso de Ciências Biológicas com
ênfase em Ciências Ambientais da Universidade
Federal de Pernambuco, como requisito parcial
para obtenção do título de Bacharel em Ciências
Biológicas com ênfase em Ciências Ambientais.

Aprovada em: 15/08/2024

Nota: 10

COMISSÃO EXAMINADORA

Documento assinado digitalmente
 **ROGER FAGNER RIBEIRO MELO**
Data: 16/09/2024 14:09:58-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Roger Fagner Ribeiro Melo (Orientador)
Departamento de Micologia - Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **NICOLE HELENA DE BRITO GONDIM**
Data: 12/09/2024 19:35:49-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Ma. Nicole Helena de Brito Gondim (Examinadora externa)
Departamento de Micologia - Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **KESIA XISTO DA FONSECA RIBEIRO DE SENA**
Data: 13/09/2024 14:13:46-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr^a. Kêsia Xisto da Fonseca Ribeiro de Sena (Examinadora interna)
Departamento de Antibióticos - Universidade Federal de Pernambuco

Documento assinado digitalmente
 **REGINALDO GONCALVES DE LIMA NETO**
Data: 17/09/2024 09:03:30-0300
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Prof. Dr. Reginaldo Gonçalves De Lima Neto (Suplente)
Departamento de Medicina Tropical - Universidade Federal de Pernambuco

À minha mãe Bárbara Barros por todo amor
e apoio durante todo este percurso.

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, à Deus pela sua Graça, misericórdia e favor em minha vida. Sou imensamente grata por ter recebido forças incondicionais do alto que me permitiram concluir mais uma etapa significativa. Agradeço por ter realizado o desejo mais íntimo do meu coração: ser formada em uma Universidade Federal.

À minha mãe Bárbara Barros Tavares da Silva, uma fonte inesgotável de amor, apoio e dedicação. Sua presença constante em minha vida foi a luz que iluminou os meus dias mais difíceis e a força que impulsionou cada passo da minha jornada acadêmica, que sacrificou, muitas vezes, seus próprios desejos para garantir que eu tivesse as oportunidades que tanto sonhou para mim. Seu amor incondicional foi minha âncora, dando-me confiança nos momentos de incerteza. Cada conquista que celebro hoje é, em grande parte, um reflexo do seu investimento incansável em meu bem-estar e sucesso.

Ao meu pai Carlos Henrique Ramos de Araújo, por acreditar em mim e por muitas vezes desviar sua rota de trabalho para garantir que eu chegasse mais cedo à universidade, evitando a necessidade de pegar ônibus. Seus gestos silenciosos foram a expressão pura de seu amor e apoio incondicional.

Ao meu querido namorado Rafael Elias da Silva, quero dedicar um sincero agradecimento por cada conselho sábio, ajuda e incentivo constante que você compartilha comigo. Sua disposição em estar ao meu lado, independentemente das circunstâncias, é uma fonte de amor e companheirismo que valorizo profundamente.

Aos meus amados irmãos, Juan Rodolfo Tavares dos Santos, Bruno Henrique Silva de Araújo e Danilo Henrique Monteiro de Araújo, quero dedicar palavras de profundo agradecimento por serem pilares inabaláveis em minha jornada. Agradeço por serem os incríveis irmãos que são e por serem os exemplos que me impulsionaram nesta jornada inesquecível. À nossa inquebrável união, meus mais profundos agradecimentos.

Aos meus avós, Maria Concebida Melo Barbosa, José Tavares Barros da Silva, Maria José Ramos de Araújo e Joaquim Braz de Araújo (*in memoriam*), dedico uma parcela especial de gratidão por cada conselho sábio e carinho infinito que generosamente compartilharam comigo ao longo dos anos. Vocês são a personificação do amor, sabedoria e experiência de vida.

Aos meus queridos tios e tias, dedico um profundo agradecimento por terem estado presentes em minha vida, mesmo à distância. O carinho constante e apoio de vocês têm sido uma fonte de inspiração e conforto ao longo de minha jornada.

As queridas vizinhas que Deus me deu, Valéria Pereira Gonçalves e Tatiane Dias, que considero como mães, quero dedicar a vocês um profundo agradecimento. Que este agradecimento reflita o quanto cada uma de vocês é especial em minha vida. Agradeço por serem mães emprestadas, preenchendo minha vida com a maternidade que todos necessitamos. Seus exemplos de compaixão, força e dedicação inspiram-me diariamente. Esta jornada não seria a mesma sem a presença calorosa e maternal de vocês.

Ao Departamento de Micologia, pelo acolhimento e longos anos de aprendizados. Cada membro do Departamento contribuiu para o meu crescimento acadêmico e para a compreensão aprofundada da micologia. Os desafios que enfrentei foram oportunidades de aprendizado, graças à orientação dedicada de cada professor e pesquisador, em especial ao meu orientador Prof^o. Dr. Roger Fagner Ribeiro Melo pelo incentivo desde o primeiro dia que bati na porta de sua sala pedindo uma oportunidade de colaborar com a ciência e me acatou com muito zelo até hoje. Agradeço pela paciência incansável que dedicou a mim, pela confiança depositada e pelos preciosos ensinamentos ao longo da minha trajetória acadêmica. Sua presença não apenas como orientador, mas também como um grande amigo e fonte de inspiração, tem sido de grande valor para mim.

À minha co-orientadora Prof^a Dr^a Glaucia Manoella de Souza Lima pela incrível recepção e apoio durante o período em que tive a honra de utilizar seu laboratório para as minhas pesquisas, pelo seu cuidado não só comigo, mas com todos, e por ser um exemplo inspirador de mulher e pesquisadora.

À Universidade Federal de Pernambuco por proporcionar um ambiente acadêmico enriquecedor, oferecendo recursos e suporte que foram fundamentais para o desenvolvimento deste estudo e da minha carreira profissional.

À Universidade Federal Rural de Pernambuco pela permissão concedida para realizar esta pesquisa, na qual foi fundamental para a obtenção de resultados importantes para a ciência.

Ao Laboratório de Ascomycota do Departamento de Micologia por ter me proporcionado experiências valiosas e recursos de alta qualidade para a execução

deste trabalho de conclusão de curso. Agradeço profundamente à equipe do laboratório pela orientação, apoio e conhecimentos compartilhados ao longo desta jornada, em especial a minha amiga Wedja Rosalina Soares dos Santos e Isaias de Oliveira Junior.

Ao Laboratório de Fungos Fitopatogênicos e Biocontroladores pela disponibilização de equipamentos e apoio durante as pesquisas. Além disso, expresso minha gratidão pela convivência e pelo suporte dos colegas de trabalho que contribuíram para que esta pesquisa fosse desenvolvida da melhor forma, em especial a Amanda Lucia Alves, Sheila Karine Belo Pedroso, Julie Erica da Rocha Alves, Mariana Franco Farias Marcelino, Leslie Waren Silva de Freitas e Athaline Gonçalves Diniz.

A Pró Reitoria de Pesquisa e Inovação (Propesqi) pela concessão das bolsas de Iniciação Científica que permitiram que esta pesquisa se tornasse possível.

Aos meus amigos do Laboratório de Genética de Micro-organismos (LABGEN) e as amizades construídas durante o processo deste estudo, em especial a Nathali Gregório de Santana e Ana Claudia Alcantara Lemos.

Agradeço imensamente às minhas amigas Mirelle Cristina Cosme de Araújo, Ariadne Beatriz Mendes Santana e Rhabersh Sales Rodrigues Pascoal pelo apoio constante ao longo desta jornada acadêmica e aos meus amigos Lucas Felix Cabral da Silva, Ramon da Silva de Souza e Gabriel dos Santos Silva. A presença de cada um de vocês foi um verdadeiro pilar de sustentação, tornando cada desafio mais leve e cada conquista mais significativa.

A todos que contribuíram, diretamente ou indiretamente, nesta jornada, minha mais sincera gratidão. Seja com palavras de encorajamento, apoio, compartilhando conhecimento ou simplesmente estando ao meu lado nos momentos difíceis.

“Louvado seja o nome de Deus para todo o sempre;
a sabedoria e o poder a Ele pertencem.” Daniel 2:20

RESUMO

O desenvolvimento da resistência antimicrobiana ocorre frequentemente como consequência do uso inadequado de antibióticos, que exerce uma pressão seletiva sobre os micro-organismos, juntamente com práticas ineficazes de controle de infecção que aceleram sua propagação. As bactérias têm se tornado cada vez mais resistentes aos tratamentos atuais e os fungos coprófilos são candidatos promissores para a descoberta de substâncias antimicrobianas devido à sua presença generalizada e alta competitividade. Neste trabalho foram isolados doze fungos filamentosos em excrementos de herbívoros localizados em Recife, Pernambuco. Os isolados fúngicos foram identificados por meio da análise de biologia molecular e técnica de microcultivo. Os fungos distribuídos entre os gêneros *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium* e *Trichoderma* foram testados através do método bloco de gelose contra as bactérias *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* e *Enterococcus faecalis*. O estudo atual concluiu que as espécies *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium citrinum* e *Trichoderma harzianum* conferem atividade antimicrobiana contra *S. aureus* e *E. coli*. Nenhum fungo foi capaz de inibir as bactérias *Enterococcus faecalis* e *Acinetobacter baumannii* e as espécies *Cladosporium cladosporioides* e *Fusarium verticillioides* não apresentaram resultados no teste antagônico frente a nenhuma das bactérias estudadas. O investimento em pesquisas sobre esses fungos pode ser uma estratégia importante para descobrir novos antibióticos e enfrentar o desafio crescente da resistência bacteriana.

Palavras-chave: Antagonismo microbiano, identificação molecular, *Internacional Transcribed Spacer*, resistência bacteriana.

ABSTRACT

Antimicrobial resistance development often occurs as a consequence of inappropriate use of antibiotics, which puts selective pressure on microorganisms, along with ineffective infection control practices that accelerate their spread. Bacteria have become increasingly resistant to current treatments and coprophilic fungi are promising candidates for the discovery of antimicrobial substances due to their widespread presence and high competitiveness. In this work, twelve filamentous fungi were isolated in excrement from herbivores located in Recife, Pernambuco. The fungal isolates were identified through molecular biology analyzes and microculture techniques. Fungi distributed among the genera *Aspergillus*, *Cladosporium*, *Fusarium*, *Penicillium* and *Trichoderma* were tested by the agar block method against the bacteria *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* and *Enterococcus faecalis*. The present study concluded that the species *Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus*, *Penicillium citrinum* and *Trichoderma harzianum* confer antimicrobial activity against *S. aureus* and *E. coli*. No fungus was able to inhibit the bacteria *Enterococcus faecalis* and *Acinetobacter baumannii* and the species *Cladosporium cladosporioides* and *Fusarium verticillioides* did not present results in the antagonistic test against any of the bacteria studied. Investing in research into these fungi can be an important strategy to discover new antibiotics and face the growing challenge of bacterial resistance.

Keywords: Microbial antagonism, molecular identification, *Internacional Transcribed Spacer*, bacterial resistance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 – Modelo esquemático do efeito dos antibióticos nas bactérias.....	24
Figura 2 – Representação dos mecanismos de ação dos diferentes antibióticos	25
Figura 3 – Comparação da parede celular de bactéria Gram-positivas e Gram-negativas	27
Figura 4 – Ciclo de vida representativo dos fungos coprófilos: A. Animal se alimentando de vegetação e ingerindo esporos de fungos presente no material vegetal. B. Os esporos sofrem ação da digestão e após o processamento do alimento, os esporos de espécies coprófilas são eliminados com os excrementos. C. Esporos germinam e os fungos formam estruturas de reprodução, que encontram nos excrementos um ambiente favorável para seu desenvolvimento. D. Quando maduros, esses fungos liberam esporos que são transportados por vários mecanismos, podendo chegar até a vegetação que servirá de alimento ao animal. E. Recomeço do ciclo de vida	39
Figura 5 – Localização do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, <i>campus</i> Recife, Pernambuco	44
Figura 6 – Coleta do material. A. Entrada do local de coleta. B. Material coletado. C. Representação do método de coleta utilizando luvas e sacolas plásticas. D. Material coletado depositado em placas de Petri identificadas contendo papel de filtro umedecido com água destilada esterelizada para incubação em câmara úmida	45
Figura 7 – Representação do isolamento e purificação das colônias fúngicas A. Crescimento de fungos nos excrementos. B. Transferência do micélio fúngico filamentoso para placas de Petri com meio de cultura BDA. C. Incubação das placas	

em BOD (28-30°C). D.Crescimento do fungo em placa e transferência do isolado para tubos de ensaio esterelizados para purificação..... 46

Figura 8 – Representação da técnica de microcultivo em lâmina proposta por Riddell (1950) A. Fungo isolado devidamente purificado em tubos de ensaio. B.Transferência do micélio fúngico filamentosos para placas de Petri com meio de cultura BDA e adição de lamínulas previamente esterelizadas. C. Incubação das placas em BOD (28-30°C) e crescimento do micélio. D. Lâmina corada com azul de Amann. E. Inversão da lamínula disposta na placa de Petri para a lâmina. F. Visualização no microscópio óptico47

Figura 9 – Representação da reativação de bactérias utilizadas no presente trabalho. A. Linhagens bacterianas preservadas. B. Reativação em caldo Mueller-Hinton em mesa agitadora a 150 rpm a 37°C. C. Isolamento da colônia utilizando 100 microlitros de caldo Mueller Hinton em meio Ágar Mueller Hinton em técnica de esgotamento. D. Crescimento em estufa em 24 horas a 37°C. E. Representação da suspensão microbiana em solução salina a 0,9% F. Padronização das amostras a 0,08 a 0,13 em 625 nm de absorbância. G. Agitação em vórtex para homogenização. H. Espalhamento em placa 51

Figura 10 – Representação ilustrada do método de bloco de gelose52

Figura 11 – Incubação e isolamento dos fungos. A. Incubação dos excrementos em placa de Petri. B. Fungo isolado purificado 53

Figura 12 – Microscopia das espécies dos fungos filamentosos corados em Azul d'Amann. A. *Aspergillus terreus*. B. *Aspergillus flavus*. C. *Cladosporium cladosporioides*. D. *Fusarium verticillioides*. E. *Penicillium citrinum*. F. *Trichoderma harzianum* 55

Figura 13 – Resultado do teste antagônico do gênero *Aspergillus* positivo para *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. A. Teste antagônico de *Aspergillus terreus* frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 19,17 mm. B. Teste

antagônico de *Aspergillus flavus* frente a bactéria *Escherichia coli* com resultado médio de 16,33 mm. C. Teste antagônico de *Aspergillus flavus* frente a bactéria *Escherichia coli* com resultado médio de 13,16 mm. D. Teste antagônico de *Aspergillus terreus* frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 13,3 mm. E. Teste antagônico de *Aspergillus flavus* frente a bactéria *Escherichia coli* com resultado médio de 13,7 mm 59

Figura 14 – Resultado do teste antagônico do gênero *Trichoderma* positivo para *Staphylococcus aureus*. A. Teste antagônico de *Trichoderma harzianum* frente a bactéria *Sthaphylococcus aureus* com resultado médio de 15 mm. B. Teste antagônico de *Trichoderma harzianum* frente a bactéria *Sthaphylococcus aureus* com resultado médio de 14,7 mm 59

Figura 15 – Resultado do teste antagônico do gênero *Penicillium* positivo para *Staphylococcus aureus*. A. Teste antagônico de *Penicillium citrinum* frente a bactéria *Sthaphylococcus aureus* com resultado médio de 13,5 mm 60

Gráfico 1 – Representação da quantidade de fungos coprófilos filamentosos isolados a nível de gênero 54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Lista de alguns metabólitos, com atividade antifúngica, produzidos por fungos coprófilos	43
Tabela 2 – <i>Primers</i> utilizados para identificação molecular em respectivos gêneros de fungos coprófilos	49
Tabela 3 – Micro-organismos testes utilizados para avaliação da atividade antimicrobiana.....	50
Tabela 4 – Espécies de fungos coprófilos identificadas e suas respectivas quantidades de isolados.....	54
Tabela 5 – Registros dos fungos utilizados na pesquisa depositados na Micoteca URM.....	56
Tabela 6 – Identificação de espécies de fungos coprófilos do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco	56
Tabela 7 – Média aritmética dos halos de inibição de fungos filamentosos coprófilos contra bactérias de interesse clínico	58

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

μL	Microlitros
μm	Micrómetro
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
BDA	Batata Dextrose Ágar
BLASTn	<i>Basic Local Alignment Search Tool</i>
cm	Centímetros
EPI	Equipamentos de Proteção Individual
ESBL	β-Lactamases de Espectro Estendido
ESP	Proteína de Superfície Enterocócica
EUA	Estados Unidos da América
g	Gramas
ITS	<i>Internal Transcribed Spacer</i>
LAB	Bactérias do Ácido Lático
LPS	Lipopolissacarídeos
MDR	Cepas Multirresistentes A Medicamento
MDR	Resistência a Múltiplas Drogas
mL	Mililitro
mm	Milímetros
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> Resistente à Meticilina
NCBI	<i>National Center For Biotechnology</i>
ng	Nanograma
nm	Nanômetros
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i>
RAM	Resistência Antimicrobiana
RAM	Resistência Antimicrobiana
rpm	Rotação por minuto
SPE	Substância Polimérica Extracelular
UFC	Unidades Formadoras de Colônias
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
UFRPE	Universidade Federal Rural de Pernambuco

° C	Graus Celsius
UTIs	Unidades de Terapia Intensiva
VRE	Enterococo Resistente à Vancomicina

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	18
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	20
2.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA	20
2.2 MECANISMOS DE DEFESA BACTERIANA	23
2.3 BACTERIAS RESISTENTES E INTERESSE CLÍNICO	28
2.3.1 <i>Escherichia coli</i>	28
2.3.2 <i>Staphylococcus aureus</i>	30
2.3.3 <i>Acinetobacter baumannii</i>	32
2.3.4 <i>Enterococcus faecalis</i>	34
2.4 FUNGOS COM POTENCIAL ANTIMICROBIANO	36
2.5 FUNGOS COPRÓFILOS.....	38
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	44
3.1 ÁREA DE COLETA.....	44
3.2 COLETA DE EXCREMENTOS.....	44
3.3 INCUBAÇÃO DAS AMOSTRAS FÚNGICAS.....	45
3.4 ISOLAMENTO	46
3.5 IDENTIFICAÇÃO	46
3.6 ANÁLISE MOLECULAR	47
3.7 REATIVAÇÃO DOS ISOLADOS BACTERIANOS	50
3.8 TESTE ANTAGÔNICO	51
4. RESULTADOS E DISCUSSÕES	53
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	64
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65

1. INTRODUÇÃO

A resistência antimicrobiana pode ser considerada como um fenômeno ecológico que surge como resposta das bactérias diante do amplo uso de antibióticos e da sua presença no ambiente (Levy, 2005). Existem várias razões que justificam a necessidade urgente de novos agentes antibióticos, sendo uma delas o fato de que as doenças infecciosas são a segunda maior causa de mortalidade no mundo, devido às altas taxas de resistência microbiana (Luzhetskyy *et al.*, 2007).

As bactérias são reconhecidas como uma das principais causas de doenças infecciosas, devido ao significativo aumento nos níveis de resistência aos antimicrobianos. Essas bactérias estão se tornando cada vez mais eficazes em processos infecciosos devido à presença de múltiplos fatores de virulência, o que contribui para sua elevada patogenicidade e persistência (Akova, 2016). Nesse contexto, os fungos oferecem uma nova perspectiva para enfrentar as crescentes taxas de resistência e explorar novos métodos de tratamento, visto que têm desempenhado um papel relevante como fonte promissora de novos medicamentos com potencial terapêutico (Herrera *et al.*, 2015).

Os fungos coprófilos formam um restrito grupo de sapróbios especialmente adaptados a viver em excrementos de animais, sobretudo herbívoros (Bills *et al.*, 2013). Estes organismos possuem grande importância na ciclagem de nutrientes e são úteis indicadores de diversidade micológica em diferentes substratos, podendo ser afetados por fatores como luz, água, e temperatura (Masunga *et al.*, 2016). Além de apresentarem capacidade de resistência a condições adversas como altas temperaturas, baixas concentrações de oxigênio e pH extremos, muitos também possuem um crescimento satisfatório em condições de cultivo (Mumpuni *et al.*, 2021).

Estes fungos são relativamente pouco explorados em comparação aos fungos de outros substratos e nichos biológicos, apesar do fato de serem candidatos promissores para a descoberta de substâncias antimicrobianas devido à sua presença generalizada e sua predominância em um ambiente altamente competitivo (Hayhoe, 2016). Apresentam características únicas que os tornam candidatos de destaque para a contínua descoberta de novos metabólitos secundários com efeitos antibióticos e além disso, para a exploração das possíveis funções que essas moléculas possam desempenhar na natureza (Bills *et al.*, 2013).

O estudo da resistência bacteriana frequentemente se concentra em micro-organismos de relevância epidemiológica, como *S. aureus*, *E. coli*, entre outros (Michelin

et al., 2005; Oliveira *et al.*, 2006; Lima *et al.*, 2006). Dessa forma, o aumento da resistência bacteriana aos antibióticos existentes, especialmente em pacientes imunocomprometidos, têm impulsionado a necessidade crescente de pesquisas e desenvolvimento de novos antimicrobianos (Bax, 2000; Gupte, 2002), tornando evidente a necessidade de identificar outros agentes com potencial antimicrobiano.

Considerando os fungos coprófilos como excelentes competidores por recursos contra bactérias, nematóides e outros fungos presentes em excrementos de herbívoros, este trabalho tem como objetivo avaliar o potencial antimicrobiano de fungos coprófilos frente a bactérias de interesse epidemiológico, considerando a hipótese que fungos com interações antagonistas conhecidas em substratos pouco estudados são promissores no combate a estes micro-organismos.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

2.1 RESISTÊNCIA ANTIMICROBIANA

Os antimicrobianos são compostos de origem natural ou sintética, que atuam sobre micro-organismos, inibindo seu crescimento ou inviabilizando sua reprodução. Essas substâncias são empregadas tanto de forma preventiva quanto terapêutica, representando um avanço farmacológico de grande relevância e ampla utilização (Mota *et al.*, 2010). Micro-organismos submetidos a antibióticos sofrem alterações naturais aleatórias em seus genomas como uma reação ao tratamento. Essas modificações, a longo prazo, são incorporadas ao genoma do micro-organismo, e com o passar do tempo, a acumulação dessas adaptações de sobrevivência pode levar ao desenvolvimento da resistência antimicrobiana (RAM) (Lomazzi *et al.*, 2019).

A resistência antimicrobiana ocorre quando micro-organismos, como bactérias, vírus, fungos e parasitas, desenvolvem mecanismos que reduzem ou anulam completamente a eficácia dos medicamentos tradicionalmente empregados no tratamento de infecções (Santos, 2004). Isso ocorre devido a vários fatores, como a notável capacidade de adaptação, permitindo que os micro-organismos sobrevivam em condições adversas, como altas temperaturas, salinidade extrema, ausência de luz, entre outras circunstâncias desafiadoras. Além disso, as bactérias têm a capacidade de se reproduzir rapidamente, enquanto os antimicrobianos, em contraste, apresentam uma ação mais lenta em comparação ao ciclo reprodutivo microbiano. Essa disparidade dificulta a contenção e o tratamento eficaz das patologias causadas por bactérias (Martinez *et al.*, 2019).

A RAM ocorre em cepas de micro-organismos que conseguem sobreviver aos medicamentos, demonstrando habilidade para se reproduzir e resistir a doses elevadas de antimicrobianos eficazes em seres humanos, perdendo a sensibilidade ao medicamento (Pedrotti *et al.*, 2011). Esta adaptação representa um dos maiores desafios enfrentados pela saúde pública em escala global, uma vez que as doenças infecciosas permanecem como uma das principais causas de mortalidade tanto em humanos quanto em animais (Ventola, 2015), devido ao uso constante e irresponsável de antibióticos na indústria alimentícia, medicina e agricultura.

A descoberta da penicilina por Alexander Fleming em 1928, destacou-se como uma das descobertas científicas mais significativas na área médica, desempenhando um papel

crucial no controle de infecções bacterianas. Desde então, o amplo uso da penicilina após a Segunda Guerra Mundial provocou o surgimento das primeiras cepas de bactérias (Santos, 2004), e até os dias atuais, esta capacidade de resistência tem evidenciado uma prevalência crescente em ambientes de saúde (HICPAC, 2006; Silveira *et al.*, 2006).

A resistência bacteriana pode surgir através de diversos mecanismos, sejam eles intrínsecos ou adquiridos. A resistência intrínseca é natural, fazendo parte do processo evolutivo bacteriano. Por outro lado, a resistência adquirida é resultado da pressão seletiva causada pelo uso indiscriminado de antimicrobianos, podendo envolver mutações genéticas que originam genes de resistência, os quais podem ser transferidos entre diferentes espécies bacterianas (ANVISA, 2007).

O elevado índice de utilização de antibióticos está associado a questões relacionadas à indicação, seleção e prescrição (Wannmacher, 2004). O uso descontrolado dessas substâncias desenvolveu mecanismos de adaptação nos micro-organismos, e consequentemente, resultou na redução da eficácia dos medicamentos. Os micro-organismos podem adquirir resistência a um ou a vários agentes antimicrobianos. Essas variações são frequentemente designadas como cepas multirresistentes a medicamentos (MDR). Infecções provocadas por MDR apresentam desafios no tratamento e podem elevar os índices de morbidade e mortalidade (Dijkshoorn *et al.*, 2007; Saha *et al.*, 2014).

A multirresistência destes organismos estão relacionadas a deficiências nos procedimentos de biossegurança hospitalares, tais como o uso inadequado de equipamentos de proteção individual, falhas na higienização das mãos, ineficácia nos procedimentos de controles microbiológicos e no monitoramento de pacientes em situação suspeita ou em risco de infecção por patógenos resistentes (Oliveira e Silva, 2008).

Adicionalmente, são observadas práticas inadequadas de isolamento de pacientes contaminados, escassez ou falta de assistência para atender às prescrições médicas, bem como, a falta de acompanhamento aos pacientes que utilizam antibióticos (SECRETARIA DO ESTADO DA SAÚDE, 2024). Nessas situações, os pacientes não são devidamente orientados pelo profissional quanto à sua condição patológica, a prescrição do medicamento, sua concentração, modo de uso, duração do tratamento e às condições apropriadas de armazenamento (Ferracini *et al.*, 2014; Gurgel e Carvalho, 2008).

Conforme a Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA), os antibióticos têm sido frequentemente utilizados de maneira inadequada, sendo prescritos em várias situações clínicas sem evidências que respaldem sua indicação adequada (ANVISA, 2022). Em até 60% dos casos de infecções respiratórias, os antibióticos são empregados

de forma desnecessária (Novaretti, 2014). Frente aos preocupantes índices de resistência bacteriana e às desafiante dificuldades em combater esse uso abusivo, a ANVISA implementou a Resolução RDC 20/11, que estabelece regulamentações para a venda desses medicamentos em farmácias e drogarias, exigindo a retenção da receita (Silva *et al.*, 2012). Essa iniciativa busca mitigar a automedicação e a dispensação sem prescrição médica, conforme destacado por Álvarez Castelló *et al.*, (2008). Vale ressaltar que antes da Resolução a responsabilidade pelo uso indiscriminado foi atribuída às farmácias. Após a implementação do controle na distribuição, nota-se um agravamento crescente, devido à falta de observância ou conhecimento por parte dos prescritores, influências de propagandas, distribuições de amostras e à fragilidade no ensino da medicina e das profissões de saúde no País (Dandolini *et al.*, 2012).

De acordo com a Fundação Oswaldo Cruz, o Brasil ocupa a 17ª posição entre 65 países pesquisados em relação ao número de doses de antibióticos consumidas (FIOCRUZ, 2022). Esse cenário é resultado do emprego indiscriminado de antibióticos que demanda atenção especial, visto que a utilização excessiva desta categoria de fármacos pode propiciar o incremento da resistência microbiana, comprometendo, consequentemente, a eficácia dos tratamentos (Carcute, 2007). De acordo com Santana *et al.* (2014), o aumento da resistência bacteriana a vários agentes antimicrobianos acarreta desafios nos cuidados terapêuticos individuais e contribui para o aumento das taxas de infecções hospitalares. Embora possam não ser totalmente eficazes para combater a resistência bacteriana já estabelecida, estratégias que visam reduzir o uso de antimicrobianos podem desempenhar um papel fundamental na prevenção do surgimento de resistências adicionais. Portanto, é crucial que medidas nacionais voltadas para um maior controle do uso desses medicamentos sejam desenvolvidas e amplamente implementadas (Zimerman, 2010).

Para a Organização Mundial da Saúde (OMS), a resistência antimicrobiana representa uma das 10 principais ameaças à saúde global enfrentadas pela humanidade atualmente. Aproximadamente 35% das infecções humanas comuns já demonstram resistência aos medicamentos disponíveis (WHO, 2014). A OMS destaca que a falta de acesso a antimicrobianos de qualidade é um desafio significativo, afetando países em todos os níveis de desenvolvimento, resultando na morte de cerca de seis milhões de pessoas anualmente (BRASIL, 2021).

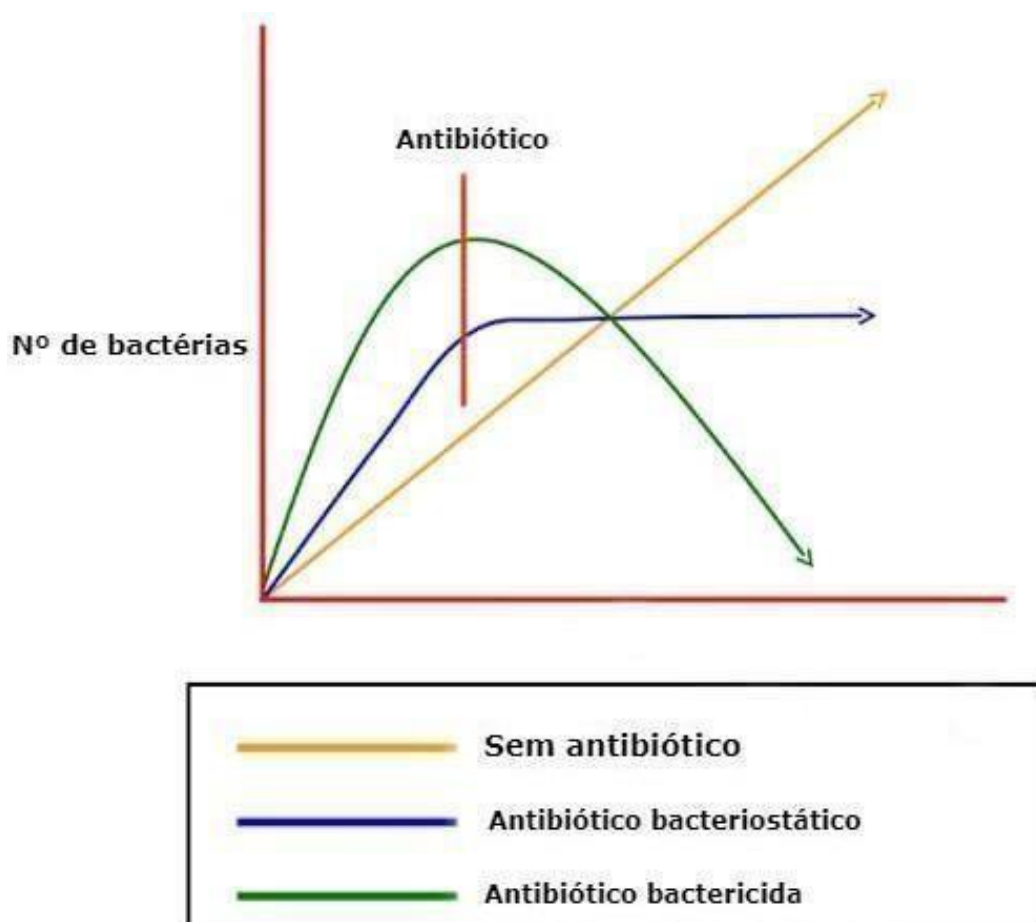
Conforme sugerido por Guardabassi e Prescott (2015), uma estratégia para mitigar o impacto da resistência antimicrobiana é a educação adequada. Este enfoque reduz o uso inadequado de antimicrobianos e melhora a compreensão e aceitação das estratégias de administração. Ademais, é essencial aumentar o investimento em novos medicamentos, ferramentas de diagnóstico, vacinas e outras intervenções, alinhado com o aumento da pesquisa nesse campo. Contudo, conforme indicado pelo Plano de Ação Global para o Enfrentamento à Resistência aos Antimicrobianos, elaborado pela OMS, várias empresas interromperam suas pesquisas devido à falta de atratividade e investimentos nesta área em comparação com outros campos (Estrela, 2018).

Considerando a relevante preocupação com o surgimento da resistência bacteriana, as intervenções para controlar sua disseminação envolvem uma série de estratégias. Estas incluem a educação dos profissionais de saúde, a detecção de pacientes em risco através da vigilância por cultura, a implementação de isolamento por contato para pacientes colonizados ou infectados, o uso de Equipamentos de Proteção Individual (EPI), a prática de higienização das mãos, desinfecção de superfícies, restrição e controle do uso de antimicrobianos, a manutenção de um banco de dados com a identificação de todos os pacientes colonizados ou infectados, bem como a educação do paciente e a reformulação das políticas públicas (Oliveira, 2003; Jarvis, 2004; Pittet, 2005).

2.2 MECANISMOS DE DEFESA BACTERIANA

As bactérias multirresistentes são organismos que demonstram resistência a um grande número de antimicrobianos. Suas manifestações de resistência podem ter diversas origens, incluindo, por exemplo, o uso inadequado de antibióticos (Dienstmann, 2010). Para os antibióticos serem realmente eficazes, é importante que haja uma concentração adequada no local da infecção. Eles têm dois papéis principais (Figura 1): a ação bacteriostática, que interrompe o crescimento das bactérias, e a ação bactericida, que destrói diretamente a população bacteriana. A ação bacteriostática impede o crescimento das bactérias, mantendo-as em um estado estacionário (Pankey e Sabath, 2013) enquanto o bactericida ataca os processos vitais das células bacterianas, levando-as à morte (Goodman e Gilman's, 2008; Katzung, 2007; Lago, 2011). Dessa forma, a seleção de antibióticos é baseada principalmente em sua eficácia em relação à sua atividade microbiológica, que é avaliada *in vitro* e corresponde à capacidade do antimicrobiano de ser bactericida ou bacteriostático (Moreira, 2004).

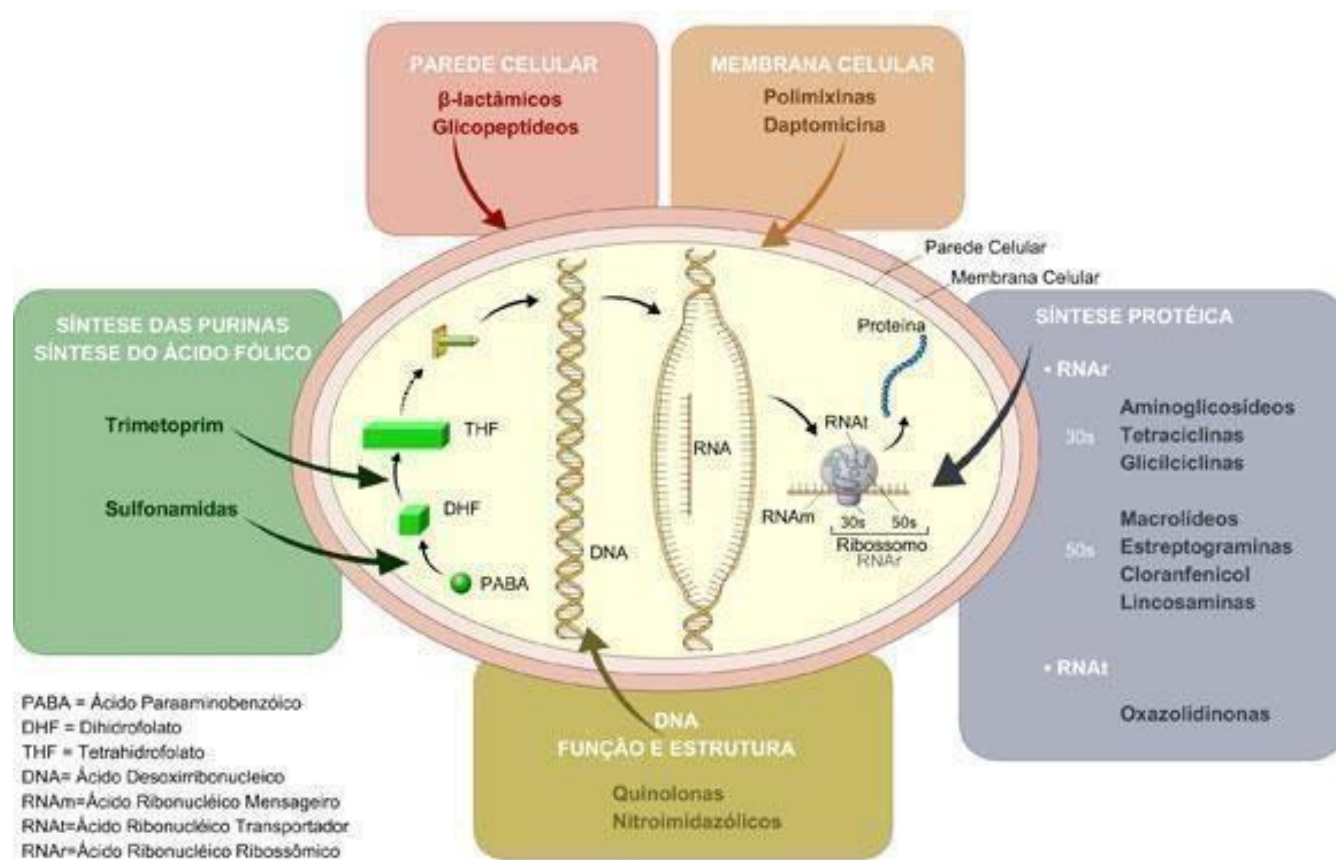
Figura 1 – Modelo esquemático do efeito dos antibióticos nas bactérias



Fonte: Ramirez Jorge H. Antibióticos (2014).

Os medicamentos antibacterianos podem ser categorizados em grupos (Figura 2), incluindo exemplos importantes como os inibidores de enzimas específicas que afetam a integridade e síntese do DNA, aqueles que visam os processos de transcrição e tradução, interferindo na síntese de RNA e proteínas para inibir as atividades bacterianas, e o grupo responsável por interromper fases específicas na síntese da parede celular das bactérias (Silva Duarte *et al.*, 2019).

Figura 2 – Representação dos mecanismos de ação dos diferentes antibióticos



Fonte: Aurea (2018).

As bactérias desenvolvem resistência por meio do processo de seleção natural. Quando são expostas a um determinado antibiótico, as cepas mais suscetíveis são eliminadas, sobrevivendo apenas as mais resistentes, que então transmitem seus genes para as gerações subsequentes (Lima, 2011). Isso ocorre quando o micro-organismo adquire genes que permitem interferir no mecanismo de ação do antibiótico, seja por mutação espontânea do DNA ou por modificação e transferência de plasmídeos (Antonio, *et al.*, 2009).

A resistência enzimática ocorre quando as bactérias produzem enzimas que degradam ou inativam os antibióticos, envolvendo três tipos de reações enzimáticas: hidrólise, transferência de grupos químicos ou processo de oxirredução (Da Costa e Silva Junior, 2017). Uma das principais enzimas responsáveis pela degradação de antibióticos são as chamadas β -lactamases. Um dos mecanismos mais eficazes de resistência bacteriana é a produção de um catalisador do anel β -lactâmico, que é hidrolisado para

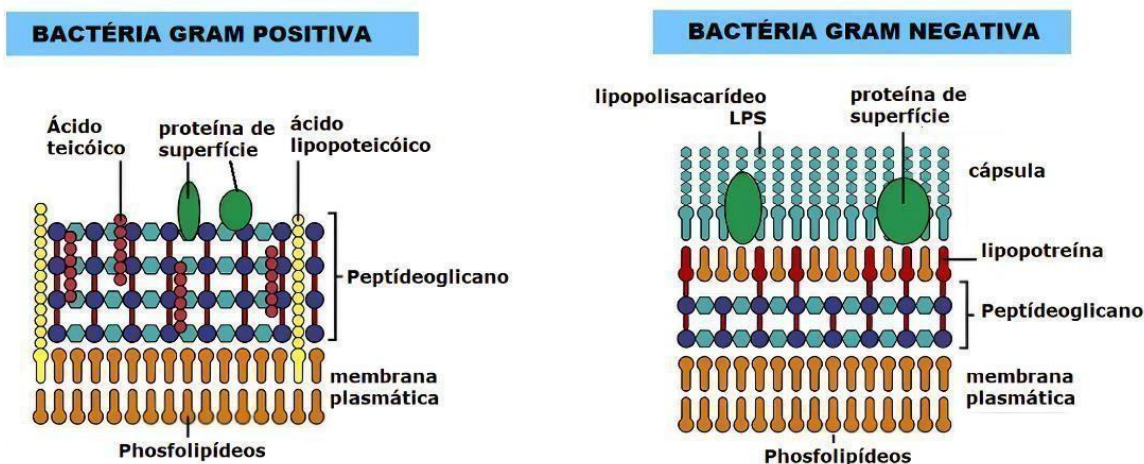
inativar o agente antibacteriano e impedir sua ação contra as enzimas responsáveis pela síntese da parede celular bacteriana (Bertoncheli e Horner, 2008).

A presença dessa enzima em um micro-organismo justifica sua sobrevivência em um local de infecção, mesmo com o uso de um β -lactâmico. A síntese dessas enzimas é induzida tanto pela presença de antibiótico β -lactâmico quanto de precursores da parede celular do meio extracelular (Nagano *et al.*, 1999). Além disso, pode afetar a sobrevivência de outros micro-organismos sensíveis ao antibiótico, que podem ser beneficiados quando o micro-organismo produtor da enzima está presente como parte de uma microbiota mista (Tavares, 2001). O gênero *Staphylococcus* inclui exemplos de bactérias que desenvolveram resistência aos antibióticos β -lactâmicos adquirindo a capacidade de produzir β -lactamase, enzima responsável por hidrolisar antibióticos e obter uma nova proteína de ligação à penicilina (Da Silva Oliveira *et al.*, 2009).

Para a sobrevivência de qualquer bactéria é importante manter a integridade de sua parede celular, e para que um antimicrobiano possa exercer sua ação inibindo ou destruindo um micro-organismo, é necessário que ele atravesse a parede e a membrana celular da bactéria e, em seguida, se fixe ao seu alvo (Daza-Perez, 1998). A estrutura da parede celular difere entre as bactérias Gram-positivas e as Gram-negativas (Figura 3). A parede celular é suficientemente flexível devido à sua estrutura, composta pelo peptidoglicano, que apresenta um alto índice de ligações cruzadas (Goodman e Gilman's, 2008). As bactérias Gram-negativas naturalmente demonstram resistência intrínseca devido à sua menor permeabilidade, que é ocasionada pela existência de uma membrana externa constituída por fosfolipídios, lipoproteínas, proteínas e lipopolissacarídeos (LPS), além da camada de peptidoglicanos (Machado *et al.*, 2019).

Figura 3 – Comparação da parede celular de bactéria Gram-positivas e Gram-negativas

COMPARAÇÃO ENTRE PAREDE CELULAR DE BACTÉRIAS GRAM+ E GRAM -



Fonte: Silvestre, (2020).

A ação dos antibióticos interfere na síntese do peptidoglicano, que é crucial para manter a integridade da parede celular bacteriana (Soares *et al.*, 2012). Sendo assim, a maior complexidade da dupla parede celular desses micro-organismos é destacada em comparação com a estrutura simples da parede celular das bactérias Gram-positivas (Janssen *et al.*, 1987; Shapiro *et al.*, 1994; Helander *et al.*, 1998). A resistência causada pelo efluxo em bactérias Gram-negativas é um problema mais intrincado, devido à presença de uma membrana externa que dificulta a entrada do antimicrobiano na célula (Silva, 2017). A maior susceptibilidade das bactérias Gram-positivas em comparação com as Gram-negativas se deve principalmente à presença de uma camada externa fosfolipídica nas Gram-negativas, o que as torna impermeáveis a solutos lipofílicos (Nikaido e Vaara, 1985). Por outro lado, as bactérias Gram-positivas não possuem essa barreira seletiva tão eficaz, já que possuem apenas uma camada externa de peptidoglicanos, tornando-as mais vulneráveis (Scherrer e Gerhardt, 1971).

Nogueira *et al.* (2016) afirmam que as bactérias utilizam diversos mecanismos para resistir aos antibióticos, incluindo mutações que dificultam o acesso dos antibacterianos ao seu alvo, bombas de efluxo capazes de expulsar os antibióticos, enzimas que degradam ou alteram a estrutura química dos antibióticos, e mudanças nas paredes ou membranas bacterianas, modificando o local de ligação dos antibióticos. A resistência bacteriana pode surgir devido a mutações genéticas, um evento espontâneo que resulta

em erros na replicação do DNA. Geralmente, envolve a deleção, substituição ou adição de um ou mais pares de bases, o que leva a alterações na composição de aminoácidos em determinados peptídeos. Essas mutações podem ocorrer na presença ou ausência de antibióticos, sendo que o papel da droga pode ser apenas o de selecionar os mutantes, favorecendo seu crescimento em detrimento das células normais sensíveis ou à transferência de genes resistentes entre micro-organismos (Tavares, 1996).

A transferência de genes pode ocorrer através de estruturas como os plasmídeos durante a conjugação, ou por meio de bacteriófagos, que são vírus que utilizam o maquinário de uma bactéria, na qual se hospeda e transfere o DNA de uma bactéria para outra por meio de transdução e transformação. Na transformação, o DNA bacteriano proveniente de bactérias lisadas no ambiente é absorvido ou captado por outras bactérias (Nascimento, 2016). Durante a transformação, as bactérias têm a capacidade de adquirir carga genética externa, o que pode conferir resistência. Esse processo envolve a incorporação de DNA livre, contendo genes de resistência, ao próprio genoma bacteriano.

Durante a transdução, a bactéria age como hospedeira de um vírus chamado bacteriófago, que infecta e se reproduz dentro de células bacterianas. Ele usa o maquinário celular da bactéria para replicar seu material genético e produzir novos vírus. Durante esse processo, é possível que ocorra a transferência de material genético entre o bacteriófago e a bactéria hospedeira. Isso pode incluir a transmissão de genes de resistência a antibióticos ou outros fatores de virulência da bactéria.

Na conjugação, tipo de reprodução bacteriana que envolve a transmissão de elementos de resistência, pode ocorrer transmissão horizontal, como por exemplo plasmídeos, que podem conter genes de resistência a determinados antibióticos. Além disso, há os transposons, que são segmentos móveis especializados de DNA, podendo estar inseridos aleatoriamente em plasmídeos e/ou cromossomos bacterianos, e serem transferidos entre bactérias da mesma espécie ou entre bactérias de diferentes cepas ou espécies (Cohen e Tartasky, 1997; Berger e McCallum, 2006).

2.3 BACTÉRIAS RESISTENTES DE INTERESSE CLÍNICO

2.3.1 *Escherichia coli*

O principal agente etiológico das infecções do trato urinário adquiridas na comunidade é a bactéria *Escherichia coli* (*E. coli*). Esta bactéria está fortemente associada

à recorrência das infecções e tem demonstrado um aumento na resistência devido a múltiplos mecanismos relacionados ao uso indiscriminado e excessivo de antibióticos. Esta bactéria é reconhecida por sua alta capacidade de desenvolver resistência antimicrobiana (Sojka, 1971).

E. coli, é um bacilo Gram-negativo, classificada na família das Enterobacteriaceae. Ela se movimenta através de flagelos ou pode ser imóvel, com dimensões de aproximadamente 2 µm de comprimento e 0,5 µm de diâmetro. Estas bactérias utilizam D-glicose e outros carboidratos como fonte de energia, produzindo ácido e gás como produtos metabólicos. Geralmente é encontrada na microbiota intestinal de animais (Cunha, 2006). Esta bactéria resistente afeta aves jovens com idades entre 4 e 9 semanas, pois nesta faixa etária elas são mais suscetíveis a problemas respiratórios. Por outro lado, em aves adultas, a enfermidade está mais associada a casos de salpingite (Ferreira e Knöbl, 2000). A infecção provocada por *E.coli* resulta em perdas econômicas consideráveis na avicultura em diversas regiões do mundo (Gross, 1991; 1994).

E.coli representa aproximadamente 70 a 80% das amostras isoladas em laboratório diagnosticadas com infecções no trato urinário (Araújo e Queiroz, 2012; Resende *et al.*, 2016). Resende *et al.*, (2016) afirma que uma das adaptações que confere resistência a essa bactéria é sua capacidade de se aderir as células da uretra e formar um biofilme, proporcionando proteção contra diversas formas de agressão, como escassez de nutrientes e exposição a antibióticos.

Essa bactéria demonstra alta capacidade de prosperar em temperaturas mais altas do que outras bactérias e geralmente se encontra predominantemente no trato intestinal de seres humanos e animais de sangue quente (Fernandes e Gois, 2015). Estudos recentes mostraram ainda que esta bactéria pode sobreviver por longos períodos no meio ambiente, e potencialmente se replicar, na água, em algas e em solos, sobretudo em ambientes tropicais (Ishii e Sadowsky, 2008). Ademais, Benedette *et al.*, (2008) afirma que *E.coli*, bem como, *Staphylococcus aureus* e outras bactérias patogênicas, são as principais bactérias ambientais contagiosas.

E. coli é objeto de extensa pesquisa devido à variedade de maneiras como impacta a saúde humana (Sánchez, 2023). Esta bactéria é o principal agente causador de infecções entéricas transmitidas por água e alimentos contaminados, é prevalente em grupos populacionais sem acesso adequado a saneamento básico, assim como em indivíduos mais suscetíveis, como idosos e crianças imunocomprometidas (Vieira, 2004). Por conta de sua abundância na microbiota intestinal de humanos e animais, é comumente

utilizado como indicador de contaminação fecal (Amaral *et al.*, 2003).

E. coli é considerada um indicador de resistência antimicrobiana de bactérias Gram-negativas. Um dos principais mecanismos de resistência desta bactéria está ligada à produção de enzimas inativadoras, como as β -lactamases de espectro estendido (ESBL) e metal- β -lactamases, dada a codificação de enzimas como as ESBL para degradar esses antimicrobianos (Krishnamoorthy *et al.*, 2016). Alguns dos *antimicrobial resistance genes* ARGs localizados em *E. coli* prevalentes que codificam resistência a β -lactâmicos são: blaCTX, blaTEM e blaSHV (Khalifa *et al.*, 2021).

Essas enzimas, têm uma capacidade crescente de degradar diferentes classes ou subclasses de β -lactâmicos (Cabral, 2011). Pesquisas realizadas por Alves *et al.*, (2016) revelaram que as bactérias *E. coli* demonstraram uma elevada resistência aos antibióticos β -lactâmicos, especialmente à ampicilina (52,8%) e amoxicilina, com uma taxa de resistência de 33,1%. Além disso, a família Enterobacteriaceae demonstra uma considerável resistência a diversos fármacos, incluindo trimetoprim-sulfametoxazol, tetraciclina, cloranfenicol e ácido nalidíxico (Mosquito *et al.*, 2011).

O uso de antibióticos para tratar possíveis infecções tem contribuído para o surgimento de linhagens bacterianas resistentes, uma ocorrência cada vez mais frequente. Isso acarreta sérias consequências tanto para a indústria avícola quanto para a saúde da população consumidora, devido ao risco de transferência horizontal de resistência entre micro-organismos comuns e patogênicos (Blanco *et al.*, 1997; Cohen, 2000).

2.3.2 *Staphylococcus aureus*

Staphylococcus aureus, assim como outras bactérias desse gênero, são cocos Gram-positivos, com diâmetro variando de 0,5 a 1,5 μ m, podendo se apresentar de forma isolada, em pares, em cadeias curtas ou agrupadas de maneira irregular. A relevância clínica de *S. aureus* tem aumentado significativamente, devido ao aumento na incidência de infecções hospitalares graves causadas por cepas multirresistentes, mesmo em ambientes comunitários, um fenômeno anteriormente pouco comum. Estas cepas demonstram sensibilidade a vários agentes antimicrobianos como penicilinas, cefalosporinas, eritromicinas, aminoglicosídeos, tetraciclinas e cloranfenicol. No entanto, é conhecida por sua notável capacidade de desenvolver resistência a esses medicamentos. Portanto, a seleção apropriada da terapia antibiótica para infecções

estafilocócicas deve ser baseada nos resultados de testes de sensibilidade (Alós, 2015; Linares Rodríguez e Martínez Menéndez, 2005).

Essas bactérias se evidenciam como um dos principais patógenos bacterianos em diversas regiões do mundo, sobretudo devido à sua habilidade persistente de desenvolver mecanismos de resistência a uma ampla gama de antibióticos contemporâneos (Cassat e Thomsen, 2021). Alguns fatores que contribuem para sua virulência são: componentes da superfície celular, toxinas e enzimas, os quais desempenham um papel crucial na proteção bacteriana e têm efeitos tóxicos em humanos e animais. Embora seja comumente encontrada na microbiota normal do corpo humano, esta bactéria pode causar uma variedade de patogenidades, como infecções cutâneas e subcutâneas, bacteremia, endocardites, pneumonia, empiema, osteomielite, artrite, síndrome do choque tóxico, síndrome da pele escaldada e intoxicação alimentar (Santos *et al.*, 2007; Trabulsi *et al.*, 2008).

O desafio no tratamento de infecções causadas por esta bactéria é resultado do uso indiscriminado de antibióticos em seres humanos, levando ao surgimento de MDR (Matuszewska *et al.*, 2022). Uma das características pertencentes a *S. aureus* é a produção e secreção de uma substância polimérica extracelular (SPE), comumente conhecida como biofilme. O biofilme desempenha o papel de uma barreira de proteção, facilitando a resistência e a neutralização dos efeitos dos antibióticos pelo micro-organismo, o que complica o tratamento (Idrees *et al.*, 2021). Por conta destes fatores, esta bactéria é possivelmente um dos patógenos mais preocupantes devido à sua virulência inerente, sua habilidade de causar uma variedade ampla de infecções potencialmente mortais e sua capacidade de se adaptar a diferentes condições ambientais (Lowy, 1998; Waldvogel, 2000).

Um dos componentes essenciais para a sobrevivência e capacidade de infecção de *S. aureus* é a sua parede celular, constituída por uma camada de peptidoglicano, que desempenha um papel fundamental na manutenção da morfologia celular e na resistência à pressão osmótica (Romaniuk e Cegelski, 2015) e a sua membrana celular composta de uma bicamada fosfolipídica que funciona como uma barreira seletivamente permeável, protegendo a célula contra a entrada de substâncias nocivas, incluindo antibióticos (Hurdle *et al.*, 2011). A presença de cápsula, proteínas superficiais, toxinas extracelulares (hemolisinas e enterotoxinas), enzimas extracelulares (incluindo coagulase, estafiloquinase, nucleases, proteases e hialuronidases), e a capacidade de formar biofilme são considerados importantes fatores de virulência para *S. aureus* (Algammal *et al.*, 2020;

Mccarthy *et al.*, 2015)

Em 2019 estima-se que ocorreram cerca de 4,95 milhões de mortes relacionadas a RAM. Sendo os seis principais patógenos associados: *E.coli*, seguido por *S. aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*, responsáveis por aproximadamente 3,57 milhões de mortes relacionadas a RAM no mesmo ano (Murray *et al.*, 2022). Além da preocupação com o aumento da resistência aos antibióticos, destaca-se a questão da formação de biofilmes por *S. aureus* que a protegem em ambientes adversos, acrescentando uma camada extra de complexidade ao desafio da resistência antimicrobiana (Craft *et al.*, 2019).

As interações causadas por infecções estafilocócicas ocorrem com frequência e geralmente estão ligadas a elevadas taxas de mortalidade e aumento nos gastos com saúde (Suaya *et al.*, 2014; Zhen *et al.*, 2020). Os atributos de virulência de *S. aureus* compreendem a mecanismos que facilitam a aderência das células bacterianas aos tecidos do hospedeiro (Vazquez *et al.*, 2011), suprimindo ou evitando a resposta imunológica (Genestier, *et al.*, 2005), invadindo os tecidos (Edwards *et al.*, 2012) e provocando toxicidade (Argudin *et al.*, 2010; Bukowski *et al.*, 2010).

2.3.3 *Acinetobacter baumannii*

O gênero *Acinetobacter*, classificado na família Moraxellaceae, é composto por coccobacilos Gram-negativos que apresentam dimensões de 1,0 a 1,5 por 1,5 a 2,5 µm durante a fase logarítmica de crescimento, porém frequentemente assumem uma forma mais cocóide na fase estacionária (Bergogne-Bérézin; Towner 1996; Almasaudi, 2018). Reconhecida como uma bactéria oportunista, essa espécie exibe uma notável capacidade de desenvolver resistência a antimicrobianos e de colonizar várias superfícies por períodos prolongados. Esse fenômeno resulta em desafios significativos no tratamento devido à limitação de opções antibióticas (Sharma *et al.*, 2014), sendo considerado um grave problema de saúde pública em escala global (Vieira; Picoli, 2015).

Presentes em todos os lugares na natureza, essas bactérias são parte da flora normal da orofaringe, pele humana e períneo de cerca de 20 a 25% dos indivíduos saudáveis (Roy *et al.*, 2015), espécies desse gênero representam uma das maiores ameaças à saúde pública global por conta da sua resistência aos antibióticos (Alav *et al.*, 2003). São responsáveis pela principal incidência de doenças hospitalares e infecções nos Estados Unidos da América (EUA), sendo consideradas desafios clínicos de grande

magnitude no século XXI (Mayandi, *et al.*, 2020). Esse grupo de bactérias está ligada a infecções hospitalares, como pneumonia, infecções sanguíneas, de pele e tecidos, do trato urinário e feridas, incluindo meningite. A contaminação e desenvolvimento dessas infecções geralmente estão associados a cirurgias, lesões, queimaduras, nascimentos prematuros, histórico de internação, permanência em UTIs, tempo de hospitalização, uso de ventilação mecânica e cateteres (Almasaudi, 2018).

Espécies de *Acinetobacter* demonstram notável capacidade de adaptação a ambientes adversos, utilizando diversas fontes de carbono e prosperando em uma ampla gama de condições, incluindo variações de pH, umidade e temperatura, além de exibir resistência a desinfetantes. Esses atributos, aliados à sua capacidade de adesão e criação de biofilmes em superfícies bióticas e abióticas, promovem sua persistência prolongada no ambiente hospitalar (Juni, 1978; Jawad *et al.*, 1998; Wisplinghoff *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008).

Os mecanismos de resistência em *Acinetobacter* spp. incluem: produção de enzimas que inativam antimicrobianos, perda de porinas que facilitam a entrada dos antimicrobianos, e aumento na expressão de sistemas de efluxo que removem antimicrobianos do interior da célula (Bonomo e Szabo, 2006). Seu mecanismo de resistência predominante envolve a produção de enzimas que conferem resistência aos carbapenêmicos. Entre essas enzimas estão as carbapenemases, com destaque para as do tipo OXA, oxacilinases, que realizam a hidrólise (Thakuria e Lahon, 2013). Além disso, a flexibilidade genética deste micro-organismo permite aquisição de elementos genéticos móveis, como plasmídeos, transposons e integrons, para desenvolver resistência a uma variedade de agentes antimicrobianos, resultando no surgimento de bactérias multidroga resistentes (MDR) (Livermore, 2001; Livermore e Brown, 2001; Vila *et al.*, 2007; Peleg *et al.*, 2008; Chuang *et al.*, 2009).

A capacidade de *Acinetobacter baumannii* de sobreviver em ambientes adversos está ligada à presença de polissacarídeos capsulares que envolvem a célula, oferecendo proteção contra o meio ambiente e permitindo resistência à secura. Além disso, essa espécie pode expulsar ativamente a clorexidina, um antisséptico que ataca as membranas celulares bacterianas. A proteína de efluxo responsável por esse processo para clorexidina do *Acinetobacter* chamada Acel, pode desempenhar um papel importante na adaptação dessa bactéria a condições estressantes (Moubareck e Halat, 2020). *A. baumannii* desenvolve resistência a antimicrobianos através de uma variedade de mecanismos, incluindo a degradação enzimática de medicamentos, modificação de alvos,

bombas de efluxo e falhas na permeabilidade. A degradação enzimática é principalmente mediada por β -lactamases, enzimas modificadoras de aminoglicosídeos e metilases de 16S RNAr. Todas as quatro classes de β -lactamases (A, B, C e D) foram identificadas em *A. baumannii*, sendo a classe D (conhecida como oxacilinases) um dos principais mecanismos de resistência aos carbapenêmicos (Shin e Park, 2017).

Assim, o tratamento de infecções por *A. baumannii* requer uma variedade de antimicrobianos, como carbapenêmicos, polimixinas e tigeciclina. No entanto, as estratégias terapêuticas enfrentam limitações devido à propensão do patógeno em desenvolver resistência. Embora os carbapenêmicos ainda sejam eficazes e amplamente usados, o aumento das cepas resistentes é preocupante. Para lidar com cepas multirresistentes, a abordagem preferencial é a terapia combinada, utilizando dois ou três antimicrobianos de diferentes classes para ampliar a cobertura e promover um efeito sinérgico. Combinações recentes incluem polimixina, sulbactam, tigeciclina e rifampicina, além de carbapenêmicos quando necessário (Lee *et al.*, 2017; Skariyachan, 2019).

2.3.4 *Enterococcus faecalis*

O gênero *Enterococcus*, da família Enterococcaceae, é um grupo significativo de micro-organismos patógenos oportunistas (Facklam *et al.*, 2002). São bactérias Gram-positivas, identificadas como catalase-negativos, anaeróbicas facultativas e não produzem esporos. Podem ser encontradas como cocos individuais ou em cadeias. Visualmente, formam colônias pequenas e amarelas, com diâmetro de 0,5 a 1 mm (Murray, 1990). Estas bactérias fazem parte do grupo conhecido como Bactérias do Ácido Lático (LAB) (PUBLIC HEALTH ENGLAND, 2008). Além disso, podem resistir a temperaturas entre 10 °C e 45 °C, e suportar temperaturas de 60 °C por alguns minutos, apresentam baixa sensibilidade ao etanol, peróxido de hidrogênio, acidez, alcalinidade, dodecil sulfato de sódio e altas concentrações de NaCl (Prada *et al.*, 2019).

Atualmente, mais de 50 espécies de *Enterococcus* foram identificadas, sendo . *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*) e *Enterococcus faecium* (*E. faecium*) as mais relevantes clinicamente (Sievert *et al.*, 2013; Euzéby, 2015). *E. faecalis* é a causadora de aproximadamente 85 a 90% de todas as infecções por enterococos em humanos. Estas incluem infecções endodônticas, endocardite, bacteremia, infecção urinária e infecções em feridas pós-operatórias (D'andrea *et al.*, 2020). O interesse em estudos com esses patógenos cresceu devido à associação com manifestações clínicas cada vez mais

frequentes como agentes causadores de infecções, e por sua alta resistência aos antimicrobianos tradicionalmente usados no tratamento dessas infecções (Canton e Ruiz-Garbajosa, 2013).

Enterococcus são patógenos oportunistas que geralmente não representam ameaça para indivíduos saudáveis, mas podem causar infecções em pacientes hospitalizados em unidades de terapia intensiva, com condições graves subjacentes ou imunocomprometidos (Morrison *et al.*, 1999). Os enterococos estão se tornando cada vez mais resistentes aos agentes antimicrobianos em todo o mundo, além da taxa crescente de infecções. Eles são intrinsecamente resistentes quando os genes de resistência estão localizados no cromossomo ou possuem determinantes de resistência adquiridos que estão localizados em plasmídeos ou transposons (Salminen, 2004). Isso sugere que o tratamento de infecções enterocócicas pode ser difícil, devido aos seus determinantes intrínsecos de resistência a muitos antibióticos.

Os enterococos possuem fatores de virulência, como a produção de enzimas líticas (gelatinase e hialuronidase), ácido lipoteicoico, produção extracelular de superóxido e adesinas de superfície (Paradella *et al.*, 2013). Um fator de virulência chamado proteína de superfície enterocócica (ESP) tem um papel importante na patogenicidade dos enterococos, sendo encontrada em *E. faecalis* e *E. faecium*. A presença da ESP é mais comum em cepas clínicas de *E. faecalis* e *E. faecium* em comparação com isolados de pessoas saudáveis, o que indica sua relevância na patogenicidade (Dicuonzo *et al.*, 2011).

A presença do gene ESP contribui para a colonização e permanência de *E. faecalis* e *E. faecium* nos tecidos do hospedeiro. Além de sua função adesiva, essa proteína pode ter um papel na evasão da resposta imunológica do hospedeiro. Vários fatores inerentes ao micro-organismo influenciam a virulência dos *Enterococcus*, incluindo sua capacidade de colonizar e interagir com células e proteínas no trato gastrointestinal. Isso lhes permite invadir locais além do intestino e desencadear infecções (Fisher e Phillips, 2009).

A resistência intrínseca é uma característica natural dos enterococos, presente em todos os membros da espécie e controlada por genes presentes no cromossomo. Enterococos são naturalmente resistentes a penicilinas, cefalosporinas, lincosamidas, ácido nalidíxico, além de exibirem baixa sensibilidade a aminoglicosídeos (Marothi; Agnihotri; Dubey, 2005). De acordo com Arias e Murray (2012), espécies de *Enterococos*, especialmente *E. faecalis* e *E. faecium*, têm a capacidade de desenvolver resistência a todos os antimicrobianos recomendados para seu tratamento. A transferência de genes de resistência ocorre principalmente via plasmídeos conjugativos. Desta forma,

possivelmente, essas bactérias não se limitam a isolados clínicos, pois trocam genes com outras bactérias comensais ou do ambiente. Essas espécies possuem mecanismos de resistência a diversas classes de antimicrobianos, incluindo β -lactâmicos, glicopeptídeos, macrolídeos, tetraciclina, fluoroquinolonas, aminoglicosídeos e oxazolidinonas (Guerrero-Ramos *et al.*, 2016; Gotkowska-Płachta, 2021).

A OMS identificou as espécies do gênero *Enterococcus*, que são resistentes à vancomicina, como uma prioridade para a descoberta de novas estratégias terapêuticas eficazes (WHO, 2017). Dada a séria preocupação que essa bactéria representa para a sociedade, é recomendado realizar um controle periódico da disseminação de amostras resistentes a múltiplos antimicrobianos por meio da vigilância epidemiológica. Esse controle visa detectar as fontes de transmissão e reduzir a possibilidade de surgimento de surtos hospitalares (Faron; Ledebor; Buchan, 2016).

Nas décadas de 80 e 90, empresas farmacêuticas concentraram-se em pesquisar novos agentes antimicrobianos voltados para áreas mais rentáveis, especialmente direcionados a bactérias Gram-positivas. Isso se deve à disseminação rápida de organismos como *S. aureus* resistente à meticilina (MRSA) e *Enterococcus* spp. resistentes à vancomicina (VRE). Novas alternativas na área médica e de saúde são viáveis para testar a atividade antimicrobiana e desenvolver possíveis organismos capazes de auxiliar no tratamento de bactérias resistentes. O aumento das bactérias Gram-negativas MDR tem estimulado a procura por novos antimicrobianos, representando uma oportunidade financeira atrativa para as empresas farmacêuticas (Theuretzbacher, 2009), uma vez que há um consenso internacional de que é urgente desenvolver novos antimicrobianos para combater as bactérias multirresistentes (MDR) (O'Neill, 2016).

2.4 FUNGOS COM POTENCIAL ANTIMICROBIANO

Os fungos são organismos eucarióticos, heterotróficos, que decompõem com eficiência uma variedade de substratos. Podem formar associações simbióticas, como líquens ou micorrizas, além de atuarem como patógenos de animais e plantas ou existirem como espécies de vida livre. Seus nutrientes são obtidos por absorção e facilitados pela produção de enzimas que degradam os nutrientes. (Azevedo, 1997; Esposito e Azevedo, 2004; Mueller e Schmit, 2007).

Estima-se que o reino Fungi contenha aproximadamente 1,5 milhões de espécies, cujos representantes são encontrados em quase todos os ecossistemas da Terra. Até o momento, cerca de 155 mil dessas espécies foram descritas (Antonelli *et al.*, 2023). Os

fungos desempenham funções vitais na biotecnologia: na fabricação de alimentos fermentados e bebidas alcoólicas, na área farmacêutica, na decomposição e tratamento biológico de resíduos, na atividade enzimática para produzir enzimas industriais e biotransformação. Adicionalmente, são essenciais na agricultura e ecologia, contribuindo para o equilíbrio ambiental (Abreu *et al.*, 2015).

A biotecnologia sofreu um marco significativo na década de 1940 com o desenvolvimento dos antibióticos. Em 1929, Alexander Fleming relatou pela primeira vez a descoberta da penicilina, um composto sintetizado a partir de metabólitos do fungo *Penicillium crysogenum* (Newman *et al.*, 2010) destacando seu potencial no combate a doenças infecciosas causadas por bactérias (Pinto *et al.*, 2002). Além da penicilina, outros metabólitos de fungos deram origem a substâncias com diversas atividades farmacológicas, tais como: mevinolina (um agente redutor de colesterol), ciclosporinas, ergometrina, asperlicina (um antagonista de doenças gastrointestinais e do sistema nervoso central) e papulacandinas (um agente antifúngico), entre outros (Pinto *et al.*, 2002; Moro *et al.*, 2007).

Os metabólitos secundários originados dos fungos possuem grande relevância para a humanidade devido às suas propriedades antibióticas, imunossupressoras e tóxicas (Nigam, 2009). Estes compostos são caracterizados por atividades biológicas que promovem a sobrevivência e adaptação dos fungos nos ambientes (Hautbergue *et al.*, 2018), sendo secretados durante o crescimento microbiano e podendo ser isolados para uso industrial ou outras finalidades, como por exemplo na medicina. Alguns desses compostos secundários são fontes promissoras para o desenvolvimento de produtos farmacêuticos (Sánchez-Fernández *et al.*, 2013), diferentemente dos metabólitos primários, que participam nos processos básicos de crescimento, desenvolvimento e reprodução dos fungos (Takahashi *et al.*, 2017).

Estudos estimam que aproximadamente 78% dos antimicrobianos utilizados são produtos de origem natural, como a penicilina, gentamicina, estreptomicina e cloranfenicol (Kumar *et al.*, 2010; Khan *et al.*, 2014). A diversidade de fungos filamentosos e macrofungos representa uma vasta fonte de novos antimicrobianos naturais (Ren *et al.*, 2014). Diante do crescente problema da resistência aos antibióticos, os fungos podem fornecer novos compostos bioativos capazes de combater o desenvolvimento de micro-organismos patogênicos, como as bactérias. Nesse sentido, a grande diversidade de fungos encontrada no Brasil pode oferecer diferentes fontes promissoras para o desenvolvimento de novos agentes antimicrobianos (Lima *et al.*, 2016b).

Exemplos de fármacos de grande relevância terapêutica obtidos a partir de fungos filamentosos incluem a lovastatina e a mevastatina. A lovastatina é um composto isolado do fungo *Aspergillus terreus*, enquanto a mevastatina é proveniente de espécies do gênero *Penicillium*. Ambos os compostos atuam como agentes redutores de colesterol, sendo amplamente utilizados no tratamento de redução de colesterol (Singh *et al.*, 2008). Outros exemplos são espécies do gênero *Trichoderma* capazes de produzir grandes quantidades de metabólitos secundários (Reino *et al.*, 2008), a maioria desses metabólitos possuem propriedades antifúngicas e antibacterianas, podendo ser voláteis ou não. Eles apresentam um amplo espectro de ação antimicrobiana (Paphitou, 2013), tornando-os potenciais agentes para o combate a diversas infecções microbianas em humanos.

2.5 FUNGOS COPRÓFILOS

Fungos coprófilos são um grupo variado de organismos especializados em crescer e sobreviver sobre excrementos de animais de diferentes espécies, sobretudo herbívoros (Bills *et al.*, 2013; Bell 1983). Este grupo pode se encontrado sobre os dejetos de múltiplos animais em diferentes localidades do mundo e durante diversas estações do ano (Richardson, 2001b). Esses fungos desempenham um papel importante no ecossistema, sendo responsáveis pela decomposição de materiais fecais e pela circulação de carbono, nitrogênio e energia (Angel e Wicklow, 1974; Wicklow, 1981), além de serem utilizados como fonte de nutrientes para artrópodes coprófagos e micófagos (Halffter e Matthew, 1971).

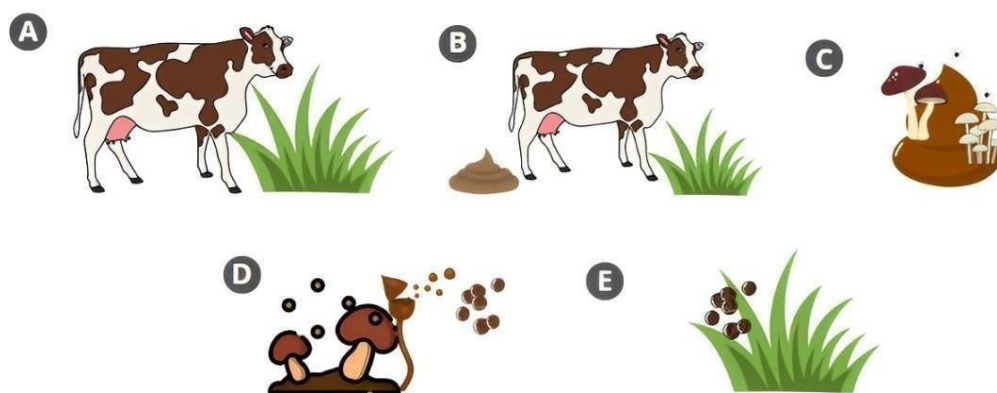
Os fungos coprófilos obtêm nutrientes presentes em excrementos, ricos em proteínas, biomassa microbiana, celulose, e outros compostos que o animal e a sua microbiota não conseguem digerir (Kendrick, 1992). Os excrementos são um substrato rico para o crescimento de fungos, pois contêm carbono, nitrogênio, vitaminas, sais minerais, além de possuírem pH entre 6,5 e 7,0 e grande capacidade de reter água (Dix e Webster, 1995).

Dentre os fungos coprófilos, há espécies cujos esporos precisam passar pelo sistema digestivo dos animais para que haja a interrupção da dormência celular pelas enzimas gástricas produzidas. Já outras espécies se desenvolvem sobre excrementos sem precisar passar pelo sistema digestivo dos animais para que seus esporos possam germinar. Geralmente, seus esporos estão presentes no solo e, ao terem contato com os

excrementos, são estimulados a germinar, colonizando o substrato como qualquer outro tipo de matéria orgânica (Dix e Webster, 1995). Durante a alimentação dos animais, em áreas florestais ou até mesmo em campos, esporos fúngicos que estão aderidos na vegetação, são ingeridos, sendo essa passagem pelo sistema digestivo do animal um fator importante para sua germinação. Os esporos são capazes de resistir a efeitos químicos, térmicos e mecânicos e, ao serem liberados entre as fezes, encontram um ambiente propício para continuar o ciclo de vida (Bell, 1983; 2005; Jeamjitt, 2007; Richardson, 2001a) (Figura 4).

Diversas adaptações são observadas nos fungos deste grupo, mesmo em espécies evolutivamente distantes. Por exemplo, seus esporos não apenas sobrevivem ao processo digestivo dos animais, mas sua germinação é, na verdade, estimulada pelas condições extremas do trato digestivo (Sussman e Halvorson, 1966). Além disso, possuem mecanismos ativos de liberação associados ao fototropismo (Ingold, 1971) e estruturas de adesão que permitem que os esporos se fixem à forragem, garantindo sua sobrevivência por longos períodos (Dix e Webster, 1995).

Figura 4 – Ciclo de vida representativo dos fungos coprófilos: A. Animal se alimentando de vegetação e ingerindo esporos de fungos presentes no material vegetal. B. Os esporos sofrem ação da digestão e após o processamento do alimento, os esporos de espécies coprófilas são eliminados com os excrementos. C. Esporos germinam e os fungos formam estruturas de reprodução, que encontram nos excrementos um ambiente favorável para seu desenvolvimento. D. Quando maduros, esses fungos liberam esporos que são transportados por vários mecanismos, podendo chegar até a vegetação que servirá de alimento ao animal. E. Recomeço do ciclo de vida.



Fonte: A autora (2024).

Os mecanismos bióticos e abióticos podem influenciar na diversidade da comunidade dos fungos coprófilos (Richardson, 2001a). Isso irá flutuar ao longo da sucessão ecológica desses organismos, que dependerão das características presentes na área de pastoreio, do tipo de trato digestivo do animal, condições climáticas, fotoperiodicidade, quantidade de recursos nutritivos disponíveis nos substratos, além de interações ecológicas de competição intraespecífica e interespecífica entre fungos ou predação por insetos. Em condições naturais (fechadas) podem suportar maior riqueza e diversidade de espécies decompositoras do que áreas expostas, pois a umidade favorece a ocorrência dos fungos (Harrower e Nagy, 1979; Masunga *et al.*, 2006; Kruys e Ericson, 2008).

O antagonismo interespecífico entre fungos coprófilos e outros organismos resulta em uma competição intensa em ambientes ricos, como excrementos de herbívoros, envolvendo não apenas a competição entre fungos de diferentes grupos, mas também com nematóides, bactérias e protistas, além da presença ativa de populações animais após a defecação, como ácaros e larvas provenientes de ovos depositados nos excrementos. Conforme Dix & Webster (1995), essa competição pode ser evidenciada de várias maneiras: disputa direta por nutrientes (Wood e Cooke, 1984), síntese de antibióticos que restringem o crescimento ou atividade de outros fungos (Singh e Webster 1973; Wicklow e Hirschfield, 1979a; Bruckner e Reinecke, 1989), interferência das hifas através da inibição por contato (Singh e Webster 1973; Wicklow e Hirschfield, 1979a; Bruckner e Reinecke, 1989), parasitismo e predação (Ingold e Zoberi, 1963; Wood e Cooke, 1986)

Fungos frequentemente se desenvolvem e se alimentam em ambientes competitivos, o que sustenta a ideia de que metabólitos secundários desempenham um papel importante no antagonismo e na seleção em certos substratos. Espécies de fungos coprófilos são reconhecidas por produzirem compostos químicos antifúngicos não identificados que inibem o crescimento de competidores (Wicklow e Hirschfield, 1979; Peterson, 2011).

Os fungos possuem grande significância para os seres humanos, devido às atividades antibióticas e importância farmacêutica, bem como atividades imunossupressoras (Nigam, 2009). Os excrementos dos animais podem ser uma fonte de oportunidades para a descoberta de novos antibióticos de comunidades microbianas que competem por um recurso efêmero rico em nutrientes, pois, a diversidade bem estudada de fungos presentes neste habitat oferecem sistemas acessíveis para explorar os

genomas fúngicos em busca de novos antibióticos (Bills, James e Zhiqiang, 2013).

Os micólogos estudaram profundamente os fungos coprófilos devido à sua ampla distribuição e facilidade de estudo (Krug, Benny, e Keller, 2004; Kruys e Ericson, 2008). Este grupo de fungos podem ser coletados no campo e suas amostras de excrementos são levadas para o laboratório onde são incubadas em câmaras úmidas para simular as condições naturais de umidade que estimulam o crescimento e a sua esporulação. A assimilação e concentração de nutrientes nas hifas e esporos tornam os fungos coprófilos alvos atrativos para predação e parasitismo, o que potencializa um fator na evolução induzida de metabólitos secundários como mecanismos de defesa (Bell, 1993; Bell 2005; Doveri 2004; Ellis MB e Elis JP, 1988).

Estudos sobre os efeitos do substrato no desenvolvimento do ciclo de vida associadas ao metabolismo secundário e expressão da via metabólica de fungos coprófilos já foram realizados monitorando eventos de transcrição específicos (Nowrousian *et al.*, 2010; Gao *et al.*, 2011; Islam *et al.*, 2012; Sarkar *et al.*, 2012; Yin *et al.*, 2012, Grumbt *et al.*, 2012) onde foi comprovado cientificamente que fungos queratinofílicos em esterco, possuem um comportamento antagônico associado à degradação de polímero ou biossíntese de metabólitos secundários. Os fungos presentes em excrementos proporcionam um sistema manejável para o desenvolvimento de hipóteses ecológicas e químicas sobre como os metabólitos secundários melhoram a adequação geral em populações que habitam um ambiente ecologicamente imprevisível, seja por meio de inferências observacionais ou pela manipulação artificial do microcosmo de esterco e seus organismos associados (Wicklow, 1992).

Apesar de existirem poucos estudos na área, alguns fungos já tiveram seus efeitos antimicrobianos comprovados, como o *Stilbella fimetaria* que produziu antibióticos peptaibol (antiamebinas) em *pellets* de esterco de coelho (Lehr, 2006). Os metabólitos secundários descritos na literatura sobre fungos coprófilos incluem tanto compostos já relatados em outros fungos, quanto uma variedade de novos produtos principalmente com efeitos biológicos potentes conhecidos contra patógenos fúngicos de interesse médico (Bills, Gloer e An, 2013).

De acordo com Shearer (1995) uma das características mais importantes da competição interespecífica é a possível produção de antibióticos e se ela representa uma vantagem sobre os organismos produtores durante as interações competitivas, pois, geralmente o antagonismo envolve a produção de um metabólito que inibe o crescimento dos concorrentes (Weber *et al.*, 2005). Alguns fungos coprófilos e seus metabólitos já

foram estudados, dentre eles, os fungos do gênero *Podospora*, *Sporormiella*, *Stillbela*, *Petriella* e *Cercófora* (Tabela 1).

Podospora spp. se destacam nas literaturas pela capacidade de produção de policetídeos em grandes quantidades, como anserinonas, sordarinas, apenolídeos, curvicolídeos ou decipinina A, com atividades antifúngicas. O antifúngico podosporina A, obtido a partir de um isolado de *P. decipiens*, está entre os primeiros novos compostos descobertos em estudos de fungos coprófilos (Che *et al.*, 2002).

Sporormiella spp. foram investigadas pela produção de australifungina, esporminarinas e esporovexinas, compostos que demonstram atividade antifúngica ao interagirem com o metabolismo de fungos concorrentes (Hensens *et al.*, 1995; Mudur, Gloer JB e Wicklow DT, 2006).

Lehr *et al.*, (2006) relataram a produção dos metabólitos antifúngicos mirocina B e antiamebinas por *Stilbella erythrocephala* tanto em cultura pura quanto em esterco inoculado artificialmente e naturalmente colonizado. A hipótese de que esse fungo utiliza a antibiose como estratégia para conquistar habitat tem sido discutida à luz da atividade das antiamebinas. Os efeitos desses metabólitos, utilizados em concentrações registradas em esterco colonizado e testados contra uma ampla gama de fungos coprófilos, levaram à conclusão de que as antiamebinas são responsáveis pela antibiose em esterco colonizado por *S. erythrocephala*.

Levando em consideração que os fungos coprófilos são promissores na produção de novos metabólitos, como já foi concluído em algumas pesquisas, é importante que novos estudos sejam realizados para preencher lacunas e revelar mais informações sobre esses fungos. Isso inclui seus potenciais de antagonismo e compostos químicos, entre outros aspectos, com o objetivo de melhorar e contribuir para a área médica e para a pesquisa científica.

Tabela 1 – Lista de alguns metabólitos, com atividade antifúngica, produzidos por fungos coprófilos

Fungo coprófilo	Metabólito	Fungo alvo	Referência
<i>Podospora anserina</i>	Anserinona A e B	<i>Ascobolus furfuraceus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Sordaria fimicola</i>	Wang <i>et al.</i> , (1997)
<i>Podospora</i> spp.	Sordarins	<i>Candida albicans</i>	Hauser <i>et al.</i> , (1971)
<i>Podospora apendiculata</i>	Apenolídios A e C	<i>Candida albicans</i>	Wang <i>et al.</i> , (1993)
<i>Podospora curvicola</i>	Curvicolídeos A e C	<i>Aspergillus. Flavus</i> , <i>Fusarium verticillioides</i>	Che <i>et al.</i> , (2004)
<i>Podospora decipiens</i>	Decipinina A, Decipienolidas A e B, Podosporina A	<i>Fusarium verticillioides</i> , <i>Sordaria fimicola</i>	Che <i>et al.</i> , (2022) e Weber <i>et al.</i> , (1988)
<i>Sporormiella australis</i>	Australifungina	<i>Candida</i> spp., <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Aspergillus</i> spp.	Hensen <i>et al.</i> , (1995); Mandala <i>et al.</i> , (1995)
<i>Sporormiella minimoides</i>	Esporminarinas A e B	<i>Candida albicans</i> , <i>Aspergillus flavus</i>	Mudur <i>et al.</i> , (2006)
<i>Sporormiella vexans</i>	Esporovexinas A a C e 3'- O - Desmetil-1-epipreussomerina C	<i>Ascobolus furfuraceus</i>	Soman <i>et al.</i> , (1999)
<i>Stilbella erythrocephala</i>	Mirocina B e Antiamebinas	<i>Arthrotrichum superba</i> , <i>Chaetomium bostrychodes</i> , <i>Penicillium claviforme</i> , <i>Arthrotrichum superba</i> ,	Lehr <i>et al.</i> , (2006)
<i>Petriella sordida</i>	Petrielina A	<i>Sordaria fimicola</i> , <i>Ascobolus furfuraceus</i>	Lee <i>et al.</i> , (1995)
<i>Cercophora areolata</i>	Roridin E e Cercoforinas A a C, Descarboxicitrinona, 4-Acetil-8-hidroxi-6- metoxi-5- metilisocumarina	<i>Ascobolus furfuraceus</i> , <i>Candida albicans</i> , <i>Sordaria fimicola</i>	Whyte <i>et al.</i> , (1996)

Fonte: Sarrocco (2016).

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 ÁREA DE COLETA

As coletas para a condução deste estudo foram realizadas no Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), localizado no *campus* Recife, cujas coordenadas geográficas são 8°0054'S e 34°5659'O. O local abrange trechos de vegetação de Mata Atlântica e áreas de criação de gado, incluindo o próprio *campus* da Faculdade de Medicina Veterinária da UFRPE (Figura 5).

Figura 5 - Localização do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, *campus* Recife, Pernambuco.



Fonte: A autora (2024).

Fonte: Google Earth, (2024).

3.2 COLETA DOS EXCREMENTOS

Neste local, foram realizadas três coletas em diferentes períodos, sendo elas em agosto de 2022, novembro de 2022 e janeiro de 2023. Amostras de excrementos de equinos (*Equus caballus*), bovinos (*Bos taurus*) e caprinos (*Capra aegagrus hircus*) foram coletadas em triplicata, totalizando 27 amostras ao final do experimento. A coleta foi realizada pelo método de busca por excrementos no solo presente no local, priorizando-se amostras recentes e com a mínima contaminação com partículas de solo, material

vegetal ou colonização por insetos (Foos *et al.*, 2001). As amostras de excrementos foram coletadas com o auxílio de espátulas e acondicionadas em sacos plásticos descartáveis e limpos, previamente identificados (Figura 6).

Figura 6 – Coleta do material. A. Entrada do local de coleta. B. Material coletado. C. Representação do método de coleta utilizando luvas e sacolas plásticas. D. Material coletado depositado em placas de Petri identificadas contendo papel de filtro umedecido com água destilada esterelizada para incubação em câmara úmida.



Fonte: A autora (2024).

3.3 INCUBAÇÃO DAS AMOSTRAS FÚNGICAS

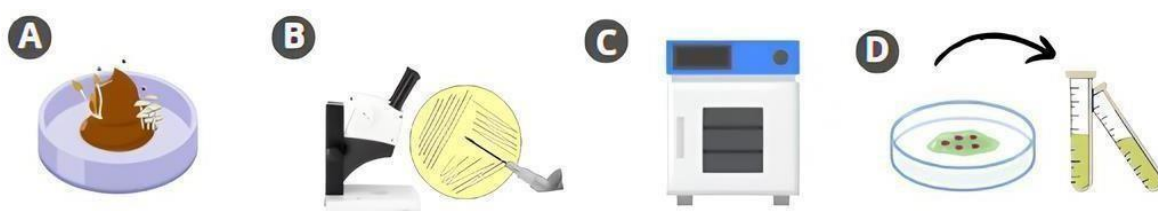
Em seguida, as amostras foram levadas ao Laboratório Ascomycota do Departamento de Micologia no Centro de Biociências da Universidade Federal de Pernambuco para incubação. Cerca de 5 g (gramas) de cada amostra foram alocados em câmaras úmidas montadas em placas de Petri de vidro, com 9 cm (centrímetros) de diâmetro, previamente esterilizadas. Cada placa continha dois discos de papel de filtro qualitativo 80 g umedecidos com água destilada esterilizada (KRUG *et al.*, 2004). O crescimento dos fungos em todas as amostras foi constantemente observado com o auxílio de um microscópio estereoscópico (LEIZA EZ4). As câmaras úmidas foram mantidas em

temperatura ambiente (28 ± 2 °C) e foram reidratadas periodicamente, conforme necessário, a cada 24 a 48 horas, utilizando água destilada esterilizada (Malloch, 1981)

3.4 ISOLAMENTO

Para o isolamento dos fungos filamentosos presentes nos excrementos, foram utilizadas placas de Petri contendo meio de cultura sólido Batata Dextrose Ágar (BDA) e 0,1 g de antibiótico (cloranfenicol) para inibir o crescimento bacteriano. As placas foram incubadas em temperatura ambiente (28 ± 2 °C). Após o período de crescimento necessário, os fungos foram purificados, transferindo-se pequenos fragmentos de micélio para tubos de ensaio esterilizados contendo meio de cultura BDA, visando a posterior preservação e identificação (Figura 7)

Figura 7 – Representação do isolamento e purificação das colônias fúngicas A. Crescimento de fungos nos excrementos. B. Transferência do micélio fúngico filamentoso para placas de Petri com meio de cultura BDA. C. Incubação das placas em BOD (28-30°C). D. Crescimento do fungo em placa e transferência do isolado para tubos de ensaio esterilizados para purificação.



Fonte: A autora (2024).

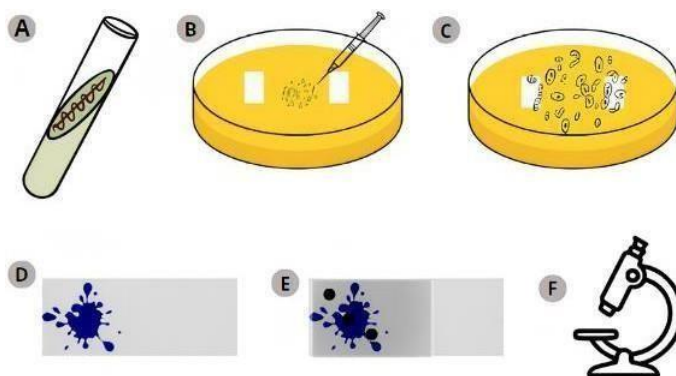
3.5 IDENTIFICAÇÃO

Para a identificação dos fungos, foram empregadas duas abordagens de análise: uma com base em características macroscópicas, como coloração, textura, presença de pigmento e diâmetro das colônias; e outra fundamentada em aspectos microscópicos, envolvendo a avaliação de microestruturas somáticas e reprodutivas. Para a caracterização morfológica, porções de micélio foram extraídas com o auxílio de agulhas estéreis e foram dispostas em lâminas e lamínulas corados com lactofenol contendo azul de Amann, de forma a destacar as estruturas para a identificação precisa ou água purificada para a análise direta (Altayyar *et al.*, 2017; Moghalles *et al.*, 2014; Piasal *et al.*, 2009).

Para a visualização de microestruturas foi empregada a técnica de microcultivo em lâmina proposta por Riddell (1950), na qual fragmentos das colônias fúngicas foram transferidas para o ponto central de placas de Petri contendo o meio de cultura adequado, sobre o qual foram adicionadas lamínulas previamente esterilizadas. Após um período de incubação de sete dias em temperatura ambiente, as lamínulas, com o micélio aderido, foram colocadas invertidas sobre lâminas de vidro limpas e coradas com lactofenol azul de Amann ou ácido láctico a 85%. Em seguida, as estruturas foram examinadas ao microscópio óptico (Figura 8).

Culturas representativas dos fungos coprófilos isolados e identificados estão depositadas no acervo da Coleção de Culturas – Micoteca URM da Universidade Federal de Pernambuco.

Figura 8 – Representação da técnica de microcultivo em lâmina proposta por Riddell (1950) A. Fungo isolado devidamente purificado em tubos de ensaio. B. Transferência do micélio fúngico filamentososo para placas de Petri com meio de cultura BDA e adição de lamínulas previamente esterilizadas. C. Incubação das placas em BOD (28-30°C) e crescimento do micélio. D. Lâmina corada com azul de Amann. E. Inversão da lamínula disposta na placa de Petri para a lâmina. F. Visualização no microscópio óptico.



Fonte: A autora (2024).

3.6 ANÁLISE MOLECULAR

O DNA genômico total foi extraído seguindo o protocolo do kit de purificação DNA *Wizard Genomic DNA Purification Kit*, com algumas adaptações. Os micro-organismos foram cultivados em tubos de ensaio contendo meio líquido preparado na proporção de 200 g de batata, 20 g de dextrose diluídos em 1 L de água destilada (BD), previamente esterilizado e incubado em BOD a 27 °C. Após cinco dias, os micélios fúngicos foram coletados e transferidos para tubos de extração contendo pérolas de vidro. Em cada tubo,

adicionou-se 500 µL de solução de lise nuclear (*Nuclei Lysis Solution*), que foram submetidos a agitação em *Fastprep* e incubados por 15 a 30 minutos em banho seco a 65 °C. Em seguida, foram acrescentados 200 µL de solução de precipitação de proteínas (*Protein Precipitation Solution*) e as amostras foram homogeneizadas em vórtex a alta velocidade por 10 segundos. As amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 1400 rpm. O sobrenadante, em volume de 500 µL, foi transferido para novos tubos de 1,5 mL, contendo 500 µL de isopropanol gelado e previamente identificados com os códigos dos fungos. Posteriormente, as amostras foram incubadas no *freezer* por 20 minutos e, novamente, centrifugadas a 1400 rpm por 5 minutos, resultando na formação de um *pellet* visível. O sobrenadante foi descartado e o DNA extraído foi submetido a uma nova lavagem com etanol 70% gelado, seguida de centrifugação nas mesmas condições anteriores. O etanol foi removido e o material de DNA extraído foi seco em estufa a 35°C por cerca de 1 a 2 horas. Após a secagem, o material genético foi reidratado com 50 µL de água ultra-pura e armazenado em geladeira por 24 horas. A quantificação do DNA extraído foi realizada por leitura de 1 µL de cada amostra em aparelho *Nanodrop*, e os valores obtidos foram utilizados para diluição na concentração de 25 ng/µL de DNA em reação de PCR em volume de 20 µL, para um novo estoque, utilizando a fórmula $C1V1=C2V2$.

Para confirmar a presença de DNA e estimar sua concentração, foi realizada eletroforese em gel de agarose, com posterior visualização em transiluminador. O processo de *Polimerase Chain Reaction* (PCR) foi realizado mediante a preparação de um volume total de 15 µL, onde cada reação foi composta pelas seguintes concentrações iniciais: MgCl₂ (10X), desoxirribonucleotídeos fosfatados (dNTP) 10 µL, primer F-5'3' 5 µL, primer R-3'5' 5 µL, enzima Taq Polimerase 5 µL. Estes reagentes foram diluídos em água ultrapura, e um volume final de 1,5 µL de DNA previamente diluído foi utilizado para complementar o volume total de 15 µL.

Para a identificação molecular dos fungos, foram inicialmente utilizadas técnicas de sequenciamento da região *Internal Transcribed Spacer* (ITS) do rDNA. A utilização de sequências de regiões ITS proporciona um caminho aceitável para a identificação segura dos táxons a nível de gênero. Para o reconhecimento de espécies, outras regiões têm sido adicionalmente empregues como genes de β-tubulina (Lima *et al.*, 2012) e TEF1-α (Petti, 2008) (Tabela 2).

Para amplificação da região ITS do rDNA foram utilizados os primers ITS1 e ITS4 (White *et al.*, 1990; Kuriyan, O'donell; 1993) utilizando os seguintes ciclos térmicos

respectivamente: um ciclo de desnaturação inicial a 95 °C por 3 minutos, seguido de 35 ciclos de 95 °C por 30 segundos, 55 °C por 30 segundos, 72 °C por 1 minuto, e extensão final a 72 °C por 1 minuto.

Para a amplificação da região TEF-1 α utilizou-se os primers EF1 e EF2, tendo como parâmetros de ciclagem 8 minutos de desnaturação a 95°C; seguido por 35 ciclos de 15 segundos a 95 °C, 20 segundos a 53 °C e 1 minuto a 72 °C, e uma extensão final de 5 minutos a 72 °C, conforme descrito por O'Donnell *et al.*, (1998). Posteriormente, as amostras foram endereçadas para sequenciamento no Laboratório de Genética da Universidade Federal de Pernambuco (Recife, Brasil).

Os resultados de sequenciamento foram analisados utilizando o programa MEGA v. 11 (Kumar *et al.*, 2016). Após a etapa de edição, as sequências foram empregadas na busca pelas mais similares depositadas no banco de dados do GenBank, utilizando a ferramenta BLAST (*Basic Local Alignment Search Tool*) desenvolvido pelo National Center For Biothecnology e disponível no portal NCBI (www.ncbi.nlm.nih.gov/). Os isolados que apresentaram sequências com identidade igual ou superior a 98% em relação às sequências de fungos depositadas no GenBank foram considerados pertencentes à mesma espécie ou gênero. Já aqueles com identidade entre 93 e 97% tiveram apenas o gênero aceito. Por fim, para sequências com identidade inferior a 93%, os isolados foram identificados como espécies desconhecidas ou classificados em nível de família, classe ou ordem, de acordo com Rosa *et al.* (2010).

Tabela 2 – *Primers* utilizados para identificação molecular em respectivos gêneros de fungos coprófilos.

Gênero	Primer
<i>Aspergillus</i>	ITS 1 e ITS 4
<i>Cladosporium</i>	ITS 1 e ITS 4
<i>Fusarium</i>	EF1 e EF2
<i>Penicillium</i>	ITS 1 e ITS 4
<i>Trichoderma</i>	ITS 1 e ITS 4

Fonte: A autora (2024).

3.7 REATIVAÇÃO DOS ISOLADOS BACTERIANOS

Os fungos isolados foram avaliados quanto ao potencial antimicrobiano frente às cepas bacterianas *S. aureus*; *E.coli*, *A. baumannii* e *E. faecalis*, cedidas pela Coleção de Micro-organismos do Departamento de Antibióticos da Universidade Federal de Pernambuco (UFPEDA) (Tabela 3)

Tabela 3 – Micro-organismos teste utilizados para avaliação da atividade antimicrobiana

Micro-organismos teste	Referência
<i>Acinetobacter baumannii</i> (Gram- negativa)	1025b- UFPEDA
<i>Enterococcus faecalis</i> (Gram-positiva)	138- UFPEDA
<i>Escherichia coli</i> (Gram-negativa)	224- UFPEDA
<i>Staphylococcus aureus</i> (Gram-positiva)	02- UFPEDA

Fonte: A autora (2024).

As linhagens bacterianas preservadas em óleo mineral foram reativadas em caldo Müller-Hinton recorrendo a uma mesa agitadora a 150 rpm a 37 °C. Para o isolamento das colônias, 100 microlitros do caldo MH foram inoculados em Ágar MH, onde se realizaram esgotamentos com o auxílio da alça de platina. Em seguida, as amostras seguiram para estufa de cultivo microbiano por 24 h a 37 °C, depois do seu crescimento, foram realizadas as suspensões microbianas utilizando solução salina a 0,9% (0,9 gramas de cloreto de sódio diluído em 100 mL de água destilada esterelizada) a fim de obter-se suspensões diluídas com uma concentração final aproximada de $1,5 \times 10^8$ UFC/mL. As densidades ópticas das suspensões foram medidas em um espectrofotômetro, utilizando 625 nm como comprimento de onda de absorbância padrão para bactérias e compreendidas na faixa de 0,08 a 0,13 (Figura 10). A suspensão foi submetida à agitação em vórtex e 0,1 mL de material bacteriano foi espalhado com o auxílio de uma alça de Drigalsky em placa de Petri contendo o meio de cultura Mueller Hinton (Figura 9).

Figura 9 – Representação da reativação de bactérias utilizadas no presente trabalho. A. Linhagens bacterianas preservadas. B. Reativação em caldo Mueller-Hinton em mesa agitadora a 150 rpm a 37°C. C. Isolamento da colônia utilizando 100 microlitros de caldo Mueller Hinton em meio Ágar Mueller Hinton em técnica de esgotamento. D. Crescimento em estufa em 24 horas a 37°C. E. Representação da suspensão microbiana em solução salina a 0,9% F. Padronização das amostras a 0,08 a 0,13 em 625 nm de absorbância. G. Agitação em vórtex para homogenização. H. Espalhamento em placa

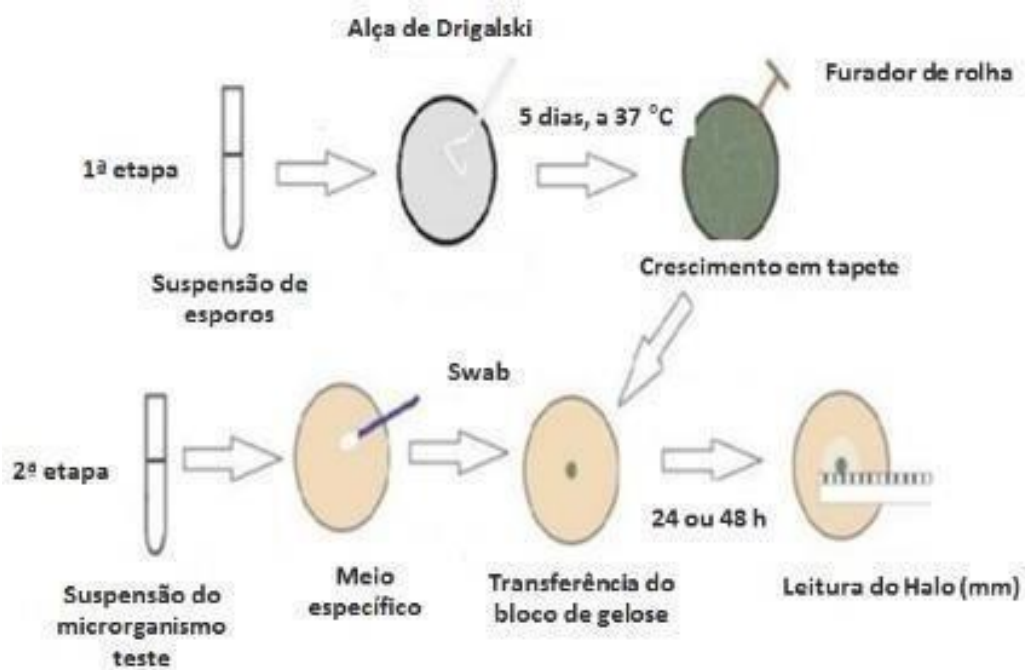


Fonte: A autora (2024).

3.8 TESTE ANTAGÔNICO

Para avaliação da atividade antimicrobiana dos isolados, foi empregado o método de Bloco de Gelose (Ichikawa *et al.*, 1971) (Figura 11). Os fungos filamentosos foram reativados em meio sólido Ágar Sabouraud e foram incubados a 30° C por 5 dias. Verificando o crescimento satisfatório, foram retirados blocos medindo 8 × 8 mm, utilizando perfurador esterilizado. Dois blocos equidistantes contendo o fungo adequado foram inoculados em placas de Petri descartáveis sobre os micro-organismos previamente plaqueados em meios de cultura Ágar Mueller-Hinton. As placas foram incubadas a 37° C por 24 horas e todos foram realizados em triplicata. Após o período de 24 h, os halos de inibição foram medidos com régua e os resultados foram expressos em forma de média aritmética (mm). Considerou-se que houve atividade antimicrobiana quando a zona de inibição foi maior ou igual a 11 mm de diâmetro (Kumar *et al.*, 2014).

Figura 10 – Representação ilustrada do método de bloco de gelose

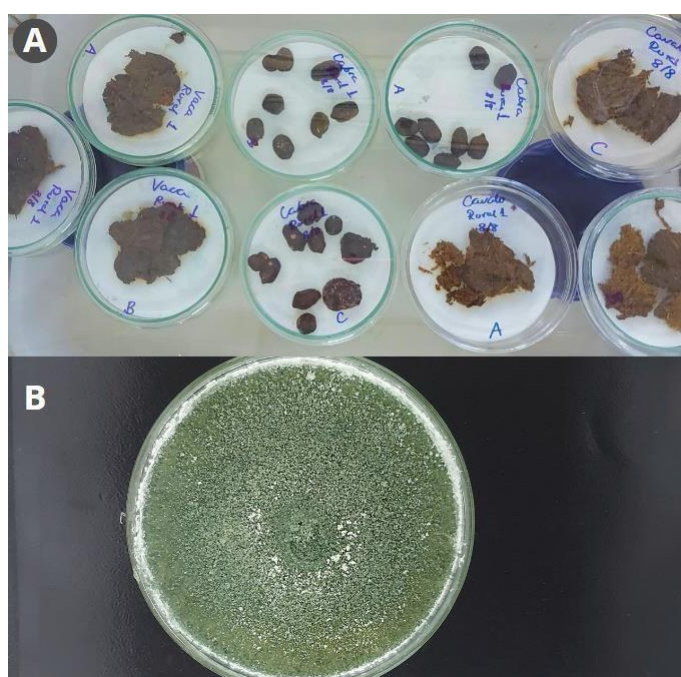


Fonte: Adaptado de Bernardo (2012)

4 RESULTADOS E DISCUSSÕES

As três coletas realizadas resultaram em 27 amostras. As amostras foram isoladas e incubadas com o propósito de obter fungos filamentosos para o processo de purificação e posterior identificação (Figura 11). A identificação dos fungos foi realizada com base em suas macroestruturas a nível de gênero e, para uma identificação mais precisa, foram utilizados parâmetros de biologia molecular para determinar o nível de espécie.

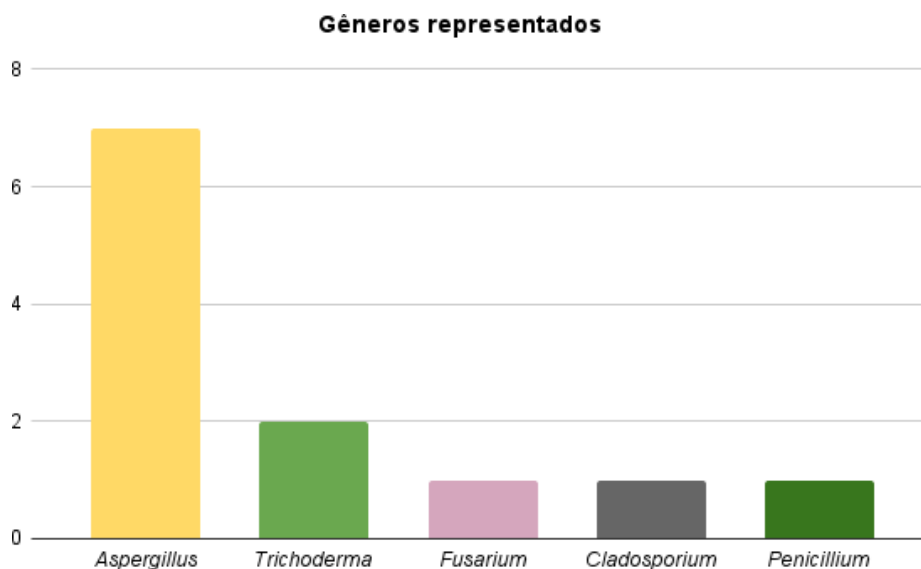
Figura 11 – Incubação e isolamento dos fungos:
A. Incubação dos excrementos em placa de Petri. B. Fungo isolado purificado



Fonte: A autora (2024).

Os fungos filamentosos isolados de excrementos de herbívoros em Recife foram testados contra as bactérias *Acinetobacter baumannii*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Utilizando procedimentos de análise morfológica por técnica de microcultivo e de biologia molecular, concluiu-se que as espécies coprófilas compreendiam a cinco gêneros distintos, sendo o gênero *Aspergillus* o mais bem representado (7), seguido de *Trichoderma* (2), *Fusarium* (1), *Cladosporium* (1) e *Penicillium* (1) (Gráfico 1).

Gráfico 1 – Representação da quantidade de fungos coprófilos filamentosos isolados a nível de gênero



Fonte: A autora (2024).

Após a aplicação de literaturas de chaves de identificação e a utilização de bancos de dados online, como o BLAST e GenBank para análise de biologia molecular, foi possível identificar um total de 12 espécies distribuídas entre 5 gêneros. As espécies identificadas foram as seguintes: *Fusarium verticillioides*, *Penicillium citrinum*, *Cladosporium cladosporioides*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus flavus* e *Aspergillus terreus* (Tabela 4) (Figura 12).

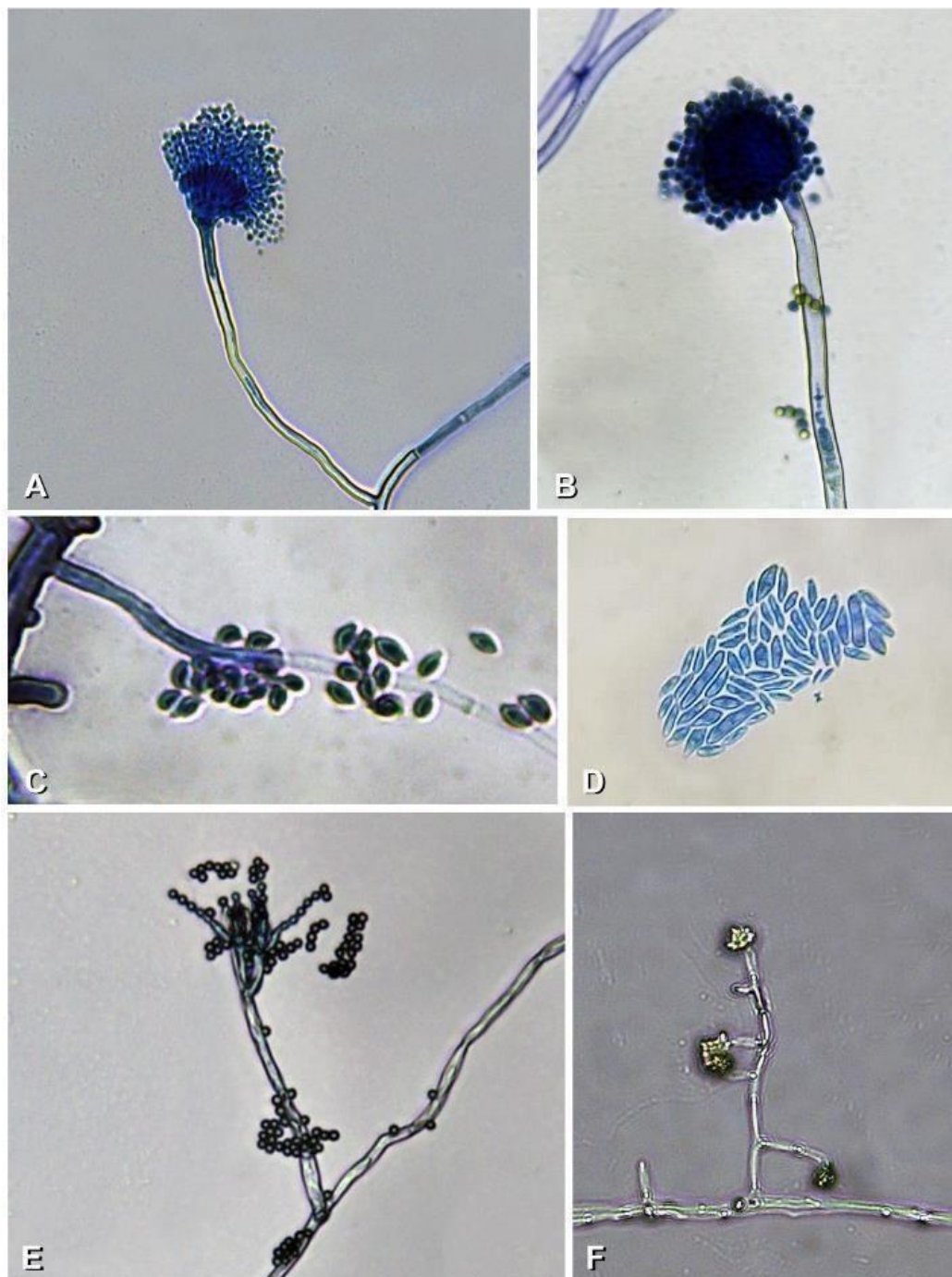
Tabela 4 – Espécies de fungos coprófilos identificadas e suas respectivas quantidades de isolados

Espécie	Quantidade de isolados
<i>Fusarium verticillioides</i>	1
<i>Penicillium citrinum</i>	1
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	1
<i>Trichoderma harzianum</i>	2
<i>Aspergillus flavus</i>	3
<i>Aspergillus terreus</i>	4

Fonte: A autora (2024).

Figura 12 – Microscopia das espécies dos fungos filamentosos corados em Azul d'Amann.

A. *Aspergillus terreus*. B. *Aspergillus flavus*. C. *Cladosporium cladosporioides*. D. *Fusarium verticillioides*.
E. *Penicillium citrinum*. F. *Trichoderma harzianum*



Fonte: A autora (2024).

As espécies foram depositadas na Micoteca URM com os seguintes números de acesso: URM9036 (F1), URM9037 (F2), URM9038 (F3), URM9039 (F4), URM9070 (F5),

URM9071 (F6), URM9040 (F7), URM9072 (F8), URM9041 (F9), URM9073 (F10), URM9042 (F11) e URM9074 (F12) (Tabela 5).

Tabela 5 – Registros dos fungos utilizados na pesquisa depositados na Micoteca URM

Espécie	Código do isolado	Registro concedido pela URM
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	F1	9036
<i>Penicillium citrinum</i>	F2	9037
<i>Trichoderma harzianum</i>	F3	9038
<i>Fusarium verticillioides</i>	F4	9039
<i>Trichoderma harzianum</i>	F5	9070
<i>Aspergillus flavus</i>	F6	9071
<i>Aspergillus flavus</i>	F7	9040
<i>Aspergillus flavus</i>	F8	9072
<i>Aspergillus terreus</i>	F9	9041
<i>Aspergillus terreus</i>	F10	9073
<i>Aspergillus terreus</i>	F11	9042
<i>Aspergillus terreus</i>	F12	9074

Fonte: A autora (2024).

Tabela 6 – Identificação de espécies de fungos coprófilos do Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco

EXCREMENTO	CAVALO/ÉGUA	CABRA/BODE	BOI/VACA
<i>Cladosporium cladosporioides</i> (F1)		+	
<i>Penicillium citrinum</i> (F2)		+	
<i>Trichoderma harzianum</i> (F3)		+	
<i>Fusarium verticillioides</i> (F4)		+	
<i>Trichoderma harzianum</i> (F5)		+	
<i>Aspergillus flavus</i> (F6)	+		
<i>Aspergillus flavus</i> (F7)	+		
<i>Aspergillus flavus</i> (F8)			+
<i>Aspergillus terreus</i> (F9)	+		
<i>Aspergillus terreus</i> (F10)	+		
<i>Aspergillus terreus</i> (F11)	+		
<i>Aspergillus terreus</i> (F12)	+		

Fonte: A autora (2024).

Todas as espécies identificadas, incluindo aquelas com múltiplos isolados da mesma espécie (*Aspergillus terreus*, *Aspergillus flavus* e *Trichoderma harzianum*), foram

testadas contra bactérias de interesse clínico. Espécies como *Aspergillus terreus* e *Aspergillus flavus* já foram encontradas em excrementos de vaca, búfalo, ovelha, camelo e cabra (Jasim *et al.*, 2021; Melo, 2015). *Fusarium verticillioides* foi relatada como espécie dominante em excrementos de cervos na Itália, com uma frequência de 6,27% (Carreta, Piontelli, 1996). A espécie *Trichoderma harzianum* foi encontrada em esterco de vaca, com uma ocorrência de 4,54% (Thilagam *et al.*, 2015). Em Pernambuco, essa espécie também foi identificada em excrementos de cavalo nas cidades de Caruaru, Recife e Serra Talhada, além de excrementos de cabra, com 0,54% de ocorrência no estado (Melo, 2015). A espécie *Penicillium citrinum* foi registrada no estado de Pernambuco em excrementos de vaca (Melo, 2015) e, em outros países, em excrementos de cavalo (Piontelli *et al.*, 1981). *Cladosporium cladosporioides* já foi relatada em esterco de cavalo na cidade do Recife (Melo, 2015), no Chile (Piontelli *et al.*, 1981, e excrementos de elefantes em Botswana (Masunga *et al.*, 2006).

Dos doze isolados fúngicos, apenas espécies de *Aspergillus terreus*, *Trichoderma harzianum*, *Aspergillus flavus* e *Penicillium citrinum* demonstraram resultados promissores contra as bactérias *Staphylococcus aureus* (Gram-positiva) e *Escherichia coli* (Gram-negativa). Estudos prévios já evidenciaram a atividade antimicrobiana de *Aspergillus terreus* contra *S. aureus* (Machado, 2019) e de *Aspergillus flavus* contra *E. coli* (Yadav *et al.*, 2005). Em relação à espécie *Penicillium citrinum*, o trabalho conduzido por Kumari *et al.*, (2021) confirmou a ação antimicrobiana desse fungo isolado de plantas contra *S. aureus*. Além disso, a espécie *Trichoderma harzianum* exibiu halo de inibição para *S. aureus*, conforme relatado por Oliveira em 2019.

Nenhum dos fungos apresentaram halo de inibição contra as bactérias *Acinetobacter baumannii* (Gram-negativa) e *Enterococcus faecalis* (Gram-positiva). A tabela (Tabela 6) apresentada abaixo, contém os resultados obtidos na presente pesquisa. As figuras (Figura 13, 14 e 15) subsequentes à tabela ilustra os halos de inibição observados nos fungos coprófilos que demonstraram atividade antimicrobiana positiva.

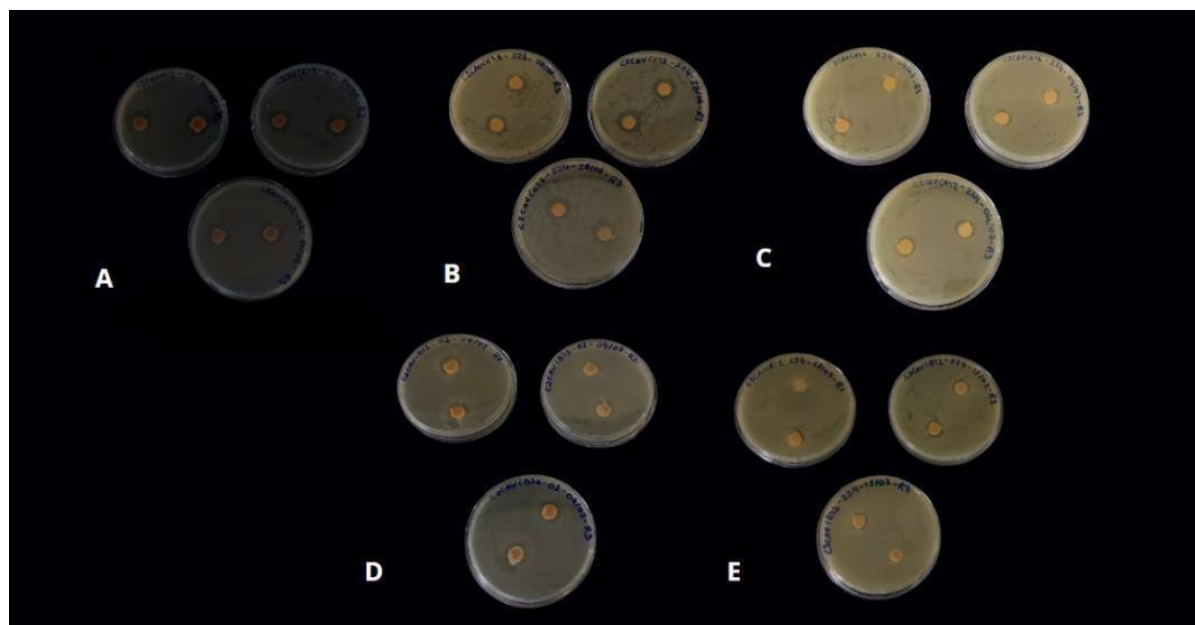
Tabela 7 – Média aritmética dos halos de inibição de fungos filamentosos coprófilos contra bactérias de interesse clínico*

Fungo filamentoso	<i>S. aureus</i> (02- UFPEDA)	<i>A. baumannii</i> (1025b UFPEDA)	<i>E. coli</i> (224 UFPEDA)	<i>E. faecalis</i> (138- UFPEDA)	Desvio padrão
<i>Fusarium verticillioides</i>	-	-	-	-	
<i>Aspergillus terreus</i> 1	19,17mm	-	-	-	± 1,75
<i>Aspergillus terreus</i> 2	-	-	-	-	
<i>Aspergillus flavus</i> 1	-	-	16,33mm	-	± 1,53
<i>Aspergillus flavus</i> 2	-	-	13,16mm	-	± 0,76
<i>Penicillium citrinum</i>	13,5mm	-	-	-	± 0,5
<i>Aspergillus terreus</i> 3	13,33mm	-	-	-	± 0,29
<i>Cladosporium cladosporioides</i>	-	-	-	-	
<i>Aspergillus terreus</i> 4	-	-	-	-	
<i>Trichoderma harzianum</i> 1	15mm	-	-	-	± 1,80
<i>Trichoderma harzianum</i> 2	14,7mm	-	-	-	± 0,58
<i>Aspergillus flavus</i> 3	-		13,7mm	-	± 1,25

Fonte: A autora (2024).

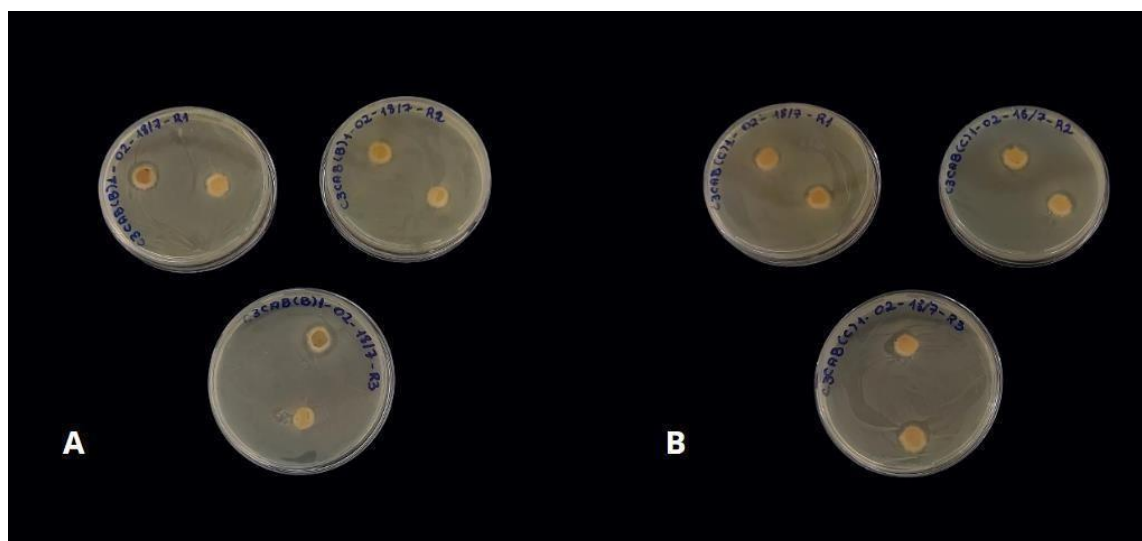
*Os números em milímetros se referem à média aritmética do diâmetro do halo de inibição dos fungos realizados em triplicata que apresentaram atividade antibacteriana após período de 24h. Os traços presentes na tabela, referem-se aos fungos que não apresentaram halo de inibição.

Figura 13 – Resultado do teste antagônico do gênero *Aspergillus* positivo para *Staphylococcus aureus* e *Escherichia coli*. A. Teste antagônico de *Aspergillus terreus* 1 frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 19,17 mm. B. Teste antagônico de *Aspergillus flavus* 1 frente a bactéria *Escherichia coli* com resultado médio de 16,33 mm. C. Teste antagônico de *Aspergillus flavus* 2 frente a bactéria *Escherichia coli* com resultado médio de 13,16 mm. D. Teste antagônico de *Aspergillus terreus* 3 frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 13,3 mm. E. Teste antagônico de *Aspergillus flavus* 3 frente a bactéria *Escherichia coli* com resultado médio de 13,7 mm



Fonte: A autora (2024).

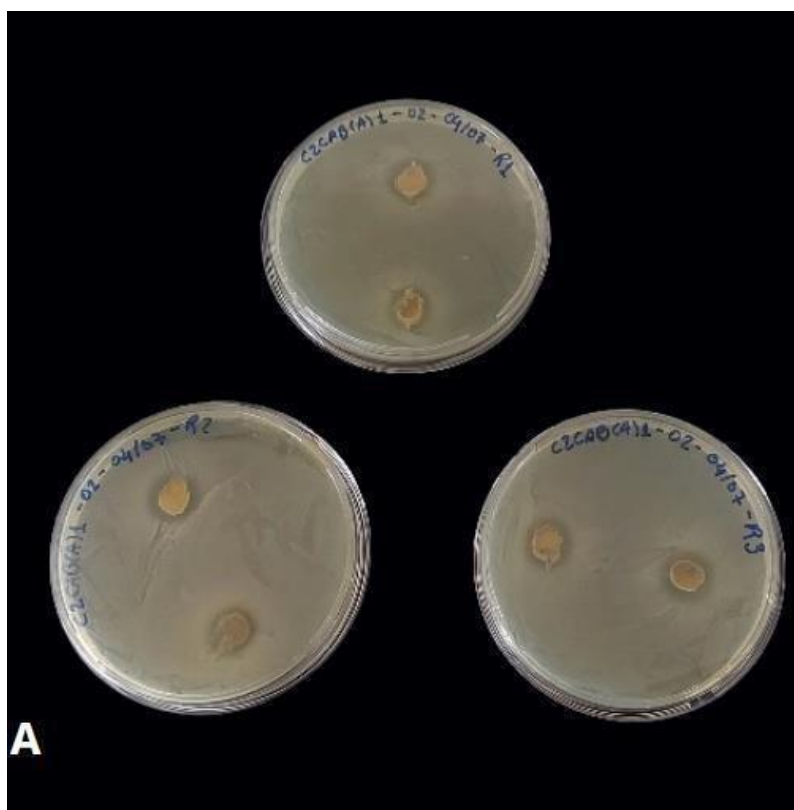
Figura 14 – Resultado do teste antagônico do gênero *Trichoderma* positivo para *Staphylococcus aureus*. A. Teste antagônico de *Trichoderma harzianum* 1 frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 15 mm. B. Teste antagônico de *Trichoderma harzianum* 2 frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 14,7 mm.



Fonte: A autora (2024).

Figura 15 – Resultado do teste antagônico do gênero *Penicillium* positivo para *Staphylococcus aureus*.

A. Teste antagônico de *Penicillium citrinum* frente a bactéria *Staphylococcus aureus* com resultado médio de 13,5 mm.



Fonte: A autora (2024).

As espécies do gênero *Trichoderma* demonstram eficiência contra alguns fungos e bactérias que causam doenças em seres humanos. Essa capacidade é atribuída à grande quantidade de metabólitos secundários produzidos por esses micro-organismos (Reino *et al.*, 2008; Amin *et al.*, 2010; Moreira, 2013). A maioria desses metabólitos exibem propriedades antifúngicas e antibacterianas, podendo ser voláteis ou não. Eles apresentam um amplo espectro de ação antimicrobiana (Paphitou, 2013), tornando-os potenciais agentes para o combate a diversas infecções microbianas em humanos.

Estudos comprovaram cientificamente que espécies do gênero *Trichoderma* apresentam atividade antifúngica contra patógenos causadores de doenças em humanos, incluindo as espécies: *A. fumigatus*, *A. terreus*, *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. tropicalis*, *C. krusei* e *C. shaerospermum* (Tijerino *et al.*, 2011; Moreira, 2013; Sadykova *et al.*, 2015). Garbin (2011) coletou fungos endofíticos e epifíticos da palmeira juçara (*Euterpe edulis* Martius 1824) e testou o potencial antimicrobiano contra os seguintes micro-organismos patogênicos: *E. coli* (ATCC 25922), *S. aureus* (ATCC 25923), *P. aeruginosa* (ATCC 27853), MRSA (*S. aureus* resistente à metilina e aminoglicosídeos) e *C. albicans* (ATCC

10231). O estudo comprovou que quando cultivado em meio BDA, *Trichoderma* sp. inibiu apenas *S. aureus*, apresentando halo de inibição de 8 a 10 mm, já em meio Sabouraud, inibiu tanto *S. aureus* quanto *E.coli*, com zonas de inibição de 6 a 10 mm. Além disso, suprimiu uma cepa de *S. aureus* MRSA em ambas as condições de cultivo, com zonas de inibição de 12 a 16 mm.

O gênero *Aspergillus* é um dos gêneros fúngicos com maior importância econômica em biotecnologia, a variedade de metabólitos produzida por espécies deste gênero pode estar relacionada à sua grande diversidade (Samson *et al.*, 2014; Yang *et al.*, 2016). A maioria dos produtos farmacêuticos derivados de fungos tem sido obtida de fungos ascomicetos, como *Aspergillus* e *Penicillium*, enquanto talvez menos produtos farmacêuticos, principalmente em um contexto industrial, tenham sido derivados de fungos basidiomicetos e outros (Bala *et al.*, 2011). No entanto, mais de 30% dos metabólitos isolados de fungos são provenientes de *Aspergillus* e *Penicillium* (Bérdy, 2005).

Os metabólitos secundários isolados de espécies do gênero *Aspergillus* têm despertado um interesse contínuo entre farmacologistas devido à sua diversidade estrutural e ampla variedade de atividades biológicas (Cai *et al.*, 2011; Wang *et al.*, 2017). Espécies deste gênero têm sido uma fonte prolífica de metabólitos secundários com atividades biológicas interessantes, incluindo atividade antibacteriana (Perrone *et al.*, 2007; Xu *et al.*, 2015). Este fato pode ser comprovado através do experimento de Wilkins e Harris (1942) onde examinou-se 100 espécies de fungos em busca de substâncias bacteriostáticas ou bactericidas contra *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* e cerca de 40% das cepas de *Aspergillus* produziram antibióticos.

Os fungos do gênero *Penicillium* podem ser utilizados como biorremediadores, produtores de biossurfactantes e enzimas extracelulares. Esses fungos são amplamente explorados principalmente devido ao seu potencial para a produção de moléculas com atividade antimicrobiana (Thom, 1906; Nelson, 1970; Khan, *et al.*, 2008). Rancic *et al.*, (2006) relatam que existe um grande número de extratos de fungos e produtos extracelulares com atividade antimicrobiana entre as espécies do gênero *Penicillium* e dentre essas espécies, destaca-se *P. citrinum* com atividade antimicrobiana comprovada contra a bactéria *Staphylococcus aureus* (C da Silva, 2010)

As infecções hospitalares relacionadas à bactéria *Staphylococcus aureus* são comuns, relevantes e preocupantes devido à sua alta frequência, morbidade e mortalidade (Catão, *et al.*, 2012). Esta bactéria desenvolveu diversas estratégias e mecanismos de

virulência para evadir o sistema imunológico humano. Esses mecanismos podem resultar em uma ampla gama de condições, desde simples infecções como espinhas, furúnculos e impetigo, até infecções mais graves, como meningite, pericardite, bacteremia e síndrome do choque tóxico (Santos, 2007). Devido à notável facilidade que a bactéria *Staphylococcus aureus* tem demonstrado para desenvolver resistência a antimicrobianos, é provável que enfrentemos dificuldades em tratamento de infecções estafilocócicas, portanto, espécies do gênero *Aspergillus* e *Trichoderma* podem ser úteis contra esses organismos, uma vez que estes ascomicetos filamentosos são produtores de compostos bioativos (Bérdy, 2005).

Escherichia coli está associada a aproximadamente 50% das infecções hospitalares e 70 a 90% dos casos de infecções do trato urinário (ITU), afetando principalmente indivíduos vulneráveis, como crianças, idosos e gestantes. Essa bactéria é responsável por causar morbidade significativa e gerar altos custos financeiros no tratamento de pacientes e para os sistemas de saúde tanto públicos como privados (Karlowsky e Trends, 2002; Palou *et al.*, 2011).

Algumas cepas de *E.coli* portadoras de genes de virulência, ou até mesmo cepas comensais, podem provocar doenças em hospedeiros imunocomprometidos ou com a microbiota intestinal desequilibrada, resultando em patologias como diarreias inflamatórias e não inflamatórias, síndrome hemolítico-urêmica, infecção urinária, meningite neonatal, pneumonia e, em casos mais graves, septicemia (Nataro; Kaper 1998; Kaper *et al.*, 2004). A ausência de monitoramento ou acompanhamento epidemiológico das resistências de *E. coli* aos antimicrobianos pode ser um dos fatores responsáveis pelo aumento dessas resistências, o que, por consequência, pode dificultar a eficácia da terapia antibiótica empírica (Agra, 2007).

O surgimento de micro-organismos cada vez mais resistentes, principalmente daqueles encontrados na microbiota hospitalar; como é o caso de *S. aureus*, é motivo de preocupação, e ressalta a importância do investimento nas pesquisas tanto sobre a prevalência das infecções nosocomiais por este agente, quanto para a descoberta de novas estratégias terapêuticas e novos antibióticos.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os excrementos coletados no Departamento de Medicina Veterinária da Universidade Federal Rural de Pernambuco, localizado em uma área com trechos de Mata Atlântica em Recife, PE - Brasil, revelaram uma vasta diversidade de fungos coprófilos.

Foram isolados ao total doze fungos coprófilos, distribuídos em cinco gêneros distintos.

O gênero mais abundante foi *Aspergillus*, com 7 táxons identificados dentre as 12 amostras, sendo *Aspergillus terreus* a espécie mais representada.

A bactéria mais sensível foi *Staphylococcus aureus*, que apresentou halo de inibição contra *Aspergillus terreus*, *Penicillium citrinum* e *Trichoderma harzianum*.

Apenas a espécie *Aspergillus flavus* inibiu a bactéria *Escherichia coli*.

Nenhum fungo coprófilo inibiu as bactérias *Enterococcus faecalis* e *Acinetobacter baumannii*.

As espécies *Cladosporium cladosporioides* e *Fusarium verticillioides* não apresentaram halo de inibição no teste antagônico frente a nenhuma das bactérias estudadas.

Apesar das bactérias Gram-negativas possuírem maior resistência natural devido às características de sua parede celular, o teste obteve dois resultados promissores, envolvendo uma bactéria Gram-positiva (*Staphylococcus aureus*) e uma bactéria Gram-negativa (*Escherichia coli*).

Espécies de *Aspergillus terreus* foram importantes na inibição de *S. aureus*, embora algumas cepas de *Aspergillus terreus* não tenham demonstrado atividade variável contra essa bactéria.

Mesmo com a resistência intrínseca geralmente maior das bactérias Gram-negativas, a *E. coli* obteve um resultado promissor em na ação antimicrobiana frente o fungo *A. flavus*.

Ao total, obteve-se 8 resultados positivos em relação aos 12 fungos testados contra as quatro bactérias de interesse clínico.

REFERÊNCIAS

- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Anvisa. **Antibióticos: uso indiscriminado deve ser controlado**. 4 jul. 2022. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2018/antibioticos-uso-indiscriminado-deve-ser-controlado>>. Acesso em: 13 maio 2024.
- AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA (ANVISA). **Módulo 3 Resistência Microbiana - mecanismo e impacto clínico**. Brasília: Ministério da Saúde; 2007.
- AGRA, Homero Neto de Cunha. **Análise do perfil de resistência e genotipagem da escherichia coli na infecção do trato urinário não complicada**. 2007. Disponível em: <http://www.lume.ufrgs.br/handle/10183/8942>. Acesso em 22 de julho de 2023.
- AKOVA, Murat. **Epidemiology of antimicrobial resistance in bloodstream infections**. *Virulence*, v. 7, n. 3, p. 252-266, 2016.
- ALAV, Ilyas; SUTTON, J. Mark; RAHMAN, Khondaker Miraz. Role of bacterial efflux pumps in biofilm formation. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 73, n. 8, p. 2003-2020, 2018.
- ALGAMMAL, Abdelazeem M. *et al.* Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus (MRSA): one health perspective approach to the bacterium epidemiology, virulence factors, antibiotic-resistance, and zoonotic impact. **Infection and drug resistance**, p. 3255-3265, 2020.
- ALMASAUDI, Saad B. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: Epidemiology and resistance features. **Saudi journal of biological sciences**, v. 25, n. 3, p. 586-596, 2018.
- ALÓS, Juan-Ignacio. Resistencia bacteriana a los antibióticos: una crisis global. **Enfermedades infecciosas y microbiología clínica**, v. 33, n. 10, p. 692-699, 2015.
- ALTAYYAR IA, ISMAIL AS, ABDULLAH SK. Um estudo preliminar de fungos coprófilos no norte da Jordânia. **Desenvolvimento**. 2017; 4:6.
- ÁLVAREZ CASTELLÓ, Mirta *et al.* Infecciones respiratorias altas recurrentes: Algunas consideraciones. **Revista Cubana de Medicina General Integral**, v. 24, n. 1, p. 0-0, 2008.
- ALVES, D. M., Edelweiss, M. K., & Botelho, L. J. (2016). Infecções comunitárias do trato urinário: prevalência e susceptibilidade aos antimicrobianos na cidade de Florianópolis. **Revista Brasileira de Medicina de Família e Comunidade**, 11(38), 1-12.

AMARAL, Luiz Augusto do *et al.* Água de consumo humano como fator de risco à saúde em propriedades rurais. **Revista de Saúde Pública**, v. 37, p. 510-514, 2003.

AMIN, Faheem *et al.* Effect of volatile metabolites of *Trichoderma* species against seven fungal plant pathogens in-vitro. **Journal of Phytology**, v. 2, n. 10, 2010.

ANGEL K, Wicklow DT. 1974, Decomposition of rabbit feces: an indication of the significance of the coprophilous microflora in energy flow schemes. **Journal of Ecology** 2: 459-467.

ANTONELLI, Alexandre *et al.* **State of the World's Plants and Fungi**. 2020. Tese de Doutorado. Royal Botanic Gardens (Kew); Sfumato Foundation.

ANTONIO NS, Oliveira AC, Canesini R, Rocha JR. Mecanismo de resistência bacteriana. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária** 2009; ISSN: 1679- 7353.

ARAUJO, K. L.; QUEIROZ, A. C., Análise do perfil dos agentes causadores de infecção do trato urinário e dos pacientes portadores, atendidos no hospital e maternidade metropolitano-SP. **Rev. Do Instituto de Ciências da Saúde.**, v.1, n.30, p.7-12,2012

ARGUDÍN, María Ángeles; MENDOZA, María Carmen; RODICIO, María Rosario. Food poisoning and *Staphylococcus aureus* enterotoxins. **Toxins**, v. 2, n. 7, p. 1751-1773, 2010.

ARIAS, Cesar A.; MURRAY, Barbara E. The rise of the *Enterococcus*: beyond vancomycin resistance. **Nature Reviews Microbiology**, v. 10, n. 4, p. 266-278, 2012.

AUREA. Como os Antimicrobianos são Classificados Medicamentos –. **Farmacêutico Digital**, 19 jun. 2018. Disponível em: <<https://farmaceuticodigital.com/2018/06/como-os-antimicrobianos-sao-classificados.html>>. Acesso em: 3 mar. 2024.

AZEVEDO, João Lúcio. Fungos: genética e melhoramento de fungos na biotecnologia. **Biotecnologia, Ciência, Desenvolvimento**, v. 1, p. 12-15, 1997.

BALA, Neeraj *et al.* Evaluation of antibacterial activity of Australian basidiomycetous macrofungi using a high-throughput 96-well plate assay. **Pharmaceutical biology**, v. 49, n. 5, p. 492-500, 2011.

BAX, R.; MULLAN; N.; VERHOEF, J. The Millenium Bugs – the Need for and Development of New Antibacterials. **Int J Antimicrob Agents**, v. 16, n.1, p. 51-59, 2000.

BELL A. (1983) **Dung Fungi: an illustrated guide to coprophilous fungi in New**

Zealand. New Zealand: Victoria University Press. 88 p.

BELL, A. 2005. An illustrated guide to the coprophilous Ascomycetes of Australia. Utrecht, **CBS Biodiversity Series**, Centraalbureau voor Schimmelcultures.

BENEDETTE, M. F., Silva, D., Rocha, F. P. C., Santos, D. A. N., Costa, E. A. D'A & Avanza, M. F. B. (2008). Mastite bovina. **Revista Científica Eletrônica de Medicina Veterinária**, 11.

BERDY, Janos. Bioactive microbial metabolites. **The Journal of antibiotics**, v. 58, n. 1, p. 1-26, 2005.

BERGER-BÄCHI, Brigitte; MCCALLUM, Nadine. State of the knowledge of bacterial resistance. **Injury**, v. 37, n. 2, p. S20-S25, 2006.

BERGOGNE-BEREZIN, E.; TOWNER, K. J. Acinetobacter spp. as nosocomial pathogens: microbiological, clinical, and epidemiological features. **Clinical microbiology reviews**, v. 9, n. 2, p. 148-165, 1996.

BERNARDO, G. R. B. **Atividade antifúngica de actinobactérias da rizosfera de Terminalia fagifolia (Bioma Caatinga) ativas contra Candida spp.** Recife: Universidade Federal de Pernambuco, 2012. (Trabalho de Conclusão de Curso).

BERTONCHELI, Claudia de Mello; HORNER, Rosmari. A review on metallo-beta-lactamases. **Revista Brasileira De Ciencias Farmaceuticas**, v. 44, n. 4, p. 577–599, 2008.

BILLS, Gerald F.; GLOER, James B.; AN, Zhiqiang. **Coprophilous fungi: antibiotic discovery and functions in an underexplored arena of microbial defensive mutualism.** Current Opinion in Microbiology, v. 16, n. 5, p. 549-565, 2013.

BLANCO, J.E., BLANCO, M., MORA, A. *et al.* Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian Escherichia coli strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. **Journal of Clinical Microbiology**, v.35, n.8, p.2184-2185, 1997

BONOMO, Robert A.; SZABO, Dora. Mechanisms of multidrug resistance in Acinetobacter species and Pseudomonas aeruginosa. **Clinical infectious diseases**, v. 43, n. Supplement_2, p. S49-S56, 2006.

BRASIL, 2021. **Confirma dados mundiais sobre resistência microbiana.** Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa, 23 nov. 2021. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/noticias-anvisa/2021/confirma-dados-mundiais-sobre-resistencia-microbiana>>. Acesso em: 3 mar. 2024.

BRASIL. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução de Diretoria Colegiada – RDC nº 20, de 05 de maio de 2011. Dispõe sobre o controle de medicamentos à base de substâncias classificadas como antimicrobianos, de uso sob prescrição,

isoladas ou em associação. **Diário Oficial da União**. 09 de maio de 2011, (seção 1): 39-40

BRUCKNER, H., REINECKE, C. (1989). Chromatographic detection of bioactive Aib-peptides in molds of the genus *Stilbella*. **Fresenius' Zeitschrift für analytische Chemie** 333 (7) : 777–778.

BUKOWSKI, Michal; WLADYKA, Benedykt; DUBIN, Grzegorz. Exfoliative toxins of *Staphylococcus aureus*. **Toxins**, v. 2, n. 5, p. 1148-1165, 2010.

C DA SILVA, Josy *et al.* Atividade antimicrobiana de espécies de *Penicillium* mantidas sob duas condições de preservação. **Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología**, v. 30, n. 1, p. 48-54, 2010.

CABRAL, Adriane Borges. **Caracterização genética de isolados clínicos de *Klebsiella pneumoniae* resistentes a antibióticos β -lactâmicos de última geração provenientes de Recife-PE**. 2011. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal de Pernambuco.

CAI, Shengxin *et al.* Prenylated polyhydroxy-p-terphenyls from *Aspergillus taichungensis* ZHN-7-07. **Journal of natural products**, v. 74, n. 5, p. 1106-1110, 2011.

CANTON, R.; RUIZ-GARBAJOSA, P. Infections caused by multi-resistant grampositive bacteria (*Staphylococcus aureus* and *Enterococcus* spp. **Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica**, [s.l.], v. 31, n.8, p. 543-551, 2013.

CARCUTE, Daniele. **Os perigos do uso inadequado de medicamentos**. ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária, Brasília, 2007.

CARDOSO, A. L. S. P. *et al.* Avaliação da susceptibilidade a antimicrobianos de cepas de *Escherichia coli* de origem aviária. **Arquivos do Instituto Biológico**, v. 69, n. 2, p. 1-5, 2002.

CARETTA, Giuseppe; PIONTELLI, Edoardo. Coprophilous fungi from confined deers in Pavia (Lombardia, Italy). **Boletín Micológico**, v. 11, p. 41-50, 1996.

CASSAT, James E.; THOMSEN, Isaac. *Staphylococcus aureus* infections in children. **Current opinion in infectious diseases**, v. 34, n. 5, p. 510-518, 2021.

CATÃO, Raissa Mayer Ramalho *et al.* Avaliação da colonização nasal por *Staphylococcus aureus* em funcionários de um serviço de saúde em Campina Grande-PB. **Rev Biol Farm**, v. 7, n. 1, p. 1983-4209, 2012.

CHE, Yongsheng *et al.* Communiols A–D: new mono-and bis-tetrahydrofuran derivatives from the coprophilous fungus *Podospora communis*. **Tetrahedron letters**, v. 45, n. 37, p. 6891-6894, 2004.

CHE, Yongsheng *et al.* Decipinin a and decipienolides a and B: new bioactive metabolites from the coprophilous fungus *podospora decipiens*. **Journal of natural products**, v. 65, n. 6, p. 916-919, 2002.

CHUANG, Y.-Y. *et al.* Epidemiological investigation after hospitalising a case with pandrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infection. **Journal of Hospital Infection**, v. 72, n. 1, p. 30-35, 2009.

COHEN, Felissa L.; TARTASKY, Donna. Microbial resistance to drug therapy: a review. **American journal of infection control**, v. 25, n. 1, p. 51-64, 1997.

COHEN, Mitchell L. Changing patterns of infectious disease. *Nature*, v. 406, n. 6797, p. 762-767, 2000.

CRAFT, Kelly M. *et al.* Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA): antibiotic-resistance and the biofilm phenotype. *MedChemComm*, v. 10, n. 8, p. 1231-1241, 2019.

CUNHA, M.A. Métodos de detecção de micro-organismos indicadores. **Saúde & Ambiente em Revista Duque de Caxias**, v.1, n.1, p.09-13, 2006.

D'ANDREA, Marco Maria *et al.* The lytic bacteriophage vB_EfaH_EF1TV, a new member of the Herelleviridae family, disrupts biofilm produced by *Enterococcus faecalis* clinical strains. **Journal of global antimicrobial resistance**, v. 21, p. 68-75, 2020.

DA COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA JUNIOR, Antonio Carlos Souza. Resistência bacteriana aos antibióticos e Saúde Pública: uma breve revisão de literatura. **Estação Científica (UNIFAP)**, v. 7, n. 2, p. 45, 2017.

DA SILVA DUARTE, Suzane Meriely *et al.* Revisão Sistemática da Resistência e Farmacodinâmica de Antibióticos. **Brazilian Journal of Development**, v. 5, n. 10, p. 21476-21489, 2019.

DA SILVA OLIVEIRA, Nayara *et al.* **Revista Científica Eletrônica De Medicina Veterinária**-Issn: 1679-7353 Mecanismos De Resistência Bacteriana. p. 12–15, 2009.

DA SILVA, Ana Luísa Cota Mateiro. **A Contribuição de Bombas de Efluxo para a Resistência em *Arcobacter butzleri***. 2017. Tese de Doutorado. Universidade da Beira Interior (Portugal).

DANDOLINI, BW., BATISTA, L., SOUZA, LHF., GALATO, D., & PIOVEZAN, AP. Uso Racional de Antibióticos: uma experiência para educação em saúde com escolares. **Ciência & Saúde Coletiva**. v.17, n. 5, p. 1323 - 1331, 2012

DANIELA. Secretaria da Saúde conscientiza a população sobre o uso racional de medicamentos - Saúde. **Saúde**, 3 maio. 2024. Disponível em: <<https://saude.se.gov.br/secretaria-da-saude-conscientiza-a-populacao-sobre-o-uso-racional-de-medicamentos/>>. Acesso em: 13 maio 2024

DAZA-PEREZ RM. Resistencia bacteriana a antimicrobianos: su importancia en la toma de decisiones en la práctica diaria. **Inform Terap Sis Nac Salud**. 1998;22(3):57-67

DE ABREU, JÉSSICA ALINE SOARES; ROVIDA, AMANDA FLÁVIA DA SILVA; PAMPHILE, JOÃO ALENCAR. Fungos de interesse: aplicações biotecnológicas. **Uningá Review**, v. 21, n. 1, 2015.

DE OLIVEIRA, Adriana Cristina. Infecções hospitalares: repensando a importância da higienização das mãos no contexto da multirresistência. **REME-Revista Mineira de Enfermagem**, v. 7, n. 2, 2003.

DICUONZO, Giordano *et al.* Antibiotic resistance and genotypic characterization by PFGE of clinical and environmental isolates of enterococci. **FEMS microbiology letters**, v. 201, n. 2, p. 205-211, 2001.

DIENSTMANN, R., Avaliação fenotípica da enzima *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC) em *Enterobacteriaceae* de ambiente hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**. v. 46, n. 1, p. 23-27, 2010.

DIJKSHOORN, L.; NEMEC, A.; SEIFERT, H. An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Nature Reviews Microbiology**, v. 5, n.12, p. 939–951, 2007.

DIX, N.J.,WEBSTER, J. 1995. **Fungal ecology**. London, Chapman & Hall.

DOVERI F: Fungi Fimicoli Italici. Trento, Italy: **Associazione Micologica Bresadola**; 2004

DREYFUSS, M. M.; CHAPELA, Ignacio H. Potential of fungi in the discovery of novel, low-molecular weight pharmaceuticals. **Discovery of novel natural products with therapeutic potential**, p. 49-80, 1994.

EDWARDS, Andrew M. *et al.* **Staphylococcus aureus extracellular adherence protein triggers TNF α release, promoting attachment to endothelial cells via protein A**. 2012.

ELLIS, Martin Beazor *et al.* **Microfungi on miscellaneous substrates: an identification handbook**. Croom Helm, 1988.

ESPOSITO, Elisa; AZEVEDO, João Lúcio de. Fungos: uma introdução à biologia, bioquímica e biotecnologia. 2004.

ESTRELA, T. S. (2018). Resistência antimicrobiana: enfoque multilateral e resposta brasileira. **Assessoria de Assuntos Internacionais de Saúde**, 20, 1998–2018

EUZÉBY, J. P. **List of Prokaryotic Names with Standing in Nomenclature: Genus Enterococcus**. 2015. Disponível em: <http://www.bacterio.net/enterococcus.html>. Acesso em: 15 out. 2023.

FACKLAM, Richard R.; CARVALHO, Maria da Gloria S.; TEIXEIRA, Lucia M. History,

taxonomy, biochemical characteristics, and antibiotic susceptibility testing of enterococci. **The enterococci: pathogenesis, molecular biology, and antibiotic resistance**, p. 1-54, 2002.

FARON, Matthew L.; LEDEBOER, Nathan A.; BUCHAN, Blake W. Resistance mechanisms, epidemiology, and approaches to screening for vancomycin-resistant *Enterococcus* in the health care setting. **Journal of clinical microbiology**, v. 54, n. 10, p. 2436-2447, 2016.

FERNANDES, Luana Leal; GOIS, Rosineide Vieira. Avaliação das principais metodologias aplicadas às análises microbiológicas de água para consumo humano voltadas para a detecção de coliformes totais e termotolerantes. **Revista Científica da Faculdade de Educação e Meio Ambiente**, v. 6, n. 2, p. 49-64, 2015.

FERRACINI, F.T.; FILHO, W.M.B.; ALMEIDA, S.M. **Atenção à Prescrição Médica**, 1.ed. São Paulo, Atheneu, 2014.

FERREIRA, A.J.P. & KNÖBL, T. Colibacilose Aviária. In: BERCHIERI JÚNIOR, A. & MACARI, M. **Doenças das Aves**. Campinas: FACTA, 2000. p.197-205

FIOCRUZ, 2002. **Uso racional de medicamentos: pesquisadores alertam para resistência microbiana**. Disponível em: <<https://portal.fiocruz.br/noticia/dia-nacional-do-uso-racional-de-medicamentos-pesquisadores-alertam-para-resistencia#:~:text=Al%C3%A9m%20disso%2C%20o%20Brasil%20ocupa,las%20apenas%20com%20orienta%C3%A7%C3%A3o%20m%C3%A9dica.>>. Acesso em: 13 maio 2024.

FISHER, Katie; PHILLIPS, Carol. The ecology, epidemiology and virulence of *Enterococcus*. **Microbiology**, v. 155, n. 6, p. 1749-1757, 2009.

FOOS, K. MICHAEL; ROYER, JUDITH A.; RUCH, DONALD G. Simple methods for collecting coprophilous fungi. **Micologia aplicada internacional**, v. 13, n. 1, p. 51-54, 2001.

GAO, Qiang *et al.* Genome sequencing and comparative transcriptomics of the model entomopathogenic fungi *Metarhizium anisopliae* and *M. acridum*. **PLoS genetics**, v. 7, n. 1, p. e1001264, 2011.

GARBIN, V. P. **Análise da atividade antimicrobiana dos extratos dos frutos, óleos das sementes e fungos isolados da palmeira juçara (*Euterpe edulis* Martius 1824)**. 2011. 87f. Dissertação (Mestrado em Microbiologia) -Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 2011.

GENESTIER, Anne-Laure *et al.* *Staphylococcus aureus* Panton-Valentine leukocidin directly targets mitochondria and induces Bax-independent apoptosis of human neutrophils. **The Journal of clinical investigation**, v. 115, n. 11, p. 3117-3127, 2005.

GOODMAN, Louis Sanford *et al.* **Manual of Pharmacology and therapeutics**. McGraw-

Hill Medical, 2008.

GOTKOWSKA-PŁACHTA, Anna. The prevalence of virulent and multidrug-resistant enterococci in river water and in treated and untreated municipal and hospital wastewater. **International journal of environmental research and public health**, v. 18, n. 2, p. 563, 2021.

GROSS WG. 1994. Diseases due to *Escherichia coli* in poultry, p 237–259 In Gyles CL, *Escherichia coli* in domestic animals and humans. **CAB International**, Wallingford, United Kingdom

GRUMBT, Maria; MONOD, Michel; STAIB, Peter. Genetic advances in dermatophytes. **FEMS microbiology letters**, v. 320, n. 2, p. 79-86, 2011.

GUARDABASSI, L., & PRESCOTT, J. F. (2015). Antimicrobial stewardship in small animal veterinary practice: from theory to practice. **Veterinary Clinics: Small Animal Practice**, 45(2), 361–376. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cvsm.2014.11.005>

GUERRERO-RAMOS, Emilia *et al.* Antimicrobial resistance and virulence genes in enterococci from wild game meat in Spain. **Food microbiology**, v. 53, p. 156-164, 2016.

GUPTA, M.; KULKARNI, P.; GANGULI, B.N. Antifungal Antibiotics. **Appl Microbiol Biotechnol.**, v. 58, p. 46-57, 2002.

GURGEL, T. C.; CARVALHO, W. S. A Assistência Farmacêutica e o Aumento da Resistência Bacteriana aos Antibióticos. **Latin American Journal of Pharmacy**, n. 27, v. 1, p. 118-123, 2008.

HALFFIER G, MATTHEWS EG. 1971. The Natural History of Dung Beetles. A Supplement on associated biota. **Revista Latinoamericana de Microbiología** 13: 147-164.

HARROWER, K. M.; NAGY, L. A. Effects of nutrients and water stress on growth and sporulation of coprophilous fungi. **Transactions of the British Mycological Society**, v. 72, n. 3, p. 459-462, 1979.

HAUSER, D.; SIGG, H. P. Isolierung und Abbau von Sordarin. 1. Mitteilung über Sordarin. **Helvetica chimica acta**, 20 abr. 1971. v. 54, n. 4, p. 1178–1190. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/hlca.19710540427>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

HAUTBERGUE, Thaïs *et al.* From genomics to metabolomics, moving toward an integrated strategy for the discovery of fungal secondary metabolites. **Natural product reports**, v. 35, n. 2, p. 147-173, 2018.

HAYHOE, Elisa. **Coprophilous Fungi from Koala Faeces: A Novel Source of Antimicrobial Compounds**. Tese de Doutorado. Swinburne University of Technology

Melbourne, Australia 2016.

HELANDER, Ilkka M. *et al.* Characterization of the action of selected essential oil components on Gram-negative bacteria. **Journal of agricultural and food chemistry**, v. 46, n. 9, p. 3590-3595, 1998.

HENSENS, Otto D. *et al.* Structure elucidation of australifungin, a potent inhibitor of sphinganine N-acyltransferase in sphingolipid biosynthesis from *Sporormiella australis*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 6, p. 1772-1776, 1995.

HERRERA, I.; F.J. TOLEDO MARANTE; R. MIOSO. Enzymes and bioproducts produced by the ascomycete fungus *Paecilomyces variotii*. **Journal of applied microbiology**, 22 set. 2015. v. 119, n. 6, p. 1455–1466. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26274842/>>. Acesso em: 22 maio 2024.

HICPAC - HEALTHCARE INFECTION CONTROL PRACTICES ADVISORY COMMITTEE. **Guideline for disinfection and sterilization in healthcare facilities**, 2008. Disponível em: Acesso em: 02 ago. 2013.

HOLTER, P. 1979. Effect of dung-beetles (*Aphodius* spp.) and earthworms on the disappearance of cattle dung. **Oikos**, 32: 393-402.

HURDLE, Julian G. *et al.* Targeting bacterial membrane function: an underexploited mechanism for treating persistent infections. **Nature Reviews Microbiology**, v. 9, n. 1, p. 62-75, 2011.

ICHIKAWA, T; Ishikura, T; Ozaki, A. **A improvement of kasugamycin: producing strain by the agar piece method and prototroph method**. *Folia Microbiol.*, v. 16, n. 3, p. 218-224, 1971.

IDREES, Muhammad *et al.* *Staphylococcus aureus* biofilm: Morphology, genetics, pathogenesis and treatment strategies. **International Journal of Environmental Research and Public Health**, v. 18, n. 14, p. 7602, 2021.

IKEDIUGWU, F. E. O. & Webster, J. (1970) Antagonism between *Coprinus heptemerus* and other coprophilous fungi. **Transactions of the British Mycological Society** 54: 181–204.

INGOLD, C. T. & ZOBBERI, M. H. (1963). The asexual apparatus of *Mucorales* in relation to spore liberation. **Transactions of the British Mycological Society**, 46, 115-134.

INGOLD, C.T., 1971. Fungal Spores. Their Liberation and Dispersal. **Clarendon Press**, Oxford.

ISHII, Satoshi; SADOWSKY, Michael J. *Escherichia coli* in the environment: implications for water quality and human health. **Microbes and environments**, v. 23, n. 2, p. 101-108, 2008.

ISLAM, Md Shahidul *et al.* Tools to kill: genome of one of the most destructive plant pathogenic fungi *Macrophomina phaseolina*. **BMC genomics**, v. 13, p. 1-16, 2012.

JANSSEN, A. M.; SCHEFFER, J. J. C.; SVENDSEN, A. Baerheim. Antimicrobial activities of essential oils: A 1976–1986 literature review on possible applications. **Pharmaceutisch Weekblad**, v. 9, p. 193-197, 1987.

JARVIS, William R. Controlling healthcare-associated infections: the role of infection control and antimicrobial use practices. **Seminars in pediatric infectious diseases**. WB Saunders, 2004. p. 30-40.

JASIM, A. S.; ABASS, B. A.; AL-RUBAYAE, I. M. Effect of the Crude Extract of Coprophilous Fungi on Some Bacterial Species Isolated from Cases of Mastitis. **DOAJ (DOAJ: Directory of Open Access Journals)**, 1 nov. 2021. v. 76, n. 5, p. 1333–1341. Disponível em: <https://archrazi.areeo.ac.ir/article_125179.html#ref20>. Acesso em: 14 jun. 2024.

JAWAD, A. *et al.* Survival of *Acinetobacter baumannii* on dry surfaces: comparison of outbreak and sporadic isolates. **Journal of clinical microbiology**, v. 36, n. 7, p. 1938-1941, 1998.

JEAMJITT, Onuma *et al.* **Coprophilous ascomycetes in Thailand**. 2007.

JUNI, Elliot. Genetics and physiology of *Acinetobacter*. **Annual Reviews in Microbiology**, v. 32, n. 1, p. 349-371, 1978.

KARLOWSKY, James A. *et al.* Trends in antimicrobial resistance among urinary tract infection isolates of *Escherichia coli* from female outpatients in the United States. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 46, n. 8, p. 2540-2545, 2002.

KATZUNG, B. (2007). **Farmacologia Básica e Clínica** (10ª ed.). Brasil: McGraw Hill.

KENDRICK, . (1992) **The Fifth Kingdom**. 2nd edn, Focus Texts, Focus Information Group.

KHALIFA, Sara M. *et al.* β -lactam resistance associated with β -lactamase production and porin alteration in clinical isolates of *E. coli* and *K. pneumoniae*. **PLoS One**, v. 16, n. 5, p. e0251594, 2021.

KHAN, Abid Ali *et al.* Fungi as chemical industries and genetic engineering for the production of biologically active secondary metabolites. **Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine**, v. 4, n. 11, p. 859-870, 2014.

KHAN, Sumera Afzal *et al.* Plant growth promotion and *Penicillium citrinum*. **BMC microbiology**, v. 8, p. 1-10, 2008.

KRISHNAMOORTHY, G., WOLLOSCHECK, D., WEEKS, J., CROFT, C., RYBENKOV, V., & ZGURSKAYA, H. (2016). Breaking the permeability barrier of *Escherichia coli* by controlled hyperporination of the outer membrane. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, 60(12), 7372. Disponível em <https://doi.org/10.1128/AAC.01882-16>. Acesso em 01 mai de 2022

KRUG JC, BENNY GL, KELLER HW: Coprophilous fungi. In Biodiversity of Fungi, Inventory and Monitoring Methods. Edited by Mueller G, Bills GF, Foster MS. **Elsevier Academic Press**; 2004: 467-499.

KRUG, JOHN C. *et al.* Coprophilous fungi. **Biodiversity of fungi: inventory and monitoring methods**, p. 467-499, 2004.

KRUYS, Åsa; ERICSON, Lars. Species richness of coprophilous ascomycetes in relation to variable food intake by herbivores. **Fungal Diversity**, v. 30, p. 73-81, 2008.

KUMAR, C. Ganesh *et al.* Antimicrobial activity from the extracts of fungal isolates of soil and dung samples from Kaziranga National Park, Assam, India. **Journal de Mycologie Médicale**, v. 20, n. 4, p. 283-289, 2010..

KUMAR, Sudhir; STECHER, Glen; TAMURA, Koichiro. MEGA7: molecular evolutionary genetics analysis version 7.0 for bigger datasets. **Molecular biology and evolution**, v. 33, n. 7, p. 1870-1874, 2016.

KUMARI, Puja *et al.* Isolation and purification of bioactive metabolites from an endophytic fungus *Penicillium citrinum* of *Azadirachta indica*. **South African Journal of Botany**, v. 139, p. 449-457, 2021.

KURIYAN, John; O'DONNELL, Mike. Sliding clamps of DNA polymerases. **Journal of molecular biology**, v. 234, n. 4, p. 915-925, 1993.

LAGO, J. (2011). Mecanismos de Resistência e Selecção de Antibióticos. **Lisboa: Jornadas bioMérieux**.

LEE, Chang-Ro *et al.* Biology of *Acinetobacter baumannii*: pathogenesis, antibiotic resistance mechanisms, and prospective treatment options. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 7, p. 55, 2017. doi: 10.3389/fcimb.2017.00055

LEE, Kit K. *et al.* Petriellin A: A novel antifungal depsipeptide from the coprophilous fungus *Petriella sordida*. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 60, n. 17, p. 5384-5385,

1995.

LEHR, Nina-A. *et al.* Antiamoebins myrocin B and the basis of antifungal antibiosis in the coprophilous fungus *Stilbella erythrocephala* (syn. *S. fimetaria*). **FEMS microbiology ecology**, v. 55, n. 1, p. 105-112, 2006.

LEVY, S. B.; **Clin. Infect. Dis.** V. 33, S124, 2001; DEMAİN, A. L.; **Nat. Biotechnol.** V.20, 331, 2002; WOODFORD, N.; **Clin. Microbiol. Infec.** V. 11, 2,2005

LIMA DSM. Resistência bacteriana em ambiente hospitalar: O uso indiscriminado de antibióticos como fator de indução. **[Monografia] Rondônia: Faculdade de educação e meio ambiente.** 2011

LIMA, Cristiane UJO; GRIS, Eliana F.; KARNIKOWSKI, Margô GO. Antimicrobial properties of the mushroom *Agaricus blazei*—integrative review. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 26, p. 780-786, 2016.

LIMA, IO, Oliveira RAG, Lima EO, Farias NMP, Souza EL 2006a. Atividade antifúngica de óleos essenciais sobre espécies de *Candida*. **Rev Bras Farmacogn** 16: 197-201.

LIMA, J. S. *et al.* Genetic diversity of *Colletotrichum* spp. an endophytic fungi in a medicinal plant, Brazilian pepper tree. **International Scholarly Research Notices**, v. 2012, 2012.

LINARES-RODRÍGUEZ, Juan Francisco; MARTÍNEZ-MENÉNDEZ, José Luis. Resistencia a los antimicrobianos y virulencia bacteriana. *Enfermedades infecciosas y microbiología clinica*, v. 23, n. 2, p. 86-93, 2005. Disponível em: <<https://0-dialnet.unirioja.es/diana.uca.es/servlet/articulo?codigo=3078215&info=resumen&idioma=SPA>>. Acesso em 04 mai. 2024.

LIVERMORE, David M. Of *Pseudomonas*, porins, pumps and carbapenems. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 47, n. 3, p. 247-250, 2001.

LIVERMORE, David M.; BROWN, Derek FJ. Detection of β -lactamase-mediated resistance. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 48, n. suppl_1, p. 59-64, 2001.

LOMAZZI, Marta *et al.* Antimicrobial resistance—moving forward?. **BMC public health**, v. 19, p. 1-6, 2019.

LOWY, Franklin D. *Staphylococcus aureus* infections. **New England journal of medicine**, v. 339, n. 8, p. 520-532, 1998

LUZHETSKYY, Andriy; PELZER, Stefan; BECHTHOLD, Andreas. The future of natural products as a source of new antibiotics. **Current opinion in investigational drugs (London, England: 2000)**, v. 8, n. 8, p. 608-613, 2007.

MACHADO, Olga V. Oliveira *et al.* Antimicrobianos: revisão geral para graduandos e generalistas. **Fortaleza: EdUnichristus**, 2019.

MACHADO, Suellen Emilliany Feitosa. **Bioprospecção de substâncias com potencial antimicrobiano produzidas por fungos filamentosos isolados do solo**. 2019.

MALLOCH, D. 1981. **Moulds, Their Isolation, Cultivation, and Identification**. Toronto, University of Toronto Press.

MANDALA, Suzanne M. *et al.* The discovery of australifungin, a novel inhibitor of sphinganine N-acyltransferase from *Sporormiella australis* producing organism, fermentation, isolation, and biological activity. **The Journal of antibiotics**, v. 48, n. 5, p. 349-356, 1995.

MAROTHI, Y. Agnihotri; AGNIHOTRI, H.; DUBEY, D. Enterococcal resistance—an overview. **Indian journal of medical microbiology**, v. 23, n. 4, p. 214-219, 2005.

MARTÍNEZ, M.M.O., GÓMEZ, A.L.B. Epidemia silente del siglo XXI. Resistencia microbiana a los antibióticos. **Medimay**, [S.I.], v. 26, n. 2, p. 233-247, ago. 2019.

MASUNGA GS, Andresen Ø, Taylor JE, Dhillon SS. 2006. Elephant dung decomposition and coprophilous fungi in two habitats of semi-arid Botswana. **Mycological Research** 110: 1214-1226.

MATUSZEWSKA, Marta *et al.* Stable antibiotic resistance and rapid human adaptation in livestock-associated MRSA. **Elife**, v. 11, p. e74819, 2022.

MAYANDI, Venkatesh *et al.* Rational substitution of ϵ -lysine for α -lysine enhances the cell and membrane selectivity of pore-forming melittin. **Journal of Medicinal Chemistry**, v. 63, n. 7, p. 3522-3537, 2020.

MCCARTHY, Hannah *et al.* Methicillin resistance and the biofilm phenotype in *Staphylococcus aureus*. **Frontiers in cellular and infection microbiology**, v. 5, p. 1, 2015.

MELO, Roger Fagner Ribeiro. **Fungos Coprófilos de Pernambuco**. 2015.

MICHELIN DC, MORESCHI PE, LIMA AC, NASCIMENTO GGF, PAGANELLI MO, CHAUD MV 2005. Avaliação da atividade antimicrobiana de extratos vegetais. **Rev Bras Farmacogn** 15: 316-320

MOGHALLES M, al-bader S. Isolamento e identificação de fungos de esterco animal em Tamar-lêmen e estimativa da atividade antagônica de *Papulospora* sp. contra *Fusarium oxysporum*. **Iemenita J Agric Vet Sci**. 2014; 1(2):22-26.

MOREIRA, Leila Beltrami. Princípios para uso racional de antimicrobianos. **Rev. AMRIGS**, v. 48, n. 2, p. 118–120, 2004.

MOREIRA, M. G. Diversidade e atividade antimicrobiana de fungos endofíticos associados à *Araucaria angustifolia* (Bertol.) O., Kuntze. 2013. 71f. Dissertação (Mestrado em Biotecnologia) - Universidade Federal de Ouro Preto, Ouro Preto, 2013.

MOREIRA, Mirna Giselle. Diversidade e atividade antimicrobiana de fungos endofíticos associados à *Araucaria angustifolia* (Bertol.) O., Kuntze. 2013.

MORO, Fernando *et al.* Efficacy of cyclosporine 0.05% for preventing endothelial loss in corneal transplant. **Revista Brasileira de Oftalmologia**, v. 66, p. 321-326, 2007.

MORRISON, Donald *et al.* DNA banding pattern polymorphism in vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* and criteria for defining strains. **Journal of clinical microbiology**, v. 37, n. 4, p. 1084-1091, 1999.

MOSQUITO, Susan *et al.* Molecular mechanisms of antibiotic resistance in *Escherichia coli*-associated diarrhea. **Revista peruana de medicina experimental y salud publica**, v. 28, n. 4, p. 648-656, 2011. Disponível em: <https://europepmc.org/article/med/22241263>. Acesso em 31 jan. 2024.

MOTA LM, Vilar FC, Dias LBA, Nunes TF, Moriguti JC. Uso racional de antimicrobianos. **Medicina (Ribeirão Preto)**. 2010;43(2):164-72

MOUBARECK, Carole; HAMMOUDI HALAT, Dalal. Insights into *Acinetobacter baumannii*: a review of microbiological, virulence, and resistance traits in a threatening nosocomial pathogen. **Antibiotics**, v. 9, n. 3, p. 119, 2020.

MUDUR, Sanjay V.; GLOER, James B.; WICKLOW, Donald T. Sporminarins A and B: antifungal metabolites from a fungicolous isolate of *Sporormiella minimoides*. **The Journal of antibiotics**, v. 59, n. 8, p. 500-506, 2006.

MUELLER, Gregory M.; SCHMIT, John Paul. Fungal biodiversity: what do we know? What can we predict?. **Biodiversity and conservation**, v. 16, p. 1-5, 2007.

MUMPUNI, Aris; AMURWANTO, Adi; WAHYONO, Daniel Joko. **Molecular identification of coprophilous microfungi from Banyumas District, Central Java, Indonesia**. Biodiversitas Journal of Biological Diversity, v. 22, n. 3, 2021.

MURRAY, Barbara E. The life and times of the *Enterococcus*. **Clinical microbiology reviews**, v. 3, n. 1, p. 46-65, 1990.

MURRAY, Christopher JL *et al.* Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. **The lancet**, v. 399, n. 10325, p. 629-655, 2022.

NAGANO, Rie *et al.* Carbapenem derivatives as potential inhibitors of various β -

lactamases, including class B metallo- β -lactamases. **Antimicrobial agents and chemotherapy**, v. 43, n. 10, p. 2497-2503, 1999.

NASCIMENTO ED. Resistência Bacteriana em reservatórios do semiárido brasileiro: caracterização, ações para vigilância ambiental, prevenção e educação em saúde. **Tese (Doutorado em Desenvolvimento e Meio Ambiente)**- Centro de Biociências.Universidade Federal do Rio Grande do Norte, Natal,2016.

NATARO, James P.; KAPER, James B. Diarrheagenic escherichia coli. **Clinical microbiology reviews**, v. 11, n. 1, p. 142-201, 1998.

NELSON, John Howard. Production of blue cheese flavor via submerged fermentation by *Penicillium roqueforti*. **Journal of Agricultural and Food Chemistry**, v. 18, n. 4, p. 567-569, 1970.

NEWMAN, David J.; CRAGG, Gordon M. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. **Journal of natural products**, v. 75, n. 3, p. 311-335, 2012.

NIGAM, Poonam. Production of bioactive secondary metabolites. **Biotechnology for Agro-Industrial Residues Utilisation: Utilisation of Agro-Residues**, p. 129-145, 2009.

NIKAIDO, Hiroshi; VAARA, Marti. Molecular basis of bacterial outer membrane permeability. **Microbiological reviews**, v. 49, n. 1, p. 1-32, 1985.

NOGUEIRA, Hadison Santos *et al.* Antibacterianos: principais classes, mecanismos de ação e resistência. **Revista unimontes científica**, v. 18, n. 2, p. 96-108, 2016.

NOVARETTI, MCZ., AQUINO, S., & PISCOPO, MR. Controle de Vendas de Antibioticos no Brasil: analise do efeito dos atos regulatórios no uso abusivo pelos consumidores. **Revista Acadêmica São Marcos**.V.4, n.2, p.25- 39, jul/dez.,2014

NOWROUSIAN, Minou *et al.* De novo assembly of a 40 Mb eukaryotic genome from short sequence reads: *Sordaria macrospora*, a model organism for fungal morphogenesis. **PLoS genetics**, v. 6, n. 4, p. e1000891, 2010.

O'DONNELL, Kerry *et al.* Multiple evolutionary origins of the fungus causing Panama disease of banana: concordant evidence from nuclear and mitochondrial gene genealogies. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 95, n. 5, p. 2044-2049, 1998.

O'NEILL, J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations. **Apo.org.au**, 19 maio. 2016. Disponível em: <<https://apo.org.au/node/63983>>. Acesso em: 3 jun. 2024.

OLIVEIRA RAG, Lima EO, Vieira WL, Freire KRL, Trajano VN, Lima, IO, Souza EL, Toledo MS, Silva-Filho RN 2006. Estudo da interferência de óleos essenciais sobre a

atividade de alguns antibióticos usados na clínica. **Rev Bras Farmacogn** 16: 77-82.

OLIVEIRA, A. C.; SILVA, R. S. Desafios do Cuidar em Saúde Frente à Resistência Bacteriana: Uma Revisão. **Revista Eletrônica de Enfermagem**, n. 10, v. 1, p. 189-197, 2008.

OLIVEIRA, Karen Kelly Carvalho. **Atividade antibacteriana de recursos naturais contra *Staphylococcus aureus***. 2019.

PALOU, Joan *et al.* Etiology and sensitivity of uropathogens identified in uncomplicated lower urinary tract infections in women (ARESC Study): implications on empiric therapy. **Medicina Clinica**, v. 136, n. 1, p. 1-7, 2011.

PANKEY, G., Sabath, L. (2013). Clinical relevance of bacteriostatic versus bactericidal mechanisms of action in the treatment of Gram positives bacterial infections. **Oxford Journals**, 38, 864-865.

PAPHITOU, Niki I. Antimicrobial resistance: action to combat the rising microbial challenges. **International journal of antimicrobial agents**, v. 42, p. S25-S28, 2013.

PARADELLA, Thaís Cachuté; KOGA ITO, Cristiane Yumi; JORGE, Antonio Olavo Cardoso. Enterococcus faecalis: considerações clínicas e microbiológicas. **Revista de Odontologia da UNESP**, v. 36, n. 2, p. 163-168, 2013.

PEDROTTI, L.; OLIVEIRA, G.; IANZER, D. *et al.* Uso de antibióticos: novas regras visam o controle do uso de antibióticos. Secretaria de Saúde de Passo Fundo, Coordenadoria de vigilância em saúde, **Boletim epidemiológico** - Rio Grande do Sul, 2011

PELEG, Anton Y.; SEIFERT, Harald; PATERSON, David L. Acinetobacter baumannii: emergence of a successful pathogen. **Clinical microbiology reviews**, v. 21, n. 3, p. 538-582, 2008.

PERRONE, Giancarlo *et al.* Biodiversity of Aspergillus species in some important agricultural products. **Studies in mycology**, v. 59, n. 1, p. 53-66, 2007.

PETERSON, Robyn; GRINYER, Jasmine; NEVALAINEN, Helena. Secretome of the coprophilous fungus Doratomyces stemonitis C8, isolated from koala feces. **Applied and environmental microbiology**, v. 77, n. 11, p. 3793-3801, 2011.

PETTI, Cathy A. **Interpretive criteria for identification of bacteria and fungi by DNA target sequencing**. 2008.

PIASAI O, MANOCH L. Ascomycetes coprófilos do santuário de vida selvagem de Phu Luang e do parque nacional Khao Yai na Tailândia. **Agricultura e Recursos Naturais**. 2009; 43(5):34-40.

PINTO, Angelo C. *et al.* Produtos naturais: atualidade, desafios e perspectivas. **Química**

nova, v. 25, p. 45-61, 2002.

PIONTELLI, E.; SANTA-MARIA, M. Alicia Toro; CARETTA, Gi. Coprophilous fungi of the horse. **Mycopathologia**, v. 74, p. 89-105, 1981.

PITTET, Didier. Infection control and quality health care in the new millenium. **American journal of infection control**, v. 33, n. 5, p. 258-267, 2005.

PRADA, I. *et al.* Influence of microbiology on endodontic failure. **Literature review**. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 1 jan. 2019. p. e364–e372. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31041915/>>. Acesso em: 1 mar. 2024.

PUBLIC HEALTH ENGLAND. Enterococcus species and glycopeptide-resistant enterococci (GRE). **GOV.UK**, 21 jul. 2008. Disponível em: <<https://www.gov.uk/guidance/enterococcus-species-and-glycopeptide-resistant-enterococci-gre>>. Acesso em: 3 jun. 2024.

RAMIREZ JORGE H. **Antibióticos (1): Generalidades** | Antibacterianos de pared celular: betalactámicos, vancomicina, otros. 13 nov. 2014. Disponível em: <https://figshare.com/articles/presentation/Antibioticos_1_Generalidades_Antibacterianos_de_pared_celular_betalactamicos_vancomicina_otros_/1239068>. Acesso em: 3 mar. 2024

RANČIĆ, Ana *et al.* Isolation and structural elucidation of two secondary metabolites from the filamentous fungus *Penicillium ochrochloron* with antimicrobial activity. **Environmental Toxicology and Pharmacology**, v. 22, n. 1, p. 80-84, 2006.

REINO, José Luis *et al.* Secondary metabolites from species of the biocontrol agent *Trichoderma*. **Phytochemistry Reviews**, v. 7, p. 89-123, 2008.

REN, Lu *et al.* Antibacterial and antioxidant activities of aqueous extracts of eight edible mushrooms. **Bioactive carbohydrates and dietary fibre**, v. 3, n. 2, p. 41-51, 2014.

RESENDE, J. A.; FREITAS, R. B.; MENDONÇA, B. G; ANTONIO, T.; FORTUNATO, R. S.; OLIVEIRA, M. A. C. A. Infecções do Trato Urinário de origem hospitalar e comunitária: revisão dos principais micro-organismos causadores e perfil de susceptibilidade. **Rev. Científica Fagoc Saúde.**, v.1, p.55, 2016.

RICHARDSON, M.J. 2001a. Diversity and occurrence of coprophilous fungi. **Mycological Research** 105(4): 387-402.

RICHARDSON, M.J. 2001b. **Coprophilous Fungi from Brazil**. **Brazilian archives of biology and technology** 44 (3): 283-289.

RIDDELL, Roland W. Permanent stained mycological preparations obtained by slide

culture. **mycologia**, v. 42, n. 2, p. 265-270, 1950.

ROMANIUK, Joseph AH; CEGELSKI, Lynette. Bacterial cell wall composition and the influence of antibiotics by cell-wall and whole-cell NMR. **Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences**, v. 370, n. 1679, p. 20150024, 2015.

ROSA, Luiz Henrique *et al.* Endophytic fungi community associated with the dicotyledonous plant *Colobanthus quitensis* (Kunth) Bartl.(Caryophyllaceae) in Antarctica. **FEMS Microbiology Ecology**, v. 73, n. 1, p. 178-189, 2010.

ROY, Rupak *et al.* Postcataract surgery endophthalmitis caused by *Acinetobacter lwoffii*. **Middle East African Journal of Ophthalmology**, v. 22, n. 2, p. 253-254, 2015.

SADYKOVA, V. S. *et al.* Antimicrobial activity of fungi strains of *Trichoderma* from middle siberia. **Applied Biochemistry and Microbiology**, v. 51, n. 3, p. 355-361, 2015.

SAHA, A.; DAS, R.; DASGUPTA, M.; DUTTA, S.; HAQUE, G.; MITRA, A. K. Isolation and Characterization of Multi Drug Resistant Pathogen from Soil Samples Collected From Hospital Disposal Site. **Journal of Environmental Science, Toxicology and Food Technology**, v. 8, ed. 5, ver. 4, p. 74-80, 2014.

SALMINEN, S.; VON WRIGHT, A.; OUWEHAND, A., eds. **Lactic acid bacteria: microbiological and functional aspects**. 3rd. ed. New York: Marcel Dekker, 2004. 633p.

SAMSON, Robert A. *et al.* Phylogeny, identification and nomenclature of the genus *Aspergillus*. **Studies in mycology**, v. 78, n. 1, p. 141-173, 2014.

SÁNCHEZ GAVILANES, Lissette Katherine. **Análisis de secuencias de genoma completo de *Escherichia coli* aisladas de vegetales y comida callejera de Ecuador**. 2023. Trabalho de Conclusão de Curso. Universidad Técnica de Ambato. Facultad de Ciencia e Ingeniería en Alimentos y Biotecnología. Carrera de Biotecnología. Disponible en: <https://repositorio.uta.edu.ec/jspui/handle/123456789/37956>. Acesso em 03 mai de 2024

SÁNCHEZ-FERNÁNDEZ, Rosa Elvira *et al.* Hongos endófitos: fuente potencial de metabolitos secundarios bioactivos con utilidad en agricultura y medicina. **TIP Revista especializada en Ciencias Químico-Biológicas**, v. 16, n. 2, p. 132-146, 2013.

SANTANA, R. S., VIANA, A. D. C., SANTIAGO, J. D. S., MENEZES, M. S., Lobo, I. M. F., & Marcellini, P. S. (2014). Consequências do uso excessivo de antimicrobianos no pós-operatório: o contexto de um hospital público. **Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões**, 41, 149-154.

SANTOS, André Luis dos *et al.* Staphylococcus aureus: visitando uma cepa de importância hospitalar. **Jornal Brasileiro de Patologia e Medicina Laboratorial**, v. 43, p. 413-423, 2007.

SANTOS, N. Q. A resistência Bacteriana no Contexto da Infecção Hospitalar. **Texto Contexto Enferm.**, v.13, n.esp, p.64-70, fev. 2004.

SARAVANA KUMAR, Pachaiyappan *et al.* In vitro antimicrobial, antioxidant and cytotoxic properties of Streptomyces lavendulae strain SCA5. **BMC microbiology**, v. 14, p. 1-12, 2014.

SARKAR, Anindita *et al.* Differential expression of silent polyketide biosynthesis gene clusters in chemostat cultures of Aspergillus nidulans. **Journal of biotechnology**, v. 160, n. 1-2, p. 64-71, 2012.

SARROCCO, Sabrina. Dung-inhabiting fungi: a potential reservoir of novel secondary metabolites for the control of plant pathogens. **Pest management science**, v. 72, n. 4, p. 643-652, 2016.

SCHERRER, Rene; GERHARDT, Philipp. Molecular sieving by the Bacillus megaterium cell wall and protoplast. **Journal of Bacteriology**, v. 107, n. 3, p. 718-735, 1971.

SHAPIRO, S.; MEIER, A.; GUGGENHEIM, B. The antimicrobial activity of essential oils and essential oil components towards oral bacteria. **Oral microbiology and immunology**, v. 9, n. 4, p. 202-208, 1994.

SHARMA, Garima *et al.* Pseudomonas aeruginosa biofilm: potential therapeutic targets. **Biologicals**, v. 42, n. 1, p. 1-7, 2014.

SHEARER, C. A. Fungal competition. **Canadian Journal of Botany**, v. 73, n. S1, p. 1259-1264, 1995.

SHIN, Bora; PARK, Woojun. Antibiotic resistance of pathogenic Acinetobacter species and emerging combination therapy. **Journal of Microbiology**, v. 55, p. 837-849, 2017.

SIEVERT, Dawn M. *et al.* National Healthcare Safety Network (NHSN) Team and Participating NHSN Facilities. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v. 34, n. 1, p. 1-14, 2013.

SILVA, D.N.R.; GALATO, D.; ALANO, G.M. Análise do conhecimento e opinião da população sobre a atual regulamentação para a venda de antibióticos no Brasil. **Cadernos Acadêmicos**, Palhoça, SC, v. 4, n. 2, 2012

SILVEIRA, Gustavo Pozza *et al.* Estratégias utilizadas no combate a resistência bacteriana. **Química Nova**, v. 29, p. 844-855, 2006.

SILVESTRE, F. **Atividade das paredes celulares das bactérias Gram-positivo e negativa**. Meusite 1, 30 mar. 2020. Disponível em:

<<https://grupobioblog.wixsite.com/blogtenebroso/post/atividade-bact%C3%A9rias-gram-positivo-e-negativo>>. Acesso em: 3 mar. 2024.

SINGH, N.,WEBSTER, J. (1973). Antagonism between *Stilbella erythrocephala* and other coprophilous fungi. **Transactions of the British Mycological Society** 61(3): 411-624.

SINGH, Sheo B.; PELAEZ, Fernando. Biodiversity, chemical diversity and drug discovery. **Natural compounds as drugs volume I**, p. 141-174, 2008.

SKARIYACHAN, Sinosh *et al.* Recent perspectives on the virulent factors and treatment options for multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. **Critical reviews in microbiology**, v. 45, n. 3, p. 315-333, 2019.

SOARES GMS, FIGUEIREDO LC, FAVERI M, CORTELLI SC, DUARTE PM, FERES M. Mechanisms of action of systemic antibiotics used in periodontal treatment and mechanisms of bacterial resistance to these drugs. **J Applied Oral Sci.** 2012;20(3):295-309.

SOJKA, W.J. Enteric diseases in newborn piglets, calves and lambs due to *Escherichia coli* infection. **Vet. Bull.**, v. 41, p.509-522, 1971

SOMAN, Ashish G. *et al.* Sporovexins A– C and a New Preussomerin Analog: Antibacterial and Antifungal Metabolites from the Coprophilous Fungus *Sporormiella vexans*. **Journal of Natural products**, v. 62, n. 4, p. 659-661, 1999.

SUAYA, Jose A. *et al.* Incidence and cost of hospitalizations associated with *Staphylococcus aureus* skin and soft tissue infections in the United States from 2001 through 2009. **BMC infectious diseases**, v. 14, p. 1-8, 2014.

SUSSMAN, A. S. & HALVORSON, H. O. (1966). Spores: Their Dormancy and Germination, p. 345. **Harper and Row**: New York and London.

TAKAHASHI, Jacqueline Aparecida *et al.* Fungos filamentosos e química: velhos conhecidos, novos aliados. **Revista virtual de química**, 2018.

TAVARES, W. **Manual de Antibióticos e Quimioterápicos Antiinfeciosos**. Atheneu, 2a edição, São Paulo, 1996.

THAKURIA, Bhaskar; LAHON, KingShuK. The beta lactam antibiotics as an empirical therapy in a developing country: an update on their current status and recommendations to counter the resistance against them. **Journal of clinical and diagnostic research: JCDR**, v. 7, n. 6, p. 1207, 2013.

THEURETZBACHER, Ursula. Future antibiotics scenarios: is the tide starting to turn?. **International journal of antimicrobial agents**, v. 34, n. 1, p. 15-20, 2009.

THILAGAM, Lakshmi; NAYAK, B. K.; NANDA, Anima. Isolation and enumeration of saprophytic and coprophilous fungi from country cow dung. **Journal of Chemical and Pharmaceutical Research**, v. 7, n. 11, p. 474-477, 2015.

THOM, C. **Fungi in cheese ripening: Camembert and Roquefort**. U.S. Department of Agriculture, Bureau of Animal Industry - Bulletin., v. 82, p. 1- 39, 1906.

TIJERINO, A. *et al.* Overexpression of the trichodiene synthase gene tri5 increases trichodermin production and antimicrobial activity in *Trichoderma brevicompactum*. *Fungal genetics and Biology*, v. 48, n. 3, p. 285-296, 2011

TRABULSI, L. R.; ALTERTHUM, F. **Microbiologia**. Bvsalud.org, 2024. p. 760–760.

VAZQUEZ, Vanessa *et al.* Fibrinogen is a ligand for the *Staphylococcus aureus* microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules (MSCRAMM) bone sialoprotein-binding protein (Bbp). **Journal of Biological Chemistry**, v. 286, n. 34, p. 29797-29805, 2011.

VENTOLA, C Lee. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. P & T : a peer-reviewed. **Journal for Formulary Management**, v. 40, n. 4, p. 277–83, 2015.

VIEIRA, PRISCILA BRAGA; PICOLI, Simone Ulrich. *Acinetobacter baumannii* multirresistente: aspectos clínicos e epidemiológicos. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, v. 19, n. 2, p. 151-156, 2015.

VIEIRA, Regine Helena Silva dos Fernandes *et al.* Microbiologia, higiene e qualidade do pescado: teoria e prática. In: **Microbiologia, higiene e qualidade do pescado: teoria e prática**. 2004. p. 380-380.

VILA, Jordi; MARTÍ, Sara; SANCHEZ-CÉSPEDES, Javier. Porins, efflux pumps and multidrug resistance in *Acinetobacter baumannii*. **Journal of antimicrobial chemotherapy**, v. 59, n. 6, p. 1210-1215, 2007.

WALDVOGEL, F. A. Gram-positive cocci. **Principles and practice of infectious diseases, 5th ed.** Churchill Livingstone, Philadelphia, Pa, p. 2069-2092, 2000.

Disponível em:

<<https://www.scrip.org/reference/referencespapers?referenceid=1754554>>. Acesso em: 2 abr. 2024.

WANG, Hui-juan *et al.* Anserinones A and B: new antifungal and antibacterial benzoquinones from the coprophilous fungus *Podospira anserina*. **Journal of natural products**, v. 60, n. 6, p. 629-631, 1997.

WANG, Weiyi *et al.* Cytotoxic and antibacterial compounds from the coral-derived fungus *Aspergillus tritici* SP2-8-1. **Marine Drugs**, v. 15, n. 11, p. 348, 2017.

WANG, Yong *et al.* Appenolides AC: three new antifungal furanones from the coprophilous fungus *Podospira appendiculata*. **Journal of natural products**, v. 56, n. 3,

p. 341-344, 1993.

WANNMACHER, L. **Uso indiscriminado de antibióticos e resistência microbiana: Uma guerra perdida?** 2004. Disponível em: http://www.gruponitro.com.br/atendimento-aprofissionais/%23/pdfs/artigos/farmacologia/lenita_wanmacher.pdf. Acessado em: 03 de fev. 2023.

WEBER, Holly A.; BAENZIGER, Norman C.; GLOER, James B. Podospurin A: A novel antifungal metabolite from the coprophilous fungus *Podospira decipiens* (Wint.) Niessl. **The Journal of Organic Chemistry**, v. 53, n. 19, p. 4567-4569, 1988.

WEBER, Roland WS *et al.* Production of sordarin and related metabolites by the coprophilous fungus *Podospira pleiospora* in submerged culture and in its natural substrate. **Mycological research**, v. 109, n. 5, p. 619-626, 2005.

WHITE, Thomas J. *et al.* **Amplification and direct sequencing of fungal ribosomal RNA genes for phylogenetics.** PCR protocols: a guide to methods and applications, v. 18, n. 1, p. 315-322, 1990

WHYTE, Authrine C. *et al.* Cercophorins A– C: Novel antifungal and cytotoxic metabolites from the coprophilous fungus *Cercophora areolata*. **Journal of natural products**, v. 59, n. 8, p. 765-769, 1996.

WICKLOW, D. T. The coprophilous fungal community: an experimental system. **Mycology series (USA)**, v. 9, 1992.

WICKLOW, D.T. and HIRSCHFIELD, B.J., 1979a. Competitive hierarchy in post-fire ascomycetes. **Mycologia**, 71: 47-54.

WICKLOW, Donald T. The coprophilous fungal community: a mycological system for examining ecological ideas. **Mycology series**, v. 2, 1981.

WILKINS, W. H.; HARRIS, G. C. M. Investigation into the production of bacteriostatic substances by fungi. I. Preliminary examination of 100 fungal species. **British Journal of Experimental Pathology**, v. 23, n. 4, p. 166, 1942.

WISPLINGHOFF, H. *et al.* Resistance to disinfectants in epidemiologically defined clinical isolates of *Acinetobacter baumannii*. **Journal of hospital infection**, v. 66, n. 2, p. 174-181, 2007.

WOOD, S.N., COOKE, R. C. (1986) Effect of *Piptocephalis* species on growth and sporulation of *Pilaira anomala*. **Transactions of the British Mycological Society** 86: 672 - 674.

WOOD, S.N., COOKE, S.N. (1984). Use of semi-natural resource units in experimental studies on coprophilous fungi. **Transactions of the British Mycological Society**, 83: 337-374.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Antimicrobial Resistance: Global Report on Surveillance**; WHO: Geneva, Switzerland, 2014.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Global antimicrobial resistance surveillance system (GLASS) report 2016–2017. 2018. Disponível em: <https://www.who.int/glass/resources/publications/early-implementation-report-2016-2017/en/>. Acesso em: 28 abr. 2024.

XU, W. *et al.* Fungal diversity study in the deep sea sediments of three oceans by culture-dependent approach. **J. Appl. Oceanogr**, v. 34, p. 103-110, 2015.

YADAV, V. *et al.* Investigations on anti-Aspergillus properties of bacterial products. **Letters in applied microbiology**, v. 41, n. 4, p. 309-314, 2005.

YANG, Hee Jin *et al.* Antifungal activity of nano and micro charcoal particle polymers against *Paecilomyces variotii*, *Trichoderma virens* and *Chaetomium globosum*. **New biotechnology**, v. 33, n. 1, p. 55-60, 2016.

YIN, Yalin *et al.* Genome-wide transcriptome and proteome analysis on different developmental stages of *Cordyceps militaris*. **PloS one**, v. 7, n. 12, p. e51853, 2012.

ZHEN, X. *et al.* Clinical and economic impact of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: a multicentre study in China. **Scientific reports**, 3 mar. 2020. v. 10, n. 1. Disponível em: <<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32127606/>>. Acesso em: 1 jun. 2024.

ZIMERMAN, Ricardo Ariel. Uso indiscriminado de antimicrobianos e resistência microbiana. **Brasília, DF: OPAS Brasil**, Brasília, p. 1-12, 2010.